

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93122184

※申請日期：93.7.23

※IPC 分類：G01N33/48
B01D17/12

一、發明名稱：(中文/英文)

用於包含生化碟片及相關方法之樣品準備之射流通路

FLUIDIC CIRCUITS FOR SAMPLE PREPARATION INCLUDING
BIO-DISCS AND METHODS RELATING THERETO

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 日商長岡實業股份有限公司
NAGAOKA & CO., LTD.
2. 美商柏斯頓科技股份有限公司
BURSTEIN TECHNOLOGIES, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 長岡 良輔
NAGAOKA, RYOSUKE
2. 理查 柏斯頓
BURSTEIN, RICHARD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國兵庫縣西宮市西宮浜 4 丁目 7-18
7-18, NISHINOMIYAHAMA 4-CHOME, NISHINOMIYA-SHI,
HYOGO, 662-0934, JAPAN
2. 美國加州艾爾文市西科技路 163 號
163 WEST TECHNOLOGY DRIVE, IRVINE, CA 92618, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 木戶 洞潮
KIDO, HORACIO
2. 詹姆士 R 諾頓
NORTON, JAMES R.
3. 詹姆士 H 庫柏斯
COOMBS, JAMES H.

國 籍：(中文/英文)

- 1.-2.均美國 U.S.A.
3. 英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 07 月 25 日；60/489,978

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於光碟、光碟機及光碟詢問方法及(詳言之)係關於光碟中之樣品準備。更具體言之，本發明係關於包括帶有旋轉控制的液體閥門的射流通路之光碟。

【先前技術】

在此項技術中已知光生化碟片(亦被稱為生化緊密碟片(BCD)、生化光碟、光分析碟片或緊密生化碟片)用於執行各種類型的生化分析。詳言之，光碟可利用光儲存設備之雷射源來偵測碟片本身的操作表面上或附近的生化反應。該等反應可在碟片內的小型通道中發生或在碟片開放表面上發生反應。不管系統如何，可使用多個反應位點以同步偵測不同反應或為誤差偵測之目的而重複相同反應。

【發明內容】

在一實施例中，本發明針對包括帶有旋轉控制的液體閥門的射流通路之光碟，其中該等液體閥門可獨立使用或與用於樣品隔離的供氣動流體位移(pneumatic fluid displacement)的空氣腔室組合使用，並針對相關碟片驅動系統及方法。

在一示範性實施例中，本發明針對一光分析生化碟片。該碟片可有利地包括一具有一內周邊及一外周邊之基板；一與該基板相關聯並包括沿資訊軌道安置的編碼資訊之操作層；及一包括研究性特徵(investigational feature)之分析區域。在此實施例中，該分析區域定位於內周邊與外周邊

之間並沿資訊軌道定向，使得當電磁能量之入射光束沿其追蹤時，進而沿圓周詢問分析區域內之研究性特徵。

在另一實施例中，本發明針對上文所定義之光分析碟片，其中當電磁能量之入射光束沿資訊軌道追蹤時，進而根據螺旋形路徑或(通常)根據變化的角座標路徑詢問分析區域內之研究性特徵。

在一有利實施例中，基板包括一系列大體上圓形的資訊軌道，其隨自內周邊延伸至外周邊的半徑的函數而增加周長，分析區域在預選數目的圓形資訊軌道之間沿圓周拉長，且大體上沿在預選內及外圓周之間的圓形資訊軌道來詢問研究性特徵。

在一實施例中，分析區域包括一流體腔室。較佳地，生化碟片的旋轉使研究性特徵大體上一致的沿分析區域分佈及/或大體上均勻的沿分析區域分佈。

本發明進一步針對一光分析生化碟片。在此實施例中，生化碟片包括一具有一內周邊及一外周邊之基板；及一包括研究性特徵之分析區域，該分析區域定位於基板之內周邊與外周邊之間並根據一變化角座標並較佳根據大體上圓形或螺旋形路徑延伸。

較佳地，該分析區域根據一變化角及徑向座標延伸。在一替代實施例中，分析區域根據變化角座標並在大體上固定的徑向座標處延伸。

在一實施例中，該光碟包含一與該基板相關聯並包括大體上沿資訊軌道安置的編碼資訊之操作層。

根據另一實施例，該基板包括一系列資訊軌道，其較佳具有大體上圓形的輪廓並隨自內周邊延伸至外周邊的半徑的函數而增加周長，且分析區域大體上沿資訊軌道定向，使得當電磁能量之入射光束沿資訊軌道追蹤時，進而沿圓周詢問分析區域內之研究性特徵。在一實施例中，分析區域在預選數目的圓形資訊軌道之間在圓周上拉長，且大體上沿在預選內及外圓周之間的圓形資訊軌道詢問研究性特徵。

在另一實施例中，該分析區域包括根據變化角座標排列之複數個反應位點及/或複數個俘獲區域或目標區域。

該光分析生化碟片亦可包括定位於基板內周邊與外周邊之間的複數個分析區域，其中至少一者根據變化角座標延伸。

較佳地，該等複數個分析區域根據大體上圓形的路徑延伸並圍繞生化碟片內周邊集中地排列。

在一不同實施例中，該碟片包括多行分析區域，其中每一分析區域皆根據大體上圓形的路徑延伸且每行均以各別徑向座標排列於生化碟片上。

在一另外較佳實施例中，該分析區域包括一個或多個根據變化角座標延伸之流體腔室，其中(多個)腔室具有根據變化角座標延伸之一中心部分及根據徑向方向延伸之兩個側臂部分。

較佳地，該腔室之中心部分具有角範圍 θ_a ，其與包含在腔室臂部分之間的角 θ 之比 θ_a/θ 等於或大於0.25。

此外，該實施例可提供分析區域包括至少一沿大體上圓形的路徑相應地延伸之含液通道且通道的曲率半徑 r_c 與包含於通道內的液體柱的長度 b 之比 r_c/b 等於或大於0.5，且較佳等於或大於1。

此外，該光分析碟片可包括兩個關於分析區域位於生化碟片自身的下徑向座標處的入口。較佳地，每一該等入口位於流體腔室各別側臂部分的一端。

在一另外的較佳實施例中，該至少一流體腔室為根據變化角座標延伸之流體通道。

在該實施例中，該碟片可包括多行分析流體通道，其最終包含不同檢定、血型、經培養的細胞之濃度及其類似物。一組流體通道亦可排列在大體上相同之徑向座標處。此外，流體通道可具有相同或不同的尺寸。

該碟片可為反射式或透射式光生化碟片。如在前述實施例中，生化碟片之旋轉較佳使研究性特徵沿分析區域大體上一致及/或均勻的分佈。

根據另一較佳實施例，該光分析生化碟片可包括一具有一內周邊及一外周邊的基板；及一包括研究性特徵並定位於基板之內周邊與外周邊之間的分析區域。該分析區域包括具有至少一沿大體上圓形路徑延伸的部分之至少一含液通道。通道圓形部分的曲率半徑 r_c 與包含於通道內的液體柱的長度 b 之比 r_c/b 較佳等於或大於0.5。更佳地，比率 r_c/b 等於或大於1。亦在此實施例中，該碟片可為反射式或透射式光生化碟片。

本發明亦針對一與至此所定義之光分析生化碟片共同使用之光分析生化碟片系統，該系統包括研究性特徵之詢問設備，其適於根據變化角座標詢問研究性特徵。

該詢問設備可使得當電磁能量之入射光束沿資訊軌道追蹤時，進而沿圓周詢問分析區域內之任何研究性特徵。

較佳地，該等詢問設備適於根據變化角座標在大體上固定的徑向座標處或者根據變化角及徑向座標詢問研究性特徵。

更佳地，使用該等詢問設備來根據螺旋形或大體上圓形的路徑詢問研究性特徵。

根據一另外的較佳實施例，利用該等詢問設備來詢問在根據變化角座標排列的複數個反應位點或俘獲或目標區域處的研究性特徵。

本發明亦針對一種用於詢問在至此所定義之光分析生化碟片內的研究性特徵之方法。此方法提供根據變化角座標或較佳根據螺旋形或大體上圓形的路徑之研究性特徵之詢問。

該詢問步驟亦可使得當電磁能量之入射光束沿碟片資訊軌道追蹤時，進而沿圓周詢問分析區域內之任何研究性特徵。

較佳地，該詢問步驟提供對根據變化角座標在大體上固定的徑向座標處或者根據變化角及徑向座標的研究性特徵之詢問。

根據一另外的較佳實施例，該詢問步驟提供對在根據變

化角座標排列的複數個相似或不同反應位點、俘獲區域或目標區域處的研究性特徵的詢問。

本發明或其不同態樣可在先前技術中所揭示的許多碟片、檢定及系統中快速實施，或對其使用。

如本文所揭示根據本發明的上述方法及裝置可具有一個或多個優點，其包括(但不限於)無需經驗豐富的技師運行測試即可簡單快速的碟上處理，較小的樣品體積，使用低廉材料及使用已知光碟格式及驅動製造。此等及其它特徵及優點將參考下列詳細描述與附圖及技術實例結合得以更好的理解。

【實施方式】

現將參看附圖描述本發明之實施例，其中全文中相同數字代表相同元件。並非意欲以任何侷限或限制方式解釋本文出現的描述中所使用之術語，僅因為其正與本發明之某些特定實施例之詳細描述結合利用。此外，本發明之實施例可包括若干新穎特徵，其中任何一者皆不單獨成為其所要特質之原因或對實施本文所描述之發明是必要的。

圖1為用於進行生化分析(且詳言之為細胞計數及區別細胞計數)之光生化碟片110的透視圖。本光生化碟片110與一光碟片機112及一顯示器屏幕114結合展示。

圖2為光生化碟片110的一實施例的主要結構元件的分解透視圖。圖2為一反射區域光生化碟片110(下文稱為"反射碟片")之一實例，其可與本文所描述之系統及方法結合使用。光生化碟片110包括一帽蓋部分116、一黏著構件或通

道層 118 及一基板 120。在圖 2 的實施例中，帽蓋部分 116 包括一個或多個入口 122 及一個或多個出口 124。帽蓋部分 116 可自聚碳酸酯形成並較佳自圖 2 的透視圖觀察到在其底部塗覆有一反射表面 146 (圖 4 所示)。在一實施例中，在反射層 142 (圖 4 所示) 的表面上包括觸發記號或標記 126。觸發標記 126 可包括在生化碟片所有三個層中的一清晰窗口、以傳送資料至處理器 166 的資訊編碼的一不透明區域或一反射或半反射區域，該處理器 166 又與詢問或入射光束的操作函數相互作用。

在圖 2 的實施例中，黏著構件或通道層 118 包括在其中形成之射流通路 128 或 U 形通道。可藉由衝壓或切割薄膜以移除塑膠膜並形成所表示的形狀來形成射流通路 128。每一射流通路 128 包括一液流通道或分析區域 130 及一返回通道 132。圖 2 中說明之一些射流通路 128 包括一混合腔室 134。說明了兩種不同類型的混合腔室 134。第一種為相對於液流通道 130 對稱形成的對稱混合腔室 136。第二種為偏置混合腔室 138。如所指示該偏置混合腔室 138 形成於液流通道 130 的一側。

在圖 2 的實施例中，基板 120 包括目標或俘獲區域 140。在一有利實施例中，基板 120 由聚碳酸酯製成並具有沈積於其頂部 (圖 4 所示) 上的上述反射層 142。可藉由以所指示或者所要形狀移除反射層 142 來形成目標區域 140。或者，可藉由包括在應用反射層 142 前遮蔽目標區域 140 區域的遮蔽技術來形成目標區域 140。反射層 142 可自諸如鋁或金的金屬形

