



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105163661 B

(45)授权公告日 2019.01.22

(21)申请号 201480025154.4

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105163661 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(30)优先权数据
13/844,334 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/029162 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/144660 EN 2014.09.18

(73)专利权人 纳诺米克斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 布拉德利·N·约翰逊 杨芮明
甘尚·A·乔希 拉伊·R·拉特基
加勒特·格吕纳
谢尔盖·斯卡尔乌波

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 沈锦华

(51)Int.Cl.
A61B 5/145(2006.01)
A61B 5/157(2006.01)

审查员 王传利

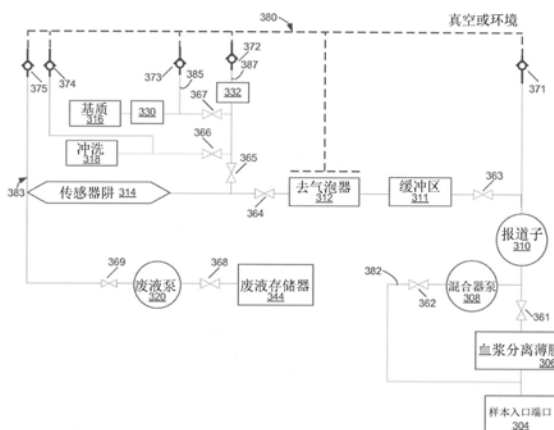
权利要求书3页 说明书28页 附图36页

(54)发明名称

护理点传感器系统

(57)摘要

提供包含便携式读取器及用后可弃卡盒的护理点传感器系统以用于接收并分析样本。卡盒可装备有一或多个传感器通道,其各自含有一或多个传感器。在向卡盒提供样本之后,可将所述卡盒插入到读取器中,所述读取器可与所述卡盒交互以执行卡盒上感测且接收指示一或多个靶在所述样本中的存在及/或量的信号。卡盒的实例可包含心脏测试板、败血症测试板及类似物。在一些实施例中,相同传感器硬件可经配置以用于在不同时帧处执行的对不同靶的多个测量。本文中还提供新颖的卡盒上固体及液体试剂存储及递送机构。



1. 一种用于感测样本中的一或多种分析物的卡盒,所述卡盒包括:
样本入口腔,其用于接收样本;
试剂腔,其经配置以存储固相试剂;
混合回路,其连接到所述样本入口腔且包括混合腔及所述试剂腔;
至少两个传感器;
检测通道,其提供在所述至少两个传感器上的流动路径,
其中所述卡盒经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。
2. 根据权利要求1所述的卡盒,其进一步包括去气泡通道,所述去气泡通道安置在所述试剂腔与所述检测通道之间,且经配置以排出所述样本中的气泡。
3. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其进一步包括含有液体试剂的一或多个可刺穿隔间。
4. 根据权利要求3所述的卡盒,其进一步包括经配置以刺穿所述可刺穿隔间的刺穿机构。
5. 根据权利要求4所述的卡盒,其中所述刺穿机构经配置以气动致动。
6. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其进一步包括经配置以加热所述检测通道的丝网印刷加热器。
7. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其进一步包括丝网印刷热电偶。
8. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其中所述卡盒经配置以仅从读取器接收气动输入及电输入。
9. 根据权利要求2所述的卡盒,其中所述混合回路包括所述去气泡通道。
10. 根据权利要求2所述的卡盒,其中所述去气泡通道在所述混合回路外部。
11. 根据权利要求10所述的卡盒,其进一步包括在所述试剂腔与所述去气泡通道之间的缓冲区。
12. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其进一步包括微流体层,所述微流体层包括所述试剂腔、混合腔及所述检测通道。
13. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其进一步包括感测组合件,所述感测组合件包含丝网印刷电极,所述至少两个传感器包含所述丝网印刷电极。
14. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其进一步包括血浆过滤薄膜。
15. 根据权利要求14所述的卡盒,其进一步包括连接到所述血浆过滤薄膜的真空管线。
16. 根据权利要求2所述的卡盒,其中所述去气泡通道由疏水薄膜覆盖。
17. 根据权利要求1或2所述的卡盒,其中所述卡盒内的所有液体移动是气动致动的。
18. 根据权利要求16所述的卡盒,其进一步包括连接到所述疏水薄膜的多个流体止挡件。
19. 一种电化学传感器组合件,其包括:
卡盒,其包括样本入口端口、一或多个固体试剂隔间、一或多个液体试剂隔间及传感器阱,所述传感器阱包含经配置以检测所述样本中的生物分子的至少两个传感器;以及
读取器,其经配置以接纳所述卡盒,所述读取器经配置以将多个气动输入提供到所述卡盒且从所述卡盒接收指示样本中的两个或两个以上靶分析物的检测信息的电信号;
其中所述卡盒经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

20. 根据权利要求19所述的电化学传感器组合件,其中所述卡盒中的流体移动是经由所述多个气动输入气动致动的。

21. 根据权利要求19或20所述的电化学传感器组合件,其中所述读取器经配置以供应设定水平 P_v 下的真空及设定水平 P_p 下的压力,其中 P_p 大于 P_v 。

22. 根据权利要求21所述的电化学传感器组合件,其中读取器包括单电机单头泵、所述泵的第一侧上的第一止回阀及所述泵的第二侧上的第二止回阀,所述第一止回阀具有启开压力 P_v 且所述第二止回阀具有启开压力 P_p 。

23. 一种经配置以接纳卡盒的读取器,其包括:

气动组合件,其经配置以将设定水平 P_v 下的真空及设定水平 P_p 下的压力供应到所述卡盒,其中 P_p 大于 P_v ;以及

检测组合件,其经配置以从所述卡盒接收电信号信息;

其中所述卡盒包含至少两个传感器,且经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

24. 根据权利要求23所述的读取器,其中所述气动组合件包括单电机单头泵、所述泵的第一侧上的第一止回阀及所述泵的第二侧上的第二止回阀,所述第一止回阀具有启开压力 P_v 且所述第二止回阀具有启开压力 P_p 。

25. 根据权利要求23或24所述的读取器,其中所述读取器经配置以识别与所述卡盒相关联的至少两个测定,且施加第一及第二测量电压,所述第一测量电压与第一测定相关联且所述第二测量电压与第二测定相关联,其中所述第二测量电压在所述第一测量电压之后施加。

26. 根据权利要求25所述的读取器,其中所述第一及第二测量电压施加到所述卡盒上的相同电极。

27. 根据权利要求23或24所述的读取器,其中所述读取器经配置以检测气泡在所述卡盒上的电极上的存在。

28. 一种用于感测生物样本中的第一及第二靶分析物的卡盒,其包括:

第一工作电极,其涂敷有经配置以与第一靶分析物反应以直接或间接地产生第一电化学信号的一或多种酶;

第二工作电极,其具有附接到其的捕获物类,所述捕获物类经配置以捕获所述第二靶分析物以直接或间接地产生第二电化学信号,

其中所述卡盒为单样本、单次使用、用后可弃卡盒;

其中所述卡盒经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

29. 一种检测样本中的两种或两种以上分析物的方法,其包括:

使用读取器接纳包含所述样本的卡盒;

将所述样本递送到样本阱;

将第一测量电压施加到所述卡盒上的至少两个传感器;

测量来自所述至少两个传感器中的一者的第一电化学信号;

基于所述第一电化学信号确定第一靶物类在所述样本中的存在、缺乏或量;

将第二测量电压施加到所述卡盒上的至少两个传感器;

测量来自所述至少两个传感器中的一者的第二电化学信号;以及

基于所述第二电化学信号确定第二靶物类在所述样本中的存在、缺乏或量；
其中所述卡盒经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中将所述样本递送到所述样本阱包括将真空施加到样本端口。

31. 一种读取器, 其经配置以检测卡盒的传感器上的气泡, 所述读取器包括:

接口, 其用于接纳所述卡盒;

计算机可读媒体, 其包含用于执行以下操作的指令:

测量所述卡盒上的传感器阱的阻抗;

确定等效电路的串联电阻 R_s 及串联电容 C_s ;

确定串联电阻 R_s 与所述串联电容 C_s 之间的关系是否满足指定准则; 且

基于所述关系的所述确定, 确定是否检测到气泡;

其中所述卡盒包含至少两个传感器, 且经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

32. 一种化学传感器卡盒, 所述卡盒包括:

卡盒外壳;

袋状物, 其含有安置在所述外壳的第一位置中的液体试剂;

可气动致动刺穿机构, 其安置在所述外壳中,

所述可气动致动刺穿机构包含安置在具有到所述第一位置上的开口的穴中的大钉;

其中所述卡盒包含至少两个传感器, 且经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

33. 根据权利要求32所述的化学传感器卡盒, 其中所述刺穿机构包含可变形薄膜, 所述可变形薄膜经配置以在气动致动所述机构时推动所述大钉朝向所述袋状物。

34. 根据权利要求32所述的化学传感器卡盒, 其中所述刺穿机构包含经配置以将所述袋状物抽吸到所述大钉上的真空管线。

35. 一种用于感测样本中的一或多种分析物的卡盒, 所述卡盒包括:

样本入口端口, 其经配置以接收样本;

传感器阱, 其包含至少两个传感器; 以及

去气泡通道, 其安置在试剂腔与所述传感器阱之间且经配置以排出所述样本中的气泡;

其中所述卡盒经配置以对单个样本执行电化学非免疫酶感测及电化学免疫测定感测。

护理点传感器系统

[0001] 优先权主张

[0002] 本申请案主张2013年3月15日申请的标题为“护理点传感器系统 (POINT OF CARE SENSOR SYSTEMS)”的第13/844,334号美国专利申请案的优先权,所述美国专利申请案特此出于所有目的以全文引用方式并入本文中。

背景技术

[0003] 体外诊断 (IVD) 测试正越来越多地用于现代医疗保健中。使用分析从患者抽取的标本的装置执行这些测试。不同于体内诊断测试,IVD测试通常在活体之外的受控环境中执行。可从受试者取得血液及组织标本以识别关于生理或病理状态的信息。IVD测试的实例可包含针对葡萄糖、肝酶、电解质的测试及针对非法药物及合法药物的测试。

[0004] 常规IVD设备可为复杂、需要专门培训且沉重的。因而,一般在医院病理实验室中进行这些测试。IVD设备通常不适于由医疗专业人员(例如,在应急响应期间)及患者自身在诊所中使用或现场使用。常规IVD设备的护理点使用受到限制。

发明内容

[0005] 提供护理点传感器系统,其包含便携式读取器及用于接收且分析样本的用后可弃卡盒。卡盒可装备有一或多个传感器通道,其各自含有一或多个传感器。在将样本提供到卡盒之后,可将卡盒插入到读取器中,所述读取器可与卡盒交互以执行卡盒上感测且接收指示一或多个靶在样本中的存在及/或量的信号。卡盒的实例可包含心脏测试板、败血症测试板及类似物。在一些实施例中,同一传感器硬件可经配置以用于在不同时帧处执行的对不同靶的多个测量。在本文中还提供新颖的卡盒上试剂存储及递送机构。举例来说,样本可与一或多个冻干试剂(例如,冻干报道子,其可被提供为卡盒的部分)混合。本文中的描述的方面包含提供冻干试剂在样本中的溶解及混合从而确保可重复且精确的测量的卡盒、系统及方法。液体试剂(例如,洗涤液或底液(substrate liquid))也可在密封包中提供为卡盒的部分。包可在操作期间被穿孔,其中将试剂递送到传感器通道或另一位置。在一些实施例中,可提供气泡移除及检测机构来增大传感器可靠性及再现性。在一些实施例中,系统可包含经配置以将传感器通道维持在所要温度下的低热质量丝网印刷加热器。

[0006] 本发明的一个方面涉及用于感测样本中的分析物的卡盒。卡盒可包含用于接收样本的样本入口腔及经配置以检测样本中的分析物的一或多个传感器。卡盒可进一步包含固相试剂腔及/或含有液体试剂的可刺穿隔间。在一些实施方案中,卡盒可进一步包含混合回路,其连接到样本入口腔且包括混合腔及固相试剂腔。在一些实施方案中,卡盒可进一步包含去气泡通道,其安置在样本入口腔与检测通道之间且经配置以排出样本中的气泡。去气泡通道可或可不为混合回路的一部分。在一些实施方案中,缓冲区可安置在固相试剂腔与去气泡通道之间。缓冲区可为混合回路的一部分。去气泡通道可由疏水薄膜覆盖。

[0007] 卡盒可任选地包含血浆过滤器以对全血样本进行过滤。真空管线可连接到血浆过滤器。在其中卡盒包含可刺穿隔间的一些实施方案中,卡盒可进一步包含刺穿机构,其经配

置以刺穿可刺穿隔间。刺穿机构可被气动致动。在一些实施方案中,卡盒可进一步包含丝网印刷加热器,其经配置以加热检测通道。卡盒可进一步包含丝网印刷热电偶,其经配置以提供检测通道的温度反馈。卡盒可进一步包含感测组合件,其包含丝网印刷电极。一或多个传感器可包含两个或两个以上丝网印刷电极。卡盒可经配置对单个样本执行电化学酶感测及电化学酶联免疫吸附测定(ELISA)感测。卡盒可经配置以对单个样本执行基于非捕获的电化学感测及基于捕获的电化学感测。

[0008] 卡盒可经配置以在没有机械致动或输入的情况下仅从读取器接收气动输入及电输入。卡盒内的所有液体移动可经气动致动。卡盒可进一步包含微流体层。微流体层可为多层层压结构。在一些实施方案中,其可包含单片薄膜。微流体层可包含固相试剂腔、混合腔、去气泡通道、缓冲区及检测通道中的任何者。在一些实施方案中,卡盒可包含连接到疏水薄膜的多个流体止挡件。在一些实施方案中,卡盒可包含一或多个隔膜阀。流体止挡件及/或隔膜阀可为微流体层的一部分。

[0009] 本发明的另一方面涉及一种电化学传感器组合件,其包含卡盒及经配置以接纳卡盒的读取器,读取器经配置以将多个气动输入提供到卡盒且从卡盒接收指示样本中的两种或两种以上分析物的检测信息的电信号。卡盒可包含:样本入口端口;一或多个固体试剂隔间;一或多个液体试剂隔间;及传感器阱,其包含经配置以检测样本中的生物分子的两个或两个以上传感器。卡盒中的流体移动可经由多个气动输入气动致动。在一些实施方案中,读取器可经配置以供应设定水平 P_v 下的真空及设定水平 P_p 下的压力,其中 P_p 大于 P_v 。读取器可包含单电机单头泵、泵的第一侧上的第一止回阀及泵的第二侧上的第二止回阀,第一止回阀具有启开压力 P_v 且第二止回阀具有启开压力 P_p 。

[0010] 本发明的另一方面涉及经配置以接纳卡盒的读取器,读取器包含气动组合件,其经配置以将设定水平 P_v 下的真空及设定水平 P_p 下的压力供应到卡盒,其中 P_p 大于 P_v 。读取器还可包含检测组合件,其经配置以从卡盒接收电信号信息。气动组合件可包含单电机单头泵、泵的第一侧上的第一止回阀及泵的第二侧上的第二止回阀,第一止回阀具有启开压力 P_v 且第二止回阀具有启开压力 P_p 。在一些实施方案中,读取器可经配置以识别与卡盒相关联的至少两个测定,且施加第一及第二测量电压,第一测量电压与第一测定相关联且第二测量电压与第二测定相关联,其中第二测量电压在第一测量电压之后施加。可将第一及第二测量电压施加到卡盒上的相同或不同电极。读取器可经配置以检测气泡在卡盒上的电极上的存在。

[0011] 本发明的另一方面涉及用于感测生物样本中的第一及第二靶分析物的卡盒,其包含:第一工作电极,其涂敷有经配置以与第一靶分析物反应以直接或间接产生第一电化学信号的一或多种酶;及第二工作电极,其具有附接到其的捕获物类,捕获物类经配置以捕获第二靶分析物以直接或间接产生第二电化学信号,其中卡盒为单样本、单次使用、用后可弃卡盒。

[0012] 本发明的另一方面涉及检测样本中的两种或两种以上分析物的方法,所述方法包含:使用读取器接纳包含样本的卡盒;将样本递送到卡盒上的样本阱;将第一测量电压施加到卡盒上的一或多个传感器;测量来自一或多个传感器中的一者的第一电化学信号;基于第一电化学信号确定第一靶物类在样本中的存在、不存在或量;将第二测量电压施加到卡盒上的一或多个传感器;测量来自一或多个传感器中的一者的第二电化学信号;及基于第

二电化学信号确定第二靶物类在样本中的存在、不存在或量。

[0013] 本发明的另一方面涉及一种经配置以检测卡盒的传感器上的气泡的读取器,读取器包含:接口,其用于接纳卡盒;计算机可读媒体,其包含用于进行以下操作的指令:测量卡盒上的传感器阱的阻抗;确定等效电路的串联电阻 R_s 及串联电容 C_s ;确定串联电阻 R_s 与串联电容 C_s 之间的关系是否满足特定准则;及基于关系的确定来确定是否检测到气泡。

[0014] 本发明的另一方面涉及一种化学传感器卡盒,其包含:卡盒外壳;袋状物,其含有安置在外壳的第一位置中的液体试剂;可气动致动刺穿机构,其安置在外壳中;所述可气动致动刺穿机构包含大钉,所述大钉安置在具有到第一位置上的开口的穴中。在一些实施方案中,刺穿机构包含可变形薄膜,其经配置以在气动致动所述机构时推动大钉朝向袋状物。在一些实施方案中,刺穿机构包含真空管线,其经配置以将袋状物抽吸到大钉上。

[0015] 本发明的另一方面涉及一种用于感测样本中的一或多种分析物的卡盒,其包含:样本入口端口,其经配置以接收样本;传感器阱,其包含一或多个传感器;及去气泡通道,其安置在试剂腔与传感器阱之间且经配置以排出样本中的气泡。

[0016] 可与本文中描述的方法及装置一起使用的样本的实例包含血液、尿液、唾液、脑脊液及乳液。下文参考图示进一步描述这些及其它方面。

附图说明

[0017] 图1A为展示包含读取器及可插入到读取器中的卡盒的护理点系统的实例的简化示意图的实例。

[0018] 图1B到1D展示可使用本文中描述的系统实施的电化学ELISA及酶测定的实例过程流程。

[0019] 图2A为根据某些实施例的卡盒的分解图的示意表示的实例。

[0020] 图2B到2E为卡盒的微流体层的示意表示的实例。

[0021] 图3为用于样本过滤、与报道子混合及分析的卡盒框图的实例。

[0022] 图4A到4H为多层微流体层的层的实例的简化图式。

[0023] 图5A到5C为可根据各种实施方案使用的隔膜阀的实例的示意图式。

[0024] 图6A到6E为根据各种实施方案的气动破裂机构的实例的示意图式。

[0025] 图7A及7C为根据各种实施方案的感测组合件的实例的示意说明。

[0026] 图7B为根据各种实施方案的丝网印刷加热器的实例的示意说明。

[0027] 图7D为根据各种实施方案的导电迹线及碳电极连接件的实例的示意说明。

[0028] 图8A提供根据各种实施例的用于测定及对照的电极的布置的实例。

[0029] 图8B展示根据各种实施方案的在用于酶测定且用于免疫测定的阳性对照的传感器的工作电极处的材料层的实例。

[0030] 图9A展示根据各种实施例的气动系统的框图。

[0031] 图9B展示包含稳压器的用于电化学测试的系统的示意实例。

[0032] 图10A为说明电化学感测的方法的实例中的操作的流程图。

[0033] 图10B为说明传感器阱中的气泡检测的方法的实例中的操作的流程图。

[0034] 图11A到11C展示操作期间的传感器电流、读取器压力及真空,及传感器温度以及加热器工作循环的实例。

[0035] 图12A展示可根据一些实施方案使用的读取器及卡盒系统的实例的框图。

[0036] 图12B及12C展示图12A的元件及这些元件之间的各种可能互连件的一些实施方案的实例的框图。

具体实施方式

[0037] 在以下描述中,陈述许多特定细节以提供对所呈现的概念的透彻理解。可在没有这些特定细节中的一些或所有的情况下实践所呈现的概念。在其它例子中,未详细描述众所周知的过程操作以免不必要地模糊所描述的概念。虽然将结合特定实施例描述一些概念,但将理解,这些实施例不希望为限制性。

[0038] 在患者护理的位点处或附近执行护理点测试。推动此方法的概念为方便且快速地对患者进行测试。这提高了患者及医疗专业人员更迅速地接收结果且做出更快速的临床管理决策的可能性。护理点测试的一些实例包含血糖测试、血液气体及电解质分析、快速凝结测试、快速心脏标记物诊断、快速尿液标记物诊断、药物滥用筛查、尿试纸条测试、妊娠测试、大便潜血分析、食品病原菌筛查、血红蛋白诊断、传染病测试及胆固醇筛查。

[0039] 可使用便携式仪器及/或测试套件完成护理点测试。通常使用小型台式分析仪或其它固定设备,这是因为便携式装置不可用于许多类型的测试。护理点测试的目的是在患者的位置处或附近迅速收集标本并获得结果,使得可在患者离开或病情恶化之前按需要调整治疗计划。护理点测试仪器可允许更迅速的决策及分诊、减少操作时间、降低高依赖性、手术后护理时间、减少急诊室时间、减少门诊病人去诊所的次数、减少所要求的医院病床的数目及确保专家时间的最佳使用。

[0040] 本文中描述的用于护理点测试的便携式仪器相对简单,可适应于各种医疗专业人员、非专业管理人员及甚至患者。所述便携式仪器足够坚固且可经受运输、温度变化、机械应力及通常与便携式装置相关联的其它环境冲击。举例来说,在一些实施方案中,本文中描述的便携式护理点测试仪器可用于移动应急交通工具(例如,救护车、直升机)、军事任务及其它类似环境。此外,在一些实施方案中,一个便携式仪器支持多种测试。由于许多护理点环境无法支持多个仪器,所以这可为有利的。在一些实施方案中,便携式护理点测试仪器经配置以提供快速响应且对单个样本执行多个并行测试。系统还以具有成本效益的方式提供精确测量。在一些实施方案中,本文中提供的系统允许在室温下稳定且具有高灵敏度的护理点测定。系统可提供与使用冷冻液体试剂的反应盘判读器(plate-reader)系统相同或比反应盘判读器系统更好的性能。

[0041] 本文中描述的方面包含卡盒上样本递送、试剂存储及递送、气泡检测及消除、温度控制以及在机械上坚固且简单的读取器。下文在护理点系统的实例的背景中描述这些方面及其它方面。图1A为展示护理点系统的100的实例的简化示意图,护理点系统100包含读取器102及插入在读取器102中的卡盒104。在使用中,将待分析的血液或其它流体放置在卡盒104中,接着将卡盒104放置在读取器102中。在一些实施方案中,仅通过施加压力及/或真空使样本及其它流体移动通过卡盒。这可避免使用机械螺线管及其它复杂非气动致动器。因此,读取器102可经配置以仅与卡盒104的小部分106接口连接(例如)以提供到传感器电极的电接口及真空及/或压力管线以移动流体及打开/关闭阀。如下文进一步描述,可将样本与报道子混合且将其递送到一或多个电化学传感器供分析。可通过读取器102读取并存储

来自电化学传感器的信号。在一些实施方案中,系统可用于执行酶联免疫吸附测定(ELISA)或检测液体样本中的物质的其它配体结合测定。在一些实施方案中,系统可用于执行酶测定,例如葡萄糖感测。

[0042] 读取器102可包含气动系统,气动系统包含用于将真空及压力提供到卡盒的一或多个泵以及用于控制测定并读取结果的软件及硬件。这些组件可容置在结实、抗冲击聚合物外壳内。读取器102可进一步包含接口108以连接到计算机系统。读取器102的用户接口特征可包含显示器103及键盘105。在一些实施方案中,读取器可经配置以(例如)被操作者单手持。在一些实施方案中,读取器可包含经配置以便容易在操作期间抓握的把手部分。读取器102的实例质量可为约500g到1200g,例如900g。读取器的实例体积可为约1000cm²到2500cm²,其中尺寸近似为5cm到25cm。在一个实例中,读取器可为约18cm x 13cm x 5cm。

[0043] 图1A还展示卡盒104的第一及第二侧104a及104b的接口部分106a及106b的实例。第一侧104a包含接口部分106a,其包含经配置以连接到读取器102中的气动管线且将真空、压力及/或环境提供到卡盒104的气动端口107。在图1A的实例中,描绘八个端口107,但根据特定实施方案可使用更少或更多的端口107。

[0044] 本文中描述的卡盒及读取器可用于各种测定类型及形态(modality),其包含但不限于,电化学酶联免疫吸附测定(ELISA)及酶测定(例如,针对葡萄糖或乳酸水平的测定)。如下文进一步描述,在一些实施方案中,可使用单个卡盒对单一样本执行针对多种分析物的多重测试。图1B及1C展示可使用本文中描述的系统实施的电化学ELISA及酶测定的实例过程流程。

[0045] 图1B为展示根据某些实施方案的使用全血样本的电化学夹心式ELISA测定中的某些操作的过程流程180。在接收样本之后,可在卡盒上执行图1B中的所有操作,其中读取器控制所有卡盒上操作。首先,在接收器中接纳包含全血样本的卡盒(框150)。在框150之前,可经由样本入口端口将全血样本转移到卡盒。在一些实施方案中,转移装置及/或接收样本的卡盒上端口或隔间经定大小以获得将提供某个血浆量的指定全血量。临床医生或其它用户开启读取器且将卡盒插入到读取器中。读取器可经配置以在插入卡盒时自动开启。在一些实施方案中,读取器可识别卡盒经设计以用于的测定的类型且要求用户确认这是所要测定。在读取器经设计以与不同类型的卡盒及/或样本一起工作的某些实施方案中,读取器可进一步识别卡盒及/或样本的类型并要求用户确认。接着,对全血进行过滤以形成血浆样本(框152)。待测定的一或多个靶物类可存在于血浆样本中。如下文进一步描述,在一些实施方案中,气动装置抽吸血浆通过过滤器。接着,样本与存储在卡盒上的报道子化合物混合(框154)。在实验室环境之外,热稳定报道子(或其它生物试剂)的存储及随后混合可为具有挑战性的。本文中描述的系统及方法的方面解决了这些挑战,从而提供精确的报道子及样本量。接着,从样本移除气泡且将样本移动到传感器阱(也称为传感器通道、检测通道或传感器腔)(框156)。在样本中存在气泡可显著影响测定精确度。本文中描述的系统及方法的方面通过减少或消除气泡来提供精确结果。还提供气泡检测及校准。接着,在传感器阱中的一或多个传感器上培养样本(框158)。这在传感器中的每一者上结合报道子-靶复合物以捕获物类。在某些实施方案中,提供包含纳米结构电极的电化学传感器。举例来说,基于碳纳米管(CNT)的电化学传感器可包含(例如)CNT的网络作为高表面积工作电极,且可提供高灵敏度检测。在一些实施方案中,纳米结构电极允许将相对小的样本及试剂量用于多个传感

器,从而促进卡盒上试剂存储及便携式读取器及护理点系统。接着,冲洗未结合物质(框160)。在某些实施方案中,在设定培养时间之后使存储在卡盒上的冲洗液体流过传感器阱。接着,使基质与结合报道子复合物反应以产生一或多个放大信号(框162)。报道子复合物的电化学还原产生与存在的靶的量成比例的电流,使得放大信号指示存在的靶的量。读取器测量电子信号,且在确认对照之后显示测定结果(164)。读取器可将电子信号转换成临床单位供显示。

