



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104427929 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 18

(21) 申请号 201380037637. 1

J · H · 彼得曼 B · B · 托马斯

(22) 申请日 2013. 05. 15

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

(30) 优先权数据

代理人 王小东

61/647, 272 2012. 05. 15 US

PCT/US2012/067041 2012. 11. 29 US

13/844, 450 2013. 03. 15 US

13/844, 527 2013. 03. 15 US

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 01. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/041252 2013. 05. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/173524 EN 2013. 11. 21

(71) 申请人 维尔斯塔特诊断公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 R · A · 库克 S · 曹 C · Q · 戴维斯

K · E · 多尔西 J · C · 哈利

J · 利兰 R · K · 马蒂克彦 S · 奥滕

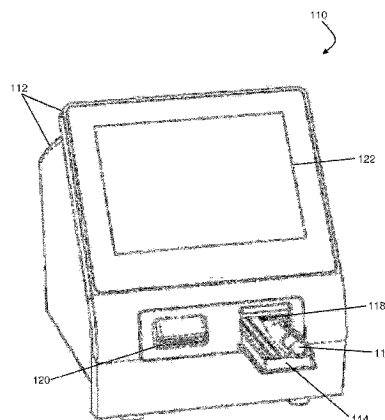
权利要求书10页 说明书63页 附图67页

(54) 发明名称

包括仪器以及料盒的临床诊断系统

(57) 摘要

在此处公开的实施例中,提供了诊断系统,其具有料盒,料盒包括至少一个针、至少一个储罐、至少一个流体密封件以及流体通路的至少一个流体通道,其中,所述料盒构造为存储至少一个试剂和至少一个废物材料在所述料盒上。所述诊断系统设置成还具有诊断仪器,诊断仪器包括所述流体通路、电化学发光(ECL)检测系统以及泵,其中,所述流体通路开始以及结束于所述料盒中,并且在流体地连接所述诊断仪器和所述料盒的通路中具有基本单个流动方向。



1. 一种诊断系统,包括:

料盒,其包括至少一个针、至少一个储罐、至少一个流体密封件以及流体通路的至少一个流体通道,其中,所述料盒构造为存储至少一个试剂和至少一个废物材料在所述料盒上;以及

诊断仪器,其包括所述流体通路、电化学发光 (ECL) 检测系统以及泵,其中,所述流体通路开始以及结束于所述料盒中,并且在流体地连接所述诊断仪器和所述料盒的通路中具有基本单个流动方向。

2. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,所述料盒进一步包括:

主体以及盖件,其中,所述主体和所述盖件匹配于一起;

样本收集管安装件,其将样本收集管稳固至所述料盒,其中,所述样本收集管安装件包括所述至少一个针以接合所述样本收集管并且形成所述料盒和所述样本收集管之间的流体连接;

过滤模块,其流体连通所述样本收集管安装件;

样本缓存器,其流体连通所述过滤模块;

至少一个试剂处理站,其由所述主体形成;

多层流体密封件,其建立所述至少一个试剂处理站的液体以及气密密封,并且建立与所述诊断系统中的所述诊断仪器的至少一个探针的流体连接;

所述至少一个流体通道由所述主体形成并且由底部密封件密封,其中,所述底部密封件限定所述流体通道的体积的一部分。

3. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,所述诊断仪器进一步包括:

非 ECL 检测系统;

第一探针,其通过所述流体通路流体地连接至所述非 ECL 检测系统;

所述 ECL 检测系统,其通过所述流体通路流体地连接至所述非 ECL 检测系统;

所述泵,其通过所述流体通路流体地连接至所述 ECL 检测系统,以及通过所述流体通路流体地连接至废物探针;以及

运动组件,其具有机械连接至所述第一探针以及废物探针的两个轴线。

4. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所述至少一个探针包括第一探针以及废物探针,并且其中,所述流体通路包括接合所述料盒的第一探针以及接合所述料盒的废物探针。

5. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所述至少一个储罐包括第一储罐以及废物储罐。

6. 根据权利要求 5 所述的诊断系统,其中,所述第一储罐和所述废物储罐是同一储罐。

7. 根据权利要求 5 所述的诊断系统,其中,所述第一储罐和所述废物储罐是不同的储罐。

8. 根据权利要求 5 所述的诊断系统,其中,在所述第一储罐清空之后,所述第一储罐用作所述废物储罐。

9. 根据权利要求 4 所述的诊断系统,其中,所述第一探针流体地连接至所述料盒的第一储罐。

10. 根据权利要求 9 所述的诊断系统,其中,所述第一储罐包含诊断试剂。

11. 根据权利要求 4 所述的诊断系统,其中,所述废物探针流体地连接至所述料盒的废物储罐。

12. 根据权利要求 11 所述的诊断系统,其中,所述废物储罐接收废物材料。

13. 根据权利要求 12 所述的诊断系统,其中,所述废物材料包括经处理的试剂、血滤液以及经处理的血浆中的至少一种。

14. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所述流体通路具有的直径等于所述至少一个探针的直径。

15. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所述基本单个流动方向降低了诊断测试之间的潜在感染,使得诊断测试之间基本不存在可检测到的感染。

16. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所述基本单个流动方向防止所述诊断系统所使用的不同料盒之间的感染,使得不同料盒的诊断测试之间基本不存在可检测到的感染。

17. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,流体从第一储罐顺序流动至第一探针、非 ECL 检测系统、所述 ECL 检测系统,通过所述泵到达废物探针并且到达废物储罐,以上每个通过所述流体通路流体地连接。

18. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,至少一个试剂和至少一个废物材料存储在所述料盒上。

19. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,至少一个试剂和至少一个废物材料存储在所述料盒上而不是存储在所述诊断仪器中。

20. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,样本不存储在所述诊断仪器上。

21. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,流体不存储在所述诊断仪器上。

22. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,试剂不存储在所述诊断仪器上。

23. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所有流体存储在所述料盒上。

24. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所有试剂存储在所述料盒上。

25. 根据权利要求 1 所述的诊断系统,其中,所述 ECL 检测模块包括:

外壳,其具有顶部以及基容器,其中,所述基容器的表面是平坦的并且形成作业表面,所述顶部附接至所述基容器,所述基容器充当所述外壳的底部从而形成精确高度的腔室;

测量包含区域,其由第一电极表面、第二电极表面和第一垫圈切口定界,其中,所述第一电极和所述第二电极堆叠以及由所述第一垫圈分隔,以及

其中,所述基容器支撑所述第一电极,所述第一垫圈具有压缩厚度,并且所述电极/垫圈堆叠安置在所述腔室中以创建所述第一和第二电极表面之间的精确的预定分隔间隙;

透明窗口,位于所述第二电极的至少一个切口中以利于 ECL 检测,其中,所述第二电极的所述至少一个切口中的至少一个入口端口和至少一个出口端口将流体传输输入和传输输出所述测量包含区域;以及

不透明外壳,其围绕所述 ECL 模块以排除环境光。

26. 一种在诊断系统中执行诊断测试的方法,包括:

将样本引入料盒;

将所述料盒引入诊断仪器;

将所述样本与至少一个试剂混合以形成可检测复合体,其中,所述至少一个试剂存储

在所述料盒上；

用所述诊断仪器中的电化学发光 (ECL) 检测装置来分析所述可检测复合体；
通过所述诊断仪器上的用户界面来提供检测结果。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,进一步包括：

用所述诊断仪器中的恒温箱对所述料盒内的样本－试剂混合物进行保温。

28. 根据权利要求 26 所述的方法,进一步包括：

清洗样本－试剂混合物以获得可检测复合体。

29. 根据权利要求 26 所述的方法,进一步包括通过如下方式提供所述料盒：

提供主体以及盖件,其中,所述主体和所述盖件匹配于一起；

提供样本收集管安装件,其将样本收集管稳固至所述料盒,其中,所述样本收集管安装件提供了至少一个针以接合所述样本收集管并且形成所述料盒和所述样本收集管之间的流体连接；

提供样本收集管至所述样本收集管安装件；

提供过滤模块,其流体连通所述样本收集管安装件；

提供样本缓存器；

提供多层流体密封件,其建立所述至少一个试剂处理站的液体以及气密密封,并且建立与所述诊断系统中的所述诊断仪器的至少一个探针的流体连接；以及

提供至少一个流体通道,其由所述主体形成并且由底部密封件密封,其中,所述底部密封件限定所述流体通道的体积的一部分。

30. 根据权利要求 26 所述的方法,所述诊断仪器进一步包括：

提供非 ECL 检测系统；

提供第一探针,其通过所述流体通路流体地连接至所述非 ECL 检测系统；

通过所述流体通路将所述 ECL 检测系统流体地连接至所述非 ECL 检测系统；

通过所述流体通路将所述泵流体地连接至所述 ECL 检测系统,以及通过所述流体通路将所述泵流体地连接至废物探针；以及

将具有两个轴线的运动组件连接至第一探针以及废物探针。

31. 根据权利要求 29 所述的方法,进一步包括：

提供料盒试验复制区,其具有基础通道、辅助通道和至少一个接收通道,每个所述通道在用于等分所述样本的所述主体内流体连通,其中,所述料盒试验复制区构造为用于处理所述样本和所述至少一个试剂,其中,所述至少一个接收通道构造为配合所述诊断仪器的光学传感器以及进一步包括：

保温区域,用于所述诊断仪器的恒温箱；

珠子捕获区域,用于所述诊断仪器的磁体；

至少一个储罐,用于存储所述至少一个试剂,其中,至少一个截面积差存在于所述至少一个储罐和所述接收通道之间。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中,所述至少一个试剂是冻干球。

33. 根据权利要求 26 所述的方法,其中,所述至少一个试剂包括以下至少一个：珠子、冻干球、缓冲物、可检测标签。

34. 根据权利要求 26 所述的方法,其中,将样本引入料盒包括：

将来自患者的样本收集于样本收集管中；

将包含样本的所述样本收集管定位在所述料盒的框架件上，所述框架件具有：

料盒的至少一个结构构件；

至少两个针，当所述至少两个针刺穿所述样本收集管的隔膜时，建立所述料盒和所述样本收集管之间的流体连接，其中，所述框架件将所述样本收集管引导到适当位置使得所述样本收集管与水平面间的角度范围为大约小于 90 度至大约 0 度；

将气体引入所述两个针之一中，所述气体引起所述样本的位移，其中，移动的血从所述样本收集管流动通过所述第二针。

35. 根据权利要求 31 所述的方法，进一步包括分割所述料盒内的所述样本，其中，所述分割包括：

将样本的第一体积从所述样本储罐抽吸到所述料盒的所述基础通道中，其中，所述基础通道填充到由所述诊断仪器的光学传感器检测的预定体积；

从所述样本储罐将未用来填充所述基础通道的任何剩余样本清空至辅助通道，使用所述诊断仪器的光学传感器检测气液边界；

将样本的第二体积从所述基础通道抽吸到所述至少一个接收通道中，其中，所述第二体积是预定体积，

其中，重复所述处理，直到每个接收通道保持所述样本的第二体积，以及

其中，每个这些步骤是独立于泵准确度来执行的。

36. 根据权利要求 31 所述的方法，其中，将所述样本与至少一个试剂混合包括：

移动所述流体通道内的所述样本，直到所述光学传感器检测到所述样本的气液过渡，其中，所述流体通道流体地连接至所述泵；

将所述样本进一步抽吸到包含所述至少一个试剂的井中，以及将所述至少一个试剂与样本再水合，其中，所述井流体地连接至所述泵；以及

将所述样本与所述至少一个试剂混合，直到通过用来回的泵运动将样本 - 试剂混合物在流体通道中来回移动以及引起样本 - 试剂混物流过所述至少一个流体通道和所述井之间的所述至少一个截面积差，使得样本 - 试剂混合物是基本均质的。

37. 根据权利要求 26 所述的方法，进一步包括用所述诊断仪器中的恒温箱对所述料盒内的样本 - 试剂混合物进行保温，其中，所述保温包括：

在恒温箱的第一区域，用第一传感器测量包含所述样本和所述至少一个试剂的所述料盒的一部分的开始温度，其中，所述料盒的长度短于所述恒温箱的长度，所述料盒的所述一部分仅接触所述恒温箱的所述第一区域；

比较所述料盒的所述一部分的开始温度与第一目标温度；

用第一加热器加热所述料盒的所述一部分至第一目标温度；

使用闭环控制维持所述料盒的所述一部分的第一目标温度达一时间段；以及

在所述恒温箱的第二区域，用第二传感器测量包含生物学样本和至少一个试剂的所述料盒的第二部分的开始温度，其中，所述料盒的所述第二部分仅接触所述恒温箱的第二区域；

比较所述料盒的所述第二部分的开始温度与第二目标温度；

用第二加热器加热所述料盒的所述第二部分至第二目标温度；以及

使用第二闭环控制维持所述料盒的所述第二部分的目标温度达一时间段。

38. 根据权利要求 31 所述的方法, 进一步包括清洗样本 - 试剂混合物以获得可检测复合体, 其中, 所述清洗包括:

借助于所述光学传感器将包含可检测复合体的样本 - 试剂混合物定位 (通过使用所述泵和所述流体连接进行抽吸) 在所述至少一个流体通道内, 所述光学传感器检测所述样本 - 试剂混合物的气液过渡, 并且其中, 所述至少一个流体通道流体地连接至所述泵;

将样本 - 试剂混合物进一步抽吸至所述流体通路的一部分, 磁体臂位于所述流体通路的所述一部分处并且能够被提高使得磁体将接触所述料盒;

将所述磁体臂提高至所述流体通路的所述一部分, 以捕获样本 - 试剂混合物内的所述可检测复合体;

抽吸具有可检测复合体的样本 - 试剂混合物, 使得整块样本 - 试剂混合物穿过所述磁体臂被提高的地方, 并且所述磁体接触被密封的至少一个流体通道的一侧;

从流体地连接至所述泵的所述至少一个试剂处理站探针抽吸清洗液体群, 其中, 所述群包含液体缓冲物段以及空气, 其中, 所述群具有清洁品质;

将所述群分配在具有捕获的可检测复合体的所述流体通路的一部分上, 以清洗基本不含样本的所述可检测复合体和所有未绑定的试剂, 同时所述可检测复合体被连接至所述磁体臂的所述磁体的磁场保持;

降低所述磁体臂并且移除磁场, 允许现在清洗的珠子传输至流体通道中的其他部位。

39. 根据权利要求 26 所述的方法, 进一步包括用非 ECL 检测系统进行分析, 用非 ECL 检测系统进行分析包括:

用光源照射流过所述流体通路的所述可检测复合体, 其中, 所述可检测复合体包含荧光以及非荧光珠子, 所述激光源是具有特定波长的激光;

用第一光电二极管检测源自承载所述荧光珠子的管道组件的传递激光;

用第二光电二极管检测由行进通过所述管道组件的所述荧光珠子所发出的荧光激发的反射激光;

将所述传递激光和所述荧光激发的反射激光转换为可测量电信号;

处理所述电信号以计算与行进通过所述管道组件的荧光珠子量直接相关的内标准; 以及

基于所述样本内的荧光以及非荧光珠子的已知量来比较信号量值与预测量值。

40. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, 分析所述可检测复合体包括:

41. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, 提供检测结果包括:

将来自所述可检测复合体的分析的数据转换为用户友好格式; 以及
通过所述诊断仪器上的用户界面输出所述数据。

42. 一种从样本收集管提取血的方法, 包括:

将包含样本的所述样本收集管定位在料盒上, 所述料盒具有:

框架件, 由料盒的至少一个结构构件构成;

至少两个针, 当所述至少两个针刺穿所述样本收集管的隔膜时, 建立所述料盒以及样本收集管之间的流体连接, 其中, 所述框架件将所述样本收集管引导到适当位置, 使得所述样本收集管与水平面间的角度范围为大约小于 90 度至大约 0 度;

将气体引入所述两个针之一中,所述气体引起血的位移;

移动的血从所述样本收集管流动通过所述第二针。

43. 根据权利要求 42 所述的方法,其中,所述第二针流体连通过滤模块。

44. 根据权利要求 42 所述的方法,其中,所述第二针流体连通过滤模块、流体通道以及样本缓存器,当填充所述样本缓存器时,光学传感器检测气液边界。

45. 一种计量料盒内的样本的方法,包括:

将血浆的第一体积从所述样本储罐抽吸到所述料盒的所述基础通道中,其中,所述基础通道填充到由所述诊断仪器的光学传感器检测的预定体积;

从所述样本储罐将未用来填充所述基础通道的任何剩余血浆清空至辅助通道,使用所述诊断仪器的光学传感器检测气液边界;

将血浆的第二体积从所述基础通道抽吸到所述至少一个接收通道中,其中,所述第二体积是预定体积,

其中,重复所述处理,直到每个接收通道保持所述血浆的第二体积,以及

其中,每个这些步骤是独立于泵准确度来执行的。

46. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述样本储罐具有的体积大于或者等于总等分体积。

47. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述样本储罐具有的体积选自大约 125 μL 至大约 135 μL ,大约 135 μL 至大约 150 μL ,大约 150 μL 至大约 175 μL ,以及大约 175 μL 至大约 200 μL 。

48. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述样本储罐具有的体积为大约 200 μL 。

49. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述基础通道具有的体积小于所述样本储罐。

50. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述基础通道具有的体积选自大约 125 μL 至大约 135 μL ,大约 135 μL 至大约 150 μL ,大约 150 μL 至大约 175 μL ,以及大约 175 μL 至小于大约 200 μL 。

51. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述基础通道具有的体积为大约 150 μL 。

52. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述辅助通道具有的体积小于所述样本储罐。

53. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述辅助通道具有的体积选自大约 125 μL 至大约 135 μL ,大约 135 μL 至大约 150 μL ,大约 150 μL 至大约 175 μL ,以及大约 175 μL 至小于大约 200 μL 。

54. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述辅助通道具有的体积为大约 150 μL 。

55. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述辅助通道具有的体积大于所述样本储罐和所述基础通道体积之间的体积差。

56. 根据权利要求 45 所述的方法,其中,所述基础通道、所述辅助通道和所述接收通道中的每个使用刺穿隔膜的探针密封流体地连接至诊断仪器的泵。

57. 一种将干试剂以及液体试剂一起存储在料盒上的方法,包括:

在所述料盒中存储至少一种液体于所述料盒的至少一个含液舱中;

在所述料盒中存储至少一种干试剂于至少一个干试剂包含舱中;其中,所述至少一个含液舱在所述料盒上邻近所述至少一个干试剂包含舱,以及

其中,所述料盒具有将所述至少一种干试剂连接至吸湿材料的通路;

将料盒密封在具有吸湿材料的气密包装中,其中,所述吸湿材料胜过所述至少一种干试剂的水吸收,水吸收通过所述至少一个含液舱的壁扩散所述液体。

58. 根据权利要求 57 所述的方法,其中,所述至少一个含液舱的壁由具有低导湿率的材料制成。

59. 根据权利要求 57 所述的方法,其中,所述至少一个含液舱的壁由环烯烃共聚物制成。

60. 根据权利要求 57 所述的方法,其中,所述吸湿材料是干燥剂。

61. 根据权利要求 57 所述的方法,其中,所述干燥剂是 DRIERITE®。

62. 根据权利要求 57 所述的方法,其中,所述包装是箔袋。

63. 一种用于具有存储的液体以及干试剂的料盒的干燥系统,包括:

在所述料盒中存储至少一种液体于所述料盒的至少一个含液舱中;

在所述料盒中存储至少一种干试剂于至少一个干试剂包含舱中;

用干燥剂将料盒密封于气密包装中,

其中,所述料盒具有至少一个通径,所述通径连接所述干试剂和干燥剂所在的料盒外部。

64. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,所述至少一个含液舱邻近所述料盒上的所述至少一个干试剂包含舱。

65. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,所述至少一个含液舱通过所述料盒内的壁与所述至少一个干试剂包含舱分隔。

66. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,所述至少一个含液舱通过由环烯烃共聚物制成的壁与所述至少一个干试剂包含舱分隔。

67. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,所述干燥剂比所述至少一种干试剂吸收的水多。

68. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,水蒸气到所述干燥剂的传导率大于水蒸气到所述料盒上的所述至少一个干试剂包含舱的传导率。

69. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,所述干燥剂是分子筛。

70. 根据权利要求 63 所述的干燥系统,其中,所述干燥剂是硅石。

71. 一种在料盒处理期间检测以及测量可能的珠子回收的非 ECL 及非接触的方法,包括:

用光源照射流过流体通路的经处理的样本;

其中,所述样本包含荧光以及非荧光珠子,所述激光源是具有特定波长的激光;

用第一光电二极管检测源自承载所述荧光珠子的管道组件的传递激光;

用第二光电二极管检测由行进通过所述管道组件的所述荧光珠子所发出的荧光激发的反射激光;

将所述传递激光和所述荧光激发的反射激光转换为可测量电信号;

处理所述电信号以计算与行进通过所述管道组件的荧光珠子量直接相关的内标准;以及

基于所述样本内的荧光以及非荧光珠子的已知量来比较信号量值与预测量值。

72. 一种在临床诊断仪器的分析构建之后测量可能的 ECL 珠子回收的基于荧光的非

干涉方法,包括:

用光源照射流过管道组件的样本,其中,所述样本包含荧光珠子以及 ECL 珠子;

测量荧光;

处理所述荧光信号,以通过比较所述荧光信号与荧光珠子的标准量的荧光信号来计算 ECL 珠子回收。

73. 一种分析组分,包括至少一种荧光标记珠子和至少一种 ECL 标记珠子的混合物。

74. 根据权利要求 73 所述的分析组分,其中,珠子能够既是荧光标记的又是 ECL 标记的。

75. 一种诊断系统中使用的料盒,包括:

主体以及盖件,其中,所述主体和所述盖件匹配于一起;

样本收集管安装件,其将样本收集管稳固至所述料盒,其中,所述样本收集管安装件具有至少一个针以接合所述样本收集管,并且形成所述料盒和所述样本收集管之间的流体连接;

至少一个试剂处理站,其由所述主体形成;

多层流体密封件,其建立所述至少一个试剂处理站的液体以及气密密封,并且建立与所述诊断系统中的所述诊断仪器的至少一个探针的流体连接;

至少一个流体通道,由所述主体形成并且由底部密封件密封,其中,所述底部密封件限定所述流体通道的体积的一部分。

76. 一种诊断系统中使用的料盒,包括:

主体以及盖件,其中,所述主体和所述盖件匹配于一起;

样本收集管安装件,其将样本收集管稳固至所述料盒,其中,所述样本收集管安装件具有至少一个针以接合所述样本收集管,并且形成所述料盒和所述样本收集管之间的流体连接;

样本收集管;

过滤模块,其流体连通所述样本收集管安装件;

样本缓存器;

多层流体密封件,其建立所述至少一个试剂处理站的液体以及气密密封,并且建立与所述诊断系统中的所述诊断仪器的至少一个探针的流体连接;以及

至少一个流体通道,由所述主体形成并且由底部密封件密封,其中,所述底部密封件限定所述流体通道的体积的一部分。

77. 一种具有封闭流体通路的诊断系统,包括:

诊断仪器,包括至少两个探针、流体通路、非电化学发光 (ECL) 检测系统、ECL 检测系统以及泵;以及

料盒,其包括至少一个针、至少一个储罐、至少一个流体密封件以及至少一个流体通道;

样本收集管;

所述封闭流体通路,其中,所述通路开始以及结束于所述料盒中,并且在流体地连接所述诊断仪器和所述料盒的通路中具有基本单个流动方向。

78. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述至少一个探针包括第一探针以及废

物探针,并且其中,所述封闭流体通路包括接合所述料盒的第一探针以及接合所述料盒的废物探针。

79. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述至少一个储罐包括第一储罐以及废物储罐。

80. 根据权利要求 79 所述的诊断系统,其中,所述第一储罐和所述废物储罐是同一储罐。

81. 根据权利要求 79 所述的诊断系统,其中,所述第一储罐和所述废物储罐是不同的储罐。

82. 根据权利要求 79 所述的诊断系统,其中,在所述第一储罐清空之后,所述第一储罐用作所述废物储罐。

83. 根据权利要求 78 所述的诊断系统,其中,所述第一探针流体地连接至一次性使用料盒的第一储罐。

84. 根据权利要求 83 所述的诊断系统,其中,所述第一储罐包含诊断试剂。

85. 根据权利要求 78 所述的诊断系统,其中,所述废物探针流体地连接至一次性使用料盒的废物储罐。

86. 根据权利要求 85 所述的诊断系统,其中,所述废物储罐接收废物材料。

87. 根据权利要求 86 所述的诊断系统,其中,所述废物材料包括经处理的试剂、血滤液以及经处理的血浆中的至少一种。

88. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述流体通路具有的直径等于所述至少一个探针的直径。

89. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述基本单个流动方向降低了诊断测试之间的潜在感染,使得诊断测试之间基本不存在可检测到的感染。

90. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述基本单个流动方向防止所述诊断系统所使用的不同料盒之间的感染,使得不同料盒的诊断测试之间基本不存在可检测到的感染。

91. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,流体从第一储罐顺序流动至第一探针、所述非 ECL 检测系统、所述 ECL 检测系统,通过所述泵到达废物探针并且到达废物储罐,以上每个通过所述流体通路流体地连接。

92. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,至少一个试剂和至少一个废物材料存储在所述料盒上。

93. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,至少一个试剂和至少一个废物材料存储在所述料盒上,并且其中,所述诊断仪器不含存储所述至少一个试剂和所述至少一个废物材料。

94. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述诊断仪器不含存储的样本。

95. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述诊断仪器不含存储的流体。

96. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所述诊断仪器不含存储的试剂。

97. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所有流体存储在所述料盒上。

98. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,其中,所有试剂存储在所述料盒上。

99. 根据权利要求 77 所述的诊断系统,进一步包括运动组件。

100. 根据权利要求 99 所述的诊断系统,其中,所述运动组件具有机械连接至所述第一探针和所述废物探针的两个运动轴线。

包括仪器以及料盒的临床诊断系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下申请的优先权：美国临时申请 61/647, 272, 提交于 2012 年 5 月 15 日；国际 PCT 申请 PCT/US2012/067041, 提交于 2012 年 11 月 29 日；美国专利申请 13/844, 450, 提交于 2013 年 3 月 15 日；以及美国专利申请 13/844, 527, 提交于 2013 年 3 月 15 日, 这里通过援引将每个申请整体合并于此。

[0003] 本申请涉及提交于 2013 年 5 月 15 日、标题为“临床诊断系统”的共同未决国际 PCT 专利申请, 该申请的代理文献号是 20108. 2-PCT, 发明人是 R. Cook, S. Cho, C. Davis, K. Dorsey, J. Harley, J. Leland, R. Matikyan, S. Otten, J. Peterman, B. Thomas, 委托申请序列号为 ___, 这里称为 ___ 申请, 这里通过援引将其整体合并于此。

背景技术

[0004] 在卫生保健行业, 诊断测试是适当诊断医疗问题所必须的。需要准确度以及精度来提供适当的诊断。为了提供方便性, 诊断系统已经创建成以准确度以及精度在实验室、诊所、医院、医师办公室分析样本。

[0005] 提供临床定点照护诊断系统以及其他诊断系统, 还要求易于使用以及具有故障安全机构以减小用户错误的频率以及强度, 用户错误会导致不精确的诊断。

[0006] 此外, 诊断系统的尺寸以及规模也是重要的。为了能够在某些设定下使用诊断系统, 还需要紧凑性。为此, 该系统可以包括仪器以及分离的料盒, 料盒能够用以提供样本给诊断系统中的仪器。料盒还可以设计成辅助于仪器的紧凑性。

[0007] 此外, 用以提供样本给诊断系统的料盒还可以设计成需要较少生物学样本进行测试并设计成易于使用且具有故障安全机构以进一步辅助诊断的准确度。

发明内容

[0008] 此处公开了具有关联的诊断仪器以及料盒的诊断系统, 其能够提供准确度以及精度, 易于使用, 具有故障安全机构, 规模具有紧凑性。如此处公开的, 诊断系统的实施例可以包括临床诊断系统, 临床诊断系统能够构造为经由料盒接受样本, 处理料盒内和仪器的样本, 在样本保持中料盒内的同时执行对样本的测试, 以及提供诊断结果。

[0009] 此处还公开的是, 料盒的实施例可以包括自含式样本接受储罐以及自含式测试试剂, 测试试剂用于分析样本以及检测特定信息。此外, 诊断仪器包含运行料盒的诊断测试所需的所有部件。所述料盒构造为存储干试剂以及液体试剂于一起, 而无需单独包装。所述诊断系统还设计成将来自所述诊断测试的基本所有废物材料收集在料盒内用于适当的废物处置, 包括经处理的试剂以及生物学样本。以该方式, 自含式诊断系统能够非常方便的用于 POC 临床设定。

[0010] 此外, 如此处公开的, 诊断系统的实施例可以包括电化学发光 (ECL) 检测器以精确地以及准确地分析经由料盒所提供的样本。使用 ECL 技术作为诊断测试 (诸如试验) 的平台, 这能够提供的期望敏感度以及结果的具体性。

[0011] 此处还公开的是,诊断系统可以构造为在制造后的至少十年内需要较少终端用户维修或不需要终端用户维护。降低对维修的需要能够降低总成本。此外,诊断系统提供了自动化操作,这意味着用户的输入是最小的,诊断系统能够运行诊断测试以自身完成。自动化操作能够是有利的,这是由于增加了可靠性,减小了人工错误的发生以及降低了多个测试或者处理步骤的成本。

[0012] 此外,此处公开的诊断系统可以构造为包括美国食品药物管理委员会 (FDA) 提倡的特征,这些特征设计成符合及获得临床实验改进修改案 (CLIA 放弃的分类)。

[0013] 在此处公开的实施例中,诊断系统设置为具有料盒,搜索料盒包括至少一个针、至少一个储罐、至少一个流体密封件以及流体通路的至少一个流体通道,其中,所述料盒构造为存储至少一个试剂和至少一个废物材料在所述料盒上。所述诊断系统设置成还具有诊断仪器,诊断仪器包括所述流体通路、电化学发光 (ECL) 检测系统以及泵,其中,所述流体通路开始以及结束于所述料盒中,并且在流体地连接所述诊断仪器和所述料盒的通路中具有基本单个流动方向。

[0014] 在此处公开的实施例中,料盒设置为具有主体以及盖件,其中,所述主体和所述盖件匹配于一起;样本收集管安装件,其将样本收集管稳固至所述料盒,其中,所述样本收集管安装件包括所述至少一个针以接合所述样本收集管并且形成所述料盒和所述样本收集管之间的流体连接;过滤模块,其流体连通所述样本收集管安装件;样本缓存器,其流体连通所述过滤模块;至少一个试剂处理站,其由所述主体形成;多层流体密封件,其建立所述至少一个试剂处理站的液体以及气密密封,并且建立与所述诊断系统中的所述诊断仪器的至少一个探针的流体连接;所述至少一个流体通道由所述主体形成并且由底部密封件密封,其中,所述底部密封件限定所述流体通道的体积的一部分。

[0015] 在此处公开的实施例中,诊断仪器设置为具有非 ECL 检测系统;第一探针,其通过所述流体通路流体地连接至所述非 ECL 检测系统;所述 ECL 检测系统通过所述流体通路流体地连接至所述非 ECL 检测系统;所述泵通过所述流体通路流体地连接至所述 ECL 检测系统,以及通过所述流体通路流体地连接至废物探针;以及运动组件,其具有机械连接至所述第一探针以及废物探针的两个轴线。

[0016] 在示例实施例中,执行诊断测试的方法能够包括这些步骤:将样本引入料盒;将所述料盒引入诊断仪器;将所述样本与至少一个试剂混合以形成可检测复合体,其中,所述至少一个试剂存储在所述料盒上;用所述诊断仪器中的电化学发光 (ECL) 检测装置来分析所述可检测复合体;通过所述诊断仪器上的用户界面来提供检测结果。执行诊断测试的方法还能够包括用所述诊断仪器中的恒温箱对所述料盒内的样本-试剂混合物进行保温以及清洗样本-试剂混合物以获得可检测复合体。

[0017] 对实施例的上述概括并不必须描述实施例的所有特征或必须特征。实施例还可以为描述的特征的子组合。

附图说明

[0018] 所附表格和附图并入此处,构成了说明书的一部分。出于示出主题的目的,在附图中绘出了主题的特定实施例。但是,本公开并不限于附图所图示实施例的精确布置以及设置。

- [0019] 图 1A 是示例诊断系统的示意图；
- [0020] 图 1B 是操作诊断系统以执行诊断测试的示例方法的总体示意图；
- [0021] 图 2 是收集生物学样本以及选择诊断测试的示例方法的总体示意图；
- [0022] 图 3 是将样本引入料盒的示例方法的总体示意图；
- [0023] 图 4 是在诊断系统中处理生物学样本的示例方法的总体示意图；
- [0024] 图 5A 是示例诊断系统的立体示意图；
- [0025] 图 5B 是的诊断仪器以及料盒之间的示例封闭流体路径的总体示意图；
- [0026] 图 6 是用以过滤生物学样本的示例过滤模块的分解示意图；
- [0027] 图 7 是诊断系统的料盒内的示例等分生物学样本的示意图；
- [0028] 图 8A 是示例料盒的示意图,其定位在诊断系统的诊断仪器内的恒温箱上；
- [0029] 图 8B 是混合以及清洗料盒内的具有试剂的样本所使用的示例部件的示意图；
- [0030] 图 9 是示例磁体的示意图,在清洗步骤期间其保持可检测复合体于料盒内适当位置；
- [0031] 图 10 是示例检测装置的示意图；
- [0032] 图 11 是在诊断系统中丢弃经处理的生物学样本的示例方法的总体示意图；
- [0033] 图 12 是诊断系统内的示例流体通路的示意图,其具有基本单个流动方向；
- [0034] 图 13 是从诊断系统输出诊断测试的结果的示例方法的总体示意图；
- [0035] 图 14A 是料盒的示例主体以及盖件的分解立体示意图；
- [0036] 图 14B 是示例料盒的分解立体示意图；
- [0037] 图 15A 是料盒盖件的前后的示例的立体示意图；
- [0038] 图 15B 是料盒盖件的一部分的示例的立体示意图；
- [0039] 图 16A 是示例料盒中的示例样本容器安装件的示意截面图；
- [0040] 图 16B 是示例样本容器安装件的一部分的立体示意图；
- [0041] 图 17 是示例过滤模块以及料盒的分解图的示意截面图；
- [0042] 图 18 是示例料盒的分解立体示意图；
- [0043] 图 19A 是示例料盒的分解立体示意图,其具有多个试剂处理站 (RHS) 和顶部密封件件；
- [0044] 图 19B 是图示了单个 RHS 的示例料盒的一部分的示意顶视立体图；
- [0045] 图 20A 是示例隔膜密封件和料盒的分解立体示意图；
- [0046] 图 20B 是示例隔膜密封件的分解立体示意图；
- [0047] 图 21A 是料盒底部上的示例底部密封件的立体示意图；
- [0048] 图 21B 是料盒底部的示例的分解立体示意图,其具有底部密封件；
- [0049] 图 22 是示例料盒的示意底视图,其图示了料盒的流体通道；
- [0050] 图 23 是示出料盒的流体通道内等分的样本的示例的示意图；
- [0051] 图 24A 是料盒的多个流体通道的示例的示意图；
- [0052] 图 24B 是料盒的单个流体通道的示例的示意图；
- [0053] 图 24C 是示例料盒的清洗通道以及珠子捕获区域的示例的尺寸的示意图；
- [0054] 图 25 是在诊断系统的处理步骤期间样本的部位的示例的示意图形；
- [0055] 图 26A 是传感器的示例机械轮廓的示意图；

- [0056] 图 26B 是诊断系统中使用的示例流体通道的示意截面图；
- [0057] 图 27 是诊断系统中使用的示例运动组件的示意图；
- [0058] 图 28 是示例光学传感器相对于料盒截面图的截面的示意立体图；
- [0059] 图 29 是传感器检测的移动液体块的示意图形；
- [0060] 图 30A 是图示出检测流体系统中的泄漏的示例序列的示意图；
- [0061] 图 30B 是图示出当样本已经到达传感器时的示例的示意图；
- [0062] 图 30C 是图示出当样本已经通过传感器时的示例的示意图；
- [0063] 图 31 是用于捕获样本中的珠子的机构的示例的示意图；
- [0064] 图 32 是示例通风口以及未通风口的诊断设备的示意图；
- [0065] 图 33A 是包括干燥剂的示例料盒包装的分解立体示意图；以及
- [0066] 图 33B 是示例料盒的示意底视图，高光标出了从气氛到料盒上的区域的路径。
- [0067] 图 34 是诊断仪器以及料盒之间的示例封闭流体通路路径
- [0068] 图 35 是示出诊断仪器以及料盒之间的示例封闭流体路径的示意图；
- [0069] 图 36 是示例保温装置的示例部件的立体示意图；
- [0070] 图 37 是图示多区域保温系统的示例部件以及反馈控制环的示意图；
- [0071] 图 38A 是诊断系统中的示例非 ECL 检测装置的示意图；
- [0072] 图 38B 是示例内标准 (IS) 模块的示意截面图；
- [0073] 图 38C 是 IS 模块的示例部件的分解立体示意图；
- [0074] 图 38D 是 IS 模块的示例内部件的分解立体示意图；
- [0075] 图 38E 是 IS 模块内的光源的示例传递以及反射的示例的示意图；
- [0076] 图 39A 是诊断系统的示例 ECL 检测装置的示意截面图；
- [0077] 图 39B 是示例 ECL 检测装置的示意分解图；
- [0078] 图 39C-39E 是示例 ECL 检测模块的截面的示意图；
- [0079] 图 39F 是具有细长切口的示例垫圈的示意图；
- [0080] 图 40 是诊断系统的示例泵的示意图；
- [0081] 图 41A 是诊断系统的示例泵的示意图；
- [0082] 图 41B 是图 41A 的泵的示意截面图；
- [0083] 图 41C 是泵的示例流体连通的一系列截面图的示意图；
- [0084] 图 42 是图示了侧隙的示例机构的示意图；
- [0085] 图 43A 是泵系统的可变活塞位置和结果压力的示例的示意图形；
- [0086] 图 43B 是图 43A 的压力信号的二阶导数的示例的示意图形；
- [0087] 图 44 是诊断系统的示例外部以及内部扫描器的示意图；
- [0088] 图 45 是示例启动序列的流程图；
- [0089] 图 46A 是示例仪器驱动作业流的流程图；
- [0090] 图 46B 是示例实验室信息系统 (L) 驱动作业流的流程图；
- [0091] 图 47 是示例 3 和 4 中的两个料盒的监控温度的示例的示意图形；
- [0092] 图 48 是图示出施加以及不施加示例 3 中的不同保温设定点的保温质量差的示例的示意图形，；以及
- [0093] 图 49 是图示出示例 4 中的保温质量差的示例的示意图形。

具体实施方式

[0094] 以下具体实施方式涉及附图。不同附图中的同一附图标记可以指代相同或者类似元件。而且,以下具体实施方式描述了本发明的实施例,不旨在限制本发明。相反,本发明的范围由附随的权利要求以及等同物来限定。

[0095] 此处使用的段标题仅用于组织目的,不应视为以任何方式限制所描述的主题。

[0096] 概述

[0097] 此处提供了临床诊断系统,其包括料盒以及仪器。诊断系统能够提供测试结果的准确度以及精度,系统易于使用,包括故障安全机构,在规模方面具有紧凑性。通过为利用 ECL 技术的稳健系统提供精确的高效仪器以及料盒,诊断系统的用户能够确保以非常少的培训或训练就可获得精确的结果。

[0098] 在此处公开的实施例中,临床诊断系统能够提供快速的实时测试结果,用于各种临床重要分析。示例临床诊断系统实施例能够使用基于 ECL 的检测技术来执行不受影响的试验,试验可在一次性使用料盒中进行,该料盒可以包含执行测试所需的所有试剂。

[0099] 定义

[0100] 以下是诊断系统通常相关的术语的定义。

[0101] 术语“分析构建 (assay construction)”用在本文中时旨在包括人工或自动化执行分析的逐步步骤。分析构建典型地涉及实验室操作,诸如移液、配料、计量、清洗、自由结合、分离、透析、过滤、收集、分裂、稀释、混合、保温等。

[0102] 术语“分析成分 (assay composition)”用在本文中时旨在包括当结合时对于分析有用的所需试剂或物质的完整组或子组。分析组分可以是分析构建之前的初始成分、启动分析构建之后的成分、分析构建之后的最终混合物、或者在分析构建的任何中间步骤的成分。

[0103] 术语“珠子”用在此处时旨在包括微观粒子,诸如超顺磁性粒子、磁性微粒子以及磁性纳米粒子。珠子可以典型地是球形,但是形状并不限于球形,可以包括其他形状,如椭球体、不规则粒子、立体体、不规则立方体以及盘。尺寸范围可以为直径是 1 纳米至 10 微米。

[0104] 术语“升温”用在此处时旨在包括在能够用以加热料盒的恒温箱的特定部位,初始施加温度达特定时间。

[0105] 术语“闭环控制”用在此处时旨在包括控制模块,其具有一个或多个传感器以调制诊断系统响应。例如,示例诊断系统的温度控制模块部分(诸如图 37 中讨论的)是闭环控制的示例。温度传感器可以设置成发送反馈信号至温度控制模块以调制示例诊断系统的温度。

[0106] 术语“开环控制”不同于“闭环控制”,“开环控制”包括的模块不提供反馈信号来调制系统响应。

[0107] 术语“常规加热时间”用在此处时旨在包括与目标温度以及开始料盒温度之间的温度差成比例的时间。

[0108] 术语“死区体积”用在此处时旨在包括在设计舱内捕获的不可回收的液体的体积,设计舱诸如是样本容器或者储罐。有利的是当以有限量液体作业时降低死区体积量以避免浪费。

[0109] 术语“流体连通”用在此处时旨在包括这样的流体元件,当它们连接通道、通径、通路、导管、流动路径或者其他流体元件时,这些流体元件是流体连通的。此外,如果通过例如管路或其他传递器件是可连接的或可传递的,那么流体元件是流体连通的。此外,流体连通包括相邻的或者靠近的流体元件,在一个流体元件到另一流体元件之间,液体可以通过管路被分配或者传递。例如 96 井微量滴定板中的任何两个井是流体连通的。

[0110] 术语“流体元件”用在此处时旨在包括用以保持、承载或者允许流体传输的结构。流体元件包括管、通道、井、储罐、导管、阀、通风口、流动路径、分配器、管路、漏斗、过滤器以及通径。

[0111] 术语“荧光”用在此处时旨在包括因吸收入射辐射使得物质中激发的电磁辐射的任何发射,包括紫外线或者可见光,并且只要激发的辐射继续就存在。

[0112] 术语“荧光团”用在此处时旨在包括发荧光的物质。

[0113] 术语“荧光标签”用在此处时旨在包括荧光的检测或测量时使用的荧光团。通过另一检测方法(诸如 ECL)检测到发荧光的物质不是荧光标签。荧光标签仅在测量荧光时操作。荧光珠子与荧光标记珠子是相同的。

[0114] 术语“定点照护”用在此处时旨在包括地点或人员,包括实验室、诊所、医院、医师办公室等,以及卫生保健提供者、临床医生或者在护理时间可以为患者提供卫生保健产品以及服务的其他人。

[0115] 术语“精确”用在此处时旨在包括可以发生可再生性及可重复性的情形。术语“高度精确”用在此处时旨在包括在多次观察特性时特性变化小的情形。

[0116] 术语“经处理的”用在此处时旨在包括其原状态或未使用状态(相对于诊断系统)已经改变的材料,诸如与其他材料、试剂、样本或者其组合结合或混合后。

[0117] 术语“标准量”用在此处时旨在包括物质的公知量,该量可以是质量、浓度、体积、数量或者其他物理量。公知量可以是已经确定的或者可以用参考方法、黄金标准、国家标准及技术研究(NIST)可追踪标准或其他来追踪的。物质的公知量还可以通过将分析结果与校准器比较来确定。

[0118] 术语“开始温度”用在此处时旨在包括将料盒插入诊断仪器的瞬时料盒底部的初始温度。

[0119] 诊断系统概述

[0120] 诊断系统能够以方便有效的方式执行诊断测试。此处描述的诊断系统的实施例能够包括这样的诊断仪器:其是便携式的并且包含所有必备机械以及电子部件以用最小终端用户输入来操作。诊断仪器的实施例能够与料盒一起使用,料盒能够存储以及承载用于诊断仪器上运行的特定诊断测试的所有必备试剂以及材料。料盒的实施例能够是紧凑的、自含式的、以及一次性使用,并且能够维持诊断系统的便携方便性。以下将进一步详细描述料盒以及诊断仪器中的每个。

[0121] 在操作中,能够将从患者收集的样本(还称为“生物学样本”)引入料盒。能够将料盒引入诊断仪器,在此处,与诊断仪器的部件协作,能够在料盒内处理样本。能够完成分析,能够将废物材料收集在料盒中用于处置。通过界面(诸如显示屏)能够将结果提供至用户。

[0122] 此处描述的诊断系统能够提供高精度以及准确度的结果,该结果能够在中央实验

室中获得,然而仍具有在临床定点照护设定中执行测试并接收结果的方便性。利用这种诊断系统,卫生保健提供者能够访问可临床实施的相关结果,以与患者进行讨论并且在护理时间和照护点开发适当的治疗方案。诊断系统的端口能力在到达患者以及可选地点提供护理方面提供了柔性,可选地方是除了传统的医师办公室或者医院场所或者实验室场所之外的地方。

[0123] 图 1A 是示例诊断系统的示意图。此处描述的各种实施例构思了诊断系统,该诊断系统结合有诊断仪器 112 和料盒 114 以在护理场所的临床点进行诊断测试并产生精准结果。例如,图 1B 图示了示例方法 100,通过该方法可以操作诊断系统以执行诊断测试。方法 100 中的每个步骤能够包括比以下列出的步骤更多或者更少的方法、步骤和子步骤。

[0124] 方法 100 能够包括:在步骤 200,收集生物学样本并选择诊断测试。

[0125] 图 2 图示了步骤 200 的示例方法(下文称为“方法 200”),通过方法 200,收集生物学样本并选择诊断测试。图 2 是示例方法 200 的总体示意图,通过该方法,可以使用示例诊断系统 100。如图 2 中图示的,方法 200 可以包括收集生物学样本的步骤 210。用于收集生物学样本的示例程序 210 可以包括用于采集生物学样本的任何方法,诸如静脉穿刺、插管术等。可以将生物学样本采集到例如瓶子、容器或者管中。

[0126] 收集生物学样本的步骤 210 还能够包括核验样本-患者标识。通过比较样本标识与患者标识来确认该核验。例如,能够通过比较收集管上放置的标签与患者识别卡或者腕带来执行识别。

[0127] 方法 200 能够包括:在步骤 210,使用标准收集方法将生物学样本收集于标准容器中。

[0128] 方法 200 还能够包括:在步骤 220,核验所收集的样本与患者标识。例如,能够通过比较容器(诸如标准样本容器)上放置的包含患者信息的标签与患者识别卡或者腕带,来确认该核验。能够使用用户的视觉检查来确认标识。通过使用光学机器可读标签来将这种信息存储在标签或者 ID 卡中。关于料盒 114 和要应用的测试协议(能使同一诊断仪器能够处理不同类型的料盒)的信息与具体料盒的独特标识符(诸如批号以及序列号)能够被编码在条形码 118 上。通过机器使用公知标准方法能够扫描或者读取该信息。光学机器可读标签的示例包括标准 UPC 条形码或者快速响应码(QR 码)。

[0129] 方法 200 还能够包括:在步骤 230,选择诊断或者诊断测试,以及核验其是用于当前收集的生物学样本的正确测试。如先前描述的,诊断系统 110 中使用的料盒 114 能够包含用于特定诊断测试的所有必备试剂以及材料。能够基于所包含的诊断测试内容来标记每个料盒 114 以适当识别。此处,同样能够由用户视觉检查或者使用光学机器可读标签来核验与收集的生物学样本一起使用的料盒的内容。在核验之后,能够将样本引入料盒,如方法 100 的步骤 300 中描述的。

[0130] 方法 100 能够包括:在步骤 300,将样本引入料盒。图 3 是步骤 300 的示例方法(下文称为“方法 300”)的总体示意图,通过该方法将样本引入料盒。

[0131] 方法 300 能够包括:在步骤 310,核验所选择的诊断测试与所收集的生物学样本的适当耦合。例如,同样能够由用户视觉检查或者使用光学机器可读标签来核验选择了料盒与期望指定的诊断测试一起使用的料盒。

[0132] 方法 300 还能够包括,在核验之后,在步骤 320,能够将包含样本的容器引入料盒。

用于将样本引入料盒 300 的示例程序可以包括适用于将样本引入料盒 114 的任何方法,诸如将血瓶插入料盒 114 的预配置区域。在方法 100 的步骤 400,然后能够将料盒引入诊断仪器,以在诊断系统中处理样本。

[0133] 方法 100 能够包括:在步骤 400,将料盒引入诊断仪器,并且处理料盒内的样本。图 4 是步骤 400 的示例方法(下文“方法 400”)的总体示意图,通过该方法在诊断系统中处理生物学样本。

[0134] 方法 400 能够包括:在步骤 402,将料盒引入诊断仪器。用于将料盒 114 引入诊断仪器 112 的示例程序可以包括可用于将料盒 114 引入诊断仪器 112 的任何方法,诸如将料盒 114 插入诊断仪器 112 的预配置区域。在以下进一步讨论的实施例中,将料盒引入诊断仪器 112 可以如图 1A 图示的那样提供,其中,料盒 114 构造为装在仪器 112 的预配置段内。例如,如图 1A 图示的,料盒 114 可以插入系统 110 的仪器 112 中的狭槽 113 中。料盒 114 示出为保持盛装样本的标准容器 116,诸如血收集管。料盒 114 还可以包括光学机器可读标签 118,诸如条形码,以在步骤 220 中进行辅助。可以想到的是,诊断仪器 112 和料盒 114 能够构造为各种尺寸和形状,这取决于诊断系统的总体设计以及型式。

[0135] 例如,图 5A 图示了诊断系统 110 的实施例,其图示为具有诊断仪器 112 和料盒 114。诊断仪器 112 可以包括用户界面 122,用户界面 122 呈显示屏的形式,用于输入以及输出信息及诊断系统 110 的操作。可以想到的是,其他用户界面能够用于与诊断仪器 112 进行数据输入/输出交换。外部扫描器 120 还示出在诊断仪器 112 上。外部扫描器 120 能够用以读取先前关于步骤 220 讨论的一个或多个光学机器可读标签 118。从测试扫描器 120 采集的信息能够被存储并且由诊断仪器 112 处理以用于输出诊断测试结果。

[0136] 料盒 114 能够局部插入诊断仪器 112 中以允许更容易的插入以及移除。料盒 114 可以保持容器 116(诸如血收集管),容器 116 可以在其表面上包括光学机器可读标签 118。

[0137] 方法 400 还能够包括对生物学样本进行过滤。例如,在步骤 404,对样本进行过滤可以包括从全血样本分离出血浆。在许多诊断测试中,优选的或者必须的是,使用生物学样本的特定形式,诸如使用血浆而不是全血。可以想到的是,能够以各种方式处理样本以获得样本的期望形式,例如,对生物学样本进行过滤能够是获得样本的期望形式的很有用的方法。尤其,诊断系统 110 的各种实施例构想:能够使用专用过滤模块从全血样本分离出血浆。合适的过滤模块和过滤方法的示例描述于共同未决的国际 PCT 申请 PCT/US2012/067041(下文称为“‘041PCT 申请”),通过援引将其整体合并于此。

[0138] 图 6 图示了示例多层过滤模块 330 的分解图,多层过滤模块 330 能够用以过滤生物学样本。过滤模块 330 能够利用切向流过滤。切向流过滤对于过滤包括高比例的小尺寸粒子的液体(诸如,血)是有利的。利用充分高的壁剪切力,切向流能够具有高效率。切向流过滤还能够避免使用死端过滤器通常使用的高表面积过滤元件。

[0139] 可以想到的是,过滤模块 330 能够构造为具有多于或者小于图 6 所示数量的层,这取决于目标滤液、料盒 114 和/或诊断系统 110 的设计以及构造。进一步想到的是,过滤模块 330 的形状能够适于匹配其所位于的料盒 114 的设计。

[0140] 诊断系统 110 的一些实施例构想:过滤模块 330 能够安置在料盒 114 内。在这种料盒 114 中,能够从之前一直都收集在料盒内的全血中过滤出血浆,而不需要例如对样本进行离心分离。一旦样本成为了用于使用的期望形式(例如,作为经过滤的血浆),就能够

将具有期望形式的样本收集在料盒 114 上的储存区域（未示出）（诸如缓存器），然后将样本分割成用于进一步处理的体积。

[0141] 方法 400 还能够包括：在步骤 406，将样本分割为小份。将样本等分为多个体积是临床测试的典型要素，尤其是当实施一组试验或者当实施重复测量时。诊断系统 110 的各种实施例构想：在料盒 114 内将过滤后的样本或者血浆分割为料盒等体积以用于进一步处理。

[0142] 图 7 是示例样本（阴影）的示意图，示例样本已经在料盒 114 的一部分内被分割为等体积。将样本 124 分割为等体积或者非等体积的方法能够涉及使用泵（未示出），泵可以是诊断仪器 112 的部件以辅助控制样本 124 在料盒 114 内移动成等分体积。例如，泵能够创建料盒 114 的一部分内的真空，真空能够驱动样本 124 移动成等分体积。如果诊断测试需要样本的均等分割，泵还能够用于控制等分的准确度以及精度以确保分割是均等的以用于诊断测试的更准确的结果。尤其，在一些实施例中，重要的样本被均等地分割，使得当样本与试剂（在存储在料盒上之前已经被预先测量）混合时，样本与试剂在组合时具有适当的比例。

[0143] 可以构想的是，传感器（未示出）诸如是光学传感器，能够与泵结合来使用以精确地定位和分割料盒 114 内的体积。传感器能够是诊断仪器 112 的部件，可以定位成使得其能够检测样本在料盒 114 内的位置。例如，传感器可以实现此的一种方式可以是检测存在流体或者样本与存在空气或者不存在流体之间的过渡。通过诊断仪器 112 中可能包含的标准电气部件，能够将来自传感器的反馈转换为方向以告知泵停止或者根据需要移动样本。

[0144] 方法 400 还能够包括：在步骤 408，将样本与存储在料盒中的试剂混合。诊断系统 110 的各种实施例构想成：料盒 114 能够保持以及存储用于特定诊断测试的所有必要试剂。取决于诊断测试的特定目的或者目标，可以选择试剂，并将其测量为适当的量。预测定体积的试剂能够安置于料盒 114 的各种指定部分（诸如隔室、井以及通道）中用于存储及使用。

[0145] 在与此处讨论的其他泵相同或不同的泵的辅助下，能够将试剂与经过滤的样本或者血浆在料盒 114 内混合。例如，等分体积的血浆能够移动入料盒 114 的保持有试剂的一部分（诸如混合井或者通道）中，使得通过混合形成了样本 - 试剂混合物 125。重要的是，样本以及试剂彻底混合以产生均质混合物，从而确保诊断测试的适当处理。

[0146] 图 8B 是将测试样本与试剂在料盒内混合时使用的示例部件的示意图。在图 8B，测试样本 - 试剂混合物 125 能够可选地包括已与试剂反应的样本或者说“可检测复合体”130、未反应的样本 123 以及未反应的试剂 127。可检测复合体 130 可在混合步骤 408 和 / 或培养步骤 410 中形成。可检测复合体 130 能够具有直接或者间接地附接至固相介质（诸如，珠子）的标记分析物。可检测复合体 130 可以包括能够被读取以用于诊断测试的分析的检测标签。例如，诊断系统 110 中的 ECL 检测单元可以通过附接至分析物的检测单元来检测关于可检测复合体 130 的信息。未反应的样本 123 和未反应的试剂 127 保留在样本 - 试剂混合物 125 中，直到被移除或者已反应。

[0147] 在此处的实施例中，样本 124 和试剂 129 优选彻底混合以产生均质的样本 - 试剂混合物 125 以使诊断测试准确。均质混合物能够指代包括样本或者血浆中存在的最大量的分析物或者抗原的样本 - 试剂混合物 125 已经结合至样本所混合的试剂。泵能够通过产生来回移动来辅助搅拌料盒内的结合的样本 - 试剂混合物 125 以生产均质混合物。

[0148] 方法 400 还能够包括：在步骤 410，对样本 - 试剂混合物进行保温。诊断系统 110 的各种实施例设计成：一旦获得均质混合物就对样本 - 试剂混合物 125 进行保温的方法。样本 - 试剂混合物 125 能够通过恒温箱装置被保温，恒温箱可以是诊断仪器 112 的部件。图 8A 是具有容器 116 的料盒 114 的示意图，其定位成邻近诊断系统 110 的诊断仪器 112（未示出）内的恒温箱 126。料盒 114 能够定位在诊断仪器 112 的恒温箱装置上，使得料盒 114 的底部邻近恒温箱 126。

[0149] 对样本 - 试剂混合物 125 保温能够辅助于为抗原以及试剂提供优化温度以彼此反应和 / 或绑定。恒温箱 126 能够包括一个或多个传感器，传感器能够提供对样本 - 试剂混合物 125 的温度的反馈，以确保温度维持在预定温度，例如。尤其，优化温度的范围能够是大约 25 度至大约 42 度，例如，大约 37 度。可以想到的是，能够根据所运行的诊断测试以及所使用的试剂以及样本来调节预定温度。还能够根据诊断测试、所使用的试剂以及样本来调节保温时间。