成。

圖3為在帽蓋部分116上帶有反射層146顯示為透明以展現位於碟片中的射流通路128、目標區域140及觸發標記126的圖2中說明的光生化碟片110的頂部俯視圖。

圖4為根據一實施例的反射區域類型光生化碟片110的放大透視圖。圖4說明了被切除以說明若干層的部分剖視圖的光生化碟片110的各層的一部分。詳言之，圖4說明塗覆有反射層142的基板120。在反射層142上施加一主動層144。在一有利實施例中，可自聚苯乙烯形成主動層144。或者可使用聚碳酸酯、金、活性玻璃、改質玻璃或改質聚苯乙烯(例如聚苯乙烯共順丁烯二酸酐(polystyrene-co-maleic anhydride))。此外，可使用水凝膠。或者，如此實施例中所說明，在主動層144上施加塑膠黏著構件118。塑膠黏著構件118的曝露部分展示切除或衝壓的U形形態，其創建射流通路128。本生化碟片的此反射區域實施例中最終主要結構層為帽蓋部分116。在圖4的實施例中，帽蓋部分116包括在其底部上的反射表面146。反射表面146可由諸如鋁或金的金屬製成。

圖5A為透射式光生化碟片110的某些元件的分解透視圖，其包括帽蓋部分116、黏著或通道構件118及基板120層。在此實施例中，帽蓋部分116包括一個或多個入口122及一個或多個出口124。可自聚碳酸酯層形成帽蓋部分116。半反射薄層143的表面上可包括可選觸發標記126。觸發標記126可包括在生化碟片的所有三個層中的清晰窗

口、以傳送資料至處理器166(圖6)的資訊編碼的一不透明區域或一反射或半反射區域，該處理器166又與詢問光束152的操作函數相互作用。

展示了黏著構件或通道層118包括形成於其中之射流通路128或U形通道。可藉由衝壓或切割薄膜以移除塑膠膜並形成所指示之形狀來形成射流通路128。在圖5A的實施例中，每一射流通路128包括液流通道130及返回通道132。圖5A中說明之一些射流通路128包括一諸如上文關於圖2所描述的混合腔室134。

基板120可包括目標或俘獲區域140。在一實施例中，基板120由聚碳酸酯製成並具有上述沈積於其頂部上的半反射薄層143，圖5B。圖5A及5B中所展示之與碟片110的基板120相關聯的半反射層143可顯著比圖2、3及4中所展示之反射碟片110的基板120上的反射層142更薄。更薄的半反射層143可允許如圖5B中所示通過透射碟片的結構層透射一些詢問光束152。可自諸如鋁或金的金屬形成半反射薄層143。

圖5B為圖5A中展示的光生化碟片110的透射實施例之基板120及半反射層143的一部分之放大的部分切除透視圖。半反射薄層143可由諸如鋁或金的金屬製成。在一有利實施例中，圖5A與5B中展示的透射碟片的半反射薄層143大約100-300 Å厚且不超過400 Å。此更薄的半反射層143允許入射或詢問光束152的一部分以穿透並通過半反射層143以被頂部偵測器158(圖6)偵測，而一些光線被反射或沿入射路徑返回。

現參看圖6，在透視或方塊圖中存在一表示，其說明光組件148、產生入射或詢問光束152的光源150、返回光束154及透射光束156。在圖4展示的反射生化碟片情況中，反射光束154自光生化碟片110的帽蓋部分116之反射表面146反射。在本光生化碟片110的此反射實施例中，為訊號元件的存在而藉由底部偵測器157偵測並分析返回光束154。在透射生化碟片格式中，在另一方面，藉由上述頂部偵測器158偵測到透射光束156，並亦為訊號元件的存在而對其進行分析。在透射實施例中，一光偵測器可用作頂部偵測器158。

圖6亦顯示一硬體觸發機構，其包括碟片上的觸發標記126及上述觸發偵測器160。該硬體觸發機構用於反射生化碟片(圖4)及透射生化碟片(圖5B)兩者中。該觸發機構允許處理器166僅當詢問光束152在各別目標區域140(例如在預定反應位點)上時收集資料。此外，在透射生化碟片系統中，亦可使用軟體觸發器。該軟體觸發器使用底部偵測器以發訊號給處理器166以在詢問光束152擊中各別目標區域140邊緣時立刻收集資料。圖6進一步展示驅動馬達162及用於控制光生化碟片110的旋轉的控制器164。圖6亦展示可選擇建構的處理器166及分析器168，用於處理返回光束154及與透射光生化碟片相關聯的透射光束156。

如圖7中所示，呈現光生化碟片110的反射碟片實施例的部分剖視圖。圖7展示了基板120及反射層142。如上文所指示，反射層142可由諸如鋁、金或其它適合的反射材料製成。在此實施例中，基板120的頂表面光滑。圖7亦展示一

施加於反射層 142 上的主動層 144。亦如圖 7 所示，藉由在所
要位置處移除反射層 142 的一區域或部分或者藉由在施加
反射層 142 前遮蔽所要區域來形成目標區域 140。如圖 7 中進
一步展示，塑膠黏著構件 118 施加於主動層 144 上。圖 7 亦展
示帽蓋部分 116 及與其相關聯的反射表面 146。因此，當帽
蓋部分 116 施加於包括所要切除形狀的塑膠黏著構件 118
時，進而形成液流通道 130。如藉由圖 7 所示的箭頭所指示，
入射光束 152 的路徑最初自碟片 110 下方指向基板 120。接著
入射光束聚焦於離反射層 142 最近的點。由於此聚焦發生在
缺失反射層 142 的一部分的目標區域 140 中，入射光束繼續
沿路徑通過主動層 144 並進入液流通道 130。接著入射光束
152 繼續向上通過液流通道以最終入射至反射表面 146 上。
在此點上，入射光束 152 沿入射路徑被返回或反射回並進而
形成返回光束 154。

在許多醫學診斷應用中，離心流體樣品以分離其中含有
的一種或多種組份並接著將每一組份移動或隔離至一單獨
腔室是有幫助的。舉例而言，自全血離心出血細胞並接著
將血清隔離至一用於分析的單獨腔室通常是有幫助的。液
體的此分離及移動在射流通路中執行是有利的。在位於生
化碟片的射流通路中，為了在射流通路內移動流體可利用
離心力及毛細管力。某些檢定可需要混合兩種或兩種以上
試劑(通常在前一離心步驟後)，其可在生化碟片上無外部干
涉有利地執行。

控制流體在射流通路內流動的一種方法為使用毛細管閥

門，其中液體在射流過道表面張力的某縮小或變化處停止，且僅某速度以上的離心力可引起液體通過此障壁。下文描述改進的樣品分離、隔離及分析裝置或系統之實施例及適用於基於碟片的診斷系統之方法。

可驅動液體通過一限制通道或過道的各種動力包括(例如)離心力及毛細管作用。需要以下列方式使用該等力系統及方法使得：[1]可藉由進口或入口將液體裝載或引入至一裝載、混合或分離腔室，[2]為了分離出不合適粒子可離心該碟片，及[3]在離心停止時，可移動或隔離液體至一新的腔室。圖8-11每一者展示多個射流通路，其中某些射流通路展示在樣品準備處理中射流通路在不同步驟時的材料的位置，並表示為[1]、[2]或[3]，其對應於上文所列出之樣品準備步驟。在典型的對稱射流通路中，在離心停止時液體將或保持靜止(狀態[2])，或移動入原始組態(狀態[1])，而非移動入另一或一鄰近通道(狀態[3])。下文具體描述改進的系統及方法，其確保在狀態[1]及/或狀態[2]期間的一些變化使得當離心停止時狀態[3]為最穩定的狀態。

為藉由毛細管力使液體進入通道，不僅通道之親水性必須非常高，而且被液體運動替代之空氣亦必須能夠溢出。若一通道是封閉的或關閉的，則僅直到通道中氣壓升至給出一相等並相對的力時毛細管力才將液體吸入通道。

圖8A、8B、8C及8D每一者為被組態以放置在一生化碟片(諸如關於上文圖片描述之生化碟片)上的射流通路的俯視圖，其中圖8B、8C及8D展示一檢定處理中的步驟。在圖8A、

8B、8C及8D的實施例中，將一返回通道610組態為具有流體出口部分612及流體入口部分614的迴路。流體出口部分612在可旋轉基板(未圖示)的內半徑處，而入口部分614更靠近該可旋轉基板外半徑。射流通路600A(圖8B)、600B(圖8C)及600C(圖8D)每一者展示射流通路內的材料在諸如血清的組份自諸如全血的樣品分離的各個階段的位置。如圖8B所展示，在狀態[1](射流通路600A)中，將液體620引入裝載腔室616並吸入迴路的出口部分612。然而，藉由擋止器618(諸如毛細管閥門、表面張力的變化、過濾器或疏水性塗層)阻止液體620進入返回通道610。液體620亦流入返回通道610的入口部分614，但歸因於由出口部分612處的流體阻塞造成的返回通道610中的壓力增大或"氣鎖"而不可完全進入返回通道610。

在包括射流通路600的光生化碟片旋轉時，離心力引起返回通道610的出口部分612中的液體620流出出口部分612，進而使出口部分612不阻塞並減少或消除氣鎖。當氣鎖減少，裝載腔室616中之液體620藉由入口部分614進入返回通道610。如圖8C所展示，其代表離心期間射流通路600之狀態並被稱為狀態[2]。在狀態[2]中，液體620填充返回通道610至一程度，該程度視離心力的強度及裝載腔室616中液體620的量而定。如射流通路圖8D中所展示，其代表離心後的射流通路600的狀態並被稱為狀態[3]。狀態[3]中，毛細管力吸液體620使其通過返回通道610，因此以液體620填充返回通道610。

圖9為具有被組態以分離樣品的射流通路710的生化碟片之頂部俯視圖，如上文所描述，其中射流通路710A、710B及710C與該等三個狀態[1]、[2]及[3]相對應。示範性射流通路710包括裝載腔室712及被組態以接收待裝載入裝載腔室712的樣品之入口714。射流通路710進一步包括返回通道716，其與裝載腔室712流體聯通。在圖9的實施例中，返回通道716包括與裝載腔室712流體聯通之入口部分718及與入口部分718流體聯通之肘區720。在圖9的實施例中，肘區720通向與U形區724流體聯通的分析腔室722，其中U形區連接至返回通道716的出口部分726。在此實施例中，出口部分726與裝載腔室712流體聯通並比入口部分718更接近光生化碟片700的中心而安置。

在圖9的實施例中，入口714有利地位於最接近返回通道716的出口部分726處，使得藉由入口714裝載流體時，一些流體進入返回通道的出口部分，其進而創建防止裝載腔室712中之流體進入返回通道716之肘區720的流體或液體閥門。射流通路710可視情況包括與裝載腔室712流體聯通的排氣腔室728，如射流通路710D中所示，其允許將氣體排出裝載腔室712以允許將樣品裝載入裝載腔室712。

在一實施例中，射流通路710可有利地用以將血清自全血樣品分離或隔離。如上文所述，射流通路710A、B及C展示示範性射流通路，其與樣品準備處理的三個狀態[1]、[2]及[3]相對應。詳言之，射流通路710A(狀態[1])以諸如血液的樣品730來說明，其藉由入口714裝載入裝載腔室712，此

處樣品730的一部分進入迴路的出口部分726。由於出口部分726大體上被樣品730的一部分阻塞，在樣品730開始與入口部分718進行接觸且樣品730的一部分進入返回通道716的入口部分718時創建"氣鎖"。因此氣鎖防止樣品進入返回通道716的剩餘部分。藉由旋轉碟片來移除出口部分726的阻塞，其消除氣鎖且藉由進一步旋轉碟片來分離血樣中的細胞，如射流通路710B(狀態[2])中所示。

當碟片710停止時，如射流通路710C(狀態[3])中所示，藉由毛細管力將血清吸入入口部分718，通過肘區720並進入返回通道716的分析腔室722。在圖9所說明的組態中，返回通道716中的毛細管閥門可使血清停止，其為分析腔室722中的反應提供時間。隨後的旋轉將反應產物吸入返回通道716剩餘部分中用於偵測或進一步反應。