[0046] 图1C为根据某些实施方案的展示使用样本的电化学酶测定中的某些操作的过程流程181。可如上文关于图1B描述那样执行框150及152。在将样本移动到传感器阱中之后,接着在传感器上使样本中的靶分析物与一或多种试剂(例如,一或多个酶及/或介体)反应,以产生指示存在的靶的量的电化学信号(157)。读取器测量电子信号,且在确认对照之后,显示测定结果(161)。读取器可将电子信号转换成临床单位供显示。不同于关于图1B描述的ELISA测定,酶测定一般不涉及与结合到传感器的捕获物类的结合反应。此外,如果执行,那么酶测定可按不同于上文描述的ELISA测定的时间尺度发生,使得框157中产生的电子信号在上文描述的框162中的电子信号之前产生。在一些实施方案中,卡盒经配置以用于酶测定及ELISA测定两者。根据各种实施方案,运行单个卡盒可涉及执行方法180及181中的仅一者或两者。如果执行酶测定及ELISA测定两者,那么其可在相同或平行的传感器阱中发生。

[0047] 虽然下文在电化学ELISA测定及/或电化学酶测定(例如,图1B及1C中描述的电化学ELISA测定及/或电化学酶测定)的背景中描述卡盒及读取器以及相关系统及方法的方面,但其不如此受限。举例来说,本文中描述的方面可在卡盒及其它微流体环境中实施,包含冻干报道子及其它生物试剂以及液体试剂的卡盒上存储。在另一实例中,本文中描述的方面可在在卡盒或其它微流体环境中混合固体化合物与液体时实施。在另一实例中,本文中描述的方面可与其它类型的测定或其它卡盒上过程的液体的卡盒上移动一起实施。在又一实例中,本文中描述的方面可经实施以用于卡盒上气泡检测及气泡移除。在另一实例中,本发明的方面可经实施以用于所存储液体的卡盒上释放及控制。本文中描述的方面可与其它类型的ELISA测定以及其它类型的电化学测定、非ELISA测定以及非电化学测定一起实施。举例来说,本文中描述的方面可在采用光学检测的酶测定中实施。举例来说,卡盒可经配置以用于电化学ELISA以及酶测定中采用的光学检测。此外,本发明的方面可在任何卡盒上或芯片上背景(包含生物芯片、芯片实验室及微流体细胞培养芯片环境)中实施。

[0048] 图2A为根据某些实施方案的卡盒200的示意表示。卡盒200的组件包含分别的顶板230及底板232、传感器组合件234、微流体层236、空气管线板238及试剂袋240。组件可布置在包含顶板230、底板232及空气管线板238的塑料体中,所述塑料体可由组装在一起的多个不同部件形成。每一部件可在卡盒200的制造期间个别地模制,接着组装这些部件。可在这些模制操作及/或组装操作期间形成卡盒200的组件。塑料体可为任何热稳定、化学惰性塑料。卡盒200的组件中的一些可由不同于塑料体202的材料制成。

[0049] 卡盒200可进一步包含微流体层236,其包含气动通道及微型阀及微流体通道及腔。下文参考图2A、2B及4A到4H进一步论述微流体层。空气管线板238提供从气动端口250到微流体层236上的气动通道的连接件(未展示)。空气管线板238可包含样本入口端口246及废液腔244。

[0050] 样本入口端口可包含开口及用于所提供样本的至少暂时性存储的储液器。样本的

实例包含全血、血浆及尿液。还可提供非生物样本,如水及乳液。可使用例如专用转移装置、毛细血管手指刺针、可从新泽西州的富兰克林湖(Franklin Lakes)的碧迪公司(Becton Dickinson(BD))购得的VACUTAINER™吸管、注射器、移液管或其它合适仪器将样本递送到样本入口端口中。根据各种实施方案,可从皮肤穿刺后直接递送样本或样本可在递送之前经受某种处理,例如血浆分离及/或添加一或多种添加剂。此外,样本不一定限于血液样本,而是可包含任何流体样本或包含在适于测定的流体中的样本,包含血清、尿液、唾液及脑脊液(CSF)。如果样本为血液样本,那么可将抗凝剂包含在VACUTAINER或其它收集仪器中,或可首先将样本从收集仪器转移到具有抗凝剂的转移装置。在一些实施方案中,卡盒200未预先装有抗凝剂。以此方式,卡盒200可经配置以与包含抗凝剂的收集装置以及不包含抗凝剂的收集装置一起使用。在某些其它实施方案中,卡盒200可包含抗凝剂。在许多实施方案中,无需在添加样本之前冷冻卡盒,这是因为其仅包含在护理点环境下稳定的试剂。

[0051] 图2B为微流体层236的示意表示。其展示微流体层236的各种隔间、通道、阀及其它组件。微流体层236为多层微流体层236,其中各种组件布置在多个不同层级中。因此,在图2B中重叠的通道及其它组件处在不同层中且可不相交或不相互流体连通。虽然下文进一步提供每一层的详细描述,但图2B提供卡盒上的微流体层236的各种组件的布置的实例。

[0052] 样本腔204可连接到样本管线206,样本管线206从样本入口端口204汲取样本且使其进入下文进一步描述的卡盒200的其它组件中。当最初将样本装入到入口端口204中时,样本管线206可处在相对于环境(即,样本入口端口的开口处的压力)有所降低的压力下。这个压力差从样本入口端口抽吸样本且使其进入样本管线206以递送到其它组件。这个压力差可取决于样本的粘性、样本管线206的大小、流率及其它流体动力学考虑因素。在某些实施方案中,这个压力差在约1psi与7psi之间,例如,在约3psi与5psi之间。如下文进一步描述,可使全血通过过滤器以分离且产生血浆样本。

[0053] 从样本管线206开始,样本流动到报道子腔208中。报道子腔208可包含用于与样本混合的一或多种报道子。这些报道子可以冻干形式提供,且可预安装在卡盒200中。报道子的实例包含冻干磷酸酶及过氧化物酶,例如碱性磷酸酶(AP)及辣根过氧化物酶(HRP)。呈小片或其它形式的冻干报道子化合物除报道子本身外还可含有其它必要成分(例如,糖类及赋形剂),这提出充分卡盒上混合的挑战。举例来说,一旦将冻干小片引入到样本中,其即可变成胶粘的、难以溶解的物质。如果以冻干小片形式提供报道子,那么可使样本流动经过此小片多次以确保报道子的充分溶解及与样本的混合。冻干报道子的使用可允许系统在室温下稳定,从而消除对冷冻的需要。在一些实施方案中,可使用磁性冻干小珠,其通过混合分离,如下文描述。

[0054] 报道子腔208还连接到混合器210及去气泡通道212。报道子腔208及混合器210为混合回路的一部分,所述混合回路允许使样本溶液在两个方向上流动通过报道子腔208,这可用于溶解提供在报道子腔208中的冻干小片。下文参考图3进一步详细描述此特征。在一些实施方案中,混合回路的尺寸足以允许流体在混合期间折叠。在一些实施方案中,系统使报道子与样本充分混合以将精确量的样本及报道子提供到传感器阱而无需声波降解法、涡流或用于溶解报道子的其它实验室方法。

[0055] 去气泡通道212通过使样本通过传递气体但不传递流体的一或多个疏水薄膜来使样本中的气体与液体分离。从液体样本移除气体增强了探针的灵敏度,且一般提高卡盒200

的性能。去气泡通道尺寸可经定大小使得流体的表面张力无法抵抗气泡的内压力,从而迫使气泡通过疏水薄膜排出。去气泡通道212的实例尺寸可为约1密耳。实例薄膜可具有0.1 μm 的孔隙度及1到5密耳的厚度。一或多个疏水薄膜可覆在去气泡通道上。

[0056] 根据各种实施方案,去气泡通道212可或不作为混合回路的一部分。在一些实施方案中,去气泡通道212为混合回路的一部分。这可防止困在腔(例如,混合腔208或报道子腔210)中的气泡减小用于血浆过滤的可用体积。在一些情形中,举例来说,腔大小的扩张(例如,当将样本移动到报道子腔210中时)可致使气泡形成。一起搅拌样本与报道子可产生泡沫,其中报道子调配物中的添加剂(例如,表面活性剂)使泡沫产生加剧。在去气泡通道212与混合器208之间发送样本的多个循环重复地使样本冲洗过报道子腔210,从而提供良好混合且自待发送到传感器通道214的样本减少或消除泡沫。根据各种实施方案,样本可在递送到传感器通道214之前完成对混合器208、报道子腔210及去气泡通道212的至少两次通过,例如,在三次通过与七次通过之间。

[0057] 在一些其它实施方案中,去气泡通道可在混合回路之外,其中在完成混合之后将样本发送到去气泡通道。在一些实施方案中,将缓冲区(未展示)安置在去气泡通道212与混合腔208之间,以防止流体样本在混合期间进入去气泡器212。这在下文关于图3予以进一步描述。在缓冲器与混合器208之间发送样本的多个循环重复地使样本冲洗过报道子腔210,从而提供良好混合且自待发送到传感器通道214的样本减小或消除泡沫。根据各种实施方案,样本可在递送到去气泡通道212及传感器通道214之前完成对混合器208、报道子腔210及缓冲器的至少两次通过,例如,在三次通过与七次通过之间。在一些实施方案中,卡盒可包含多个平行去气泡通道,例如,如果存在单独样本流,那么其中每一者将与不同固体试剂混合。

[0058] 如下文进一步描述,混合器208可包含通过弹性体薄膜分离的流体腔及气动移位腔。通过将真空及/或压力施加到气动移位腔来致动混合器208可在混合期间将样本泵送进出流体腔。

[0059] 在一些实施方案中,卡盒的组件(例如,腔及通道)经定大小以防止形成一个隔间中的气泡传递到另一隔间。在一些实施方案中,每一后续腔小于先前腔。在一些实施方案中,报道子腔的体积可约比去气泡通道的体积大1.5到3倍之间,而去气泡通道的体积可约比传感器腔的体积大1.5到3倍。举例来说,在一些实施方案中,报道子腔的体积可约比去气泡通道的体积的大两倍,而去气泡通道的体积可约比传感器腔的体积大两倍。

[0060] 混合器的流体腔的体积可大于或等于去气泡器及报道子腔的体积的组合,以允许样本在搅拌期间折叠。混合器208的流体腔可具有较深的轮廓(相对于去气泡通道及报道子腔)以减小占据面积且允许最优化混合。举例来说,混合器208的流体腔可具有比报道子腔210、去气泡通道212及连接这些组件的流体通道的标称通道高度中的一或多者大至少两倍的高度以增大湍流且减小占据面积。

[0061] 报道子腔210的大小可由冻干小片的大小或冻干粉末的数量驱动,其中混合器208的流体腔及去气泡通道212相应地定大小。小片的实例大小的直径可为约1到2毫米。在一些实施方案中,报道子腔210的大小可恰好足够大以容纳小片或其它量的报道子,使得报道子腔210在使用之前实质上填充有报道子。如上文提及,在一些实施方案中,混合回路不包含去气泡通道212。这可维持覆在去气泡通道212上的疏水薄膜的完整性,从而进一步提高去

气泡效率。上文描述的泡沫及气泡减少特征促进使用室温报道子系统,所述室温报道子系统具有至少与使用冷冻液体报道子的基于实验室的系统一样优秀的灵敏度。

[0062] 在一些其它实施方案中,混合器的流体腔及报道子腔可具有类似体积,而去气泡器具有较小体积,所述体积在每一阶段根据所要样本大小定大小。举例来说,对于35 μ L的血浆样本,混合器流体腔体积可为35 μ L,报道子腔体积可为34 μ L且去气泡器体积可为14 μ L。在一些实施方案中,具有在约25 μ L与30 μ L之间的体积的缓冲区通道可插入在报道子腔与去气泡器之间。

[0063] 参考图2A,卡盒200还包含待在测定期间释放的一或多个基质包及一或多个冲洗包。这些在图2A中在240处指示。在某些实施方案中,卡盒200包含一个基质包及一个冲洗包。用于过氧化物酶介导的电化学测定的基质的实例包含对苯二胺(PPD)及3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)。用于磷酸酶介导的电化学测定的基质的实例包含对-氨基苯基磷酸盐(PAPP)。可使用任何合适冲洗溶液。实例包体积在1到5mL之间;在一些实施方案中,卡盒可含有较小或较大的包。在一些实施方案中,仅存在单种试剂袋。举例来说,袋状物可含有适于冲洗及充当电化学基质的溶液。

[0064] 可个别地密封提供在卡盒200中的冲洗包及基质包,使得卡盒200的其它组件在样本的测试之前不暴露于冲洗及基质材料。在测试期间,可根据上文参考图1B及下文参考图3描述的顺序刺穿冲洗包及基质包且将其递送到传感器通道214。参考图6A到6E描述刺穿机构。在某些实施方案中,通过破裂大钉242打开试剂袋,破裂大钉242可穿透空气管线板238及支撑件241以到达试剂袋240。在图2B中,在216及218处指示气动破裂大钉致动机构。

[0065] 微流体层236还包含传感器通道214,其与感测组合件234的一或多个电化学传感器对准以用于感测样本的各种成分。下文参考图7A到7D描述传感器组合件及对应通道的各种特征。在某些实施方案中,传感器通道214靠近加热器以维持传感器通道214中的各个组件(例如,样本及探针)的某个预定温度。

[0066] 在某些实施方案中,引入到卡盒的样本的体积在约50微升与200微升之间,例如,约100微升的全血。仅使样本的一部分通过血浆分离薄膜且将其用于溶解报道子。举例来说,可仅使用约35微升。接着,将含有报道子的此体积的一部分供应到传感器通道中。在某些实施方案中,传感器通道可支撑约10微升与20微升之间,举例来说,约12微升。

[0067] 卡盒的不同通道及/或隔间之间的液体连通可通过阀(例如,气动致动隔膜阀)的操作来调整。举例来说,在252处指示图2B中的隔膜阀中的一者。隔膜阀可包含使流体通道与气动通道或端口分离的弹性体薄膜。压力及/或真空的施加可用于致动阀打开及/或关闭。根据各种实施方案,在适当的情况下,每一阀可在其未致动状态中关闭或打开。下文参考图5A到5C描述可使用的隔膜阀的实例。还可包含到环境的排放孔。在一些实施方案中,可通过与流体腔分离的气动移位腔来泵送流体。举例来说,图2B中的混合器210及废液泵220可分别用于泵送样本及废液。在图2B的实例中,在250处指示来自读取器的八个气动输入,但可使用任何适当数目。在一些实施方案中,阀及移位腔的总数目可小于气动输入的数目,其中单个输入控制多个阀及/或移位腔,从而减小读取器的大小及功率要求。

[0068] 在一些实施方案中,在整个使用期间施加压力/真空以主动控制且防止流体移动。这可允许在使用期间手持装置而无需将所述装置搁置在平坦、稳定表面上。对液体移动的主动控制防止液体在移动读取器及卡盒时的非所要的晃动、移动等等。这还可在装置在运

输中使用的情况下(例如,在移动车辆中执行检测的情况下或在读取器在具有患者的轮床上的情况下)有用,液体在检测通道中保持隔离。

[0069] 卡盒200可为一次性卡盒,其中传感器及卡盒材料用后可弃。在某些实施方案中,在读取器中提供试剂中的一些。举例来说,基质及冲洗液可存储在读取器中的可再填充或可更换容器中。虽然此方式简化了卡盒的构造且降低了卡盒成本,但其增大了读取器操作及设计的复杂性。

[0070] 图3展示用于样本过滤、与报道子混合及分析的卡盒框图的实例。虽然图式及以下解释参考全血样本,但框图及下文描述的过程可通过适当修改应用于其它类型的样本。举例来说,血浆分离薄膜可不存在且在一些实施方案中可适当薄膜或过滤器替代。指示了卡盒300的样本输入端口304、血浆分离薄膜306、报道子腔310、混合器泵308、缓冲区311、去气泡器312、传感器阱314、冲洗隔间318、基质隔间316、废液泵320及废液储存器344。还指示了基质导电性检查330、冲洗导电性检查332、弹性体阀361到369及疏水薄膜流体止挡件371到375。为清楚起见,未说明气动管线,但管线380除外,管线380可通向真空或环境,如所指示。

[0071] 可通过涉及经由气动管线的气动致动的两种方法中的一者使流体移动通过卡盒: 1) 通过多层微流体层中充当流体止挡件的疏水阻挡层施加真空;及2) 通过所施加压力及/或真空致动卡盒上隔膜泵。相同读取器气动源可用于打开及关闭隔膜阀、操作卡盒上泵、去气泡、将流体移动到流体止挡件及操作包破裂机构。这允许仅使卡盒的一小部分插入且与读取器交互,如图1A的接口部分106a处指示。

[0072] 在使用中,可将样本引入到样本入口端口304。这可具有由样本收集容器确定的设定体积,其中量由传感器阱中所要的样本量确定。在一个实例中,引入100到150 μ L全血。接着,将卡盒放置到读取器中,这在一些实施方案中作为起始程序的一部分而关闭所有阀。读取器可识别卡,用户确认卡盒及测定的类型。在一些实施方案中,可不需要进一步用户输入或关注,由读取器自动执行测定。

[0073] 此时,通过薄膜将全血样本保持在血浆隔离薄膜306的样本输入侧上。打开通过管线380及阀361施加的真空以抽取血浆通过过滤器且使其进入报道子腔310中。(所施加的真空还致使基质包破裂且致使基质流体填注通道385,如下文描述。)报道子腔310的大小可设定样本大小。举例来说,对于35 μ L的样本大小,34 μ L的报道子腔将被填满,而额外1 μ L处在通道中。归因于流体通道中的存在流体,样本大小可略大于体积报道子腔310;然而,可精确知晓这个量以设定精确样本量。在具有精确公差的情况下,此体积的绝大部分可在卡盒的模制部分中。在一些实施方案中,假定报道子腔310在经编程时间量过去之后(例如,2到5分钟)被填充。在一些其它实施方案中,可采用反馈机制来确认报道子腔被完全填充。注意,如果报道子腔310未被填充(例如,因为用户未将足够的全血样本添加到卡盒),那么可采用一或多个机构来检测不足的样本。举例来说,不足样本可引起气泡形成,可如下文进一步论述那样检测气泡形成。

[0074] 在一些实施方案(未展示)中,阀362可连接到环境。然而如果阀不是气密的,那么当在过滤过程期间施加真空时,某个较小空气量可被吸入到样本中。这可为非常小的量,例如近似10或100nL/min。然而,在一些实施方案中,通过在通道382中提供液体来使阀气密。液体防止空气通过阀362进入通道382,从而提供气密密封。在图3的实例中,将通道382连接

到样本入口,使得液体由位于薄膜306上的未使用全血供应。防止在血浆样本中形成甚至50nL或更小的气泡可提供精确液体测量及测定以及卡盒到卡盒均匀性。

[0075] 报道子腔310含有冻干报道子,例如10mg抗体,连同冻干报道子小片的糖类及其它成分。这些成分开始在样本中溶解。关闭阀361,关闭真空且打开阀363。打开及关闭混合器泵308的移位腔以在报道子腔310上来回泵送样本。当泵送样本时,空气被从管线380(现在处在环境下)引入到样本,其中样本体积随着样本起泡沫而增大。在图3中描绘的实例中,存在缓冲区311,其可为长通道。缓冲区通道的宽度足够窄,使得流体作为柱状物移动。举例来说,其宽度可在300 μm 到400 μm 之间。

[0076] 缓冲区311防止样本在混合期间到达去气泡器312。(如上文描述,在一些其它实施方案中,去气泡器可为混合回路的一部分)。缓冲区311的体积足够大以便容纳增大的样本大小而不允许样本在混合期间到达去气泡器312。举例来说,使用约35 μL 血浆样本的卡盒可具有约25 μL 到30 μL 的缓冲区通道体积。缓冲区通道可相当长以适应体积及宽度要求,且可在适当的情况下布置在蜿蜒或其它迂曲路径中以装设在卡盒上。随着样本中的空气量增加,样本随每一连续循环沿着缓冲区进一步前进,且因此缓冲区通道的体积及长度可根据特定卡盒设计所需的混合循环的数目变化。当对样本的暴露可易于堵塞去气泡器312的疏水薄膜(例如,通过使样本中的抗体及其它生物分子粘附到薄膜)时,缓冲区311可为有利的。这种堵塞可妨碍空气排出去气泡薄膜的能力以及空气在混合期间被引入到样本的能力。

[0077] 一旦混合完成,即可将真空施加到去气泡器通道312。包含溶解报道子及空气的样本被吸入到去气泡器通道中。样本内的任何空气气泡被吸入通过覆在去气泡器上的疏水薄膜,直到以连续无气泡液体填充去气泡器为止。举例来说,14 μL 去气泡器将具有14 μL 的无气泡液体。读取器可将真空施加到去气泡器持续几分钟以移除泡沫的微气泡,微气泡可比较大气泡需要更长的时间来移除以使其离开。实例真空可为小于环境大气压力的约1到10psi,例如5psi。

[0078] 接着,打开阀362及364,且将真空施加到管线380以将样本移动到传感器阱314中。打开阀362允许来自通道382的空气从后端填充,从而允许去气泡器312中的液体移动到传感器阱314中。大多数液体在传感器阱本身中,少量液体在通道383中。参见(例如)图2B,其中可将0.1到1 μL 移动到通道224中。在下文关于图8A进一步描述的一些实施方案中,可减小或消除这个量。一旦液体在传感器阱中,接着即可执行对气泡的检查。下文关于图10B进一步论述气泡检测方法。

[0079] 在过程中的此点处,通道385及387可已被填注,其中基质流体处在通道385中且冲洗流体处在通道387中。在图3的实例中,当首先通过管线380施加真空时,基质包破裂。基质流体可填注通道385,从而从基质流体及通道385移除气泡。冲洗包破裂且冲洗流体流动到通道387中,从而在阀366打开时填注通道387且从冲洗流体及通道387移除气泡。如上文指示,在某些实施方案中,多个阀可连接到同一气动管线以减少空间要求且降低复杂性。在一个实例中,阀366可与阀363连接到相同的管线,其中当阀363及366在上文描述的混合过程开始时同时打开时,冲洗流体移动到通道387中。导电性检查330及332确认基质及冲洗流体分别被从其包释放且处在被填注通道385及387中。导电性检查可包含在存在导电流体的情况下电流流动通过的电极。

[0080] 在冲洗流体被泵送到传感器阱314以洗去报道子之前,样本在传感器阱中培养达某一时段(例如,5分钟)。阀365及366打开且所有其它阀关闭。致动废液泵320以及阀369及368,以将冲洗流体从冲洗隔间318及通道387移动到传感器阱314上且移动到废液存储器344中。用于冲洗传感器阱的冲洗流体的量由泵冲程的数目精确控制。在一些实施方案中,可在将冲洗流体传送到废液存储器344之前,在传感器阱314上来回泵送冲洗流体。这可促进减少冲洗所使用的以及卡盒上所存储的液体量。在一些实施方案中,可允许冲洗流体位于传感器阱314中以允许未结合报道子有充足时间量正交扩散到冲洗液体中。

[0081] 一旦将冲洗流体泵送到废液存储器344,即将基质连接到废液泵320以将基质泵送到传感器阱314。关闭阀366,其中阀365及367打开以将基质隔间316及通道385中的基质连接到传感器阱314。致动废液泵320及阀369及368以在传感器阱314上泵送流体。所传递的基质量可为传感器阱体积的倍数,例如,传感器阱314的体积的4到8倍。这可确保传感器阱中的任何剩余冲洗流体被基质试剂的电解质缓冲剂稀释。基质可在传感器阱314上被泵送多次,例如2到4次。在每一传感器处测量电流,其中测量对应于分析物的数量。此时,卡盒被用过且可将卡盒从读取器移除并丢弃。

[0082] 根据各种实施方案,从插入到得到结果的时间可少于30分钟,且可为10到15分钟或甚至更快,这取决于是否培养样本及培养样本多久。如果不执行血浆过滤(例如,对于递送到卡盒的全血样本、非血液样本或血浆),可进一步减少时间。又此外,对于不需要样本培养的卡盒(例如,代谢物测试板),总处理时间可快至2或3分钟。

[0083] 在适当的情况下,可在感测期间针对执行的特定测定对传感器阱进行加热。下文的图11C提供感测期间的传感器阱中的温度控制的实例。加热可通过任何适当方法发生,使用根据下文关于图7B描述的某些实施方案的加热器的实例。

[0084] 虽然图3提供流程图的实例,但可在不脱离描述的范围的情况下进行各种修改。举例来说,虽然通过传感器阱的流动在图3中是单向的,但在一些实施方案中,可实施交叉流动以将样本分裂且在传感器阱的不同部分引入样本的不同部分。这可经进行以向在传感器阱中的两个或两个以上位置处的两个或两个以上传感器提供均匀暴露特性。在一些实施方案中,可分裂样本且将其引导到平行提供的两个或两个以上样本阱。在适当的情况下,还可将基质、冲洗剂及/或其它试剂流重新引导到阱的两个或两个以上位置或两个或两个以上阱。

[0085] 图1D为展示使用单个全血样本在平行传感器阱中执行酶及电化学夹心式ELISA测定的方法的某些操作的过程流程182。可如上文关于图1B描述那样执行框150到164,其中在框165c、165d或165e中的一者处将样本的一部分引导到第二传感器阱。如果执行框165c,那么在框152中过滤全血以形成血浆样本之后分裂样本。在被分裂之后,可如图1B中描述那样执行酶测定。图2C为可在执行框165c的情况下根据过程流程182使用的微流体层236的实例的示意图。图2C展示如图2B中展示的微流体层236的各种隔间、通道、阀及其它组件,其中添加通向第二传感器通道214a的侧通道260。在一些实施方案(未展示)中,样本可在递送到第二传感器通道214a之前与一或多个固体或液体试剂(例如,报道子、酶、介体等等)混合,且/或可将一或多种试剂递送到传感器通道214a。这些试剂可为与递送到传感器通道214的试剂相同或不同的试剂。如果与固体试剂混合,那么根据各种实施方案,分裂样本可或可不被传送通过去气泡通道。在一些实施方案中,样本可在过滤之前被分裂,例如,在酶测定将在

全血中执行的情况下。在一些实施方案中,第二传感器通道214a可与传感器阱214平行且相对接近地定位以共享共用的加热器。

[0086] 在一些实施方案中,分裂样本可在去气泡通道中去气泡。在一些实施方案中,在第二传感器阱中执行的测定可对气泡较不敏感且直接去到第二传感器阱。返回到图1D,如果执行框165d,那么在在框154中混合样本与报道子之后分裂样本。在被分裂之后,可如图1B中描述那样执行酶测定。图2D为可在执行框165d的情况下根据过程流程182使用的微流体层236的实例的示意图。图2D展示如图2B中展示的微流体层236的各个隔间、通道、阀及其它组件,其中添加通向第二传感器通道214a的侧通道260。再次返回到图1D,如果执行框165c,那么在在框156中进行去气泡之后分裂样本。在被分裂之后,可如图1B中描述那样执行酶测定。图2E为可在执行框165e的情况下根据过程流程182使用的微流体层236的实例的示意图。图2E展示如图2B中展示的微流体层236的各个隔间、通道、阀及其它组件,其中添加通向第二传感器通道214a的侧通道260。

[0087] 图4A到4H为多层微流体层的层的实例的简化示意图。虽然描绘一些特征(例如,去气泡通道),但出于说明目的未描绘或简化其它流体及气动通道以及端口及层间通孔。应理解,存在各种通道、阀、端口且层间通孔可根据各种实施方案布置在不同层中,且这些特征在特定层中的布置也将根据特定实施方案变化。首先转到图4A,描绘层405到419以及血浆分离薄膜403及疏水薄膜401。层407为可充当卡盒中的所有隔膜阀的隔膜的单片(单一片)柔性薄膜。层405、409、413及417可为激光切割粘合剂材料。层411、415及419可为模制或切割塑料材料。

[0088] 粘合剂的实例包含3M公司制造的压敏粘合剂,其包含300LSE、200MP、300MP、丙烯酸粘合剂、光学透明丙烯酸粘合剂及硅粘合剂。可使用的其它粘合剂包含其它压敏粘合剂、热活性粘合剂、可丝网印刷粘合剂、可移印粘合剂、用于注射模制部件的激光(IR)焊接、声波焊接、热封及溶剂粘合。