[0150] 方法 400 还能够包括：在步骤 412，用生物学标志检测标签来清洗样本 - 试剂混合物以暴露目标分析物。诊断系统 110 的各种实施例设计成：从混合物清除未绑定的样本或者血浆以及未反应的试剂以暴露可检测复合体，可检测复合体可以包括固相介质（诸如珠子），期望分析物或者抗原能够直接或者间接地联接至固相介质。生物学标志或者检测标签能够直接或者间接地联接至分析物或者固相介质。

[0151] 此处描述的清洗方法能够类似于通用试验中的清洗步骤，将多余材料以及样本清除以暴露可检测部件，可检测部件能够在检测步骤中被分析。通过清除样本和未绑定的试剂，会增加诊断测试的检测及分析的敏感度以及准确度，例如这是因为相比于未清洗的样本在检测步骤期间能够基本降低背景噪声。可以想到的是，基本所有样本和未绑定的试剂被清除、收集以及包含在料盒内，使得基本上没有样本被引入诊断仪器的检测装置，从而降低了诊断测试之间的污染。

[0152] 在一些实施例中，可以想到的是，试剂能够包括生物学标志或者检测标签，生物学标志或者检测标签能够直接或者间接地联接至分析物或者固相介质以用于检测以及分析。因而，合成的复合体能够具有直接或者间接地联接至固相介质的经标记的感兴趣分析物。然后能够诸如用仪器 112 内的检测装置来读取合成的复合体上的检测标签，以用于诊断测试的分析。

[0153] 在一些实施例中，可以想到的是，试剂能够包括固相介质。示例固相介质能够具有顺磁性性质，使得能够使用磁体来保持该可检测复合体于适当位置，同时在清洗步骤中，清洁流体 131（诸如，缓冲物）能够在可检测复合体上移动。

[0154] 例如，图 9 图示了这样的布置：诊断仪器 112 的磁体 128 能够用以保持可检测复合体 130 于料盒 114 内的适当位置，同时清洁流体 131（诸如，缓冲物）允许清洗可检测复合体 130 以清除样本和未绑定的试剂。磁体 128 能够是诊断仪器 112 的部件，能够紧密靠近料盒 114 的一部分，混合物可以位于所述一部分处。当磁体 128 定位成靠近料盒 114 中的混合物时，可检测复合体 130 可以被保持于适当位置，流体能够清洗可检测复合体 130。

[0155] 诊断仪器 112 的泵（未示出）能够在通过在料盒 114 内移动样本 - 试剂混合物 125 以及引入存储在料盒 114 上的额外流体来清除未绑定的样本和未绑定的试剂方面起到必要作用以辅助清洁。传感器（未示出）还可以辅助于在料盒 114 内移位及定位流体以清

除样本和未绑定的试剂。还可想到的是,在清洗样本-试剂混合物 125 期间,保温能够继续。

[0156] 方法 400 还能够包括:在步骤 414,检测和/或分析至少一个检测装置中的可检测复合体。诊断系统 110 的各种实施例设计成:使用检测装置来检测和/或分析可检测复合体的方法。图 10 图示了诊断仪器(未示出)内的检测装置 132,其连接至通路 134,通路 134 将料盒(未示出)流体地连接至诊断仪器。通过处理步骤(诸如先前讨论的步骤)在料盒上制备的可检测复合体能够行进通过通路 134 到达检测装置 132,检测装置 132 能够是诊断仪器的部件。

[0157] 可以想到的是,在单个诊断仪器或者诊断系统内可以存在多于一个的检测装置。诊断系统能够构造为满足不同的期望检测以及分析目的,并且适应所运行的诊断测试。取决于许多因素,检测以及分析的类型还能够改变,这些因素包括但不限于所运行的诊断测试和所检测的部件的期望特性以及敏感度。检测装置能够使用许多不同类型的检测,包括电化学发光、化学发光[系统能够使用的可能检测方法的扩展列表]。

[0158] 例如,电化学发光(ECL)是快速以及敏感的技术。ECL 已经详细描述于以下美国专利中:5,714,089;6,165,729;6,316,607;6,312,896;6,808,939;6,881,589;6,881,536 和 7,553,448,每个专利此处整体通过参考并入。可以想到的是,标签是可以绑定磁性珠子的 ECL 标签,通过 ECL 来检测绑定的标记分子。ECL 信号是通过 ECL 标签与基板之间的氧化还原反应而生成的。在特定实施例中,电化学发光标签是含钌试剂。合适 ECL 标签的一个示例是 Tris(bipyridine)ruthenium(II) $[Ru(bipy)_3]^{2+}$,还称为 TAG。在某些其他实施例中,基板是三丙胺(TPA)。使用基于 ECL 试验的方法的一些优势是它们快速并且敏感。可以想到的是,对于其他检测方法来说,检测标签以及试剂能够根据需要变化以满足检测方法的要求。

[0159] 方法 100 能够包括:在步骤 500,丢弃样本。图 11 是步骤 500(下文“方法 500”)的示例方法的总体示意图,通过该方法,生物学样本在已经处理之后被丢弃在诊断系统 110 中的料盒 114 中。方法 500 能够包括:在步骤 510,将经处理的过滤血浆或者样本和试剂连同诊断测试中所使用的可检测复合体 130 丢弃在诊断仪器的料盒 114 中。诊断系统 110 的各种实施例设计成:一旦诊断测试已经完成,将基本所有样本连同原存储在料盒 114 上的、经处理的以及经分析的基本所有试剂返回料盒 114 用于处置。

[0160] 图 12 是诊断系统 110 的示意图,其具有诊断仪器 112,诊断仪器 112 依靠流体通路 134 流体地连接至料盒 114。箭头指示了行进通过诊断系统 110 的材料的基本单个流动方向的示例。在一些实施例中,处置经处理的材料能够返回至料盒,由于诊断测试中的流体遵循基本单个流动方向,故不会在诊断仪器上运行的测试之间产生交叉污染。

[0161] 方法 100 能够包括:在步骤 600,输出结果。图 13 是步骤 600(下文“方法 600”)的示例方法的总体示意图,通过该方法,诊断系统输出诊断测试的结果。方法 600 能够包括:在步骤 620,分析从诊断仪器 112 的检测装置所接收的检测数据。关于分析检测数据的进一步讨论能够见于下文。

[0162] 方法 600 还能够包括:在步骤 622,将检测数据处理为用户能够作用的用户友好格式。例如,数据能够被格式并且输出于显示屏上或者打印在纸接收器上或者这两者。可替换地,检测数据可以经由任何输出设备或者诊断仪器 112 的一部分被输出,如以上和以下进一步讨论的。

[0163] 料盒概述

[0164] 诊断系统 110 能够包括料盒 114, 料盒 114 是内含式以及紧凑的, 如先前示出于图 5a 的。诊断系统 110 的各种实施例设计成: 样本能够引入料盒 114, 在诊断测试期间样本能够在料盒 114 内被处理。料盒 114 能够引入诊断仪器 112, 诊断仪器 112 具有必需的机械以及电气部件以运行诊断测试以及使用诊断仪器 112 内包含的检测技术来检测结果。在以下公开中将更详细地描述与料盒 114 关联的部件和方法。

[0165] 料盒 114 的示例实施例能够构造为: 结合诊断系统 110 的诊断仪器 112, 完全在诊断系统 110 内执行示例诊断测试的步骤。例如, 料盒 114 能够被加载并且构造为存储以及保持执行特定诊断测试(诸如, 试验)所必需的所有必备试剂以及材料。料盒 114 还能够构造为将试剂以及材料存储在单独的舱中, 并且能够提供气密以及液密密封, 气密以及液密密封能够辅助于诊断测试功能, 此处将进一步详细描述。

[0166] 料盒 114 还能够构造为接收生物学样本以用于在诊断测试期间的处理以及分析。通过与诊断仪器 112 的配合机构, 一旦样本被收集以及引入料盒 114 中, 生物学样本能够完全在诊断系统 110 内被制备以及处理, 而不需要终端用户的输入。在以下公开中还将进一步详细描述料盒和诊断系统的诊断仪器 112 之间的配合机构。

[0167] 料盒 114 还能够构造为: 一旦诊断测试完成, 保持以及收集诊断测试中所使用的基本所有经处理的样本、试剂以及材料以用于处置。通过收集经处理的样本-试剂以及材料以用于处置, 提高了内含式的增加的方便性, 以及防止和/或降低了相同诊断仪器上运行的不同诊断测试之间的交叉或者污染。在以下公开中还将进一步详细描述涉及收集经处理的样本-试剂以及材料的机构。

[0168] 料盒工业设计

[0169] 料盒 114 的特定实施例的示例工业设计公开于待审的美国外观设计申请 29/420, 961 和 29/420, 967, 两个申请均提交于 2012 年 5 月 15 日, 每个申请此处整体通过参考并入。这些公开中包含的图像规定了诊断系统 110 的示例诊断料盒及其设计, 给出了其功能及形式以及产品、用户和环境之间的连接。这种图像仅代表示例料盒 114 和诊断系统 110, 本公开并不限于这些特定设计。

[0170] 料盒主体以及部件

[0171] 图 14A 是诊断系统 110 的料盒 114 的主体以及盖件的分解立体示意图示例。料盒 114 的各种实施例设计成: 具有盖件 420 以及主体 422, 它们装于一起以形成料盒 114。

[0172] 图 14B 是诊断系统 110 的示例料盒 114 的分解立体示意图。盖件 420 能够具有至少一个保持特征 424 以利于将盖件 420 连接至主体 422。例如, 至少一个保持特征 424 能够包括在盖件 420 的一个或两个端部上的搭扣配合、摩擦配合等。

[0173] 料盒 114 的各种实施例设计成: 盖件 420 能够具有平坦区域以接触以及盖住主体 422, 从而有效地盖住以及保护主体 422 的部件。在盖件 420 和料盒 114 的其他部分之间不需要液体或者空气气密密封。光学机器可读标签 118 能够定位在盖件 420 的平坦区域的一部分上以用于识别, 如先前讨论的那样, 作为并入诊断系统 110 的许多故障安全机构之一的一部分。

[0174] 盖件 420 的一些实施例设计成: 形成有至少两排多个穿孔 426, 例如, 如图 14a 所示。至少两排多个穿孔 426 能够形成在盖件 420 的这样的区域中: 诊断仪器的至少一个探

针 712、714 穿过该区域能够与料盒 114 的内部部分相接。一排多个穿孔或者第一探针穿孔 426a 能够相接第一探针（见图 27 的第一探针 712，例如），其他排穿孔即废物探针穿孔 426b 能够相接诊断仪器 112 的废物探针 714。废物探针穿孔 426b 能够定尺寸为大于第一探针，以在其相接料盒 114 时在废物探针（见图 27 的废物探针 714）的位置变动方面提供较大公差。例如，废物探针穿孔可以是直径比废物探针大 0.015 英寸（0.095 英寸对 0.080 英寸）。

[0175] 盖件 420 还可以使得料盒 114 更加整体化，在美观上可能更加令人愉悦。盖件 420 能够由各种材料模塑而成，诸如结构聚合物等，聚（甲基丙烯酸甲酯）（PMMA）、聚碳酸酯（PC）和聚碳酸酯 / 丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯（PC/ABS 共混物）。可以想到的是，取决于一次性使用料盒 114 的期望规格以及制造目的，可以使用其他材料来形成盖件 420，诸如，例如，聚碳酸酯 / 丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯（如 GE Cyclooy HC 1204HF）、聚碳酸酯（如 Sabic Lexan™（PC）EXL9134）、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚丙烯（PP）、聚氯乙烯（PVC）以及 Teflon™。可以想到的是，能够采用形成盖件 420 的其他公知方法，包括但不限于铸造、旋转模制、热成形、压缩模制以及喷射模制。

[0176] 参考图 14B，在功能上，盖件 420 能够定形或者模制成辅助于将样本容器（未示出）引导入料盒 114 中。样本容器诸如是商用可获得的 VACUTAINER® 样本容器，能够被引导朝向并入主体 422 中的至少一个针 428，使得在诊断测试的处理期间，样本容器中的样本可以经由至少一个针 428 通过料盒 114 被访问及使用。盖件 420 还用作保护操作员不受至少一个针 428 的尖点伤害。

[0177] 料盒 114 的各种实施例还能够具有：对于样本过滤有用的结构化及功能化特征、试验处理区域（每个区域还称为料盒试验复制区（CAR））、探针清洗区、填充有 ECL 读取缓冲物（还能够称为填充试剂处理站（RHS）的读取缓冲物）的抽取储罐以及填充 RHS 的泵存储流体。特定实施例设计成：料盒 114 的一些部件能够附接至主体 422，例如，包括盖件 420、过滤模块 330、至少一个针 428 和多个密封件（见例如，图 14B、18 和 21B）。

[0178] 主体 422 能够由各种材料喷射模制而成，诸如可以具有低导湿率（MVTR）的聚合物。例如，Topas grade AS 5013（在 23℃ 和 85% RH 时，MVTR = 0.03g mm/(m2day)），Topas grade 8007（在 23℃ 和 85% RH 时 MVTR = 0.025g mm/(m2day)），或者 Zeonor 1420R（在 25℃ 和 90% RH 时 MVTR = 0.029g mm/(m2day)）可以用以形成料盒 114 的主体 422。可以想到的是，取决于一次性使用料盒 114 的期望规格以及制造目的，可以使用其他材料来形成主体 422，包括但不限于高密度聚乙烯（HDPE）、聚丙烯（PP）和聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）。可以想到的是，能够采用形成主体 422 的其他公知方法，包括但不限于铸造、旋转模制、热成形、压力成形、压缩模制以及喷射模制。

[0179] 主体 422 还能够在主体 422 的至少一侧具有至少一个凹口 454（见例如图 21A），以通过在操作期间保持料盒 114 于诊断仪器 112 内的适当位置来辅助于料盒 114 的运动控制。其他特征能够并入料盒主体 422，这些特征配合诊断仪器 112 的部件以确保料盒 114 和诊断仪器 112 之间在诊断系统 110 内的适当空间布置以及功能。料盒 114 可以具有与每个特征及部件的功能方面相关的若干额外特征及部件，可以包括以下公开的特征。

[0180] 图 15A 和 15B 图示了至少一个保持特征 424，还示出了盖件 420 的示例。通过提供至少一个保持特征 424，能够提供盖件 420 的每个端部上的拉动以确保稳固地装至主体 422。可以想到的是，本领域公知的额外保持特征能够被设计并且包括在盖件 420 中，以辅

助于稳固盖件 420 至主体 422,包括但不限于压配合、翼片、弹簧锁定以及过模制磁体。

[0181] 样本容器安装件

[0182] 料盒 114 图示于图 14A,图示了料盒 114 的示例,料盒 114 具有位于诊断系统 110 中的样本容器安装件 430。诊断系统 110 的料盒 114 的各种实施例设计成:具有样本容器安装件 430 并且具有样本容器 116。例如,主体 422 能够构造为具有样本容器安装件 430 以适应工业标准样本容器(即,VACUTAINER®)或者类似样本容器 116 的安装,这些样本容器能够连接至诊断系统 110 的流体通路。如先前描述的,样本能够是生物学样本,诸如血、血浆、尿液或者唾液。

[0183] 图 16A 图示了诊断系统 110 的料盒 114 内的样本容器安装件 430 的实施例的截面。如图示的,样本容器安装件 430 可以具有框架件 432,框架件 432 能够形成为主体 422 的一部分,作为主体 422 的剩余部分,主体 422 由具有适当物理以及化学特性的喷射模制或者机器加工的塑料或者其他材料制成。

[0184] 框架件 432 能够并入结构,或者定形为或者构造为形成支撑件 434 和引导特征 434,从而安装以及保持样本容器 116 成角度在例如从水平面起水平面和 45 度之间,这利于从样本容器 116 提取预定量的样本。框架件 432 能够并入形成支撑件 434 以及引导特征 434 的结构以安装以及保持样本容器 116 成角度在例如从水平面起水平面和 45 度之间,这利于从管中提取预定最小量的血。

[0185] 在一些实施例中,样本容器安装件 430 的构造能够增加从样本容器 116 提取样本的效率。通过增加提取效率,大部分或者基本所有样本能够被访问以用于从样本容器 116 提取。此外,样本收集管安装件 430 的构造能够允许样本收集管 116 维持在料盒 114 内的低轮廓。

[0186] 在特定实施例中,样本容器安装件 430 能够构造为保持样本容器 116 以增加从管进行的样本提取。例如,在特定实施例中,样本容器安装件 430 具有的角度足以利于从样本容器 116 进行样本提取,其中,角度的范围能够是从水平面起大约小于 90 度至大约 0 度。在其他实施例中,角度的范围能够是从水平面起大约 45 度至 0 度。在其他实施例中,角度的范围能够是从水平面起小于 90 度至大约 45 度,大约 45 度至大约 0 度,大约 30 度至大约 0 度,大约 20 度至大约 0 度,大约 10 度至大约 0 度,大约 7 度至大约 0 度,大约 45 度至大约 20,大约 45 度至大约 15 度,大约 45 度至大约 10 度,大约 35 度至大约 15 度,大约 35 度至大约 10 度,大约 35 度至大约 5 度,大约 25 度至大约 15 度,大约 25 度至大约 10 度,大约 25 度至大约 5 度,大约 15 度至大约 10 度,大约 15 度至大约 5 度,大约 10 度至大约 5 度,大约 10 度至大约 7 度,或者大约 7 度至大约 5 度,或者大约 5 度至大约 0 度。在其他实施例,角度能够是从水平面起大约 45 度、大约 30 度、大约 25 度、大约 20 度、大约 15 度、大约 10 度、大约 8 度、大约 7 度、大约 6 度、大约 5 度、大约 0 度。作为非限制示例,7 度的位置能够最小化血管-料盒布置的轮廓,从而节约诊断仪器 112 和料盒 114 中的空间。

[0187] 取决于使用、功能以及制造需要和成本,料盒 114 的构造能够适于或者设计成适应不同的诊断系统以及仪器构造。具有较小角度(诸如,大约 7 度)构造的料盒能够比现有设计有利,现有设计具有的样本容器布置成角度小于 90 度,但仍需要倾斜或额外操纵来取出样本,从而由于与水平面间的较大角度而导致过多的死区体积(例如,与水平面间的角度较高,样本容器中的死区体积越大)。

[0188] 在一些实施例中,样本容器安装件 430 还能够构造为使用肋或者其他支撑结构 434 将样本容器 116 保持于期望角度,肋或者其他支撑结构 434 将管限制为轴向上沿着期望角度。某些特征可以并入样本容器安装件 430 以防止或者禁止样本容器 116 在插入样本容器安装件 430 之后的移动,诸如,例如,护罩或者柄(未图示)可以模制在盖件 420 中以禁止抓握样本容器 116。

[0189] 在特定实施例中,样本容器安装件 430 能够构造为提供样本容器 116 已适当地安置于样本容器安装件 430 的指示。例如,壁 436 可以由框架件 432 形成并且模制在主体 422 中,以提供用于样本容器 116 的正确止挡并且提供样本容器 116 完全插入的反馈。例如,其他指示可以包括:在样本收集管 116 到达样本容器安装件 430 中的指代位置之后,用户感觉或者听到稍微的撞击声或敲击声。可替换地,可以通过观看盖件 420 中的用于视觉确认的观察窗口来提供确认。框架件 432 还能够包括这样的特征:其能够防止、禁止和/或阻止在插入框架件 432 之后样本容器 116 从料盒 114 的移除,诸如是柄(未图示)。

[0190] 在特定实施例中,样本容器安装件 430 能够构造为将样本容器 116 引导在至少一个针 428 上以建立诸如与诊断仪器 112 的流体连通。引导特征或者支撑件 434 还能够利于通过物理地约束样本容器 116 的径向运动来刺穿样本容器的隔膜 438 的期望部分。至少一个针 428 能够安装在框架件 432 上以利于其插入样本容器 116 的隔膜 438,这从而将利于建立以及维持至少一个针 428 和诊断仪器 112 之间的流体连接。在一些实施例中,样本容器安装件 430 能够具有第一针 428a 和第二针 428b,诸如图示于图 16B。

[0191] 样本容器安装件 430 还能够部分地形成在盖件 420 中,盖件 420 的一部分可以定形为例如圆顶区域,并且能够辅助于引导样本容器 116 就位。盖件 420 还能够辅助于在样本容器 116 插入之后稳固样本容器 116 于适当位置。

[0192] 图 16B 是样本容器安装件 430 的示例的一部分的示意图,其具有两个针 428a、428b。针 428a、428b 能够安装至框架件 432,以建立模制在框架件 432 中的流体通路(未示出)和由针 428a、428b 形成的流体通道之间的连接。可替换地,流体通路可以由管或者与框架件 432 单独的材料形成。在这种构造中,流体通路可以直接或者间接地连接至针 428a、428b,框架件 432 能够设计成当针 428a、428b 连接至流体通路时支撑针 428a、428b 的安装。

[0193] 两针构造能够设计成在样本提取期间防止或者最小化针 428a、428b 之间的气体的不期望连通。样本容器安装件 430 能够构造为使用样本容器 116 的内部与流体通路之间的压力差作为从样本容器 116 提取样本的器件。可替换地,可以设计任何数量的针以及对流体通路以提供更多或更少的流体通路。此外,可以选择针的尺度以增加或者减小流体流动。

[0194] 为了利于稳固的连接,第一和第二针 428a、428b 能够通过每个针装入至少一个凹槽(未示出)而并入样本容器安装件 430,该凹槽构造为接收指定针的一个端部。第一和第二针 428a、428b 能够永久地附接至框架件 432,使得第一和第二针 428a、428b 的外表面依靠粘着剂、垫圈或者其他密封件或者通过插入式地模制针至框架件 432 中,来气密地密封框架件 432。合适粘着剂的示例包括但不限于,环氧基树脂树脂、丙烯酸粘固剂、硅树脂、LOCTITE™3924 以及热熔粘着剂。粘着剂可以设定成在 UV 光下热处理或者加工。可以想到的是,至少一个凹槽可以设计成仅仅地安装至少一个针 428,使得不必需要粘着剂。进一步想到的是,可以使用凹槽的装配尺寸和粘合剂的任何组合来稳固针 428。

[0195] 在存在两个针的实施例中,第一针 428a 能够安装成使得其终端 429a 在物理上隔离于样本容器 116 内的第二针 428b 的终端 429b,但不是在第二针 428b 的终端 429b 的下方,使得引入管中以对管进行加压的空气不会连通第二针 428b,从而不会引起流出样本容器 116 的样本流不想要的减少。因而,当第一针安装至框架件 432 以处于第二针 428b 的水平上方时,第二针 429b 的终端可以位于第一针 429a 的端端下方。换句话说,第一针 428a 从框架件向外突出得远于第二针 428b 从框架件突出的程度。

[0196] 在样本容器 116 被正加压的情形下(例如,管中具有的压力高于大气压力),建立压力差的针 428a 能够安装在这样的位置:在该位置,假定针 4228a 和 428b 是单独的实体,针 428a 不会与用来样本提取的针 428b 容易地连通气体。因而,建立压力差的针 428a 安装成使得其终端 429a 在物理上隔离于用来样本提取的针 428b 的终端 429b,但不是在针 428b 的终端 429b 的下方。

[0197] 可替换地,在样本容器 116 被负加压的情形下(例如,管中具有的压力低于大气压力),进行样本提取的针 428a 能够安装在这样的位置:在该位置,假定针 4228a 和 428b 是单独的实体,针 428a 不会与用来压力标准化的针 428b 容易地连通气体。因而,进行样本提取的针 428a 能够安装成使得其终端 429a 在物理上隔离于用来压力标准化的针 428b 的终端 429b,但不是在针 428b 的终端 429b 的上方。

[0198] 诊断系统 110 的各种实施例设计成:从料盒 114 内的样本容器 116 提取样本的方法。该方法能够包括将包含样本的样本容器 116 定位在料盒 114 上。该方法还能够包括将气体引入两个针 428a、428b 之一中,从而气体引起样本的位移。移动的样本能够从样本容器 116 流动通过第二针 428b。第二针 428b 能够流体连通过滤模块 330 以及其部件。

[0199] 润滑剂可以在组装期间施加至针 428a、428b 的外表面以降低刺穿样本容器 116 的隔膜 438 所需的力,诸如硅油、poly(p-xyllene) 聚合物、聚对二甲苯或聚乙二醇。还能够使用预涂覆有润滑剂的针。润滑剂还可以设置成辅助于将样本容器 116 适当地安置在针 428a、428b 上,以及利于针移动以完全刺穿隔膜 438 而处于隔膜 438 上的期望位置。例如,能够期望的是,刺穿隔膜 438 的中央以确保完全接触样本容器 116 内所包含的流体。

[0200] 在构造仅包括一个针 428 的实施例中,允许旋转以及观察样本容器 116 表面,以在样本容器 116 插入料盒 114 之后读取样本容器 116 表面的数据。在这种实施例中,框架件 432 可以包括允许人工或者自动地转动样本容器 116 的特征,以允许自动读取样本容器 116 的文本或者其他内容(例如,条形码 118 或者患者识别标签)。

[0201] 过滤模块

[0202] 诊断系统 110 的各种实施例设计成具有过滤模块 330,诸如方法 400 中先前描述以及图示于图 6 的,过滤模块 330 流体连通样本容器 116 和料盒 114。诊断系统 110 的各种实施例还设计成:用料盒 114 内的过滤模块 330 过滤样本的方法。合适过滤模块和过滤方法的示例描述于‘253 申请和‘041PCT 申请。过滤模块 330 能够设计成使得其维持紧凑尺寸以及料盒 114 的自含式性质。

[0203] 如先前描述的,图 6 图示了多层过滤模块 330 的示例的分解图,其能够通过将生物学样本沿着示例流动路径通过用以过滤生物学样本的过滤模块来过滤生物学样本。可以想到的是,取决于目标滤液、设计、料盒 114 的构造和/或诊断系统 110 的构造,过滤模块 330 能够构造为具有多于或者小于图 6 示出的数量的层。

[0204] 进一步想到的是,过滤模块 330 的形状能够适于匹配安置其的料盒 114 的设计。例如,图 17 提供了多层过滤模块 330 的示例的分解图,图示了过滤模块 330 和样本容器安装件 430 布置在料盒 114 内。包括过滤模块的多个层能够设置为一个实施例,并且每个是图 17 中的层 330a-330f。多个层能够构造为堆叠于一起以形成过滤模块 330,并且能够定位在料盒 114 内。能够使用额外特征来辅助于将过滤模块 330 适当定位在料盒 114 内,诸如引导件以及支撑件(未示出)。在一些实施例中,过滤模块 330 能够定位在样本容器安装件 430 下方。

[0205] 过滤模块 330 是有利的,因为其能够包含在料盒 114 内并且能够产生经过滤的血浆,例如,该血浆与经离心分离的血浆具有相同性质,这意味着经过滤的血浆与经离心分离的血浆具有相同成分。此外,过滤模块 330 能够产生足够量的血浆用于临床实验室分析。从血中获得的最大量血浆(诸如血中的血浆)的总体积以及血球密度是不同的。

[0206] 例如,从 40%血球密度的患者获取 4mL 血的话,血浆的总量是 2.4mL。典型的所有过滤方法都不能回收血中的整个血浆含量。所收集的血浆量相比于可获得的总血浆是血浆回收效率。例如,如果从可获得的 2.4mL 血浆收集了 1.2mL 血浆,那么血浆回收效率 50%。过滤模块 330 能够实现与离心分离匹配的血浆回收效率,具有足够量来运行单个料盒 114 内的多个诊断测试。

[0207] 试剂处理站(RHS)

[0208] 图 18 是料盒 114 的实施例的分解立体图,图示了盖件 420 和主体 422、以及多个层以及密封件,它们将在以下段落中详细描述。图 18 还图示出独特液体存储井或者试剂处理站(RHS)446 的实施例,其能够用来存储试剂,作为部件(诸如探针)的清洗站,以及在处理诊断测试期间作为料盒 114 上的废物包含区域 1015。料盒 114 的各种实施例设计成:在料盒 114 的主体 422 内具有至少一个 RHS446。

[0209] 图 19A 图示出料盒 114 的实施例,其具有至少一个 RHS446 和顶部密封件 340,其中可看到多个 RHS。图 19B 提供了料盒 114 内的单个 RHS(图 19A 中标注为 446)的详细顶视立体图。图 19A 和 19B 的 RHS446 能够形成在主体 422 内,并且能够构造为利于料盒 114 和诊断仪器 112 之间的流体连接。图 19B 图示出示例 RHS446,其能够包括 RHS 储罐 448, RHS 储罐 448 具有穴 450 以及探针进入部位 452、453,探针进入部位 452、453 能够位于覆盖 RHS446 的密封件上,在探针进入部位 452、453 周围未图示出密封件。

[0210] RHS 储罐 448 的侧部(例如,壁)能够由低导湿率(MVTR)材料设计,并且厚度和材料能够变化。RHS 储罐 448 的侧部能够形成在料盒主体 422 内,由与主体 422 相同的材料制成,诸如环烯烃共聚物(COC),或者由另一材料(诸如其他聚合物)制成。在一些实施例中,料盒 114 材料是 COC,因为 COC 的特性是低导湿率(MVTR)。例如,Polyp 上次icsTOPAS® 5013(即 COC)的 MVTR 是 $0.00193\text{g}/100\text{in}^2/\text{d}$,对于本公开的目的来说这是低的。在一些实施例中,在这种低 MVTR 的情况下,虽然一些液体在存储期间会蒸发,但是小于 1.2%的液体试剂将在固定时间量内增发。当考虑到示例 RHS 储罐 448 的填充容量时,大约 0.016mL 蒸发的该 MVTR 水平是可忽略的。

[0211] 能够使用从 RHS 储罐 448 抽取的液体来清洁或者清洗部件,诸如第一探针的外部。该液体还能够用作载流源,用于将试剂传输至诊断系统 110 的检测装置。RHS 储罐 448 能够具有的深度大于诊断仪器 112 的样本探针(未示出)的长度,这能够辅助于降低死区体积。

RHS 储罐 448 的尺寸和形状能够改变,只要其能够(例如,用箔密封件)被密封并且在顶部存在足够的空间以在液体被抽吸之前将液体通风以空气即可。例如,RHS 储罐 448 可以是矩形、圆形、多角形,或者可以包括导圆边或者拱形边。

[0212] 在一些实施例中,RHS 储罐 448 能够具有的深度为大约 0.40 英寸、大约 0.45 英寸或者大约 0.50 英寸,或者这些数值之间的深度,包括大约 0.42 英寸、大约 0.43 英寸、大约 0.46 英寸、大约 0.47 英寸、大约 0.48 英寸。RHS 储罐 448 能够具有的总体积为大约 1.5mL、大约 1.7mL、大约 2.0mL 或者这些数值之间的总体积,诸如大约 1.6mL 和 1.9mL。在示例实施例中,RHS 储罐 448 可以是平均宽度以及长度为大约 0.0625 英寸以及平均深度为大约 0.041 英寸。在另一示例实施例中,RHS 储罐 448 的体积能够最大是大约 1.7mL,体积为大约 1.3mL。RHS 储罐 448 的填充体积可以接近可用体积,但是,最大填充体积不应匹配总体积,因为箔层或者顶部密封件 340 可能未适当地被密封,如果被 RHS 储罐 448 中的液体打湿的话。在示例实施例,可以设置直径 0.062 英寸的探针穴 450 以使得液体能够排空至探针。

[0213] RHS 储罐 448 能够构造为具有低死区体积。尤其,为了最大化从 RHS 储罐 448 提取的液体量,舱(包括任何穴)的深度必须短于用来提取液体的样本探针(未示出)所达到或延伸的深度。例如,穴 450 能够定位在 RHS 储罐 448 的底部,并且具有特定的几何形状以辅助于提取液体。穴 450 能够定位得靠近样本探针进入 RHS446 和提取液体的位置。因而,随着液体从 RHS 储罐 448 中被提取,液体还能够被积聚或者收集在穴 450 中。样本探针能够继续接触液体的减小的剩余体积,从而最大化能够提取的液体量以及降低死区体积。

[0214] RHS 储罐 448 的面积可以足够大以允许至少一个探针进入部位。例如两个探针(未示出)可以设置并且从诊断仪器 112 收纳在探针进入部位 452、453 处。在示例实施例,RHS 储罐 448 的宽度可以定尺寸为允许样本探针在撞击探针穴 450 的边缘之前有 ± 0.013 英寸的定位误差。探针进入部位 452、453 能够用作使 RHS 储罐 448 因此料盒 114 通向气氛,这能够利于料盒 114 的流体功能。通过使用顶部密封件 340 以及顶部密封件 340 中的刺穿孔,能够最小化蒸发。当密封时,料盒 114 能够承受大气压力的变化。

[0215] 在图 19B,穴 450 充分大,足以允许通过探针进行访问,以及允许穿刺单独的穿孔(通风口)453 以用于通向气氛。通风口 453 要求在密封件下方的空气间隙以防止液体通过开口而离开。抽吸位置能够位于探针进入部位 452、453 处,能够在隔膜下方以降低探针上的盐积聚。隔膜(即,隔膜密封件 350)能够提供一表面,通过当探针从探针进入部位 452、453 移除而通过隔膜时该表面将样本密封在 RHS 储罐 448 内来从样本探针移除样本。在一些实施例中,隔膜能够是 0.032 英寸厚的橡胶材料(例如,30 硬度计硅树脂)。

[0216] 当诊断仪器的探针进入 RHS 储罐 448 并且将试剂抽取入探针中时,试剂能够充当清洁剂。沿着探针的流体运动能够将探针的外表面和内表面上的粒子抽取入诊断仪器 112,最终抽吸到料盒 114 内的废物包含区域(诸如废物储罐)。

[0217] 通过在通风的 RHS446 中上下移动诊断仪器 112 的探针可引入空气泡,这可以允许引入小的泡。这些泡可以通过沿着探针表面增加涤气作用来辅助于清洁探针表面。这种清洁能够减小诊断测试读取之间的感染。

[0218] RHS446 进一步可以包括多层箔热密封件,即顶部密封件 340,在以下公开中更详细描述。顶部密封件 340 能够是多层箔热密封件,其可以被热密封至一个或多个 RHS 储罐 448 的顶部。顶部密封件 340 类似于隔膜密封件 350,能够功能为助于当探针经过顶部密封

件 340 时清洁探针的外部。顶部密封件 340 能够利于探针清洁,并且能够降低在操作期间诊断读取之间的感染。顶部密封件 340 能够进一步利于在液体抽取期间引入气液过渡。顶部密封件 340 能够由专门开发的箔密封件构成,设计成热密封 COC 塑料的薄壁以保持低导湿率以及维持设备的最小尺寸。薄壁和密封件还能够助成维持热均匀性。顶部密封件 340 能够由能够形成箔密封的任何箔制成,诸如 Winpak LTD WINCAREDF10HJ712A 热密封箔。

[0219] 各种实施例设计成:在诊断测试运行完成之前,从料盒 114 抽取入诊断仪器 112 的液体可以返回至料盒 114。为了最小化料盒 114 的尺寸,RHS446 能够再次用作废物储罐,用于方法 100 的步骤 500 先前经处理的液体、珠子、试剂等。尽管由任何探针创建的穿孔,但是毛细管作用能够将废物材料保持在料盒中,甚至当料盒 114 倒置时也如此。由于箔或者塑料使得可以保持废物材料,这是因为箔或者塑料中的穿孔的尺寸小。例如,0.0355" 穿孔能够具有的毛细管压力等于 0.71 英寸的水,是 1.5x 最深废物腔的水头压力(0.46 英寸),因而不允许废物脱离料盒 114。

[0220] 尽管本讨论很大程度上集中于在试验中使用 RHS446,但是这并不旨在限制,而仅是能够使用该 RHS446 的一个示例。例如,RHS446 能够在任何塑料一次性使用设备上的任何长期液体存储方面具有实用性。

[0221] 顶部密封件

[0222] 参考图 18,料盒 114 示出为具有各种密封层,包括顶部密封件 340。料盒 114 的各种实施例设计成:具有盖层(诸如顶部密封件 340)以密封主体 422 的部分,诸如能够保持液体以及干试剂的 RMS 舱。可以想到的是,顶部密封件 340 能够由多于一个层制成。例如,顶部密封件能够包括防潮层以及层压元件。

[0223] 顶部密封件能够使用层压元件结合至主体 422,层压元件诸如是热密封涂层、压敏粘着剂(PSA)、压敏粘着带、热粘着剂、传递带、传递粘着剂、双侧带、粘结层、粘着膜或者类似材料。

[0224] 顶部密封件 340 能够是模切而成,或者以其他方式构造为具有的尺寸和形状可装入并且盖住仅主体 422 的液体及干试剂保持部,使得不存在干涉料盒性能的突出材料。

[0225] 图 18 提供了主体 422 的实施例,图示出顶部密封件 340 以及隔膜密封件 350 如何装至主体 422。图 19A 是示例料盒的分解立体示意图,其具有多个 RHS446 和顶部密封件 340。在该示例实施例中,顶部密封件 340 和隔膜密封件可以一起施加作为多层,或者可以单独地施加。

[0226] 顶部密封件 340 能够由高防潮材料制成,该材料能够降低或者防止顶部密封件 340 下存储的液体的蒸发。期望的是,顶部密封件 340 具有非常低的 MVTR。例如,具有的 MVTR 低于形成主体 422 所用材料 2 倍的材料将不会在很大程度上对由顶部密封件 340 密封的液体的任何水损失产生贡献。用于顶部密封件 340 的合适材料包括但不限于铝箔、铝合金箔、金属合金箔、高 MVTR 膜、高防潮膜、COC 膜、ACLAR® 膜(一种氟化-氯化树脂)、由氟化-氯化树脂制成的膜、双重膜、三重膜、WinCareDF10HJ712A(WinPak 公司的通用密封水泡箔)。

[0227] 隔膜密封件

[0228] 参考图 18,示例料盒 114 可以具有各种密封层,包括隔膜密封件 350。料盒 114 的各种实施例设计成:具有多层流体隔膜密封件 350 以建立至少一个试剂处理站 446 的液体

以及气密密封,以及建立与诊断系统 110 中的诊断仪器 112 的至少一个探针的流体连接。

[0229] 图 20A 是示例料盒 114 的示例隔膜密封件 350 的分解立体示意图。能够使用压敏粘着剂、热密封、黏结或者层压将隔膜密封件 350 结合至顶部密封件 340 的顶面。隔膜密封件 350 能够是多层膜结构,多层膜结构能够设计成使用探针连接料盒 114 和诊断仪器 112 之间的流体元件。例如,隔膜密封件 350 能够用以建立以及切换料盒以及流体控制元件之间的流体连接,流体控制元件诸如是泵、管道组件或者流体通路和至少一个探针诊断仪器。隔膜密封件 350 还能够是多层膜结构,该多层膜结构设计成使用探针将料盒流体元件连接至气氛。隔膜密封件 350 还能够用作顶部密封件以密封位于料盒 114 上的液体填充井或者储罐。隔膜密封件 350 还能够用作清洁探针免沾液体以及固体(诸如盐)的器件。

[0230] 隔膜密封件 350 能够构建多个层。图 20B 图示了示例多层隔膜密封件 350,例如,其可以包括至少一个隔膜层 352、至少一个层压元件 354 以及至少一个支撑层 356。隔膜密封件 350 能够具有这些层的各种组合,这些层都结合于一起以形成多层膜结构。这些层能够结合以形成层的不同构造,然后形成示例的完整的隔膜密封件 350,如图 20B 所示。但是,期望的是,在隔膜密封件 350 中具有至少一个隔膜层 352 和至少一个支撑层 356。

[0231] 隔膜层 352 能够由薄分割件、膜、薄膜或者类似结构制成,是可刺穿的、可反向拉伸的、弹性的、可反向压缩的、可再密封的、自密封的,可防止流体以及气体的交换,密封探针,并且探针在相同位置可再次访问。示例隔膜层 352 能够具有一个或多个探针访问位置。示例隔膜层 352 能够由提供这些品质的各种材料制成,包括但不限于合成橡胶、硅树脂橡胶、弹性体、含氟弹性体、天然橡胶、氟乙烯和偏氟乙烯的共聚物、四氟乙烯共聚物、偏氟乙烯和六氟丙烯聚合物、氟醚橡胶聚合物、丁基橡胶或者类似材料。

[0232] 在一些实施例中,示例隔膜层 352 还能够由硬度小于或者等于 110 硬度计(Shore A)的材料制成。隔膜层 352 能够具有在该层中以预定图案切出的成至少一排的多个孔,该预定图案能够对应于隔膜密封件 350 的其他层以及盖件 420 中的孔 426,所有孔相关于在操作期间诊断仪器的探针的接触点。

[0233] 取决于用于给定隔膜密封件 350 内的每个层的材料,隔膜层 352 能够具有可变厚度。例如,隔膜层能够具有的厚度为小于或者等于 1/10 英寸,小于或者等于 1/8 英寸,或者小于或者等于 1/6 英寸。

[0234] 示例支撑层 356 可以由膜、板材、箔或者类似材料形成,这些材料可降低隔膜层 350 上的拉伸和张力,增加总体结构的刚度,增加总体结构的坚硬度,加固总体结构,具有高挠曲模量,降低隔膜层的伸长,并且可以是可刺穿的。尤其,示例支撑层 356 能够防止示例隔膜层 352 当由探针刺穿时的断裂以及拉伸,例如。用于支撑层 356 的合适材料的示例能够包括但不限于金属(诸如,铝、铝合金)、金属合金、箔、刚性膜、塑料板材、聚四氟乙烯、聚氟乙烯、聚酯及它们的聚合物。在示例实施例中,支撑层 356 能够由铝箔制成。

[0235] 取决于用于给定隔膜密封件 350 内的每个层的材料,支撑层 356 能够具有可变厚度。例如,支撑层能够具有的厚度为小于或者等于 7 密耳,小于或者等于 6 密耳,小于或者等于 5 密耳,小于或者等于 4 密耳,小于或者等于 3 密耳,小于或者等于 2 密耳,或者小于或者等于 1 密耳。支撑层 356 能够具有在支撑层 356 上以预定图案切出的多个孔。该图案能够对应于隔膜密封件 350 的其他层以及盖件 420 中的孔 426,还可以相关于在操作期间仪器 112 的探针的接触点。

[0236] 支撑层 356 的一个目的可以是以利于通过诊断仪器 112 的探针刺穿隔膜层 352。支撑层 356 可以增加隔膜层 352 下侧的坚硬度，目的是在探针进入或者抽出期间限制弹性隔膜层 352 的拉伸。示例隔膜层 352 的不想要的拉伸会引起料盒 114 的流体通道内的显著压力瞬态（例如，正压力或者真空）。压力瞬态又会引发通道内不期望的或者可变的流体运动，这会干扰或改变流体样本的预定位置。

[0237] 在图 20B，示例层压元件 354 示出为结合了隔膜层 352 下方的支撑层 356，示例层压元件 354 可以包括薄材料用以将各层结合或黏结在一起。层压元件 354 可以使用粘着剂作为将其他层保持在一起的器件。例如，层压元件 354 可以是压敏粘着剂（PSA）、热粘着剂、热密封涂层、传递带、传递粘着剂、双侧带、粘结层、粘着膜或者类似材料。

[0238] 在一些实施例中，层压元件 354 能够贡献于多层膜结构，与支撑层 356 具有相同属性，一些层压元件 354 能够增加刚性，增加坚硬度，加强和 / 或降低伸长。例如，具有载体的双侧带可以具有支撑层 356 属性，载体还提供了与支撑层 356 相同方式的支撑。在一些实施例中，通过双侧带载体可以具有足够坚硬度、刚性、加固或者降低伸长，层压元件 354 还可以功能为支撑层 356 以及替换支撑层 356。例如，层压元件 354 可以既包括充当支撑层 356 的双侧带载体，又包括充当层压元件 354 的粘着剂。

[0239] 层压元件 354 能够具有在层中以预定图案切出的成至少一排的多个孔，该预定图案能够对应于隔膜密封件 350 的其他层以及盖件 420 中的孔 426，所有这些孔都相关于在操作期间诊断仪器 112 的探针的接触点。可以想到的是，在隔膜密封件 350 中使用多于一个层压元件的情况下，两个层压元件能够是不同的材料。进一步想到的是，在隔膜密封件 350 中使用多于一个层压元件的情况下，两个层压元件能够是相同的材料。

[0240] 在特定实施例中，隔膜密封件 350 能够是封闭流体通路的元件。在特定实施例中，诊断系统 110 能够在诊断仪器 112 和料盒 114 之间采用封闭流体路径。该封闭流体路径能够提供这样的路径，通过该路径，样本和必备试剂能够从料盒 114 抽出，通过诊断仪器 112 分析并且返回至料盒 114。在实施例中，该封闭流体路径可以使用基本单个流动方向。

[0241] 隔膜密封件 350 能够设计成在诊断系统操作期间由探针在一个或多个位置访问。在一些特定实施例中，隔膜密封件 350 能够具有多个探针进入部位（由隔膜密封件 350 的每个单独层形成以及位于每个单独层上，如上述的）。这些进入探针部位能够位于各内部流体通道、井、流体元件以及储罐的上方，并且根据料盒构造及设计，这些进入探针部位能够布置成多个图案。

[0242] 隔膜密封件 350 能够设计成当由诊断仪器 112 的探针刺穿时在料盒 114 和诊断仪器 112 之间进行流体连接。用在此处时，术语“刺穿”意味着贯穿隔膜层，或者在隔膜层做出通孔，或者切割或者剪穿隔膜层，然后隔膜层在探针移除时自密封或者再密封。刺穿部位是可再次使用的。隔膜密封件 350 能够使用探针在诊断仪器 112 和料盒 114 之间形成稳固的流体或者空气途径。

[0243] 隔膜密封件 350 设计成通过穿刺将料盒流体元件连接至气氛或者周围环境。用在此处时，术语“穿刺”意味着在支撑层中穿孔或做出通孔，该孔使用探针被不可逆地形成或永久打开。一些这些部位可以充当通风口，如果在真空下的话这允许大气空气进入，或者在压力下的话允许空气离开。一些这些部位允许探针访问隔膜密封件 350 下方的层，而无需刺穿隔膜层 352。可以有至少一个、至少两个或者多个通风口，它们能够根据对应诊断仪器

的预定探针图案布置成各种构造。例如,取决于料盒的构造和探针的运动路径,通风口构造能够在隔膜密封件 350 的每个层上变化。

[0244] 如上述的,示例多层隔膜密封件 350 的各层能够预形成为单独层,然后结合成隔膜密封件。每个预形成层能够由这样的材料制成,该材料能够被定尺寸以及由常规模切或者激光切割方法形成。探针部位的图案以及隔膜密封件 350 的通风口可以使用常规模切或者激光切割方法实现。隔膜密封件 350 的构造可以使用常规旋转印刷机实现。

[0245] 在各种实施例中,隔膜密封件 350 能够包括四个层,即包括隔膜层 352、支撑层 356 以及两个层压元件 354,每个具有对应的可刺穿部位以及可穿刺部位。可以想到的是,隔膜密封件 350 的所有层能够具有是相同长度以及宽度,例如,大约 0.5 英寸 *5.0 英寸,大约 0.6 英寸 *4.0 英寸,大约 0.7 英寸 *4.5 英寸,以及大约 0.8 英寸 *5.0 英寸。在示例实施例,层能够是大约 0.8 英寸 *4.9 英寸。可以想到的是,隔膜密封件 350 的长度以及宽度对应于料盒的顶表面。

[0246] 在另一实施例中,隔膜层 352 能够由大约 0.03 英寸厚、硬度为大约 30 硬度计 (Shore A) 的硅树脂橡胶制成。隔膜层 352 能够具有若干通风口以使得大气空气能够进入或离开。通风口的直径能够大于探针的直径。为了适当操作,隔膜层 352 优选不被张紧或拉伸。隔膜层 352 不想要的张力会导致刺穿部位无法再密封或者在抽出探针之后无法自密封。

[0247] 底部密封件

[0248] 图 21A 图示了料盒 114 的底部的立体图,具有底部密封件 360,图 21B 是料盒 114 的底部的分解立体图,示出了料盒 114 的至少一个流体通道 512 和底部密封件 360。料盒 114 的各种实施例设计成:具有至少一个流体通道 512,其由主体 422 形成并且由底部密封件 360 密封,其中,底部密封件 360 限定至少一个流体通道 512 的体积的至少一部分。

[0249] 在各种实施例中,料盒 114 能够是底部密封件 360,底部密封件 360 是多层的热密封膜。底部密封件 360 能够部分地形成料盒 114 的底表面,如图示于图 21A 和 21B 的。

[0250] 底部密封件 360 能够具有这样的特性:提供了改善的料盒性能,诸如精度以及准确度。在示例料盒 114 中,流体通道 512 可以由底部密封件 360 形成以及密封。尤其,底部密封件 360 封闭至少一个测定体积流体通道 512 并且形成公知的可测量体积。不期望的是,在制造一次性使用料盒 114 期间体积会变化。在示例料盒 114 中,能够使用专门的膜材料来制作底部密封件 360 以提供高精度的流体测定体积通道。

[0251] 此外,包括底部密封件 360 的多个层可以具体地选择膜材料,以用于层压或者结合这些层和 / 或模切。选择包括这样的材料,该材料在比主体 422 材料的熔化温度低的温度下将熔化。底部密封件 360 还能够黏结或者结合至主体 422 表面,具有高密封强度,使得所封闭的流体通道 512 被充分密封以便承受高压或者高真空水平。

[0252] 底部密封件 360 能够在组装期间根据需要切割成各种尺寸。期望的是,底部密封件 360 切割成特定尺寸并且定形为符合、覆盖以及密封流体通道 512,而不会延伸超出主体 422 的边缘。如果底部密封件 360 突出的话,在诊断系统 110 内的处理期间会干涉料盒运动。底部密封件 360 能够具有凹口 362,凹口 362 切割成相关于主体 422 的凹口 454。底部密封件 360 的直径的尺寸和形状能够构造为满足各种制造及设计要求,这并不意味着受限于此处描述的实施例的说明。底部密封件 360 不一直延伸到主体 422 的边缘,这还允许盖

件 420 的搭扣配合特征 424 以适当地接合主体 422。

[0253] 在特定实施例中,底部密封件 360 能够由热粘着剂层以及支撑层的组合来构建。热粘着剂层能够直接涂覆、形成或者结合至支撑层。使用热密封处理,热粘着剂层能够将支撑层结合及密封至主体 422,以封闭流体通道 512。热粘着剂层的厚度是充分薄的,使得在热密封期间,热粘着剂层的熔化基本不会流入流体通道并且不会引起不想要的测定体积的改变。尤其,熔化流即瞬流会引起流体通道的不想要的测定体积改变,这能够使用低厚度的热粘着剂层来避免。

[0254] 热密封温度是热粘着剂层的热粘着剂材料的特性,有利的是低于所密封的主体 422 的熔化点或者玻璃态过渡温度。例如,在特定实施例中,示例热粘着剂材料的热密封温度能够是 113℃,该温度显著低于用来喷射模制主体 422 的环烯烃共聚物的玻璃态过渡温度,即 136℃。如果热密封温度基本等于或大于主体 422 的熔化点或者玻璃态过渡温度,那么在热密封期间,由于主体 422 材料的熔化,流体通道 512 的结构会扭曲。流体通道 512 的任何扭曲会改变体积,这是不期望的。结果,在上述设计下,流体通道 512 可维持测定体积的整体性。

[0255] 例如,取决于主体 422 所用的材料类型,通过选择用于形成热粘着剂层的不同材料,热粘着剂处理温度能够适于适合期望的制造设计。用于热粘着剂层的合适材料的示例包括但不限于:乙烯和醋酸乙烯共聚物(EVA)、EVA 乳液,例如,基于醋酸乙烯且用乙烯醋酸乙烯增塑的聚醋酸乙烯共聚物、乙烯醋酸乙烯(VAE)乳液、VAE 共聚物、共聚物粘合剂、乙烯甲基丙烯酸共聚物(EMAA)、乙烯丙烯酸共聚物、聚烯烃共聚物、乙烯共聚物、丙烯共聚物、聚氯乙烯基热塑性树脂、聚偏二氯乙烯基热塑性树脂、丙烯酸和苯乙烯丙烯酸酯基热塑性树脂、丙烯酸酯/聚烯烃热塑性树脂、苯乙烯共聚物基热塑性树脂、聚酯基热塑性树脂、热密封漆或者其他类似材料。

[0256] 热粘着剂层能够设计成尽可能薄的,以节约料盒 114 设计的空间,同时不牺牲料盒 114 的有效性。总之,热粘着剂层能够具有的厚度为小于大约 1.5 密耳。例如,热粘着剂层能够具有厚度范围为大约 0.2 密耳至 1.2 密耳,大约 0.3 密耳至大约 1.0 密耳,大约 0.4 密耳至大约 0.8 密耳,或者大约 0.5 密耳至大约 0.6 密耳。可以想到的是,热粘着剂层能够具有的厚度为大约 1.2 密耳、大约 1.0 密耳、大约 0.8 密耳、大约 0.6 密耳、大约 0.5 密耳、大约 0.4 密耳、大约 0.3 密耳、或者大约 0.2 密耳、或者这些值之间小于大约 1.5 密耳的任何厚度。

[0257] 由于热粘着剂层的厚度,可以使用支撑层 356 来提供底部密封件 360 的足够坚硬度、刚性、高挠曲模量以及加固。支撑层能够增加薄的热粘着剂层的坚硬度,使得所封闭的流体通道 512 能够具有平的通道表面。结果,在许多料盒中,流体通道的体积能够是精确的以及准确的。

[0258] 支撑层能够由在热密封处理期间不会熔化、偏转或者基本不变形的材料制成。例如,支撑层能够由聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)、环烯烃共聚物(COC)、聚偏二氯乙烯(PVDC)、聚苯乙烯、聚碳酸酯(PC)、聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚砜、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)或者其他类似材料制成。

[0259] 支撑层 356 可以由充分坚硬且在结合层的各表面上提供高平整度的材料制成。例如,在特定实施例中,整个底部密封件 360 的支撑以及坚硬度是来自支撑层 356,支撑层 356

例如是 PET。使用 PET 也是有利的,因为其具有这些特性:尺寸稳定性、高平整度以及表面之间的高平行度。

[0260] 支撑层 356 还能够设计成尽可能薄的,以节约整个料盒 114 设计的空间,同时不牺牲料盒 114 的有效性。支撑层 356 能够厚于及坚硬于热粘着剂层,以对底部密封件 360 提供足够支撑以及坚硬度,同时维持其薄度。因此,支撑层 356 能够具有的厚度为小于大约 5.0 密耳。例如,支撑层能够具有的厚度范围为大约 4.5 密耳至大约 5.0 密耳,大约 4.0 密耳至大约 4.5 密耳,大约 3.0 密耳至大约 4.0 密耳,或者大约 2.5 密耳至大约 3.0 密耳,或者之间的任何厚度。可以想到的是,支撑层能够具有的厚度为大约 5.0 密耳,大约 4.5 密耳,大约 4.0 密耳,大约 3.7 密耳,大约 3.5 密耳,大约 3.0 密耳,或者大约 2.5 密耳。

[0261] 当热粘着剂和支撑层结合时,结合后的层可以具有平滑的表面以确保流体通道 512 的体积不会受到底部密封件 360 的表面异常的影响。还可期望的是,使用尺寸稳定的(低收缩率)且表面间具有高平行度的材料。这种材料还优选的是与临床实验室标本(诸如血或者血浆)可化学兼容的。

[0262] 在特定实施例中,底部密封件 360 能够包括额外的粘结层。粘结层能够利于将热粘着剂层粘接至支撑层。在特定实施例中,例如,压敏粘着剂(PSA)层能够用作一个粘结层或多个粘结层,诸如热粘着剂层和支撑层。粘结层能够是的用于热粘着剂层以及支撑层的非类似材料使用和结合在一起。有利地,粘结层能够是薄的,并且能够选自在热密封处理期间不会熔化或者变形的材料。用于粘结层的合适材料的示例包括但不限于:PSA 材料、聚烯烃树脂、酸酐改性的聚烯烃、双侧粘着带或者类似材料。

[0263] 粘结层设计成尽可能薄的,以节约整个料盒 114 设计的空间,同时不牺牲料盒 114 的有效性。粘结层能够具有的厚度为小于大约 1.5 密耳。例如,粘结层能够具有的厚度范围为大约 0.2 密耳至 1.2 密耳,大约 0.3 密耳至大约 1.0 密耳,大约 0.4 密耳至大约 0.8 密耳,或者大约 0.5 密耳至大约 0.6 密耳。可以想到的是,粘结层能够具有的厚度为大约 1.2 密耳,大约 1.0 密耳,大约 0.8 密耳,大约 0.6 密耳,大约 0.5 密耳,大约 0.4 密耳,大约 0.3 密耳,或者大约 0.2 密耳,或者这些值之间的任何厚度并且小于大约 1.5 密耳。

[0264] 热粘着剂层、支撑层和粘结层所选的材料可以是透光的、不透光的或者半透光的。当使用时,透光或者半透光材料能够利于诊断系统的功能,诸如,在诊断仪器内使用光学传感器来计量流体通道内流体的适当分割。热粘着剂层、支撑层和粘结层所选的材料可以选择为具有低的热阻。