一替代射流通路及一與該射流通路結合實現樣品分離及隔離的相關方法為使用由空氣驅動的樣品分離及隔離射流通路。在圖10A、10B、10C及10D中描繪空氣驅動的射流通路之一實例，其中一關閉的U形通道用於細胞分離，且離心期間的氣壓增大連同常規表面張力導致液體流入一返回通道(狀態[3])。可在此實施例中利用之一動力為壓縮在空氣腔室內的空氣"活塞"("高壓空氣")。

圖10A、10B、10C及10D每一者皆為被組態以放置在諸如關於先前圖式描述的生化碟片的一生化碟片上的射流通路的俯視圖，其中圖10B、10C及10D展示在空氣驅動流體分離系統中的步驟。每一射流通路800包括兩個主通道，第一

主通道810及第二主通道820。第一主通道810包括一分離或裝載腔室812，其與一密閉或封閉空氣腔室814及一用於將樣品裝載入裝載腔室812的入口816流體聯通。第二主通道820藉由一連接至分離腔室812的入口部分822與第一主通道810流體聯通。在圖10A、10B、10C及10D的實施例中，入口部分822與分離腔室812之間的連接位於分離腔室內，使得防止樣品828在分離樣品828中的不合適元素之前進入返回通道824。肘區826可與入口部分822連接並流體聯通以進一步防止樣品828流入返回通道824並允許任何預分離的樣品828在樣品準備期間流回分離腔室812。亦可在肘區826的一部分上塗覆或填充疏水障壁或過濾器元件830以亦防止樣品828的部分過早進入返回腔室824。返回腔室824可進一步包括一與肘區826流體聯通的U形區段832。在一實施例中，U形區段832通向出口834並可包括一具有沈積其中的試劑的分析區域或區。在一實施例中，試劑允許對隔離的樣品828中存在之分析物的偵測及/或定量。

射流通路800A(圖10B)、800B(圖10C)及800C(圖10D)展示使用射流通路800將諸如血清的材料組份自諸如全血的樣品分離的三個階段。如圖10B所展示，在狀態[1](射流通路800A)中，可藉由入口816將全血樣品828裝載入分離腔室812。接著樣品828可流入分離腔室812且藉由疏水障壁830防止其進入肘區826。如圖10C所展示，在狀態[2](射流通路800B)中，接著可封閉入口816且可以預定速度及時間旋轉碟片以允許在血樣828中血清842自細胞838分離。在旋轉期

間，血清842的一部分進入空氣腔室814，因此其壓縮空氣腔室814中的空氣並在空氣腔室814內創建壓縮空氣。圖10D展示狀態[3]中的射流通路800C，此處碟片的旋轉停止。在此狀態中，空氣腔室814內的壓縮空氣引起分離腔室812中的血清842藉由過濾器或疏水障壁830移入返回通道824的入口部分822並移入返回通道824的U形區段832。由於入口816被封閉且出口834仍然打開，大多數血清842被導入返回通道824。

圖11A、11B、11C及11D每一皆為被組態以放置在諸如關於先前圖式描述的生化碟片的一生化碟片上的射流通路的俯視圖。在圖11A、11B、11C及11D的實施例中，將射流通路900組態使得單個口用作一出入口916。射流通路900包括結合圖10描述之通路的許多組件，並進一步包括樣品分離部分910，其可為被組態以自諸如細胞的樣品截留大粒子的窄通道並允許樣品(例如血清)的液體部分通過。在圖11A、11B、11C及11D的實施例中，射流通路900包括出入口916、空氣腔室914及返回通道。射流通路900A(圖11B)、B(圖11C)及C(圖11D)展示將諸如血清的樣品的組份自諸如全血的樣品分離的三個階段。詳言之，如圖11B所示，射流通路900A處於狀態[1]中。在此狀態中，樣品928的部分可通過樣品分離部分910，其可包括一過濾器或篩。在一實施例中，樣品分離部分910防止細胞通過而允許血清移動通過樣品分離部分910。圖11C展示狀態[2]中的射流通路900B，此處離心開始。如圖11C所展示，細胞936在分離部分910處或周圍積

聚或成粒狀，而血漿移動通過樣品分離部分910。在此實施例中，確實通過樣品分離部分910的細胞938在分離腔室912中積聚或成粒狀。在分離部分912處或周圍成粒狀的細胞938大體上阻塞流體回流入裝載腔室940。圖11D說明狀態[3]中的射流通路900C，此處離心停止。如圖11D中所展示，藉由空氣腔室914中的高壓空氣將血清942由空氣作用導入返回通道920。歸因於由細胞936成粒狀引起的阻塞，流體不進入裝載腔室940。如上文所討論，可以試劑預裝載返回通道920以允許對隔離的樣品中的分析物加以偵測及定量。

上文及結合圖8A、8B、8D、9、10A、10B、10C、10D、11A、11B、11C及11D所描述之返回通道可與一個或多個分析腔室連接並流體聯通，隔離樣品的等分部分可再導入或轉移至該或該等分析腔室並為不同目標或分析物而進行分析。舉例而言，可如上文所描述來處理全血的一單個樣品。接著隔離的血清可自返回通道被導入一個或多個分析腔室。在一實施例中，射流通路中包括三個分析腔室：具有用於反向血型檢定的試劑之第一分析腔室、具有用於葡萄糖定量的試劑之第二分析腔室及具有用於膽固醇分析的試劑之第三分析腔室。因此此安排允許自一單個樣品分析三個不同分析物。如對熟知此項技術者將顯而易見，可使用上文所描述之系統及方法來偵測並分析多個分析物。關於使用光生化碟片的血型檢定的另外詳情在(例如)標題為"Methods and Apparatus for Blood Typing with Optical Bio-Discs."的第10/298,263號美國專利申請案中有所揭示。

現參看圖12，展示了具有用於樣品準備及分析的射流通路128的光生化碟片110之某些結構元件的分解透視圖。圖12中所展示的結構元件包括帽蓋部分116、黏著或通道構件118及基板120層。示範性帽蓋部分116包括一個或多個入口122及一個或多個出口124。帽蓋部分116可視情況包括其中形成之射流通路的部分。

示範性黏著或通道層118包括其中形成之射流通路128。藉由衝壓或切割薄膜以移除其的一部分並形成所展示之形狀來形成射流通路128。射流通路128可包括上文所描述之任何射流通路，(例如)包括圖8-11中所描述之彼等示範性射流通路。

示範性基板120可包括目標或俘獲區域140。在一實施例中，基板120由聚碳酸酯製成並具有一沈積在其頂部上的半反射薄層143(未圖示)，其在上文結合圖6得以說明及描述。在一實施例中，與碟片110的基板120相關聯的半反射層143顯著地比圖2、3及4中所展示之反射碟片110的基板120上的反射層142更薄。如上文所討論，更薄的半反射層143允許(例如)如圖5B中所示通過透射碟片的結構層透射一些詢問光束152。可自諸如鋁或金的金屬形成半反射薄層143。

接著參看圖13，展示圖12中所說明的透射式光生化碟片110的頂部俯視圖。圖13描繪透射式光碟，其具有顯示位於碟片內的射流通路或通道128、對準孔1000及目標區域140之不同實施例的透明帽蓋部分116。在一實施例中，對準孔1000用作將碟片110的各個層互相對準放置的導引以形成

射流通路128。每一射流通路128皆可包括具有打開的樣品入口1004的樣品裝載腔室1002。通路128亦包括一具有一打開的緩衝劑入口1008的緩衝劑裝載腔室1006。樣品裝載腔室1002與一快速導引樣品通過通道1010的第一端流體聯通。相對於第一端位於離碟片的中心最遠處的樣品通過通道1010第二端與樣品分離腔室1012流體聯通。樣品通過通道1010可視情況包括第一毛細管閥門1014。腔室1012亦與樣品液流通道1016的第一端流體聯通，該樣品液流通道1016至混合腔室1018的第一端為止並與其流體聯通。混合腔室1018的第二端與分析腔室1020流體聯通，分析腔室1020可包括一個或多個分析、俘獲或目標區域140。

在圖13的示範性實施例中，緩衝劑裝載腔室1006與緩衝劑通過通道1022第一端連接並流體聯通。通道1022的第二端與緩衝劑液流通道1024的第一端流體聯通，緩衝劑液流通道1024在其第二端亦與混合通道1018的第一端流體聯通。第二毛細管閥門1026可視情況如所展示放置於樣品液流通道1016、緩衝劑液流通道1024及混合通道1018的接點處。第三毛細管閥門1028可視情況放置於緩衝劑通過通道1022中。分析腔室1020亦包括一排氣通道1030，其通向允許將來自分析腔室的空氣排出以防止射流通路128內的空氣阻塞的出口124。混合通道1018可被組態為與平坦無角的通道相反的具有尖銳角邊緣、角或轉角的"之"字形或鋸齒式通道或階梯式通道，其中流體連續流動，幾乎無或全無擾動。在一有利實施例中，具有角邊緣的混合通道藉由創

造擾流來增強射流通路中的流體的混合。舉例而言，藉由依據拐角角度之階梯函數或鋸齒函數來界定混合通路1018的路徑。舉例而言，拐角之角度可為5至160度。如所展示，由一階梯函數界定混合通道中之流體流動，其中混合腔室內的轉角約為90度角。

或者，如圖13所展示，射流通路128可包括廢物腔室以保留過度的樣品及/或過度的緩衝劑。在一替代實施例中，射流通路包括樣品廢物腔室1032，其藉由樣品水通道1032連接至樣品通過腔室1010。廢物腔室1032亦包括其本身的具有一出口1038的排氣通道1036。在另一替代實施例中，射流通路128可包括一緩衝劑廢物腔室1040，其藉由緩衝劑廢物通道1042連接至在通道1022與緩衝劑液流腔室1024的接點處之緩衝劑通過通道1022。廢物腔室1040亦可包括一具有一出口開口1046的排氣通道1044以允許腔室1040中的空氣排出以防止通道1042及腔室1040的空氣阻塞。

結合圖12及13所說明及描述之射流通路可用於需要來自全血樣品的血清樣品之檢定，其包括(但不限於)反向血型檢定(reverse blood typing)、葡萄糖、膽固醇、LDH、肌血球素、甘油三酯、GSH、TSH、HCG檢定及各種癌症標記檢定。

為針對一特定分析物分析血清，(例如)藉由入口1004將全血裝載入樣品裝載腔室1002。藉由第一毛細管閥門1014防止血液流入射流通路的剩餘部分。可藉由入口1008將稀釋緩衝劑裝載入緩衝劑裝載腔室1006。裝載入腔室1006的緩衝劑的量視檢定需要之稀釋因子而定。藉由第三毛細管

閥門1028防止緩衝劑移入射流通路的剩餘部分。在樣品及緩衝劑被裝載後，密封其各別入口以防止流體滲漏出射流通路。接著將碟片裝載入光碟片機並以預定速度及時間旋轉以允許血液自裝載腔室移動，通過閥門1014並進入分離腔室1012。結果緩衝劑亦被迫通過閥門1028進而消除毛細管閥門並允許緩衝劑自由移動通過通路128。進一步旋轉碟片以自血細胞分離血清。一旦此得以實現，旋轉停止一段預定時間以藉由允許緩衝劑移入液流通道1024及分離的血清自分離腔室1012移入液流通道1016來預先準備好樣品液流通道1016及緩衝劑液流通道1024。可接著使用分析軟體程式來控制碟片旋轉之速度、加速度、減速度、斜率(ramping)及持續時間。藉由閥門1026防止緩衝劑及血清進入混合通道1018。若有過多血清及緩衝劑，則其藉由其各別廢物通道1034及1042移入其各別廢物腔室1032劑1040。在預先準備好液流通道1016及1024後，以另一預定速度及一預定時間旋轉碟片以允許流體移動通過閥門626並進入混合腔室618。在血清及緩衝劑通過混合腔室618的同時將其混合進而稀釋血清樣品。經稀釋的血清樣品移入分析腔室620，此處其作為吾人所關心的分析物而被測試。