[0089] 本文中描述的多层层压件的层中的每一者在执行感测的温度下通常是稳定的。在使用较高温度的实施方案中,可在加热期间关闭到阀的压力/真空以帮助防止分层。

[0090] 层405、409、413及417中的每一者可包含一或多个流体通道,其中层413包含大多数流体通道,层409在一个实例中包含去气泡通道的主要部分且层417在一个实例中包含传感器阱。层405可提供微型阀、泵及包破裂机构的气动腔,且可连接到空气管线板中的气动管线。层409到413可提供用于隔膜阀及泵以及包破裂机构的流体腔及支座。层中的每一者可包含用于层间气动及流体连接的通孔。举例来说,层415可包含用于层413与417之间的流体连接的通孔,且层411可包含用于层413与409之间的流体连接的通孔。

[0091] 转到图4B,描绘层405的简化示意图。层405包含气动端口450、以及包破裂机构的腔416b及418b、混合器泵的气动腔410b、废液移除泵的气动腔420b及隔膜阀的气动腔460b。层405还可包含一或多个流体通道480及层件通孔482。孔隙484及486经定大小以分别配合图4A中展示的血浆分离薄膜403及疏水薄膜401。图4C描绘层407的简化示意图。如上文指示,层407为聚合柔性薄膜且还包含经定大小以分别配合血浆分离薄膜403及疏水薄膜401的孔隙484及486以及通道480及通孔482。图4D展示层409的简化示意图,层409包含包破裂机构的气动腔416d及418d、混合器及废液移除泵的流体侧腔410d及420d、隔膜阀的流体侧腔460d。层409还包含去气泡器通道412及止回阀470,其邻接图4A中描绘的疏水薄膜401。通

道490邻接图4A中的血浆分离薄膜403,从而允许经过滤血浆样本流动到层413中的流体通道。图4E描绘层411的简化示意图,层411包含包破裂机构的腔416c及418e、混合器及废液移除泵的流体侧腔410e及420e以及例如连接到去气泡器通道412的通孔470e的通孔。层411还包含用于隔膜阀的流体通路/通孔492,其在隔膜阀被关闭时被隔膜阻塞。图4F描绘层413的简化示意图,层413在此实例中包含卡盒的大多数流体通道。举例来说,通道481从包破裂机构通向层417的传感器阱。大体描绘剩余流体通道480,省略了特定流体通道的布置及细节。上文关于图3展示流体流动路径的实例。还描绘混合器及废液移除泵的流体侧通道410f及420f。图4G描绘层415的实例,层415为包含用于层间连接(包含与层417的传感器阱的流体连接)的通孔的塑料层。图4H为包含传感器阱414及可通过层415中的通孔连接到层413的额外流体通道480的层415的示意描绘。层417可(例如)为在层415上无法容纳的流体通道提供空间。虽然图4A到4H提供根据各种实施方案的微流体层的层的布置的实例,但微流体层可包含任何数目的层。举例来说,较小外观尺寸的卡盒可包含用于容纳通道的额外层。类似地,较大外观尺寸的卡盒可包含较少层。

[0092] 图5A及5B提供可根据各种实施方案使用的隔膜阀的一个实例。图5A描绘打开的隔膜阀560,其可允许如所描绘的双向流体流动。隔膜阀包含薄膜507及流体侧层540及气动侧层542。(层540及542中的每一者可由一或多个层或微流体层组成)。流体侧层540包含通孔592及流体通道593,且气动层542包含气动端口544。(多层微流体层的层中的流体通路的实例在图4E中展示在492处)。可经由卡盒内的气动管线将来自读取器的真空及/或压力施加到阀560以偏转薄膜507以打开及关闭阀560。图5B展示关闭位置中的阀560。

[0093] 还提供用于护理点系统中(例如,用于存储在测试期间使用的液体试剂的卡盒中)的新颖试剂递送方法及机构。在生物测定中使用各种类型的液体试剂。举例来说,基于ELISA的测量技术通常使用冲洗缓冲液来清除未结合物类及基质试剂,以促进各种反应及测量。这些技术使用特定冲洗缓冲溶液及基质以使电化学传感器操作。在护理点装置中整合及处置以及递送各种液体试剂可为具有挑战性的。虽然本文中的描述主要参考用于电化学ELISA系统中的基质及冲洗液体,但所描述的这些方法及机构可应用于在密封包中提供的任何类型的液体试剂。

[0094] 在一些实施方案中,所提供的试剂递送方法及机构是基于经激活以刺入打开密封箔包的气动机构。这些方法及机构可容易地整合到上文描述的微流体卡盒中,这是因为这些卡盒已具有提供在卡盒中以控制阀、泵及液体移动的气动管线(例如,压力及/或真空管线)。可如上文描述及下文关于图9A进一步描述那样供应气动动力。可应用这些气动特征来控制递送系统的各个组件,其包含用于使含有液体试剂的包破裂及将试剂递送到通道的组件。

[0095] 在某些实施方案中,所提供的试剂递送方法及机构不要求为了操作使用单独的机械机构及电子机构。此外,卡盒的单个气动特征可根据各种操作方案(例如,同时或按顺序)控制多个不同试剂从不同包的递送。

[0096] 图6A为根据某些实施方案的在刺穿含有液体的包608之前的气动破裂机构600的示意表示。气动破裂机构600可提供在卡盒的顶板602与底板604之间。在一些实施方案中,顶板602及底板604中的一或多者可不为卡盒的外板,而是容置在卡盒内。举例来说,底板604可为如上文描述的微流体层的层。其它实施方案也是可行的,包含在例如读取器、实验

室仪器及类似物的设备中的气动破裂机构。气动破裂机构600包含柔性薄膜610及大钉612。柔性薄膜610使机构600的底穴605与顶穴607分离。顶穴607可由支撑件606界定,支撑件606具有大钉612可穿透其的开口。支撑件606可用于支撑含有液体的包608。支撑件606与顶板602之间的体积被界定为外穴609。然而,含有液体的包608的一部分暴露于顶穴607,如(例如)图6A中展示。含有液体的包608围绕支撑件606中的开口密封到支撑件606。柔性薄膜610可为例如上文参考图4A描述的层407的薄膜。

[0097] 柔性薄膜610用作用于提升大钉612的致动器。在一些实施方案中,柔性薄膜610经配置以基于跨越薄膜的压力差(即,底穴605与顶穴607之间的压力差异)改变其形状。当两个穴中的压力水平实质上相同时,柔性薄膜610可实质上平坦,从而使大钉612远离含有液体的包408,如(例如)图6A中展示。柔性薄膜610可由支撑件606支撑。举例来说,柔性薄膜610可层压到支撑件606或卡盒的某个其它组件。

[0098] 柔性薄膜610可由聚氨酯或其它柔性材料制成。大钉612可由硬质塑料注射模制或可为另一合适材料,例如金属。在某些实施方案中,大钉612可在制造期间经色彩编码以容易地识别大钉612在组合件中的存在或不存在。

[0099] 在机构的致动之前,大钉612可已与含有液体的包608及薄膜610两者接触。在此实例及状态中,顶穴607可具有恰好足以容纳大钉612的高度,使得大钉612的尖端恰好与含有液体的包608接触而不刺穿包608。在某些实施方案中,顶穴607的高度可大于大钉612的高度。在这些实施方案中,大钉612可在顶穴607内自由浮动,或大钉可附接到薄膜610且与含有液体的包608隔开。

[0100] 当底穴605内的压力大于顶穴607内的压力时,柔性薄膜610可向上变形,如(例如)图6B中展示。此变形升高大钉612且抵着含有液体的包608推动大钉612。在某些条件下,大钉612刺穿含有液体的包608且允许液体从包逸出到顶穴607中。在某些实施方案中,底穴605与顶穴607之间的压力差可为至少约5到10psi或(例如)至少5psi以实现含有液体的包608的爆裂。然而,将理解,这些压力范围取决于特定大钉及包设计而变化,例如,较尖利的大钉及较弱的包屈服强度可需要较少的柔性薄膜变形来实现包的刺穿。破裂力或位移还可通过大钉的圆形基部的表面积的设计来调整。此外,可通过改变施加到穴的两侧的相对压力差来调整破裂力或移位。在某些实施方案中,系统可具有反馈控制环路,反馈控制环路致使压力差增大直到以顶穴607感测液体为止。反馈控制环路可包含定位在顶穴607中或从顶穴607延伸的流体通道中的感测流体的存在的传感器。在一些实施方案中,可在反馈控制环路之外使用传感器来提供对于卡盒是否正在工作的检查。如果传感器未检测到流体的存在及/或某个数量,那么可向用户提供以下指示:卡盒不在工作且需要被更换。举例来说,在某些实施方案中,气动破裂机构600包含导电性探针,所述导电性探针确定液体在通向顶穴的管线中的存在或不存在。一个实例为图3中的导电性检查330。

[0101] 可通过增大底穴605中的压力、通过减小顶穴607中的压力或通过既增大底穴605中的压力又减小顶穴607中的压力来实现允许从图6A中描绘的状态去到图6B中描绘的状态的底穴605与顶穴607之间的压力差。如上文提及,卡盒可装备有升压及降压(相对于大气)管线。通过连接到相应穴的这些管线产生所述穴中的升压及/或降压。此外,外穴609内的压力可经调整以推动含有液体的包608,以确保其刺穿及/或确保液体从包608的充分移位。在爆裂之后,可将液体递送到顶穴607,顶穴607可通过一或多个流体通道连接到卡盒上的其

它腔。在一些实施方案中, (例如) 通过将被释放的液体移动到流体止挡件且排出空气来从液体移除顶穴607中的空气。上文关于图3描述实例。以此方式, 可在没有气泡的情况下将液体递送到传感器阱或其它目的地。顶穴607可为大体上圆形或泪珠形以帮助防止气泡形成。

[0102] 上文描述的气动破裂机构600最小化包的过早破裂的可能性。大钉612 (无论是浮动的还是附接到柔性薄膜610) 具有非常小的惯性, 且一般无法由于施加到卡盒上的随机外力 (例如, 通常在卡盒的运输及使用期间发生的摇晃、坠落及其它此类力) 而意外地触发破裂。此外, 与 (例如) 使用机械破裂或机械移位机构相比, 使用气动破裂机构可更好地控制从包的流体提取。因为气动破裂机构将大钉移动到包中而非抵着大钉推动包, 所以可实质上减少包中的压力积累。这可防止包的不受控制且过早的破裂。此外, 在流体提取期间, 可降低大钉且使其移离破裂点以提供更敞开的流体通路。依赖于包隔间与试剂出口之间的脆弱密封的方式还可需要复杂的行程及/或力控制系统来迫使密封件破裂。

[0103] 本文中描述的装置的另一优点为降低装置制造工艺的复杂性。依赖于抵着大钉组装包使得稍后可抵着大钉推动包的方式因易于发生过早刺穿而执行起来具有挑战性。对于脆弱密封方式, 包制造工艺本身提出挑战。

[0104] 气动破裂机构600可用于破裂含有任何类型的流体 (例如, 基质、冲洗剂及报道子系统) 的包。流体存储在在致动对应气动破裂机构之前密封的包中。包可由金属化塑料材料 (例如, 以铝金属化的低密度聚乙烯 (LDPE)) 制成。

[0105] 在某些实施方案中, 至少在支撑件606与含有流体的包608之间的界面处提供粘合剂。此粘合剂可用于密封界面且防止液体逸出到外穴609中且防止外穴609与顶穴607之间的任何气体或液体流动。因而, 外穴609及顶穴607可保持在不同压力水平处, 这可用于辅助排放或刺穿含有液体的包608。粘合剂的一些实例包含基于丙烯酸的粘合剂。

[0106] 图6C及6D说明根据另一实施方案的气动刺穿机构。在此实例中, 气动破裂机构600包含固定到底板604的大钉612。如在图6A及6B中展示的实例中, 含有液体的包608的一部分暴露于穴607。在此实例中, 可在穴607中抽吸真空以将含有液体的包608拉动到大钉612上, 由此使包608破裂。在以上实例中的任何者中, 破裂及到传感器阱的液体递送可在时间上分开, (例如) 如上文参考图3描述。这允许对液体递送的更大控制。

[0107] 本文中描述的卡盒及流体递送系统的方面包含多层微流体层, 多层微流体层包含单片薄膜层及在单片薄膜层的两侧上的液体及气动腔及通道。下文参考图5C及6E论述实例, 图5C及6E分别描绘多层堆叠中的隔膜阀及包破裂机构。

[0108] 图5C展示可根据各种实施方案使用的隔膜阀的另一实例。举例来说, 层538可为如上文描述的图2A中展示的空气管线板。气动腔或通道560可形成在邻接薄膜507的层505 (例如, 图4B中的层405) 中, 且可连接到层538中的气动端口或管线544。阀被描绘为关闭的; 当阀打开时, 流体可使用通孔592穿过流体通道593。通孔592可形成在一或多个层509/511中, 例如上文关于图4D及4E描述的409/411。流体通道593可形成在层513 (例如, 上文关于图4F描述的层413) 中, 且进一步由层515 (例如, 上文关于图4G描述的层415) 界定。在图5C的实例中, 当施加压力时, 抵着通孔592推动薄膜507, 从而关闭阀 (未展示)。当施加真空时, 提升柔性薄膜507, 从而打开阀。

[0109] 图6E展示图5C中展示的同层堆叠的另一区域中的气动破裂机构600的实例。气动破裂机构600包含柔性薄膜507及大钉612。柔性薄膜507使机构600的底穴605与顶穴607

分离。顶穴607可由具有开口的层538界定,大钉612可刺入所述开口。如上文论述,层538可为如图2A中展示的空气管线板238。其它层505及509到515可对应于图4A中展示的层,如关于图5C指示。可通过气动端口或管线644施加压力及/或真空使其到达底穴605。当施加压力时,抵着浮动大钉612推动柔性薄膜507,大钉612从注射模制层538突出以刺穿试剂包(未展示)且使试剂包破裂。当施加真空时,柔性薄膜607向下弯曲,大钉612处在向下位置。当包破裂时,液体释放到穴607中,液体可从穴607进入如上文(例如)关于图3描述的一或多个微流体通道(未展示)。特定来说,可通过穿过薄膜507的通孔(未展示)将液体导引到薄膜的相反侧上的传感器阱。

[0110] 值得注意的是,如通过比较图5C及6E展示,可在任一侧上气动致动薄膜507。在适当的情况下,压力及/或真空管线可横穿薄膜,如图6E中展示。类似地,可在薄膜的两侧上以及在薄膜的相对侧之间导引流体。

[0111] 根据各种实施方案,可根据本文中提供的描述的方面使用各种类型的传感器。虽然以下描述主要涉及产生电化学信号的传感器,但上文描述的样本及/或试剂存储及递送机构可与其它检测形态一起使用,其它检测形态包含但不限于光学系统、比色系统、冷光系统、荧光系统、测光系统及基于透射比的系统。

[0112] 上文描述的电化学感测装置可包含一或多个电化学池,其各自包含工作电极及反电极。每一电化学池的工作电极可被独立功能化(例如)以用于夹心式ELISA或其它测定。以此方式,可从单个样本执行任何数目的不同、独立测定。电化学信号产生与样本中存在的靶的量成比例的电流。可测量每一电池的工作电极与反电极之间的电流,且在一些实施方案中,可将所述电流与单独电极(如果存在)进行比较。读取器将电流变化转换成每一测定的临床测量单位且向用户显示转换结果

[0113] 在一些实施方案中,工作电极可包含(例如)上面沉积有碳纳米管(CNT)的导电碳垫。在以引用方式并入本文中的标题为“纳米电子电化学测试装置(NANOELECTRONIC ELECTROCHEMICAL TEST DEVICE)”的第7,955,559号美国专利中描述用于功能化工作电极的CNT的方法。

[0114] 图7A为可根据某些实施方案使用的感测组合件700的示意说明。感测组合件700为并入到如图2A的实例中展示的车盒200中的感测组合件234的实例。可通过丝网印刷各种组件而在基片702上形成感测组合件700。基片702可由含聚酯材料或其它适当化学惰性材料制成。在某些实施方案中,基片702的厚度在约3密耳与15密耳之间,例如约7密耳。

[0115] 基片702上的感测组合件700的组件可包含工作电极710a到710e、反电极711a到711e、参考电极712a到712e、热电偶714及加热器708。导电线(其中一些出于清楚起见未在图7A中展示)从每一电极延伸到感测组合件700的顶部以电连接到读取器。每一对工作电极及反电极710a及712a、710b及712b、710c及712c、710d及712d、710e及712e形成电化学池且可用于不同测定。根据所要实施方案,参考电极711a到711e可或可不存在。在一些实施方案中,可将单个参考电极轮流用于多个工作电极。在下图9B中展示此配置的实例。并且,在一些实施方案中,如果使用单独参考电极,那么可在卡盒上或在读取器中将来自参考电极711a到711e的信号联系在一起。举例来说,可平均化来自多个平行参考电极的电压。

[0116] 电极至少部分处在传感器阱区域706中,传感器阱区域706可为微流体通道或面向微流体通道。此微流体通道可通过(例如)如上文参考图2B及图4A到4H描述的微流体层的一

或多个层界定。所有电化学池暴露于在传感器阱区域的任一端处敞开或可敞开的微流体通道中的相同连续液体膜。根据所要实施方案,可存在任何数目的独立电化学池。

[0117] 可用于构造这些组件的不同类型的墨水包含含镍(Ni)墨水、含银(Ag)墨水、含碳(C)墨水、含银-氯化银(Ag/AgCl)墨水及含电介质墨水。除含电介质墨水之外的所有墨水产生导电元件,而含电介质墨水导致绝缘结构且通常用作其它墨水上的毯覆涂层。可按顺序通过标准丝网印刷技术印刷所有墨水,接着进行固化步骤,例如,红外线固化、热固化、UV固化或其它类型的固化。在一些实施方案中,工作电极710a到710e可为碳,参考电极711a到711e可为氯化银,且反电极712a到712e可为银。

[0118] 在某些实施方案中,除加热器708之外的所有组件印刷在基片702的一侧上,而加热器708印刷在基片702的另一侧上。因而,基片702充当(例如)电极与加热器708之间的电绝缘体。同时,基片702足够薄,使得其提供加热器708与传感器阱区域706之间的充分导热性。此外,基片702可执行热量分配功能以提供更均匀的热传递。

[0119] 因为加热器仅通过薄基底与传感器阱分离,所以加热传感器阱中的液体是非常高效的。此外,因为丝网印刷加热器具有非常小的质量,所以其消耗非常少的能量来产生足够热量。举例来说,加热器可为0.5瓦特或1瓦特加热器且可将传感器阱加热到高达100°C。热效率对于其中大小及重量要求对可用电池容量施加约束的电池供电护理点应用来说是特别有利的。注意,在各种实施方案中可存在其它温度约束,例如分层温度。举例来说,例如上文关于图4A描述的粘合剂的一些粘合剂可在80°C左右失效且分层。可在需要较高温度的实施方案中使用较高额定温度粘合剂。

[0120] 加热器制造可包含某些墨水掺合以实现加热器给定区域的特定电阻。举例来说,可掺合碳与银墨水以给出10欧姆的电阻。在一些实施方案中,加热器可经配置以向传感器阱提供均匀加热。

[0121] 图7B提供经塑形以考虑沿着传感器阱的不均匀热损失以及加热器元件内的不均匀功率损耗的加热器的实例。加热器708可具有窄中心部分(W1)、较宽扩张部(W2)接着是超越传感器阱而终止的较窄端部(W3)。因而,阱的两端与加热器708的较宽扩张部(W2)一致以补偿这些区域中的额外热损失。在某些实施方案中,两个扩张部比中心部分宽至少10%(例如,约20%)。在一实施方案中,中心部分具有约5.14毫米的宽度且扩张部具有约6毫米的宽度,而端部具有3.98毫米的宽度。此加热器可为约47.37毫米长。热生产量一般与加热器的宽度成比例。在采用多个传感器阱的实施方案中(例如,在图2C到2E中),可使用单个丝网印刷加热器来同时加热多个阱。

[0122] 加热器可耦合及通过热电偶来控制以提供更精确的温度。在某些实施方案中,操作温度范围在约20°C与50°C之间或在约25°C与45°C之间或约40°C。操作温度经设计以高于任何护理点环境的环境温度。这允许在不需要冷却的情况下执行感测。在传感器阱中提供的电化学传感器可校准到此温度范围。传感器阱的精确温度控制允许在通道内实现更灵敏的测量。在一些实施方案中,本文中提供的护理点系统经配置以用于主动温度控制,如下文进一步论述。

[0123] 在多重电化学测定中,电极可以任何适当方式布置。在一些实施方案中,电极沿着通道的长度布置,其中参考电极712a到712e邻近工作电极710a到710e而定位。反电极711a到711e连同电极709可间隔开,使得其沿着传感器阱区域706的长度提供均匀电场。在一些

实施方案中,多个电化学池可共享反电极。这减少多重测定所需要的电极及引线的数目。图7C展示具有工作电极710a到710e、参考电极712a到712e以及共用反电极711的传感器的实例。在图7C的实例中,共用反电极711为沿着传感器阱706的长度的条,具有与工作电极710a到710e及参考电极712a到712e相互交叉的指状物。共用反电极711还可具有其它形状及布置。举例来说,共用反电极711可为沿着传感器阱706延伸且接触传感器阱706中的流体的简单条。不同于图7A中描绘的布置(其针对每个电化学池使用三根迹线(来自工作电极、参考电极及反电极的各一根迹线)),图7C中的布置针对每个电化学池使用两根迹线且一根迹线来自共用反电极711。

[0124] 在一些实施方案中,提供与感测组合件700的接口区域(例如图1A中的接口区域106b)的电连接的导电迹线为Ag迹线。在一些实施方案中,Ag迹线连接到碳工作电极,如图7D中展示。在图7D的实例中,Ag迹线713仅接触工作电极710在传感器阱区域706之外的一部分,以防止迹线接触任何液体且干扰测定的电学性。在同一或其它实施方案中,Ag迹线713可接触工作电极710的下侧。根据各种实施方案,反电极711a到711e或共用反电极711的暴露于传感器阱706中的样本的部分具有大于或等于工作电极710a到710e的对应部分的表面积。参考电极711a到711e可相当小以减少所需的样本量。

[0125] 在一些实施方案中,与样本通道的总高度相比,电极及导电迹线的高度相当均匀且更小以提供均匀流动特性。举例来说,对于140微米的通道高度,电极及迹线可近似为约8到12微米。举例来说,通道高度可为最高电极的高度的至少10倍。根据各种实施方案,电介质墨水或其它间隙填充材料可或不并入到电极之间的间隙中。包含间隙填充材料可进一步促进在微流体通道中提供均匀横向流动特性。

[0126] 根据所要实施方案,工作电极710a到710e可各自具有均匀或变化的表面积。举例来说,在一些实施方案中,每一工作电极的面积可基于所讨论的特定测定的所要灵敏度。对于可忍受较低灵敏度且/或需要较少样本暴露的测定减小表面积可促进增大测定的数目而没有传感器阱及样本体积的对应增加。碳工作电极的实例表面积可在约 1mm^2 到约 5mm^2 之间变化,但在一些实施方案中,此范围之外的电极大小可为适当的。

[0127] 本文中描述的感测组合件可包含一或多个对照及/或流体流动检查。举例来说,在执行ELISA的一些实施方案中,提供阳性对照及/或阴性对照,阳性对照用于确认检测到样本中的已知分析物,且阴性对照用于提供背景信号。免疫测定的阳性对照的实例为将捕获从鼠抗体获得的所有类型的报道子抗体的抗鼠抗体。免疫测定的阴性对照的实例为鼠抗人血清白蛋白或对于报道子及靶来说非特异性的其它抗体。阳性对照及/阴性对照也可用于其它类型的测定。在一些实施方案中,流体流动检查可包含导电性检查。此外,在一些实施方案中,阳性对照也可用作流体流动检查以确认传感器阱是否被填充及/或充足流是否经过传感器阱中的传感器。

[0128] 举例来说,图7A中描绘的电化学池中之一或多者可用作对照。图8A提供根据各种实施方案的用于测定及对照的电极的布置801及802的实例。如果用作导电性检查,那么对照可沿着流动路径定位在最远处(例如,布置801中的阳性对照850沿着通过传感器阱的流动路径860定位在最远处),但在一些其它实施方案中,除在流动路径的末端处或作为对在流动路径的末端处的替代,阳性对照可定位在流动路径的开始处或定位在流动路径的中间。如果在阳性对照及/或导电性检查的工作电极与反(及/或参考)电极之间产生不足电

流,那么读取器可指示卡是有缺陷的且/或调整测量以反映被削减的样本或流。阴性对照810可定位在任何适当地方,例如在布置801和布置802中的流动路径860的开始处、在阳性对照旁等等。如果阴性对照850的电极之间产生的电流超过阈值电流,那么读取器可指示卡是有缺陷的。

[0129] 根据各种实施方案,护理点电化学传感器的单个卡盒可经配置以用于一或多种酶(非免疫)测定及免疫测定。酶测定的实例包含针对葡萄糖、半乳糖、乳糖、谷氨酸、胆固醇、黄嘌呤、次黄嘌呤、尿酸、胆碱、肌酸酐、乙酰胆碱、酪氨酸以及过氧化氢的测定。在电化学酶测定中,可将一或多种酶及一或多种介体涂敷在工作电极上。一或多个酶将取决于所要测定,其中实例包含氧化酶类(例如,葡萄糖氧化酶、胆固醇氧化酶、黄嘌呤氧化酶、甘油-3-磷酸氧化酶、胆碱氧化酶)、酯酶(例如,胆固醇酯酶、乙酰胆碱酯酶)、尿酸酶及激酶(例如,蛋白质酪氨酸激酶)。一或多个介体将取决于所要测定,其中实例包含二茂铁、对苯二酚及其衍生物。

[0130] 在一些实施方案中,经配置以用于酶测定(或涉及涂敷在电极上的一或多种试剂的样本中的溶解的其它测定)的电极可以水溶性聚合物覆盖,以防止过早溶解或被流经的液体冲走。聚合物的一个实例为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。水溶性聚合物的存在或量可取决于在其上涂敷酶/介体的表面:如果试剂处在其可较好的粘附的表面上(例如,在碳电极(或其它适当电极表面)或CNT上),那么聚合物可不需要或根据需要使用。在试剂不直接涂敷电极表面或CNT的实施方案中,试剂可具有较低粘合性且受益于上覆的可溶性聚合物。下文参考图8B论述一个此实例。

[0131] 在一些实施方案中,除使用水溶性聚合物外或作为对使用水溶性聚合物的替代,可减少或消除超越被涂敷工作电极的传感器阱中的“死”体积,使得在填充期间相对少的液体或没有液体冲刷工作电极。在一些实施方案中,这可包含将酶传感器放置在传感器通道的末端(沿着流动路径的最远处)。在图8A中的802及803处展示实例,其中酶测定传感器880为最后传感器(布置802的传感器5及布置806的传感器6)且因此在传感器阱填充时最初流经其的液体量最少。此外,在一些实施方案中,减少或消除超越酶传感器的可用体积。举例来说,参考图2B,可减少或消除连接到传感器通道214的通道224,使得在填充期间流在224a处或在更接近224a处停止而非在224b处停止。在一些实施方案中,超越酶测定传感器的工作电极的距离不大于工作电极的宽度的某个分率。举例来说,参考布置803,传感器6的工作电极可具有宽度Y,其中在填充期间样本流动超越工作电极的距离为X。根据各种实施例,X可在约0到1.5Y之间,例如0.5Y或0.1Y。以此方式,可被洗掉的酶的量被减少。

[0132] 在一些实施方案中,一或多个酶及/或介体可提供为固相试剂且在递送到传感器阱之前与样本混合,而非涂敷在工作电极上。在一个实例中,这可如上文关于其中样本可与冻干报道子混合的电化学ELISA测定描述的那样进行。虽然对于本文中描述的电化学ELISA来说可需要样本中的报道子浓度非常精确,但在一些实施方案中,样本中的介体或试剂浓度可较不精确。在一个实例中,经配置以确定靶的存在/不存在而非靶的量的测定可不需要精确量的固相试剂溶解在样本中。因此,在另一实例中,可沿着安置在样本入口与传感器阱之间的通道涂敷介体或其它固相试剂,而不执行主动混合及/或去气泡。