[0265] 底部密封件 360 能够具有的总厚度是各层之和。此外,为底部密封件 360 层所选的材料可以以高密封强度黏结或者结合至设备表面,使得封闭流体通道充分密封以便承受高压或者高真空水平。

[0266] 在一些实施例中,底部密封件 360 能够由能够黏结塑料(喷射模制中常用)的材料制成,包括环烯烃共聚物(COC)。可以想到的是,当使用其他材料来喷射模制主体 422 时,热粘着剂层材料也可以变化。尤其,热粘着剂层材料成分能够取决于基板或者主体 422 的成分,因此期望的是,热粘着剂层具有比主体 422 低的熔点。主体 422 材料以及热粘着剂材料的合适组合的示例包括但不限于以下对:

[0267]

主体材料	热粘着剂
环烯烃共聚物	: 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物
聚氯乙烯	: PVC 基热塑性树脂
聚苯乙烯	: 丙烯酸酯和苯乙烯丙烯酸酯基热塑性树脂
聚丙烯	: 丙烯酸酯/聚烯烃基热塑性树脂
聚乙烯	: 丙烯酸酯/聚烯烃基热塑性树脂
PET	: 聚酯基热塑性树脂

[0268] 可以想到的是,多于一个的每个层可以用来构建底部密封件 360,取决于每个层所选择的材料以及底部密封件 360 的期望属性及厚度。例如,底部密封件构造可以在支撑层的每侧上包括交替的热粘着剂层以及粘结层。

[0269] 底部密封件 360 的实施例能够由热粘着剂层、支撑层和粘结层构成,热粘着剂层包括共聚物粘着剂,厚度为大约 0.6 密耳,支撑层包括 PET,厚度为大约 3.0 密耳,粘结层包括 PSA,厚度为大约 1.2 密耳。底部密封件 360 的这种示例能够密封料盒 114 的主体 422 的流体通道 512,由喷射模制环烯烃共聚物形成,环烯烃共聚物的玻璃态过渡温度是 136℃,诸如是 TOPAS® 5013。

[0270] 在另一实施例中,底部密封件 360 能够由通过层压结合的两个层构成,能够具有的总厚度为大约 5.4 密耳,是两个层的总厚度。例如,底部密封件 360 能够包括热粘着剂层以及支撑层,热粘着剂层是 Transilwrap Trans-Kote® PET/MR 层压膜,厚度为大约 1.2 密耳,支撑层是 Adhesive Research ARCare 7843,厚度为大约 4.2 密耳,总厚度为 5.4 密耳。

[0271] 低厚度的底部密封件 360 允许材料易于模切。材料还能够期望在该低厚度下具有低热阻。所选择的材料能够是透光的。

[0272] 在另一实施例中,底部密封件 360 能够由通过层压结合的两个层构成,能够具有的总厚度为大约 5.4 密耳,是各层之和。例如,底部密封件 360 能够包括:热粘着剂层,厚度为大约 0.6 密耳;PET 的支撑层,厚度为大约 0.6 密耳;以及粘结层,由单侧 PSA 带制成,厚度为大约 4.2 密耳(例如,1.2 密耳的粘着剂层以及 3.0 密耳的 PET 支撑层),总厚度为 5.4 密耳。单侧带的与 PSA 相对的面能够是平滑的。

[0273] 将样本分割为等分

[0274] 图 22 是料盒 114 的底视图,图示了流体通道 512。料盒 114 的各种实施例设计成:具有至少一个流体通道 512,其由主体 422 形成以及通过底部密封件 360 密封,其中,底部密封件 360 限定流体通道 512 的体积的一部分。

[0275] 在各种实施例中,分割样本的方法能够包括三个操作,这三个操作使用图示于图 23 的等分机构的特征。图 23 是等分机构中使用的流体特征的示意图,旨在产生三个等分体积,诸如,25 μ L。等分机构 514 能够是临床诊断仪器的子段。

[0276] 等分方法能够是精确的以及准确的,独立于泵的准确度。例如,第一操作能够包括从样本储罐 516(还称为血浆缓存器或者缓存器)将样本液体(阴影)抽取入基础通道 518。液体能够通过使用真空来抽取,真空能够产生在基础通道 518 的内部。真空能够由泵创建,泵连接至端部通道泵连接端口 716。

[0277] 在该操作期间,其他连接端口可以被封闭以允许形成真空。当液体从样本到达基础通道填充标志(未示出)时,访问等分机构 514 的传感器 528 能够连通泵以从端部通道泵连接端口 716 停止及释放液体。这样,基础通道 518 的填充程度能够独立于泵准确度。基

基础通道 518 的填充程度能够取决于基础通道 518 的几何形状 / 体积。

[0278] 第二操作能够包括从样本储罐 516 清空剩余样本液体至辅助通道 520。通过使用辅助通道 520 内部生成的真空,能够清空该液体。真空能够由连接至辅助通道泵连接端口 716 的泵来创建。在该操作期间,其他连接端口能够封闭。第二操作还能够独立于泵准确度。例如,当液体从样本到达辅助通道填充标志(未示出)时,访问等分机构 514 的传感器 528 能够连通泵以从辅助通道泵连接端口 716 停止及释放液体。没有被推入通道的剩余液体体积能够是总等分体积中的多余样本液体(总等分体积是等分体积乘以等分数量)。

[0279] 第三操作能够包括将位于接收通道 522 之间的基础通道 518 中的样本液体的液体段抽取到接收通道 522。接收通道 522 之间的基础通道 518 中的液体体积能够是等分体积。作为示例,这能够对三个接收通道 522 中的每个顺序实施三次(次数取决于料盒设计和料盒上运行的诊断测试)。例如,该第三操作能够发生在这样的实施例中:具有五个辅助通道泵连接端口 716。

[0280] 将等分体积抽取到接收通道 522 的次序是顺序实施的,开始于最靠近辅助通道 520 的等分体积(例如,图 23 从左至右)。该流体运动能够由每个接收通道 522 内部生成的真空驱动,由于泵连接至接收通道泵连接端口 716。该操作还能够独立于泵准确度。在该方法的最后,样本储罐 516 内所含的所有样本液体可以被等分在每个接收通道 522 和辅助通道 520 中。

[0281] 等分机构 514 能够适应任何类型的生物学样本,诸如血浆和尿液。在等分机构 514 的一些实施例中,要等分的样本能够位于样本储罐 516 内。用于将样本定位在样本储罐 516 内的器件 2 应该是分析构建的本领域技术人员显而易见的,能够是此处描述的。样本储罐 516 能够具有的体积范围是大约 125 μL 至大约 135 μL , 大约 135 μL 至大约 150 μL , 大约 150 μL 至大约 175 μL , 以及大约 175 μL 至大约 200 μL 。样本储罐能够具有的体积为大约 150 μL , 大约 175 μL , 大约 200 μL , 大约 225 μL , 或者之间的任何体积。在示例实施例中,样本储罐 516 能够具有的体积为大约 200 μL 。样本储罐 516 的开口能够位于等分机构 514 的顶表面上,样本储罐 516 能够打开通向环境气氛。

[0282] 样本储罐 516 能够连接至基础通道 518。基础通道 518 能够具有的体积小于样本储罐体积。例如,基础通道 518 能够具有的体积范围为大约 125 μL 至大约 135 μL , 大约 135 μL 至大约 150 μL , 大约 150 μL 至大约 175 μL , 以及大约 175 μL 至小于大约 200 μL 。基础通道 518 还能够具有的体积为大约 125 μL , 大约 150 μL , 大约 175 μL , 大约 200 μL , 或者之间的任何体积。在示例实施例中,基础通道 518 能够具有的体积为大约 150 μL 。在一个实施例中,流体特征能够由喷射模制制造形成,并且能够以高精度以及准确度复制。

[0283] 基础通道能够连接至端部通道 524。端部通道 524 能够具有的体积为大约 20 μL 、大约 25 μL 、大约 30 μL 或者之间的任何体积。在示例实施例中,端部通道 524 能够具有的体积为大约 25 μL 。端部通道 524 能够连接至泵连接端口 716。基础通道 518 还能够连接至三个接收通道 522。每个接收通道 522 的体积设计成大于等分体积 526, 并且能够等于大约 50 μL 、大约 75 μL 、大约 100 μL 或者之间的任何体积。在示例实施例中,每个接收通道 522 能够具有的体积为大约 75 μL 。

[0284] 基础通道 518 还能够连接至辅助通道 520。等分机构 514 的外部能够是传感器 528, 其检测液体前部何时到达基础通道填充标志(未示出)。传感器 528 能够用以检测液

体前部何时到达辅助通道填充标志（未示出）。基于填充标志，辅助通道 520 的体积设计成大于样本储罐 516 以及基础通道 518 体积之间的体积差。辅助通道 520 能够具有的体积范围为大约 125 μL 至大约 135 μL ，大约 135 μL 至大约 150 μL ，大约 150 μL 至大约 175 μL ，以及大约 175 μL 至小于大约 200 μL 。例如，辅助通道能够具有的体积为大约 125 μL 、大约 150 μL 、大约 175 μL 、大约 200 μL 或者之间的任何体积。在示例实施例中，辅助通道 520 能够具有的体积为大约 150 μL 。

[0285] 辅助通道 520 以及每个接收通道 522 能够连接至泵连接端口 716。取决于料盒 114 的构造，泵连接端口的数量能够变化，范围可以是 5 个至 7 个泵连接端口。例如，在实施例中，可以存在总共 5 个泵连接端口。泵连接端口 716 通常是封闭的。流体通道即辅助通道 520、接收通道 522 以及端部通道 524，流体通道通过泵连接端口 716 流体连通泵机构。等分方法所需的流体通道之间的流体运动能够通过从泵（未图示）施加真空压力来实施。等分体积 526 能够限定为相邻接收通道 52 之间的体积 2。等分的数量能够限定为接收通道 522 的数量。

[0286] 样本体积不需要精确或者准确地填充在样本储罐 516 中，而是可以仅提炼为其体积超过最小。例如，最小样本储罐填充能够是大约 75 μL 、大约 100 μL 、大约 125 μL 或者之间的任何体积。在示例实施例中，最小样本储罐填充体积能够是大约 100 μL 。

[0287] 等分机构 514 能够通过增加或者降低等分机构 514 上收纳的等分数量来调整。例如，等分的数量能够 ≥ 1 ，或者总体积可小于或者等于样本储罐 516 除以等分体积所得的样本体积。

[0288] 等分机构 514 能够通过收纳单个等分机构 514 内的不同等分体积来调整。例如，在等分机构 514 内可以存在两个或多个不同的等分体积。

[0289] 混合样本

[0290] 参考图 4，方法 400 能够包括：在步骤 408，将样本与包含在料盒 114 内的试剂混合。诊断系统 110 的各种实施例设计成：混合样本与存储在料盒 114 内的试剂，诸如是冻干球。

[0291] 图 24A 是多个各料盒试验复制区 (CAR) 560 的示意图，它们在料盒 114 中形成流体通道。在各种实施例中，CAR560 能够是等分方法中使用的流体通道相同的流体通道，例如，基础通道 518、辅助通道 520、接收通道 522 或者端部通道 524。图 24A 还图示出多个 CAR560，示出了通过使用光学传感器 528 将样本精确定位在保温区域 562 以检测液 - 气过渡。

[0292] 在各种实施例中，能够使用混合方法来最小化在试剂或者是冻干球的再水合期间的泡沫形成。最小化泡沫又能够最小化试验复制区之间以及料盒之间的变动，因而改善诊断测试的精度。最小化泡沫能够在冻干球的再水合期间通过用光学传感器 528 检测样本的引导边缘来实现，一旦检测到引导边缘，就减慢将样本引入冻干球。在保温之前获得均质样本可通过允许患者样本中的最大量抗原结合至试剂来确保试验的准确度和精度。

[0293] 图 24B 图示了料盒 114 内的 CAR560 的示例。特定实施例设计成：料盒 114 能够在 CAR560 中具有不同的几何形状以利于一些混合移动（诸如来回的流体运动），从而在将样本定位在保温区域之前获得均质样本。对于每个 CAR 将样本定位在相同保温位置，这确保了每个 CAR 中的样本得到相同程度的保温。特定实施例提供了诊断系统，通过在将样本定位在用于每个试验复制区的保温区域 562 之前用光学传感器 528 检测样本的引导边缘，该

诊断系统能够核验样本的位置。

[0294] 为了在球再水合期间最小化泡沫,能够用光学传感器 528 检测样本的引导边缘。一旦检测到,就减慢将样本引入活动混合井 564。为了获得均质样本,样本能够在活动混合井 564 底部和珠子捕获区域 566 中来回移动,以使样本流体通过不同的直径。在流体期间经历直径变化的流体可导致更均质的混合物,这是由于因直径变化所导致的流体经历了紊流。

[0295] 在一个实施例中,活动混合井 564 底部能够具有的直径为大约 0.05 英寸,珠子捕获区域 566 能够具有的高度为大约 0.02 英寸,清洗通道能够具有的高度为大约 0.04 英寸。为了确保样本在每个通道中的相同位置被保温,在将样本定位至保温区域 562 之前,用光学传感器 528 核验样本的引导边缘位置。

[0296] 图 24C 示出了珠子捕获区域 566 处的示例尺寸(顶视图示出了通道的宽度;底视图是截面图,示出了高度)。通道的宽度与活动混合井 564 的底部的直径相同。在图示的实施例中,珠子捕获区域 566 的最大高度能够是大约 0.024 英寸,清洗通道 568 的最大高度能够是大约 0.04 英寸,活动混合井底部直径能够是大约 0.04 英寸。可以想到的是,取决于诊断系统的设计以及构造,高度以及井底部直径能够在尺寸以及深度方面变化,这些值不旨在限制。

[0297] 图 25 是流体行为图,图示出对于每个处理将样本(体积 25 μ L)定位在何处。流体图的解析度是 5 μ L。清洗通道中 5 μ L 和 10 μ L 之间的粗体虚线代表了珠子捕获区域的位置。阴影格代表样本的位置(25 μ L)。图中详细存在三个操作,分别对应以下的表格 1-3:冻干球再水合(具有 4 步骤/“线”)、混合(具有 6 步骤/“线”)、移动至保温(具有 2 步骤/“线”)。流体图中在操作下方的列数字对应于以下表格 1、表格 2 及表格 3 中的这些步骤。例如,在混合操作期间,样本(25 μ L)能够开始于清洗通道(清洗通道中 15 μ L,10 μ L 离开珠子捕获区域(混合处理的步骤 1)),并且能够在下一步骤(混合处理的步骤 2)移动至活动混合井。

[0298] 以下的表格 1、表格 2 以及表格 3 示出了对每个目的所使用的方法,以下给出的表格详细描述了每个处理。以下说明中提到的 CAR 部件与图 24A 和 24B 中的相同。每个处理中患者样本的位置规定于图 25 中。

[0299]

表格 1- 干燥球的再水合的程序	
步骤	程序
1	泵循环[150, 10, 抽吸, 停止于 OS1 (CAR), -100, 50]
2	泵移位[5, 5, 抽吸, Both]
3	泵循环[30, 5, 抽吸, 停止于 OS1 (CAR), 100, 50]
4	泵移位[5, 5, 抽吸, Both]

[0300] 注:以上命令中,括号中的第一参数是要泵送的期望体积(μ L),第二数值是泵送该体积的流速(μ L/s)

[0301] 表格 1 的步骤 1 命令泵朝向活动混合井抽吸样本,直到光学传感器检测到样本的引导边缘(当传感器测量改变了 -100mv 或更多时,通过第五参数“-100”限定的传感器测量差检测到气-液过渡,这指示已经发生气-液过渡)。步骤 2 进一步移动样本,从而确保

光学传感器完全对准样本而不是仅对准过渡,这使得能够测量用于其下次检测(液体到空气)的正确参考信号。步骤3命令泵朝向活动混合井将样本抽吸到活动混合井中,从而用样本使冻干的试剂球再水合,直到光学传感器检测到样本的引导边缘。应注意的是,步骤3使用的流速是 $5 \mu\text{L/s}$,而线1利用的流速是 $10 \mu\text{L/s}$ 。步骤3缓慢将样本引入活动混合井,以最小化当冻干的试剂球的再水合时泡沫的产生。步骤4确保光学传感器对准遵循样本的空气(通道已经被样本加湿,但现在具有空气),并且获取用于其下次检测的正确参考信号。

[0302]

表格 2 – 混合程序	
步骤	程序
1	泵移位[40, 10, 分配, Both]
2	泵移位[40, 40, 抽吸, Both]
3	泵移位[40, 10, 分配, Both]
4	泵移位[40, 40, 抽吸, Both]
5	泵移位[40, 10, 分配, Both]
6	泵移位[40, 10, 抽吸, Both]
7	延迟[5000] (在流体图中未示出)

[0303] 表格2的步骤1命令泵分配样本至清洗通道中,使得样本的引导边缘移动通过珠子捕获区域。步骤2命令泵抽吸并且将样本移过珠子捕获区域而到达活动混合井。应注意的是,步骤1移动样本的流速是 $10 \mu\text{L/s}$,而步骤2移动样本的流速是 $40 \mu\text{L/s}$ 。将样本从活动混合井移动至清洗通道(步骤1)中的流速越慢,就可避免珠子留在活动混合井壁上。将样本移回活动混合井的流速越快就可促进适当的混合。

[0304] 在混合周期期间,样本在活动混合井 564 以及清洗通道 568 之间跨过珠子捕获区域 566 移动,并且经历截面积的改变,例如在清洗通道和珠子捕获区域之间是从 0.0016in^2 到 0.0011in^2 ,在珠子捕获区域和混合井底部之间是从 0.0011in^2 到 0.0016in^2 。

[0305] 步骤3以及步骤4重复混合周期。步骤5以及步骤6重复混合周期,但不同之处在于,以 $10 \mu\text{L/s}$ 将样本抽吸回活动混合井,而不是 $40 \mu\text{L/s}$,从而带回在先前两个混合周期的 $40 \mu\text{L/s}$ 抽吸期间可能留在清洗通道中的珠子。

[0306]

表格 3 – 将样本定位在保温区域的程序	
步骤	程序
1	泵循环[30, 5, 分配, 停止于 OS1 (CAR), -100, 50]
2	泵移位[30, 5, 分配, Both]

[0307] 表格3的步骤1命令泵分配,直到光学传感器检测到样本的引导边缘。步骤2将样本定位至保温区域。应注意的是,使用较低流速($5 \mu\text{L/s}$)以避免珠子留在活动混合井壁上。

[0308] 用于检测流体通道中的气液过渡以及液气过渡的方法

[0309] 诊断系统 110 的各种实施例设计成:检测例如在上述分割以及混合方法中所使用的空气/液体界限的方法。特定实施例提供了用于检测流体通道中的气-液(以及液-气)界限的方法,该方法包括:使用光学传感器(能够是同一光学传感器 528,现在用作反射对象传感器);用红外发射二极管将光发射到通道的检测点上;以及用光电晶体管检测反射光,其中,发射器以及检测器侧并排容纳。

[0310] 一些实施例还提供了用于测量流体通道 512 中的液体体积（以及空气体积）的方法，该方法包括：记录气液边界以及液气边界通过检测点的时间；基于流速（泵速、体积速率）和时间计算通过检测点的液体（或者空气）的体积。

[0311] 一些实施例提供了用于检测流体密封通道中的气液以及液气界限的过渡的方法。一些实施例使用适当地定位在流体通道下方的光学反射对象传感器 528，该通道的内含物被控制器件（如泵设备）移动。流体通道能够用透明膜（诸如，底部密封件）密封，并且可想到的是，能够使用许多不同的透明和 / 或半透明材料。光学传感器 528 能够连接至信号处理电路系统，信号处理电路系统生成信号，该信号由微处理器监控，微处理器通过空气和液体产生的反射光量的差来及时区分空气和液体。

[0312] 传感器 528 能够是光学传感器。例如，一个示例传感器 528 可以使用红外发射二极管以及 NPN 硅晶体管（NPN 是两种类型的双极晶体管之一，在两个 N- 掺杂型层之间具有 P 掺杂型半导体层（“基容器”）），其一部分图示于图 26A。

[0313] 图 26B 图示了传感器 528，其用以检测状态过渡（即，气 - 液，液 - 湿，“湿”用来限定通道的内含物是空气，但通道在之前具有液体，或者湿 - 液）。图 26B 图示了流体通道的示意截面图。料盒 14 的底部具有透明膜，透明膜密封至料盒的主体，传感器定位在流体通道的中心。

[0314] 图 27 图示了示例诊断系统 110，其能够包括料盒 114，料盒 114 具有多个通道以实施类似诊断样本制备或者测试。在一些实施例中，仅一个传感器 528 被使用或者是必须的，料盒运动机构 720 能够将料盒 114 移动至预定位置以将流体通道对准光学传感器 528。料盒 114 能够定位在料盒滑架 722 上，料盒滑架 722 能够具有沿着水平的运动轴线。随着料盒 114 与料盒滑架 722 一起水平地来回移动，探针组件 724 能够沿着垂直轴线移动以利于探针 712、714 与料盒 114 的相互作用。

[0315] 图 28 图示了诊断仪器 112 的恒温箱 126 上的光学传感器 528 和料盒 114 位置之间的示例布置。在一些实施例中，料盒 114 能够放置在恒温箱板 728 上，并且能够在恒温箱板 728 上移动以将通道定位在料盒 114 的底部，使得光学传感器 528 能够对准得靠近料盒 114 的中心部分。恒温箱板 728 下方的印刷电路板 730 能够设置成控制周围电气部件。料盒 114 能够具有运行多个测试的能力，每个测试包含在流体通道中。在这些测试期间，能够使用气 / 液检测的功能性来核验流体在流体通路内的位置以及流体在流体通路中的各段的体积。

[0316] 传感器 528 位于料盒 114 的底部，定位成离开料盒 114 预定距离以允许监控料盒 114 的内含物。监控料盒 114 的内含物能够用来核验体积，检测不期望空气泡的存在，核验样本的位置，检测流体通道中的不期望泄漏和 / 或不期望堵塞。来自监控料盒 114 中的流体通道的这种传感器 528 的典型输出能够测量通过的流体的体积。

[0317] 图 30A-30C 图示了检测流体系统中的泄漏的操作序列的示例。这将在以下示例 2 中进一步讨论。在一些实施例中，检测空气和液体界限的能力能够利用硬件以及软件的组合来检测流体系统中的空气和堵塞，泄漏以及堵塞的存在将产生不精确的结果，适当的诊断将使系统不会产生任何结果，而不是产生错误结果。

[0318] 示例方法能够允许核验体积，检测不期望空气泡的存在，核验样本的位置，检测流体通道中的不期望泄漏和 / 或不期望堵塞，这能够通过软件用作诊断机构以检测系统的不

期望行为,如果不检测的话,该行为会产生错误的结果。还能够使用检测气-液以及液-气过渡通过使用特定软件进行液体体积的体积测量(适合于包含用于检测的抗原的样本,测量精确及准确度来说体积是重要的)。

[0319] 液体/空气检测方法能够是简单的以及便宜的方法,以检测密封流体通道中的液-气和气-液转换。通过适当地检测例如由泵以恒定流速移动的液体体积的边缘能够计算及核验流体体积。空气泡能够识别成以其他方式期望的液体体积,然后能够使得从这种通道获得的结果无效(例如,如果空气泡足够大以妥协体积的完整性)。

[0320] 珠子清洗

[0321] 参考图 4,方法 400 能够包括:在步骤 410,清洗样本-试剂混合物。诊断系统 110 的各种实施例设计成:清洗料盒 114 内的样本-试剂混合物 125。

[0322] 在经等分的样本与冻干的(以其他方式干化)试剂混合之后,开始对混合物进行保温,接下来可以发生捕获混合物内的珠子以及清洗珠子以用于检测的这些步骤。尤其,诊断系统提供了用于无需人工干涉而从基于料盒珠子的试验中清洗出血或者血浆和自由标签的方法。这能够包括但并不限于,用于清洗样本(例如,患者的血、血浆或者体液)的方法,以及从具有特定抗原及与其绑定的标签的珠子中释放标签的方法。

[0323] 这些方法能够通过降低背景中的噪声以及不允许剩余基质(体液)离开料盒(包含样本和试剂)而进入及可能污染仪器(执行检测),来增加敏感度以及准确度。该方法通过以下方式实现了高效的清洗方法:在磁场中捕获要清洗的珠子,然后使用非常小量的清洗液体使得液气组合在流体通道中通过珠子。

[0324] 在特定实施例中,该方法包括从珠子移除患者的血或者血浆的步骤。例如,当珠子进入诊断仪器 112 用于检测时,不存在具体患者样本的可检测的余料,诸如以避免污染诊断仪器 112。在某些其他实施例中,该方法包括移除例如包含未绑定至珠子的自由标签的基质的步骤,使得它们不包含与测量相关的信息,从而降低在检测绑定至珠子的标签期间所生成的背景信号。一些实施例可以在绑定反应完成之后使用非常小量清洗流体来清洗掉患者样本中的珠子。

[0325] 其他实施例使用基于料盒的系统,在该系统中,所有试剂收纳在料盒内(例如,无需使用在诊断仪器外部连接的试剂装置)。有利的是,保持料盒上存储的体积是小的,使得用于料盒和诊断仪器的印迹小,诸如,例如在诊断仪器用于定点照护设定的情形下。一些这些实施例的一个优势在于,通过降低测量背景,消除了人工干涉,因此其允许更精确及准确的测量,以及更好的诊断。

[0326] 图 31 示出了一机构的示例,该机构在磁场中捕获样本内的珠子,该磁场由磁体 568 创建,磁体 568 附接至料盒 114 下方的臂 570。探针连接至流体系统的入口,该探针能够刺穿被密封的井,从而创建流体系统和样本 572 之间的密封连接。流体系统中的泵能够创建负压,并且能够将流体 572 朝向密封井移过磁体 568。

[0327] 图 24C 示出了清洗通道 568 和珠子捕获区域 566 的示例尺寸,清洗通道 568 和珠子捕获区域 466 的宽度是 0.045 英寸,珠子捕获区域 466 的最大高度是 0.024 英寸,清洗通道 568 的最大高度是 0.036 英寸。在该实施例中,珠子捕获区域 466 设计成具有的顶板低于清洗通道 568,使得在珠子捕获处理期间珠子行进的垂直距离在珠子捕获区域处短于在清洗通道处。这促进了给定时间内更有效的珠子捕获。该特征证实了直径的改变,使用该

特征来利于紊流,从而有助于在珠子已经清洗之后珠子悬浮于液体中。

[0328] 典型地,在标准试验中,使用人工干涉来清洗已经用以形成免疫试验的珠子。“检测仪器”外部的流体样本测量中的珠子已经用缓冲物清洗,以从珠子移除自由标签以及其他可能的致污物。这些人工干涉方法需要将珠子从诊断仪器传递出或传递至诊断仪器。为了最小化人工干涉以及允许更精确以及准确的测量,本公开提供了基于料盒的系统,其中,在料盒内清洗样本,然后将经清洗的样本与系统隔离以用于测量。

[0329] 一示例装置可以使用料盒 114,料盒 114 包含井,该井由隔膜密封,流体系统经由探针连接至该隔膜。该示例装置还能够包括流体通道以及储罐,该流体通道将经密封的该井连接至通风开口,储罐用于缓冲物溶液。该料盒能够具有薄的膜底部,膜底部将密封流体通道以及允许施加所需的磁场以捕获流体中的珠子并且在清洗珠子的同时保持珠子。该装置还能够包括流体系统,流体系统包含入口、出口、检测模块、泵以及管道,管道将这些部件连接,所述这些部件能够在料盒的流体通道中生成流体运动以及抽吸和分配流体及空气使它们进出料盒。

[0330] 在诊断系统 110 的一些实施例中,探针能够刺穿料盒 114 中的密封井,从而形成样本和附接至探针的流体系统之间的密封连接。流体系统中的泵创建了正压或负压以移动流体通道中的样本,该流体通道将刺穿的井连接至料盒中的通风端部 570。通道中的流体包含样本(例如,绑定在珠子和标记标签之间的抗原)、未绑定的标记标签以及基质(例如,体液)。

[0331] 如图示于图 31 的,在流体 572 移过窄通道(捕获区域 566)的同时,具有磁体 568 的臂 570 能够提升到料盒 114 下方,在该窄通道处,磁体 568 接触料盒 114 的底部。磁体 568 创建了磁场,在样本慢速移过珠子捕获区域 566 时,该磁场捕获绑定至样本内的抗原的磁性珠子。图 31 示出了一机构的示例,该机构将具有磁体 568 的臂提升至料盒 114 的底部,磁体 568 附接至臂的端部。图 24C 示出了一通道,其具有低顶板,在该低顶板处进行珠子捕获。具有低顶板的通道降低了在所述捕获机构进行的珠子捕获处理期间珠子需要行进的垂直距离。一旦珠子被捕获于一区域之后,就降低磁体臂,使得磁体 568 不再接触料盒 114;并且移动料盒使得入口位于缓冲物储罐上方。在缓冲物储罐中,流体系统抽吸液体以及空气的交错组合并且将它们存储在管道中。料盒 114 移回捕获珠子的位置 566,并且当磁体 568 被提升并且接触料盒底部时将磁体臂再次对准珠子。在液体以及空气的交错组合分配至所捕获的珠子时,磁体臂被提升并且保持珠子(在磁场中),从珠子中清洗掉基质和未绑定的标记标签。

[0332] 在特定实施例中,清洗方法能够包括操作序列以有效地捕获以及清洗珠子。例如,当保温样本(可以包含患者的血或者血浆,血或者血浆与包含珠子的试剂混合并用该试剂保温)由于流体系统而流过与磁体接触的通道的一部分时,磁体能够被提升。使用泵能够经由诊断仪器的探针将试剂群(液体缓冲物以及空气的连续块)抽吸至流体系统(管)。群的成分会影响清洁质量。清洗珠子所需的液体缓冲物量由诊断系统确定,通过将空气和液体组合在试剂群中来实现。液气边界已经显示出在洗刷珠子的表面方面是非常有效的。

[0333] 使用泵和流体系统,能够使试剂群流动而进入流体通道,该流体通道在探针端被密封而在患者样本的另一侧被通风,同时通过磁体将珠子仍保持在料盒的底部。上述序列能够推动样本离开,使得珠子能够位于清洁缓冲物中。磁体然后能够被降低,并且在泵中施

加一系列推拉行为（抽吸分配），这些行为将流体和珠子在料盒内部来回移过珠子捕获区域以再悬浮从而进入清洁缓冲物，珠子已经被推动至料盒底部。该提供了清洁缓冲物中的经清洗的珠子，现在能够将珠子抽吸入流体系统以在检测模块中进行分析。

[0334] 防止单次使用设备的再使用

[0335] 图 32 是通风以及未通风的诊断系统的不同构造的示例的示意图。诊断系统 110 的各种实施例设计成：防止料盒 114 再使用的方法。诊断仪器 112 的一些实施例提供了一种方法，其通过检测已使用和未使用设备之间的不同流体流动特性来防止单次使用临床设备（即，料盒）的再使用。这贡献于防止因不适当使用了已使用的单次使用临床设备而产生错误的结果，还可防止因处理不适当的测试而产生的时间损失。

[0336] 在特定实施例中，检测先前已使用的单次使用临床设备的依靠泵和压力传感器来完成的，该泵用以生成压力，该压力传感器用以检测通风路径和未通风路径，该通风路径在已使用的临床设备中被通风，而在未使用临床设备中不被通风，该未通风路径在已使用的临床设备中不被通风，而在未使用临床设备中被通风。该测试允许诊断仪器快速确定出临床设备的使用状态，并且不允许处理已使用的单次使用临床设备。

[0337] 一些实施例提供了检测先前已使用的单次使用临床设备的方法，该方法包括检测先前已使用的单次使用临床设备以防止无效结果。其他实施例提供了通过测量压力变化来检测先前已使用的单次使用临床设备的方法，和 / 或生成正压或者负压并且通过该压力的变化来检测引入了先前已使用的单次使用临床设备的方法。还有其他实施例提供了通过使用泵建立或者未建立已使用的临床设备内的压力用于后续测量来检测先前已使用的单次使用临床设备的方法。一些实施例提供了通过将压力变换器布置在流体通道内来检测先前已使用的单次使用临床设备的方法，其中，该流体通道与设备连通以测量所建立的压力的变化或缺乏压力的变化。

[0338] 在特定实施例中，单次使用临床设备具有密封件、阀或者控制流体运动的其他特征，使得能够处理在使用期间流体流动状态发生变化的结果；这些典型的应该是打开阀或者穿箔密封件。在一些实施例中，当完成了临床设备的使用时，新设备的流体通路构造不再是同样的，诸如穿箔密封件或者阀被关闭而不是打开。通过引入以及检测不应被密封的流体通路中的压力或者通过在应该被密封的流体通路中无法引入压力，能够检测出已使用的单次使用临床设备并将其作为不可使用的设备而排除，因而防止了出现无效结果。图 32 提供了是左侧的未通风设备和右侧的通风设备的示例的示意图。

[0339] 特定实施例提供了方法来防止单次使用临床设备的再使用，例如，(i) 依靠压力测量以检测在使用期间设备中发生的变化；(ii) 依靠向已使用的设备引入压力并且检测仅存在于已使用的设备中的状态；和 / 或 (iii) 依靠压力变换器以检测引入已使用的设备中的期望压力并且检测检测仅存在于已使用的设备中的状态。

[0340] 图 32 图示了一实施例，其能够包括泵 630 和流体通路，泵 630 流体连通压力变换器 632，该流体通路呈管 634 的形式并且连通泵室以及通向中空针 636，该流体通路还流体连通中空针 636。针 636 能够设置成刺穿单次使用临床设备 640 上的隔膜 638，从而创建单次使用临床设备和针 636 的外表面之间的气密密封 642。通过泵能够将空气插入单次使用临床设备，然后能够监控该系统中的压力以确定压力是否维持。

[0341] 示例：情形 1：检测单次使用临床设备，其中如果使用的是单次使用临床设备的

话,测试室不被通风 644。检测到维持的压力意味着是已使用的单次使用临床设备,而检测到压力损失意味着是未使用的单次使用临床设备。

[0342] 示例:情形 2:检测单次使用临床设备,其中如果使用的是单次使用临床设备的话,测试室被通风 646。检测到维持的压力意味着是未使用的单次使用临床设备,而检测到压力损失意味着是已使用的单次使用临床设备。

[0343] 依靠检测设备内的压力变化和 / 或压力状态以确定其使用状态,能够防止已使用的单次使用临床设备的不期望再使用。在一些实施例中,系统包括泵 630,泵 630 能够将单次使用临床设备增压至一个能够检测压力水平以及压力变化的水平。压力变换器 632 能够用以监控系统的加压流体通道内的压力。典型地,但不是必须的,管 634 能够用以将泵 630 连接至中空针 636、探针或者装配件(此后称为针,但本公开并不限于针),装配件与泵 630 和针 636 都流体连通。压力变换器 632 可以安置在流体通路内的任何地方。压力变换器 632 的位置可以是在泵室 632 内,只要该室在检测期间流体连通管 634 和针 636 即可。针 636 能够放置通过与单次使用临床设备形成气密连接的常规器件来流体连通单次使用临床设备的目标室。压力依靠泵 630 或者其他控制压力源能够引入单次使用临床设备 642 的室,然后测量压力以确定经过一些时间后的压力状态。

[0344] 在某些其他实施例中,处理单次使用临床设备能够设计成:有意地将设备保留于流体状态而不是其未使用状态。单次使用临床设备能够进一步设计:通过针 636 允许气密流体连接以用于已使用的单次使用临床设备的检测。这可以呈在正常处理期间被打开或者封闭的通风口的形式,或者可以是专门设计用于使用检测原因的单独特征。如果该特征在使用之后是不被通风的 644 或者是封闭的,那么尝试进行加压然后测量,检测到建立了压力可指示是已使用的单次使用临床设备,而检测到压力损失可指示是未使用的设备。如果该特征在使用之后被通风 644 或者是打开的,如果特征通风口 646 或者打开在之后使用,那么尝试进行加压然后测量。检测到建立了压力可指示是未使用的单次使用临床设备,而检测到压力损失可指示是已使用的设备。

[0345] 此处的示例旨在限制为通风口,并且设计成包括起到相同功能的任何结构,诸如阀、穿膜、断裂特征或者流体流动属性很容易改变的激活材料。

[0346] 干燥剂系统

[0347] 图 33A 是示例料盒包装系统的示意图,示出了包装 580、干燥剂 582、料盒 114 以及具有干燥剂 584 的气密包装料盒(在密封之后)。

[0348] 图 33B 示出了路径 574,环境空气从路径 574 围绕料盒 114 到料盒 114 内最近的干试剂。诊断系统 110 的各种实施例设计成干燥剂系统,以延长料盒的保存期限并且维持料盒 114 上的干试剂的干性质量。

[0349] 在料盒 114 的设计中,会期望的是,能够冻干或者干化试验试剂以增加室温下存储的产品稳定性。还会期望的是,用液体试剂处理试验,以用于再水合、清洗或者试验处理。在特定实施例中,能够有利的是,将干试剂以及液体试剂存储在同一设备上。干试剂暴露于液体试剂的湿气会产生这样的潜在问题:减小干试剂的稳定性从而减小料盒 114 的保存期限。干燥剂能够用以利于以及维持料盒 114 上存储的干试剂的干性。

[0350] 用在此处时,示例能够包括干燥剂,干燥剂能够包括任何吸湿材料。干燥剂可以通过吸收湿气来引发或者维持干性状态。合适干燥剂的示例包括但不限于,分子筛、硅石、硫

酸钙、DRIERITE®、黏土等。干燥剂能够与同一环境空气中的其他物质（例如，试验试剂）竞争湿气度并且能够干化或者干燥其他物质。

[0351] 用于使用干燥剂的示例包括提供了一种改进方法用于将干试剂以及液体试剂以及干燥剂存储在料盒 114 上。该方法并不限于诊断料盒，而是本身可用于上述问题。一些实施例设计成这样的方法：专门使用干燥剂来延长一次性使用料盒上的干试剂，该一次性使用料盒存储有液体试剂以及干试剂，存在一通路来连接干试剂以及来自液体试剂的湿气。例如，此处公开的一些实施例提供了用于料盒 114 的干燥系统，料盒 114 存储有液体试剂以及干试剂，该系统能够防止水被干试剂吸收，为此该料盒具有打开通径，该打开通径从干试剂的内部位置到干燥剂所在的外部。

[0352] 一些实施例设计成：在存在液体时保持干试剂稳定达最少两年。

[0353] 示例料盒 114 能够由例如商标名为 TOPAS® 的环烯烃共聚物制成。TOPAS® 级 5013 的 MVTR 在 23 度以及 85% RH 时是大约 $0.03 \text{ g mm}/(\text{m}^2 \text{ day})$ 。水蒸气扩散通过的截面积是 524 mm^2 ，壁厚是 0.047 英寸。因此，计算出的湿气损失度是： $[0.03 \text{ g mm}/(\text{m}^2 \text{ day})] \{ (524 \times 10^{-6} \text{ m}^2) / (0.047 \times 25.4 \text{ mm}) = 13.2 \mu \text{ g/day}$ 。

[0354] 因此，基于上述计算能够预测出：为了实现达两年的保存期限，料盒 114 将释放大约 87mg 水。料盒 114 能够用 DRIERITE® 的箔包装密封，该箔包装作为干燥剂以吸收这些水。存在路径 574，针通过该路径 574 将允许环境空气（在箔包装内）到达干试剂。例如需要吸收 87mg 湿气的 DRIERITE® 的量是 1.3g。否则的话，诸如当不使用干燥剂时，会允许 87mg 水到达干试剂，将极大地缩短料盒的保存期间。

[0355] 诊断仪器概述

[0356] 诊断系统 110 能够包括诊断仪器 112，诸如图 5A 示出的。各种诊断系统的实施例设计成：诊断仪器 112 能够是紧凑且便携的，包含与料盒 114 协作运行诊断测试所需的所有机械部件以及电气部件。能够将保持生物学样本的料盒 114 引入诊断仪器 112，用于通过诊断仪器 112 内的部件来检测以及分析料盒 114 内的样本。在以下公开中将更详细地描述与诊断仪器 112 关联的部件和方法。

[0357] 诊断仪器 112 构造为使用高敏感及高特异性电化学发光 (ECL) 技术来执行检测分析以产生定点照护临床设定的精确及准确的诊断测试结果。ECL 技术的尺寸已经最小化以允许放置在 POC 设备中，用于快速、方便及更有效的诊断以及治疗。在以下公开中将更详细地描述检测分析的机构以及部件。

[0358] 示例诊断仪器 112 能够构造为结合料盒 114 执行诊断测试的步骤，具有最小的用户输入，并且作为诊断系统 110 的一部分。例如，能够将具有样本的料盒 114 引入诊断仪器 112，诊断仪器 112 能够对样本执行诊断测试，并且在短处理周期内产生以及呈现结果至用户，例如，十个不同测试用少达 8 至 15 分钟。该结果能够通过输出设备提供，诸如打印机或者实验室信息管理系统 (LIMS)。用户不需要输入比一些基本患者识别信息更多的信息和/或选择诊断仪器 112 的诊断功能。

[0359] 可以想到的是，用于各料盒 114 的处理时间可以较长，例如，高达 20 或者 30 分钟，这取决于各料盒 114 上运行的测试的数量。如果要运行的测试较少，则可以期望用较少时间来完成处理周期。各料盒 114 上运行的测试的数量也能够变化。例如，单个料盒 114 能够运行一个测试、两个测试、三个测试或者五个测试，或者任何数量的测试运行在单个料盒

114 上用于诊断系统 110 的单处理周期。

[0360] 诊断仪器工业设计

[0361] 诊断仪器 112 的各种实施例的设计公开于 2012 年 5 月 15 日提交的待审的美国设计申请 29/420,956 和 29/420,965, 每个申请此处整体通过参考并入。这些公开中包含的图像使用了诊断系统的临床仪器及其设计, 相关于功能和形式, 以及产品、用户和环境之间的联系。这种图像代表了仪器的一些实施例, 可类似或者不同于此处公开的仪器 112。

[0362] 诊断部件以及封闭流体路径

[0363] 图 5B 是诊断系统 110 的诊断仪器 112 和料盒 114 之间的封闭流体路径 710 (见例如 710a、710b、710c) 的总体示意图。诊断仪器 112 的各种实施例设计成 : 具有机械以及电气部件, 它们通过封闭流体路径 710 流体地连接至料盒 114。例如, 封闭流体路径 710 能够经由第一探针 712 将料盒 114 流体地连接至沿着封闭流体路径 710 的可选特征, 诸如经由路径 710a 连接至非 ECL 检测模块 910, 经由路径 710b 连接至少一个 ECL 检测装置 1010 和泵 810, 并且经由路径 710c 和第二探针 714 返回至料盒 114。封闭流体路径 710 提供了通路, 通过该通路能够将诊断材料 (诸如生物学样本和干试剂以及液体试剂) 从料盒 114 抽出并且能够行进通过诊断仪器 112。在处理之后, 使用基本单个流动方向 (箭头指示的) 能够将经处理的试剂以及其他废物材料返回至料盒 114。这在图 35 进一步讨论, 图 35 包括另一示例流体通路 710。

[0364] 图 34 是诊断仪器以及料盒之间的示例封闭流体路径的总体示意图。图 35 是示出诊断仪器 112 和料盒 114 之间的封闭流体路径 710 的另一示例截面的示意图。诊断系统 110 的各种实施例设计成 : 料盒 114 和诊断仪器 112 之间流体连接, 其中诊断仪器的至少两个探针 712、714 接合料盒 114。封闭流体路径 710a 部分能够将料盒 114 流体地连接至非 ECL 检测模块 910 和 / 或 ECL 检测模块 1010。封闭流体路径 710b 部分能够将检测模块 910、1010 流体地连接至泵 810。封闭流体路径 710c 部分能够经由探针 714 将泵 810 流体地连接至料盒 114。取决于诊断系统 110 的期望设计以及功能, 由封闭流体路径 710 连接的这些部件能够构造为各种次序和布置。

[0365] 诊断系统 110 的封闭流体路径 710 能够构造为开始以及终止于料盒 114 中, 在流体地连接诊断仪器 112 和料盒 114 的通路中具有基本单个流动方向。例如, 在一些实施例中, 当样本被引入料盒 114 时, 封闭流体路径 710 能够起源于料盒 114, 样本容器 116 的隔膜 438 接合料盒 114 的至少一个针 (见, 例如图 16A 的 428)。样本能够沿着封闭流体路径 710 被抽取出料盒 114 而进入诊断仪器 112。

[0366] 在如图 35 所示的一个示例中, 封闭流体路径能够从料盒 114 延续至诊断仪器 112, 至少两个探针之一即第一探针 712 形成与料盒 114 的至少一个流体密封件 (诸如隔膜密封件 350) 的第一探针接合。从该第一探针接合, 第一探针 712 流体地连接至料盒 114 的第一储罐 448a (即, RHS446 的储罐 448) 以接触存储在第一储罐 448a 内的试剂并且将它们抽至第一探针 712 中。一旦第一储罐 448a 清空了试剂和 / 或其他内含物, 其就可以用作废物储罐 448b 或者能够保持清空。

[0367] 第一储罐 448a 和废物储罐 448b 能够是料盒 114 上的分离储罐。可替换地, 第一储罐 448a 和废物储罐 448b 能够是料盒 114 上的同一储罐。例如, 在第一储罐 448a 清空其内含物之后, 该第一储罐 448a 能够用作废物储罐 448b 以用于收集经处理的试剂以及样本。

通过使用先前清空的储罐用于包含废物,能够降低料盒 114 的总体积要求。

[0368] 诊断系统 110 的各种实施例设计成这样的构造:用于诊断测试的流体以及液体以及干试剂能够存储在料盒 114 上的至少一个储罐 448 内,诸如第一储罐 448a。第一储罐 448a 能够包含诊断试剂或者用于测试处理所需的其他材料。诊断系统 110 还能够构造为使得至少一个试剂和至少一个废物材料能够存储在料盒 114 上。可以想到的是,流体试剂或者干试剂或者液体试剂不存储在诊断仪器 112 中。进一步想到的是,废物材料不存储在诊断仪器 112 上。例如,废物储罐 448b 能够接收废物材料,诸如经处理的材料,例如包括至少一个经处理的试剂、血滤液、经处理的血浆以及经处理的样本。

[0369] 在图 34 和图 35 中,封闭流体路径图示为三个段 710a、710b、710c;但是,取决于诊断系统 110 内部件的期望构造,能够使用任何数量的段。封闭流体路径 710 能够由单个材料形成,诸如管道或者适合于传输流体的其他材料。可以想到的是,除了第一材料或者代替第一材料(诸如管道),封闭流体路径 710 能够由适合于传输流体的多于一个材料制成。还可以想到的是,封闭流体路径 710 能够由一个或多个不同的段形成,它们连接以形成封闭流体路径 710,诸如料盒 114 或者仪器 112 中的额外部件。

[0370] 可以想到的是,封闭流体路径 710 可以由诊断系统 110 内的各部件形成,各部件然后连接至部件之间的管道。例如,封闭流体路径 710 的一段能够由 ECL 检测模块 1010 或者料盒 114 内的流体通道 512 形成。这些段能够结合在一起以密封行进通过封闭流体路径 710 的流体。能够使用本领域公知的若干合适材料以及机构将这些段结合以及密封在一起。

[0371] 封闭流体路径 710 的一些实施例能够具有保持恒定的直径或者在整个通路上可变的直径,使得行进通过通路的流体能够维持泵 810 所促进的期望流速。例如,封闭流体路径 710 能够具有的直径等于探针 712、714 的直径。在封闭流体路径 710 包括多于一个段的构造中,各结合部分的直径能够在每个接头处匹配以消除潜在感染陷阱。

[0372] 封闭流体路径 710a 部分能够承载流体,诸如从第一探针 712 到非 ECL 检测系统 910 和 / 或 ECL 检测模块 1010 的经处理的样本和试剂。能够执行这些部件 910、1010 内的检测,而样本或者试剂无需离开封闭流体路径 710。如果需要的话,能够包括封闭流体路径 710 的额外段以连接多个检测系统。封闭流体路径 710b 能够将流体运送至泵 810。封闭流体路径 710c 然后能够将流体运送至第二探针 714,第二探针 714 可以是废物探针。当第二(废物)探针 714 与料盒 114 上的至少一个流体密封件 350 形成探针接合从而建立与废物储罐 448b 的流体连通时,封闭流体路径 71 终止,在废物储罐 448b 沉积废物材料。

[0373] 基本单个流动方向由图 34 和 35 的箭头示出。基本单个流动方向和封闭流体构造能够用作降低测试之间的潜在感染。例如,在已使用的或者经处理的材料行进通过封闭流体路径之前,未使用或者未经处理的材料行进通过封闭流体路径,从而防止在同一封闭流体路径内经处理的材料污染未使用材料。在测试完成之后,封闭流体系统能够用清洁试剂或者润滑剂冲洗以冲洗该通路以用于接下来的测试,从而降低对后续测试的交叉污染。

[0374] 基本单个流动方向降低了不同诊断测试之间的潜在感染,使得在诊断测试之间基本不存在可检测到的感染。基本单个流动方向还防止诊断系统所使用的不同料盒之间的感染,使得不同料盒的诊断测试之间基本不存在可检测到的感染。通过传输流体通过单个非分叉流体路径能够进一步降低感染机会。

[0375] 在一些实施例中,泵 810 能够为封闭流体路径 710 内的流体运动提供动力,具有用

于流体流动的逻辑入口以及出口。感染机会在泵 810 中会增加,因为泵很容易代表流动路径的几何形状的不连续,因此理想的是维持检测仪器和泵之间的流体路径的缓存长度大于任何潜在回流的体积以防止感染。以下是泵 810 部件以及机构的额外细节。

[0376] 恒温箱以及保温方法

[0377] 能够设置示例恒温箱 126 以在处理期间实现均匀及可控的料盒温度。料盒 114 的定位对于恒温箱 126 的适当功能以及效率会是重要的。例如,样本的大多数处理能够发生在料盒 114 的流体通道 512 中。在流体通道 512 定位得靠近料盒 114 底部的实施例中,重要的是将料盒 114 的底部定位成邻近恒温箱 126 以优化的暴露于恒温箱 126。

[0378] 如先前讨论的,在一些实施例中,样本-试剂混合物 125 能够移动至流体通道 512 的特定区域,诸如样本-试剂混合物 125 能够位于 CAR560 的保温区域 562,如图 24B 所示。在该位置,样本-试剂混合物 125 能够被保温以确保试剂与血浆中的抗原完成反应以及混合。底部密封件 360 能够部分地利于对流体通道 512 中的样本-试剂混合物 125 进行保温。

[0379] 图 36 是具有料盒 114 的示例恒温箱 126 的示意图。在一些实施例中,恒温箱 126 能够由恒温箱板 728、加热器 730(还称为 PCB)以及传感器 528 组成,传感器 528 能够集成至恒温箱板 728 或者加热器 730 中,或者至少靠近恒温箱板 728 和料盒 114。加热器(或者根据需要冷却器)730 能够定位成使得当料盒 114 能够定位在恒温箱板 728 上时有效及高效地将热传递至恒温箱板 728。料盒底部上的凹口 454 能够辅助于适当地将料盒 114 对准在恒温箱 126 上。加热器 730 生成并且传递至恒温箱板 728 的热量能够根据预定参数调节,诸如料盒的目标温度、料盒的开始温度以及期望达到料盒目标温度的速度或时间。

[0380] 参考图 28,示出了当料盒 114 定位在诊断仪器 112 的恒温箱 126 上时,光学传感器 528 和料盒 114 之间的空间布置。在一些实施例中,料盒 114 平平地位于恒温箱板 728 上并且能够在恒温箱板 728 上移动到将通道定位在料盒 114 底部的位置,使得光学传感器 528 对准料盒通道的中央或者对准保温区域 562。

[0381] 在一些实施例中,壳体(未图示)可以用来辅助于在处理期间控制料盒 114 和恒温箱 126 周围的温度。例如,壳体可以是在恒温箱周围形成渠道状封壳的额外部件。壳体可以由许多合适材料制成,诸如,例如,铝板材金属。可以想到的是,壳体能够采用若干不同的构造(包括形状、尺寸以及材料)以装在给定诊断系统 110 内。

[0382] 在一些实施例中,传感器 528 能够位于加热器 730 上的若干可变位置。可以想到的是,多于一个传感器可以并入恒温箱 126。在恒温箱板 728 由加热器 730 加热时或者在接触冷却料盒使其温度降低时,传感器 528 能够测量恒温箱板 728 的温度。

[0383] 传感器 528 测量能够由中央处理单元(CPU)(未图示)控制,能够使用闭环比例-积分-微分(PID)在一时间段将恒温箱 126 的温度维持在目标温度。用于保温料盒 114 的该时间段能够等于或者小于在料盒 114 上运行完整的诊断测试所用的时间。总之,保温发生,作为诊断系统 110 处理中的初始步骤,并且用来制备用于诊断仪器 112 内诊断测量的血浆样本。因而,取决于任何给定料盒 114 上运行完了多少个测试,用于保温料盒 114 的时间段将至少跨越料盒 114 上处理所有测试的时间。

[0384] 例如,诊断仪器 112 能够具有与运动组件 720 是一体的恒温箱 126,恒温箱 126 利于对过滤血浆中的目标抗原和试剂中的珠子之间的反应进行保温。典型地,这种反应在大约 25 度至大约 42 度之间的温度下很好地进行,时间段范围为大约 15 秒至大约 10 分钟。但

是,保温也能够在更热或更冷温度下进行得持续时间更长或更短。理想的是,对于运行相同诊断测试的所有料盒,能够对过滤血浆和试剂在相同温度下保温相同持续时间。因此,取决于所使用的试剂以及诊断仪器上运行的诊断测试,能够预定、控制以及改变温度(保温)和持续时间这些参数。

[0385] 能够通过当料盒 114 放置在加热器 730 上时用传感器 528 测量温度以及加热器温度损失速度,来确定料盒 114 的开始温度。通常料盒 114 具有的温度低于恒温箱板 728,在将料盒 114 定位在恒温箱板 728 上之前恒温箱板 728 的温度是已知的。例如,料盒的开始温度能够比目标温度和 / 或恒温箱板的温度冷,冷大于大约 5 度,大于大约 10 度,或大于大约 15 度。

[0386] 一旦开始温度是已知的,加热器 730 能够供给所需热量以将料盒 114 保温至目标温度。能够调节加热器 730 的温度以控制达到目标温度的速度。例如,取决于料盒 114 的开始温度和期望保温温度(即,保温样本-试剂混合物 125 的期望温度,通常是 37 度),能够对各种参数进行调节,包括改变更高加热器 730 温度保持施加至恒温箱板 728 以达到目标温度的时间,和 / 或改变恒温箱板 728 的温度。相比于恒温箱 126 上的料盒 114 不进行加热器调节或者相比于保持加热器温度恒定或者设定至目标温度,调节加热器温度利于料盒 114 能够更快速地达到目标温度。

[0387] 示例 3 和 4 进一步在示例段中讨论,提供了关于不同料盒 114 的数据,这些料盒存储于不同温度下并且使用在相同诊断仪器 112 上。示例 3 描述了基于不同料盒的开始温度差的保温质量。

[0388] 示例 4 比较具有不同开始温度的不同料盒的升温持续时间,并且在它们保温之后测量料盒之间的保温质量。

[0389] 诊断系统 110 的各种实施例设计成温度控制方法,该方法能够利于比起常规加热用较少时间使料盒温度达到目标温度。该温度控制方法能够利于料盒的温度小于大约 5 分钟、小于大约 4.5 分钟、小于大约 4 分钟、小于大约 3.5 分钟、小于大约 3 分钟、小于大约 2.5 分钟、小于大约 2 分钟、小于大约 1.5 分钟或者小于大约 1 分钟就达到目标温度。

[0390] 在实施例中,料盒的温度控制方法包括:用传感器测量包含生物学样本和至少一个试剂的料盒的开始温度;取决于测量的开始温度,调节一组预定的预保温参数;用加热器将料盒加热至目标温度;维持目标温度一时间段,该时间段等于或者小于完成诊断测试所用的时间;在诊断测试的整个时间部分,间歇地测量一次性使用料盒的温度以确保温度控制;以及当一次性使用料盒的温度小于目标温度时将至少一部分一次性使用料盒加热至目标温度。

[0391] 在特定实施例中,至少一个加热器和 / 或至少一个传感器 528 能够检测料盒温度。加热器 730 以及传感器 528 能够位于 PCB 上,PCB 集成在诊断仪器(未图示)的运动组件中。该传感器 528 能够用以测量料盒 114 温度,以及使用在闭环控制中以维持料盒 114 的温度。

[0392] 可替换地,不同的传感器 528 能够用以测量料盒温度,并且使用在闭环控制中以维持料盒 114 的温度。该保温方法能够进一步包括在诊断测试的持续时间期间重复该保温方法,直到完成。

[0393] 图 37 图示了多区域恒温箱 740 的示例部件以及反馈控制环。多区域温度控制恒温

箱 740 能够在独立控制环 734a、734b 下操作。恒温箱 740 能够对料盒 114 内的生物学样本实现均匀及精确的保温。多区域温度控制恒温箱 740 通过定制料盒的特定部分或者区域用于温度控制能够沿着料盒 114 的主体提供更均匀的温度控制。这将通过允许在多个测量中维持均匀温度而允许相同样本对于多个测试的多个测量。使用多区域温度控制恒温箱 740 能够在诊断系统 110 的处理及操作期间进一步改善温度均匀性以及精度。