如上文所討論，該分析腔室可包括具有用於黏合樣品中存在之吾人所關心的分析物的俘獲劑之分析區域140。訊號或報告劑亦可預裝載入分析腔室1020中，其允許在分析區域140內俘獲之分析物的偵測及定量。報告劑可包括(例如)塗覆有訊號分子(諸如特定地黏合至吾人所關心的分析物

的黏合劑)的微球體或奈米球體。使用光碟片機藉由偵測及掃描通過分析區域的光讀取光束152(圖6)並分析返回光束154或透射光束156(圖6)來執行偵測以確定分析區域中存在的訊號劑的存在及量。可使用分析軟體來執行分析物的分析及定量。使用俘獲劑及訊號劑的樣品的分析在(例如)上文所引用的、共同讓度、同在申請中的標題為"Multi-Purpose Optical Analysis Disc for Conducting Assays and Related Methods for Attaching Capture Agents"之美國專利申請案第10/348,049號;標題為"Surface Assembly for Immobilizing DNA Capture Probes and Bead-Based Assay Including Optical Bio-Discs and Methods Relating Thereto"之第10/035,836號申請案;及標題為"Surface Assembly for Immobilizing DNA Capture Probes and Bead-Based Assay Including Optical Bio-Discs and Methods Relating Thereto"之第10/035,836號申請案中有所揭示。

或者,整個分析腔室可用作分析區域。在此實施例中,該分析腔室可以分析試劑預裝載,該分析試劑與在經稀釋的血清樣品中的特定分析物反應以產生諸如色彩變化或色彩顯影的可偵測訊號。在處理中顯影之最終色彩較佳與樣品中的分析物的量成比例。接著可藉由貫穿分析腔室掃描讀取光束、偵測返回光束154或透射光束156(圖6)及基於返回或透射光束的強度偵測分析物的量來量化該分析物。可使用一個或多個校正參考點藉由分析試劑空白分析腔室或具有已知量分析物之腔室來精確量化分析物。關於使用光

生化碟片的色度檢定的進一步詳情在(例如)共同讓度同在申請中的標題為"Fluidic Circuits, Methods and Apparatus for Use of Whole Blood Samples in Colorimetric Assays"的2003年6月27號申請的美國臨時申請案第60/483,342號中有所揭示，該案之全文以引用的方式併入本文中，相當於在此全文重複。

圖8-11中展示並在上文所描述之流體分離系統可用於任何需要血清樣品的檢定(諸如反向血型檢定、葡萄糖、膽固醇、LDL、肌血球素、LDH、各種癌症標記檢定及其它免疫血液學及遺傳檢定)。此外，流體分離系統可用於分離勻質組織樣品中的蛋白質，有機提取中的乳液中的油或疏水層，來自微粒子懸浮液的上清液，及任何需要分離流體的處理中。

結論陳述

此說明書中所提及之所有專利案、臨時申請案、專利申請案及其它公開案係以引用的方式全部併入本文中。

儘管本發明已參考一些較佳實施例詳細描述，應瞭解本發明不限於彼等精確實施例。而鑒於描述目前最佳的實施本發明的模式之本揭示案，彼等熟習此項技術者將發現不偏離本發明之範疇及精神之許多修改及變化。本發明的範圍因此由隨後的申請專利範圍而非上文描述所決定。所有在此申請專利範圍等效物的意義及範圍內的改變、修改及變化被認為在其範疇內。

此外，彼等熟習此項技術者將瞭解或能夠確認，僅使用

常用試驗，本文所描述之本發明之特定實施例的許多等效物。該等等效物亦意欲被包含在下列申請專利範圍內。

【圖式簡單說明】

圖1為一生化碟片系統之圖示表示；

圖2為一反射生化碟片之分解透視圖；

圖3為圖2所示的碟片之頂部俯視圖；

圖4為帶有展示碟片不同層的剖面區的圖2中所示的碟片之透視圖；

圖5A為一透射生化碟片之分解透視圖；

圖5B為代表帶有說明碟片半反射層的功能態樣之剖面區的圖5A所示之碟片的透視圖；

圖6為更具體地說明圖1中之系統的透視及方塊圖表示；

圖7為垂直於圖2、3及4中說明的展示一其中形成之液流通道的反射光生化碟片的半徑而截取之部分剖視圖；

圖8A、8B、8C及8D每一皆為被組態以放置於一生化碟片上之射流通路之俯視圖，其中圖8B、8C及8D說明一檢定處理中之步驟；

圖9為具有帶有分離樣品的液體閥門之射流通路之生化碟片的頂部俯視圖，其中某些射流通路說明在檢定處理期間在射流通路中之材料移動；

圖10A、10B、10C及10D每一皆為帶有用於氣動流體位移的空氣腔室之射流通路的俯視圖，其中圖10B、10C及10D說明使用射流通路在分離樣品中的步驟；及

圖11A、11B、11C及11D每一皆為流體射流的另一實施例

之俯視圖，其中圖11B、11C及11D說明使用射流通路分離樣品的步驟。

圖12為具有用於處理樣品的射流通路之生化碟片的又一實施例的分解透視圖；及

圖13為顯示射流通路的各種實施例的圖12的碟片的頂部俯視圖。

【主要元件符號說明】

110、700	光生化碟片
112	光碟片機
114	顯示器屏幕
116	帽蓋部分
118	黏著構件或通道層
120	基板
122、714、816	入口
124、834	出口
126	觸發標記
130	液流通道或分析區域
132、610、716	返回通道
134	混合腔室
136	對稱混合腔室
138	偏置混合腔室
140	目標或俘獲區域
142	反射層
143	半反射薄層

144	主動層
146	反射表面
148	光組件
150	光源
152	詢問光束
154	返回光束
156	透射光束
157	底部偵測器
158	頂部偵測器
160	觸發偵測器
162	驅動馬達
164	控制器
166	處理器
168	分析器
128、600、600A、600B、 710、710A、710B、710C、 710D、800、800A、800B、 800C、900、900A、900B、 900C	射流通路
612、726	出口部分
614、718、822	入口部分
616、712	裝載腔室
618	擋止器
620	液體

720、826	肘區
722	分析腔室
724	U形區
728	排氣腔室
730、828、928	樣品
810	第一主通道
812	分離或裝載腔室
814、914	空氣腔室
820	第二主通道
824、920	返回通道
830	疏水障壁或過濾器元件
832	U形區段
838、936、938	細胞
842、942	血清
910	樣品分離部分
912	分離腔室
916	出入口
940、1002	裝載腔室
1000	對準孔
1004	樣品入口
1006	緩衝劑裝載腔室
1008	緩衝劑入口
1010	樣品通過通道
1012	分離腔室

1014	第一毛細管閥門
1016	樣品液流通道
1018	混合腔室
1020	分析腔室
1022	緩衝劑通過通道
1024	緩衝劑液流通道
1026	第二毛細管閥門
1028	第三毛細管閥門
1030	排氣通道
1032	樣品廢物腔室
1034	廢物通道
1036	排氣通道
1038	出口
1040	緩衝劑廢物腔室
1042	緩衝劑廢物通道
1044	排氣通道
1046	出口開口

五、中文發明摘要：

一種用於接收流體並將流體之組份自該流體分離之射流通路，其包含一用於接收該流體之分離腔室、一與該分離腔室流體聯通之空氣腔室及一與該分離腔室流體聯通之返回通道。在一有利實施例中，射流通路經受一諸如離心力的力，使得大體上流體的所有組份皆移動至該返回通道而大體上流體的所有剩餘部分皆移動至該分離腔室。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於處理流體之射流通路，其包含：