[0133] 在一些实施方案中,卡盒还可经配置以用于一或多个非酶测定。如上文指示,在一些实施方案中,卡盒可经配置以用于电化学ELISA。一般来说,技术可使用可与将特异性地

结合的检测试剂一起固定在工作电极上的任何配位试剂且使用酶来产生可被适当量化的电信号。卡盒可经配置以测定的生物标记物的实例包含心肌肌钙蛋白I (cTnI)、肌红蛋白(Myo)、脂肪酸结合蛋白(FABP)、前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、血小板因子-4(PF-4)、白细胞介素-6(IL-6)、17雌二醇(17beta-E2)、肌酸酐、C反应蛋白(CRP)、原降钙素(PCT)、脑利钠肽(BNP)、肌酸激酶-MB(CK-MB)、包含D-二聚体的纤维蛋白降解产物(FDP)、伽玛干扰素、内毒素、1-3-β-葡聚糖、人体免疫缺损病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)及单纯性疱疹病毒(HSV)。

[0134] 在一些实施方案中,卡盒可经配置以用于多重测定,其包含涉及捕获物类的至少一个测定(例如,ELISA)及至少一个非捕获测定(例如,酶介导葡萄糖测定)。在一些实施方案中,电化学池可经配置以用于基于捕获物类的测定或对照及非捕获测定。图8B展示用于阳性对照(例如,如在图8A中的850处展示)的工作电极850a的实例。在图8B的实例中,工作电极850a包含石墨垫870(例如,丝网印刷石墨垫)、以对于样本中的已知靶具有选择性的抗体或其它捕获物类872功能化的CNT 871及用于防止非特异性结合的阻滞剂873。组件870到873可提供阳性对照(例如,用于ELISA或其它免疫测定)。在图8B的实例中,一或多个酶及介体874也包含在工作电极850a上、沉积在功能化CNT及亲水阻滞剂上。可任选地如上文描述那样包含可溶性聚合物875以控制溶解。以此方式,用于免疫测定的阳性对照850也为用于葡萄糖或其它基于非免疫的测定的有源电化学池。在一些实施方案中,可不使用单独阻滞剂873,酶/介体874充当阻滞剂。

[0135] 如图8B中的布置可用于针对电化学感测组合件中的给定数目的电极增大测定数目。在一些其它实施方案中,可提供两个或两个以上传感器通道或阱。举例来说,免疫测定可在一个传感器通道中发生且非免疫酶测定在单独通道中发生。上文参考图2C到2E描述实例。

[0136] 返回到图8A,传感器1到5中的每一者可用于分析物检测/量化以及感测的不同阶段中的对照。举例来说,参考布置802,在使用传感器5的酶测定880期间,传感器1到4可各自充当酶测定880的独立阴性对照881。接着,相同的五个传感器可各自用于一或多个免疫测定中,其中传感器2、3及4用于免疫测定820、830及840中的检测/量化,传感器5用作免疫测定的阳性对照且传感器1用作阴性对照。在一些其它实施方案中,用于酶测定的传感器5可用作免疫测定的阴性对照。

[0137] 在一些实施方案中,单独传感器可用于免疫测定的阳性对照/阴性对照。参考布置803,传感器6可用于酶测定880,其中传感器5及4分别用作免疫测定的阳性对照及阴性对照,且传感器1、2及3用于免疫测定820、830及850。在此情形中,用于传感器6的图8B中的电极850a可仅包含石墨垫870、(任选地)CNT 871、一或多种酶及介体874及(任选地)可溶性聚合物875以控制溶解。

[0138] 在一些实施方案中,卡盒包含测定面板,其包含或检测某些条件牵涉到的或以其它方式相关的生物标记物。实例包含重症心脏病测试板,其包含cTnI、Myo、FABP及肌酸酐;脑外伤测试板,其包含S100钙结合蛋白质(S100B)、髓鞘碱性蛋白(MBP)及/或用于外伤性脑损伤的其它生物标记物(例如,TBI-1或TB1-2);传染病测试板,其包含CRP、PCT、白介素6(IL-6)及伽玛干扰素、用于流行性感冒A/B、拉沙热及埃博拉病毒的生物标记物;代谢/杂项测试板,其包含视黄醇结合蛋白质4(RBP-4)、C肽、葡萄糖、人体绒毛膜促性腺激素(hCG)及

PSA;心脏及呼吸道窘迫测试板,其包含BNP、CK-MB、D-二聚体及高灵敏度CRP (hsCRP);心脏健康及充血性心力衰竭测试板,其包含BNP及肌钙蛋白;中风测试板,其包含FABP、MBP及神经特异性烯醇 (NSE) 及/或用于中风的其它生物标记物;败血症测试板,其包含CRP、PCT、IL-6、乳酸盐、内毒素及1-3 β -葡聚糖。卡盒可针对某些用途定制。举例来说,重症心脏病卡盒可保存在救护车及急诊科中。心脏及呼吸道窘迫卡盒可用于急诊科、紧急护理设施及小型实验室中。败血症卡盒可用于急诊科、救护车及重症监护病房中。脑外伤卡盒可用于救护车、急诊科及紧急护理设施中。中风卡盒可用于救护车、急诊科、紧急护理设施及重症监护病房等等中。任何类型的卡盒可用于所述领域中。

[0139] 在一些实施方案中,本文中描述的卡盒包含热电偶。上文的图7A描绘集成在感测组合件700上的经定位以测量传感器阱706中的温度的热电偶714。在一些实施方案中,热电偶可用于经由加热器(例如图7A的实例中的加热器707)提供对感测阱温度的主动控制。

[0140] 本文中提供丝网印刷热电偶装置。虽然下文在用于便携式读取器的卡盒的背景中描述丝网印刷热电偶,但其也可并入到包含其它类型的传感器的其它装置中。在具有不同塞贝克系数的两种金属接合在一起时可形成标准热电偶。通过点焊或类似金属接合技术接合金属。常见热电偶可使用合金(例如,镍铬合金或康铜)及/或纯金属(例如,铜及铁),其具有相反极性的较大塞贝克系数。虽然这些材料因为产生相对大的电压差而可制造良好的热电偶,但使用这些材料来丝网印刷热电偶是非常困难的

[0141] 丝网印刷工艺推动墨水通过图案化网格以形成特征。金属墨水为含有在印刷之后干燥的载体溶剂的金属颗粒的粘性悬浮液。第一个挑战为产生超细金属颗粒且在印刷工艺期间将其保持在悬浮状态中。第二个重大挑战为墨水可保持具有导电性使得可在两种不同墨水之间建立电连接。对于丝网印刷热电偶,接合是通过将一种墨水印刷在第二种墨水的顶部上来形成,因此氧化是一个问题。铜为较常见的丝网印刷金属墨水的一种,然而,其容易氧化。

[0142] 本文中描述的实施方案包含包括碳金属热电结(例如,银-碳(Ag-C)或镍-碳(Ni-C)结)的丝网印刷热电偶。本文中描述的实施方案还包含包括银-镍(Ag-Ni)热-电结的热电偶。在测试中,确定丝网印刷Ag-Ni热电偶具有针对Ag-Ni的约14 μ V/K的塞贝克系数,且确定丝网印刷Ni-C热电偶具有17 μ V/K的塞贝克系数。塞贝克系数取决于墨水及干燥条件,所以系数可改变,但这些值证明了使用各种墨水(包含Ag、Ni及C)的丝网印刷热电偶的可行性。

[0143] 因为热电偶的导电迹线及接触垫不影响热电偶的性能,所以可针对机械可靠性及电可靠性(即,耐擦伤性及低接触氧化)来最优地选择导电迹线及接触垫。在一些实施方案中,Ag引线可(例如)与Ni-C热电偶一起使用。Ag-C热电偶可用于其中碳及银墨水被用于电极及引线(如上文参考图7A描述)的一些实施方案中。

[0144] 可在增加极少成本的情况下以高再生性制造本文中描述的丝网印刷热电偶,这是因为精确热电偶不需要精确几何形状。可以足以印刷数千个热电偶的非常大的批量制造墨水。在一些实施方案中,可测试这些热电偶中的较小数目以基于用于批次的特定墨水确定所述批次的特定塞贝克系数。在一些实施方案中,可在非常薄的衬底上制造本文中提供的热电偶。在一些实施方案中,衬底可为仅3密耳厚。在热电偶并入到如参考图7A描述的感测组合件中的实施方案中,热电偶可与丝网印刷电极并排印刷。

[0145] 本文中描述的丝网印刷热电偶可在感测期间提供主动温度控制,从而允许针对各

种卡盒及感测环境的精确且均匀测量。

[0146] 如上文指示,在一些实施方案中,卡盒经配置以执行电化学感测。此外,卡盒可经配置以使用单个样本及样本入口、共用血浆过滤器及共用加热器执行非捕获电化学检测及基于捕获的电化学检测。这些特征可使得卡盒能够具有较小体积且具有便携性。又此外,可使用相同流体递送及检测系统。

[0147] 图10A为说明电化学感测的实例中的操作的流程图。首先,由读取器接收卡盒上的测定的指示(1002)。在一些实施方案中,卡盒可包含由读取器读取的条形码或其它识别符。举例来说,在一些实施方案中,卡盒可包含具有与特定类型的卡盒(心脏测试板、败血症测试板等等)唯一地相关联的电阻的丝网印刷闭合电路。在一些实施方案中,用户可经由用户接口输入或确认卡识别。一旦识别了测定,读取器即可确定用于卡盒上的特定酶及/或ELISA测定(及/或其它电化学测定)的电压(1004)。举例来说,特定酶葡萄糖测定可在300mV下进行。在另一实例中,许多ELISA测定在0与50mV之间进行。在一些实施方案中,一旦识别了卡盒,即从读取器上的一或多个存储媒介检索包含与卡盒测定相关联的电压的所存储信息,在一些实施方案中,用户可能输入、修改且/或确认电压。在感测之前的某个点处,可测量通道中的导电性(1006)。可使用测量导电性的任何适当方法,包含通过反电极施加正弦波、阶梯波或方波以在流体中感应在工作电极处测量的电流。在一些实施方案中,框1006可涉及检测通道中最后电极或所有电极处的电流以确认传感器阱被填充。

[0148] 接着,施加用于酶测定(如果存在于卡盒上)的电压(1008)。在一些实施方案中,框1008在ELISA测定的样本培养(在与ELISA传感器相同或不同的通道中)期间发生。如果在相同通道中执行,那么在框1008中施加的电压可或不施加到ELISA传感器以及酶测定传感器。如参考图9B论述,根据特定实施方案,每一传感器处的电压可或不独立控制。接着,测量酶系统的电化学信号(1010),从而提供关于靶分析物在样本中的存在及/或浓度的信息。

[0149] 框1010可涉及任何适当电分析方法,其包含但不限于计时电流法或其它测量电流技术、电化学阻抗谱法、方波伏安法、线性扫描伏安法、微分脉冲伏安法。在一些实施方案中,框1010涉及测量电流检测,其中电位被保持恒定而测量电流。可取决于特定系统有利地采用其它技术。取决于特定系统,可有利地采用其它技术。如果将执行一个以上酶测定,那么可取决于特定实施方案针对每一酶测定循序地或并行地执行框1008及1010。接着,施加用于ELISA测定(如果存在于卡盒上)的电压(1012)。如上文论述,可在框1010与1012之间将冲洗及基质液体添加到传感器通道。接着,测量ELISA系统的电化学信号(1014)。可采用上文关于框1010描述的任何技术。在一些实施方案中,框1014涉及测量电流检测,其中电位被保持恒定而测量电流。框1010及1014可涉及相同或不同技术。在适当的情况下,为简单起见可使用相同技术。如果将执行一个以上ELISA测定,可取决于特定实施方案针对每一酶测定循序地或并行地执行框1012及1014。

[0150] 除了控制用于电化学检测的电极电压(例如,在框1008及1012处)之外,可在感测期间的各种其它时间控制工作电极的电压。举例来说,样本培养可涉及设置工作电极电位以增强样本中的靶物类到工作电极的电迁移及/或质量转移特性。在另一实例中,工作电极的电压可经摆动以在感测之前预调节电极。举例来说,如果预期反电极在TMB的电化学测量期间改变30mV以补偿由TMB产生的信号,那么可在TMB的测量之前使工作电极电压按+/-60mV扫描。以此方式,归因于工作电极上的污染而出现的任何信号将在感测之前(例如,在

培养期间)出现。

[0151] 还提供用于确认电极与电化学传感器中的液体分析物良好接触且样本不含有任何气泡的方法及设备。在一些实施方案中,方法是基于传感器的阻抗测量。图10B展示说明传感器阱中的气泡检测的方法的实例中的操作的流程图。方法在框1050处以测量传感器的复数阻抗值开始。这可通过使用在一或多个频率下的AC电流且测量(例如)电流量值及相对于所施加电压的相位的相移来进行。在框1052处计算多分量等效电路模型。举例来说,在一些实施方案中,可确定串联电阻 R_s 及串联电容 C_s ,其中 R_s 主要表示电解质的电阻且 C_s 主要表示液体-电极界面电容。这两个分量都取决于分析物的组成且取决于分析物与传感器电极的接触。可从阻抗确定 C_s 及 R_s , (例如)如以引用方式并入本文中的2009年的安捷伦技术公司(Agilent Technologies)的《安捷伦阻抗测量手册(Agilent Impedance Measurement Handbook)》第四版中描述。根据本文中描述的方法对坏样本或可疑样本的检测是完全基于电测量、通过提取并处理关于这些分量的信息来进行。

[0152] 方法以确定分量之间的关系是否满足准则来继续。举例来说,使用 C_s 及 R_s ,方法假设 C_s 与 R_s 之间的关系受到气泡影响。对于特定系统,可建立阻抗测量的 C_s 分量与 R_s 分量之间的经验关系以及每一分量的范围可接受值。这些条件可用作样本的可接受准则。在一个实例中,针对给定传感器几何形状及分析物类型使用回归以实验方式建立线性关系 $C_s = k_0 + k_1 * R_s + \epsilon$ 中的参数 k_0 及 k_1 以及最大可接受误差(ϵ_{max})。当且仅当 $|C_s - k_0 - k_1 * R_s| \leq \epsilon_{max}$ 时,认为 C_s - R_s 关系可接受(且在一些实施方案中,认为样本可接受)。

[0153] 上文描述的基于阻抗的方法在大多数情况中检测气泡,但可存在其中气泡可部分附接到电极且部分附接到腔的壁而使得复数阻抗将匹配没有电阻抗较高的任何气泡的样本的阻抗的不寻常实例。因此,还可建立 R_s 及/或 C_s 的值范围,例如,仅当 $R_{min} < R_s < R_{max}$ 及/或 $C_{min} < C_s < C_{max}$ 时样本为可接受的。除了上文描述的 C_s - R_s 关系准则或(以简化方法)作为对上文描述的 C_s - R_s 关系准则的替代,可使用 R_s 及/或 C_s 准则。

[0154] 返回到图10B,如果 C_s - R_s 关系及/或 R_s 及/或 C_s 满足此准则,那么方法可结束,其中未指示气泡检测且认为样本可接受。如果不满足此准则,那么在框1056处读取器可指示气泡检测。在一些实施方案中,读取器指示卡盒是有缺陷的且应使用新卡盒。在一些实施方案中,读取器可根据输出测量调整置信度值。在一些实施方案中,读取器可基于在存在气泡的情况下从测量获得的所存储校准信息来调整测量。

[0155] 对于样本的导电性受到良好调节的一些实施方案,可使用涉及测量电流的简化方法。举例来说,血液具有在患者之间变化(例如)小于约10%的相当均匀的导电性。举例来说,下图11A展示血液样本检测区中的五个生物传感器中的每一者的测得电流。在样本培养期间每一传感器的稳定、均匀电流可指示不存在与传感器接触的气泡。然而,对于未受到良好调节的样本(例如,尿液),可使用阻抗测量的多个分量。

[0156] 在一些实施方案中,电阻抗可用于估计血液样本中的血细胞比容水平。因为红细胞是不导电的,所以其在血液样本中的比例影响电阻抗。然而,血浆盐度也影响样本的导电性且因此影响阻抗。通过在不同条件下分析等效电路分量(例如, C_s 及 R_s)之间的关系且找到用于不同盐度水平的不同参数集合,可从单个阻抗测量提取关于血细胞比容及盐度两者的信息。

[0157] 根据各种实施方案,本文中描述的读取器可经配置以向卡盒提供正及负压力(真

空)。在本文中提供了提供设定压力及真空水平的系统。在一些实施方案中,设定的压力水平大于设定的真空水平。在一些实施方案中,读取器包含泵的正侧及负侧上的止回阀。每一止回阀的启开压力设定在待供应给卡盒的所要压力或真空水平。

[0158] 在一些实施方案中,读取器包含经配置以提供设定的压力及真空水平的单个泵气动系统。图9A展示根据各种实施方案的气动系统的框图。泵901可为(例如)隔膜泵或其它适当泵。泵901连接到入口空气过滤器903、多阀歧管905及两个止回阀913及915。多阀歧管905连接到卡盒接口911。经由管线925将压力供应到阀917a到917g。经由管线923将真空供应到阀917a到917h。阀917h连接到环境(未展示)以及真空管线923。在图9A的实例中,多阀歧管905经由卡盒接口911将压力/真空供应到卡盒的七根管线,且经由卡盒接口911将环境/真空供应到卡盒的一根管线,然而,根据各种实施方案,可使用任何数目的阀及管线来供应压力及/或真空及/或环境。在一些实施方案中,疏水薄膜可安置在歧管905与卡盒接口911之间,以在到卡盒的每一气动管线上提供过滤器。

[0159] 止回阀913具有为待供应到系统的所要真空的启开压力 P_v ,且止回阀915具有为待供应到系统的所要压力 P_p 的启开压力。在开启之后,泵901最初使真空下降到 P_v ,从而将空气移动到泵的压力侧。因为 P_v 小于 P_p ,这不足以供应所要压力 P_p 。因此,真空侧上的阀913可用于将足够的空气提供到压力侧。如上文提及,阀913的启开压力为 P_v ,使得仅当由泵901吸引的真空超过 P_v 时空气才被吸入。以此方式,当真空被输入到卡盒时,一旦系统在平稳状态下操作,真空即始终处在所要水平 P_v 。压力侧上的阀915排出过量的空气,使得压力在 P_p 下被递送到卡盒。泵在系统开启后的5到10秒后达到稳定状态。在稳定状态下,供应到卡盒的真空为 P_v 且供应到卡盒的压力处在 P_p 。因为需要极少的体积来运行卡盒,所以系统一般在稳定状态下连续操作。

[0160] 在一些实施方案中,泵901的输入侧及输出侧上的单向流量阀(未展示)还允许在阀917a到917h保持的适当位置的情况下维持卡盒中的压力及真空,从而允许泵在这些阀的切换之间关闭。一旦切换这些阀(例如)以操作卡盒上的微型阀或泵,即开启泵901以分别使系统中的真空水平及压力水平分别达到 P_v 及 P_p 。

[0161] 如上文指示, P_v 小于 P_p ;在一个实例中, P_v 可为4.5psig且 P_p 可为7.5psig。在一些实施方案中,阀917a到917h可为三向阀。泵容量使得 P_p 小于泵容量 P 减去 P_v 。以上描述允许单电机单头隔膜泵产生到卡盒的设定压力及真空水平。使用单个泵及以上配置可提供具有成本效益且空间有效的方式来提供设定压力及真空水平。在替代实施方案中,可使用两个泵或具有两个头的单电动泵。气动系统还可包含压力传感器907及真空传感器909。可使用微机电(MEMS)传感器。在一些实施方案中,如果需要减少功率消耗,可将来自传感器907及909的读数用作输入信号来确定何时开启泵及关闭泵。测量值907及909还可与读取器监测一起用于质量控制。

[0162] 在一些实施方案中,读取器在最初对系统进行加压之后切换阀917a到917h中的每一者,且确认由传感器907检测到的特性压力下降及/或由传感器909检测到的特性压力升高。缺乏特性下降/升高指示阀未被切换,例如因为其被卡住。这可在未插入卡盒的情况下执行,以确保气动组合件在工作。

[0163] 在其中使用电化学感测的实施方案中,读取器可包含用于对卡盒运行电化学感测的电子硬件。可使用3电极系统进行对由电化学反应产生或消耗的电流的测量。此类反应可

用作ELISA的端点检测。在此配置中,在工作电极上固定捕获抗体,使得酶标记报道子以特异靶方式与工作电极结合。由特异反应产生的电化学电流进入工作电极而由电流/电压电路放大。输出电压用于确定存在的靶量。电化学反应通常取决于流体与工作电极之间的电位差。对于可再生电流测量,在整个测量周期期间将此电位维持在固定值。流体电位通过稳压器电路维持。此电路比较流体的测量电位与所要的电压设定点。电路改变反电极的电压以将流体电位维持到设定点。稳压器通常使用第三电极(即,参考电极)作为对控制电路的反馈。图9B展示包含三个工作电极(WE0、WE1及WE2)、反电极CE、参考电极RE及电流/电压转换器(C2V0、C2V1及C2V2)的配置的示意性实例。

[0164] 流体电位可通过到稳压器放大器的输入来控制。根据各种实施方案,每一传感器的工作电极电位可或可不被独立控制。在一些实施方案中,C2V0、C2V1及C2V2放大器的所有输入920、921及922或其子集可被独立控制。在一些实施方案中,所有这些输入或其子集可连接到接地。如果(例如)在WE0处执行酶测定的电压在ELISA培养期间对分析物向WE1到WE2的扩散速率产生负面影响,那么独立控制可为合意的。在一个实例中,WE0可处在300mV下以检测过氧化氢,且WE1处在-300mV以增强待在WE1处测量的靶蛋白质向电极的扩散。在一些其它实施方案中,使用输入901来仅控制流体电位可为较简单且有效的。

[0165] 参考图9B,在一些实施方案中,系统可包含第二参考电极,其仅用于作为质量控制的一部分验证参考电极RE在工作。此验证电极可放置在传感器阱中的另一点处。与控制电压901不同的测量电压将指示存在问题,例如稳压器是有缺陷的、参考电极是不同的(例如,归因于丝网印刷错误)或系统中的不足电解质。此指示可致使读取器向用户提供卡盒是有缺陷的且应被更换的指示。

[0166] 图11A到11C展示操作期间的传感器电流、读取器电压及真空及传感器温度及加热器工作循环的实例。首先,图11A展示基质导电性检查、冲洗剂导电性检查及传感器阱中的五个传感器的电流。线11表示基质导电性检查。参见(例如)图3中的基质导电性检查330。在图11A的实例中,当读取器中的泵在插入卡盒且初始化过程不久之后被开启时,刺穿基质包,从而展示少量电流。线12表示冲洗剂导电性检查的电流。参见(例如)图3中的冲洗剂导电性检查332,其在冲洗剂包被刺穿且阀367被打开时具有电流。在过程的血浆提取及混合阶段期间释放及填注基质及冲洗液体,如图11A中指示。五根线13表示来自传感器阱中的五个传感器中的每一者的电流,例如图7A中展示。电流在样本注入到传感器阱中时迅速上升到约 $2E3$ n安培。虽然难以在图中看到,但五根线在流体移动跨越每一传感器的电极时在时间上略微分离。如所展示,样本培养持续约5分钟,接着将冲洗流体注入到传感器阱中且进行洗涤。在14处,将基质注入到传感器阱,从而致使传感器阱中的电流下降。

[0167] 图11B展示操作期间的读取器中的压力及真空。压力及真空在循环期间保持相当恒定,其中混合及洗涤期间的波动归因于阀(例如,阀917a到917h)切换以操作卡盒上的微型阀及泵。图11C展示操作期间的加热器工作循环及各种温度。从丝网印刷热电偶温度测量导出的测定温度在此实例中维持在 40°C ,其中来自丝网印刷热电偶的反馈用于控制工作循环。

[0168] 图12A展示可根据一些实施方案使用的读取器及卡盒系统的实例的框图。图12B及12C展示图12A的元件及这些元件之间的各种可能互连的一些实施方案的实例的框图。首先转到图12A,读取器22包含处理器41、程序代码40、用户接口47、用于外部系统及/或装置的

一或多个额外接口49、生物传感器控制电子器件43及气动子组合件及电子器件45及卡盒接口37。

[0169] 处理器41可为具有低电力消耗的一或多个微处理器,例如ARM处理器。实施用于操作读取器22的指令的程序代码40可为(例如)存储在任何易失性或非易失性存储器媒体或装置(包含快闪存储器、ROM或RAM)或提供在能够存储程序代码的任何媒体(例如,任何类型的旋转媒体,其包含盘片、磁卡或光卡、纳米系统(包含分子存储器IC))或适于存储指令及/或数据的任何其它类型的计算机可读媒体或装置上的软件或固件。此外,整个程序代码或其部分可经由传输媒体从软件源传输及下载到读取器22。还将了解,用于所揭示的实施方案的计算机代码可以任何编程语言(例如,C、C++)实现,且可使用已知的许多其它编程语言。

[0170] 用户接口47通常包含显示器(例如,监视器屏幕、LCD显示器等等)及用于与读取器交互的一或多个用户输入装置(例如,键盘、触摸垫、触摸屏、笔或类似物)。外部接口49可包含到一或多个外部系统及/或装置的接口,其包含JTAG接口、USB接口及类似者。

[0171] 生物传感器控制电子器件43可包含用于控制测定参数(例如,用于电化学测定的测定电极的电压、测定温度及类似物)的电路。气动子组合件及电子器件45可包含经配置以将压力及真空供应到卡盒21的微流体层33的一或多个泵、管线及阀及相关电子器件。卡盒接口37经配置以提供与卡盒21的读取器接口35的电连接及气动连接。举例来说,读取器22的卡盒接口37可包含经配置以连接到卡盒21上的对应导电迹线及气动端口的接触垫及气动管线。

[0172] 除了读取器接口35之外,卡盒21包含生物传感器31(其可经由读取器接口35从读取器接收电信号并将电信号提供到读取器)及微流体层33(其可经由读取器接口35从读取器接收压力及真空输入)。

[0173] 图12B及12C展示图12A的元件及这些元件之间的各种可能互连的一些实施方案的实例的框图。首先,转到图12B,展示外部系统23、读取器22及读取器/卡盒接口26。图12A及12B中展示的若干元件包含仅在此处简要解释的常规、众所周知元件。举例来说,外部系统23可为个人计算机、工作站、平板计算机或能够直接与读取器22接口连接的任何其它计算机系统或装置。在图12B的实例中,外部系统23包含应用程序接口(API)51,其可提供到常驻在读取器22上的过程的应用程序接口。并且,在图12B的实例中,外部系统23被展示为经由USB连接而连接到读取器22。在其它实施方案中,其可经由任何类型的网络连接(例如,因特网)或非网络连接、有线或无线(例如,经由蓝牙或WiFi)地直接或间接连接到读取器22。读取器22是便携性的且一般预期读取器22在使用时未连接到外部系统23。举例来说,读取器22可在未连接到外部系统23的情况下由医生或其它操作者携带及在医院或现场环境中使用。然而,在一些实施方案中,读取器22可连接到外部系统23(例如)以传送数据、更新程序代码及类似物。

[0174] 在图12B的实例中,读取器22包含主板25、子板27及阀接口板28。在图12B的实例中,主板25包含外部接口57(其包含例如JTAG引脚、用于供用户键入命令或响应于提示的键盘59、经配置以显示用户菜单、指令、提示及/或测定结果的显示器61)及外部接口45(其用于打印机、条形码读取器及/或其它装置)。读取器22还包含电力输入73,其可经配置以接收插头及/或电池中的DC。电力输入73可包含电流传感器71。内部传感器63可包含在主板22上