[0394] 总之,多区域保温能够助于基于给定料盒 114 的长度降低沿着料盒 114 长度的变动,因此,适应测试料盒 114 的数量。可以想到的是,恒温箱 740 的长度能够是给定料盒 114 长度的至少两倍以允许在处理期间沿着恒温箱 740 的最大移动。

[0395] 在一些实施例中,在料盒 114 能够插入之后立即关闭加热器 730 时能够实现测量料盒 114 的开始温度。例如,通过监控用以控制温度的同一传感器 528,能够计算恒温箱板 728 温度损失的速度。温度损失速度相关于从恒温箱板 728 至料盒 114 的热传递速度。从恒温箱板 728 至料盒 114 的热传递速度相关于恒温箱板 728 和料盒 114 之间的温度差。通过计算恒温箱板 728 和料盒 114 之间的温度差,能够知道料盒 114 的温度。最终,确定了料盒 114 的温度时,能够相应调节闲置(升温)目标温度的持续时间。通过在恒温箱 740 上的位置施加比正常保温温度设定点更高的保温温度设定点达持续时间,恒温箱能够加热料盒 114。

[0396] 诊断仪器 112 当未插入料盒 114 时,能够将恒温箱板 728 的温度维持在闲置目标温度。当料盒 114 插入诊断仪器 112 并且定位在恒温箱板 728 上时,由于不同料盒 114 的温度,通过用传感器 528 测量恒温箱板 728 的温降速度,诊断仪器 112 能够开始检测料盒 114 的温度。温降速度(由 CPU 计算)能够用以确定料盒 114 的开始温度。温降速度然后能够用以选择料盒 114 能够在恒温箱板 728 上保持闲置(升温)目标温度的持续时间(根据预建表格或者公式)。该处理确保截止样本准备好开始与试剂反应的时间料盒(不管存储温度)将达到类似温度。因为料盒温度能够变成与开始保温之前相同,所以所有料盒 114 能够接收均匀的保温,而不管它们的各自存储温度。

[0397] 图 37 是图示多区域保温系统的部件以及反馈控制环的示例的示意图。多区域恒温箱诸如图 37 示出的,允许诊断仪器 112 在过滤样本的同时加热料盒 114,例如不影响恒温箱 126 未被料盒 114 冷却的部分的温度。在单区域恒温箱的情况下,保温板由一个传感器以及一个加热器控制。当料盒在处理期间不移动时(诸如在过滤期间),例如保温板被保持在一个恒定温度。取决于料盒在恒温箱上所处的地方,这会导致不等的、不必要的或者过度的加热。但是,在多区域恒温箱的情况下,不同区域独立于彼此被控制以允许在处理期间增加料盒的温度控制。

[0398] 通过在保温板 728 下方具有至少两个单独的加热器和/或冷却器 730a、730b,能够实现多区域保温。每个能够具有其自身的温度传感器 528a、528b。每个还能够具有其自身的闭环控制 732a、732b。

[0399] 在加热期间,过滤血的料盒 114 能够定位在图 37 图示的保温区域 526a、526b 之一上或者它们的一部分上,并且能够在过滤期间保持在此处一长时段,例如,高达大约 150 秒。多区域恒温箱 740 不需要添加温度传感器 528 来测量料盒 114 的开始温度,料盒 114 从其存储温度进入仪器 112。该同一温度传感器 528 例如能够是电热调节器 528a、528b,能够是控制恒温箱 740 的反馈控制环的一部分,还能够用来确定料盒 114 的开始温度。

[0400] 内标准 (IS) 模块和方法

[0401] 诊断系统 110 的各种实施例设计成：非 ECL 检测装置 910 用作故障安全机构以确保诊断系统 110 的精确及准确功能。在一些实施例中，一个这种故障安全机构能够包括内标准 (IS) 非 ECL 检测装置 910 至诊断系统 110。

[0402] 图 38A 是 IS 非 ECL 检测装置 910 的示例的示意图。非 ECL 检测装置 910 能够包括壳体 912，壳体 912 内具有管道组件 920，能够承载要分析的样本。当样本穿过壳体 912 时，激光器 924 能够引导通过过滤器 926，激光能够通过样本被反射。反射光能够用以当样本流过非 ECL 检测装置 910 时检测在样本内存在特定分析物。例如，IS 能够用在检测分析内。

[0403] IS 能够是能以恒定量添加至试验或者分析中的样本及校准标准中的物质。IS 能够是与样本中的感兴趣物质很类似但不同的物质。分析构建的效果应该对于 IS 来说与感兴趣物质相同。

[0404] IS 的一个目的是识别在分析构建期间可能发生的故障。这样，实施 IS 的方法操作作为故障安全机构。IS 的另一目的是校正分析构建的标准差。这样，实施 IS 的方法操作作为改善精度以及准确度的方式。

[0405] 诊断系统 110 的各种实施例设计成：料盒 114 能够包含执行诊断测试（诸如试验）所需的所有试剂以及材料。为了基于 ECL 检测进行诊断试验，一个试剂能够包括珠子。该物质能够使用在该方法中以构建诊断试验。尤其，珠子表面是用于绑定试验的绑定相位。为了基于 ECL 的试验，绑定至珠子的标签量由 ECL 检测和 ECL 浓度信号测量。在该方案中，分析构建期间存在的珠子量对于诊断仪器 112 的总体性能是关键的。

[0406] 为了基于 ECL 的试验，分析构建涉及各种处理步骤。这些可以包括自由 - 绑定分离，自由 - 绑定分离通常包括珠子的磁体收集以及珠子清洗步骤。在这种处理之后珠子量的任何变动都是不期望的，因为这在一些情形下会导致降低精度以及准确度，在其他不好情形下会引起诊断试验的报告结果中的错误。

[0407] 在特定实施例中，采用荧光标记珠子作为 IS 来防止错误，和 / 或改善基于 ECL 的诊断试验的报告结果的精度以及准确度。

[0408] 此外，在特定实施例中，以与 ECL 标记珠子相同的方式处理荧光标记珠子。这样，ECL 标记珠子经历的任何变动也能够见于荧光珠子的质量中。例如，如果在磁体收集期间样本中的 95% ECL 标记珠子被捕获在磁体表面上，那么 95% 荧光珠子同样被捕获在该磁体表面上。这种处理与诊断测试周期期间可以进行的任何其他测量或者检测是非干涉的。

[0409] 在其他实施例中，采用荧光标记珠子作为 IS 来测量在基于 ECL 的诊断试验的分析构建之后的珠子回收。珠子回收是相比于分析构建旨在使用的珠子量所测量的珠子的相对量（或者百分百）。例如，如果诊断仪器内起初包含 100,000 个珠子，分析构建完成后测量到了 95,000 个珠子，那么珠子回收应该是 95%。

[0410] 通过比较来自 IS 的荧光信号与来自荧光珠子标准量的荧光信号，能够得出珠子回收。

[0411] 通过在珠子表面上涂覆荧光团能够标记荧光珠子。涂覆能够涉及任何不同的化学或者物理方法。任何结合领域的技术人员能够容易地用荧光团涂覆珠子。此外，可替换地，通过将荧光团并入珠子内部能够标记荧光珠子。此外，能够通过上述两种方法来标记珠子。

[0412] IS 能够包括荧光标记珠子或者荧光标记以及 ECL 标记珠子。例如,样本可以包含荧光标记珠子以及 ECL 标记珠子的混合物。作为另一示例,样本可以包含在相同珠子上既具有荧光标签又具有 ECL 标签的珠子。

[0413] 示例荧光团能够包括别藻蓝蛋白 (APC),最大吸收波长是 652nm 以及最大发射波长是 658nm。可替换地,荧光团能够是 Sky Blue (Spherotech 公司),最大吸收波长是 660nm 以及最大发射波长是 705nm。

[0414] 珠子能够是超顺磁性珠子,诸如 Invitrogen™ Dynabeads® M-280 链霉亲和素,或者 SPHERO™ 磁性粒子。

[0415] ECL 标签能够是钌 (II) 二氯三 (2, 2' - 二吡啶)。

[0416] 在进一步的实施例中,诊断系统 110 的诊断仪器 112 能够包括测量以及检测模块,即称为内标准 (IS) 模块 910,该模块能够独立和区别于 ECL 检测模块 1010。ECL 检测模块 1010 能够测量从 ECL 标记珠子获得的 ECL 信号。IS 模块和 IS 并不干涉 ECL 测量。换句话说,其他检测方法 (诸如 ECL 检测方法) 的准确度以及精度不受功能模块 910 以及 IS 的影响。IS 模块 910 可以是测量荧光的设备,诸如流通池。模块 910 可以执行非接触测量以确定荧光数量,因此确定珠子回收的量。可以想到的是,IS 模块能够位于与 ECL 测量的位置不同的位置,即,隔离于 ECL 检测模块 1010。

[0417] IS 测量还能够在各料盒处理周期期间发生在不同时间,例如,在各料盒处理周期期间在 ECL 测量之前、之后或者同时。

[0418] 在与模块 910 连通的管道组件的内部,除了当样本流过流体通路或者管道组件时施加激光之外,没有发生与样本的物理接触。流体通路能够包括诊断系统 110 的流体能够流过的任何部分,并不限于管结构 (诸如管道组件)。因而,其能够包括能够承载样本通过模块 910 用于检测的流体通道。

[0419] 总之,IS 模块 910 使用光源 (诸如激光、激光二极管或者光发射二极管) 以激发移动通过模块的样本内存在的荧光标记珠子。荧光标记珠子发射荧光,使用光探测器 (诸如光电二极管或者光电倍增管) 能够精确地测量该荧光。测量到的光荧光信号能够相比于公知数量荧光标记珠子所获得的荧光信号,从而计算出珠子回收百分百。示例 5 和 6 在以下示例段中讨论,提供了 IS 模块 910 如何能够功能为故障安全机构以确保诊断系统 110 的精确及准确功能的示例。

[0420] 参考图 38B-38D,诊断系统 110 的各种实施例设计成:非 ECL 检测装置 (诸如 IS 模块 910) 能够是流通池,该流通池具有壳体 912、管道组件 920 和壳体 912 中的至少一个开口 918,以利于从管道组件 920 进入以及离开 IS 模块 910,如图 38A-38C 所示。在 IS 模块 910 的壳体 912 内,激光器安装件 922 能够保持激光器 924 以及激发滤光器 926,激发滤光器 926 能够用以移除波长会干涉荧光测量的光。激光器安装件 922 还能够在一端部具有小孔口 (未图示),激光当被光管 928 引导时能够通过该小孔口离开。光管 928 能够将激光引导到管道组件 920 的一部分。

[0421] IS 模块 910 还能够包括第一光电二极管 936 和第二光电二极管 938,它们连接至 PCB930 并且通过 PCB930 提供功率。当激光入射到管道组件中时,激光以及激光引发的荧光都能够由第一光电二极管 936 和第二光电二极管 938 检测。光管 928 使用公知紧固件 (诸如螺栓) 稳固至激光器安装件 922。

[0422] IS 模块 910 能够由壳体构件形成,该壳体构件包括壳体 912、至少一个面板 916 和至少一个帽 914。至少一个帽 914 还是可拆卸的以辅助组装 IS 模块 910。至少一个面板 916 和至少一个帽 914 能够是可拆卸的,因此用标准紧固件可稳固至壳体 912。取决于整个诊断系统 110 设计以及功能,壳体 912、面板 916 以及帽 914 的尺寸和形状能够在不同 IS 模块之间变化。

[0423] 至少一个帽 914 当存在时能够定位在壳体 912 的未覆盖部分上,管道组件 920 通过该未覆盖部分。管道组件 920 能够由各种合适的塑料材料制成。例如,在一个实施例中,管道组件 920 能够由干净的 FEP(氟化乙丙烯)制成,内直径是 0.02 英寸。管道组件能够由壳体 912 任一侧的真空紧配合件(未示出)保持于适当位置。为了防止光进入壳体 912,黑热收缩(在探针侧)和黑 FEP 管(在 ECL 检测侧)覆盖干净的 FEP 管。可以想到的是,能够使用其他方法来光密封管道组件,诸如施加不透明套筒以及用不透明阻光材料来涂覆、喷涂或者染色管道组件。壳体 912 中孔口 918 的尺寸相关于管道的尺寸。尤其,开口 918 足够大以允许管道组件 920 通过,但足够小时能够易于用配合件或垫圈进行光密封。

[0424] 可替换地,在一些实施例中,在至少一个帽 914 下方,垫圈 942 能够定位在壳体 912 的凹槽内。垫圈 942 能够形成为当管道组件 920 穿过壳体 912 中的至少一个开口 918 时流体地密封管道组件 920。垫圈 942 还功能为尤其在 IS 测量期间形成用于管道组件 920 的内含物的不透光密封件。

[0425] 壳体 912 能够包括坚固及有支撑性的不透明材料。合适的材料包括但不限于铝、钢或者黄铜。壳体的内表面能够涂成黑色或者涂覆有密封件或者染色,以吸收会进入 IS 模块的杂散光。重要的是,具有不透光环境以接收 IS 模块内的精确光读取。

[0426] 光源能够来自激光器 924。激光器 924 能够装在激光器安装件 922 的柱形钻孔的内部,激光器安装件 922 又定位在壳体 912 中,其示例示出于图 38A 和 38B。激光器 924 的光能够使用激发滤光器 926 来过滤,激发滤光器 926 能够用以移除波长会干涉荧光测量的光。例如,在特定实施例中,激光在撞击管道组件 920 之前穿过 632nm 通带滤光片、光管 928,并且通过导圆 0.06 英寸孔口离开 IS 模块。可以想到的是,取决于荧光团,在 IS 模块内能够使用不同的激光。例如,当 APC 或者 Sky Blue 是荧光团时,IS 模块能够采用 635nm 激光源。

[0427] PCB930 能够安装至激光器安装件 922,并且能够保持第一和第二光电二极管 936、938(见例如如图 38A 和 38B)。第一光电二极管 936 检测荧光。第二光电二极管 938 测量激光的功率。图 38C 图示了第一和第二光电二极管 936、938 的示例,它们能够安装在检测器安装件 934 的相反两侧,检测器安装件 934 附接至 PCB930。发射滤光片 940 能够附接至第二光电二极管 938,能够用以移除波长会干涉荧光测量的光。例如,发射滤光片 940 能够是彩色玻璃过滤器,诸如 RG695。第一和第二光电二极管 936、938 安装在附接至 PCB 的检测器安装件 934 的相反两侧。荧光以及激光都能够用光电二极管检测,该光电二极管通过连接器 932 将光转换为可测量电信号。当激光撞击管道组件 920 时,第一光电二极管 936 测量以及检测由流过管道组件的荧光珠子发出的荧光。同时,第二光电二极管测量以及检测源自管道组件的激光。

[0428] 图 38D 提供了在一实施例中 IS 模块 910 内的激光的光学路径。激光器 924 的光穿过激发滤光器(未示出)并被光管(未示出)引导至包括样本的管道组件 920。激光光

束以 45° 角入射到管道组件中。光电二极管定向成相对于激光束为 45° 角,并且相对于彼此围绕管道旋转 90°。可以想到的是,能够在 IS 模块 910 内采用非荧光检测方法。

[0429] ECL 检测模块概述以及改进

[0430] 图 39A 是 ECL 检测装置 1010 的示例的示意截面图。ECL 检测装置 1010 可以包括在诊断仪器 112 内以检测分析物上的 ECL 标签。

[0431] ECL 检测装置 1010 能够包括至少两个电极 1012、1014,它们由垫圈 1016 隔离,垫圈 1016 包含在与顶部 1020 匹配的基容器 1018 内。ECL 检测装置 1010 能够是流通池,该流通池还包括流体端口以引入流体用于检测以及包括光源以辅助于检测样本内的目标分析物。

[0432] 总之,ECL 检测装置 1010 能够包括测量包含区域 1015、至少两个电极 1012、1014、光检测器件和至少两个流体端口,以控制 ECL 反应、测量光以及控制流体移动。

[0433] 典型地,ECL 检测模块 1010 能够操作作为流通池,因此必须从测量包含区域 1015 引入及抽取流体以建立 ECL 反应并且冲洗经处理的或者已使用的试剂。测量包含区域 1015 能够是一密封体积,该密封体积具有至少两个流体端口,至少两个流体端口能够允许流体泵入和泵出该密封体积。ECL 反应能够由电极与绝缘体(诸如垫圈)的空间布置来控制,使得电极在 ECL 反应期间仍导电。电极通常由金属制成或者由其他不透明物质制成,在电极中能够切割出用于检测器的孔口以观察来自 ECL 反应的光。因为光检测器能够是微小的电子设备,所以在检测器和测量包含区域 1015 之间能够放置由玻璃、丙烯酸塑料或者其他材料制成的清光窗以绝缘并且保护电子不受流体影响。

[0434] 为了引入或者泵送流体通过测量包含区域,测量包含区域 1015 应该以流体及空气不透过的方式被密封以防止空气和流体泄漏,泄漏将导致流体或者空气的体积损失并且恶化流体移动的控制。空气泄漏还能够引起空气泡形在测量包含区域内。空气泡会改变暴露至流体的电极表面积以及打乱 ECL 反应的控制,或者会折射来自 ECL 反应的光以及打乱光检测。

[0435] 图 39B 是示例 ECL 检测装置 1010 的示意图。示例 ECL 检测装置 1010 能够包括至少两个平坦电极表面 1012、1014,它们由绝缘垫圈 1016 隔开,绝缘垫圈 1016 具有限定了测量包含区域 1015 的孔口 1016a。孔口体积的周边能够被垫圈 1016 以流体及空气不透过的方式密封。为了访问该体积,一个或者两个电极 1012、1014 能够具有用于至少两个流体端口 1018b、1018c(允许流体进入以及离开该体积并且接触电极)的开口和用于光检测器窗口 1022(允许光检测)的孔口 1014a。电极中的至少两个流体端口 1018b、1018c 也可以以流体或空气不透过的方式密封。通过将电极在适当位置与环氧基树脂胶合剂、丙烯酸粘固剂或者其他永久性粘着剂黏结,可一般地密封电极孔口。

[0436] 在黏结之后,黏结组件的整个表面能够被洗平,使得垫圈 1016 能够密封抵靠形成的平坦平面表面。典型地,这些操作是慢速以及乏味的,永久性黏结抑制了更换磨损或损坏的电极以及其他部件。因而,通过将通常密封光检测以及电极中的流体端口孔口所需的永久性黏结操作替换成垫圈或者一些其他可修补器件,将改进 ECL 检测模块的制造性能和维护性能。这种改进在此处讨论的实施例中将变得明显。

[0437] 准确以及精确的 ECL 测量需要电极面积暴露于流体并且严格控制电极间隙通过池垫圈切口能够确定暴露电极的面积。垫圈通常由顺应性材料制成,压缩电极之间的垫圈

厚度将扭曲夹紧垫圈切口面积,从而改变暴露于流体的电极面积。如果夹紧垫圈所导致的垫圈切口扭曲在未夹紧的垫圈切口中被补偿使得精确地制造夹紧垫圈切口面积,能够改善 ECL 测量的准确度以及精度。

[0438] 此外,如果使用额外的顺应性垫圈来密封电极孔口的话,那么这些额外垫圈的压缩不会可察觉地变动或改变为测量包含区域所建立的电极间距,否则电极间隙和电池垫圈切口面积二者的精度将显著减小。如果用以密封电极孔口的额外顺应性垫圈可避免进一步压缩电池垫圈并且避免改变为测量包含区域所建立的间隙的话,也能够改善 ECL 测量的准确度以及精度。

[0439] ECL 检测模块 1010 能够使用光敏检测器来检测来自 ECL 反应的低水平光信号。ECL 检测模块 1010 可以通常用不透明壳覆盖以排除环境空间光,环境空间光会以其他方式干涉低水平 ECL 光信号。ECL 检测模块 1010 能够使用流体及电连接以穿过不透明壳中的开口,但这些开口还必须排除环境光到达检测器。不透明壳开口的排光特征通常需要隔壁装配件或者连接器安装至壳壁上,或者能够使用紧密地装至壳壁以及穿过该壁的部件上的扣眼、垫圈或者其他硬件。

[0440] 此外,商用管装配件主要设计用于流体传输,电连接器主要设计用于电接触,它们通常具有的阻光能力不强。在这种情形中,甚至完全不透明及光密封的壳开口仍会有光通过外部管道或者电连接器泄漏至外壳。

[0441] 如果用于电及流体连接件的不透明壳开口仍是不透光的但是不使用隔壁装配件、扣眼、垫圈或者其他硬件,则可以简化及改进 ECL 检测模块 1010。此外,如果通过不透明壳开口、管道、管装配件以及线连接器泄漏的环境光在内部被阻止而不到达检测器,应可进一步改善光密封。

[0442] 诊断系统 110 的各种实施例设计成:用于诊断应用的新的改进的 ECL 检测模块 1010。改进包括但不限于:(I) 改进垫圈材料的设计以及使用,由其建立精确尺寸的测量包含区域 1015,以增加样本测量的准确度以及精度;(II) 新颖的使用不同顺应性以能够安装和精确隔开两个或多个电极,同时还创建特征密封件以防止泄漏;以及(III) 依靠基本不透明印刷电路板来实现外壳的光密封的新方法,同时允许在光外壳的内侧和外侧之间的电连接和/或引入其他部件;(IV) 通过在外壳开口(诸如,连接光外壳的内侧和外侧的流体道路的流体端口)下方使用不透明材料来实现外壳的光密封的新方法。

[0443] 因此,在特定实施例中,诊断系统 110 能够包括 ECL 检测模块 1010(能够是流通池),具有与封闭流体路径 710(见例如图 5B)的流体及电连接件。图 39B 是 ECL 检测模块 1010 的示例的示意分解图。图 39C-39 是 ECL 检测模块 1010 的示例的示意截面图。

[0444] 在一些实施例中,ECL 检测模块 1010 能够包括由顶部 1020 以及基容器 1018 构成的外壳,其中,基容器 1018 的上表面能够是平坦的并且形成作业表面。顶部 1020 能够附接至基容器 1018 的作业表面,从而形成具有精确高度 Z 的腔室。

[0445] ECL 检测模块 1010 还能够具有第一电极 1012 和第二电极 1014,它们能够彼此堆叠并且通过第一垫圈 1016 隔离。基容器 1018 能够支撑第一电极 1012 以及电极/垫圈堆。第一垫圈 1016 能够是充分厚的以及具有顺应性的以需要将顶部 1020 有力地封闭在基容器 1018 上以及将电极 1012、1014 牢固地压靠腔室壁,从而创建第一和第二电极 1012、1014 之间的精确预定分隔间隙 H。

[0446] 如本领域的技术人员能够理解的,顺应性的改变能够关联于两个不同材料之间的厚度改变或硬度改变,或者两个不同材料或者两个相同材料之间的压缩面积的几何形状的改变。因而,术语顺应性能够指代在给定负荷下材料的位移,还能够指代材料的柔软度,其中,由于材料更软,所以材料能够是具有更多顺应性的。

[0447] 第二电极 1014 中的切割开口 1014a 能够允许在 ECL 测量期间光通过第二电极 1014。第二电极 1014 中的切割开口 1014a 对准顶部 1020 中的透明窗口 1022,使得来自 ECL 反应的光能够由光电检测器 1024 测量。流体必须进入以及离开测量包含区域 1015 以设定 ECL 反应并且冲洗池中的先前试剂。图 39C 示出了流体入口以及出口端口 1020b 和 1020c 对准电极 1014 中的两个额外孔口 1014b 和 1014c。ECL 检测模块还包括印刷电路板 1028,印刷电路板 1028 定位成靠近基容器 1018 并且电连接 ECL 检测模块内的部件。

[0448] 第一和第二电极 1012、1014 能够由各种导电贵金属制成,包括但不限于铂、金、铱、钯、钨以及它们的合金。第一和第二电极 1012、1014 还可以由导电非金属制成,诸如碳。顶部 1020 能够由各种耐用材料制成,包括但不限于丙烯酸酯、聚醚醚酮以及乙缩醛聚合物。基容器 1018 能够由各种耐用材料制成,包括但不限于铝、铜以及不锈钢。

[0449] 图 39F 是具有细长切口 1016a 的垫圈 1016 的示例的示意图。当垫圈 1016 夹紧在电极 1012 和 1014 之间时,细长切口 1016a 能够创建测量包含区域 1015(即,ECL 反应室)。测量包含区域 1015 可以由垫圈以液体和气体不透过的方式密封,该垫圈由密封电极 1012、1014 表面的顺应性材料制成。因此,垫圈能够由各种顺应性材料制成,包括但不限于全氟弹性体(诸如 Chemraz631 或者 Kalrez2037)、含氟弹性体、腈以及硅树脂橡胶和聚合物,诸如聚四氟乙烯 (PTFE) 和聚三氟氯乙烯 (PCTFE)。电极表面仅暴露于垫圈切口 1016a 内的化学流体,结果仅该部分电极表面在 ECL 反应期间是活性的。

[0450] 仪器间的连续 ECL 反应以及测量能够利用测量包含区域 1015 几何形状和电极间距在流通池间是均匀以及精确的。当垫圈 1016 厚度 T 在电极之间被压缩时,垫圈开口 1016a 能够横向扭曲,尺寸 L 以及 W 能够从未压缩状态起减小。因而,需要控制垫圈厚度压缩和垫圈开口扭曲以实现精确的流通池几何形状和电极间距。图 39C 中腔室穴深度 Z 能够精确地加工在基容器 1018 在以确保电极 1012、1014 之间的均匀间距以及垫圈的连续夹紧。此外,电极 1012、1014 的厚度能够以精确的公差制成。

[0451] 顺应性材料当它们的厚度整个被压缩时能够横向展开。因而,如果垫圈 1016 夹紧在电极 1012、1014 之间,切口 1016a 能够被封闭。限制切口 1016a 的最终夹紧尺寸要求严格控制垫圈厚度,并且能够最小化测量包含区域 1015 几何形状的变化。用以创建垫圈的顺应性材料通常由薄板或厚板经模制、挤出成型、研光或者切割制成并切成或刮成适当厚度。但是,垫圈厚度精度通常重要性次于系统中使用的其他刚性部件的公差。

[0452] 将可变厚度的垫圈切割成相同内部轮廓 1016a 将导致在压缩时有不同尺寸的内面积,这又会当使用在 ECL 检测模块时导致不期望的 ECL 信号变动。理想的是,通过使垫圈切口 1016a 的尺寸与垫圈厚度成比例以使得当第一垫圈约束到固定压缩距离式能够实现期望尺寸测量包含区域 1015,可改善测量包含区域 1015 几何形状精度。在考虑垫圈原材料的压缩特性的同时,基于垫圈原材料厚度对内部轮廓 1016a 定尺寸能够实现将压缩垫圈切口面积维持在可接受公差。

[0453] 因此,分隔间隙 H 的精确预定尺寸能够提供 ECL 测量的期望水平准确度。顺应性

垫圈提供了膨胀力来维持获得精确 ECL 测量所需的电极之间的精确距离。因为 ECL 测量取决于电极之间的距离 H 和电极的暴露部分的面积,所以垫圈中形成测量包含区域 1015 的切口必须是精确的。为了在压缩第一垫圈 1016 之后(如图 39C 及图 39D 所示)建立精确的电极暴露面积,基于第一垫圈原材料的厚度 T 以及原材料的压缩特性来调节将形成测量包含区域 1015 的切口的尺寸。

[0454] 图 39C 图示了示例第一垫圈 1016,其能够密封测量包含区域 1015 的周边与电极 1012、1014,但未示出电极 1014 中的窗孔 1014a 或者流体端口孔口 1014b 或者 1014c 周围的密封件。这些区域能够通过将第二电极用环氧基树脂、丙烯酸酯或者其他永久性粘着剂胶合至主体来密封。粘接处理是慢速、麻烦、困难和耗时的。此外,胶合的接头在流通池使用期间会被侵蚀,从而引起第二电极 1014 分层或出现泄漏,并且维修或替换各个部件是困难或不可能的。一些实施例不需要粘接来创建 ECL 检测模块 1010 内的流体密封件。这些实施例还能够维持所需的部件相对于彼此的精确定位以使 ECL 检测模块 1010 精确及准确。

[0455] 图 39D 图示了示例第二垫圈 1026,其能够在至少一个电极后面以建立流体密封。第二垫圈 1026 能够比第一垫圈 1016 更有顺应性且具有更小的压缩力,以便不会改变由第一垫圈 1016 为第一和第二电极 1012、1014 设定的分隔间隙 H。该第二垫圈 1026 消除了使用粘着剂(诸如环氧基树脂)将电极粘接至外壳的需要,从而改善了密封件的组装容易度、可靠性和寿命,并且使得部件维修变得实际。

[0456] ECL 生成的光水平是低的,光电检测器 1024 对光非常敏感。因而,在特定实施例中,不透明壳(未示出)可以用基容器 1018 部分地封闭检测面积,以排除环境光,否则环境光会干涉内部低水平 ECL 光信号的检测。不透明壳以及基容器 1018 能够具有用于与流通池的所需流体及电连接的开口,这些开口也必须排除环境光。

[0457] 例如,流体开口能够位于 ECL 检测模块 1010 的顶部。装至这些开口的流体管道以及装配件能够设计成传输流体,并且通常具有有限的阻止环境光的能力。行进通过流体管道和连接件的环境光可通过开口进入 ECL 检测模块 1010,流通池基容器 1018 的不透明半顶部可阻止该光到达检测器。

[0458] 图 39E 图示了 ECL 检测模块的不透明外壳的示例,其能够进一步包括至少一个开口 1036 以允许将电连接引入该外壳。电连接 1034 由 PCB1028 提供。PCB1028 可以由内在不透明材料制成,或者能够在其表面上具有不透明涂层 1030(诸如焊接掩膜或者丝网印刷层)以防止光通过至少一个开口 1036 泄漏入外壳。不透明材料以及不透明涂层的示例包括符合用于永久性焊接掩膜的 IPC SM840 质量及性能标准的黑玻璃纤维/环氧基树脂层压以及黑粗面液态感光焊料罩子。印刷电路板 1028 还能够包括内或外导体层,它们能够进一步阻止不期望的光进入。

[0459] 图 39F 图示了示例第一垫圈 1016,其由标准厚度的原材料形成,厚度公差是 ± 0.002 英寸。该图示的第一垫圈要求每 0.001 英寸厚度变化制出不同尺寸 LxW 的切口,以实现压缩切口面积的适当精度。可替换地,LxW 切口尺寸可以自标称厚度起随着垫圈材料厚度连续变化。垫圈材料特性以及厚度公差有很大的范围,测量设备的特定设计要求将确定需要调节到何种垫圈切口尺寸以实现夹紧的原位垫圈切口面积的适当精度。

[0460] 当构建 ECL 检测模块 1010 时能够使用各种构造,此处描述的以及附图中图示的这些仅是示意目的,并不旨在限制。可以想到的是,一些构造可以是此处描述的实施例的所有

或者部分的组合。各种实施例中的一些包括 ECL 检测模块 1010 包括外壳,该外壳具有顶部 1020 以及基容器 1018。堆叠形成在外壳内,具有第一电极 1012、第二电极 1014 和夹在这些电极之间的第一垫圈 1016。

[0461] 外壳的零件所形成的腔室或者间隙能够限定容纳电极 / 垫圈堆叠的期望间隙 (Z),从而建立电极之间的距离。第一垫圈 1016 由顺应性材料制成,能够具有的厚度大于第一和第二电极 1012、1014 之间的期望距离。一旦第一垫圈 1016 被压缩,精确尺寸的测量包含区域 1015 能够由切口 1016a 限定。第一垫圈 1016 能够制造成具有切口 1016a,切口 1016a 已经被定尺寸为使得电极 / 垫圈堆叠的已知压缩高度 (Z) 以及垫圈原材料厚度当压缩时将产生期望尺寸的测量包含区域 1015。测量包含区域 1015 的尺寸由许多因素确定,包括但不限于第一垫圈 1016 原材料的厚度和该原材料的压缩特性;切口几何形状和主体穴深度 Z。用于 ECL 检测的透明窗口可以通过第二电极 1014 中的开口提供。

[0462] 另一实施例提供了 ECL 检测模块 1010,其能够包括外壳,该外壳具有顶部 1020 以及基容器 1018。第一电极 1012 与第二电极 1014 形成堆叠,第一垫圈 1016 在外壳内夹在第一和第二电极之间。腔室或者间隙能够由顶部 1020 中的穴形成,其部分地限定了容纳电极 / 垫圈堆叠的期望间隙 (Z),从而建立第一和第二电极 1012、1014 之间的距离。第二电极 1014 能够具有用于 ECL 检测的切割开口以及两个流体端口。顶部的第二腔室容纳第二垫圈 1026,第二垫圈 1026 在顶部 1020 具有用于两个流体端口 1020b、1020c 的开口以及用于 ECL 检测的透明窗口 1022。第二垫圈 1026 流体地密封第二电极 1014 中的切割开口。第一和第二垫圈 1016、1026 的压缩特性以及间隙 (Y) 和 (Z) 的高度被选择,使得第二垫圈 1026 的压缩力适于创建期望流体密封而无需移动第二电极 1014,从而维持由第一垫圈 1016 创建的第一和第二电极 1012、1014 之间的期望间隙。

[0463] 再一实施例提供了 ECL 检测模块 1010,其能够包括外壳,该外壳具有顶部 1020 以及基容器 1018。第一电极 1012 能够与第二电极 1014 形成堆叠,第一垫圈 1016 在外壳内夹在第一和第二电极之间。腔室或者间隙能够由顶部 1020 中的穴形成,其部分地限定了容纳电极 / 垫圈堆叠的期望间隙 (Z),从而建立第一和第二电极 1012、1014 之间的距离。顶部的第二腔室容纳第二垫圈 1026,第二垫圈 1026 形成两个流体通路的流体密封件。用于 ECL 检测的透明窗口 1022 可以通过第二电极 1014 和第二垫圈 1026 中的开口提供。可以使用第二电极 1014 后面的额外垫圈 (未示出) 来创建与第二垫圈 1026 处于相同约束下的额外流体密封件。第一和第二垫圈 1016、1026 的压缩特性以及间隙 (Y) 和 (Z) 的高度被选择,使得第二垫圈和 / 或额外垫圈的压缩力适于创建期望流体密封而无需移动第二电极,从而改变由第一垫圈创建的第一和第二电极之间的期望间隙。

[0464] 再一实施例提供了 ECL 检测模块 1010,其能够包括外壳,该外壳具有顶部 1020 以及基容器 1018,第一电极 1012 能够与第二电极 1014 形成堆叠,第一垫圈 1016 夹在第一和第二电极之间。第一垫圈 1016 能够提供维持外壳内的部件之间的相对位置的机构。基容器中的至少一个开口 1036 能够为外壳外部的部件与外壳内部的部件之间的电连接 1034 或者其他部件提供连接。至少一个电连接 1034 能够建立与第一电极 1012 的电接触。印刷电路板 1028 能够形成该不透光外壳的一部分,具体地围绕至少一个开口 1036。印刷电路板 1028 内的内导体层 1032 能够创建对不期望光的基本屏蔽,正如印刷电路板 1028 表面上的丝网印刷层 1030 那样。

[0465] 再一实施例提供了 ECL 检测模块 1010, 其能够包括外壳, 该外壳具有顶部 1020 以及基容器 1018, 其中该外壳是不透光外壳, 该外壳的一部分由所使用的印刷电路板 1028 建立以实现外壳内部和外部的部件之间的电连接。第一电极 1012 和第二电极 1014 彼此堆叠, 第一垫圈 1016 夹在这些电极之间。印刷电路板 1028 能够由内在不透明的材料制成, 或者具有以下中一个或两个 (a) 屏光件, 呈内部或表面导体层的形式; 以及 (b) 屏光件, 呈印刷电路板面中的一个面或两个面上的聚合层的形式, 聚合层是基本不透明的。形成的外壳是光密封的, 同时允许通过外壳中的开口进行电连接。

[0466] ECL 检测能够是快速以及敏感的技术。其已经详细描述于以下美国专利中: 5, 714, 089、6, 165, 729、6, 316, 607、6, 312, 896、6, 808, 939、6, 881, 589、6, 881, 536 和 7, 553, 448, 所有专利的整体并入此处。可以想到的是, 标签是可以绑定至磁性珠子的 ECL 标签, 由 ECL 来检测绑定标记分子的存在。通过 ECL 标签和基板之间的氧化还原反应生成 ECL 信号。在特定实施例中, 电化学发光标签是含钌试剂。合适 ECL 标签的一个示例是 Tris(bipyridine)ruthenium(II) $[Ru(bipy)_3]^{2+}$, 还称为 TAG。在某些其他实施例中, 基板是三丙胺 (TPA)。使用基于 ECL 试验的方法一些优势在于, 它们是快速及敏感的。示例 7 提供了关于使用 ECL 检测模块 1010 获得的试验结果的数据。

[0467] 泵仪器改进

[0468] 参考图 5B, 诊断系统 110 能够包括泵 810。诊断系统 110 的各种实施例设计成: 泵 810 能够集成于诊断系统 110 的许多功能中。

[0469] 图 40 是诊断系统 110 的泵 810 的示例的示意图。泵 810 能够包括具有活塞 814 的气缸 812 以及入口 816 以及出口端口 818。能够改进基本气缸活塞流体泵以最小化双行为活塞泵 (例如, 在泵中, 活塞用作移动流体进出室, 还用作依靠线性以及旋转动作建立室与两个或多个端口之一之间的连通) 的入口与出口端口之间的气体以及液体的连通。因为更新设计的属性, 所以在泵的抽吸和分配的精度以及准确度方面实现了改进。

[0470] 图 41A 是诊断系统 110 中泵 810 的示例的示意图。图 41B 是图 41a 的泵 810 的示意截面图。图 41C 是泵 810 的流体连通的示例的一系列示意截面图。泵 810 能够包括气缸 812 以及气缸 812 内的镗孔, 该镗孔能够容纳活塞 814, 在泵送期间用作流体包含室 824。除了具有平坦表面之外, 活塞 814 能够是柱形的。活塞 814 能够旋转, 使得其平坦表面指向入口端口 816、出口端口 818 或者不指向任何端口。气缸 812 和活塞 814 都能够由合适的材料构成, 诸如塑料、陶瓷或者金属, 例如, 氧化锆陶瓷。可替换地, 活塞 814 能够由具有接近热膨胀系数的材料制成, 以防止由于热膨胀差而黏结。镗孔以及活塞 814 能够定尺寸为产生足够小的间隙以防止液体泄漏, 但仍足够大以允许活塞 814 在气缸 812 内自由移动。气缸镗孔不被活塞 814 占据的部分创建了流体包含室 824。通过固件控制的电机可驱动活塞线性运动 (抽吸或者分配) 和旋转运动 (连接至端口, 充当阀)。图 41A 中的电子或者印刷电路板 (PCB) 容纳非易失内存, 该内存用来存储每个各泵的测量侧隙。

[0471] 至少一个流体通路包括输入端口 816 或者输出端口 818, 能够刺穿气缸 812 的壁以建立进出气缸 812 的连通通道。输入端口 816 和输出端口 818 能够彼此直径上对置的安置在气缸壁内。平坦部 820 定尺寸为并且形成在活塞 814 的一侧, 使得当面向流体通路选择时, 在流体包含室 824 和所选择的流体通路之间建立流体连通, 同时阻止与其他流体通路的连通。

[0472] 通过活塞与气缸 812 之间的紧密公差配合, 活塞 814 被密封至气缸 812, 标称间隙范围为大约 1.75 微米至大约 2.75 微米, 诸如, 例如, 大约 2 微米或者大约 2.5 微米。通过该构造创建的紧密配合可在气缸 812 和活塞 814 之间创建基本不透水密封。一旦活塞 814 和气缸 812 之间的间隙被湿化, 密封变得是气密的。活塞 814 的终端 (即面向室的一端) 在一侧是平坦的, 其长度是大约 0.6 英寸至大约 0.75 英寸之间。

[0473] 平坦部 820 允许平坦部 820 所面向的端口 816 或者 818 与流体包含室 824 之间的连通。活塞 814 的非平坦侧和气缸壁之间的小湿化间隙能够产生密封件, 从而防止流体包含室 824 与有效封闭其的端口之间的流体连通。随着流体包含室 824 和封闭的端口之间的压力差发展, 活塞 814 和气缸 812 之间的湿式流体变得不足以防止封闭端口的一些泄漏。降低平坦部 820 的宽度将增加流体包含室 824 和封闭的端口之间的距离, 从而防止或者降低不期望的连通。使用上述设计构造, 泵能够在任一端口抽吸或者分配, 而不会与另一侧的端口不期望的连通。

[0474] 取决于平坦部 820 的方位, 商用泵 810 上的输入端口 816 或者输出端口 818 之间的密封距离 822 可以小达 0.006 英寸。在一个实施例中, 平坦部 820 尺寸的降低可将密封距离 822 之间的距离至 0.044 英寸, 从而提高密封达大约 7.33 倍。在一些实施例中, 平坦部 814 的旋转定位是大约 ± 0.002 英寸, 从而允许密封距离 822 小达 0.004 英寸, 在该情况下, 用降低宽度的平坦部 820 将密封提高了大约 10.5 倍。可以想到的是, 密封距离 822 能够高达大约 0.09 英寸, 提高达大约 22.25 倍。进一步想到的是, 能够进一步降低平坦尺寸, 限制仅是要求平坦部 820 的截面不小于端口 (例如, 816 或者 818) 的截面, 从而不会引起泵室内的压力限制。

[0475] 平坦尺寸由若干驱动因素控制, 包括 (a) 平坦部 820 定尺寸为创建所选择的流体通路和流体包含室 824 之间的路径, 流体包含室 824 的截面大于或者等于流体通路的截面以便不会约束流体流动; 和 / 或 (b) 平坦部 820 定尺寸为最大化平坦部的边缘和未选择的流体通路之间的密封距离以便防止不期望的流体连通。

[0476] 能够限制活塞 814 的行程, 使得与平坦部 820 相对的非平坦部分无法到达未选择的流体通路以防止流体通路之间发生不受限制的不期望的连通。可以想到的是, 可以存在特定情形: 在去污染期间通过流体系统的冲洗, 该连通可以被允许或者期望。

[0477] 由于上述的部分的几何形状, 能够将活塞 814 的平坦部 820 定位在气缸 812 内, 使得其不连通任何端口 816、818。该布置允许创建流体包含室 824 和未连接端口之间的压力差, 优选的同时在该室内存在顺应性介质 (诸如空气)。与端口后续建立连通将取决于压力极性而生成进入或流出该室的突发流体运动。这种突发能够用于歧管流体运动目的, 诸如移走残渣或者解堵流体通路。

[0478] 用于计算和 / 或补偿流体泵中的侧隙的方法

[0479] 图 42 是图示侧隙的机制的示意图。电机驱动的流体泵、尤其正压活塞泵具有侧隙。机械系统中的侧隙有时称为摆隙或者游隙, 其特征在于匹配部件之间的间隙区域, 或者当移动反向以及再建立接触时由于间隙或松弛导致的损失运动量。

[0480] 例如, 当泵方向从抽吸改变至分配或者从分配改变至抽吸时, 电机驱动系统能够驱动活塞 814 以开始沿相反方向驱动活塞 814, 但活塞 814 沿相反方向实际移动的机构的实际接合会延迟侧隙量。

[0481] 作为另一示例,在一对齿轮 4210、4220 中,侧隙 4230 是相匹配的齿轮齿 4210、4220 之间的间隙量。在图 42 中,设置了第一齿轮 4210 和第二齿轮 4220。第一齿轮 4210 在接触表面 4240 接触第二齿轮 4220。当第一齿轮 4210 改变方向并且开始顺时针移动时,在距离运动等于侧隙量 4230 的情况下,第二齿轮 4220 不移动。一旦第一齿轮 4210 已经移动了侧隙量 4230 以及开始接触第二齿轮 4230,第二齿轮 4220 可以开始移动。

[0482] 泵 810 能够具有多个机械界面,包括但不限于齿轮及联接件,它们中的任何或者所有都可以贡献于电机和活塞 814 之间的总侧隙 4230。当泵 810 方向从抽吸(吸入流体/空气)改变至分配(推出流体/空气)或者从分配改变至抽吸时,驱动活塞 814 的电机械系统将开始沿相反方向驱动活塞 814,但活塞 814 沿相反方向实际移动的机构的实际接合会延迟侧隙量 4230。

[0483] 测量侧隙量并且将侧隙量添加至期望体积以补偿侧隙是用以补偿侧隙的通用方法。但是,系统需要依赖于对活塞运动的间接测量而不是直接测量。间接测量比起直接测量更容易不精确。

[0484] 图 41B 图示了不具有阀的泵/活塞布置。如图示的,端口能够被解除密封以利于测量侧隙。由固件控制的电机可驱动活塞线性运动(抽吸或者分配)和旋转运动(连接至端口,充当阀)。图 41A 中的印刷电路板(PCB)收纳非易失内存,该内存用来存储每个各泵的测量侧隙。

[0485] 诊断系统 110 的各种实施例设计成:方法用于测量电机驱动的流体泵的侧隙方法,可选地然后补偿该侧隙量的方法。这些方法通过监控当改变方向时泵室中发生的压力变化,处理固件中的数据以及计算侧隙量,然后当改变方向时在规则操作下使用计算出的侧隙,实现了高精度的侧隙测量。此处描述的压力测量系统是敏感的以对最小的泵运动检测室中的压力改变,因此侧隙测量是非常精确的。事实上,根据压力改变来驱动侧隙量是极精确的,优于现有方法,因为其是当活塞方向改变时对泵送的流体的直接测量。本公开中还提供了与泵一起集成的电子元件,其容纳非易失性内存,从而消除了在现有仪器中替换泵组件时需要重新计算侧隙的需要。

[0486] 一些实施例提供了计算精确泵侧隙的方法。精确测量及补偿的侧隙甚至在改变泵送方向之后能够服从所泵送的精确体积。一些实施例将计算出的泵侧隙保存在电子内存仪器至,使得当在场中的诊断仪器替换泵时,不需要重复进行测量,这将节约时间并且使得更易于进行场维修。示例 9 描述了补偿泵的侧隙量的效果,并且示出了补偿之后所做的改进。

[0487] 一些实施例提供了用于高性能系统(诸如诊断系统)中的流体泵 810,使用微升范围的微流体以及体积,在封闭系统中直接移动流体或者移动空气以在改变方向时移动流体及精确定位流体,活塞在室内可移动,用于抽取空气或者流体以增压,以及将加压后的空气或者流体从该室输出。例如,在图 41A 中,能够使用压力变换器 826,其直接连接至该室以及测量该室的压力。电子元件 828 能够用以处理压力变换器 826 生成的信号并将其送至微处理器。泵运动能够由固件驱动。该固件能够将请求泵送的体积转换为电信号,该电信号通过驱动器电子元件以及机械件来驱动活塞。

[0488] 实施例提供了侧隙计算方法,其中,泵入口以及出口能够被封闭使得该室不连接至入口或者出口(或者如果是注射器型活塞的话,仅连接至入口)。活塞能够在—个方向上移动,因为该室被封闭,所以在该室中能够建立压力(或者真空)。一旦压力(或真空)

建立,能够停止该运动,然后能够通过系统存储压力测量。方向能够改变,该系统能够被驱动成沿相反方向移动活塞,同时监控压力。该运动能够尽可能是绝对运动。压力不会改变方向,直到移动了侧隙量,以及直到活塞实际上已经开始沿相反方向移动。截止沿相反方向的压力改变发生时所泵送的体积量就是测量的侧隙。通过微处理器能够分析确定侧隙的数据,微处理器生成的序列可移动泵以实现测量。然后微处理器将测量出的侧隙存储到非易失性内存,非易失性内存由与泵一起包装的电子元件收纳。通过在方向改变之后仅对于第一泵运动将活塞比请求量多移动侧隙量来补偿泵运动的每个后续请求。

[0489] 在侧隙测量的自动实施的示例中,能够假定:(a) 存在阀或者其他器件,使得在固件的控制下泵室能够通向周边环境(打开)或者密封(封闭);(b) 泵活塞在固件的控制下能够在该室内活动;以及(c) 存在压力变换器,使得通过固件能够对室内的压力周期地采样。该程序包括三个阶段:1) 设定;2) 数据捕获;以及3) 分析。

[0490] 设定阶段将活塞移动至期望初始位置,并且对室进行通风,使得初始压力是环境压力(零)。在一个实施例中该程序包括以下步骤:(1) 将阀设定至“打开”位置;(2) 将活塞设定至初始位置(靠近完全抽吸位置);(3) 停滞以允许室达到环境压力;以及(4) 将阀设定至“封闭”位置。

[0491] 在数据捕获阶段期间,以固定速度捕获压力样本并将其存储在内存中,同时通过序列操作移动活塞。在一个实施例中该序列是(1) 重复以下N次;(2) 在分配方向上将活塞移动x距离;以及(3) 在抽吸方向上将活塞移动x距离。该序列中的每个操作能够在完成先前操作之后立即启动。

[0492] 在分析阶段期间,处理所捕获的压力数据以产生期望输出:泵侧隙。图43A示出了用于示例泵的压力测量数据。活塞位置图示出了如果侧隙等于零(理想泵)时的期望活塞位置。开始于时间 $t = [1, 2, 3]$ 秒,存在一驱动活塞的电机移动但是压力不以期望速度改变的时间周期。这些周期(秒)之一的持续时间乘以流速($\mu\text{L/s}$)等于侧隙(μL)。每个侧隙周期的持续时间是压力信号的斜率发生阶跃改变的位置之间的距离。通过对压力信号求二阶导数并且寻找局部最大值能够易于获得这些位置。图43A中的压力信号的二阶导数图示于图43B。图43B中的压力信号测量能够用以通过获得导数图上的最大/最小标志,然后将这些值转到固件上以指引泵如何补偿,来计算侧隙校正。对于N周期,产生 $2*N$ 侧隙测量。这些测量能够被求平均以产生单个值,该单个值用来在泵操作期间补偿侧隙。

[0493] 此外,详细分析图43A中的压力信号,程序如下。1) 计算压力信号的二阶导数以产生图43B所示的输出。通过对每个n计算($PD1(n) = P(n) - P(n-1)$)求出一阶导数,其中P是压力,PD1是压力一阶导数,n是样本数。通过对每个n计算($PD2(n) = PD1(n) - (PD1(n-1))$)产生二阶导数,其中PD2是压力二阶导数。2) 在二阶导数数据中,查找超过给定阈值的前两个负局部最大值。3) 这两个最大值之间的时间差是 Δt_1 。4) 自第二负局部最大值起,查找超过阈值的下两个正局部最大值。5) 这两个最大值之间的时间差是 Δt_2 。6) 自第二正局部最大值起,查找超过阈值的下两个负局部最大值。7) 这两个最大值之间的时间差是 Δt_3 。8) 计算三个 Δt 测量的平均值。9) 该平均值乘以流速($\mu\text{L/s}$)以产生测量出的侧隙值(μL)。

[0494] 如果压力信号包含随机噪声,随机噪声相比于压力改变的斜率是显著的,使用上述程序计算二阶导数无法产生可清楚区分的局部最大值。在该情况下,进行矫正以计算导

数, $(D(n) = X(n) - X(n-m))$, 其中 D 是导数输出, X 是输入数据, n 是样本索引, m 是恒定偏移, $m > 1$ 。 m 被选择为产生可清楚区分的局部最大值的最小整数。在正常操作期间, 通过固件响应于移动泵活塞的命令来执行侧隙补偿。当活塞被命令以与最后方向进行相反移动时, 将侧隙距离添加至命令距离, 并且将电机驱动该量。这引起活塞移动期望距离并且移位期望体积。

[0495] 通常, 泵将被命令以给定流速抽吸给定体积。对于相对低流速, 侧隙补偿周期可以足够大以引起实际流速显著低于命令流速, 虽然总体积是正确的。在这种情况下, 理想的是, (因为这会更快而节约时间) 使用比命令流速更高的速率来补偿侧隙, 然后切换至命令流速。还在该情况下, 能够使泵在所有流速下以与不具有侧隙的泵相同的方式执行。

[0496] 图 41A 图示了泵 810 的实施例。执行侧隙测量的微处理器的中央处理单元 (CPU) 830 使用一个传感器输入以及三个控制输出。如图 41A 所示, 输入 (1) 连接至压力变换器以收集用以测量侧隙压力数据。输出 (2) 控制活塞旋转, 并且用来控制室是否通向环境压力或者被密封。输出 (3) 连接至非易失内存, 并且用来存储计算出的侧隙。输出 (4) 控制活塞线性运动, 并且用来在收集压力数据的同时以迭代分配 / 抽吸序列移动活塞。

[0497] 在其他实施例中, 作为对测量侧隙作为一种独立行为的替换, 能够测量侧隙, 并且每当泵运行方向改变时就补偿侧隙。测量方法能够与先前描述的相同。尤其, 在请求沿一方向进行泵送的同时监控泵的压力。当请求反向泵送时, 在同时监控压力的同时, 引导泵反向移动。在泵经历侧隙量时压力不应改变。能够经由监控压力变换器来测量该侧隙量, 然后该侧隙量能够添加至请求体积以补偿侧隙。

[0498] 该替换方法的优势包括: 在一些泵中, 所经历的侧隙量可以不同并且可取决于活塞位置。也即, 在总体积 $1000 \mu\text{L}$ 的泵中, 如果在已经泵送了 $800 \mu\text{L}$ 之后改变方向, 则侧隙量可以与泵送了 $500 \mu\text{L}$ 时候的不同。独立测量侧隙量能够仅发生在特定活塞位置。在任何活塞位置用测量的侧隙量补偿侧隙不是那么精确的 (如果泵具有取决于活塞位置的侧隙)。每当泵改变方向时测量侧隙 (不管活塞位置如何) 并且用测量的侧隙量进行补偿能够是更精确的, 无需取决于活塞位置。

[0499] 泵存储流体

[0500] 诊断系统 110 的各种实施例设计成: 泵存储流体存储在料盒 114 上, 用于使用在诊断测试中。基于陶瓷活塞上的紧配合陶瓷以及气缸组 (诸如 IVEK 的旋转 / 往复计量泵) 的泵设计是对于冻结、卡涩或者静摩擦是极其敏感的。在非使用周期期间, 如果允许干燥 (通向环境) 的话, 泵内部的剩余液体 (死区体积) 可以蒸发并且留下固体。这些固体尽管浓度或者质量尽可能低但是也会显著增加活塞以及气缸之间的摩擦。在这种条件下, 活塞运动变得被冻结。这就会需要对泵进行完全拆解以及清理。此外, 这会引起活塞以及电机之间的联接机构的机械断裂。

[0501] 例如, 泵存储流体能够通过使存在于泵的 dead 区体积中的任何剩余盐分或者固体不蒸发和 / 或溶解, 来防止和 / 或禁止在活塞以及气缸之间形成固体。该非易失性液体能够充当诊断仪器内的密封件或者紧配合活塞以及泵的气缸组的密封件。能够避免静摩擦, 因为润滑剂始终填充活塞以及气缸之间的间隙。以这种方式, 泵存储流体防止了泵密封件或者紧配合活塞以及气缸组变干, 因此防止了冻结、卡涩或者静摩擦。泵存储流体还称为泵存储液体以及泵基本流体。

[0502] 泵存储流体能够用以提供临床实验室仪器,该临床实验室仪器无需正常用户维修或者无需或者降低了机械断裂(与泵相关),这是一种改进。可消除的正常用户维修包括维护泵的操作,诸如需要仪器操作员冲洗液体和/或清空废物容器。消除用户维修节约了操作员时间,因此降低了成本。消除了仪器的一些部件(诸如仪器的液体环)降低了成本。

[0503] 此外,本公开提供了泵存储流体,其能够使泵回收存储物而不会弄湿密封或者紧配合活塞以及气缸组。保护泵所需的泵存储流体的最小量能够是非常低的,例如 1nL。泵存储流体的量范围能够是大约 1nL 至大约 2nL、大约 1nL 至大约 1.5nL 或者大约 1.5nL 至大约 2nL。保护泵所需的泵存储流体的最小量取决于活塞以及气缸组之间的体积间隙。例如,1 英寸直径的活塞、1 英寸长度的室、活塞以及气缸之间 2 微米间隙时,体积间隙为 4 μ L。这是保护这种泵所需的泵存储流体的最小量。

[0504] 泵存储流体能够存储在诊断系统的料盒上,以及在每个料盒运行结束时使用。本发明的在适当施加泵存储流体之后,泵不再需要液体环,并且能够允许干燥处理(例如,泵内部体积通向环境),而不会有冻结、卡涩或者静摩擦的风险。在重新启动时,泵快速返回其原性能。(见示例 10)。

[0505] IVEK 公司生产以及销售陶瓷容积式泵,该泵具有适当体积计量精度以及准确度。泵是无阀的,具有陶瓷活塞上的紧配合陶瓷以及气缸组。IVEK 公司在其使用说明书中说明了,陶瓷活塞/气缸组对疏忽是敏感的,并且如果允许干燥的话会冻结。此外,IVEK 公司推荐的是,依靠液体环保持泵在所有时间都是湿式的。如果允许干燥的话,通常无需进行泵的拆解及清洁。这些制造商的存储选择/推荐可看出的是,其泵不适合于设计成无需用户维修或用户维修较少的临床仪器。