一用於接收供處理的一定量的流體之樣品裝載腔室，
該樣品裝載腔室具有一樣品入口；

一具有一第一端及一第二端之樣品通過通道，該樣品
通過通道之該第一端與該樣品裝載腔室流體聯通；

一分離腔室，其與該樣品通過通道之該第二端流體聯
通；

一具有一第一及一第二端之樣品液流通道，該樣品液
流通道之該第一端與該樣品通過通道流體聯通；及

一與該樣品液流通道之該第二端流體聯通之分析腔
室。

2. 一種用於處理流體之射流通路，其包含：

一用於接收用於供處理的一定量的流體之樣品裝載腔
室，該樣品裝載腔室包括一樣品入口；

一具有一第一端及一第二端之樣品通過通道，該樣品
通過通道之該第一端與該樣品裝載腔室流體聯通；

一與該樣品通過通道之該第二端流體聯通之分離腔
室；

一具有一第一及一第二端之樣品液流通道，該樣品液
流通道之該第一端與該樣品通過通道流體聯通；

一具有一第一端及一第二端之混合腔室，該混合腔室
之該第一端與該樣品液流通道之該第二端流體聯通；及

一與該混合腔室之該第二端流體聯通之分析腔室。

3. 如請求項2之射流通路，其進一步包含：

一具有一第一端及一第二端之排氣通道，該排氣通道之該第一端與該分析腔室流體聯通；及

一與該排氣通道之該第二端流體聯通之出口。

4. 如請求項3之射流通路，其進一步包含：

一用於接收一定量之流體之緩衝劑裝載腔室，該緩衝劑裝載腔室包括一緩衝劑入口；

一具有一第一端及一第二端之緩衝劑通過通道，該緩衝劑通過通道之該第一端與該緩衝劑裝載腔室流體聯通；及

一具有一第一及一第二端之緩衝劑液流通道，該樣品液流通道之該第一端與該緩衝劑通過通道之該第二端流體聯通，該緩衝劑液流通道之該第二端與該混合腔室之該第一端流體聯通。

5. 如請求項4之射流通路，其進一步包含：

一具有一第一及一第二端之樣品廢物通道，該樣品廢物通道之該第一端與該樣品通過通道連接並流體聯通；

一與該樣品廢物通道之該第二端流體聯通之樣品廢物腔室；

一與該樣品廢物腔室流體聯通之樣品廢物排氣通道；及

一與該樣品排氣通道流體聯通之樣品出口。

6. 如請求項4之射流通路，其進一步包含：

一具有一第一端及一第二端之緩衝劑廢物通道，該緩衝劑廢物通道之該第一端與該緩衝劑通過通道連接並流

體聯通；

一與該緩衝劑廢物通道之該第二端流體聯通之緩衝劑廢物腔室；及

一與該緩衝劑廢物腔室流體聯通之緩衝劑廢物排氣通道；及

一與該緩衝劑排氣通道流體聯通之緩衝劑出口。

7. 如請求項4之射流通路，其進一步包含：

一與該分離腔室流體聯通之樣品廢物排氣通道；及

一與該樣品廢物排氣通道流體聯通之樣品出口。

8. 如請求項7之射流通路，其進一步包含一在該樣品通過通道內之第一毛細管閥門。

9. 如請求項7之射流通路，其進一步包含在該樣品液流通道之該第二端與該混合腔室之第一端之接點處的一第二毛細管閥門。

10. 如請求項7之射流通路，其進一步包含一在該緩衝劑通過通道內之第三毛細管閥門。

十一、圖式：

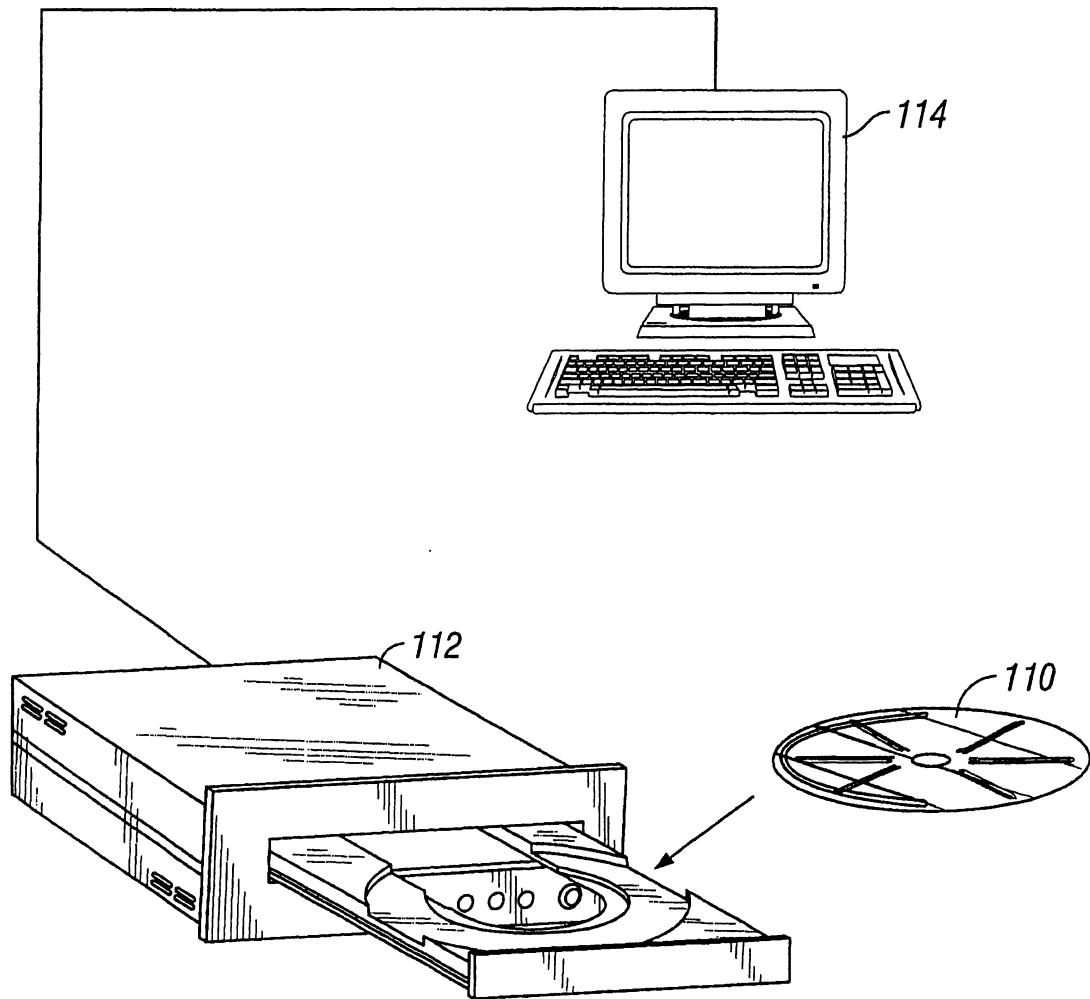
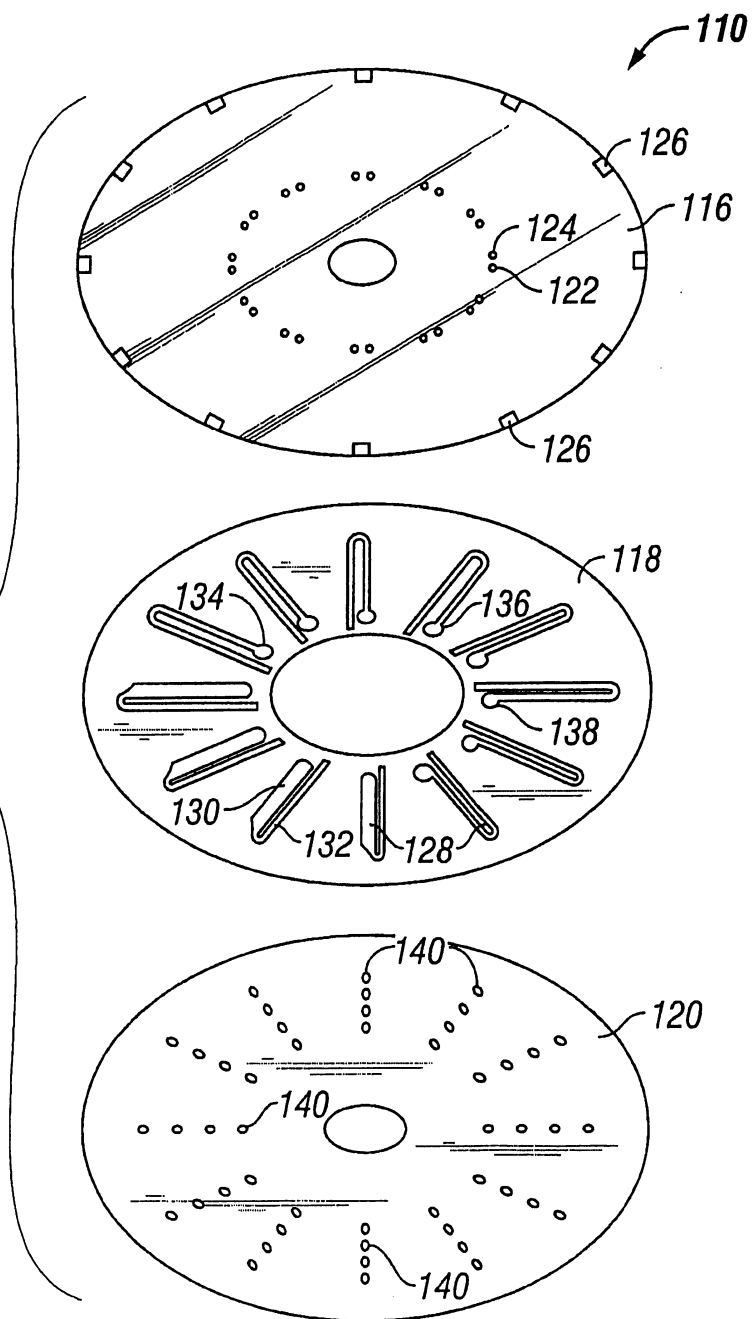