以监测温度及其它条件。

[0175] 在图12B的实例中,主板25经由内部总线连接到子板27。子板27可包含用于测定的控制的电子器件,其包含电流/电压转换器77、稳压器81、用于数字化电流及电压信号的精密A/D转换器75及精密电压参考85。子板27还可包含用于检测插入、卡盒识别等等的额外传感器。主板25还连接到阀接口板28,其包含气动电子器件91及温度反馈驱动电子器件87。气动电子器件91与气动子组合件92接口连接,气动子组合件92包含泵93、阀95及歧管97。参考图9A描述气动子组合件的一个实例。

[0176] 图12B还描绘卡盒/读取器接口26,其包含电接口99以连接测定控制电子器件与生物传感器31(在图12C中展示)且包含气动接口98以连接气动子组合件与微流体层33(在图12C中展示)。图12C描绘卡盒21,其包含生物传感器31。在图12C的实例中,生物传感器31为(例如)上文关于图7A描述的丝网印刷生物传感器31。生物传感器31包含测定电极90、加热器86及温度传感器88。卡盒还包含微流体层33。上文关于图4A到4H描述微流体层的实例。

[0177] 虽然已出于清楚理解的目的以一些细节描述以上概念,但将明白,可在所附权利要求书的范围内实践某些改变及修改。应注意,存在实施过程、系统及设备的许多替代方式。因此,本实施例应被视为说明性而非限制性。