[0506] 在一些实施例中,本发明的泵存储流体包含非易失性、水溶性、盐溶解性液体,该液体可润滑陶瓷活塞上的紧配合陶瓷以及气缸组泵。在一些实施例中,泵存储流体包括 30%重量比二甘醇、69.99%重量比水以及 0.0013%重量比 PROCLIN® 200(抗菌剂)。

[0507] 在一些实施例中,泵存储流体包括润滑剂,诸如二甘醇。润滑剂能够包括乙二醇,包括但不限于乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、聚乙二醇或者任何它们的组合。在一些实施例中,润滑剂能够包括丙二醇、包括但不限于丙二醇、二丙二醇、三丙二醇、四丙二醇、聚丙二醇或者任何它们的组合。在一些实施例中,润滑剂包括丙三醇。润滑剂能够包括丙三醇以及甘醇。在一些实施例中,泵存储流体包括 5%至 95%重量比的润滑剂。泵存储流体能够包含水以降低黏性。泵存储流体能够包含至少一个抗菌剂,或者不包含抗菌剂。

[0508] 在一个实施例中,泵存储流体具有以下至少一个属性:(1) 在操作温度下是液体;(2) 低蒸汽压力 - 不蒸发;(3) 水溶性 - 易于冲洗出泵;(4) 用于泵死区体积内的剩余盐或者其他固体的溶剂;(5) 低表面张力 - 湿化以及填充活塞以及气缸之间的间隙;(6) 低黏性 - 不会减慢流体运动;(7) 当位于泵内部或者存储在中间容器中时是化学稳定的;(8) 不与去污流体反应;(9) 与暴露材料具有化学兼容性;以及(10) 不干涉相邻操作。在一些实施例中,泵存储流体具有所有上述属性。

[0509] 一些实施例使得在临床仪器中可使用活塞以及气缸型泵,该临床仪器中没有放置液体,诸如基本流体、废物、清洗液体、清洁液体或者液体环。一些实施例防止活塞以及气缸型泵的不想要的冻结、卡涩或者静摩擦,例如,高达六个月、高达 9 个月或者高达 1 年不使用周期。一些实施例通过使用泵存储流体防止活塞以及气缸型泵的不想要的冻结或者卡

涩。一些实施例对泵提供存储液体,该液体与包括泵的母仪器能够是化学兼容的。一些实施例提供的存储液体与其中间存储容器(例如,塑料临床仪器)能够是化学兼容的。一些实施例提供的存储液体还适合于填装活塞以及气缸型泵。一些实施例提供的存储液体在小体积下是可操作的,诸如 1nL。

[0510] 故障安全机构

[0511] 诊断系统 110 的各种实施例设计成:故障安全机构能够防止用户对所选择的诊断测试选择不匹配的料盒,防止使用已经使用的料盒或者流体密封件损坏的料盒,或者防止自开始诊断测试之后的不适当延迟之后处理料盒。

[0512] 参考图 5A,诊断系统 110 能够包括外部扫描器 122,诸如图 5A 图示的,其能够用以读取一个或多个光学机器可读标签 118,诸如条形码。在一些实施例中,在将料盒 114 引入诊断仪器 112 之前,用户能够扫描样本容器 116、料盒 114 和 / 或包装或者包装插件上的光学机器可读标签 118。利用存储的该信息,在用户将料盒 114 引入诊断仪器 112 之后,诊断仪器 112 能够检测用户引入诊断仪器 112 的料盒 114 是否与用户想要在诊断仪器 112 中运行的料盒 114 是相同的。

[0513] 其他实施例提供了机构来检测料盒 114 在从其包装移出并且由用户扫描之后是否已经到期。对于具有打开包装到期限限制的料盒,光学机器可读标签 118 能够提供关于给定料盒 114 有效期的信息,一旦扫描,当用户将料盒 114 插入诊断仪器 112 时,诊断仪器 112 能够检测出该期限是否已经到期。如果料盒 114 到期的话,诊断仪器 112 能够警告用户不要进行测试。对用户的警告能够通过用户界面 122 传递,或者能够是听觉警告信号。

[0514] 诊断仪器 112 能够装备有计算机代码扫描器(诸如条形码扫描器)或者外部扫描器 120 以及计算机系统,该扫描器能够扫描诊断仪器 112 外部的料盒,计算机系统运行与条形码系统相互交互以及通过显示器(未示出)与用户相互交互的软件。在一些实施例中,将料盒 114 移出保护性包装并且由诊断仪器 112 扫描。一旦扫描以及解码条形码信息,诊断仪器 112 将适当地命令软件显示从条形码读出的料盒信息。

[0515] 图 44 是示例故障安全机构的示意图,该故障安全机构能够核验出:引入诊断仪器 112 的料盒 114 在诊断仪器 112 外部首次扫描料盒 114 之后的推荐限制时间内使用。在一些实施例中,诊断系统 110 能够包括使用辅助条形码读取器或者内部扫描器 121,其能够安置在诊断仪器 112 的内部,并且能够对准以读取一次性使用料盒 114 上的光学机器可读标签,例如,为了经由软件与在开始处理料盒 114 之前(从外部)先前读取的光学机器可读标签进行比较。该操作能够在无需用户输入或者注意下进行,除了在警告用户的时候用在外部扫描的料盒以及用在内部扫描的料盒会检测到不一致时。

[0516] 在各种实施例中,软件定时器能够用以测量从初始扫描料盒至诊断仪器内部的二次扫描之间的时间。能够核查软件定时器以确保料盒在首次扫描之后在推荐限制时间已经使用。

[0517] 仪器软件步骤

[0518] 诊断系统 110 的各种实施例设计成:软件程序能够控制诊断系统 110 的电功能。能够使用简单的软件引导 workflow,诸如图 45 提出的简单的启动序列。在一些实施例中,每日通电后,在运行每个样本之前,系统完成自测试,并且系统在成功完成这些规程之后准备待用。

[0519] 操作说明书描述了在测试周期过程中必须进行的事件序列。对于血或者血衍生物样本中的酶的试验,该说明书公开了以下方法:将样本引入料盒;计量样本的一部分;将计量后的样本与试剂移动至分析位置;用传感器定位已反应的样本;以及使用传感器检测反应产物。

[0520] 性能说明书设定了参数的标准,诸如,要报告的结果的范围、测试所需准确度以及精度以及可接受的操作条件。测试结果必须匹配通常可接受的凝结测试的敏感度及范围,必须以可比较的或更好的精度这样做。此外,因为定点照护仪器可由非技术训练人员操作,所以仪器软件必须检测会发生的任何料盒错误。

[0521] 用于测试静脉穿孔血液患者样本的额外步骤示出于图 46A 和图 46B。其他序列以及选择也是可行的,以下应该仅视为示例。操作员能够使用标准实践将血抽入血管。在仪器-驱动模式下,操作员(以任何次序)将血管插入料盒并将患者 ID 以及操作员 ID 输入诊断仪器。操作员能够然后将料盒插入诊断仪器。诊断仪器在从料盒读取面板信息之后,可以请求操作员确认面板。之后,在例如约 15 分钟内对样本进行处理,并将结果进行呈现。在实验室信息系统(L)驱动模式下,从 LIS 告知诊断仪器:面板在料盒上和患者 ID。在操作员输入患者 ID 之后,诊断仪器告知操作员使用哪个料盒。操作员将血管插入该料盒并且将该料盒插入诊断仪器。诊断仪器确认使用的是正确的料盒,处理样本以及呈现结果。

[0522] 在本公开中提到的所有公开、专利以及专利申请此处均在整体通过参考并入说明书中,使得如同是每个各公开、专利或者专利申请具体地以及各自地视为通过参考并入此处。还通过参考并入的是与任何前述公开、专利以及专利申请一起公开的任何辅助信息。例如,一些期刊论文与辅助信息一起公开,它们典型的是可在线获得的。

[0523] 此处对参考的引用或者讨论不应视为承认它们是本发明的现有技术。

[0524] 可以想到的是,此处描述的任何方法或者成分能够相对于此处描述的任何其他方法或者成分实施。与权利要求和/或说明书中的术语“包括”结合使用的措辞“一”或者“一者”可以指的是“一个”,但也可以是含义同于“一个或多个”、“至少一个”以及“一个或多个”。术语/词语“和/或”当与一列表一起使用时指的是可以利用一个或多个所列项目,例如,并不限于一个或者所有元件。

[0525] 用在此处时,过渡术语“包括”是开放式的。使用该术语的权利要求能够包含除了这个权利要求记载的元件之外的元件。因而,例如,权利要求能够将方法看待为还包括此处没有具体记载的其他步骤,只要记载元件或者它们的等同结构存在即可。

[0526] 以下示例仅是示意的,不旨在限制。

[0527] 示例

[0528] 示例 1 - 计算液体的体积

[0529] 图 29 图示了用于监控液体体积所通过的流体通道的系统的典型输出。在图 29 中,水平轴线是时间(每个数据点是 10 毫秒(ms)),垂直轴线是模拟传感器输出,单位为伏特。系统中的高(代表系统中的空气)和低(代表液体)之间存在 130mV 差值。低(代表液体)和高(在数据点 342 之后,代表湿气)之间存在 110mV 差值。信号的噪声水平是大约 47mV,这是足够低的以使得能够清楚区分通道中的空气和液体。

[0530] 使用传感器输出通过计算液体存在的时间并乘以流体运动期间泵的流速来计算液体的体积。而且,“低”信号中没有中断的事实(例如,保持是低的,没有高达 0.6V 水平)

指示出：流体体积中没有空气泡。在上述的该示例中，空气和液体界限出现了两次，一次大约在时间点 = 81，另一次大约在 318（在该示例中流速是 $10 \mu\text{L/s}$ ，那么删除的液体体积 $318 - 81 = 237$ 数据点，每个是 10ms，从而检测到的总体积是 $23.7 \mu\text{L}$ 。

[0531] **示例 2 - 检测流体系统中的泄漏**

[0532] 图 30A 图示了检测流体系统中的泄漏的操作序列的示例。在一次性使用料盒上，将患者样本分为等量的等分，在一个多测试料盒（料盒能够用同一患者的样本运行多个测试）中独立处理每个等分。经由探针进入部位 716 处的探针将样本 V_s 抽吸至通道中。通过探针进入部位 716 处的探针将样本体积抽吸至期望通道中，探针进入部位 716 相对于隔膜 350 密封。软件重设定定时器 (T_0) 并且命令泵以固定流速 (Fr) 抽吸，同时监控光学传感器的输出，直到检测到气液边界（图 30B），一旦检测到该边界，固件就备份当前定时器 (T_1)。

[0533] 泵继续抽吸样本，一旦检测到液 - 气过渡，软件就备份定时器 (T_2)，在这之后停止泵（图 30C，图示了样本通过传感器以及能够进行体积测量）。

[0534] 以下是计算的示例，该计算用以确定堵塞、泄漏和 / 或核验，以及当期望时校正体积。

[0535] $V_x = (T_1 - T_0) * Fr$ 将相比于 V_a , $V_x > V_a$ 将指示泄漏。如果 $V_x \gg V_a$ 的话，可以指示泵和探针之间的堵塞。

[0536] $V_y = (T_2 - T_1) * Fr$ 将相比于 V_s ，以核验等分的准确度。

[0537] **示例 3 - 检测存储于不同温度的料盒，以及对于存储于不同温度的料盒施加不同的保温设定温度。**

[0538] 通过用温度传感器监控温度并且估计料盒处理的前 30 秒的温度损失，来区别存储于两个不同温度的料盒。图 47 是对于存储于两个不同温度的两个不同料盒，用温度传感器监控的温度的图形示意。当检测到两个不同存储条件下的料盒时，仪器能够施加不同的保温参数值。

[0539] 以下表格 4 示出了当对于存储于两个不同存储温度的料盒施加不同保温设定温度时的方案。以下表格 4 示出了用于该示例的设定温度。

[0540]

测试 No.	保温温度设定点	
	15 °C 料盒	32 °C 料盒
A	40.5 °C	40.5 °C
B	40.5 °C	39 °C

[0541] 注意的是，对于测试 A，存储于 15 °C 和 32 °C 的两个料盒都在相同恒温箱温度设定点下进行保温。对于测试 B，存储于 15 °C 和 32 °C 的料盒在不同的恒温箱温度设定点下进行保温。以下图表示出了存储于 15 °C 的料盒和存储于 32 °C 的料盒对于每个样本的测试 A 和测试 B 之间的保温质量（保温期间的平均温度）之差。应该注意的是，该示例中的该特定料盒具有可获得的 7 个样本。以下图表中示出的保温质量之差是存储于 15 °C 的料盒和存储于 32 °C 的料盒之间保温期间平均温度之差。理想的是，保温质量之差较小；样本应该被同样地保温，而不管料盒的存储温度。

[0542] 图 48 是图示出施加以及不施加不同保温设定点时保温质量之差的图形示意。对于存储于不同温度的料盒不施加不同温度设定点时，保温质量之差的范围是 1.1 °C 至

1.4℃。当对于存储于不同温度的料盒施加不同温度设定点时,保温质量之差的范围是 0℃至 0.6℃。

[0543] 示例 4 - 对于存储于不同温度的料盒施加不同升温持续时间。

[0544] 以下示例示出了当对存储于不同温度的料盒初始加热不同持续时间的方案。在该示例中将初始加热处理定义为升温。以下表格 5 示出了用于该示例的不同升温持续时间。该示例中使用的升温在血过滤操作期间在料盒位置使用了比正常保温温度设定点(40.5℃)高 4℃的保温温度设定点(44.5℃),达 30 秒或者 330 秒。

[0545]

表格 5	升温持续时间	
测试 No.	15℃料盒	32℃料盒
A	30s	30s
B	30s	30s

[0546] 注意的是,对于测试 A 存储于 15℃和 32℃的两个料盒都具有相同升温持续时间。对于测试 B,存储于 15℃和 32℃的料盒具有不同升温持续时间。以下图表示出了存储于 15℃的料盒和存储于 32℃的料盒对于每个样本的测试 A 和测试 B 之间的保温质量(保温期间的平均温度)之差。应该注意的是,该示例中的该特定料盒具有可获得的 7 个样本。以下图表中示出的保温质量之差是存储于 15℃的料盒和存储于 32℃的料盒之间保温期间平均温度之差。理想的是,保温质量之差较小;样本应该被同样地保温,而不管料盒的存储温度。

[0547] 图 49 是图示出具有以及不具有额外升温持续时间时保温质量之差的图形示意。对于存储于不同温度的料盒不施加不同升温持续时间时,保温质量之差的范围是 1.3℃至 1.6℃。当对于存储于不同温度的料盒施加不同升温持续时间时,保温质量之差的范围是 0.4℃至 0.6℃。

[0548] 示例 5 - 内标准 (IS)

[0549] 标准量为 24,038 的荧光珠子产生荧光信号 189,395。这些荧光珠子被处理,作为两个测试复核中的 IS,表格 6:

[0550]

表格 6	测试 #1	测试 #2
荧光信号	149,608	167,056
珠子数	18,989	21,203
珠子回收	79.0%	88.2%

[0551] 在故障安全机构的预定截止点是 85%的测试中,测试 #2 的运行确实形成了 PASS 条件,而测试 #12 产生的运行是 FAIL 条件。

[0552] 示例 6 - 使用 IS 作为故障安全以检测错误的负结果。

[0553] 将标准量荧光标记珠子添加至用于 5 氟尿嘧啶试验的试验试剂。将试剂引入作为诊断系统一部分的料盒上。对样本进行复制区测量,其中样本是标准为 2000ng/mL 的 5 氟尿嘧啶。表格 7 给出了用于四个复制区的荧光信号以及 ECL 信号结果。

[0554]

表格 7		
测试号	ECL	荧光
1	91775	81771
2	58521	49400
3	81484	79203
4	99932	78649

[0555] 除了测试号 2 之外, ECL 信号显示出一致的结果, 即对于三个复制区来说, 精度是 10% CV。荧光信号也显示出非常一致的结果, 即对于三个复制区来说, 精度是 2% CV。

[0556] 测试号 2 的荧光信号是低的, 即 49400 或者平均荧光减小了 36%。测试号 2 的对应 ECL 信号也错误地是低的, 即 58521 或者平均 ECL 减小了 38%。这意味着, IS 能够检测作为错误负 ECL 读数。

[0557] 示例 7 - 试验的 ECL 检测

[0558] 设计一原型系统, 其构建为用于估计。原型系统由 Wellstat Alpha 1POC 仪器构成, 具有模制料盒, 该料盒包含 5-FU 具体试剂, 诸如分析组分。示例分析组分可以包括能够附接至目标分析物的生物学标志。例如, 5 氟尿嘧啶 (5-FU) 广泛使用于癌症患者以治疗肿瘤, 包括但不限于直肠癌、脑瘤、颈瘤、胃癌以及乳腺癌。5-FU 最通常是全省管理的, 但也可以典型地施加以处理变肿瘤前的以及肿瘤的皮肤病症。在 5-FU 用药过量的情形下, 可以设置为试剂具有具体设计为附接至 5-FU 的生物学标志。关于用于 5-FU 的生物学标志的进一步讨论可以见于 PCT 申请 PCT/US12/67353, 其整体通过参考并入此处。

[0559] 该系统被估计以用于检测血浆和全血中的 5-FU。估计包括测量诊断试验中通常评价的以下特性 (或者量度): 试验动态范围、分析敏感度 (LDL)、准确度和试验精度、全血中的加标回收以及感染。

[0560] A. 试验动态范围 - 分析敏感度

[0561] 通过运行四个 (4) 测量仪 (公知量 5-FU) 来确定试验动态范围以及分析敏感度 (LDL), 测量仪的值为血浆中的 0.0、251000 和 10000ng/mL。它们在 3 个复制区中运行。

[0562] 基于由运行上述提到的测量仪生成的标准曲线, 5-FU 试验 LDL 确定为 3.96, 动态范围确定为 3.96 - 10000ng/mL。这意味着该系统能够测量上述提到范围内的任何浓度。

[0563] B. 准确度以及试验精度

[0564] 通过使用加标为三个 (3) 5-FU 不同浓度 (100、2000 和 8000ng/mL) 的三个 (3) 测试样本 (脱脂 / 脱纤维素人工血浆) 来评估准确度。每个样本在十个 (10) 复制区中分析。

[0565] 对于三个浓度范围测量的精度范围是 3.3% 至 14%。测量的浓度的准确度范围是 7% - 27%。

[0566] C. 血的加标回收

[0567] 全人工血 (每 5-FU 浓度为 30mL) 用 5-FU 加标, 处于三个 (3) 不同浓度 (50、1000 和 4000ng/mL)。为了确保加标的 5-FU 在血中的完全混合, 包含血的真空采血器通过在旋转体上倒置在室温下混合五 (5) 分钟。在加标的两个 (2) 小时内对加标血进行分析。

[0568] 对 1000 和 4000ng/ml 计算的 % 回收分布为 85% 和 89%。

[0569] D. 感染

[0570] 通过测量料盒中的高浓度样本 (10,000ng/mL 5-FU) 之后测量料盒中的低浓度样

本 (0.0ng/mL5-FU) 来估计分析物感染。在一天中对这测试总共五次 (5)。

[0571] 通过测量料盒中的低浓度样本 (0.0ng/mL5-FU) 之后测量料盒中的高浓度样本 (10,000ng/mL5-FU) 来估计信号感染。在一天中对这测试总共五次 (5)。

[0572] 结果指示出:基于对于所有五个样本 Ca1 15-FU 浓度值保持为 0 或者 0 附近的事实,不存在分析物感染。基于 Ca1 4 浓度为期望 10000ng/mL 浓度的 $100 \pm 6\%$,显然没有信号感染。显著分析物感染将导致具有 Ca1 1 的 ECL 计数降低,实际上 ECL 计数比测量仪 1 控制增加了 3.5%。显著信号感染将导致具有 Ca1 4 的 ECL 计数增加,而试验结果示出从测量仪 4 控制减小了 7%。

[0573] 示例 8 - 测量侧隙

[0574] 当前,能够通过对室进行隔离(从入口以及出口端口)并且以恒定速率移动活塞以抽吸和分配,同时捕获压力数据来测量泵侧隙。电机运动而压力不改变的距离量直接转化成该位置的泵侧隙。

[0575] 固件通过当命令活塞从其上次位移沿相反方向移动时使泵线性电机移动额外距离(等于测量侧隙)来补偿该侧隙。理想的是,独立核验该功能。基于该原因,设计测试以通过测量位移流体的质量并且推算出体积来核验适当的操作。

[0576] 具有内置式阀的泵具有入口端口以及出口端口。泵具有室,该室能够保持 400 μ L 液体。该泵通过命令能够连接至入口端口或者出口端口。泵能够抽吸(抽取液体)或者分配(推出液体)至其连接的端口之一。完全分配的活塞位置(意味着其在室中具有 0 μ L)被视为泵的初位置。

[0577] 使用分析天平来称重液体。泵存储液体用作要泵送及测量的液体,因为其蒸发速度低于水并且将降低重量测量错误。局部填充有泵存储流体的容器放置在该天平上,与泵入口端口连接的管道悬浮在液体中,使得该管不接触容器的任何壁。

[0578] 彻底冲洗泵以从系统移除所有空气。活塞平坦部定位成朝向入口端口(意味着泵流体地连接至入口端口,入口端口连接至管道,管道连接至分析天平上的容器中的泵存储液体)。活塞处于原位置(完全分配),然后抽吸 110 μ L,然后以 10 μ L/s 分配 10 μ L。这从原位置移动活塞位置 100 μ L,上次方向是分配,上次速率是 10 μ L/s。对天平称重,命令泵以 10 μ L/s 分配 10 μ L。记录重量变化。因为测试之前的上次活塞方向是分配(同于测试方向),所以分配行程之后测量的体积变化期望是 10 μ L,不管侧隙是多少是多少。因此将该测量称为分配控制。该测量是 10.3 μ L。

[0579] 再次对天平称重,活塞抽吸 10 μ L(强制改变方向),再次记录重量变化。该程序在不进行侧隙补偿时实施,在能够进行侧隙补偿时也实施。

[0580] 对于抽吸方向,不进行侧隙补偿时体积变化期望是 (10 μ L - 侧隙),进行侧隙补偿时体积变化期望是 (10 μ L - 侧隙)。当不补偿侧隙时测量出的是 6.6 μ L,当补偿侧隙时测量出的是 9.9 μ L。

[0581] 再次对天平称重,活塞再次抽吸 10 μ L(不改变方向),并且再次记录重量变化。因为测试之前的上次活塞方向是抽吸(同于测试方向),所以抽吸行程之后测量的体积变化期望是 10 μ L,而不管侧隙是多少。因此将该测量称为抽吸控制。该测量是 9.9 μ L。

[0582] 再次对天平称重,此时活塞分配 10 μ L(强制将方向从抽吸改变至分配),并且再次记录重量变化。该程序在不进行侧隙补偿时实施,在能够进行侧隙补偿时也实施。对于

分配方向,不进行侧隙补偿时体积变化期望是 $(10\ \mu\text{L} - \text{侧隙})$,进行侧隙补偿时体积变化期望是 $(10\ \mu\text{L} - \text{侧隙})$ 。当不补偿侧隙时测量出的是 $7.0\ \mu\text{L}$,当补偿侧隙时测量出的是 $10.0\ \mu\text{L}$ 。

[0583] 泵存储液体样本的密度测量为 1.039g/mL 。该值用以将测量的重量转换为体积。该测试的泵是 1_350194_008。在运行核验之前,在 4 次复核中使用压力方法测量侧隙。结果是 $[3.3\ \mu\text{L}, 3.2\ \mu\text{L}, 3.1\ \mu\text{L}, 3.1\ \mu\text{L}]$ 。基于这四次测量,侧隙确定为 $3.2\ \mu\text{L}$ 。

[0584] 以下表格 8 提供了对于测试的分配以及抽吸行程,分析天平测量出的体积变化 (μL)。因为侧隙是 $3.2\ \mu\text{L}$,所以期望的是,不进行侧隙补偿时抽吸行程的体积变化应该是 $6.8\ \mu\text{L}$ 。实际测量出的是 $7.6\ \mu\text{L}$,这在允许测量误差内。对于侧隙补偿时的分配行程,期望的是,体积变化应该是 $10\ \mu\text{L}$,实际上是 $10\ \mu\text{L}$,

[0585] 表格 8 不存在方向改变时的控制测量

[0586]

测量体积 (μL)	抽吸 $10\ \mu\text{L}$	分配 $10\ \mu\text{L}$
方向不改变	9.6	9.9

[0587] 表格 9 存在方向改变且不补偿侧隙时的测试测量

[0588]

测量体积(μL)	分配之后抽吸 $10\ \mu\text{L}$		抽吸之后分配 $10\ \mu\text{L}$	
方向改变	不补偿侧隙	补偿侧隙	不补偿侧隙	补偿侧隙
	6.6	9.9	7.0	10.0

[0589] 基于该测试运行,抽吸方向上的位移错误从 34%改进至 1%。分配方向上的位移错误从 30%改进至 0%。因而,当施加侧隙校正时,改进了准确度。

[0590] 示例 9- 实时侧隙测量以及补偿

[0591] 完成测试以示出如何能够测量泵侧隙以及作为泵正常操作的一部分进行补偿。如果开始位移操作时泵室中的压力是稳定的,并且主动泵端口以及气氛之间具有足够的流体阻力,那么当活塞运动开始时发生压力改变。在检测到该压力改变之前行进的泵电机距离就是侧隙量。

[0592] 长度 0.040 英寸的管道被局部填充水,这提供了阻力使得当活塞移动时发生压力改变。泵室被填充空气。活塞从原位置移至 $100\ \mu\text{L}$ 并且旋转至入口端口。泵运动的上次方向是抽吸。捕获 5 秒压力数据,每秒有 100 个样本。负速率代表分配方向,正速率对应抽吸方向。

[0593] 在 5 秒周期期间,事件时间线如下 s。

[0594] 在 $t = 1\text{s}$ 时,泵电机在分配方向上以 $10\ \mu\text{L/s}$ 启动。

[0595] 在 $t = 1.3\text{s}$ 时,泵活塞开始移动。通过正压力信号的斜率检测该移动。因为在泵电机移动的同时活塞没有移动 0.3s,所以侧隙确定为 $(0.3\text{s})(10\ \mu\text{L/s}) = 3\ \mu\text{L}$ 。

[0596] 因为理想的是排出总体积 $10\ \mu\text{L}$,所以从 $t = 1.3\text{s}$ 至 $t = 2.3\text{s}$,泵电机继续以 $10\ \mu\text{L/s}$ 移动。

[0597] 在 $t = 2.3\text{s}$, 泵电机停止。在该点, 泵电机已经移动了 $13\text{ }\mu\text{L}$, 活塞已经分配了 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

[0598] 从 $t = 2.3\text{s}$ 至 $t = 3.3\text{s}$, 泵闲置, 从而允许压力稳定。

[0599] 在 $t = 3.3\text{s}$, 泵电机开始以 $10\text{ }\mu\text{L/s}$ 在抽吸方向上移动。

[0600] 在 $t = 3.6\text{s}$, 泵活塞开始移动。通过负压力信号的斜率检测该移动。因为在泵电机移动的同时活塞没有移动 0.3s , 所以侧隙再次确定为 $(0.3\text{s})(10\text{ }\mu\text{L/s}) = 3\text{ }\mu\text{L}$ 。

[0601] 因为理想的是排出总体积 $10\text{ }\mu\text{L}$, 所以从 $t = 3.6\text{s}$ 至 $t = 4.6\text{s}$, 泵电机继续以 $10\text{ }\mu\text{L/s}$ 移动。

[0602] 在 $t = 4.6\text{s}$ 时, 泵电机停止。在该点, 泵电机已经移动了 $13\text{ }\mu\text{L}$, 活塞已经抽吸了 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

[0603] 表格 10 汇总了在上述操作中对于分配以及抽吸情形下的泵线性电机行进距离以及实际活塞行进。

[0604] 表格 10 实时进行侧隙测量的情况下方向改变时泵操作的距离和排量

[0605]

抽吸之后分配 $10\text{ }\mu\text{l}$		分配之后抽吸 $10\text{ }\mu\text{l}$	
泵电机距离	活塞位移	泵电机距离	泵位移
$13\text{ }\mu\text{L}$	$10\text{ }\mu\text{L}$	$13\text{ }\mu\text{L}$	$10\text{ }\mu\text{L}$

[0606] 当前, 通过对室进行隔离并且以恒定速率来移动活塞回 (这可捕获压力数据) 来测量泵侧隙。电机运动而压力不改变的时间量直接转化成该位置的泵侧隙。

[0607] 固件通过当命令活塞沿与其上次位移的相反方向移动时使泵线性电机移动额外距离 (等于侧隙) 来补偿该侧隙。通过一旦进行补偿的话使用相同压力方法确认侧隙靠近零, 能够核验该补偿机构的校正操作。但是, 理想的是, 独立核验该功能。基于该原因, 设计测试以通过测量位移液体的质量来核验适当的操作。

[0608] 使用分析天平来称重液体。使用泵存储流体, 因为其蒸发速度低于水。局部填充有泵存储流体的容器放置在该天平上, 与泵废物端口连接的管道悬浮在液体中, 使得该管不接触容器的任何壁。

[0609] 彻底冲洗泵以从系统移除所有空气。活塞平坦部定位成朝向废物端口。活塞从原位置移动至位置 $100\text{ }\mu\text{L}$, 上次方向是分配, 上次速率是 $10\text{ }\mu\text{L/s}$ 。后续运动是 $10\text{ }\mu\text{L/s}$, 该速率以 which 侧隙测量使用压力方法。

[0610] 对天平称重, 活塞分配 $10\text{ }\mu\text{L}$, 记录重量变化。再次对天平称重, 活塞抽吸 $10\text{ }\mu\text{L}$, 并且再次记录重量变化。该程序在进行及不进行侧隙补偿的情况下实施。

[0611] 因为测试之前的上次活塞方向是分配, 所以分配行程之后测量的体积变化期望是 $10\text{ }\mu\text{L}$, 而不管侧隙是多少。对于抽吸方向, 不进行侧隙补偿时体积变化期望是 $(10\text{ }\mu\text{L} - \text{侧隙})$, 进行侧隙补偿时体积变化期望是 $(10\text{ }\mu\text{L} - \text{侧隙})$ 。

[0612] 泵存储流体样本的密度被测量为 1.039g/mL 。该值用以将测量的重量转换为体积。测试下的泵是 1_350194_008。在运行核验之前, 使用压力方法测量侧隙四次。结果是 $[3.3\text{ }\mu\text{L}, 3.2\text{ }\mu\text{L}, 3.1\text{ }\mu\text{L}, 3.1\text{ }\mu\text{L}]$ 。基于这四次测量, 侧隙被确定为 $3.2\text{ }\mu\text{L}$ 。

[0613] 以下表格 11 提供了分析天平为测试的分配以及抽吸行程所测量的体积变化

(μL)。因为侧隙是 $3.2\ \mu\text{L}$ ，期望的是，不进行侧隙补偿时用于抽吸行程的体积变化应该是 $6.8\ \mu\text{L}$ 。实际测量的是 $6.6\ \mu\text{L}$ ，在允许测量误差内。对于进行侧隙补偿的抽吸行程，期望的是，体积变化应该是 $10\ \mu\text{L}$ ，实际是 $9.9\ \mu\text{L}$ ，也在允许测量误差内。

[0614] 表格 11

[0615]

固件中的侧隙补偿 (μL)	不进行	进行
Δvol 分配 (μL)	9.6	9.3
Δvol 抽吸 (μL)	-6.6	-9.9

[0616] 基于该测试运行，抽吸方向上的位移错误从 -34% 改善为 -1% 。因而，当施加侧隙校正时，改善了准确度。没有侧隙校正的情况下，当期望抽吸 $10\ \mu\text{L}$ 时，泵抽吸 $6.6\ \mu\text{L}$ 。具有侧隙校正的情况下，泵抽吸 $9.9\ \mu\text{L}$ ，得到了改善。

[0617] 示例 9 - 泵存储流体

[0618] 为了准备泵用于存储，用泵存储流体冲洗该泵。以下示例显示了如何实现冲洗。准备泵 (IVEK 线性 B 尺寸泵模块 mfg. 部分 #032106-7007) 用于存储的规程程序的示例是：首先，将空气抽取入泵以移除作业流体（诸如水基溶液，具有表面活性剂、胺、盐以及缓冲物成分）。大量的作业流体保留在泵中作为死区体积，在该示例中约 $75\ \mu\text{L}$ 。然后将泵存储流体（由水中的 30% 二甘醇组成）抽取入泵中以便与残余的作业流体交换。由于其死区体积，作业流体中的大量盐保留在泵内部。操作必须抽取 (1mL) 足够的泵存储流体以在活塞以及气缸之间的间隙中获得足够的润滑剂。最后，用空气冲洗该泵以移除泵存储流体。大量泵存储流体尤其是二甘醇润滑剂保留在泵的活塞气缸间隙内。存储操作的准备进行了 45 秒。润滑剂的量足以在 30°C 下保护泵达至少六个月。