圖 1

圖 2



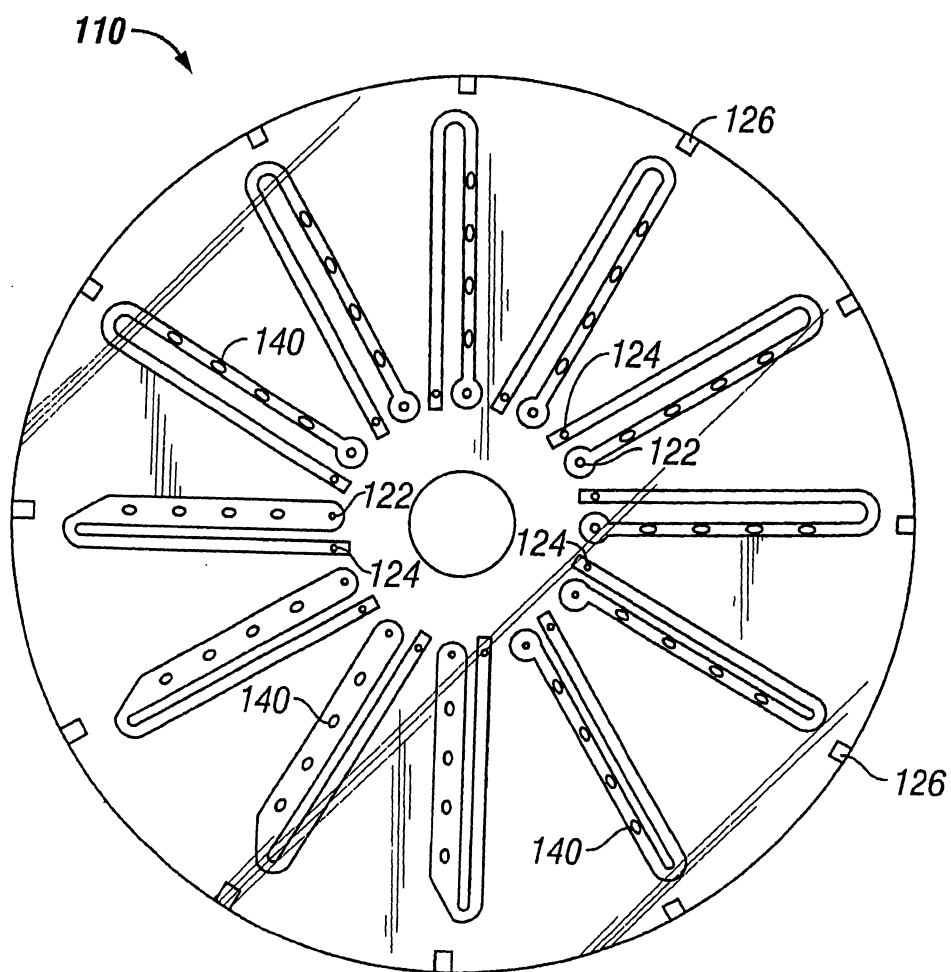


圖 3

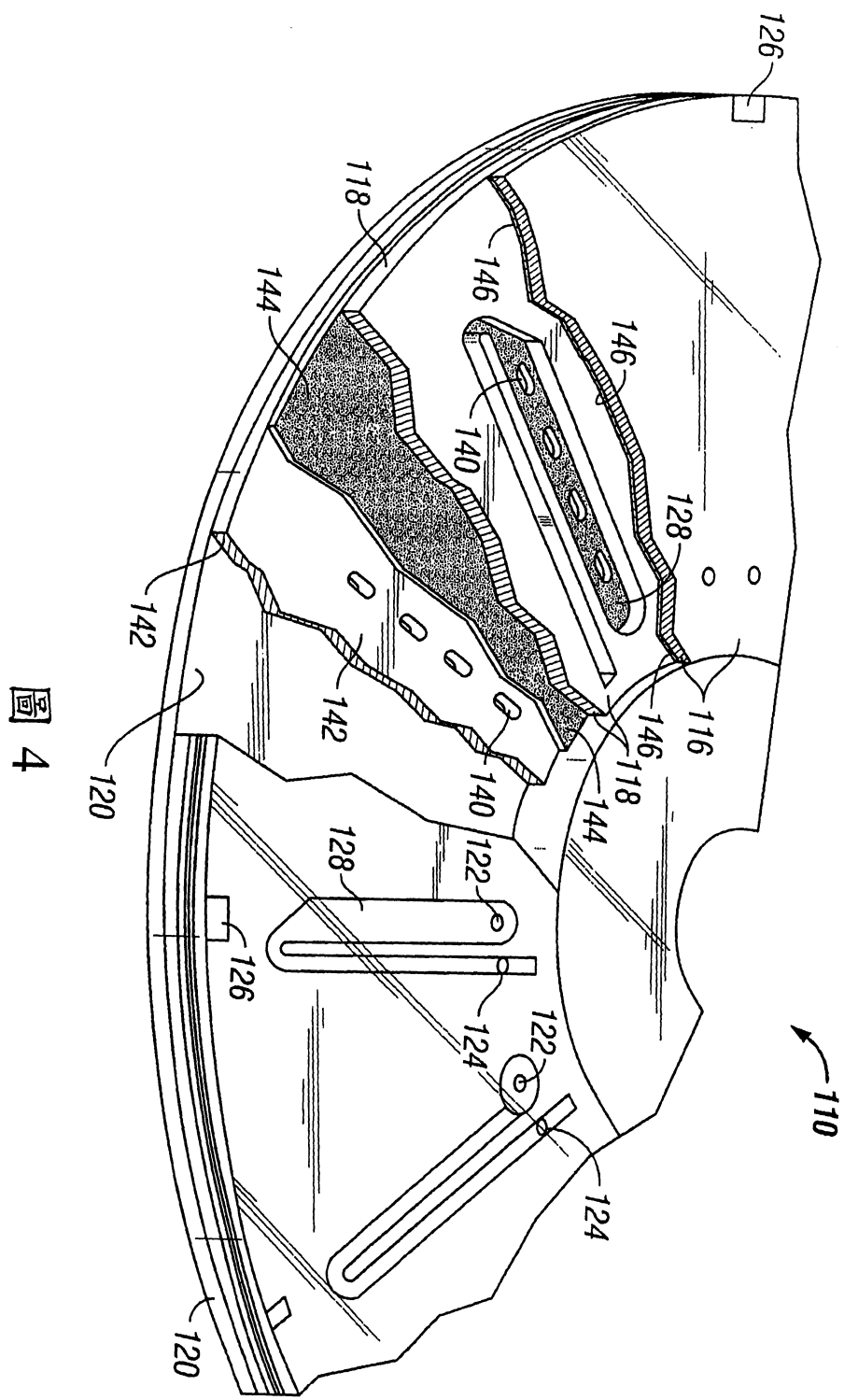
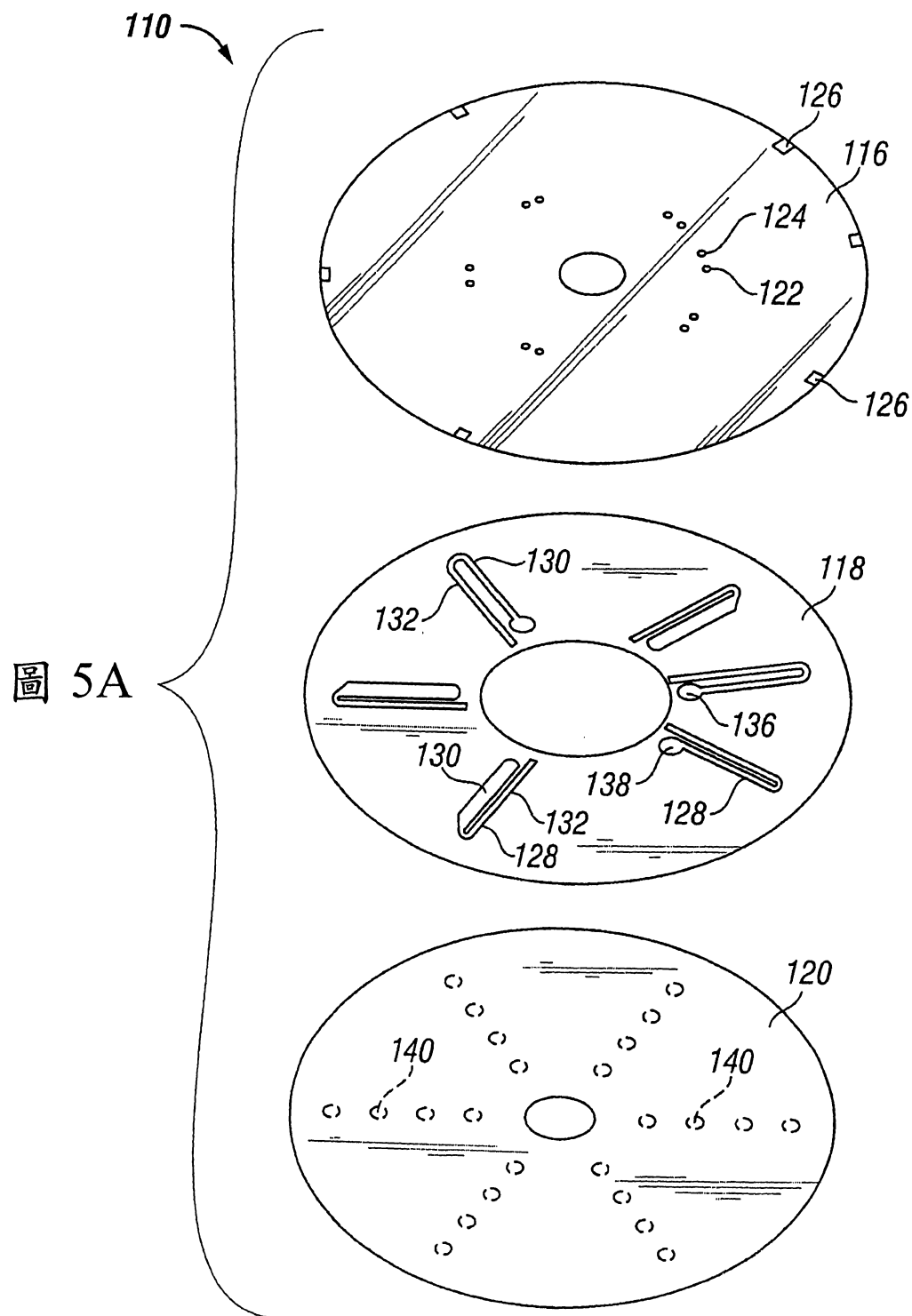