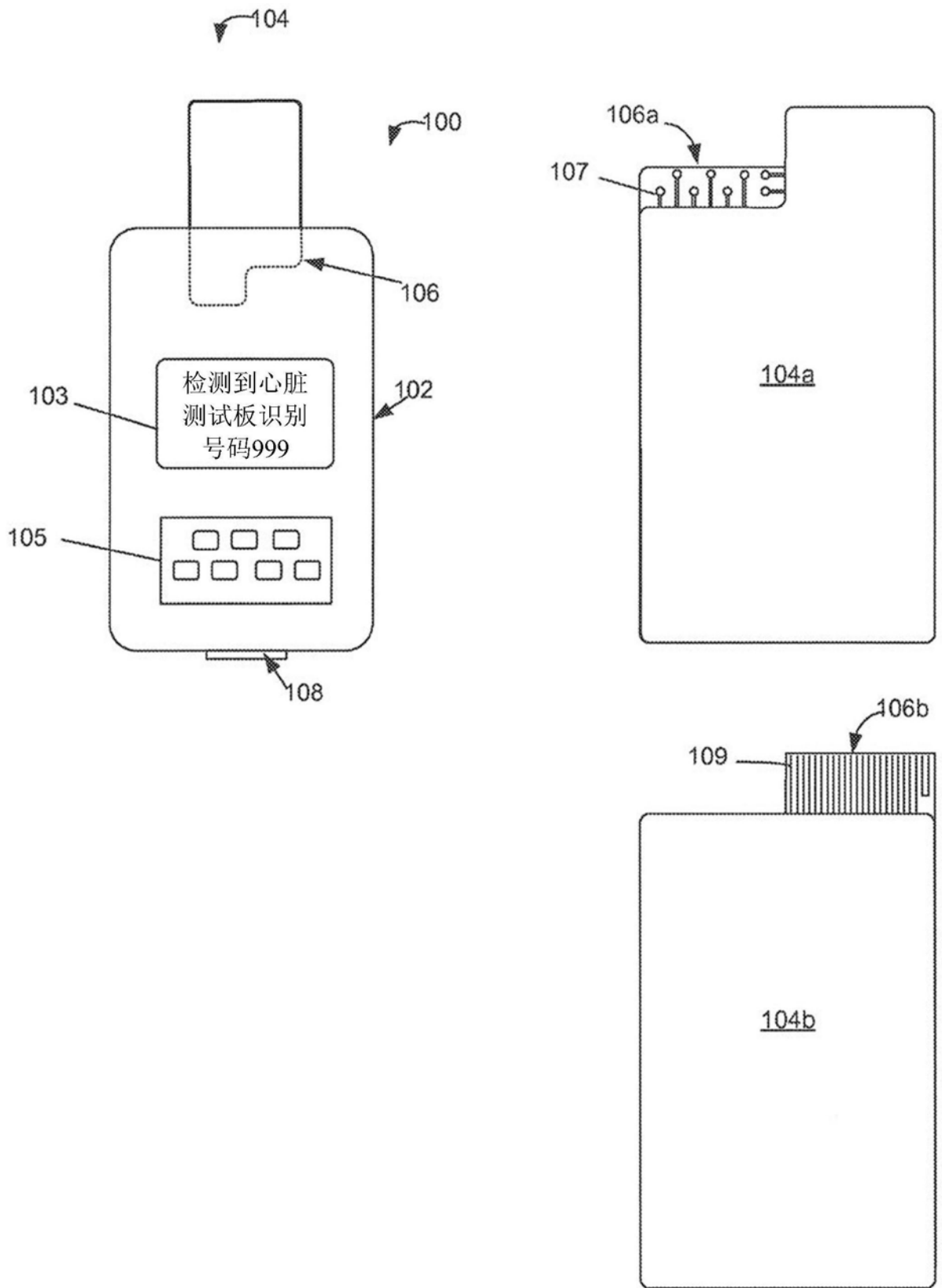


图1A

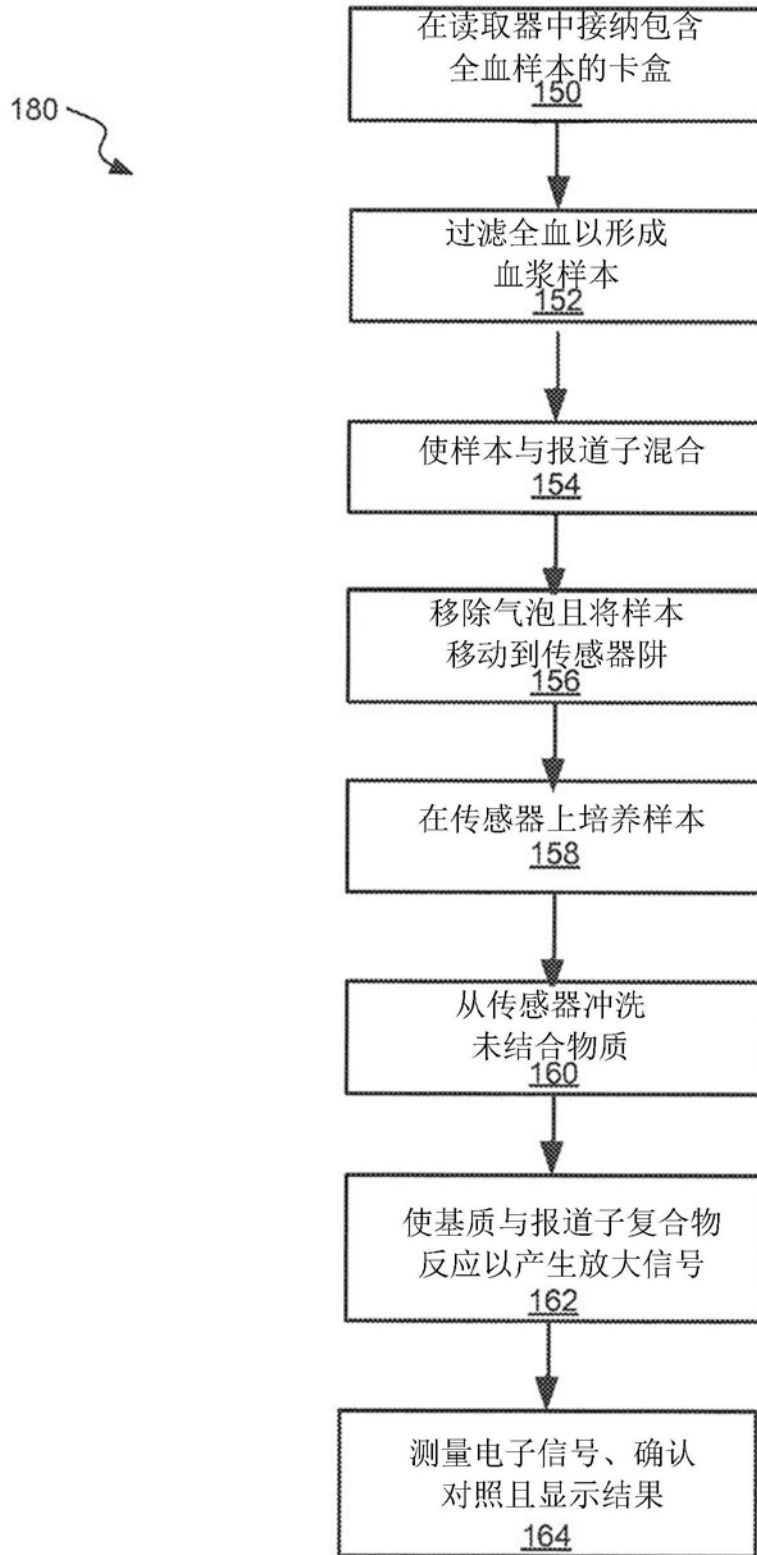


图1B

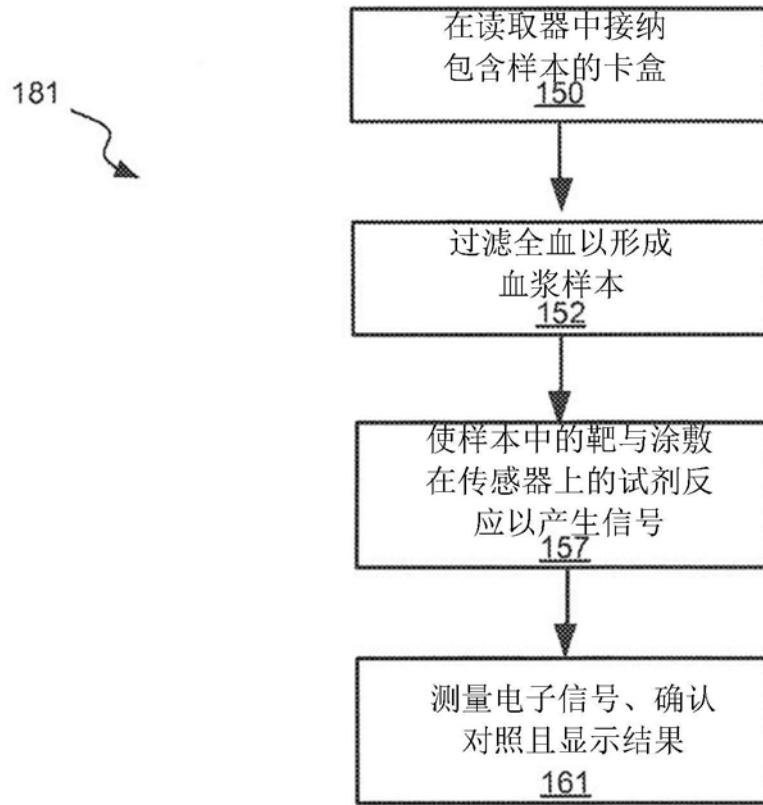


图1C

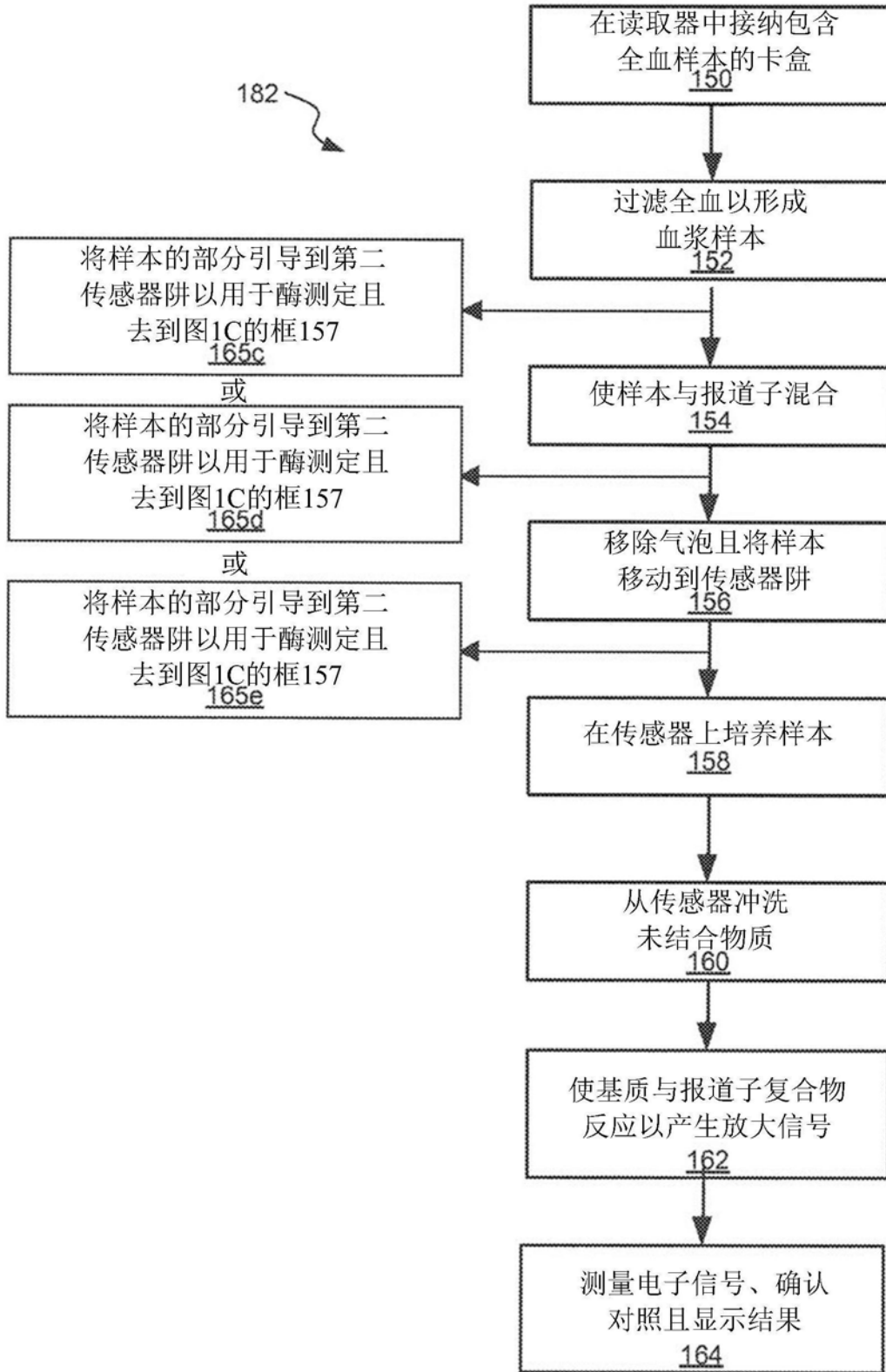


图1D

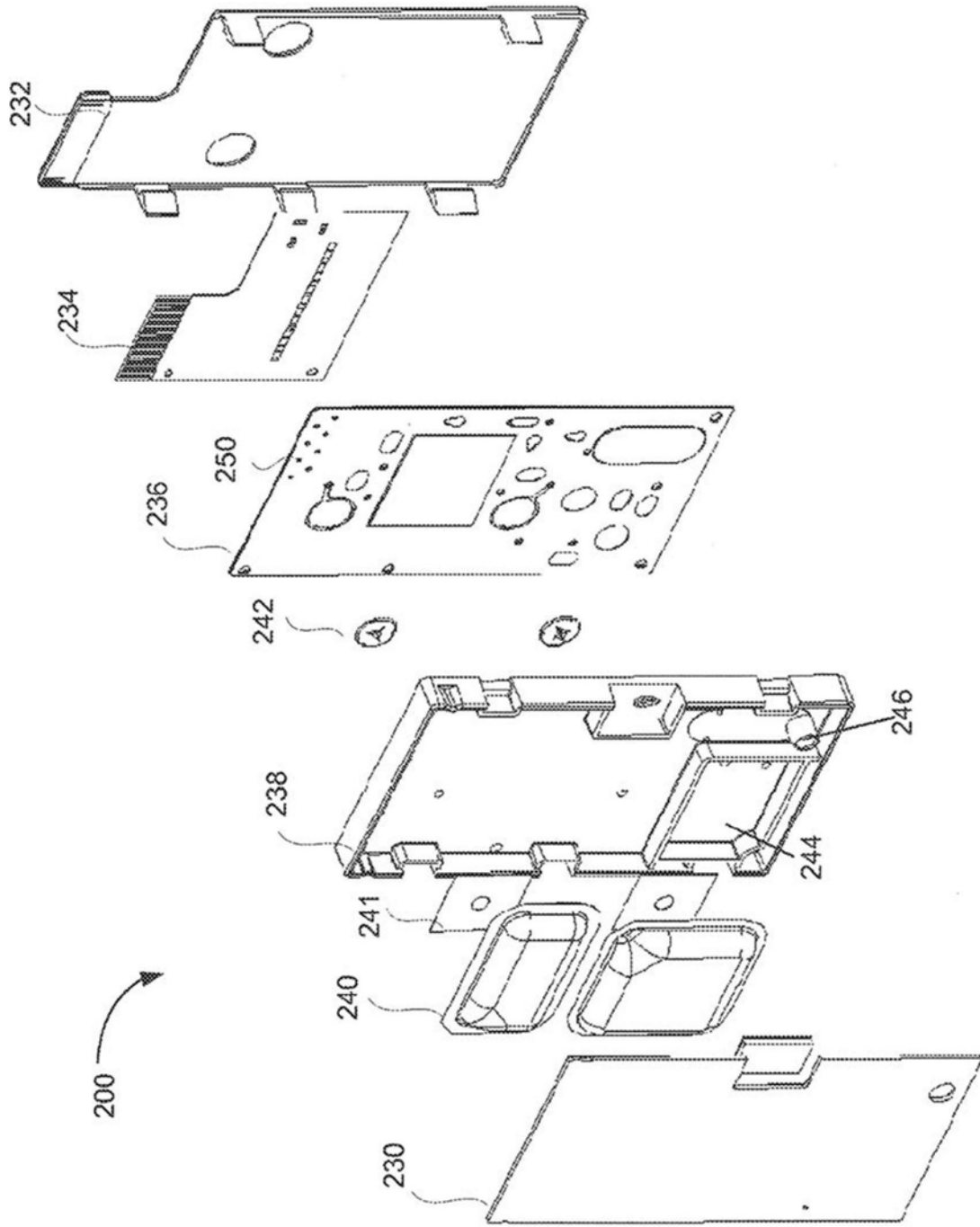


图2A

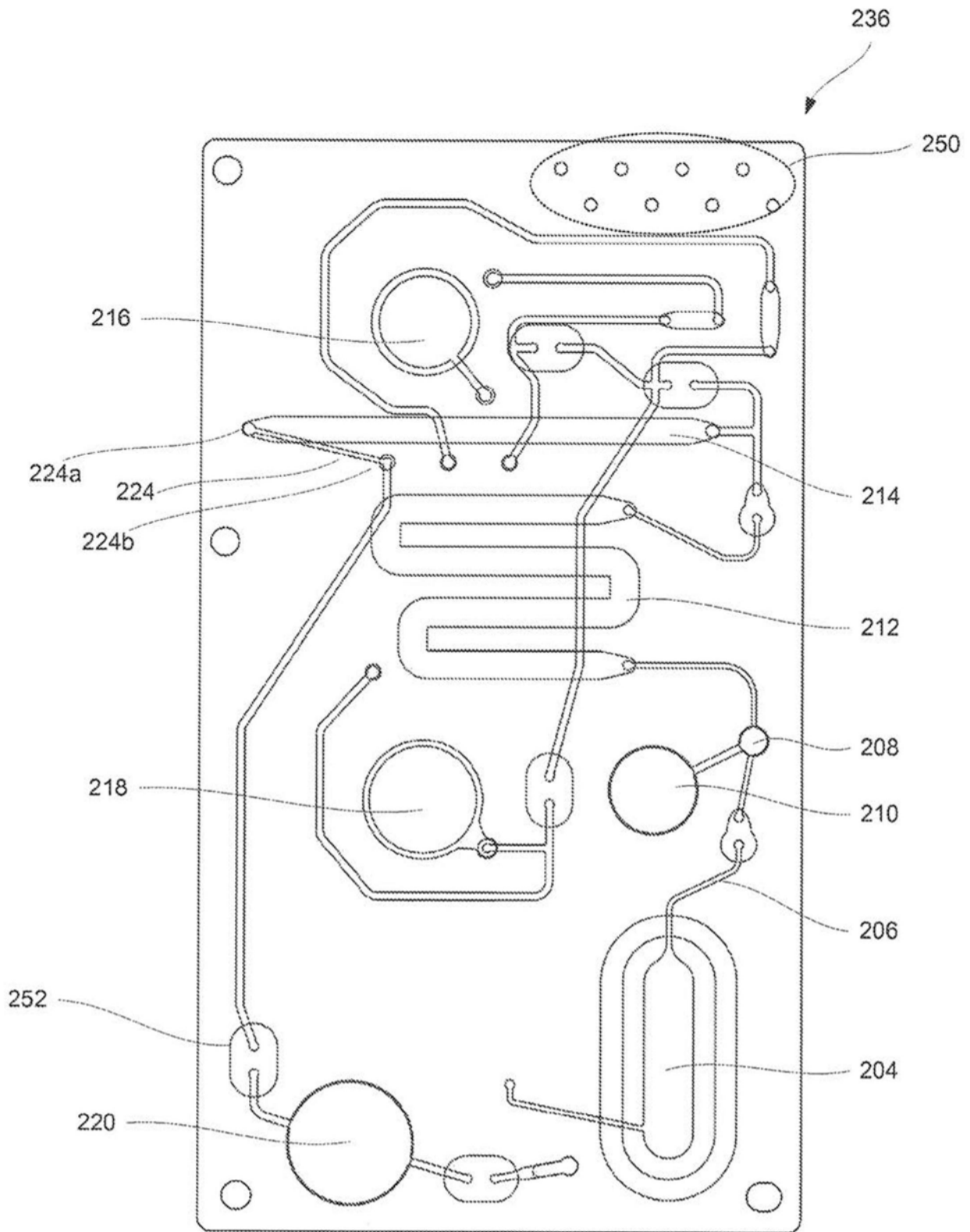


图2B

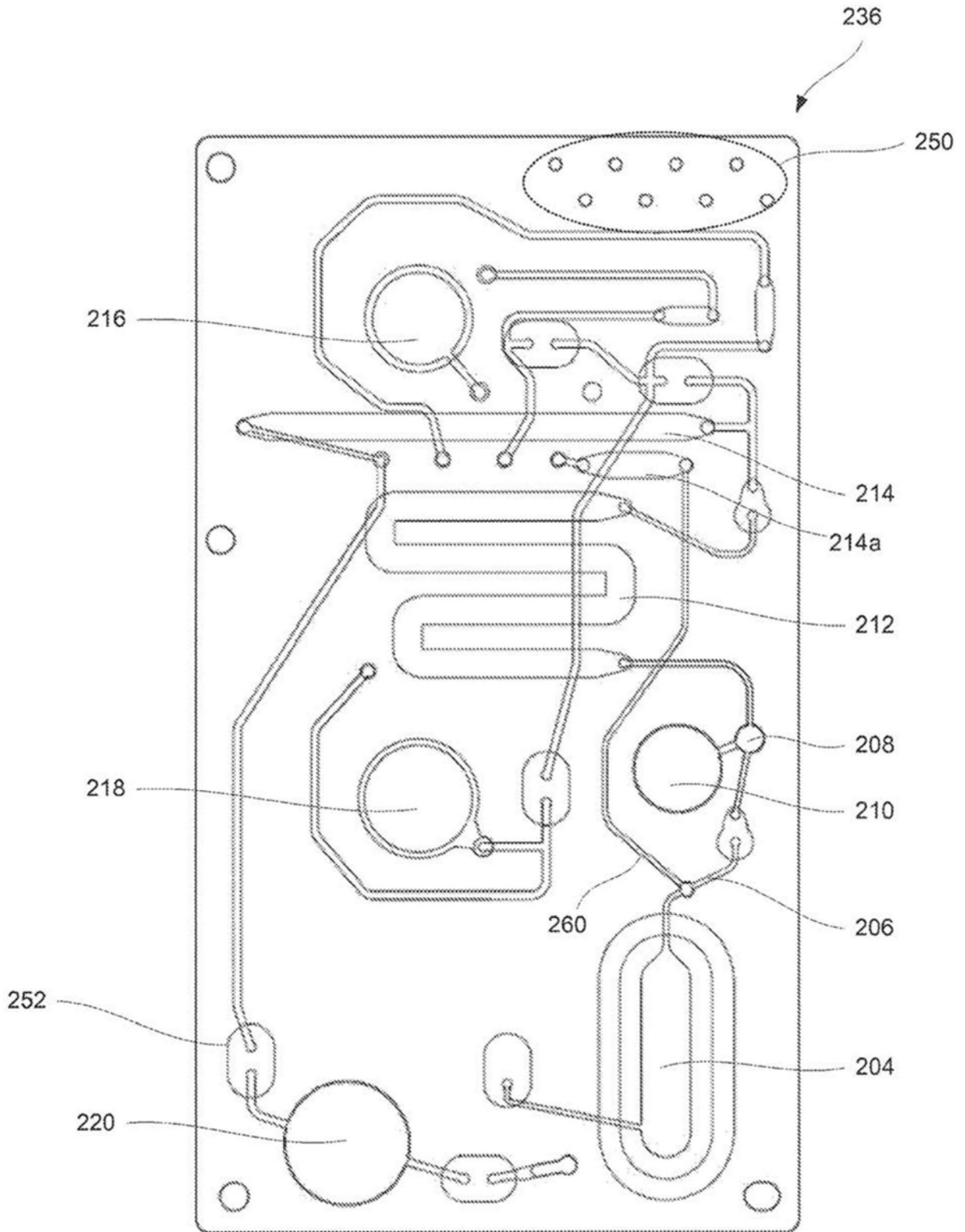


图2C

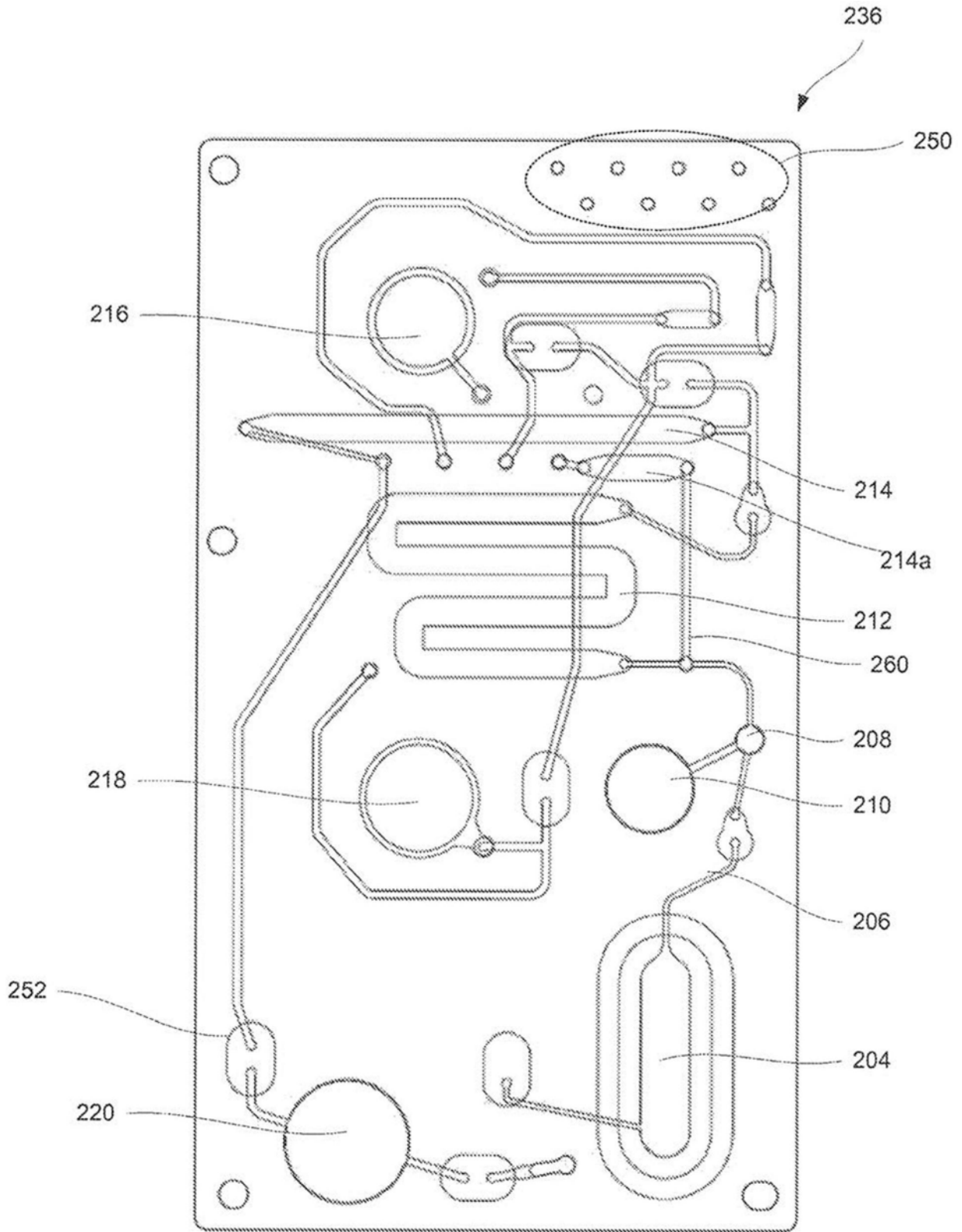


图2D

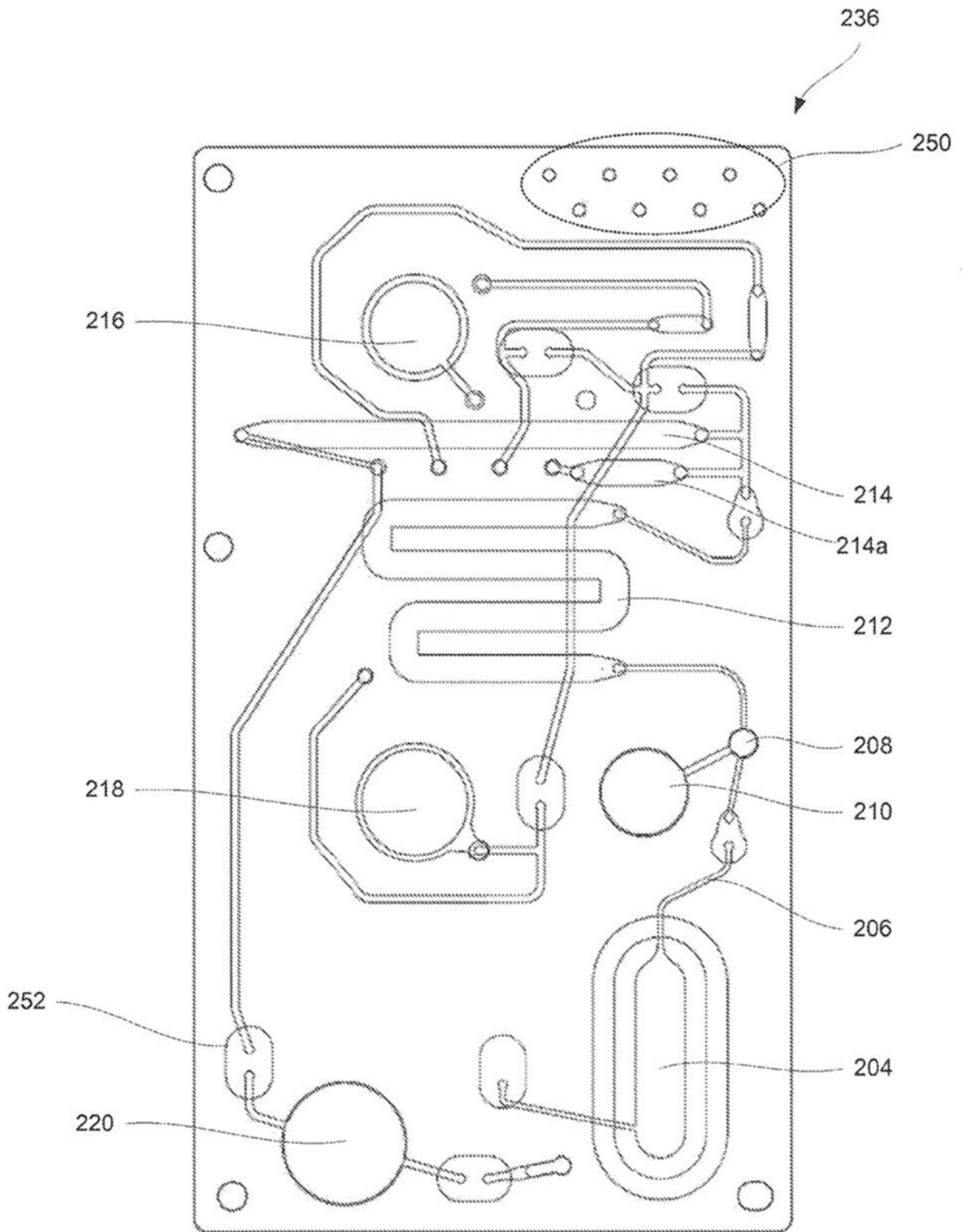


图2E

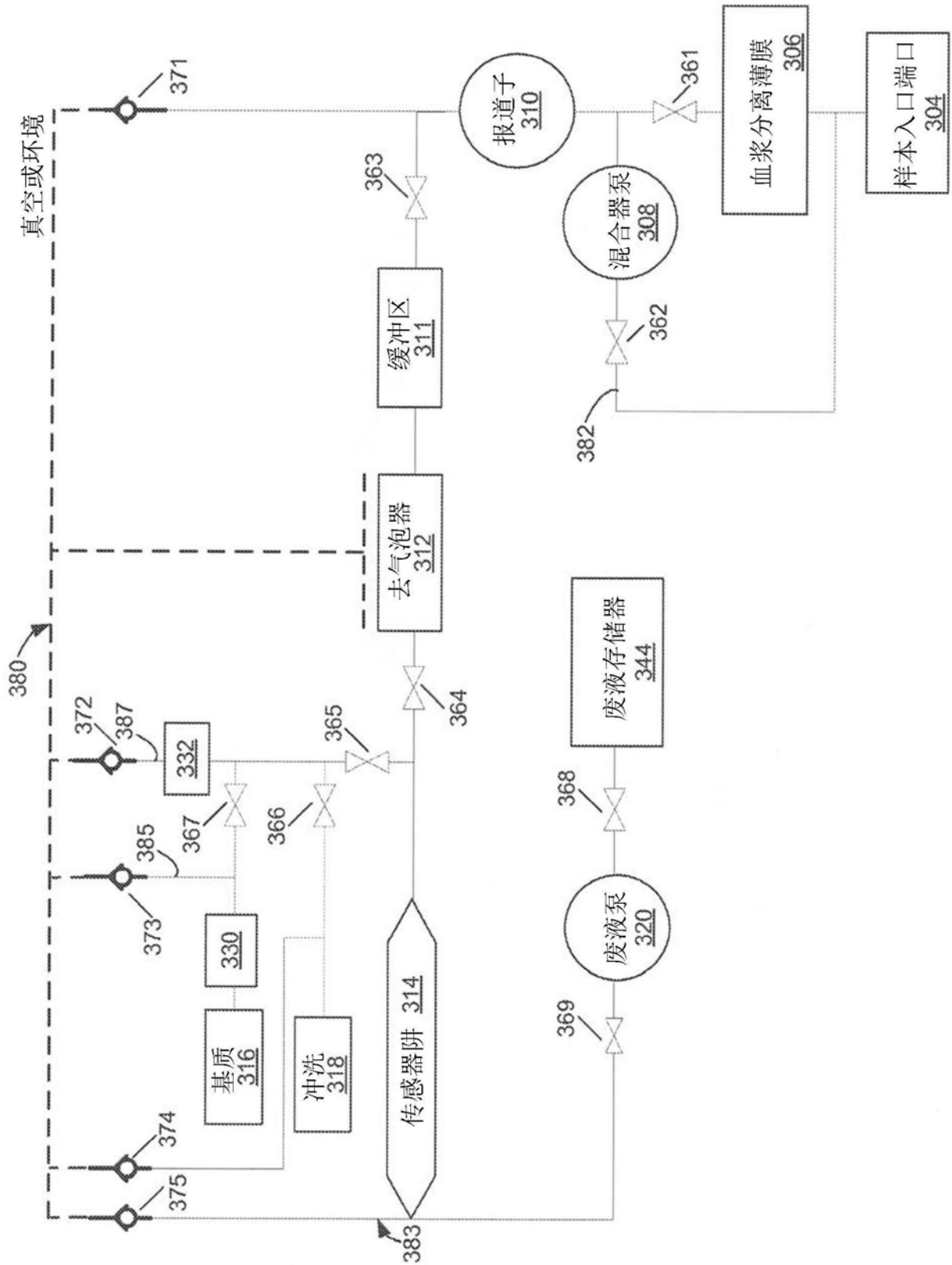


图3

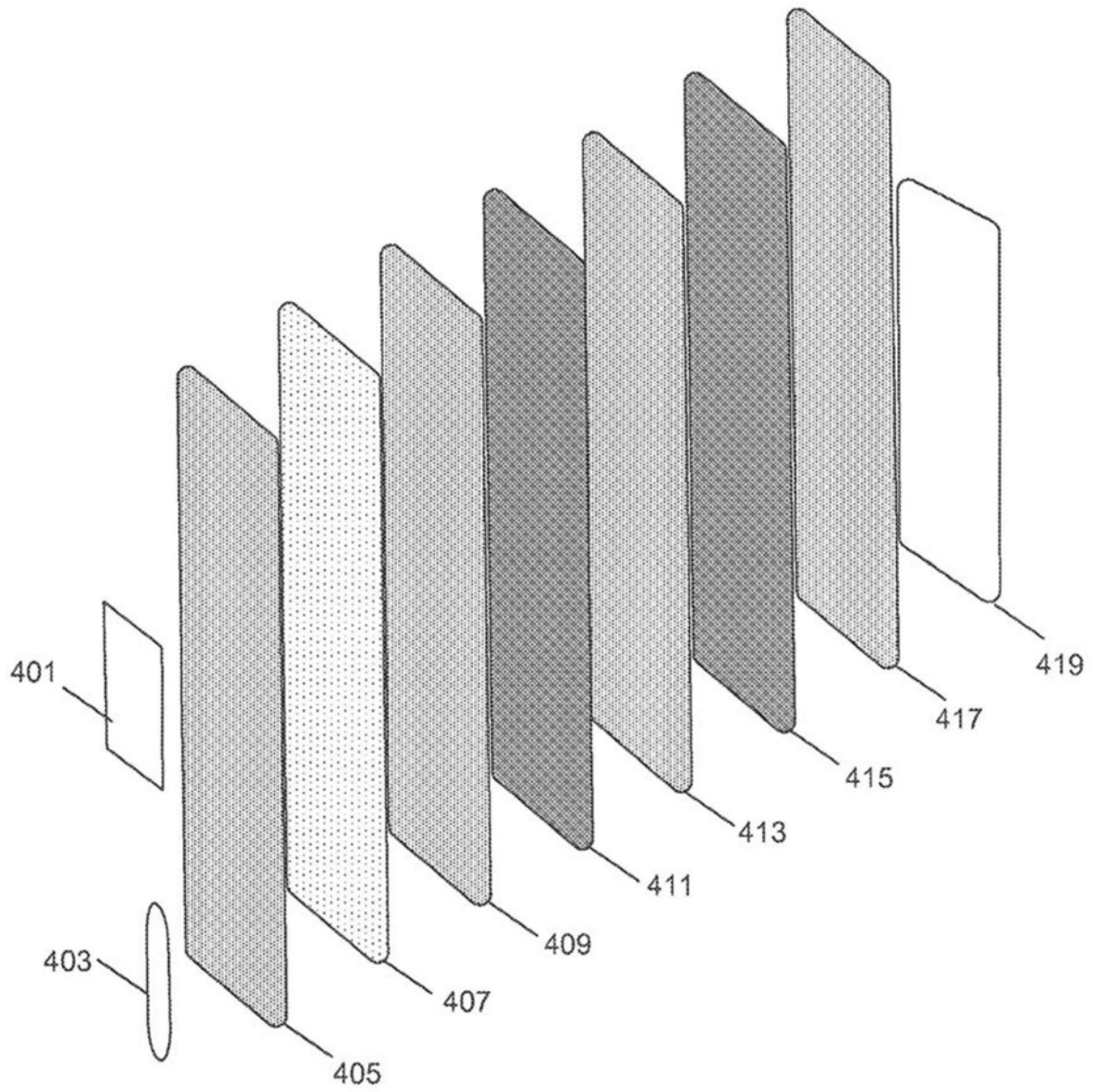


图4A

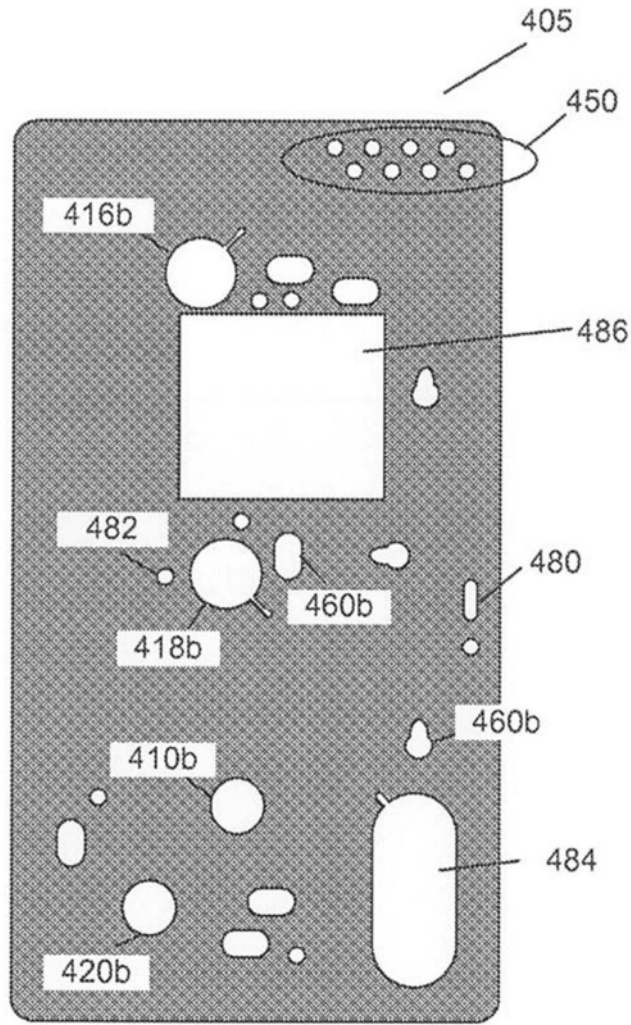


图4B

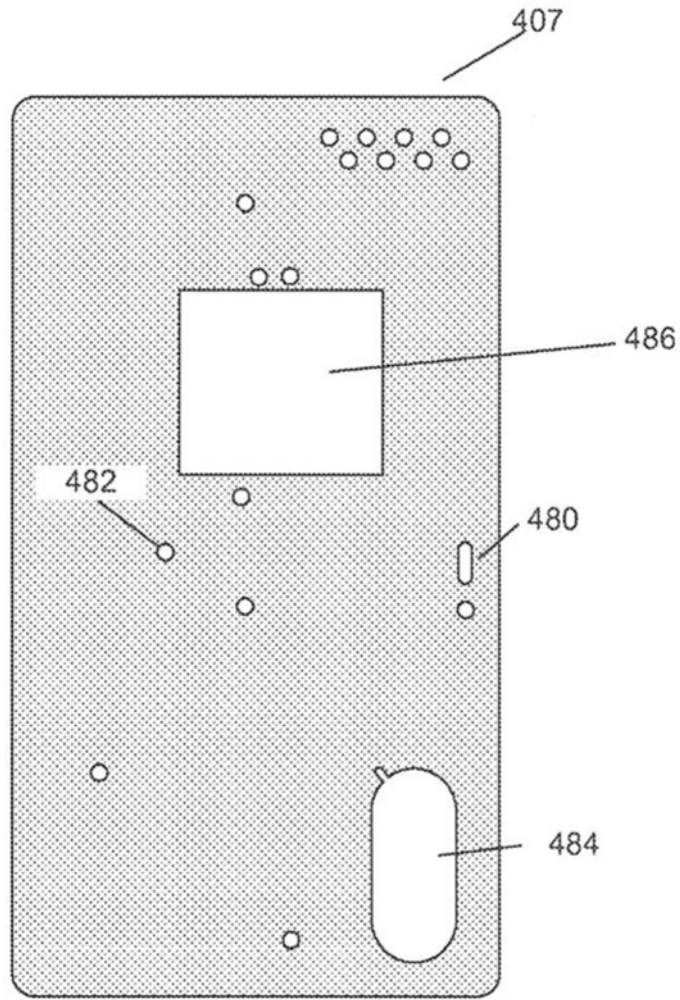


图4C

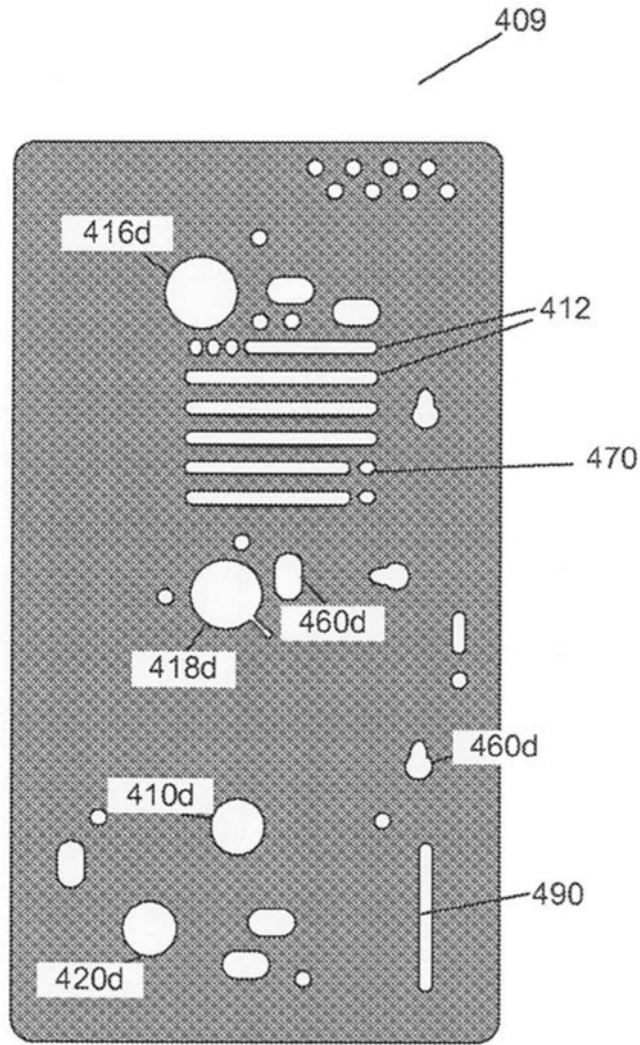