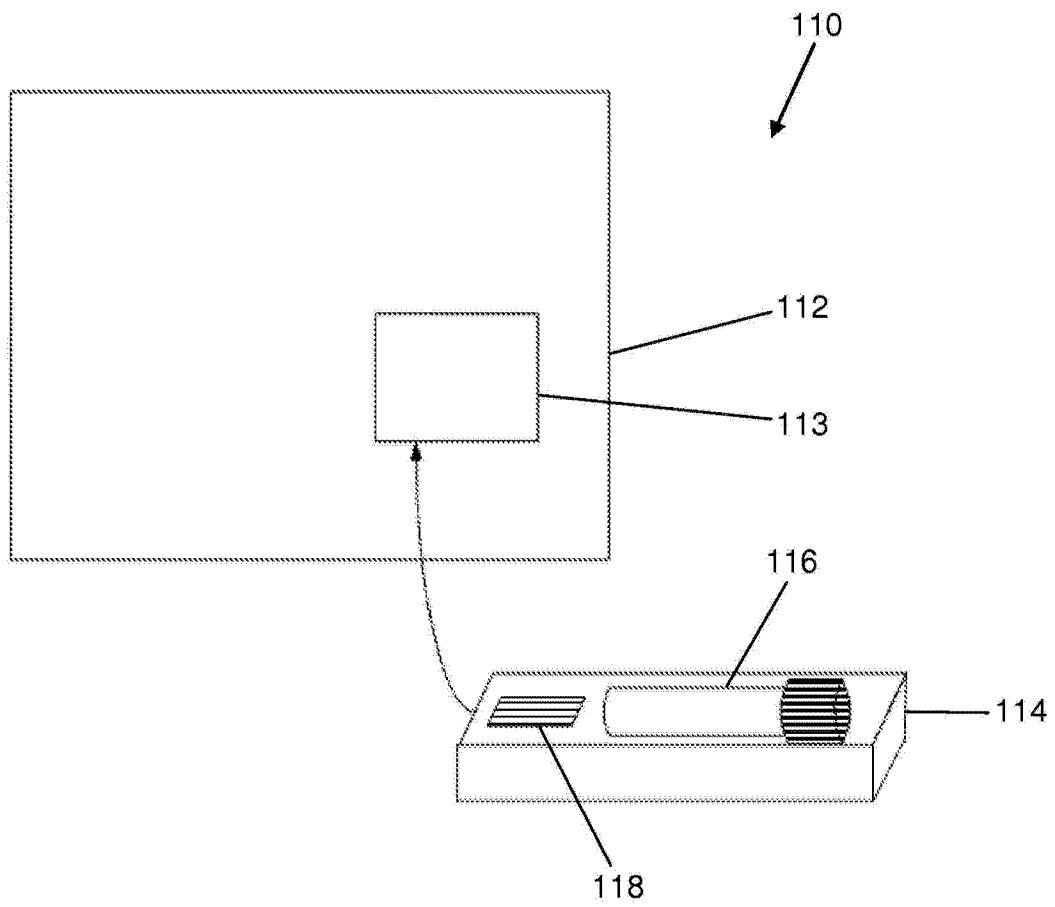


图 1A

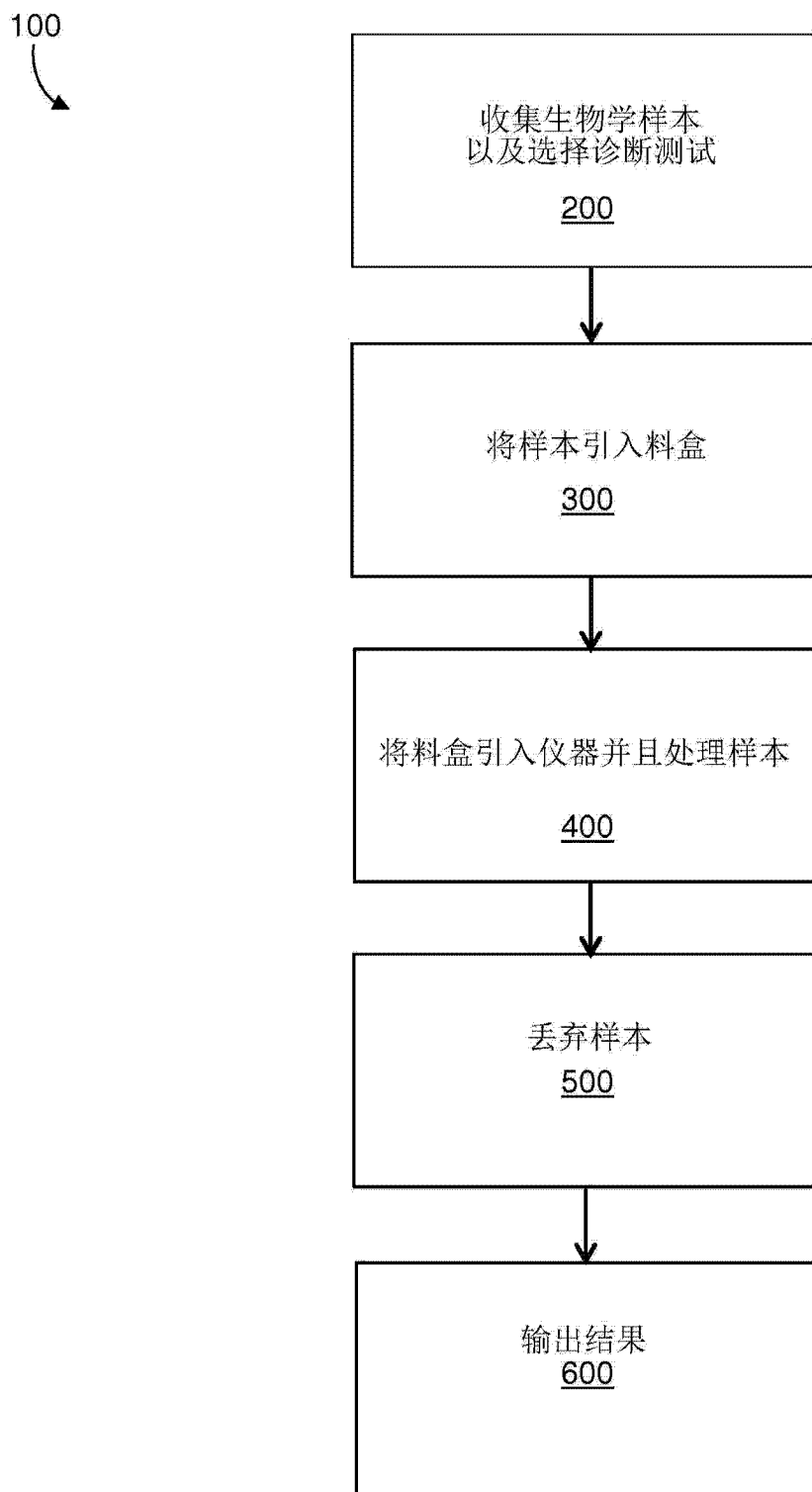


图 1B

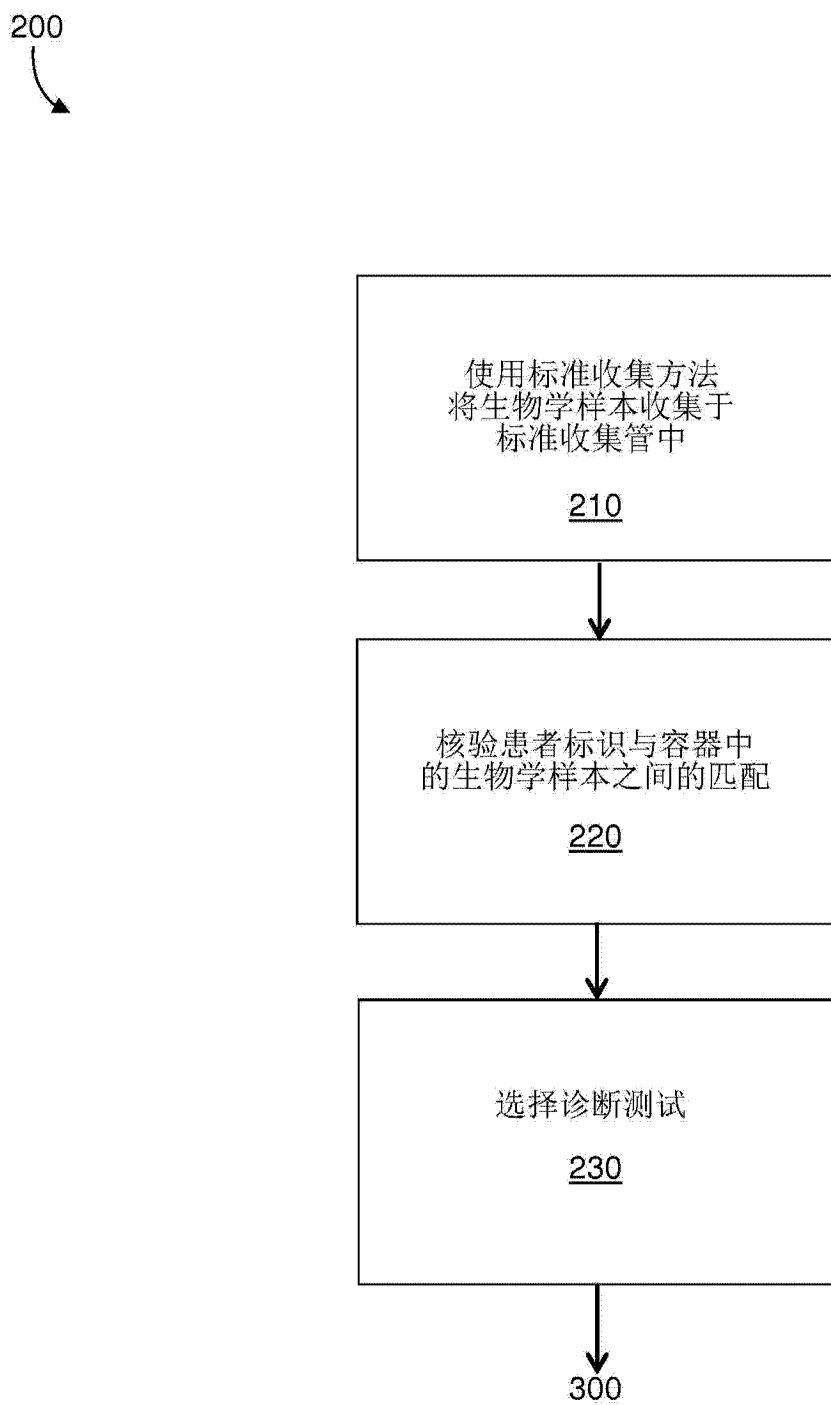


图 2

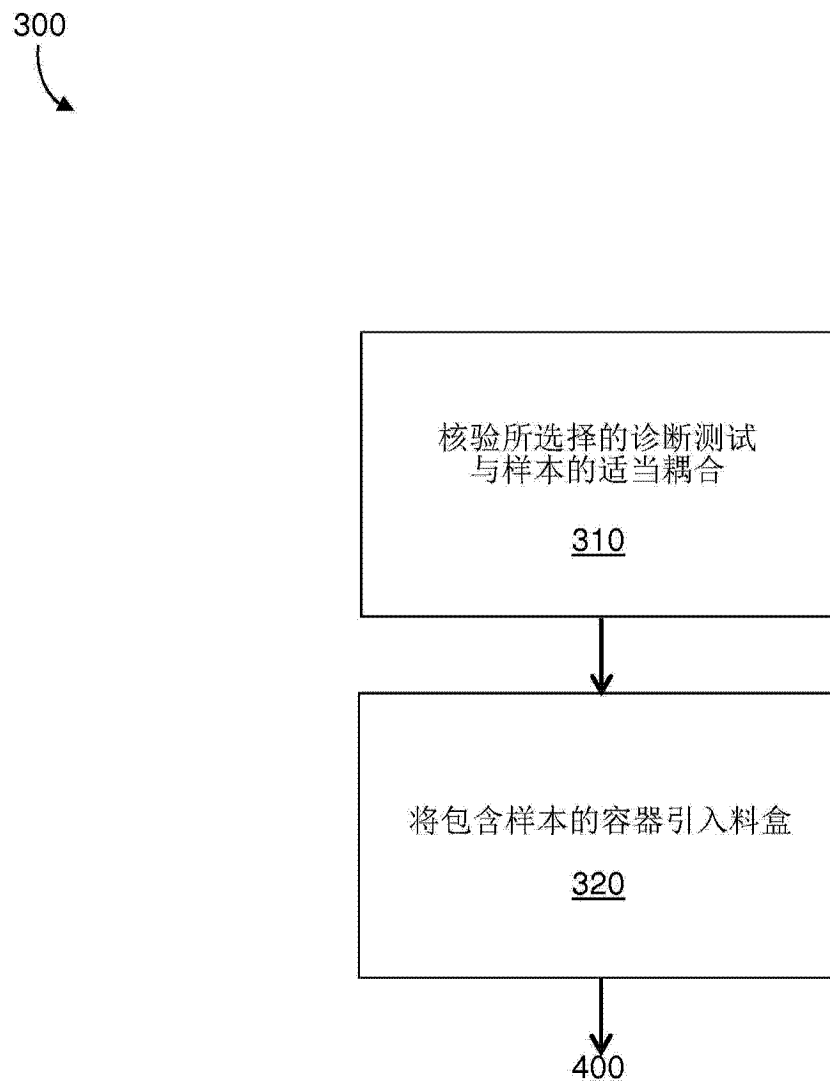


图 3

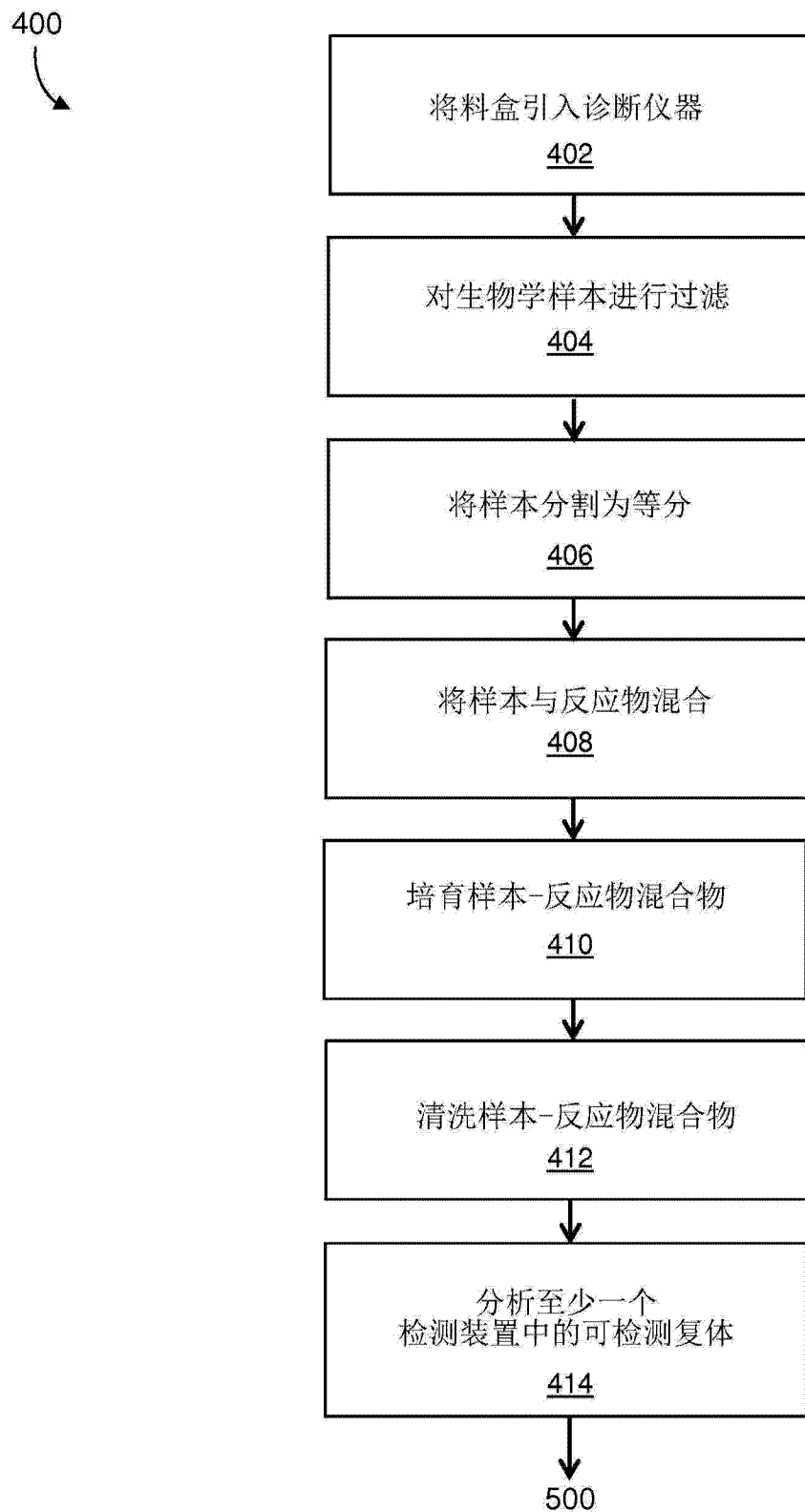


图 4

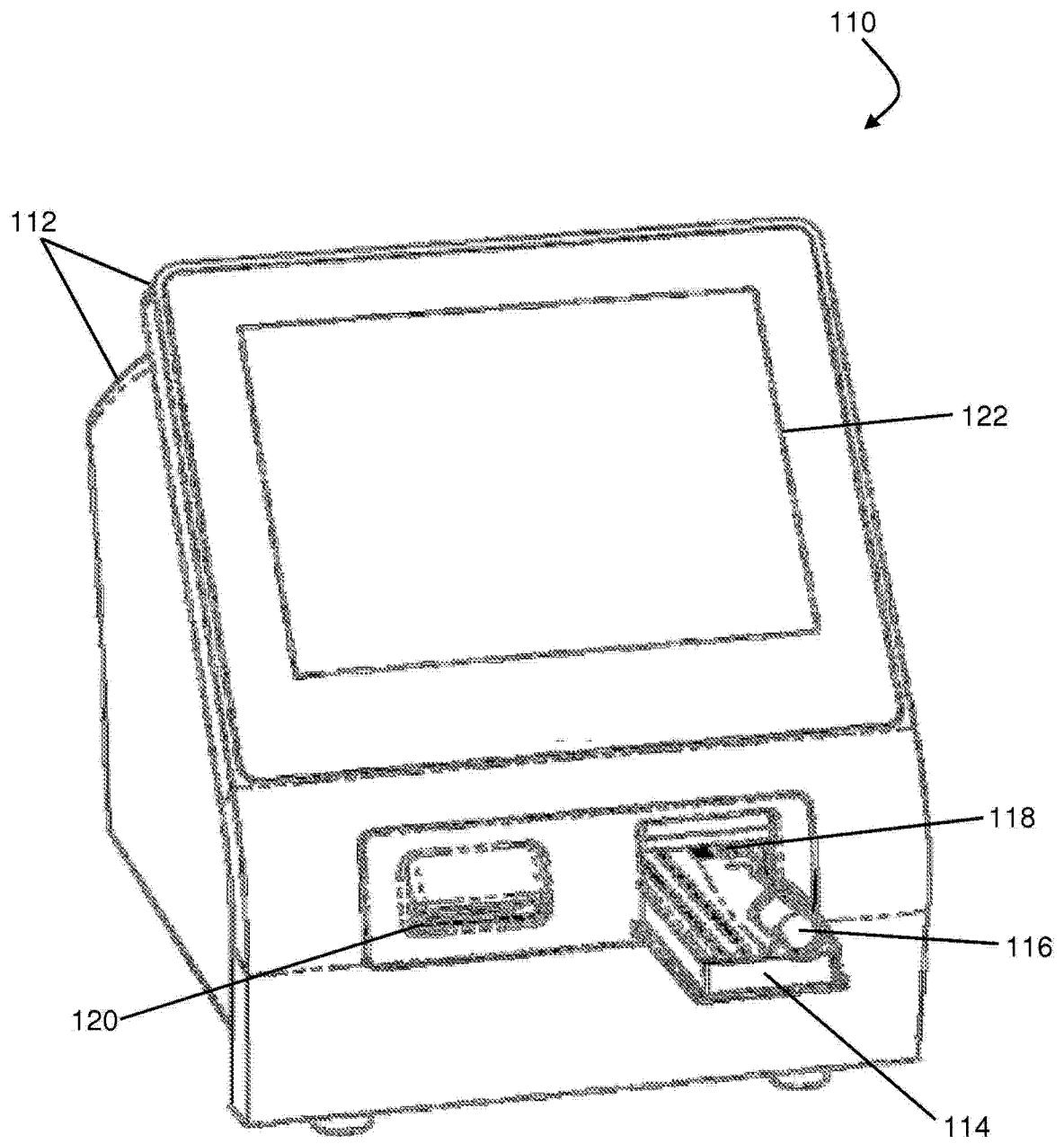


图 5A

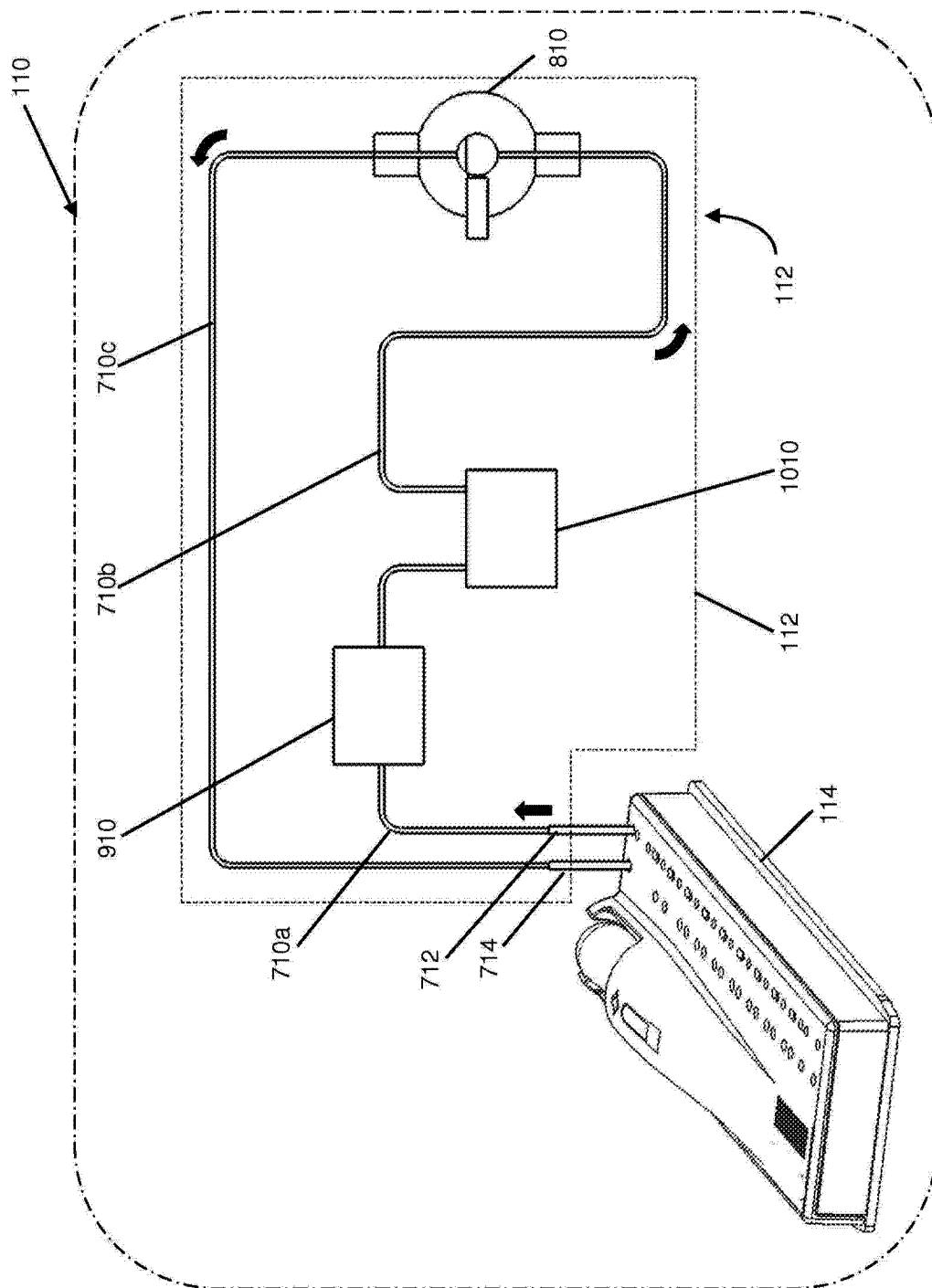


图 5B

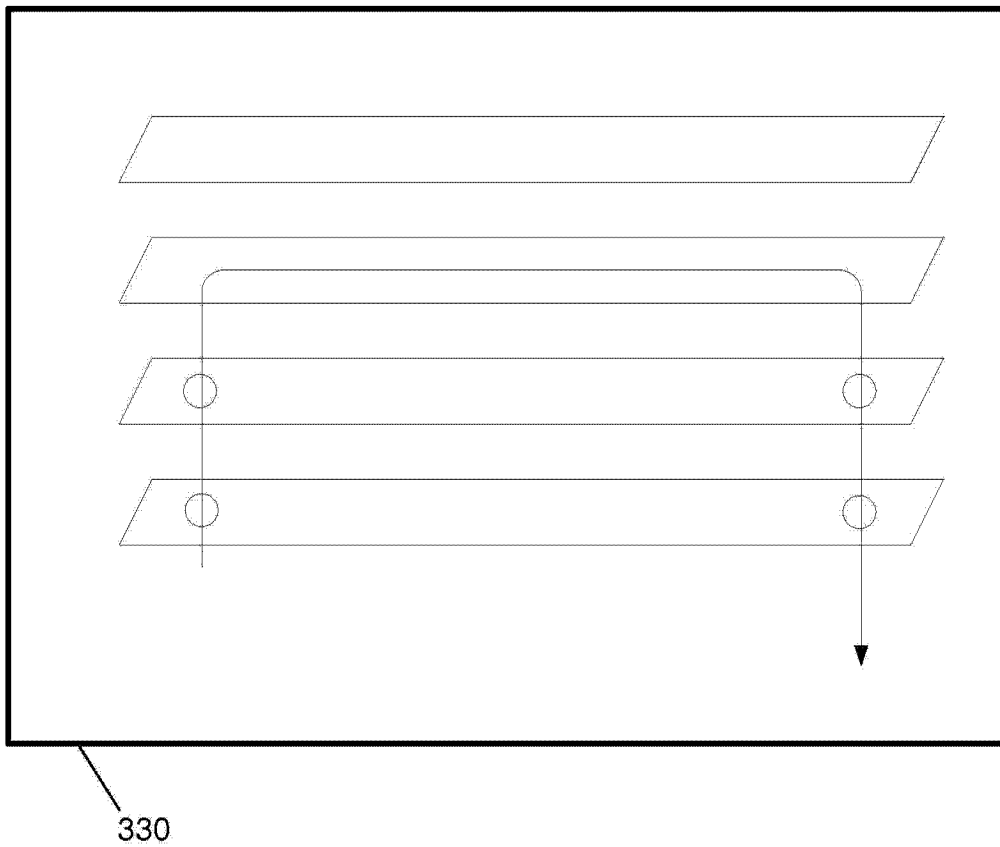


图 6

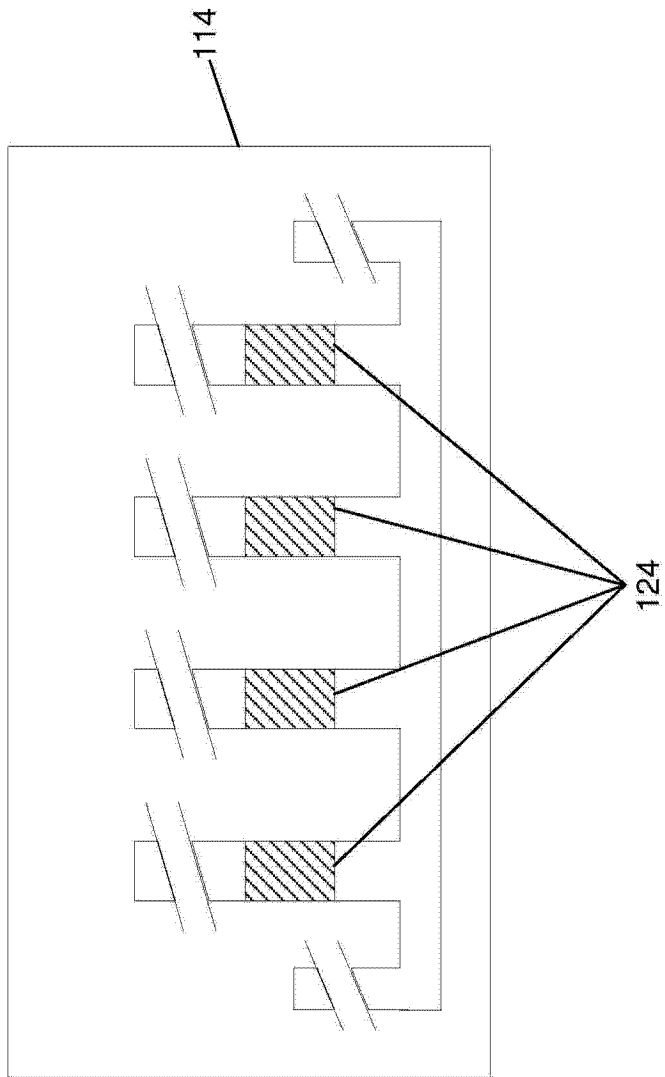


图 7

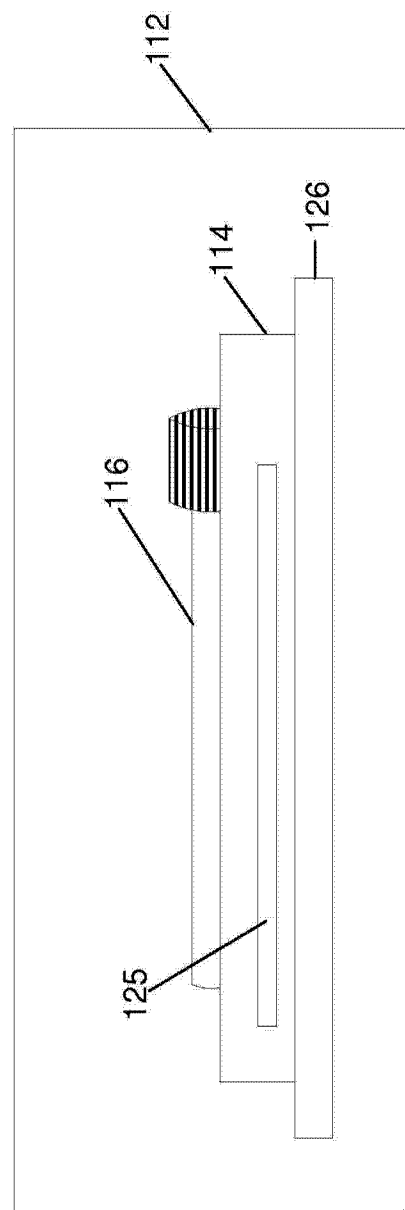


图 8A

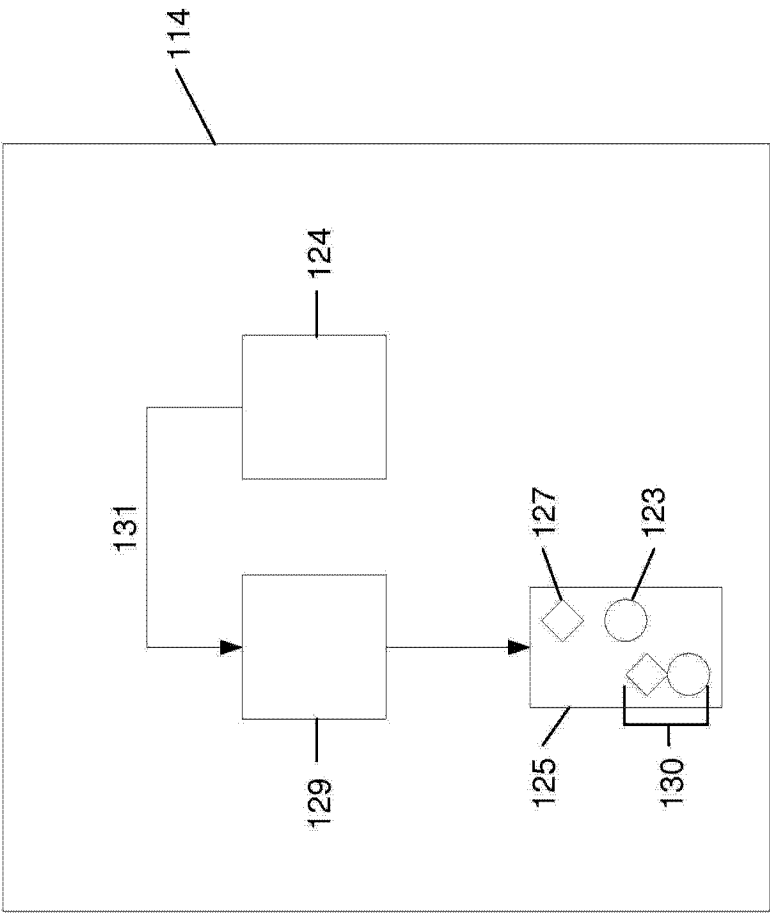


图 8B

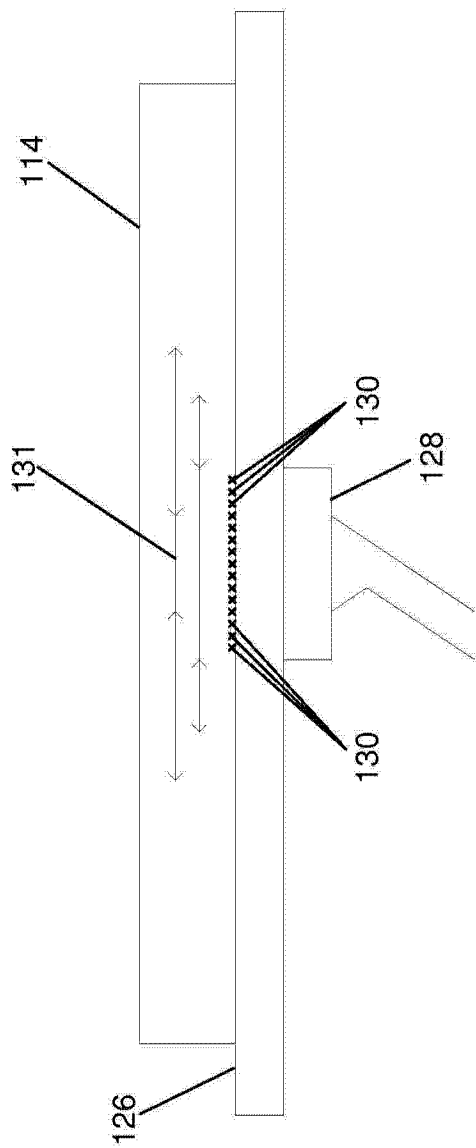


图 9

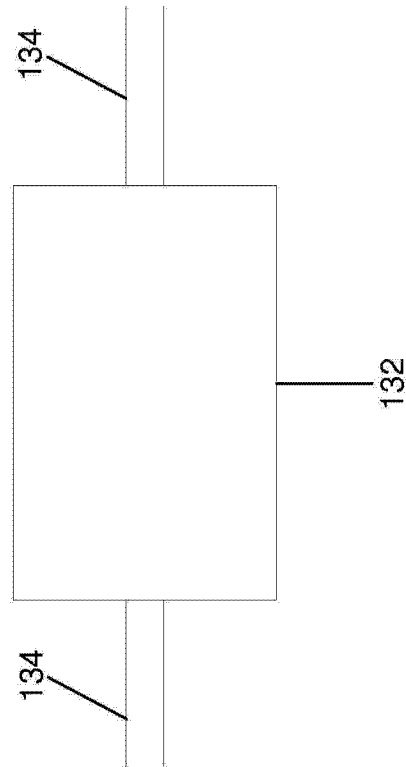


图 10

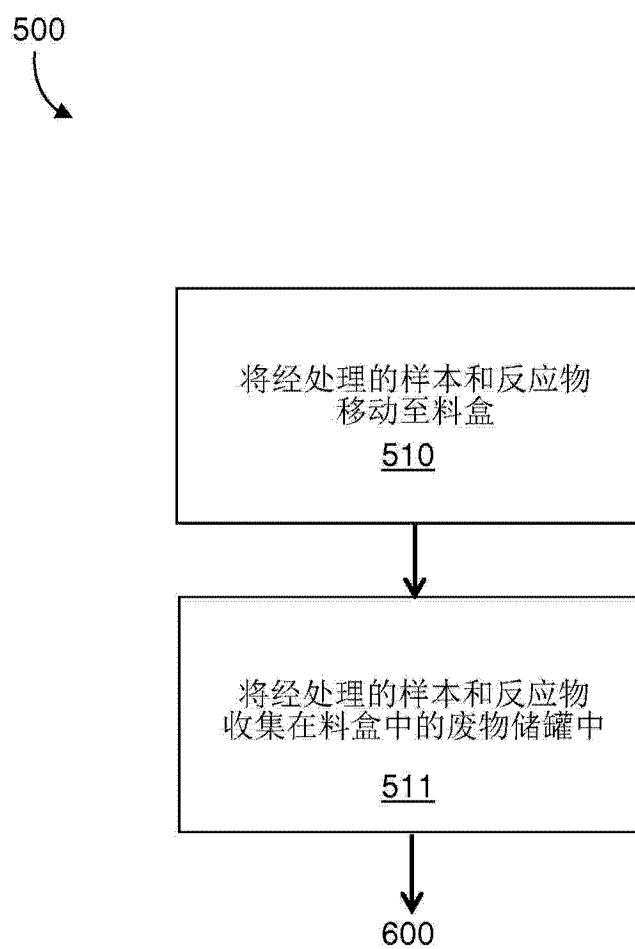


图 11

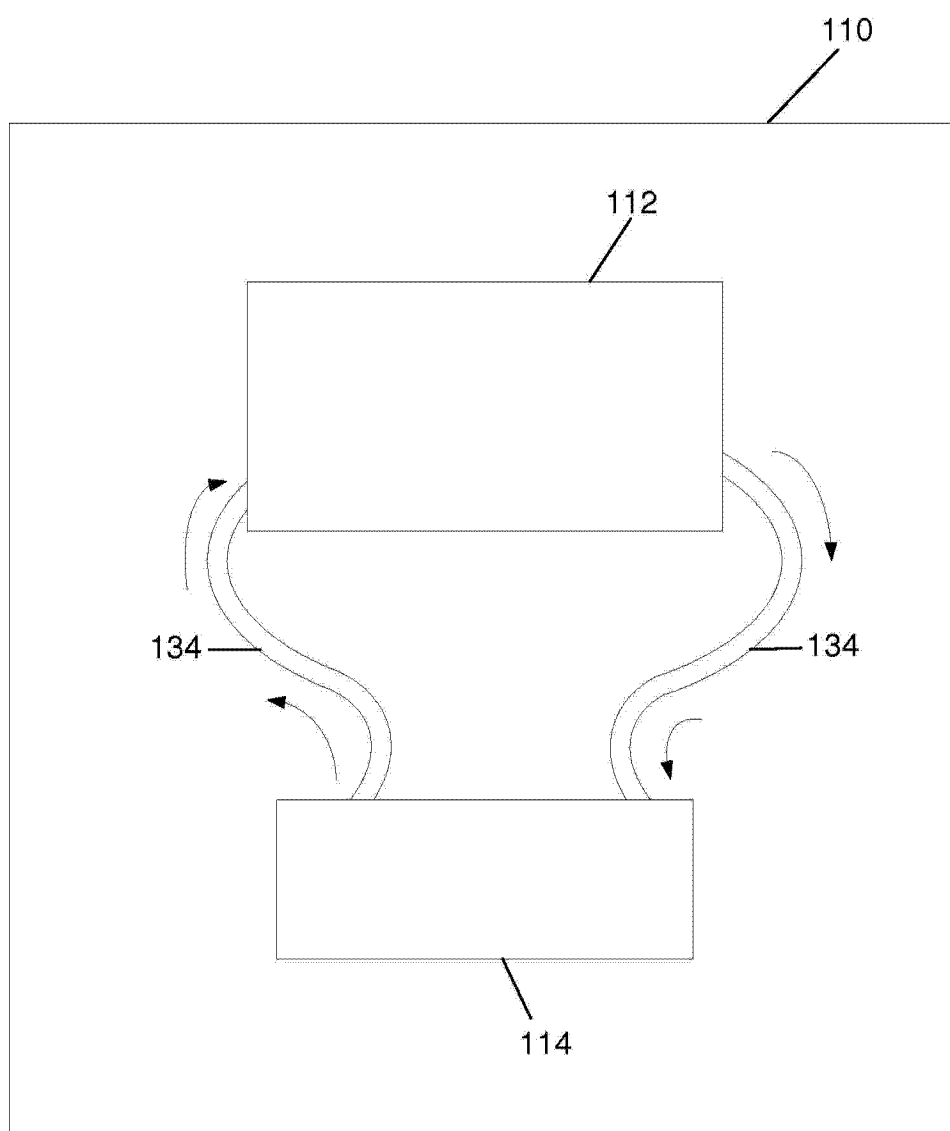


图 12

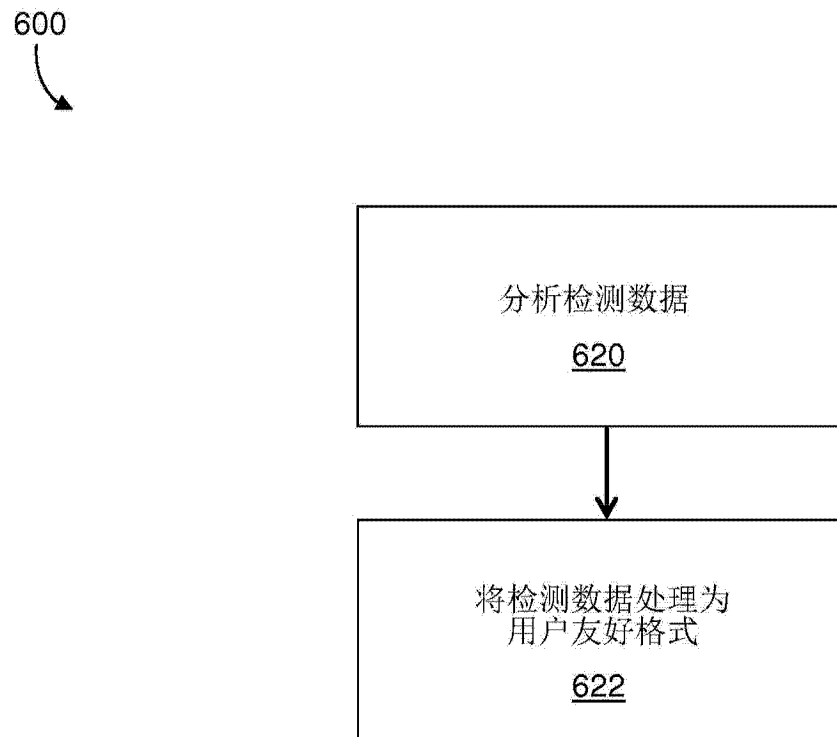


图 13

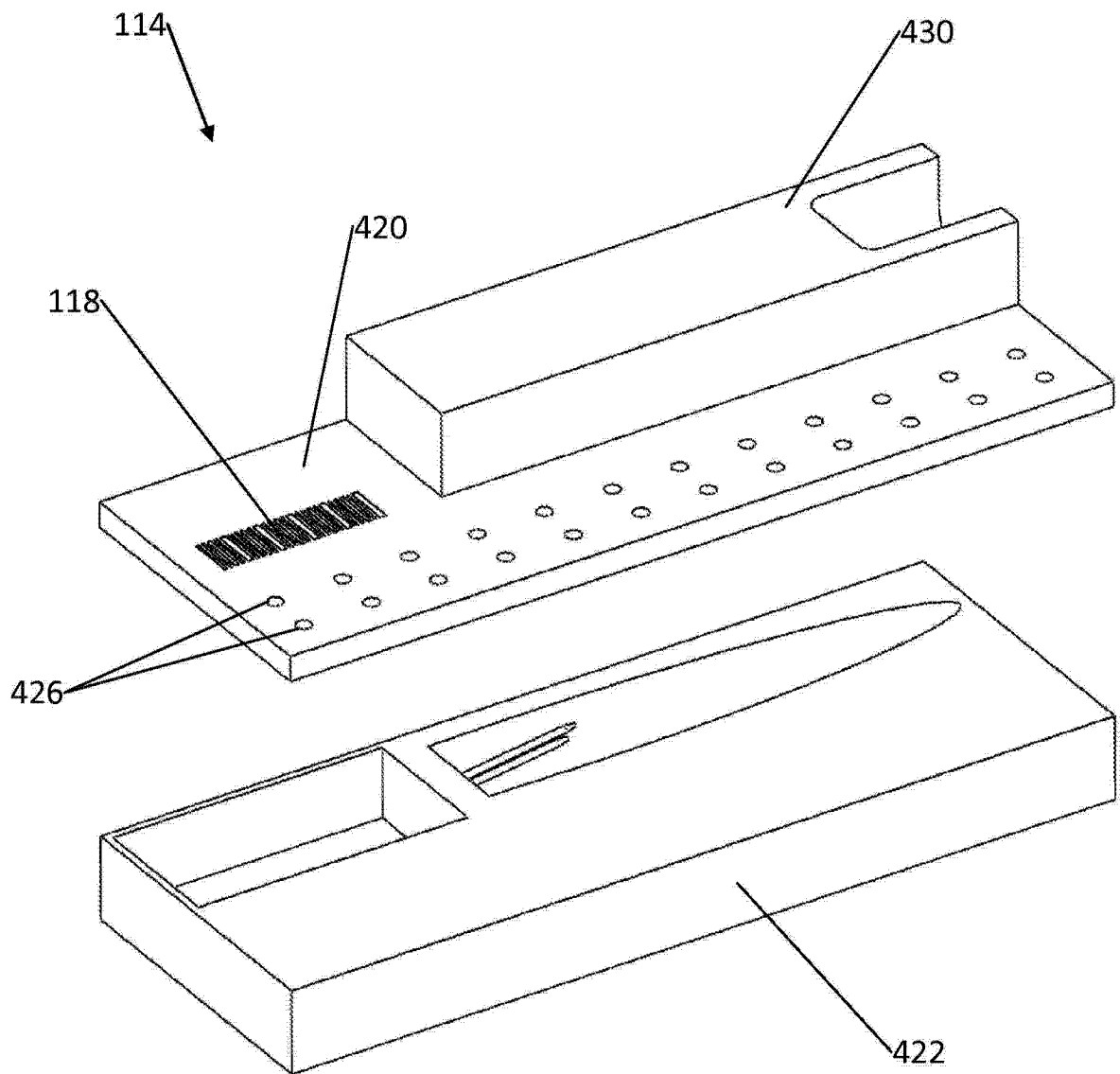


图 14A

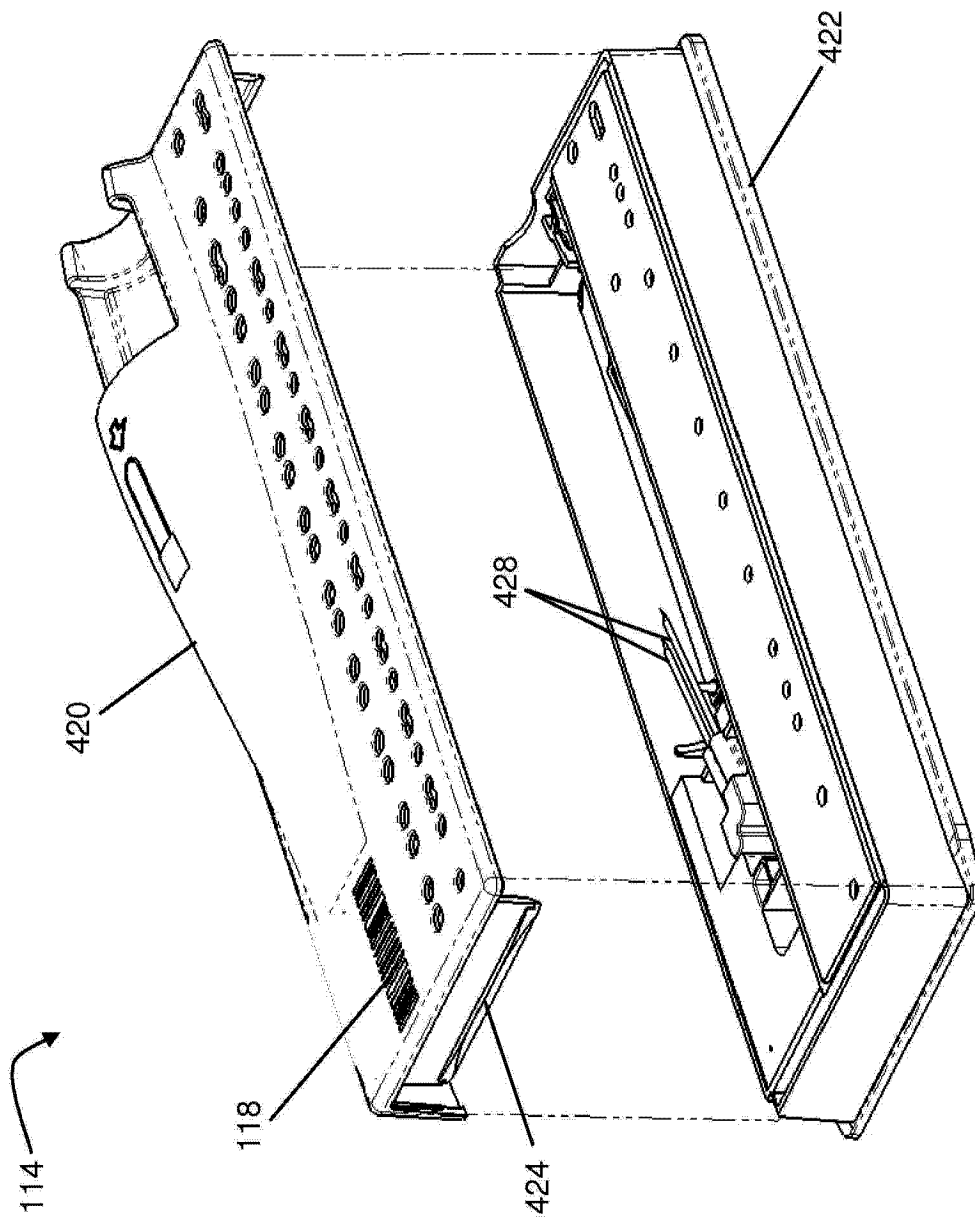


图 14B

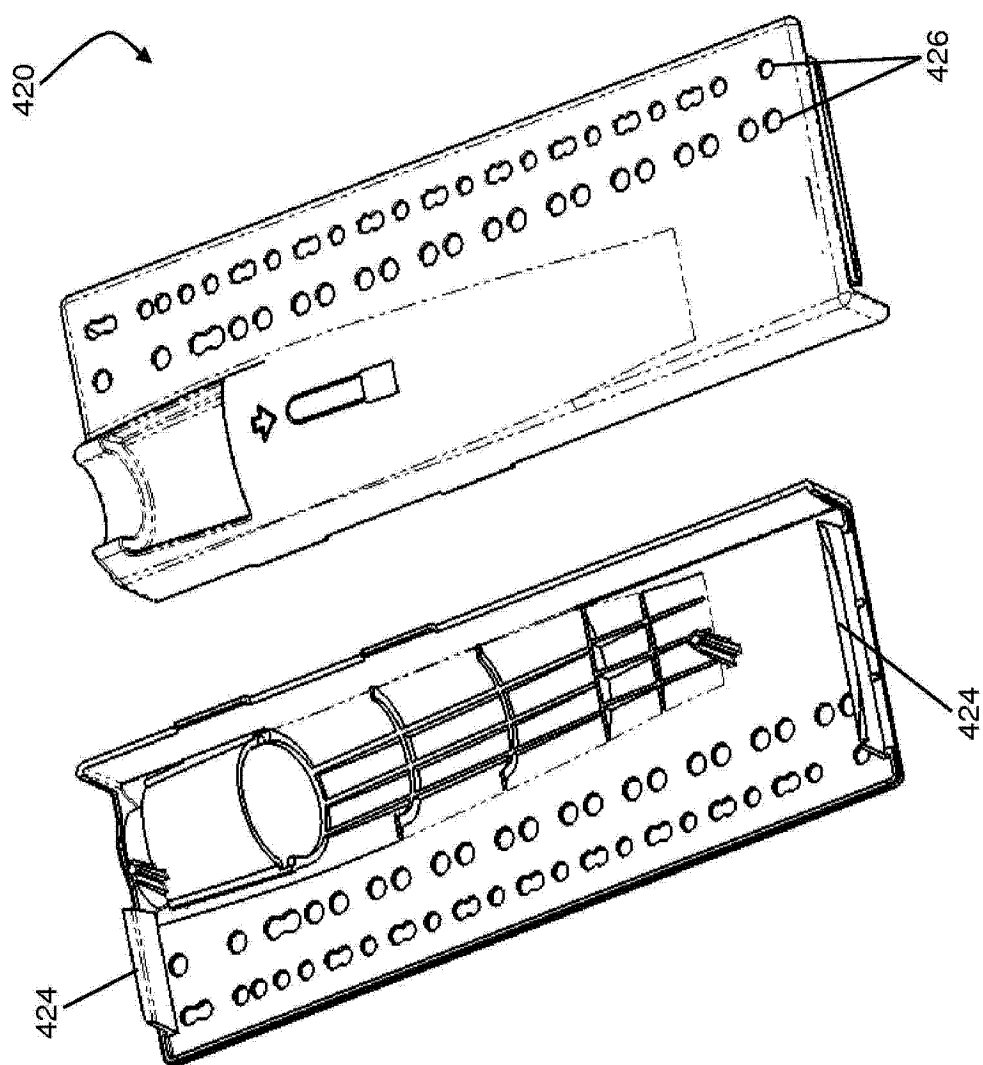


图 15A

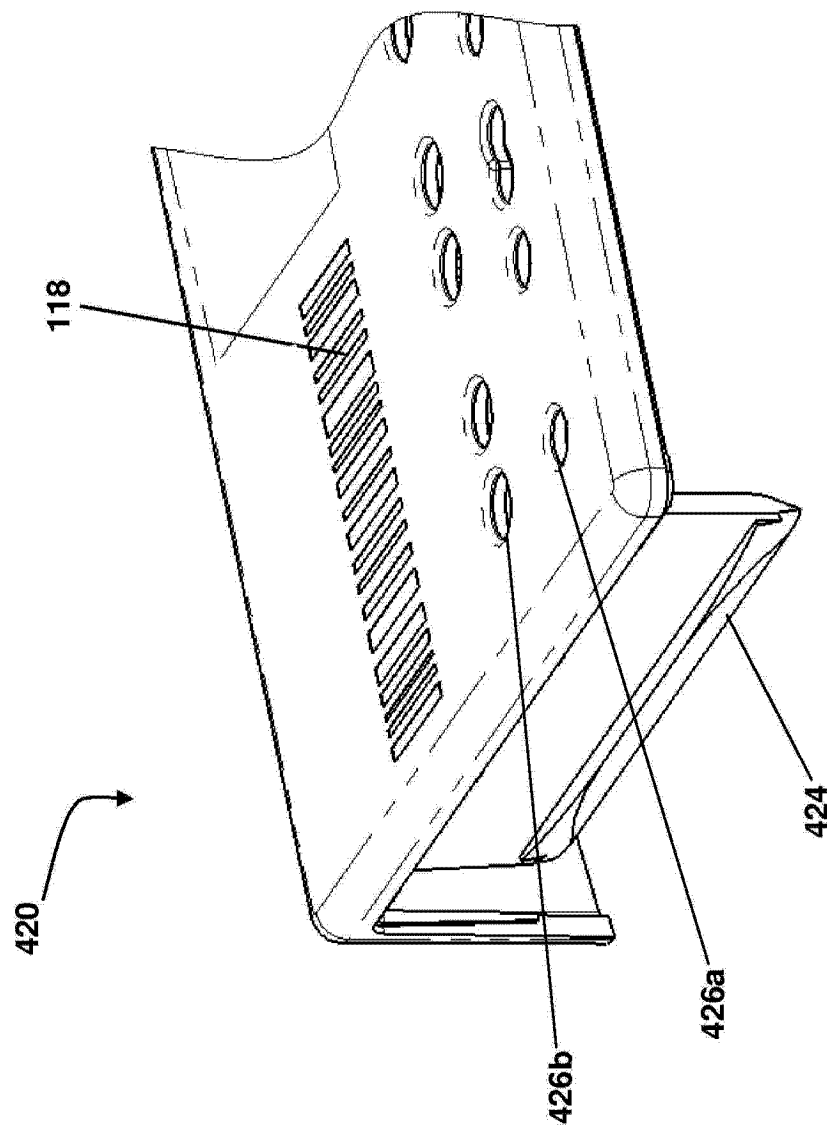


图 15B

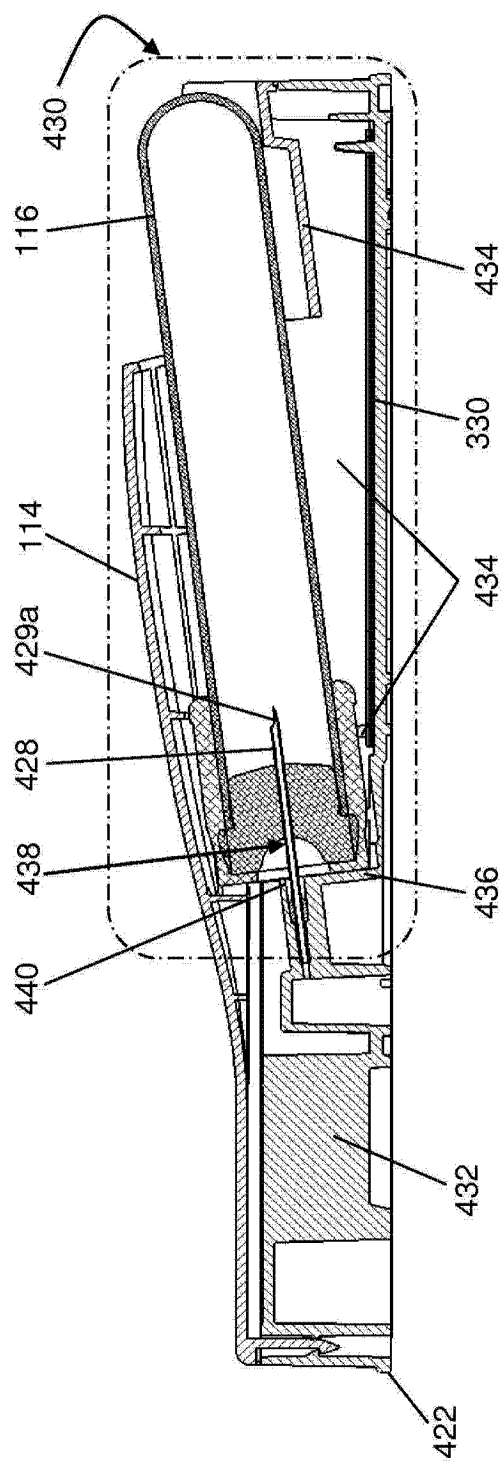


图 16A

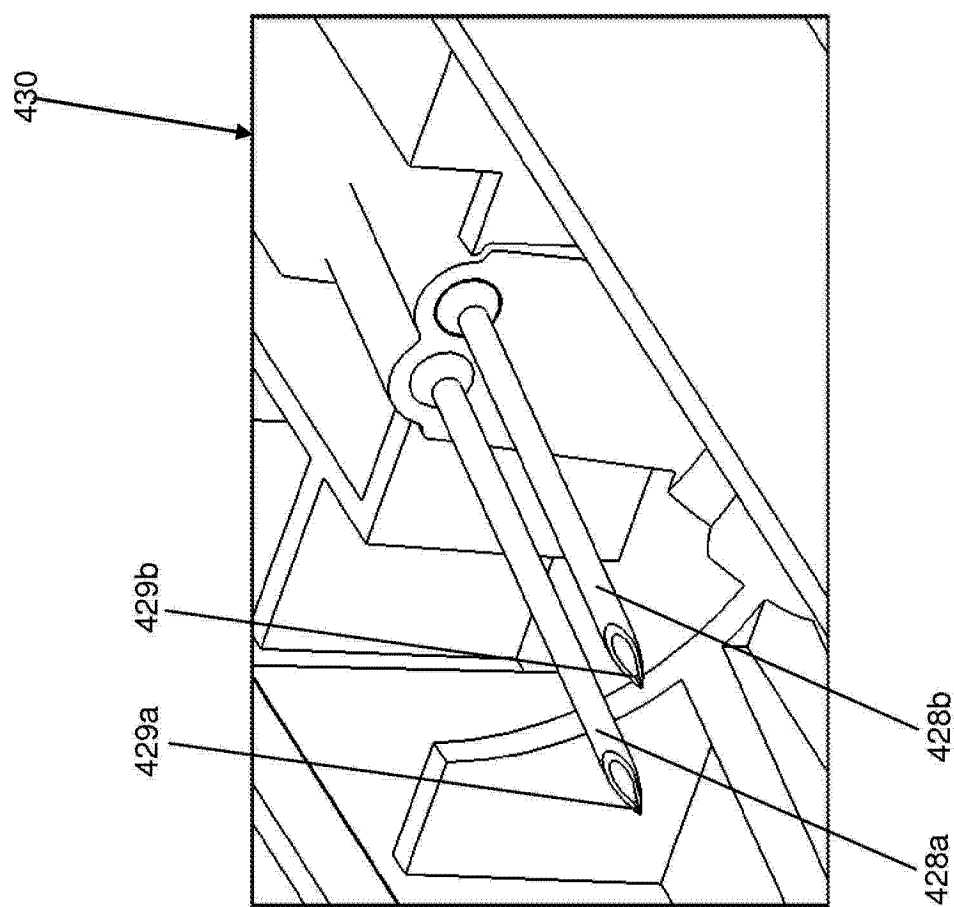


图 16B

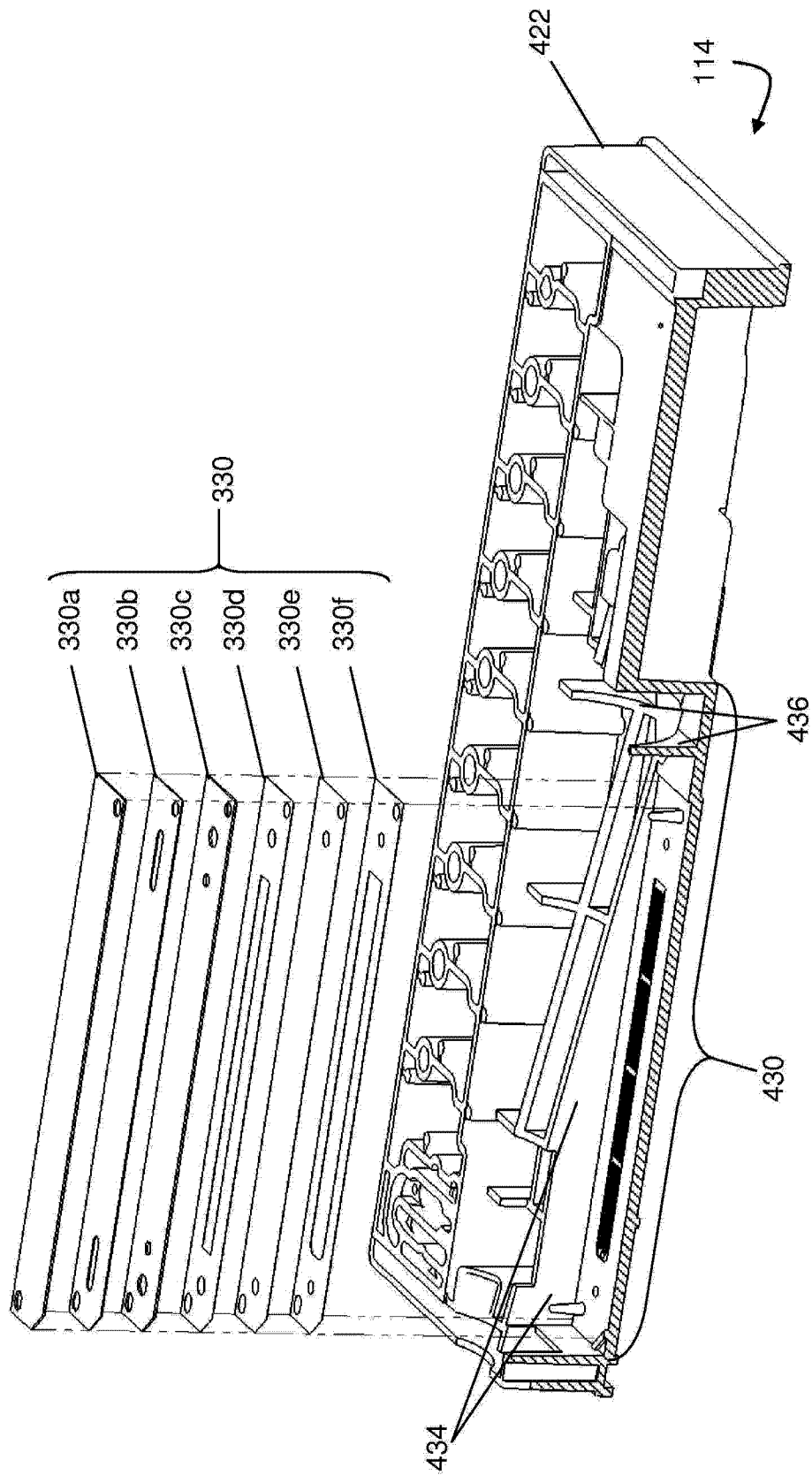


图 17

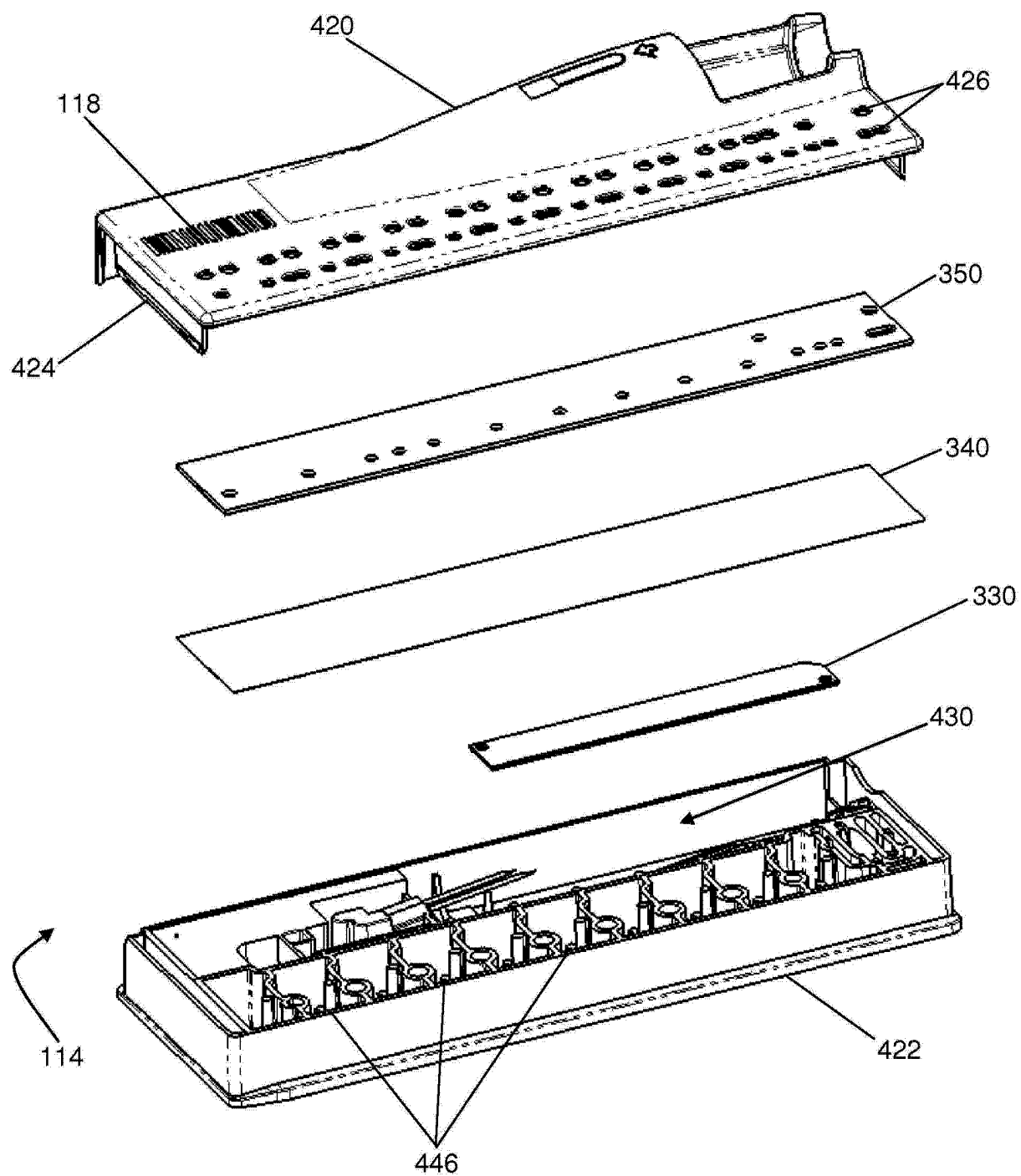


图 18

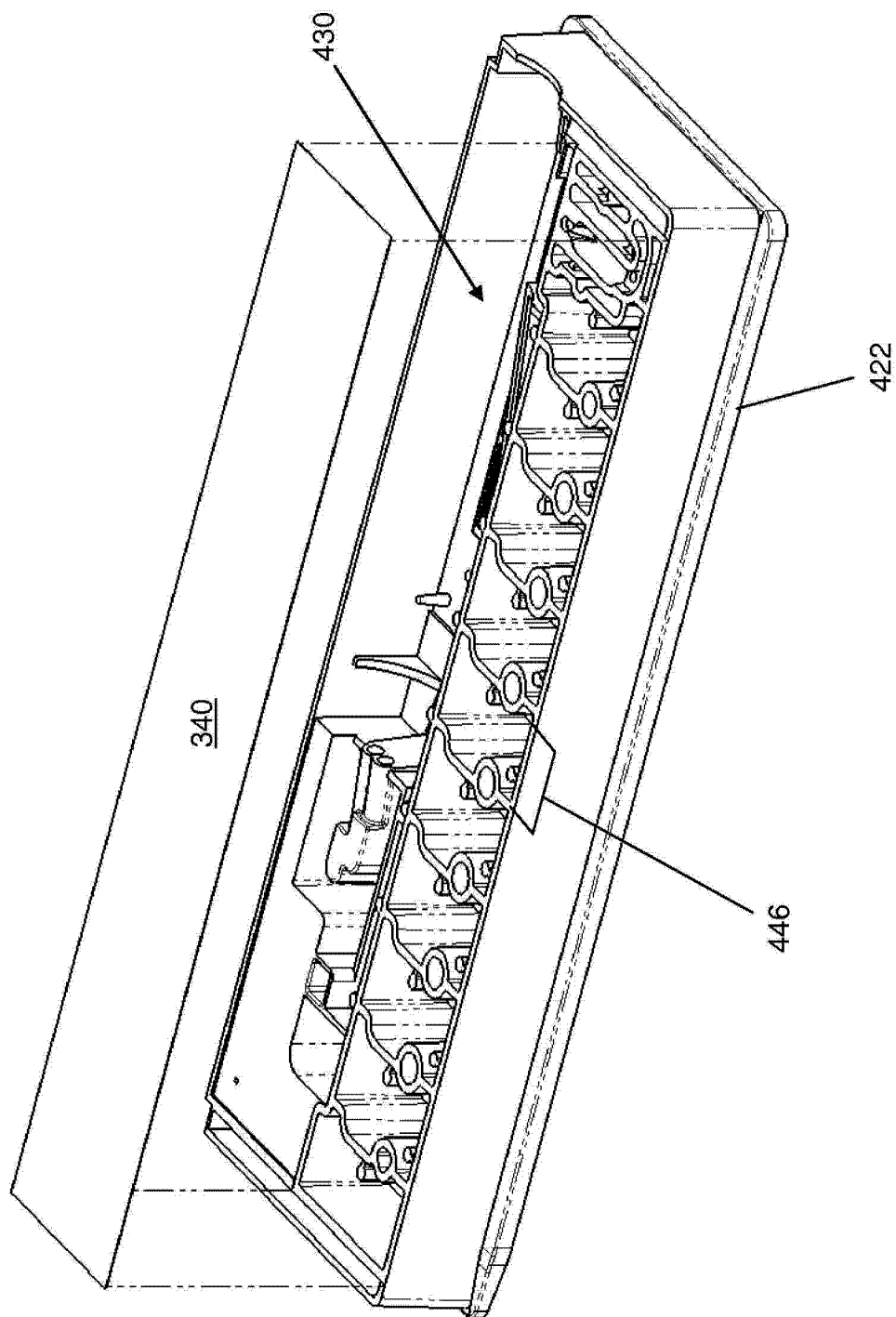