圖 4



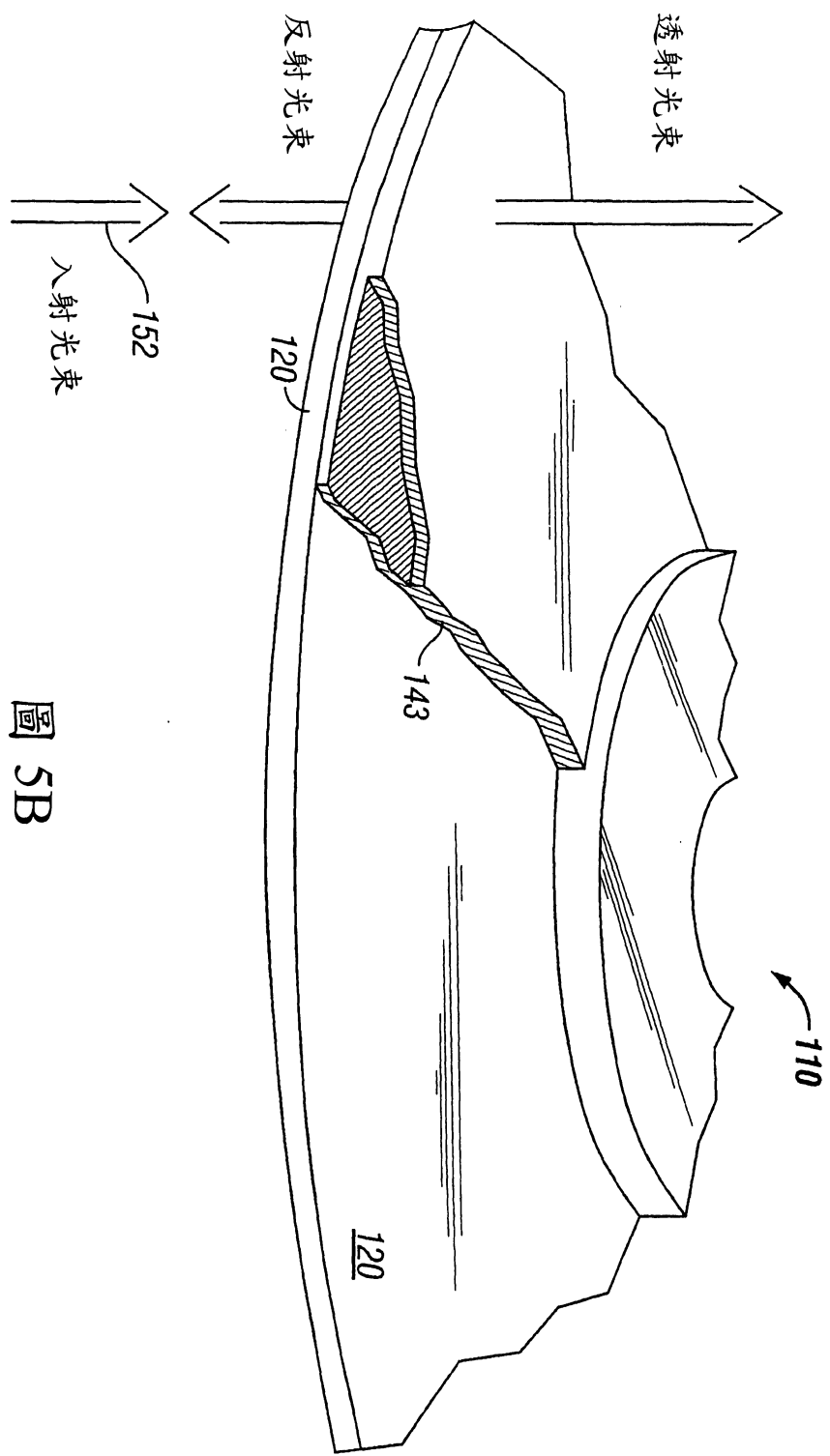


圖 5B

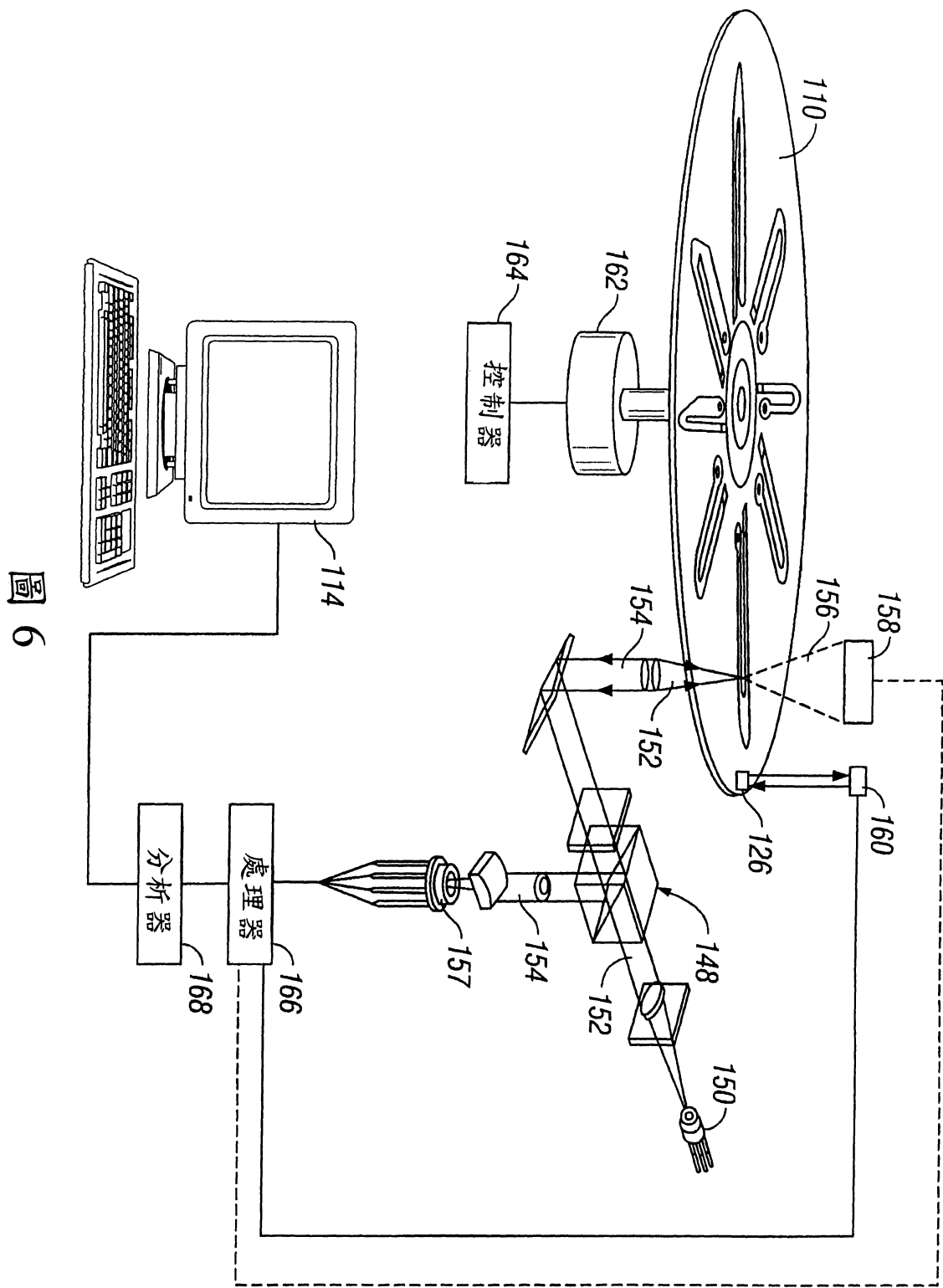


圖 6

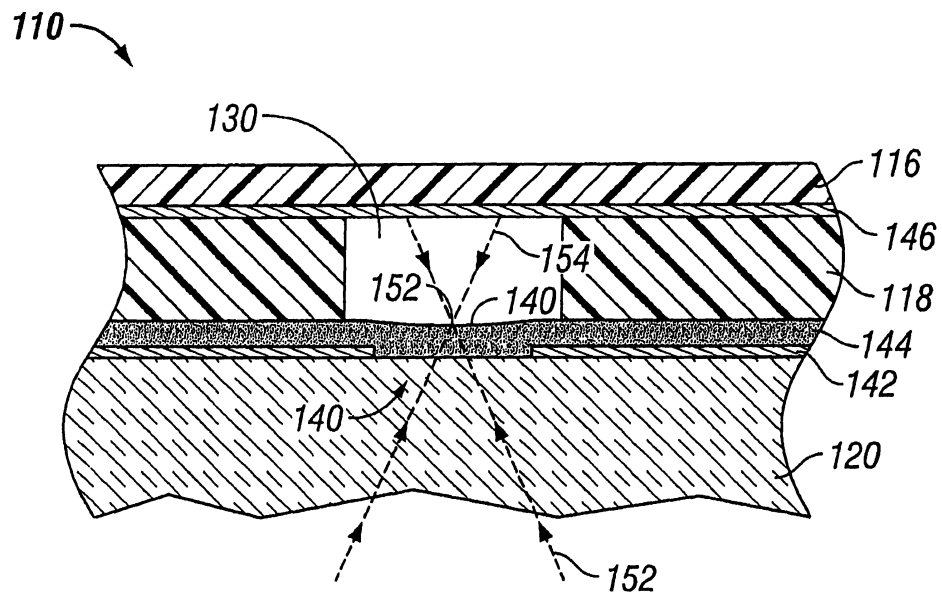


圖 7

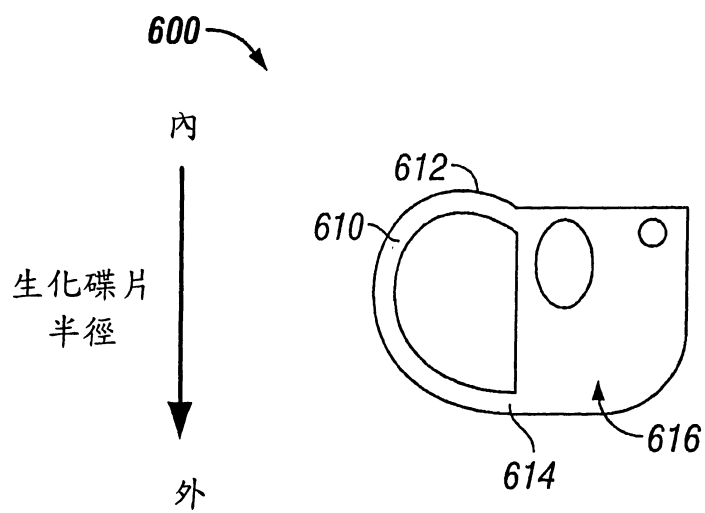


圖 8A

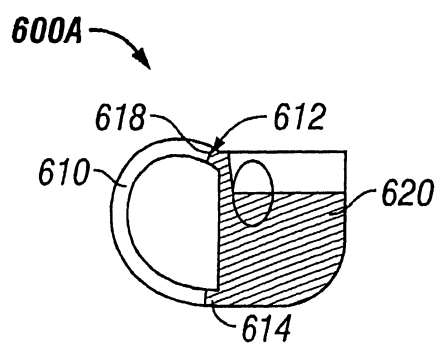


圖 8B

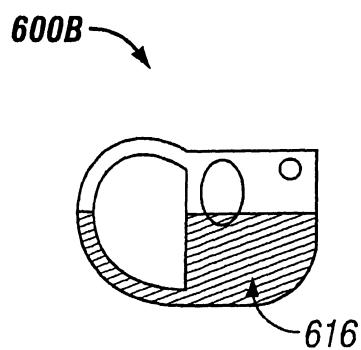


圖 8C

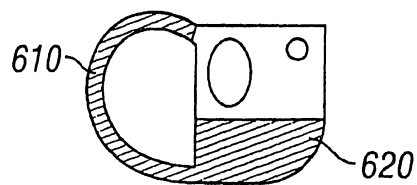


圖 8D

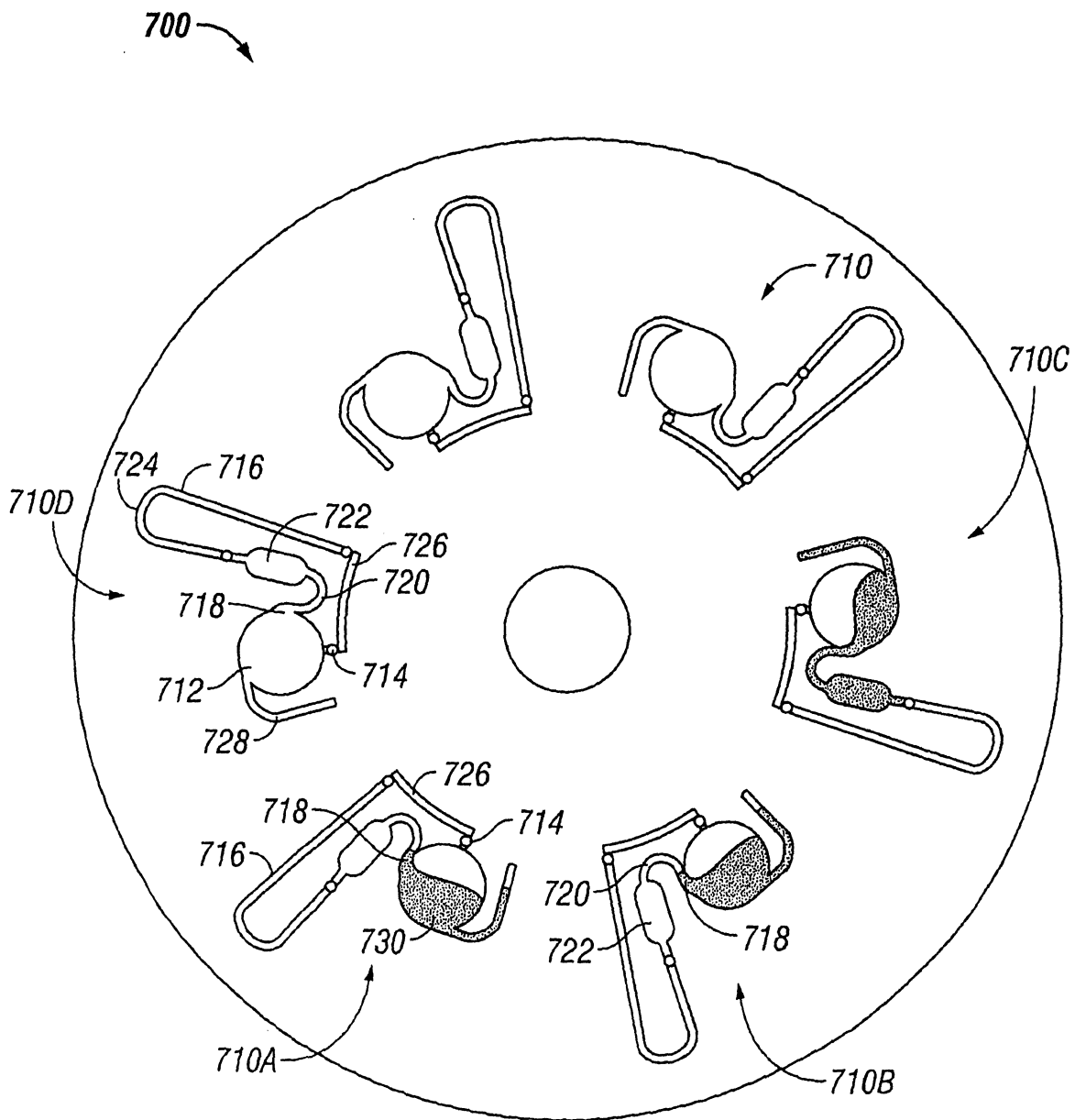
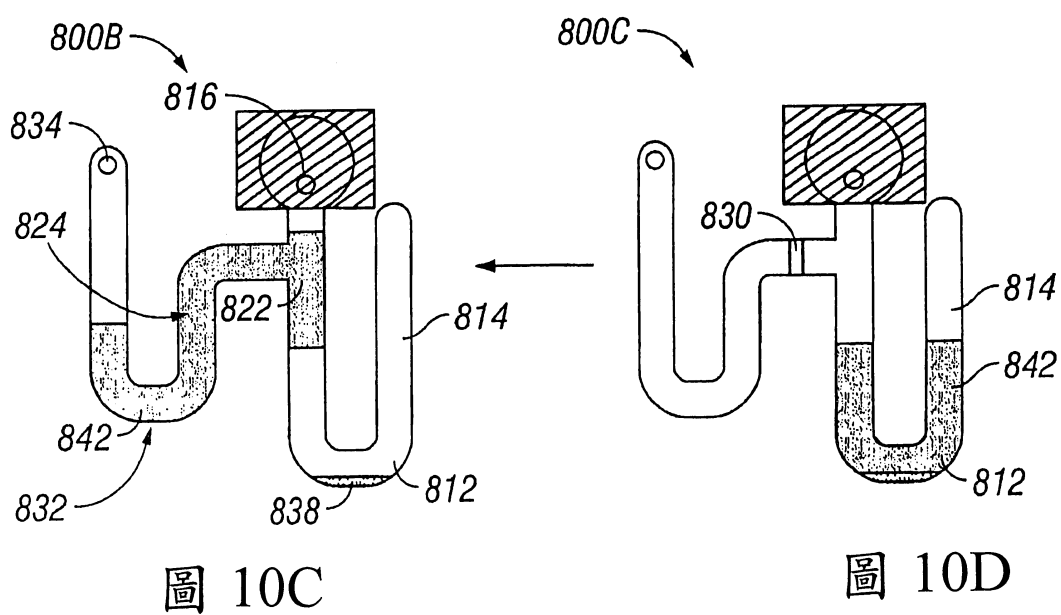
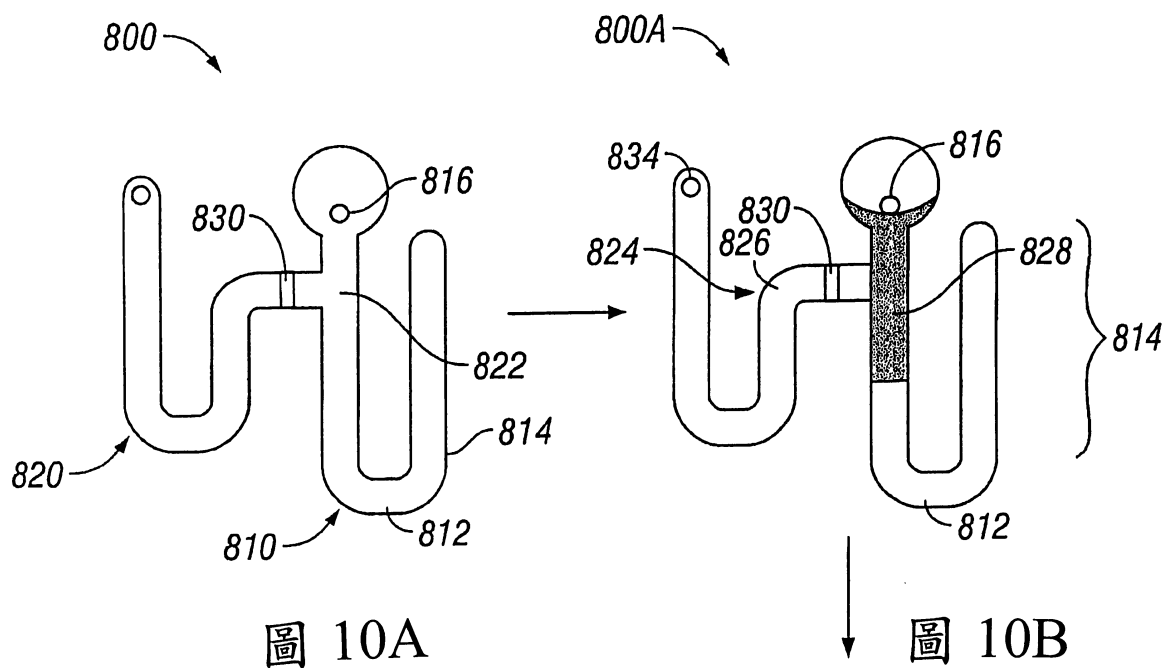