图4D

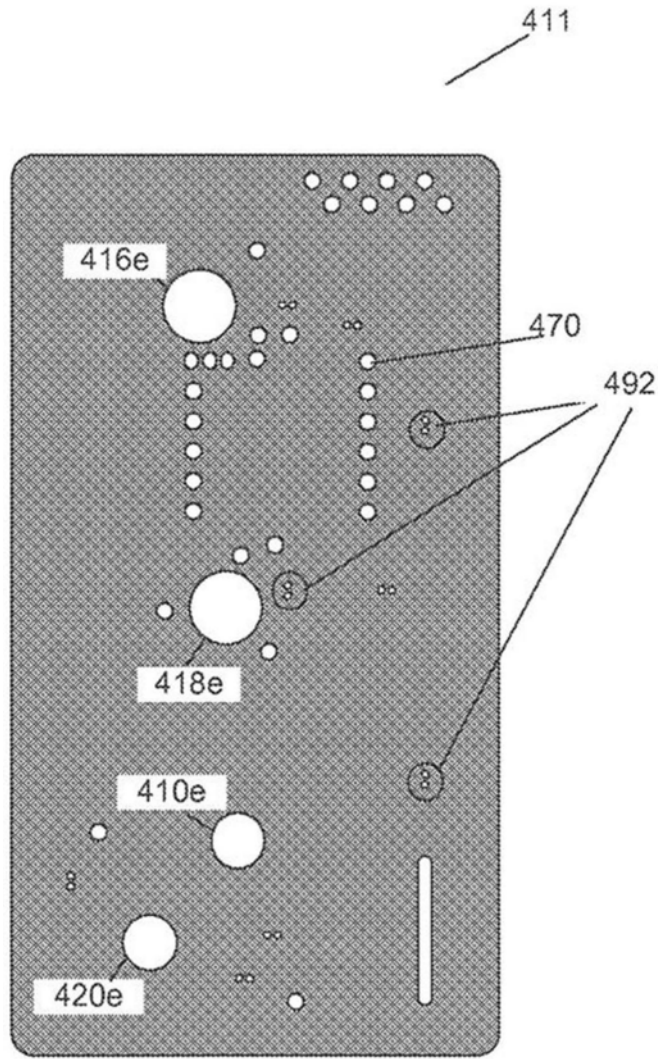


图4E

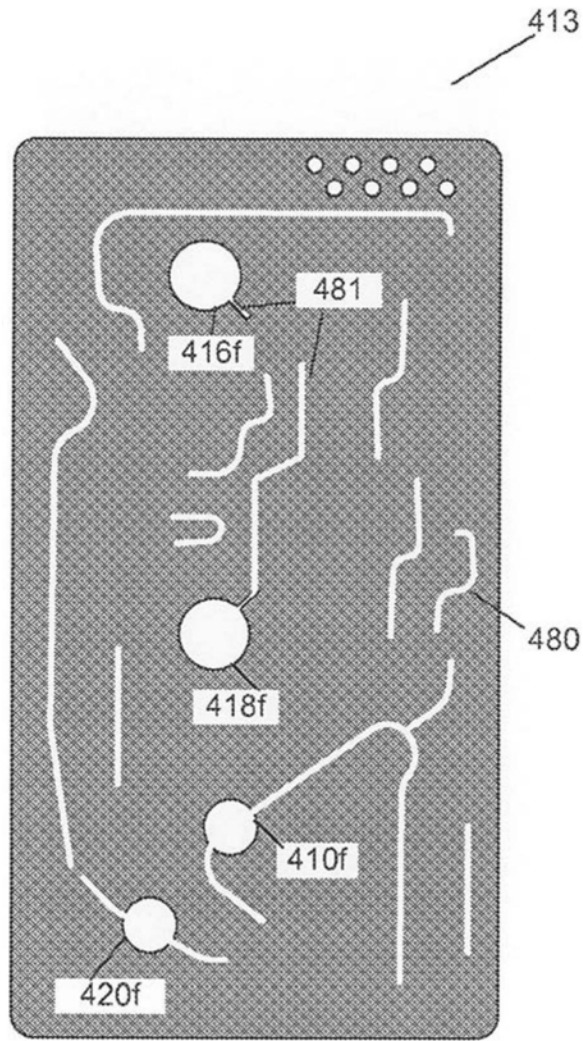


图4F

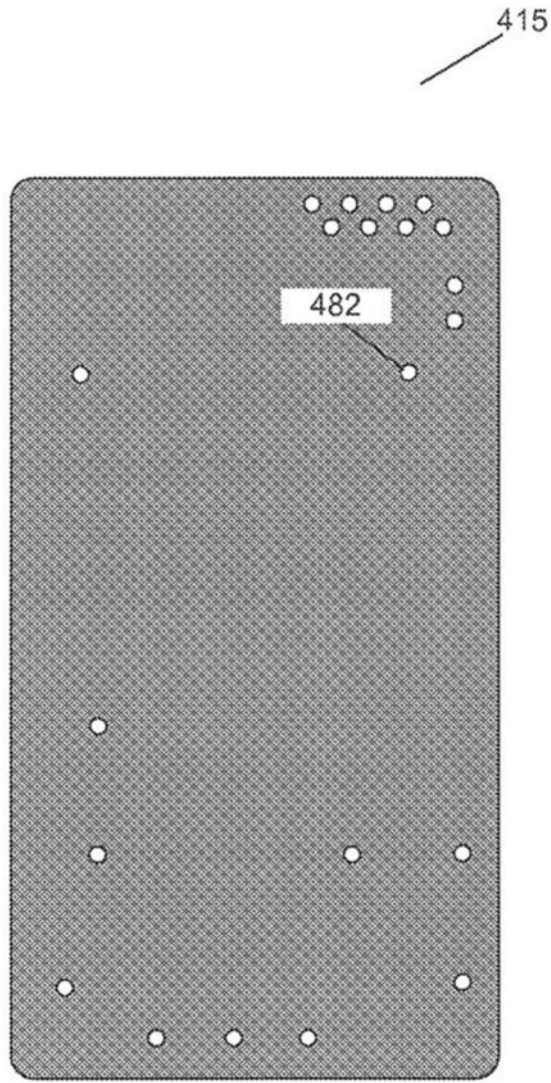


图4G

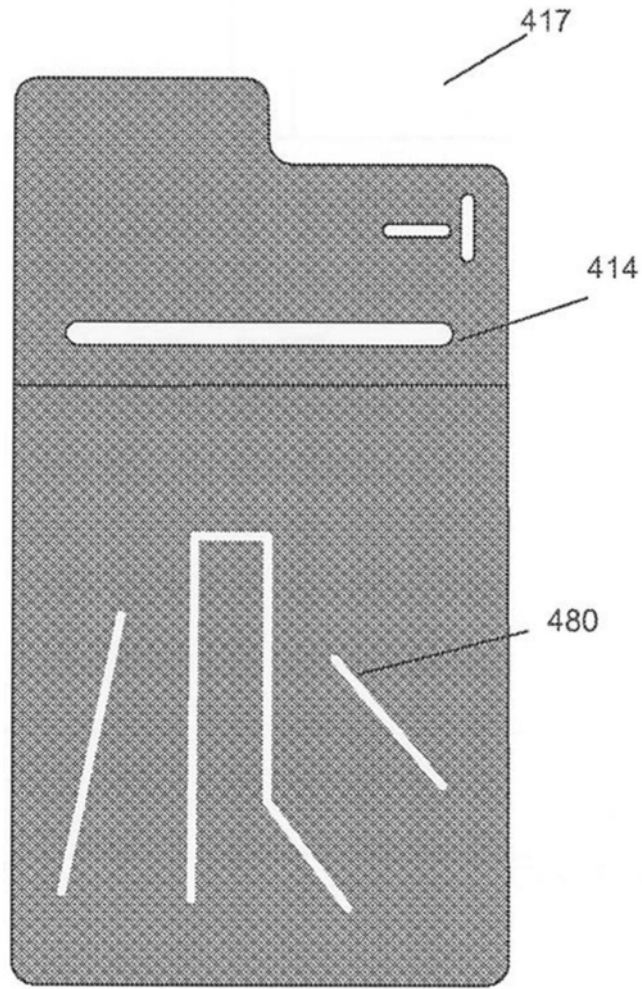


图4H

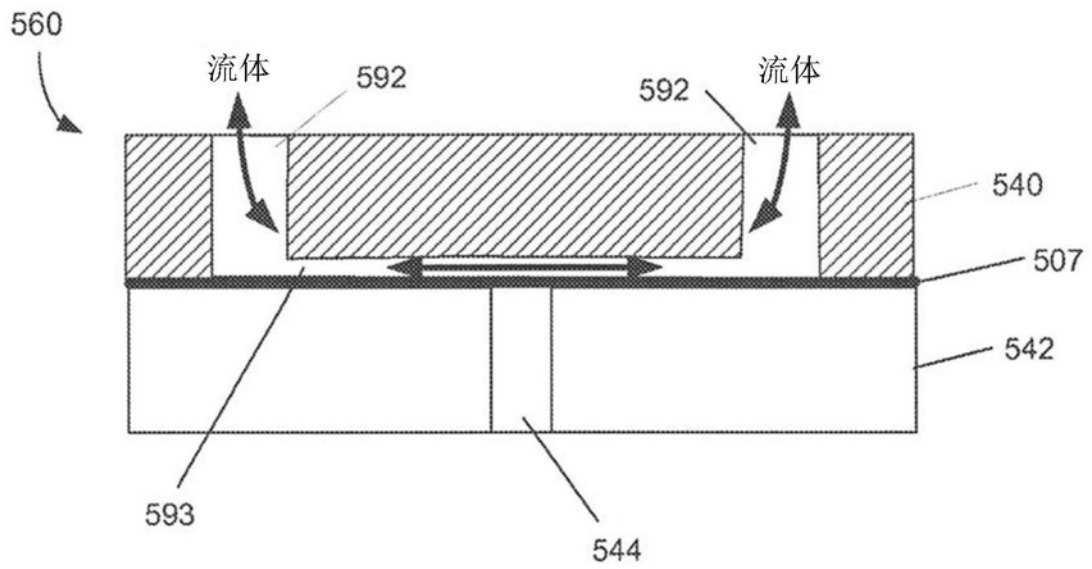


图5A

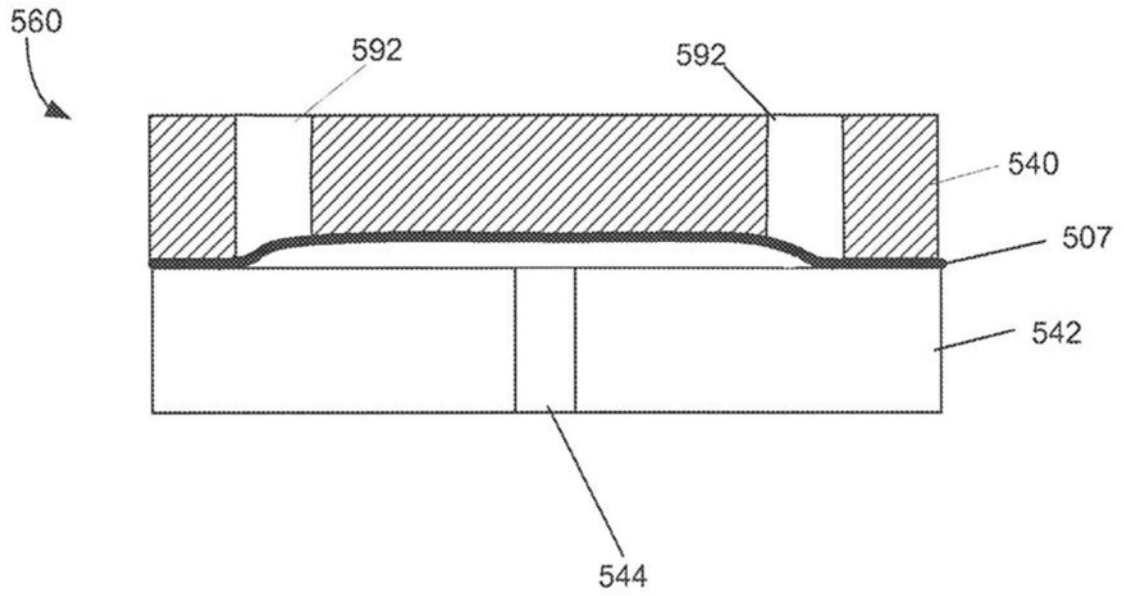


图5B

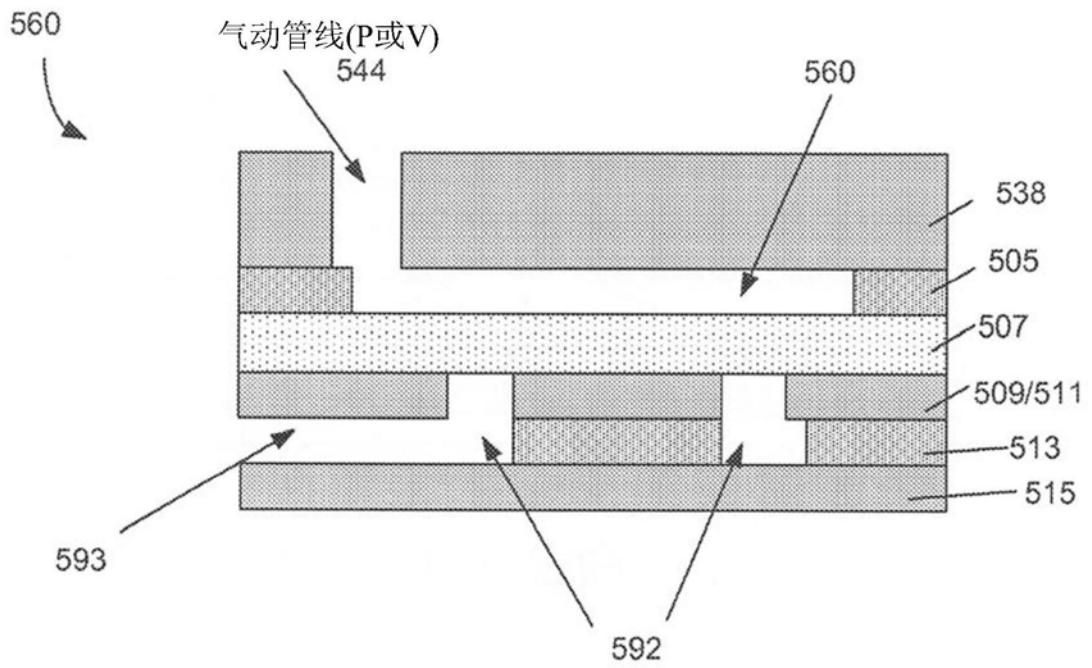


图5C

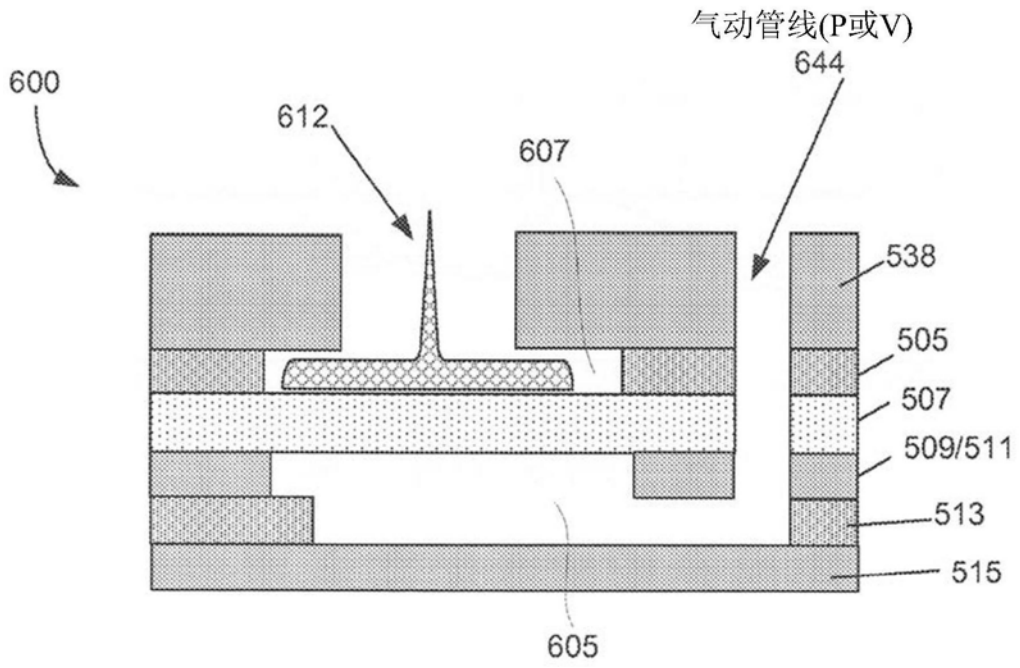


图6E

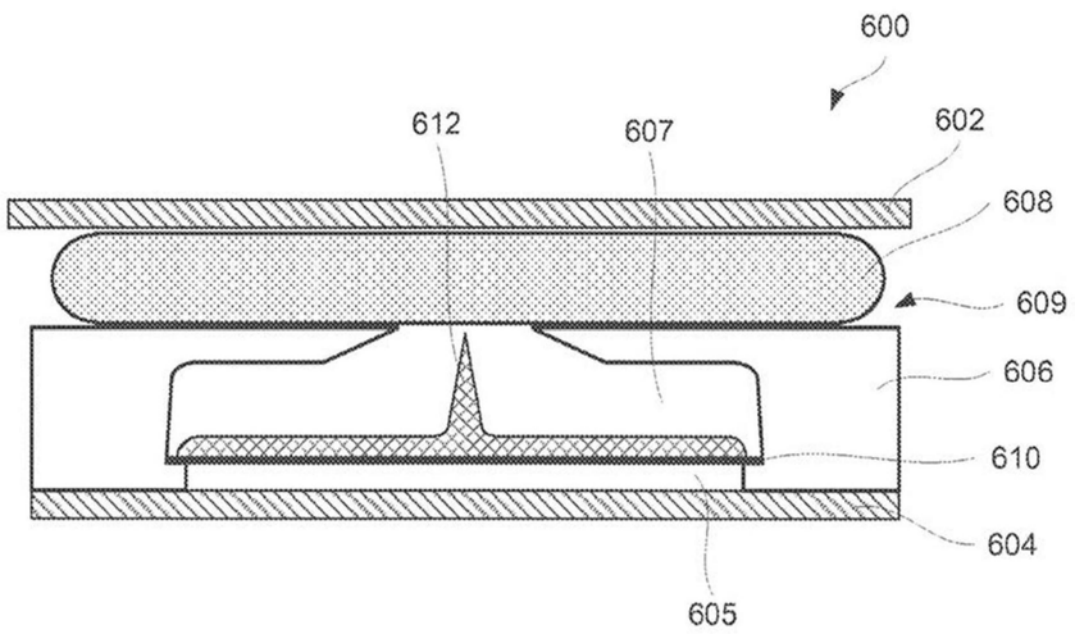


图6A

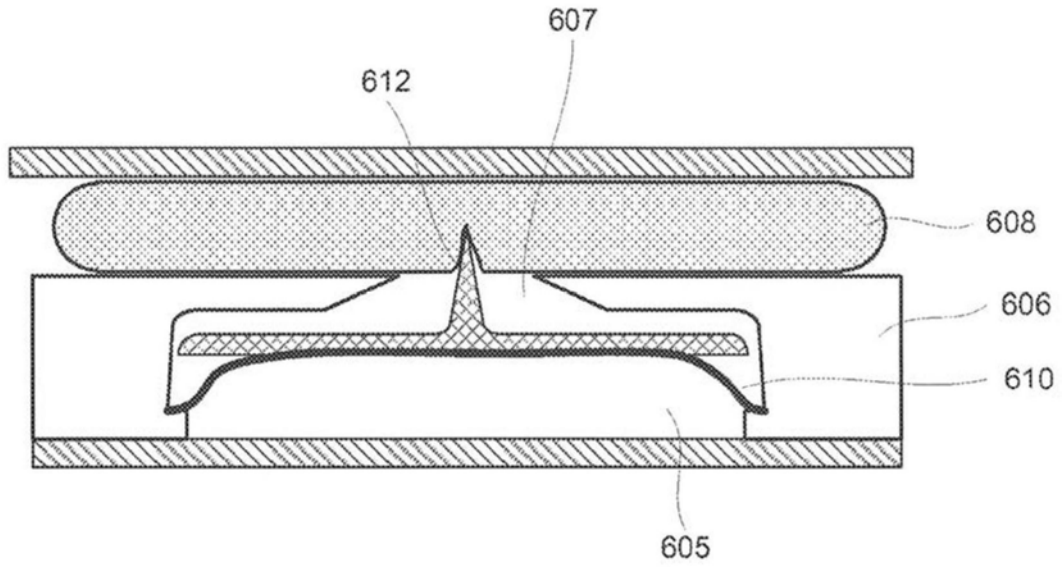


图6B

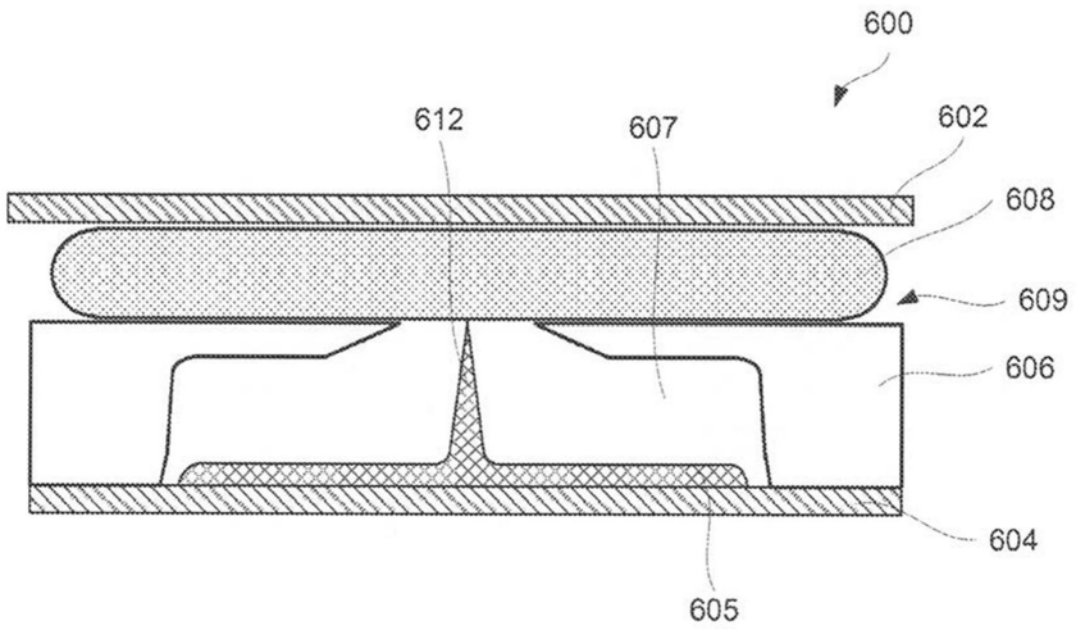


图6C

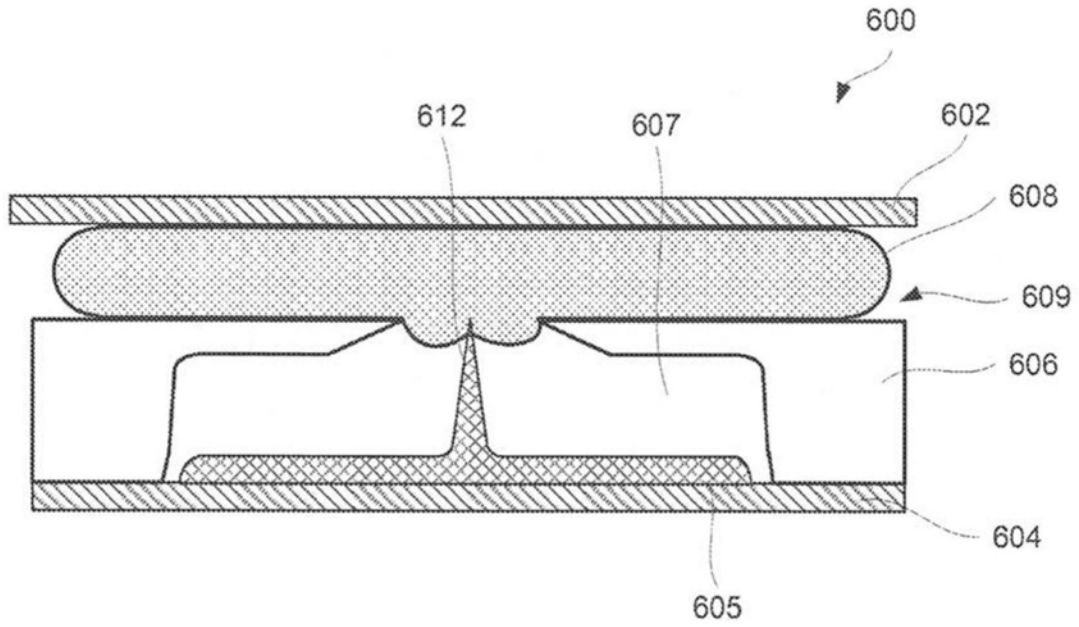


图6D

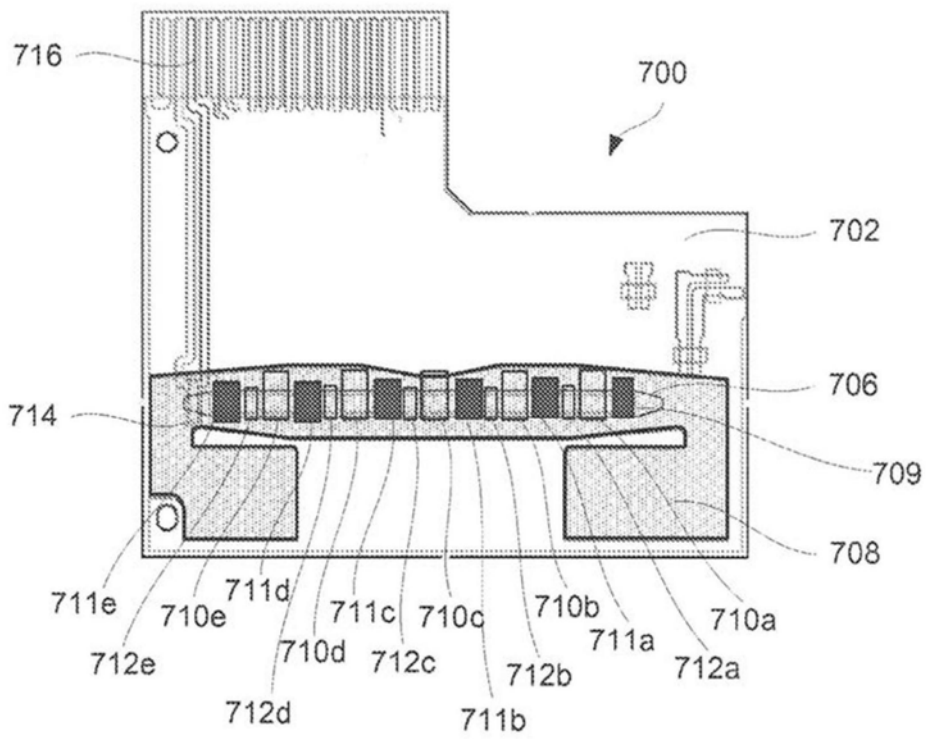


图7A

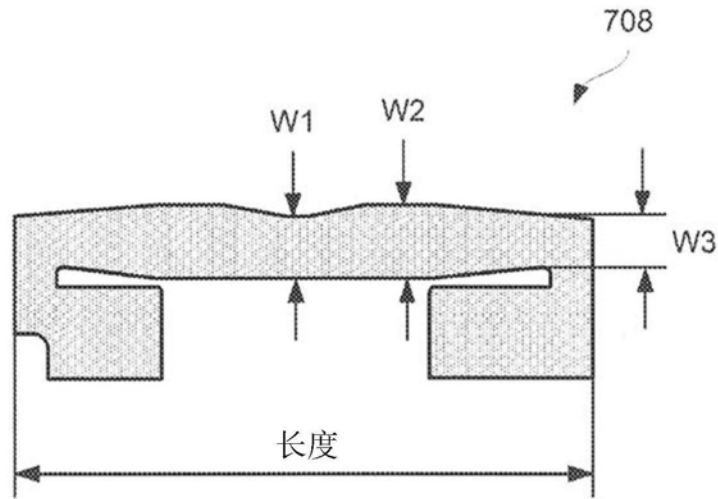