图 19A

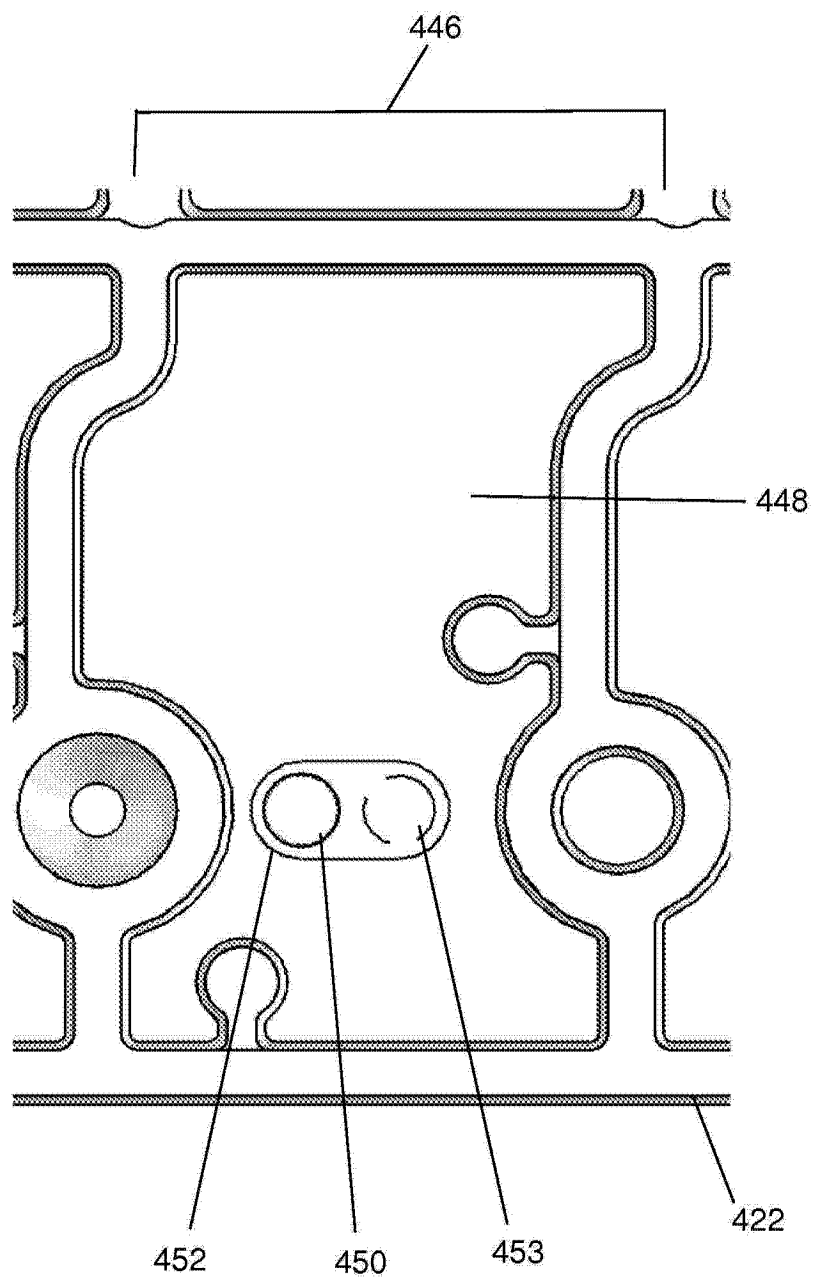


图 19B

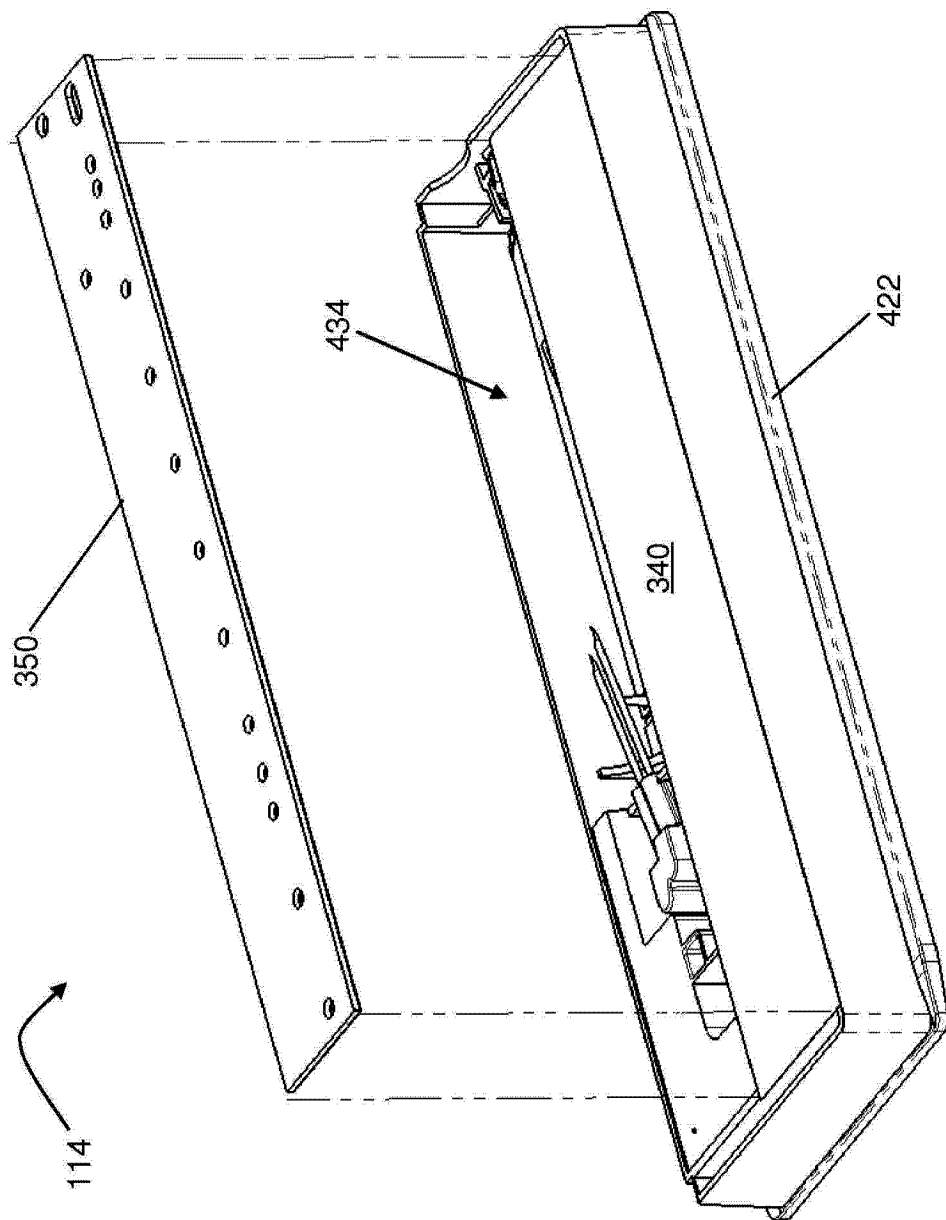


图 20A

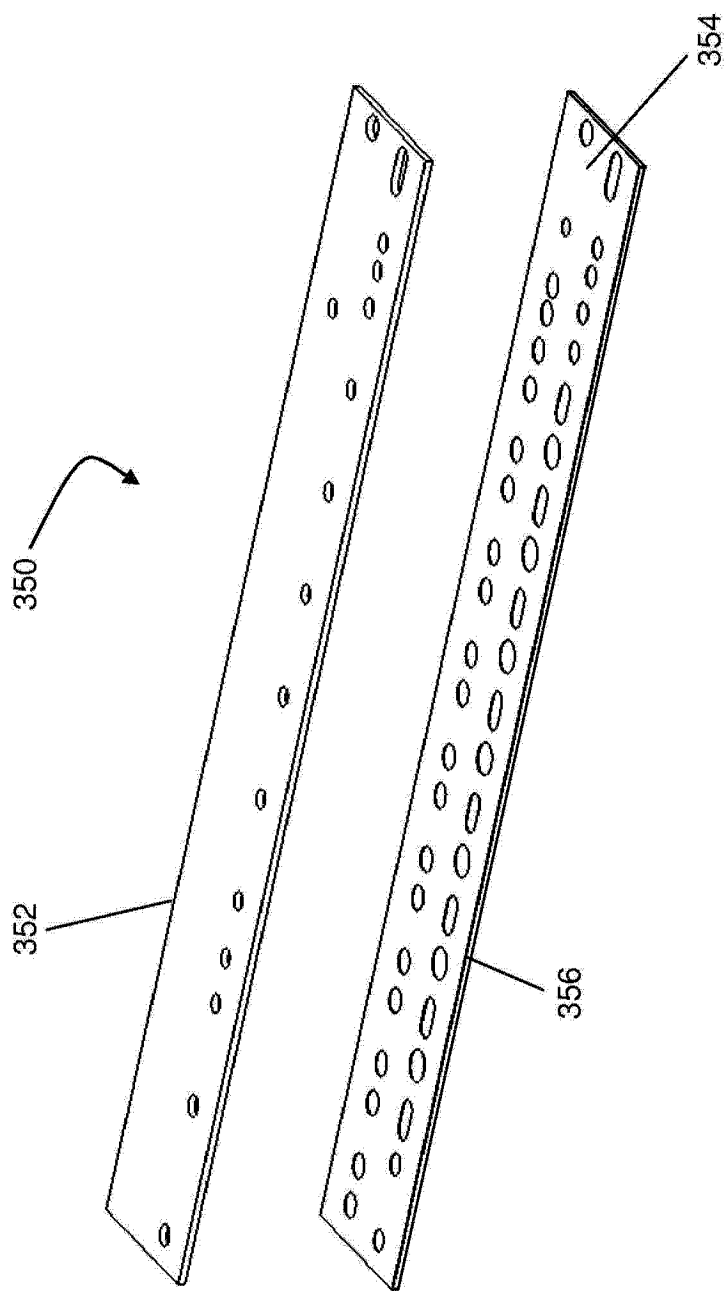


图 20B

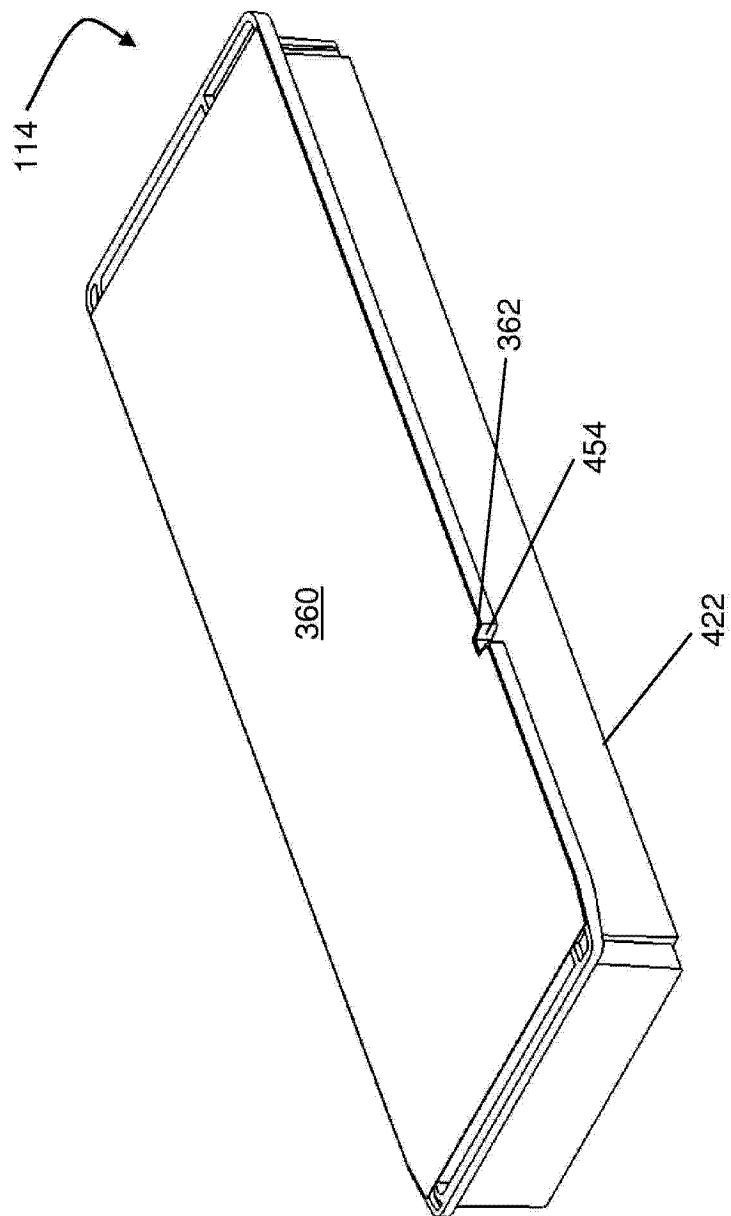


图 21A

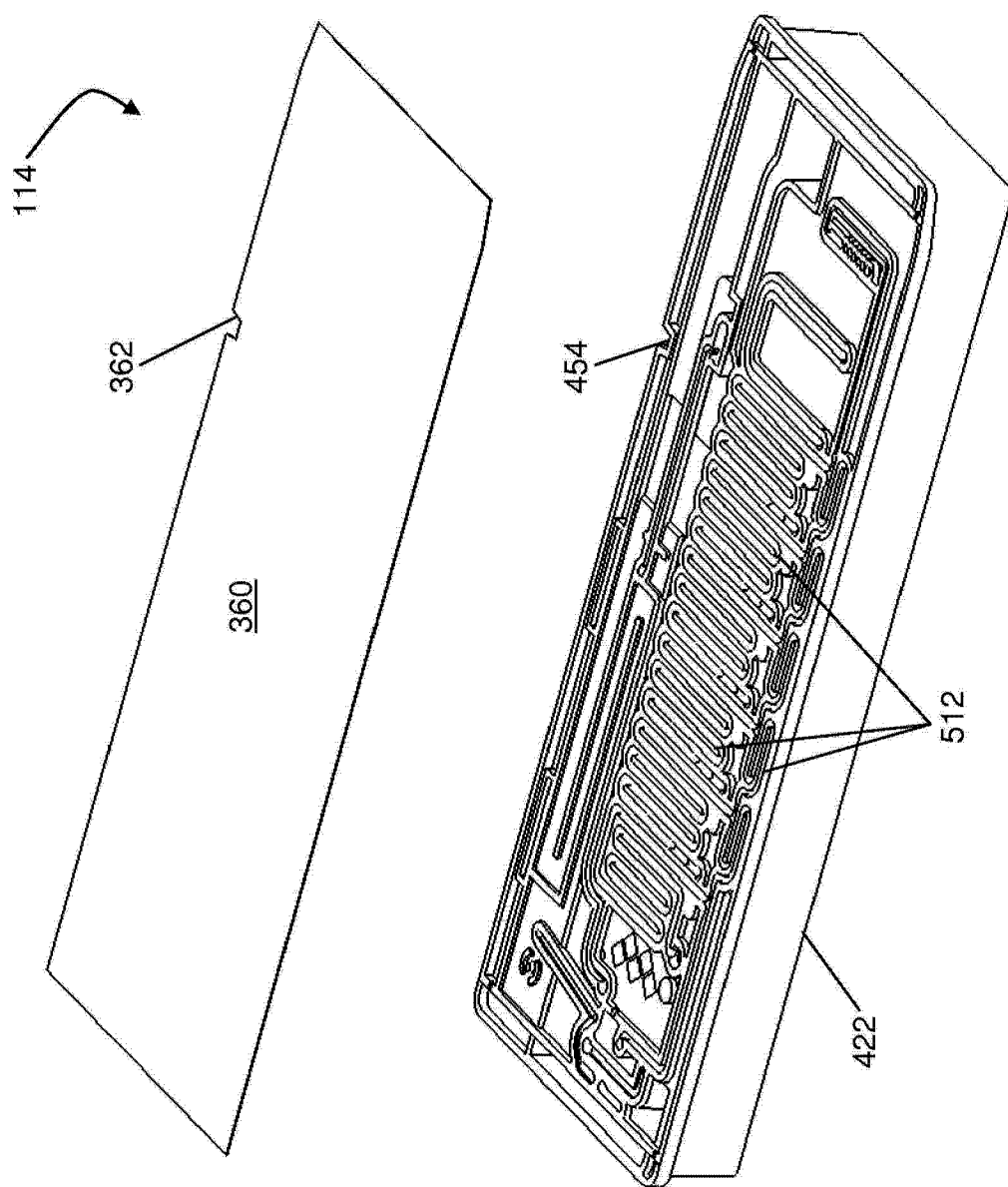


图 21B

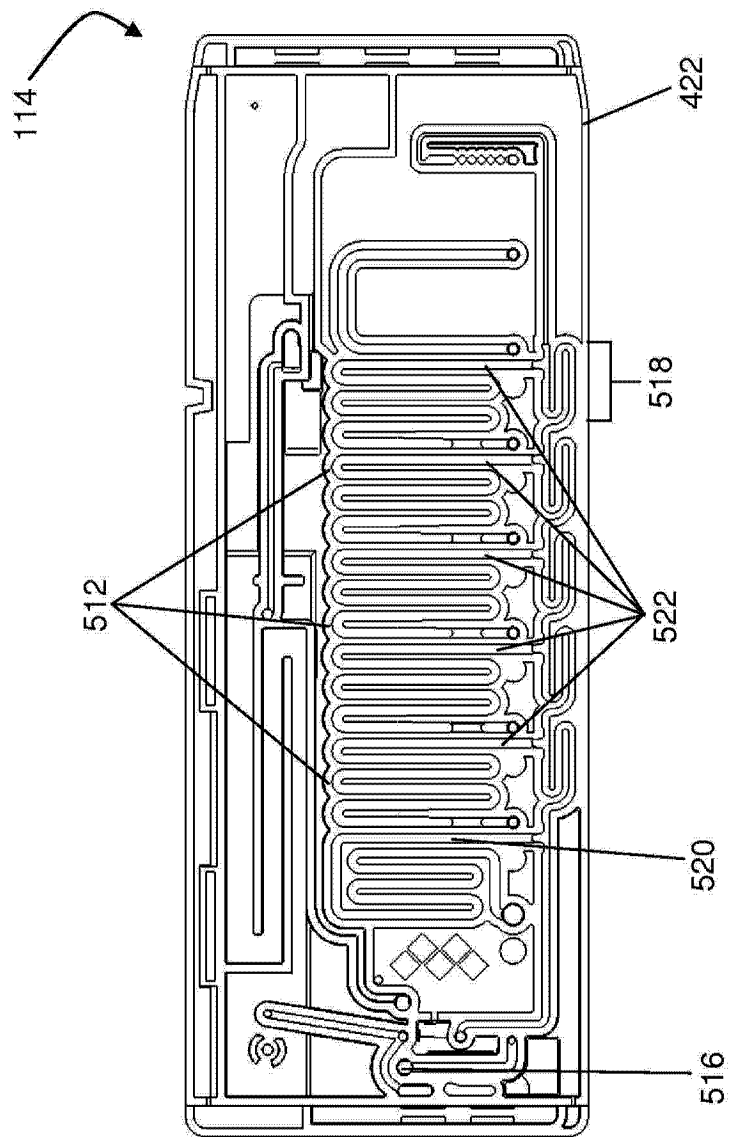


图 22

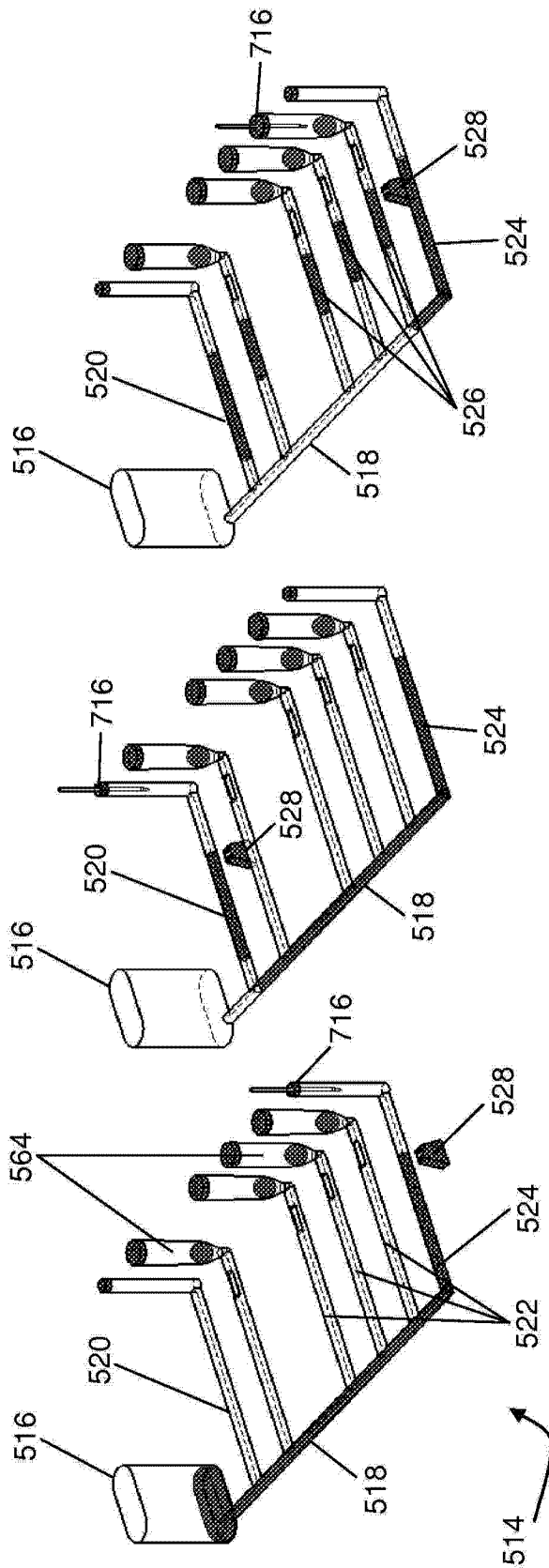


图 23

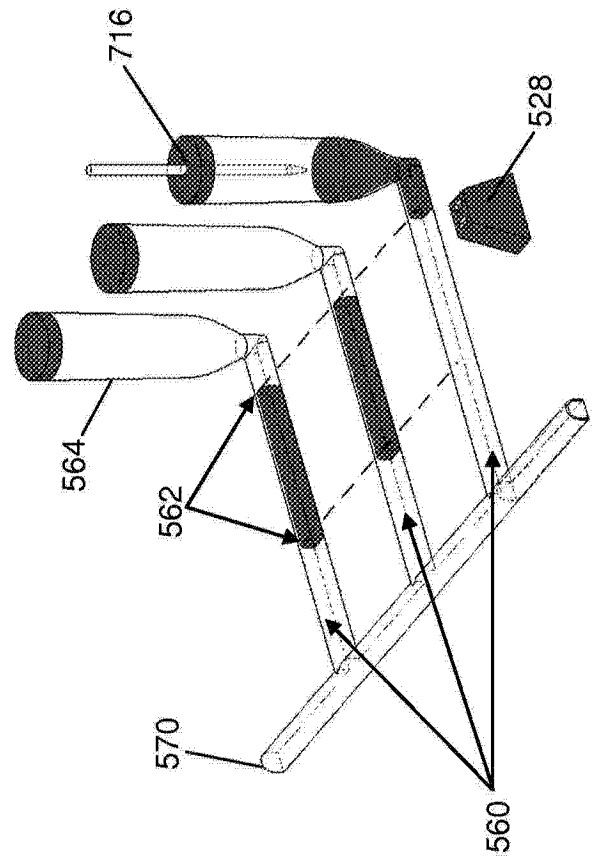


图 24A

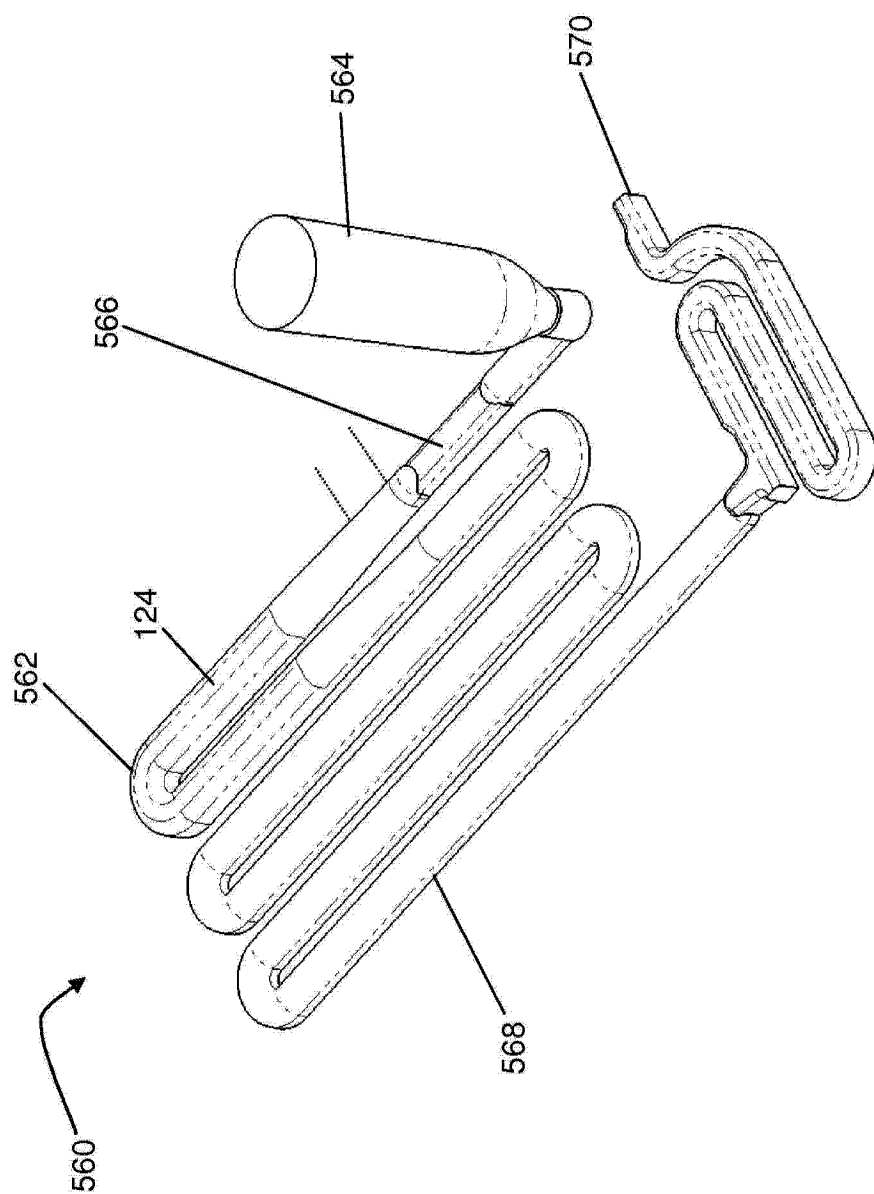


图 24B

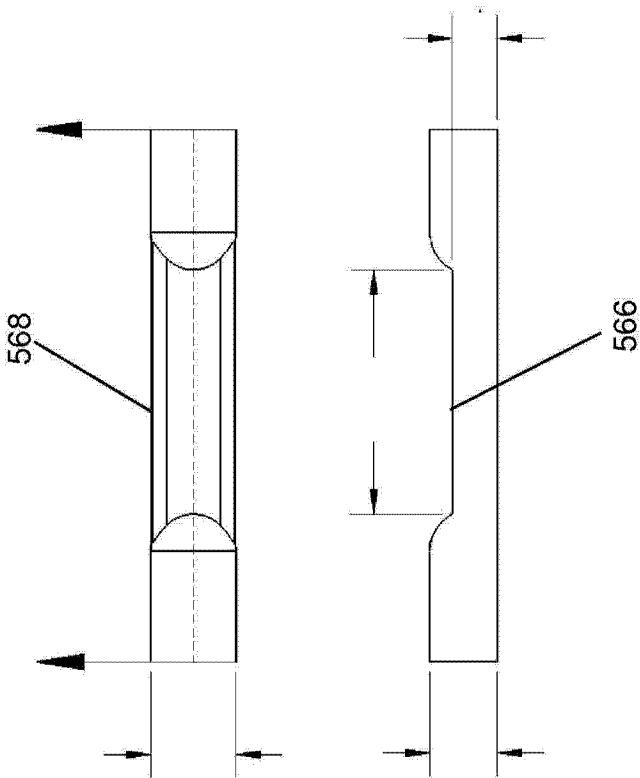


图 24C

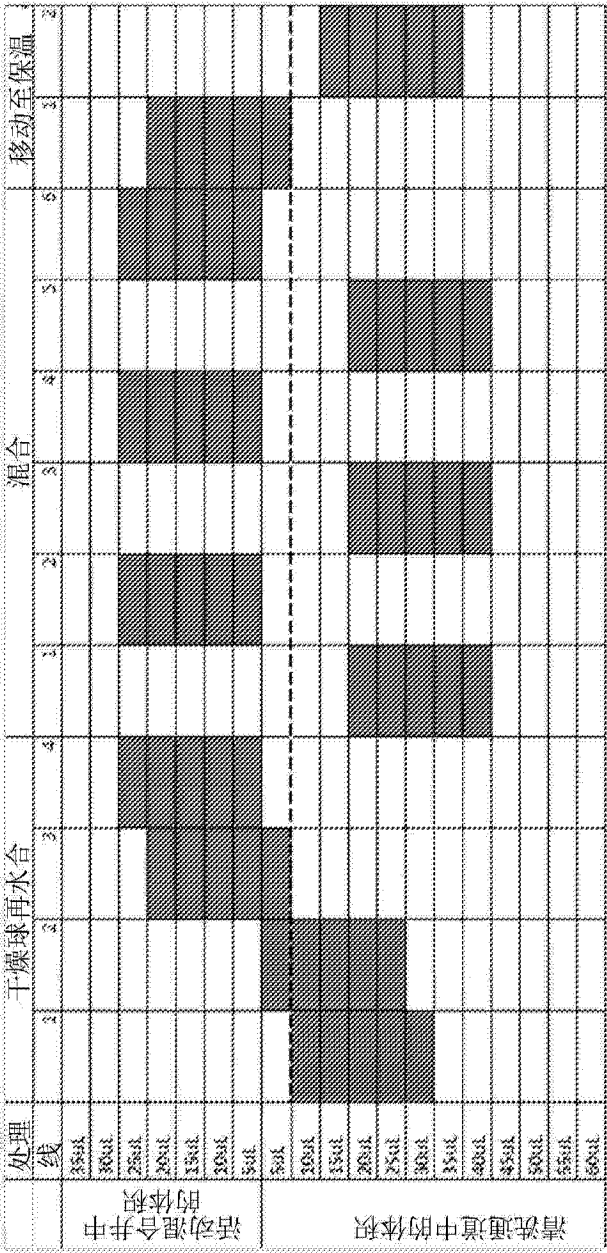


图 25

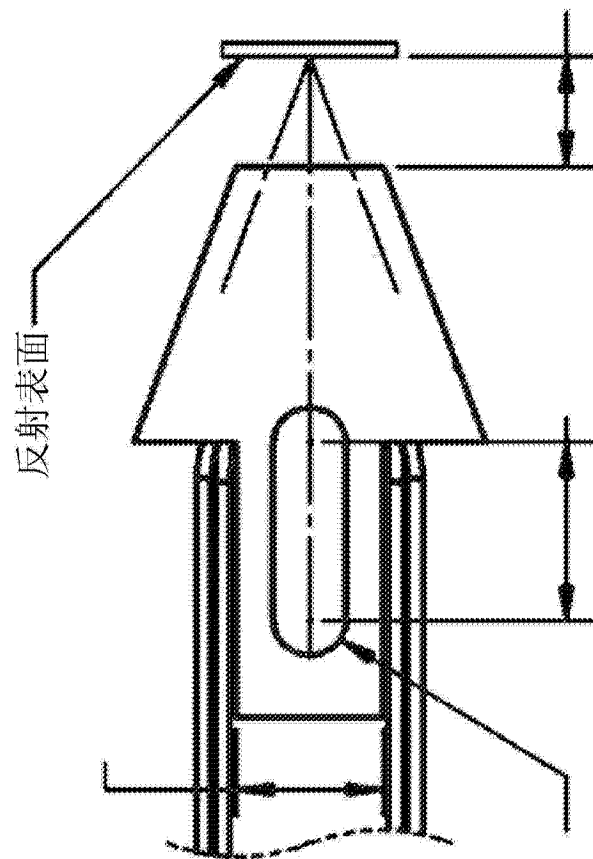


图 26A

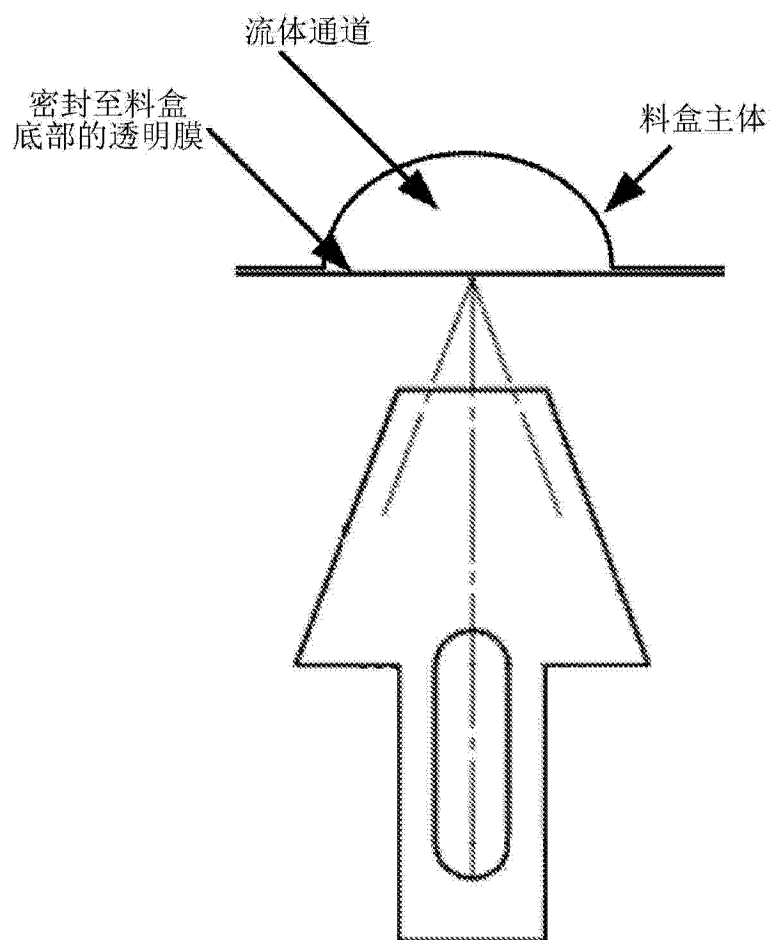


图 26B

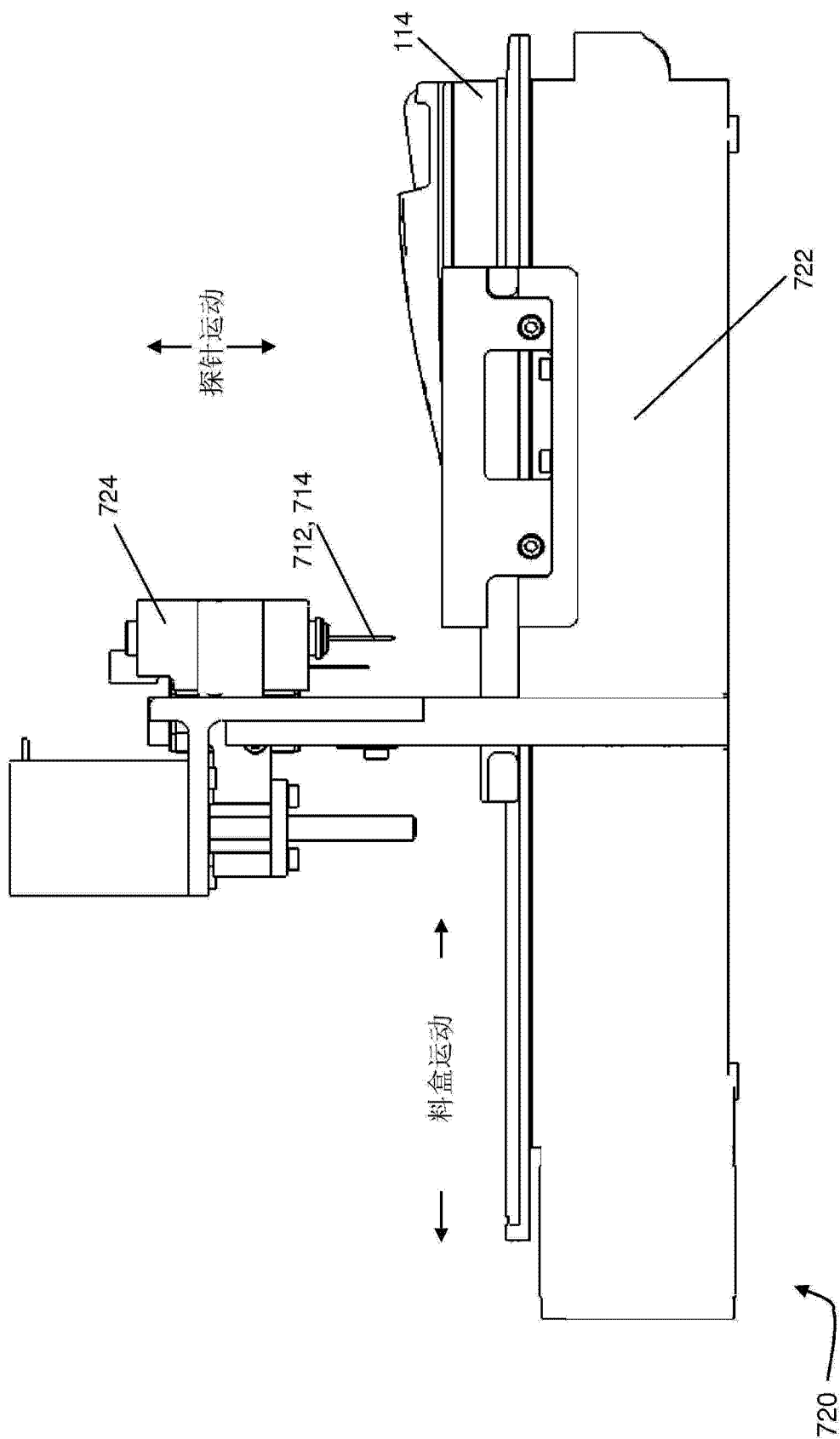


图 27

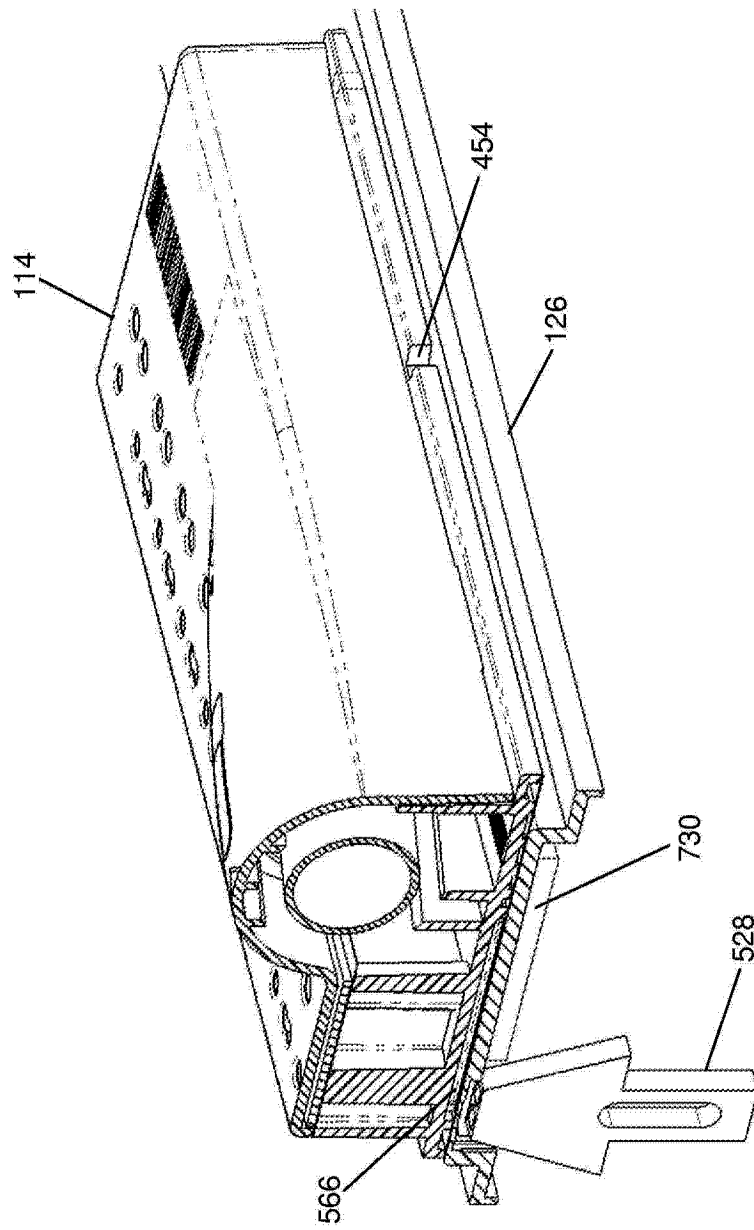


图 28

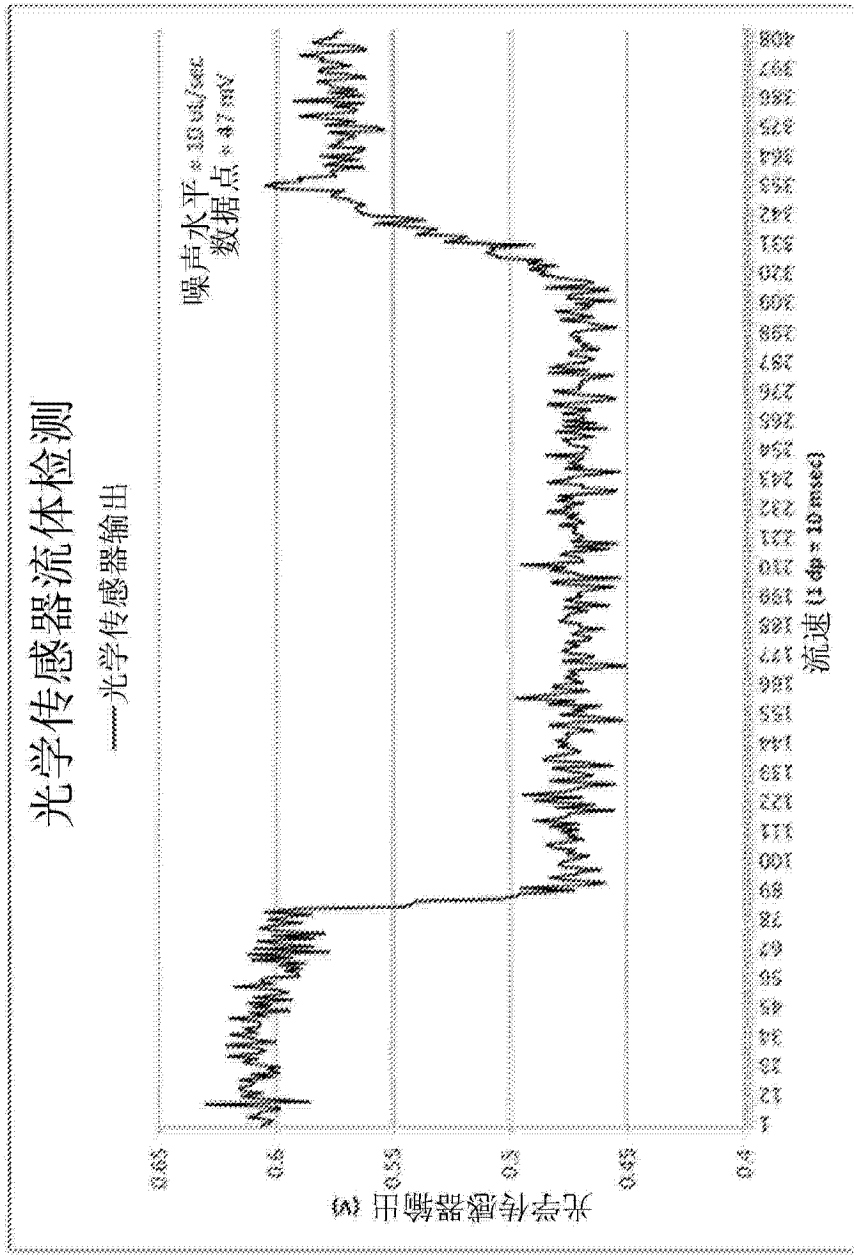


图 29

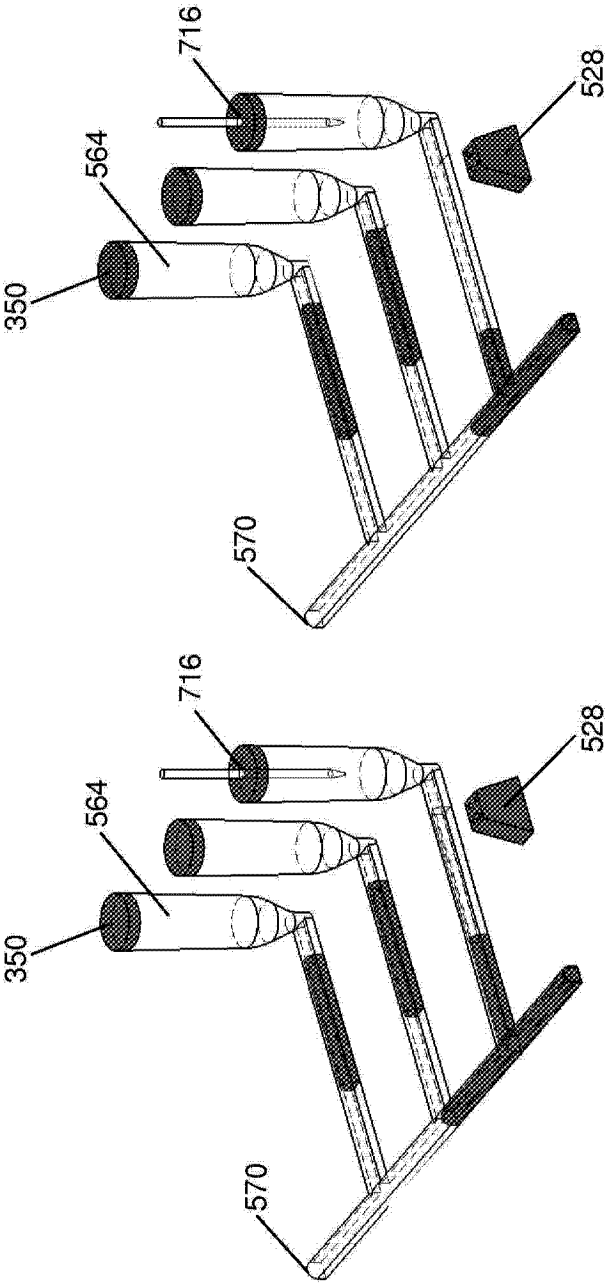


图 30A

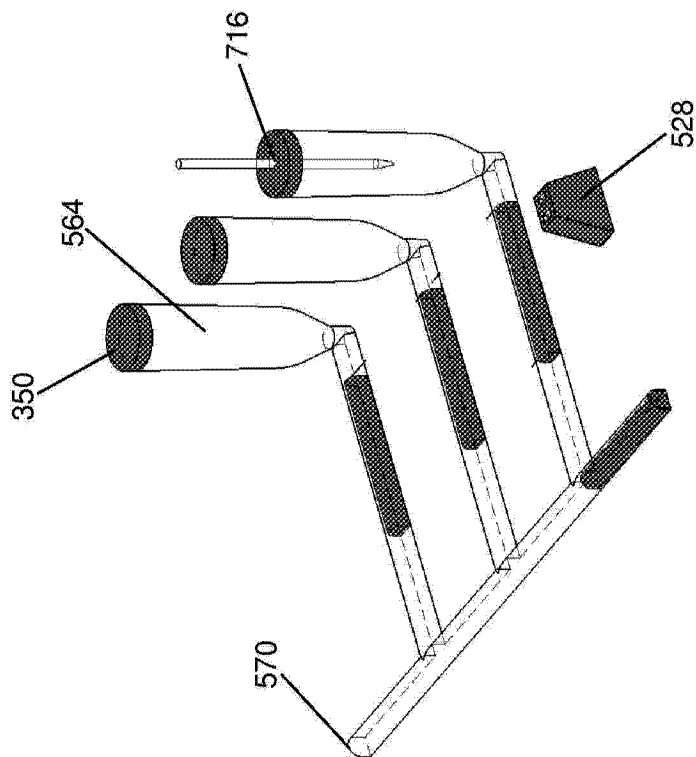


图 30B

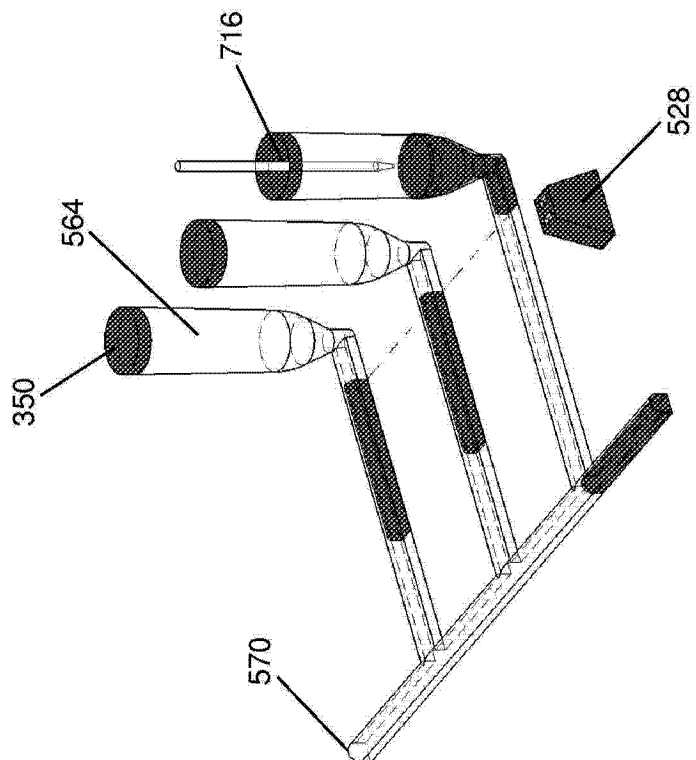


图 30C

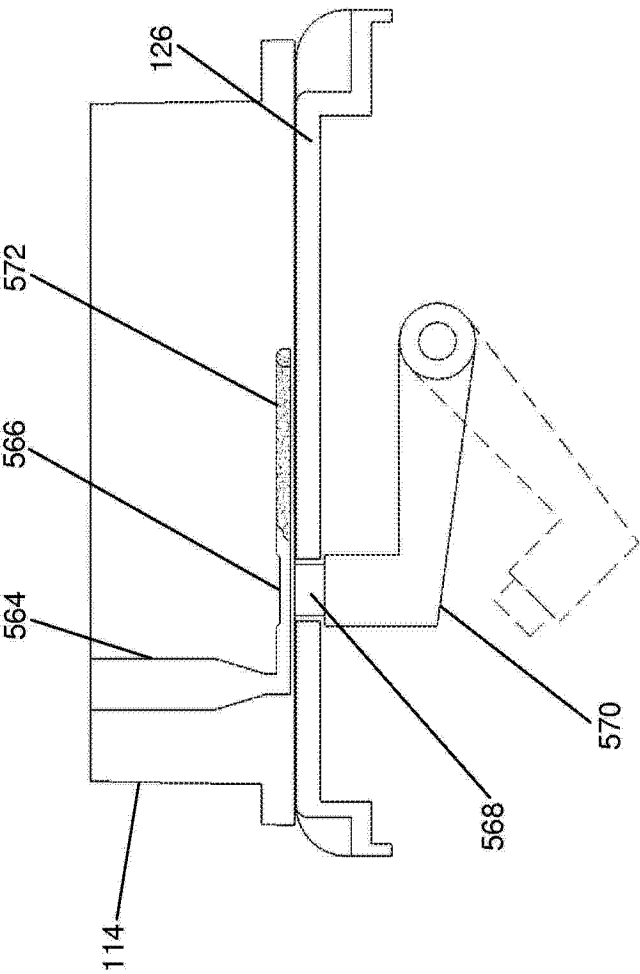


图 31

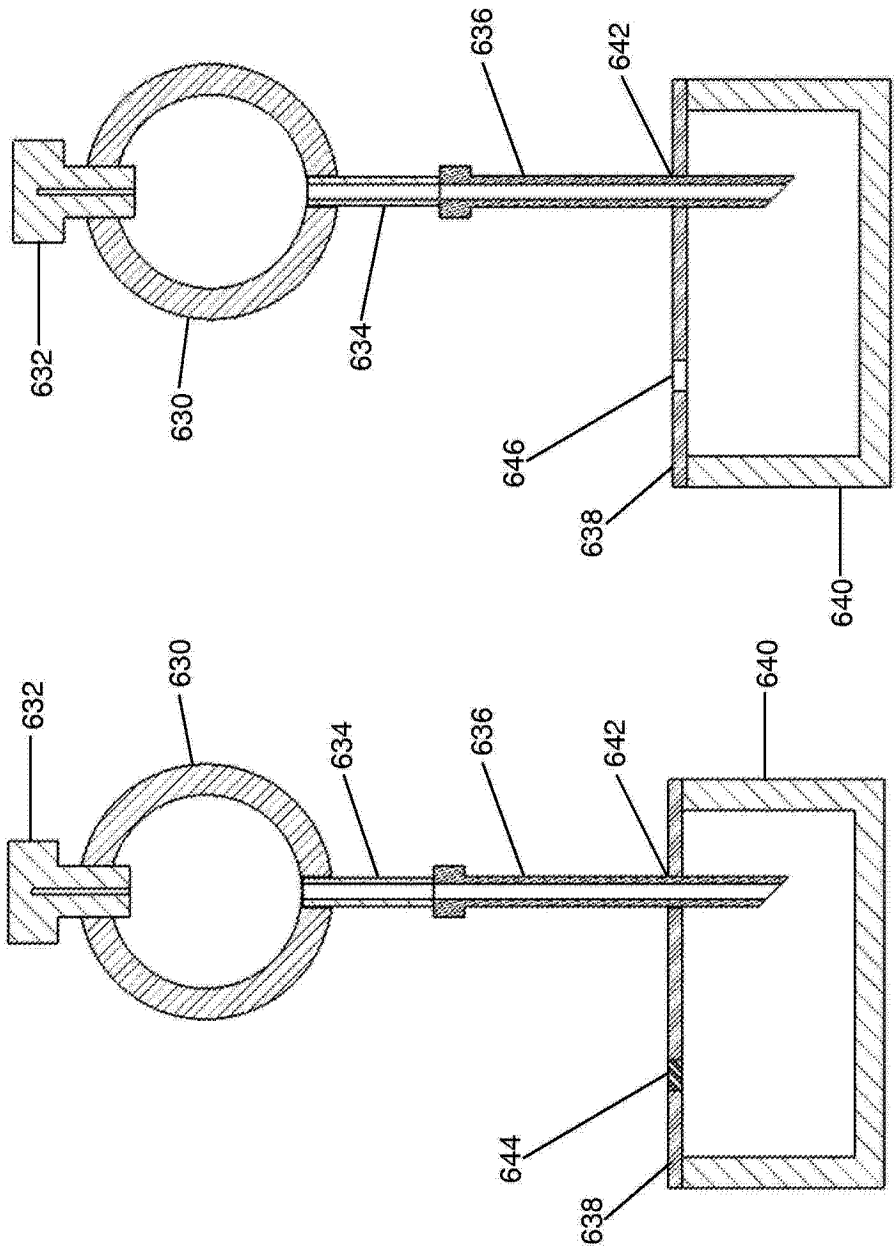


图 32

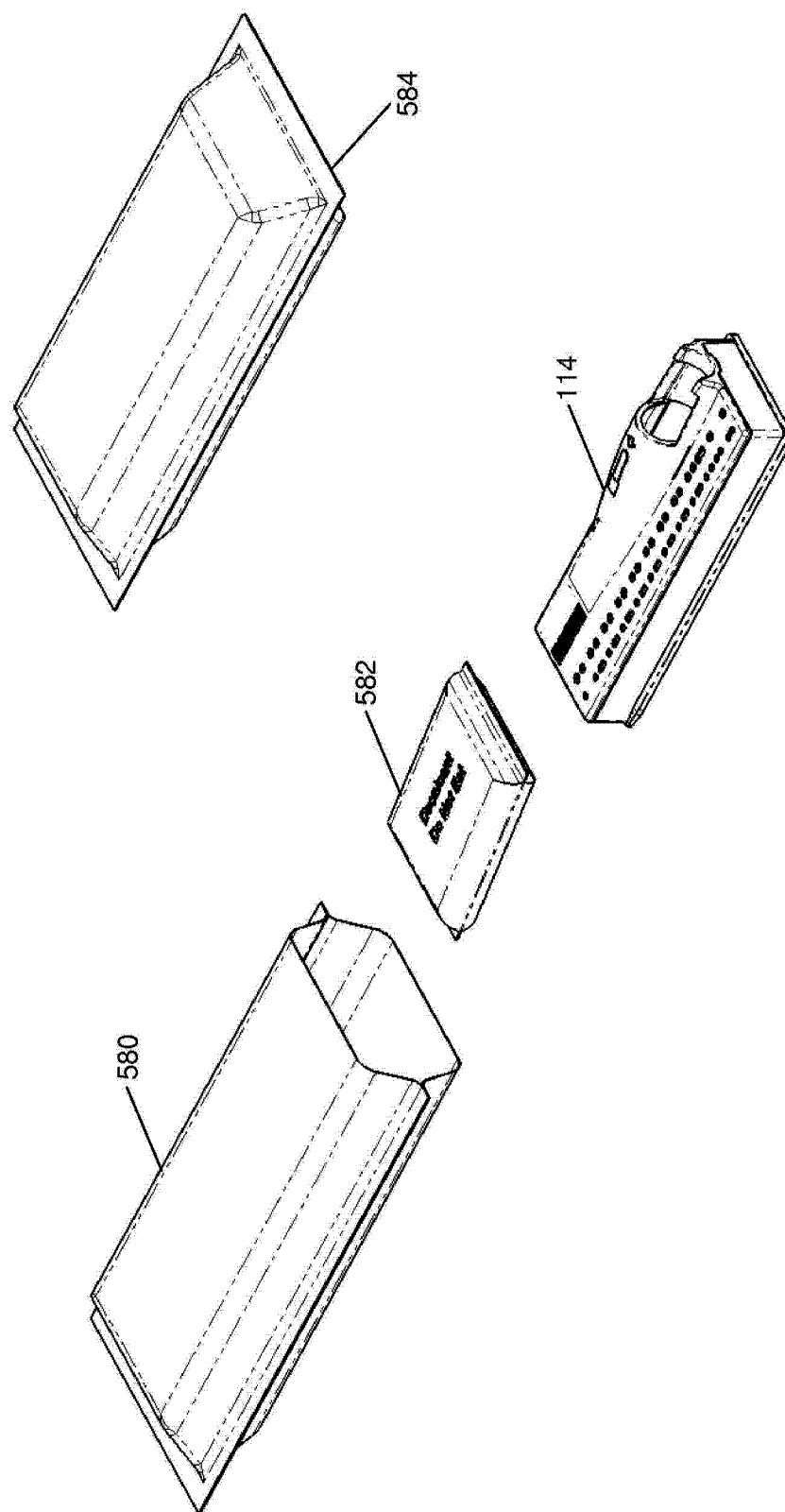


图 33A

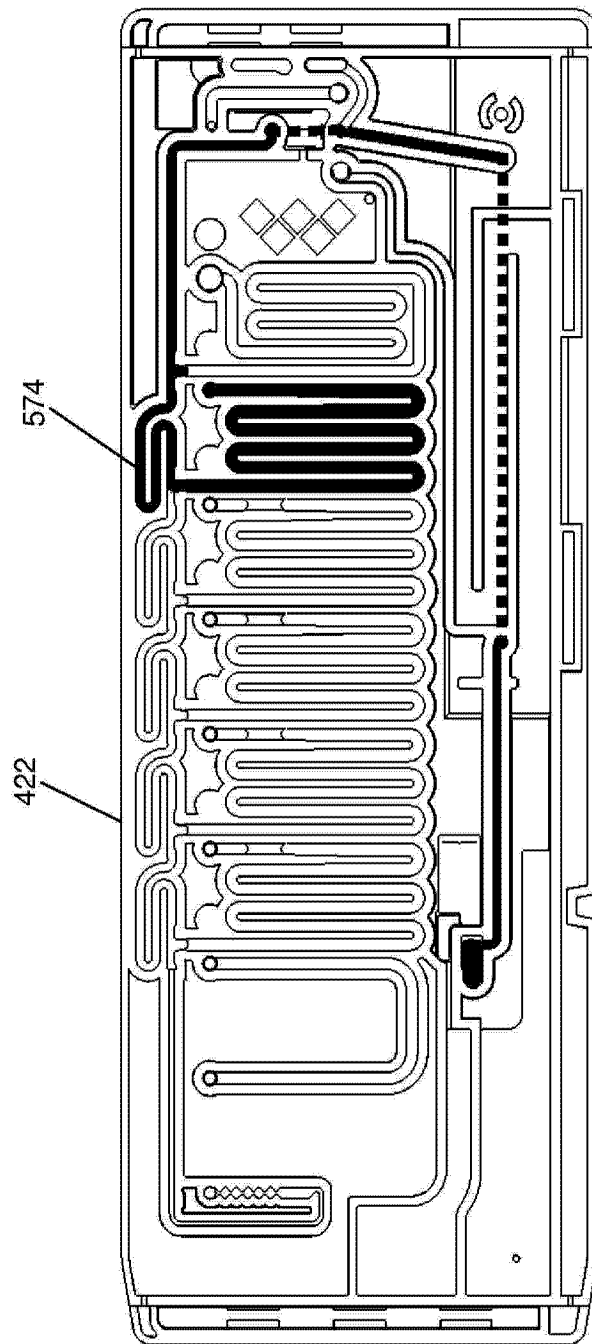


图 33B

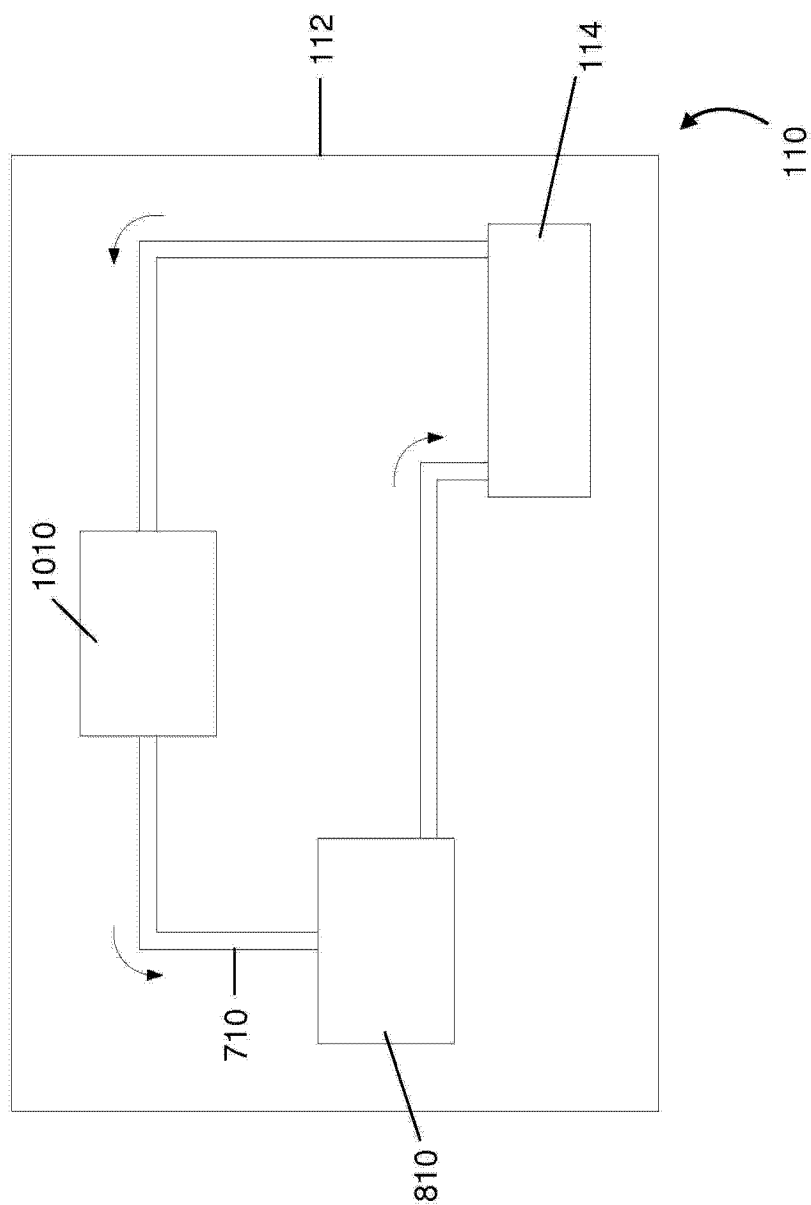


图 34