圖 9



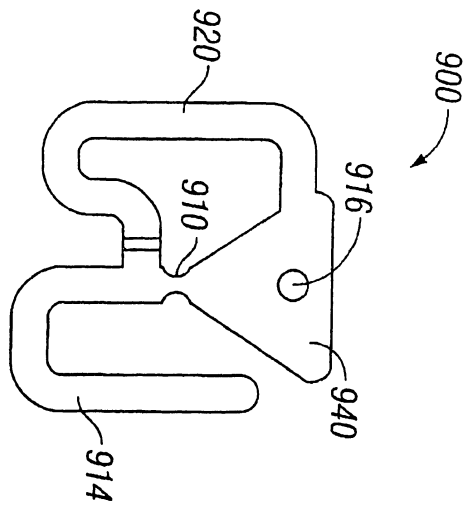


圖 11A

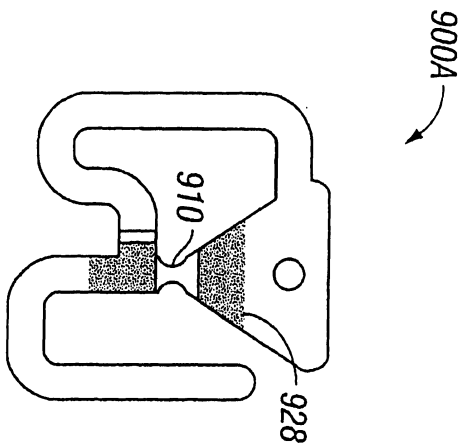


圖 11B

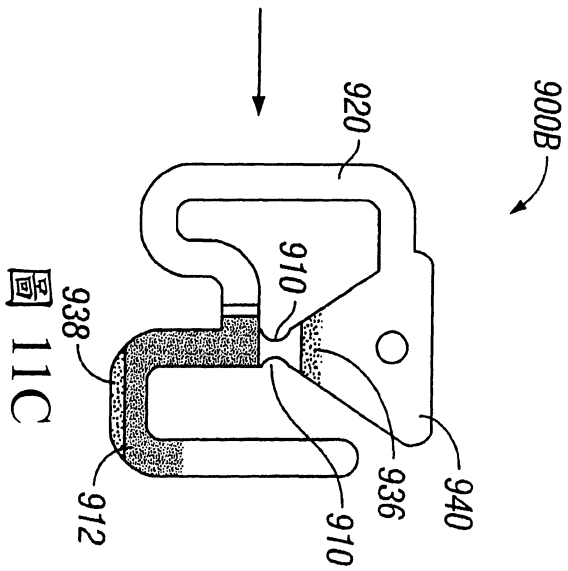


圖 11C

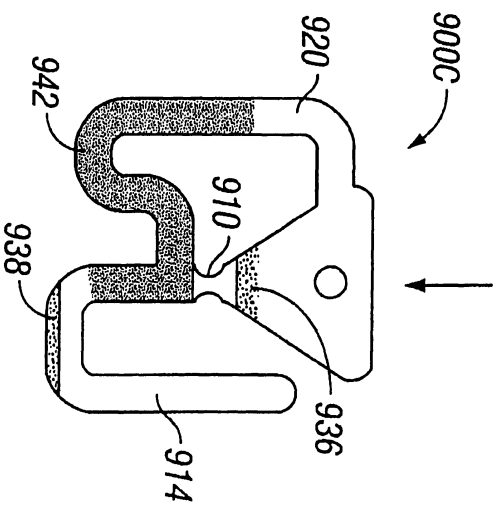


圖 11D

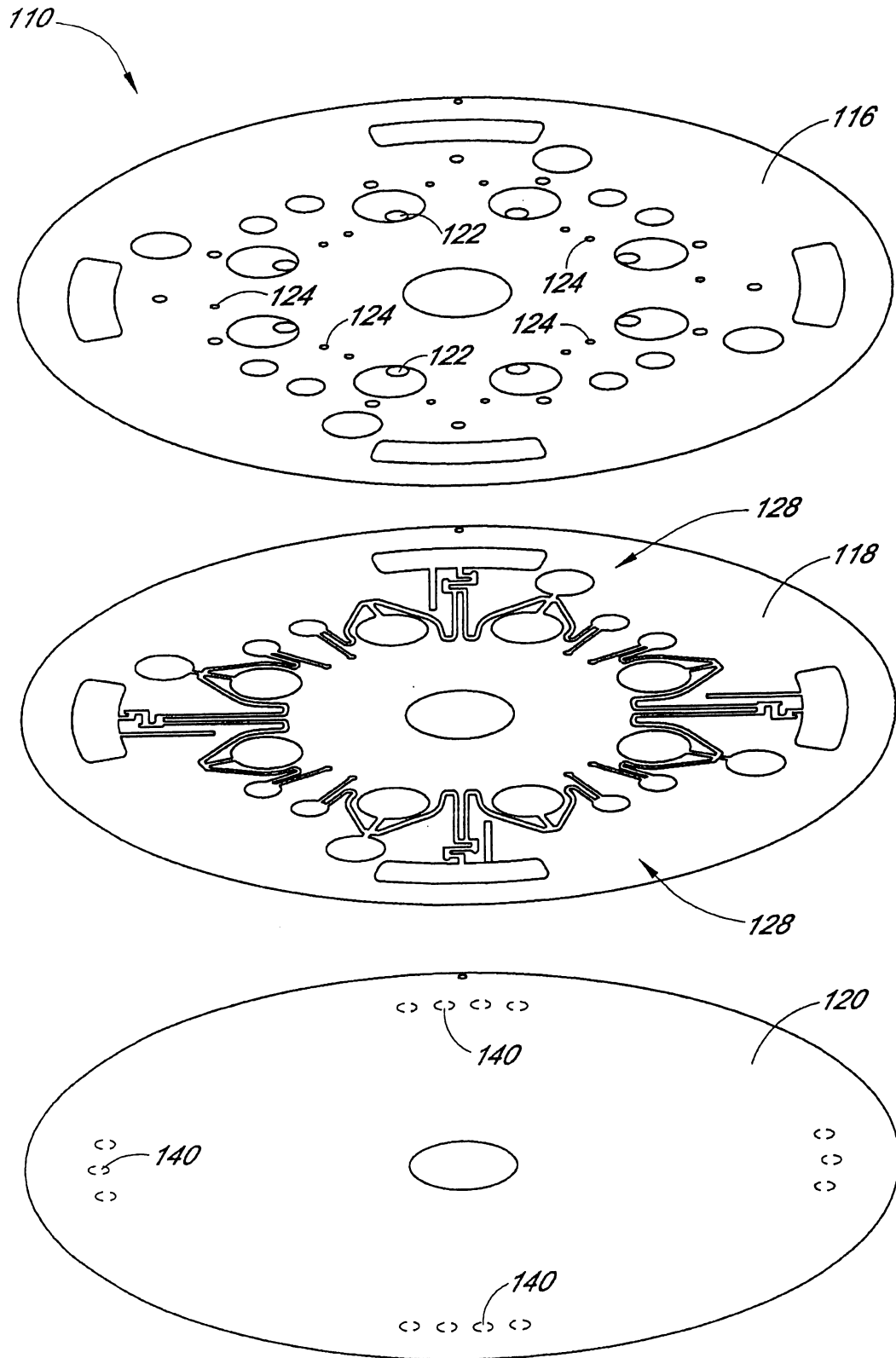


圖 12

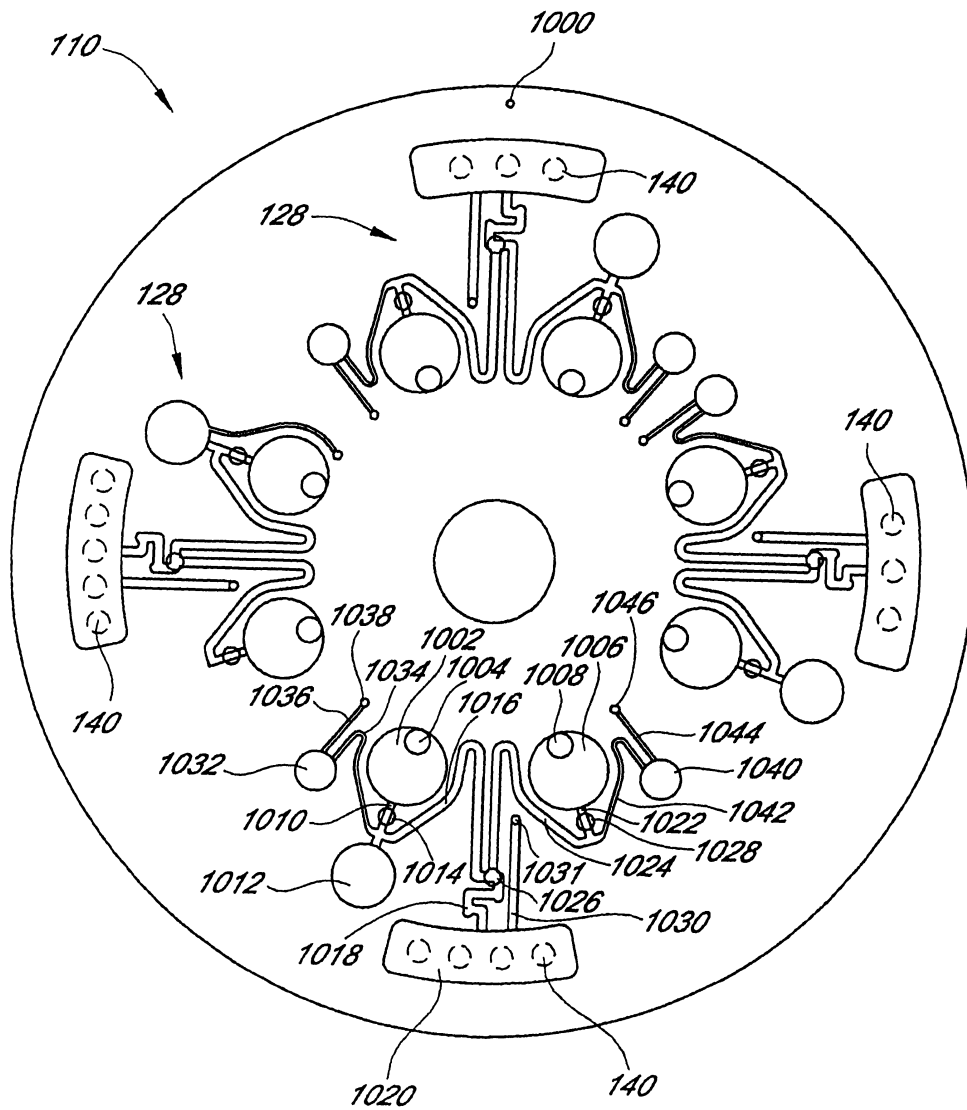


圖 13

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 9 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

700	光生化碟片
710、710A、710B、 710C、710D	射流通路
712	裝載腔室
714	入口
716	返回通道
718	入口部分
720	肘區
722	分析腔室
724	U形區
726	出口部分
728	排氣腔室
730	樣品

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)