图7B

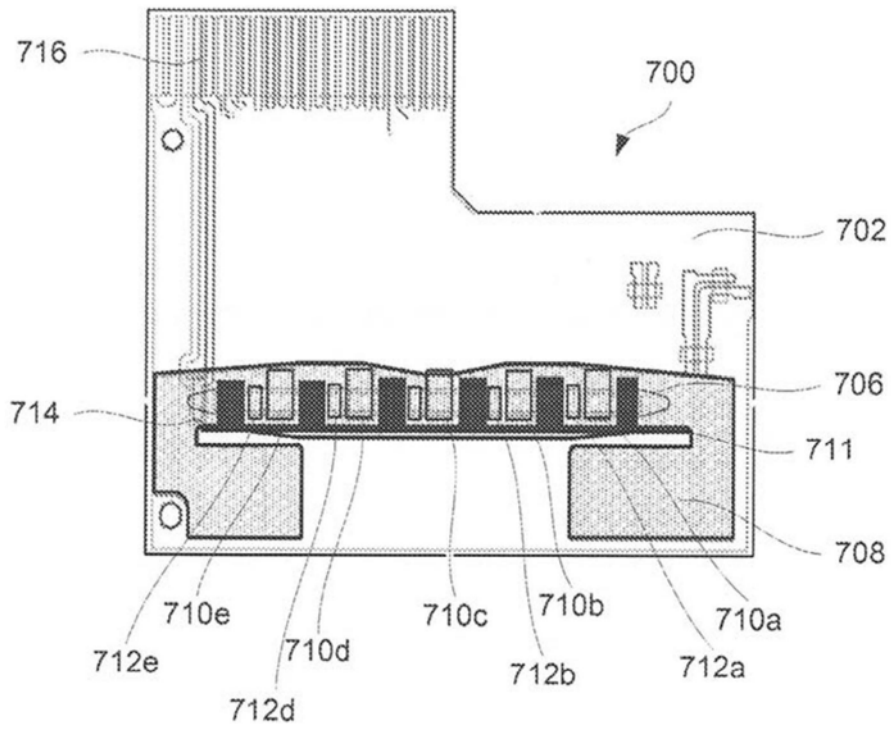


图7C

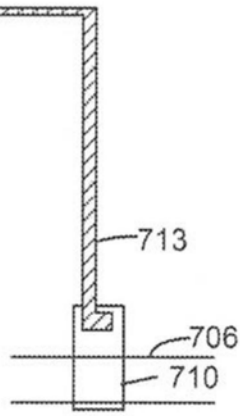


图7D

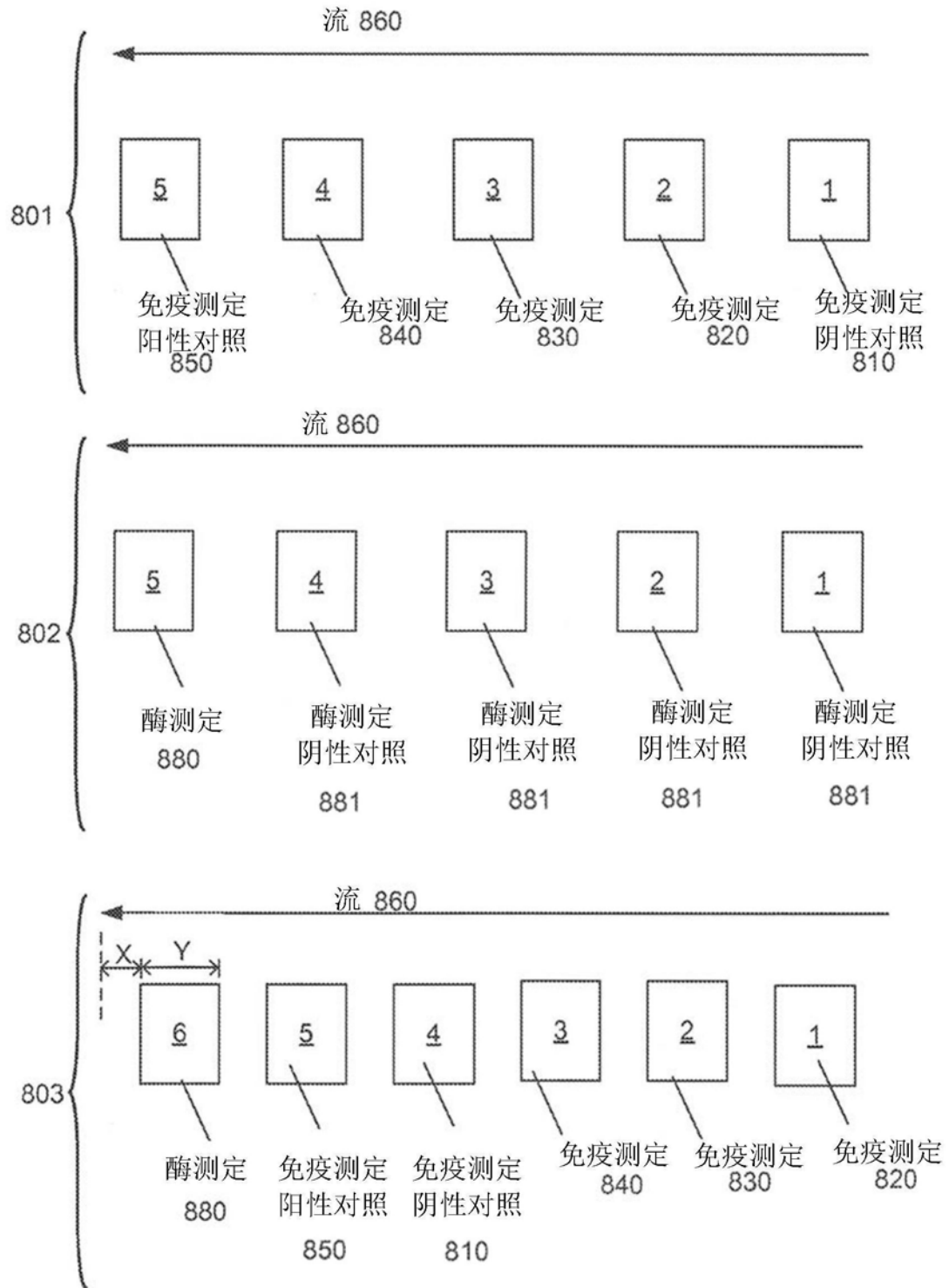


图8A



图8B

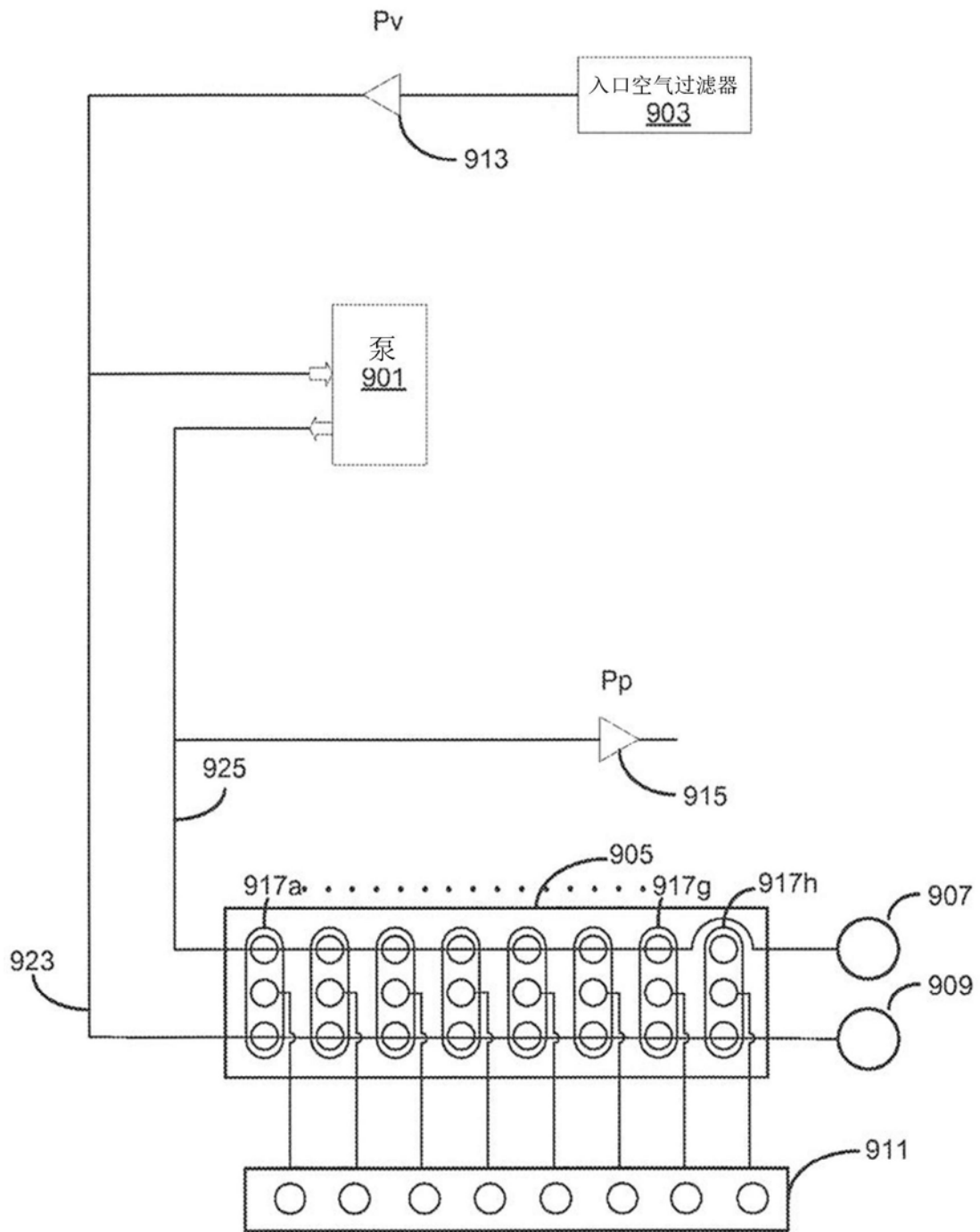


图9A

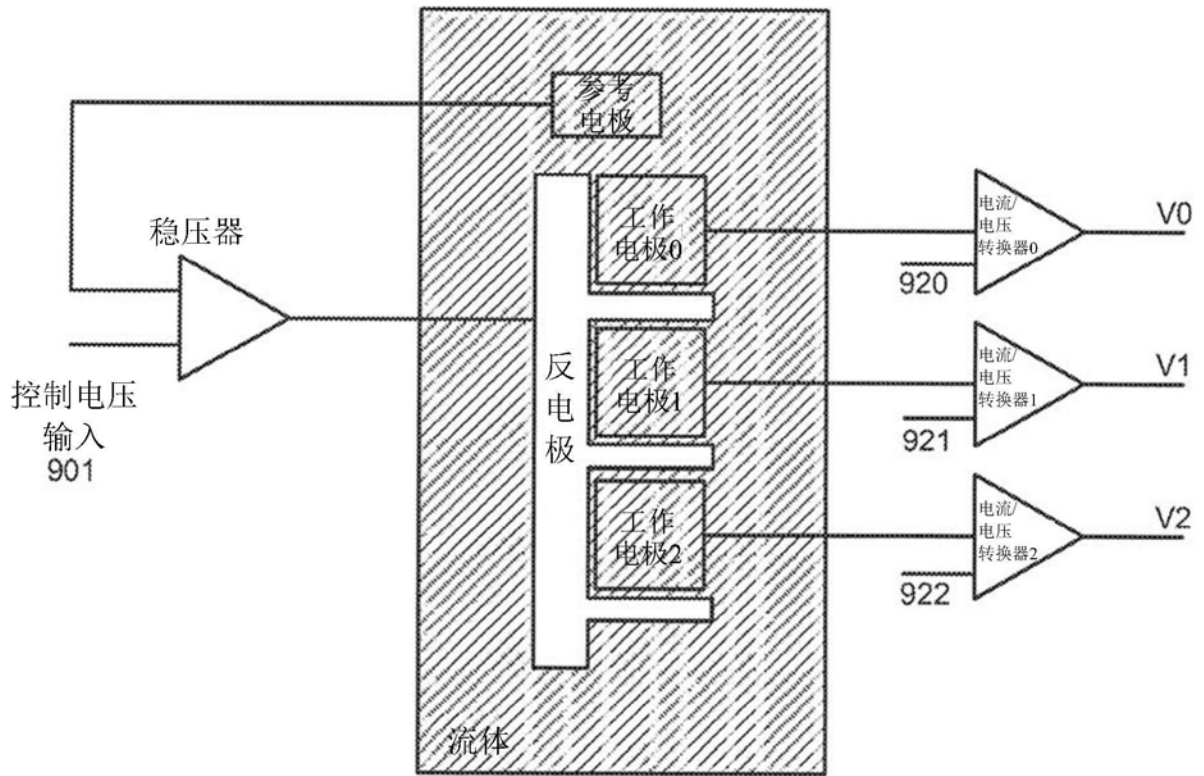


图9B

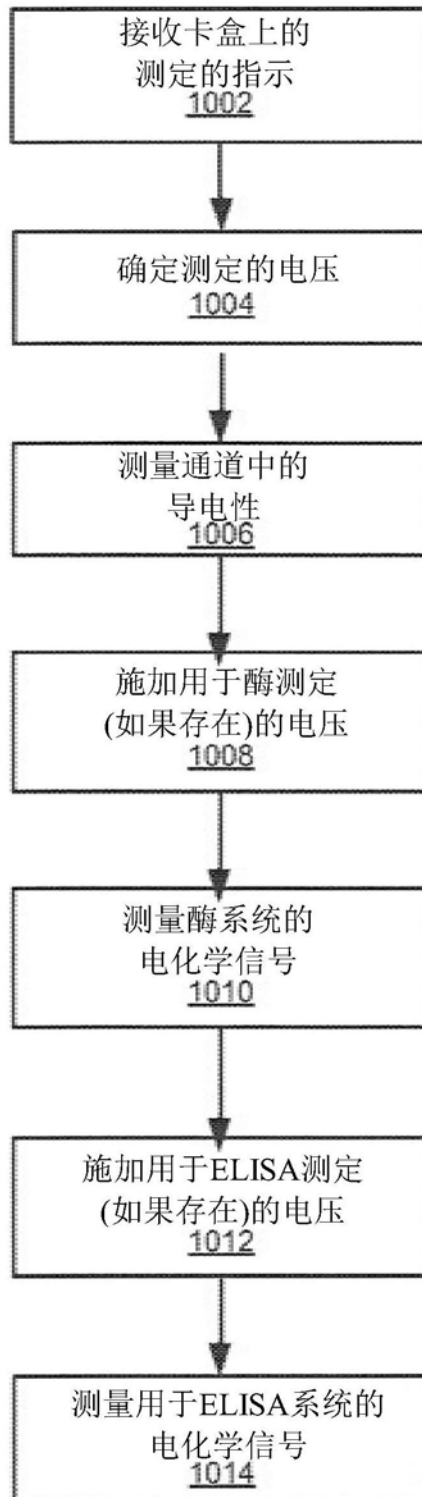


图10A

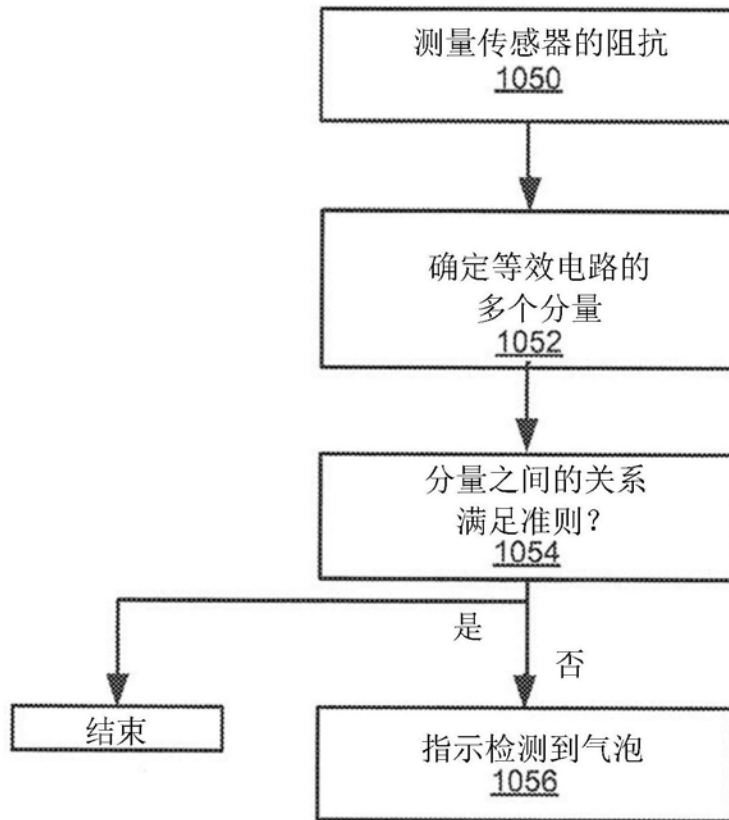


图10B

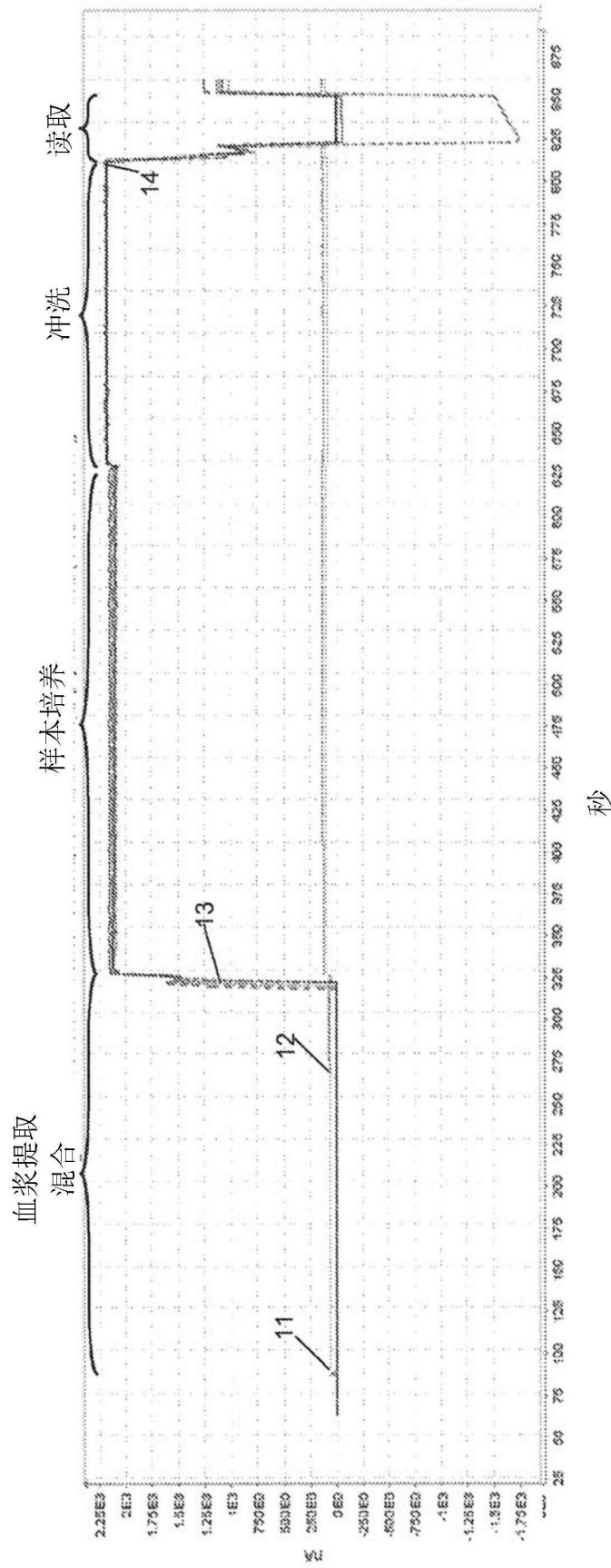


图11A

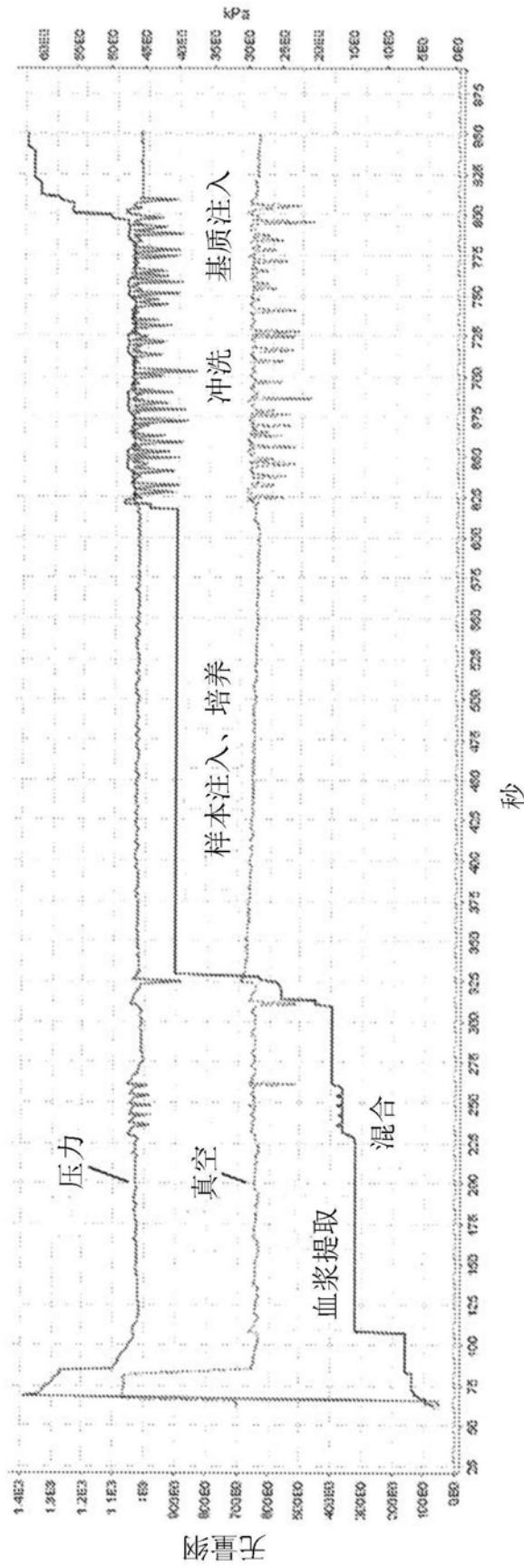


图11B

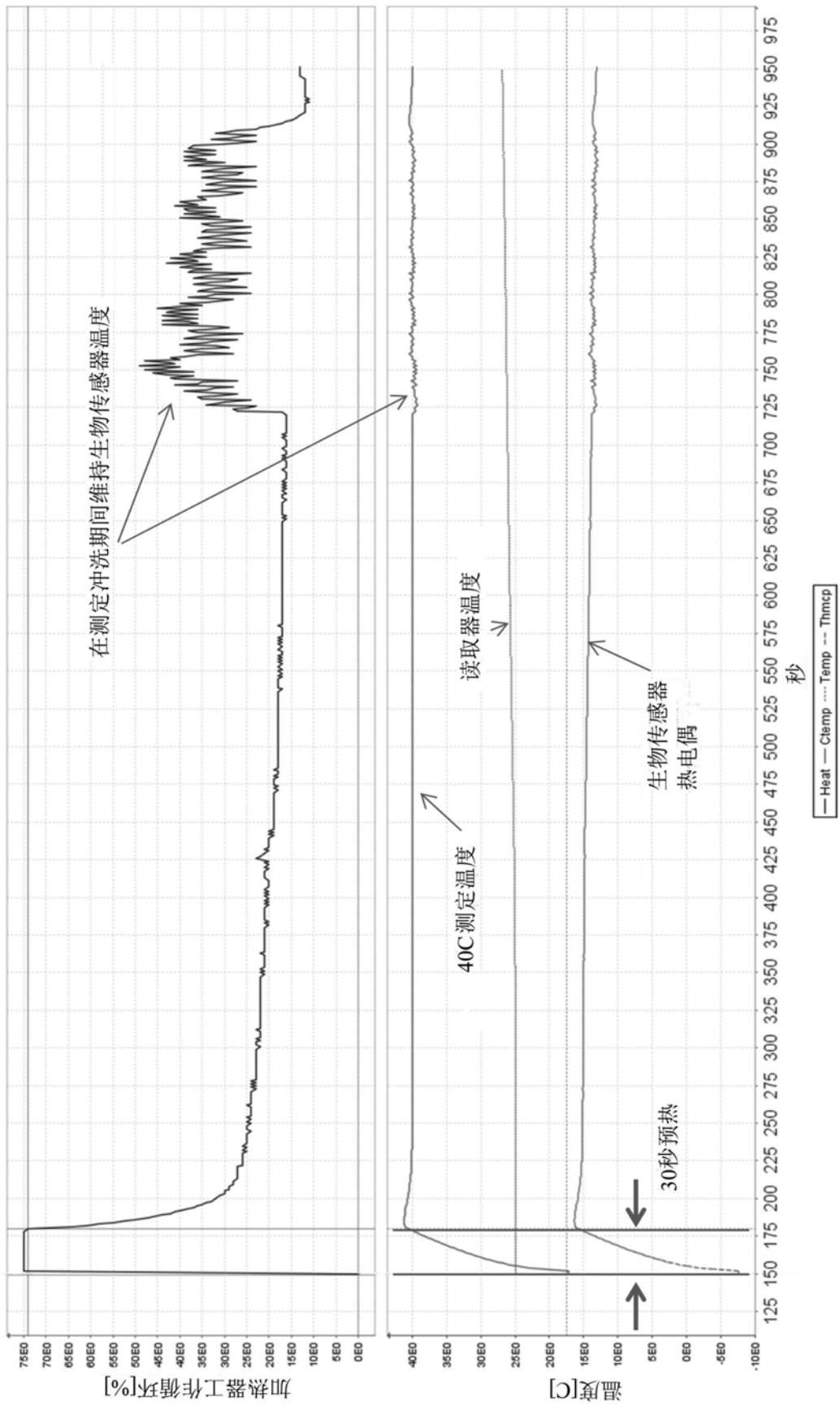


图11C

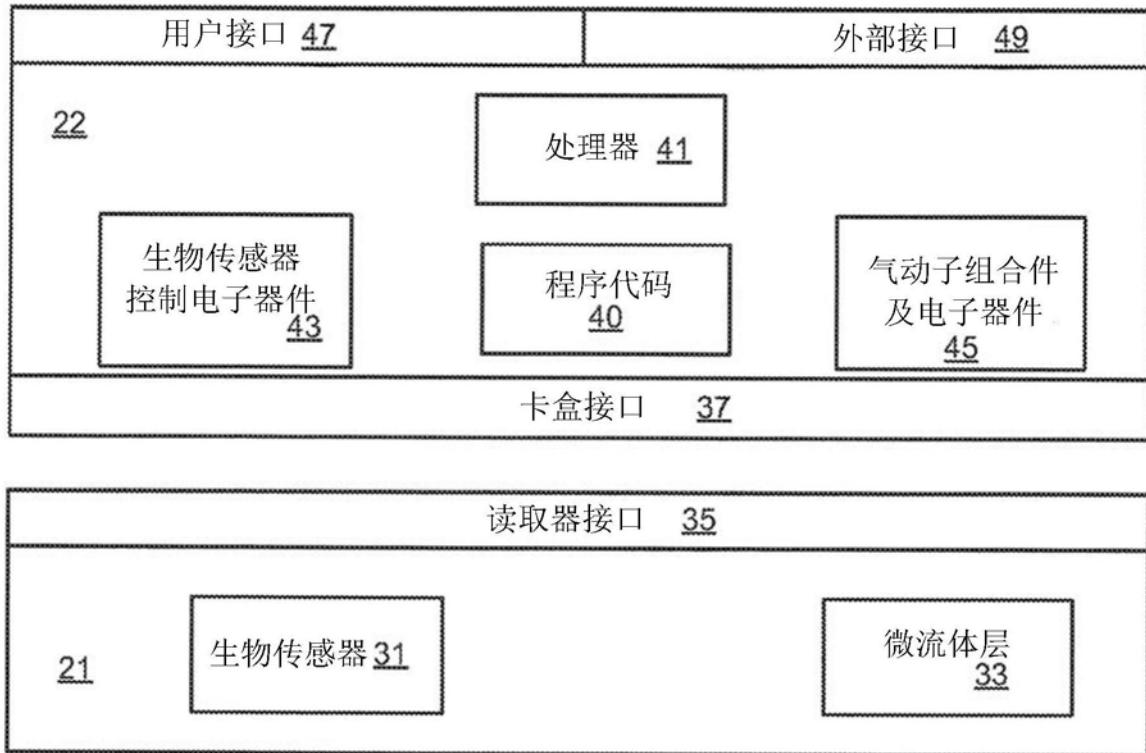


图12A

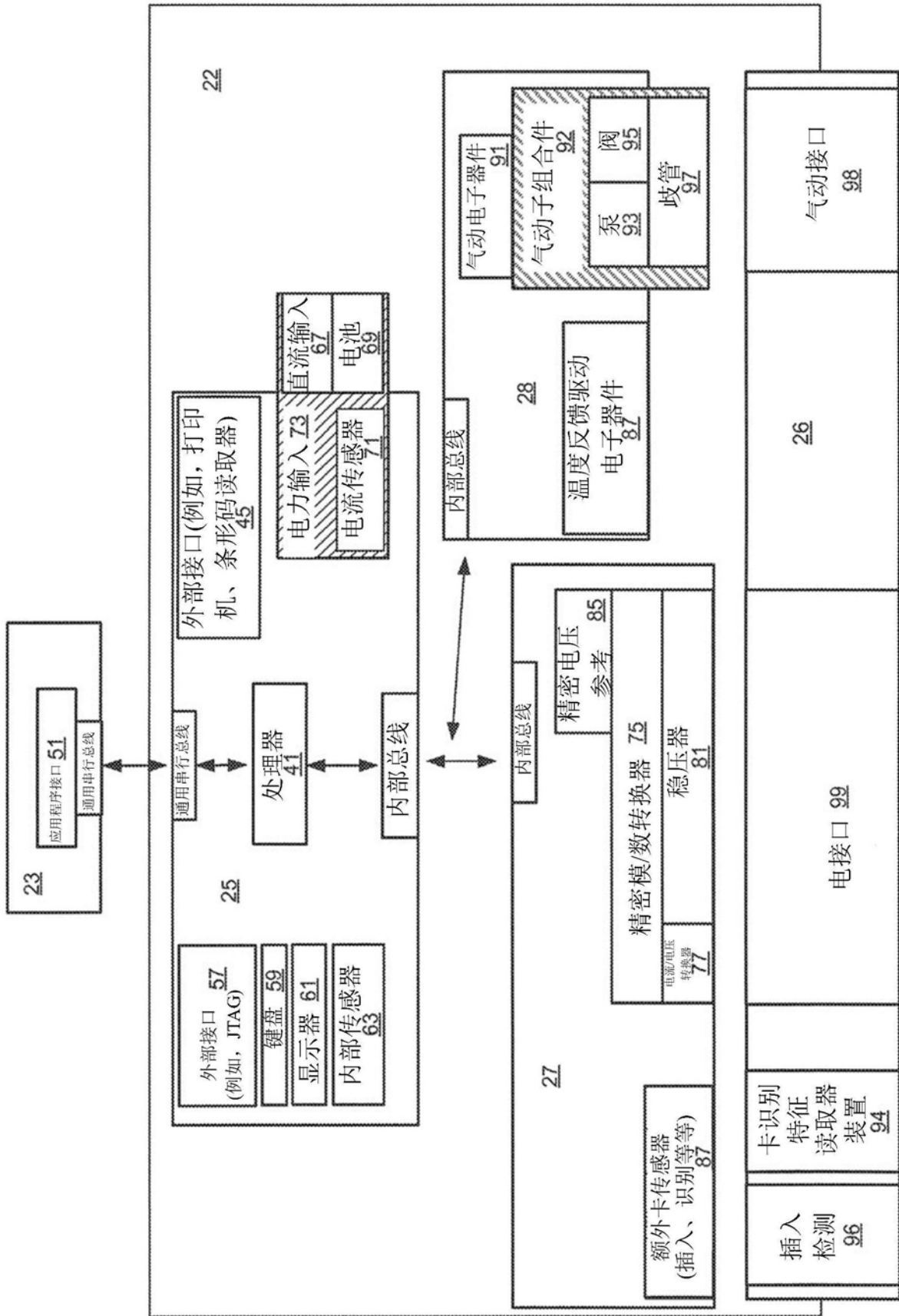


图12B

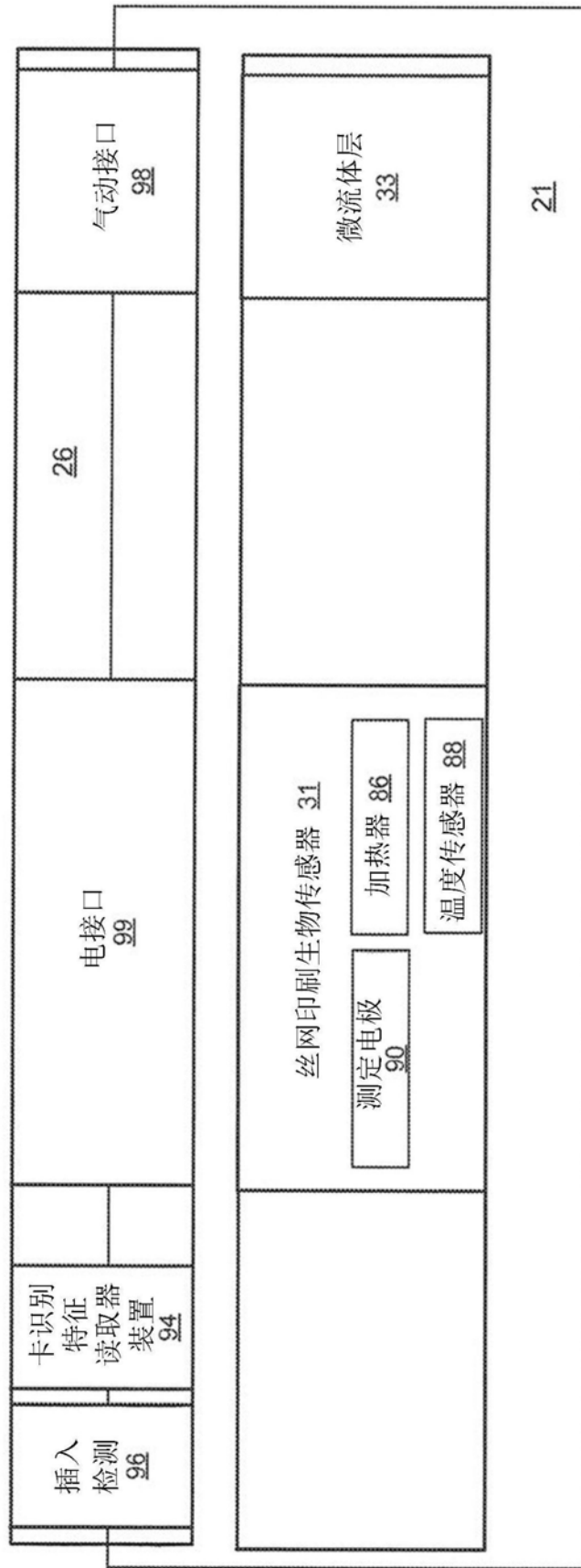


图12C