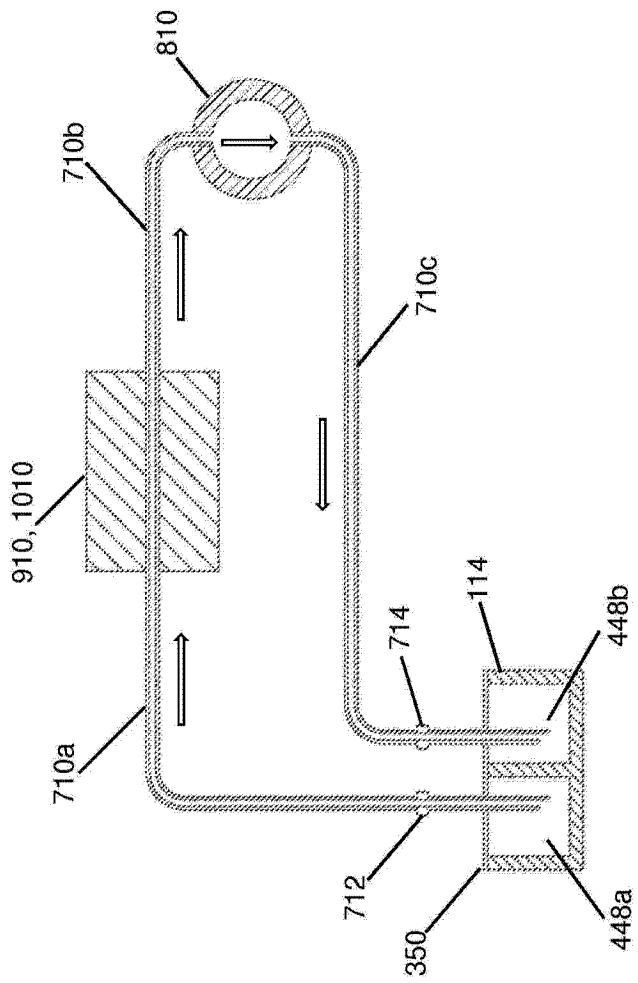


图 35

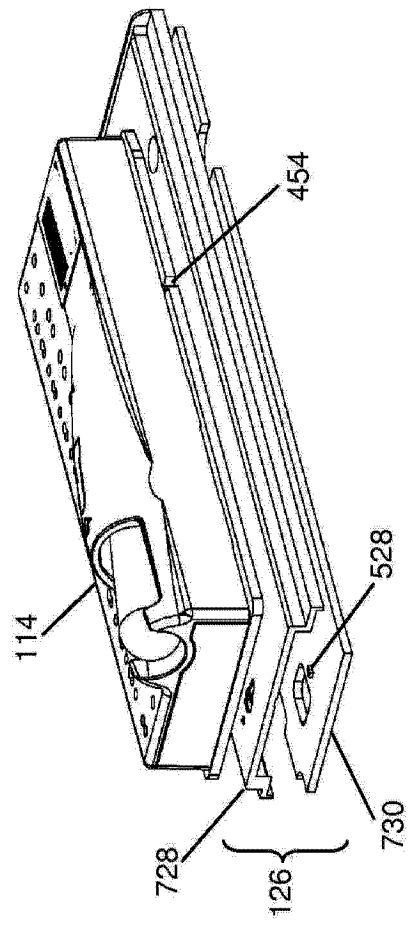


图 36

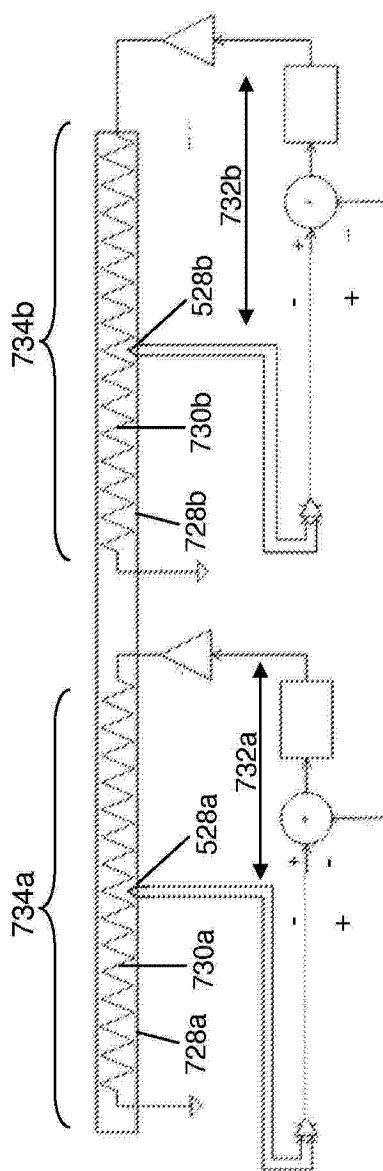


图 37

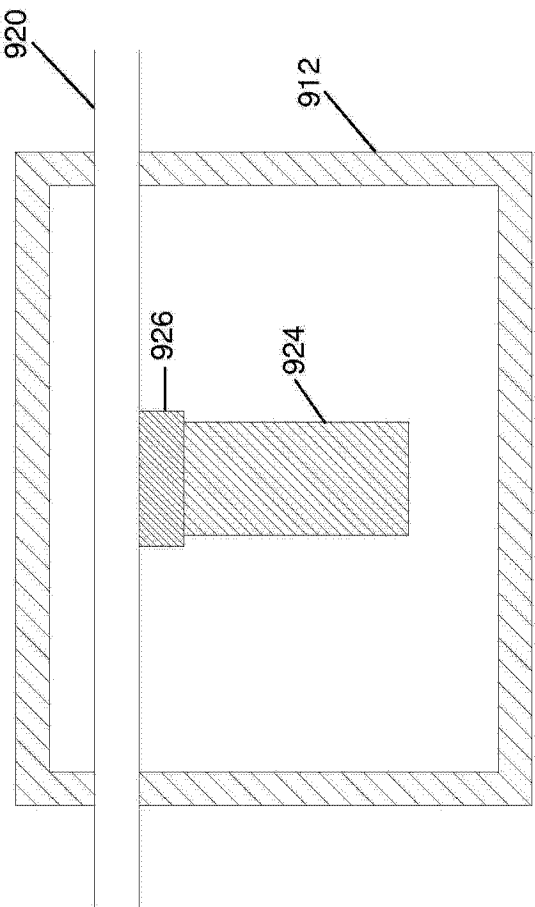


图 38A

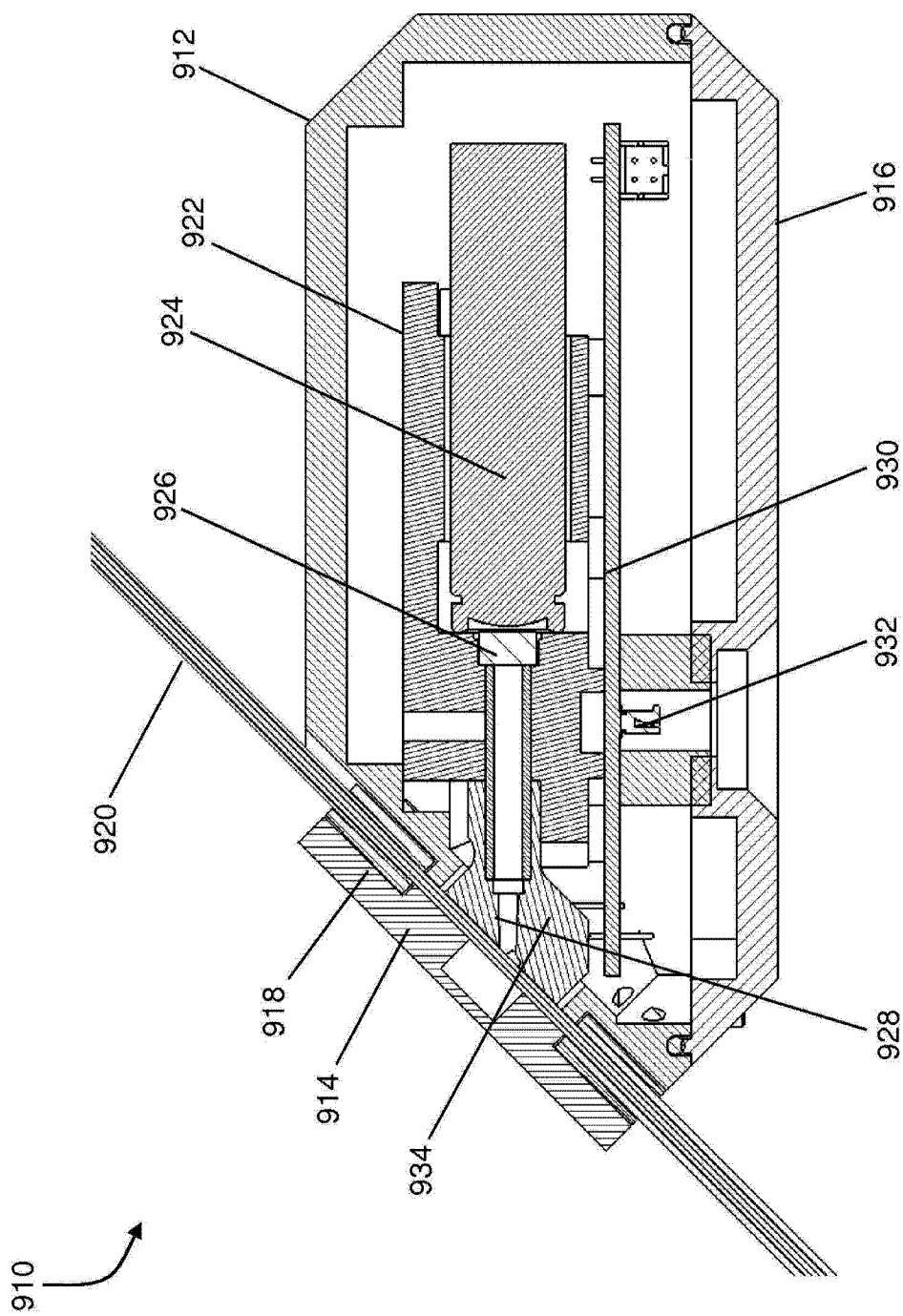


图 38B

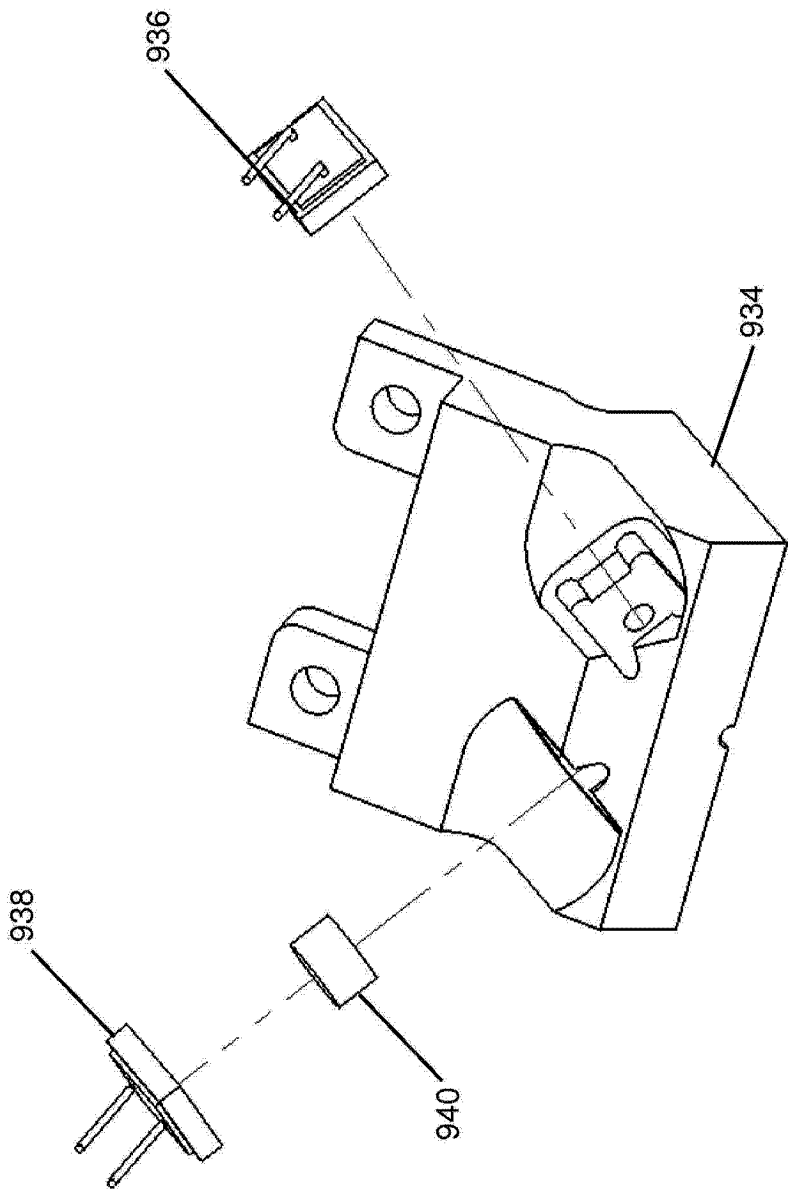


图 38C

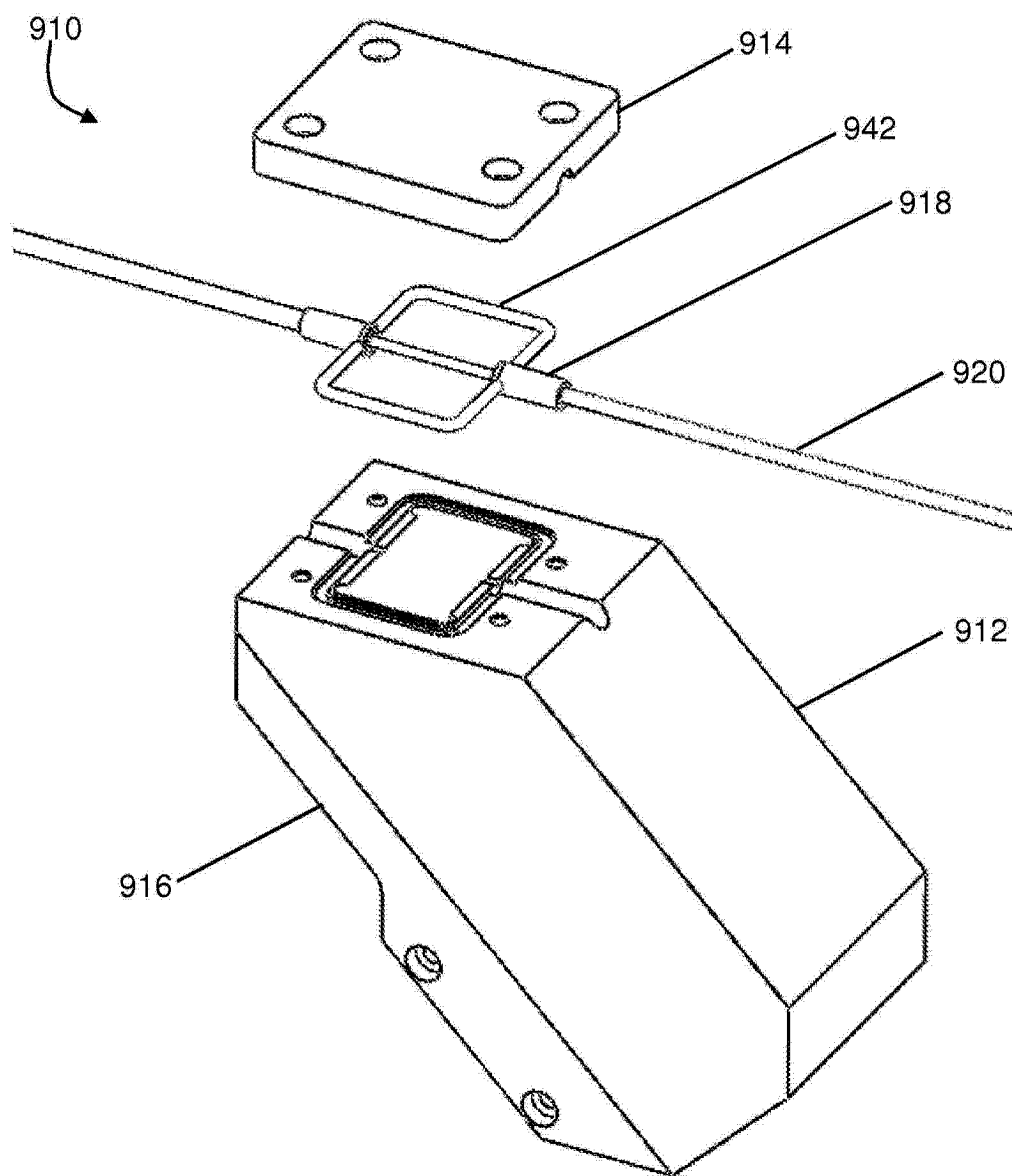


图 38D

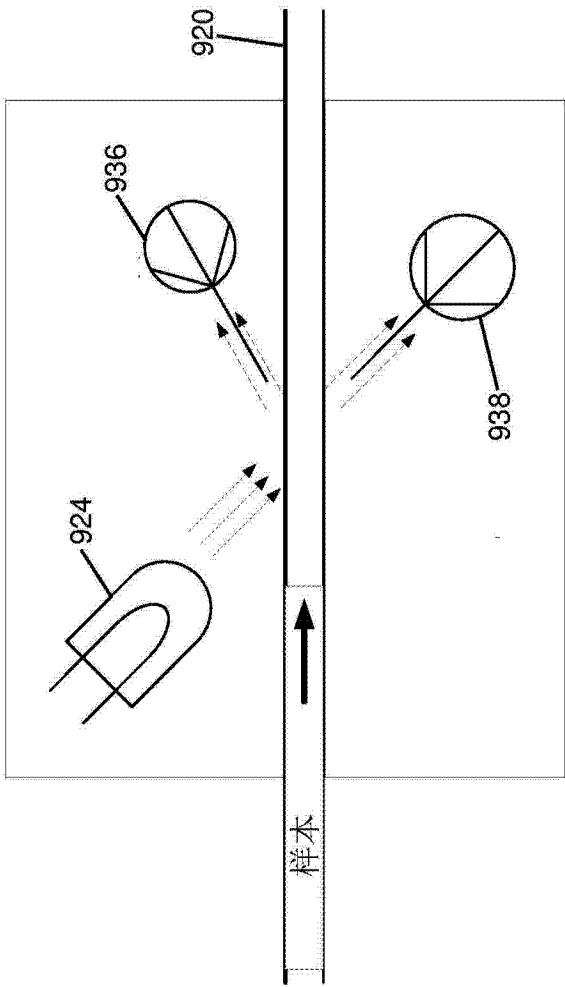


图 38E

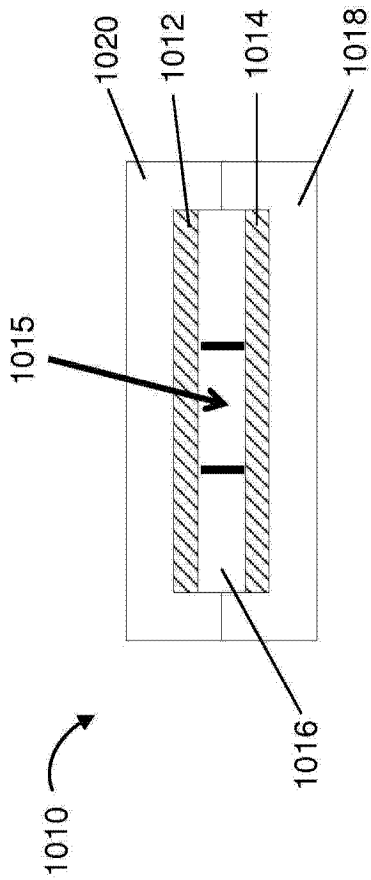


图 39A

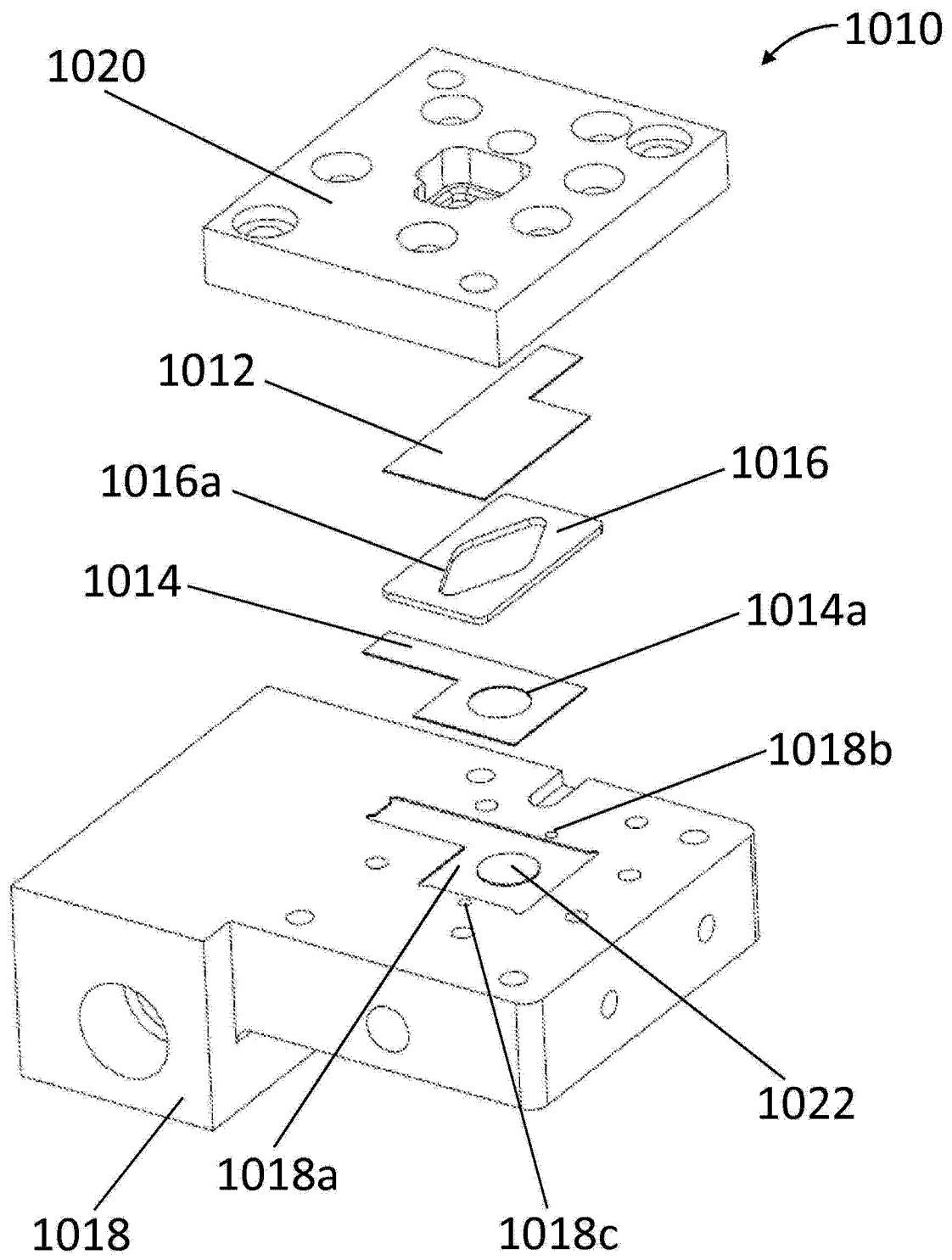


图 39B

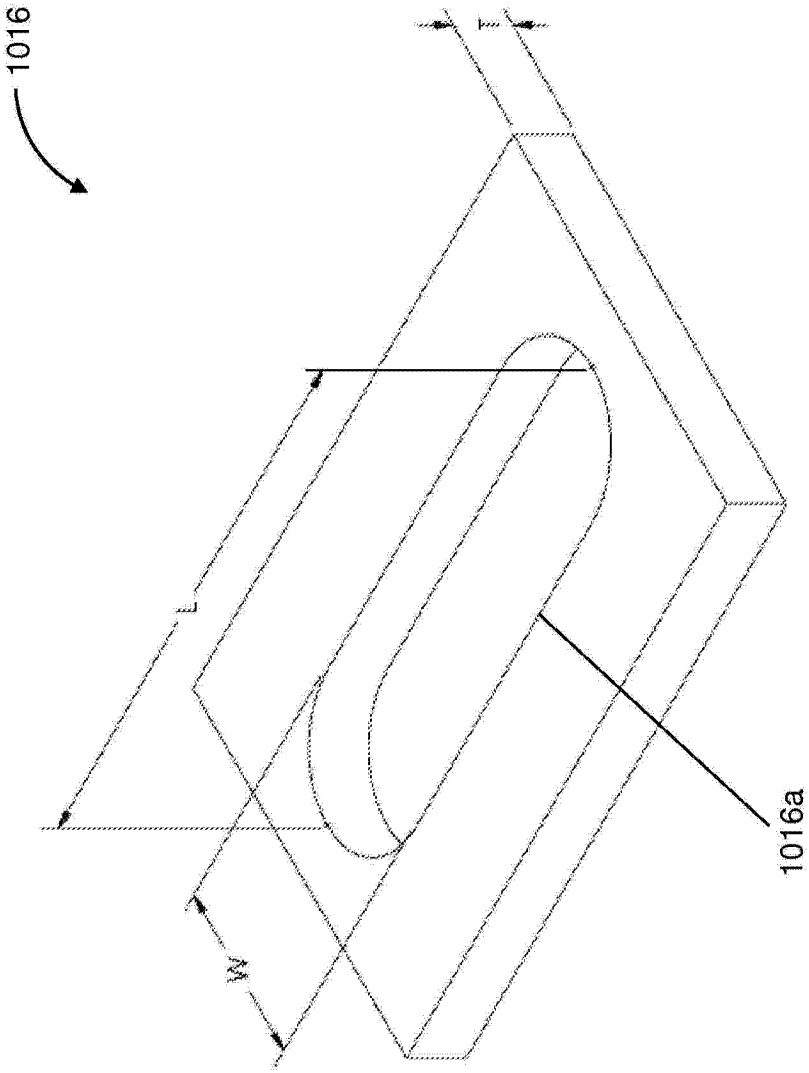


图 39F

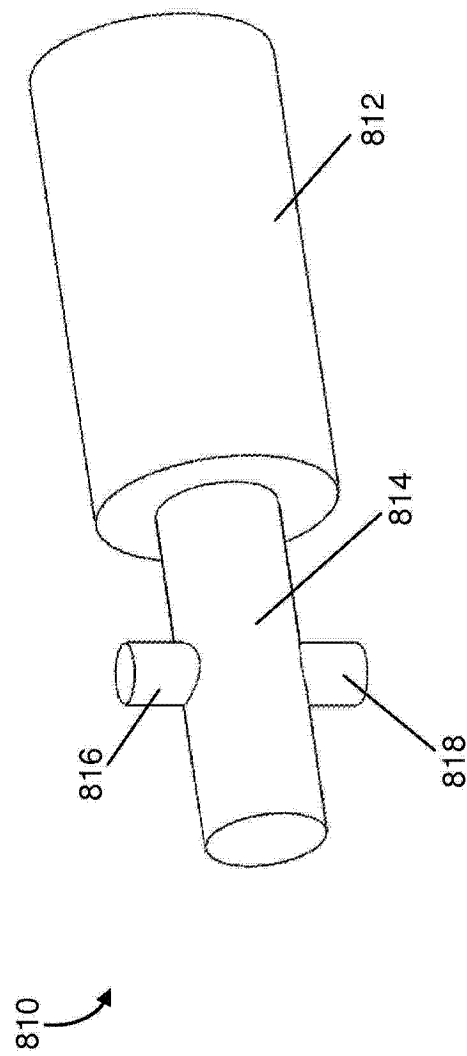


图 40

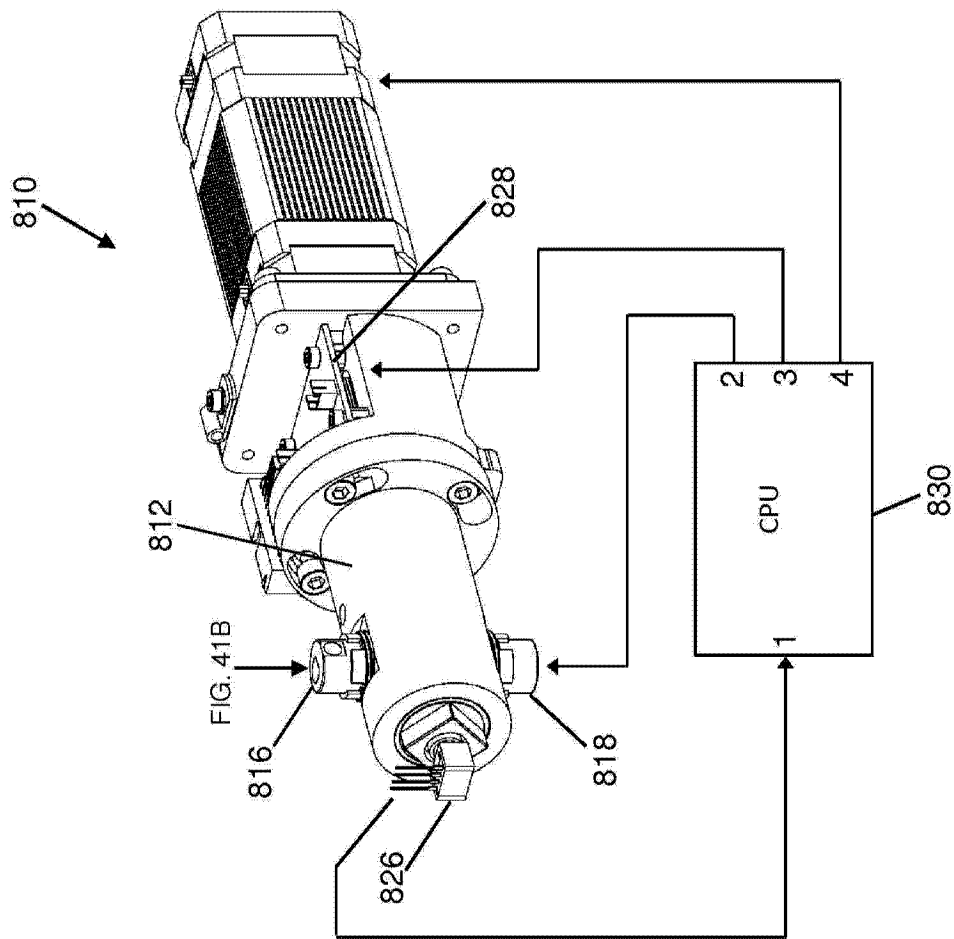


图 41A

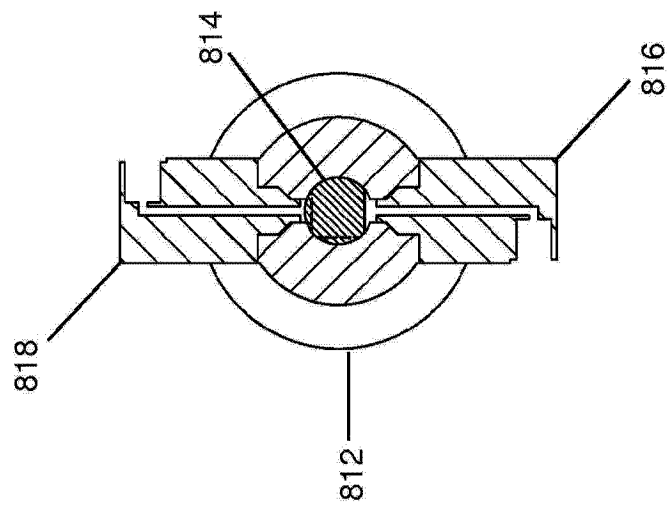


图 41B

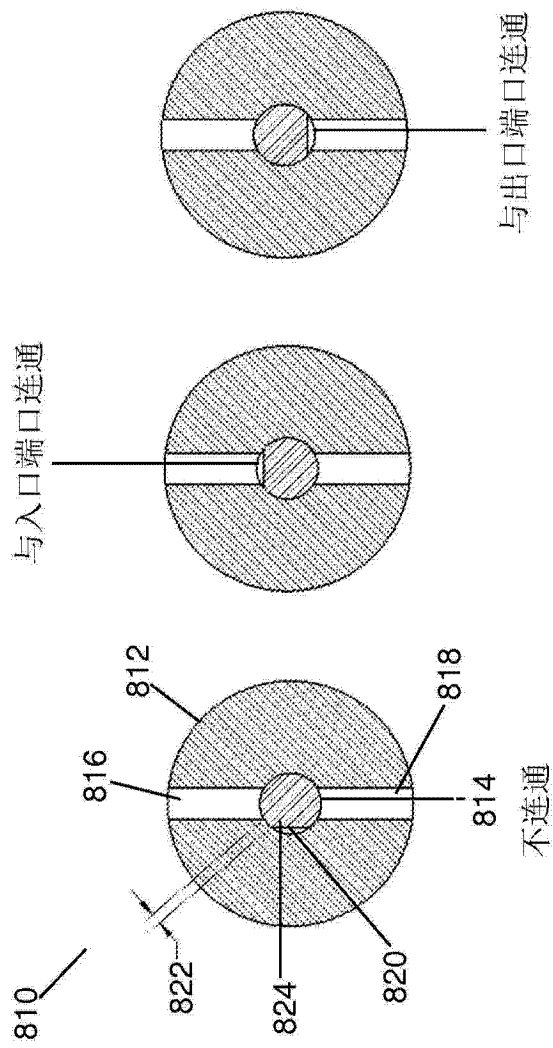


图 41C

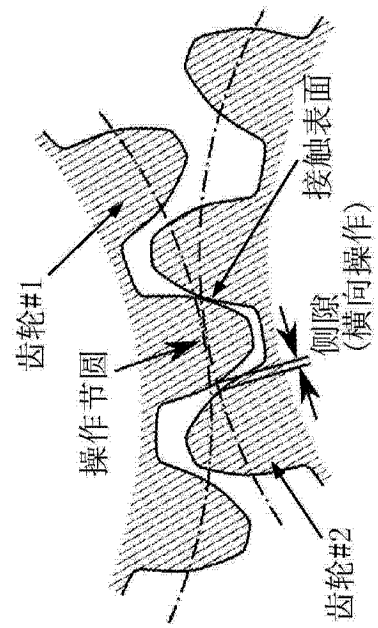


图 42

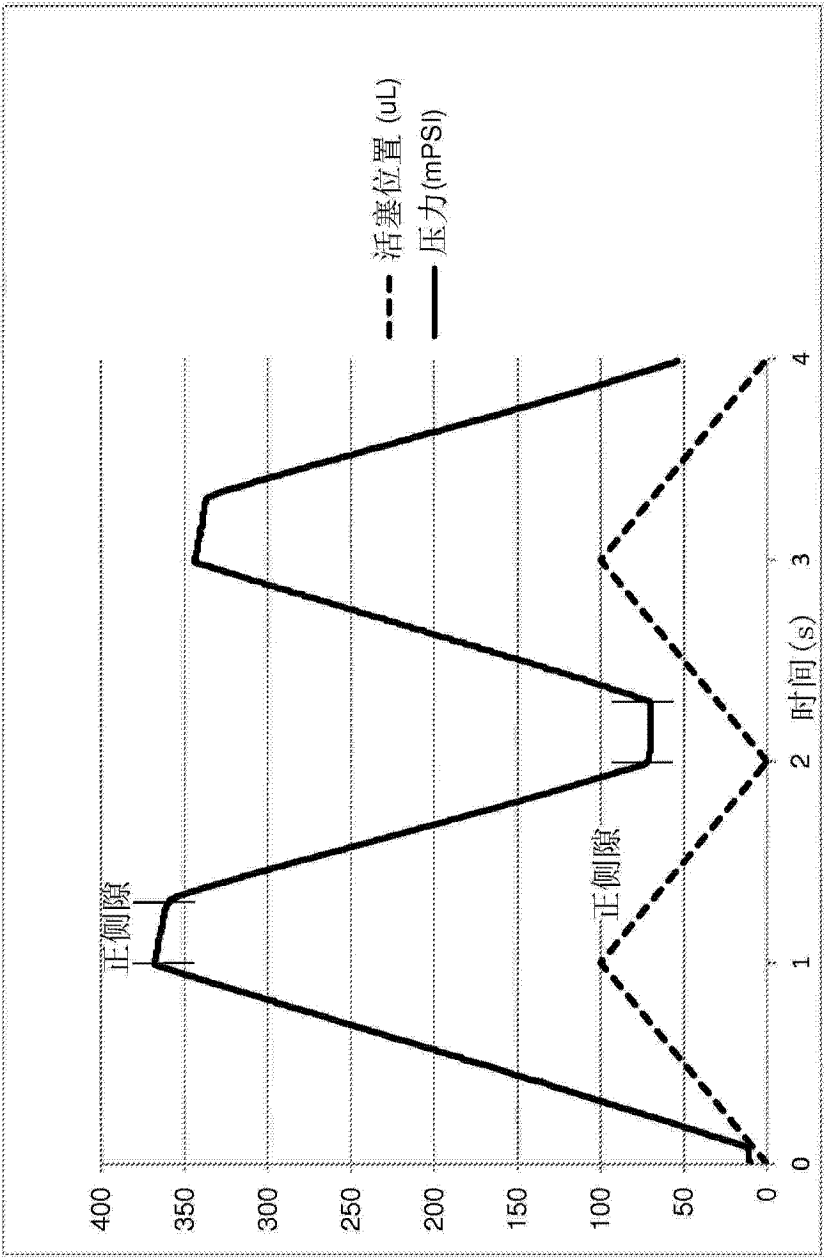


图 43A

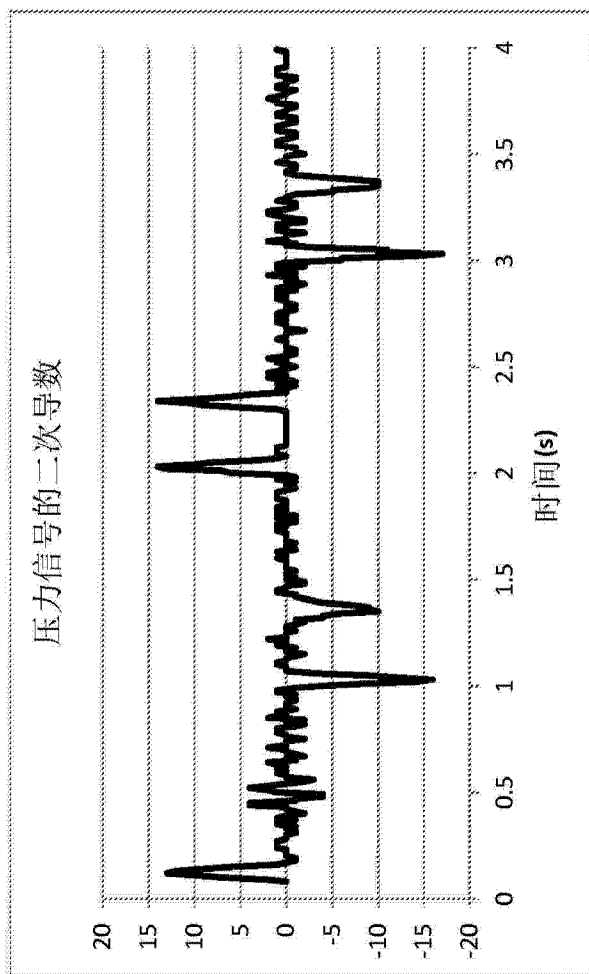


图 43B

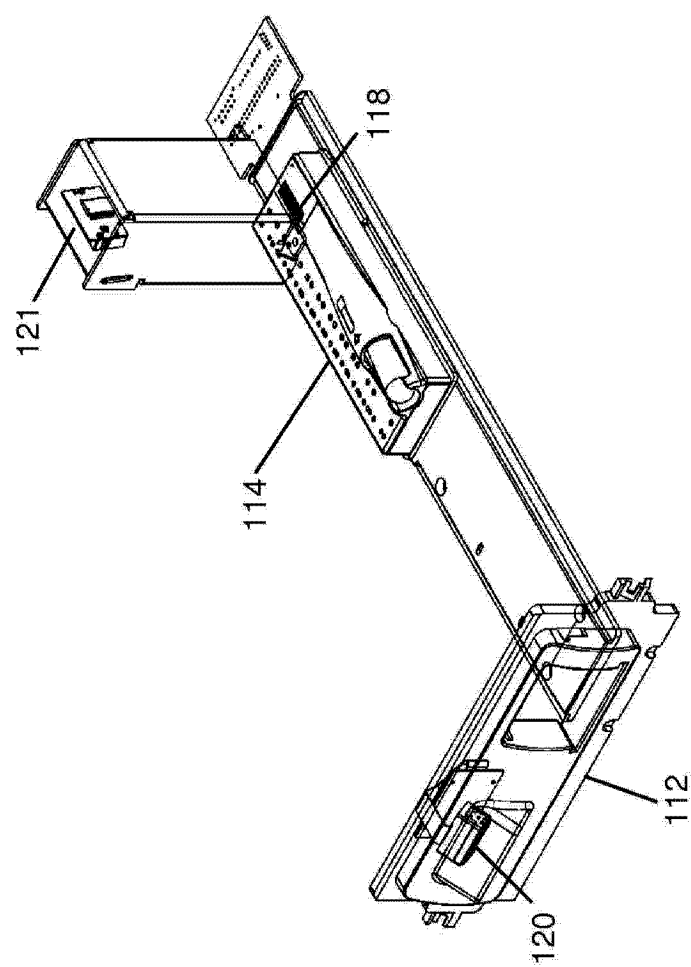


图 44

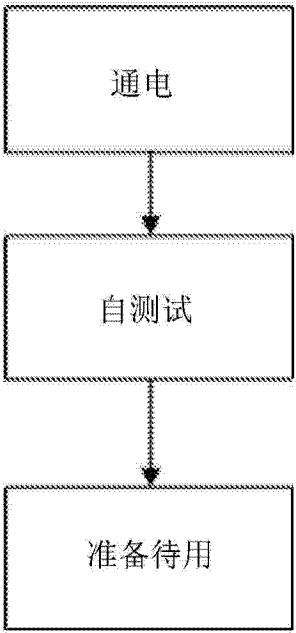


图 45

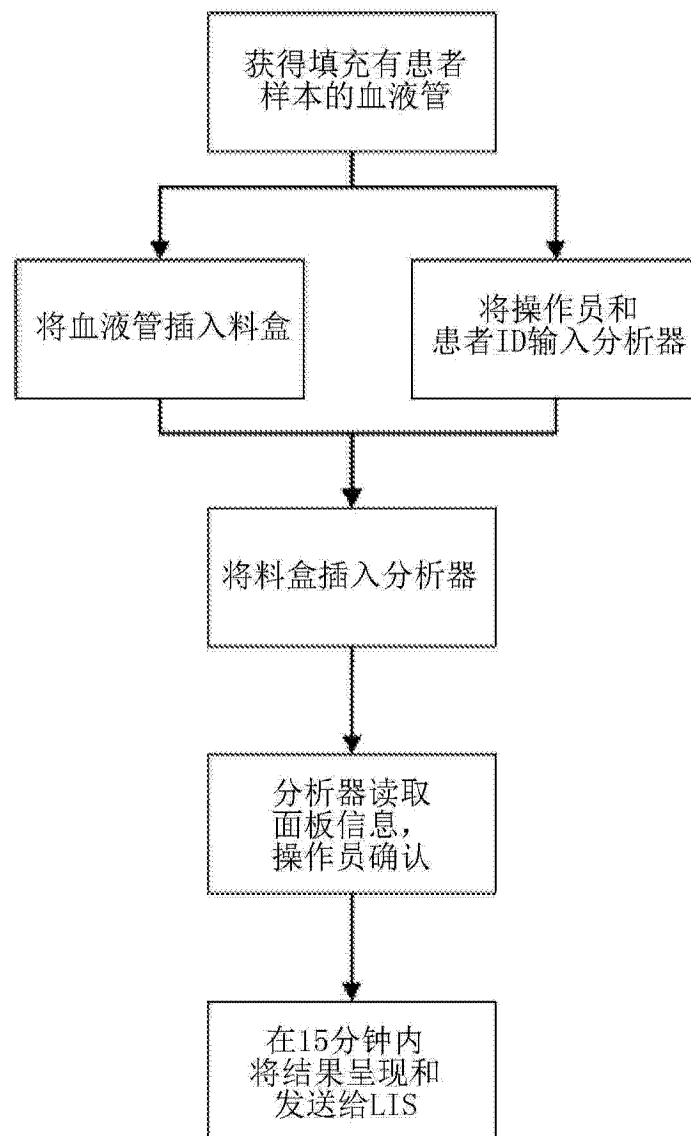


图 46A

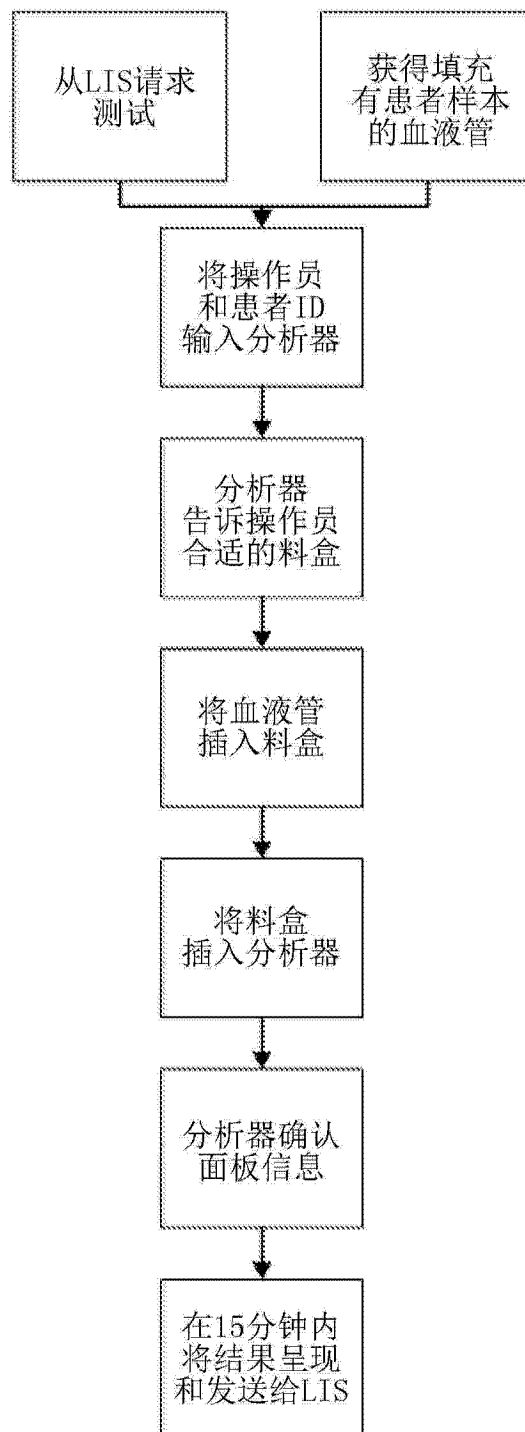


图 46B

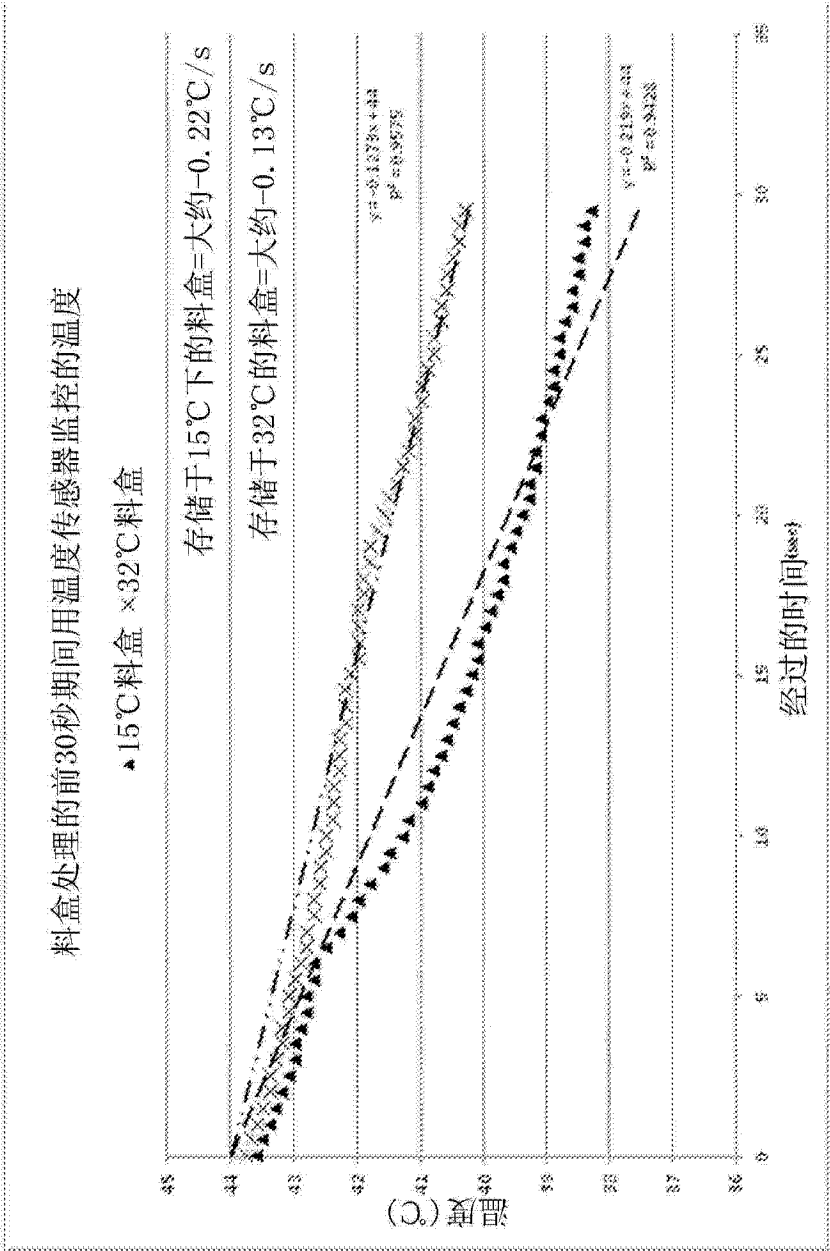


图 47

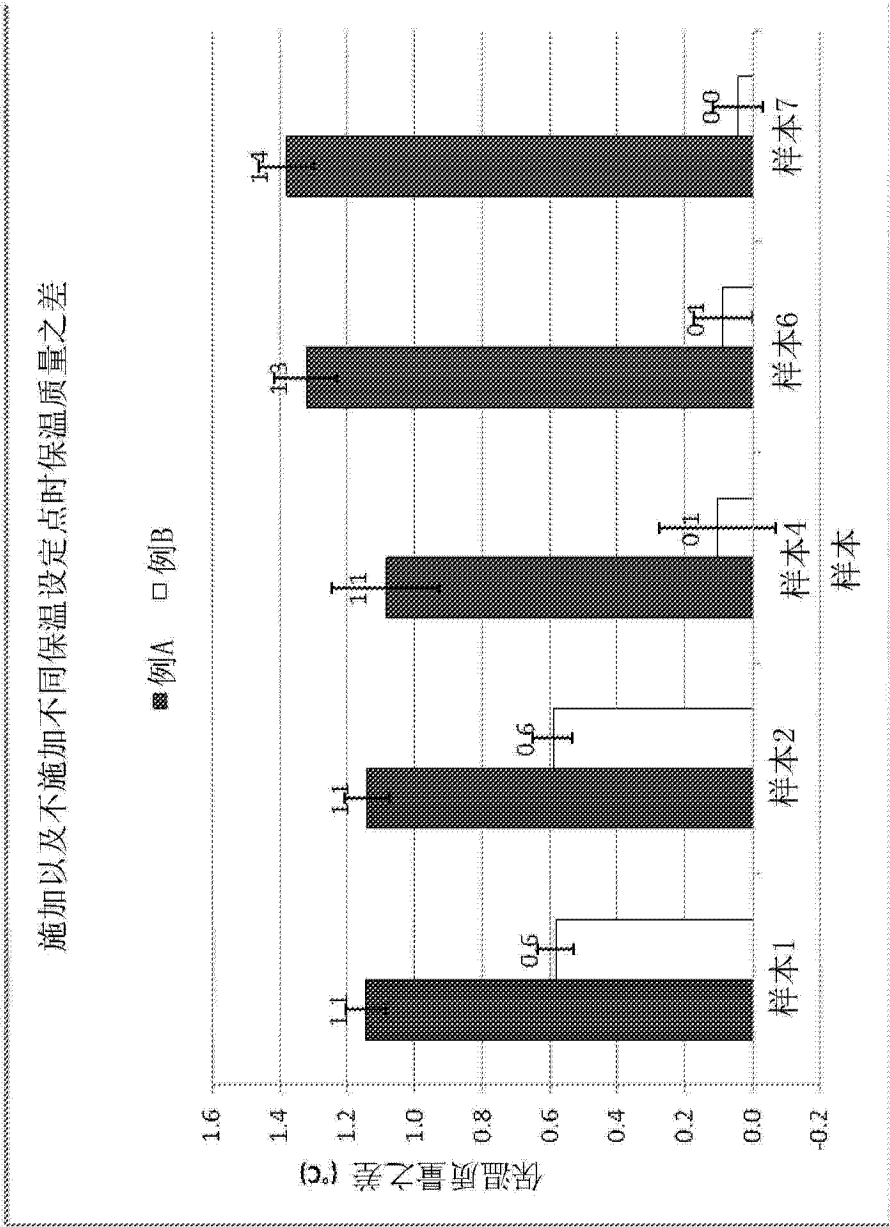


图 48

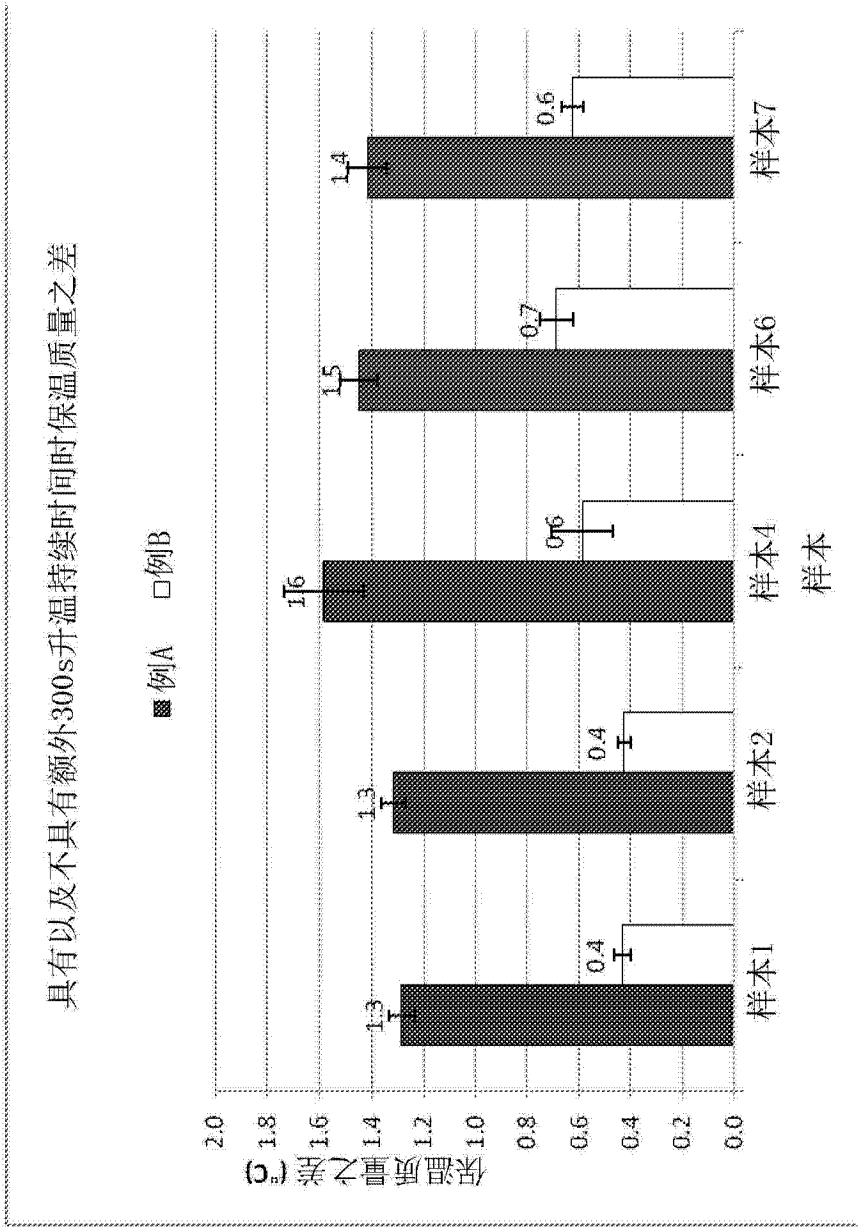


图 49