

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480042207. X

G01N 29/02 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100507548C

[22] 申请日 2004. 12. 17

[21] 申请号 200480042207. X

[30] 优先权

[32] 2003. 12. 30 [33] US [31] 60/533,169

[86] 国际申请 PCT/US2004/042662 2004. 12. 17

[87] 国际公布 WO2005/075973 英 2005. 8. 18

[85] 进入国家阶段日期 2006. 8. 30

[73] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 查德·J·卡特 莫塞斯·M·大卫

拉里·H·道奇 M·本顿·弗里

塞缪尔·J·加森

约翰·S·赫伊津哈

雷蒙德·P·约翰斯通

布林达·B·拉克希米

帕特里克·A·马赫

拉里·G·马丁

米哈伊尔·L·佩库罗夫斯基

马克·S·沙伯格

杰弗里·D·史密斯

肯尼思·B·伍德 许文源

[56] 参考文献

WO02088296A 2002. 11. 7

EP0657737A3 1995. 6. 14

US2003170881A1 2003. 9. 11

审查员 王树玲

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 田军锋 王爱华

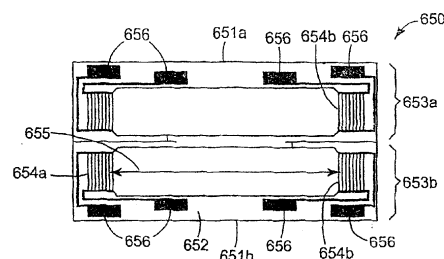
权利要求书 7 页 说明书 48 页 附图 12 页

[54] 发明名称

检测目标生物分析物的系统和方法

[57] 摘要

公开了利用由传感器所产生的声学—机械能检测试样材料内目标生物分析物的检测系统和方法。声学—机械能可利用声学—机械传感器来提供,例如,比如剪切水平表面声波传感器(例如 LSH - SAW 传感器)之类的表面声波传感器。公开了多种用来改变试样材料中目标生物分析物有效质量的技术,包括:分馏或分解试样材料中的目标生物分析物(例如溶解目标生物分析物)、将可检测的质量添加至目标生物分析物或者改进目标生物分析物的结合(例如通过使用磁性颗粒)、将试样材料暴露于在试样材料内从而在目标生物分析物存在时引起至少可检测的物理性质的变化(例如粘性、弹性和/或粘弹性的变化)等。



1. 一种用于检测目标生物分析物的系统，该系统包括：
包括检测表面的表面声波传感器；
位于检测表面上的捕获剂，其中捕获剂能选择性地将目标生物分析物附着至检测表面；
位于壳体内部体积内的检测腔，该检测腔包括由检测表面和与该检测表面间隔开并与之相面对的相对表面所限定的体积；
位于该检测腔中的一个或多个流峰控制部件，其中，该一个或多个流峰控制部件仅位于所述相对表面上；
位于壳体内部体积内的废料腔，该废料腔与检测腔流体相通；
用于驱动表面声波传感器的装置；
用于对来自表面声波传感器的数据进行分析以确定目标生物分析物是否结合至捕获剂的装置。
2. 根据权利要求1的系统，其中表面声波传感器包括剪切水平表面声波传感器。
3. 根据权利要求1的系统，其中该一个或多个流峰控制部件包括从与所述检测表面相面对的所述相对表面突出并由其上的凸出区域所隔开的离散结构，所述离散结构布置在所述相对表面上。
4. 根据权利要求1的系统，其中该一个或多个流峰控制部件包括与所述检测表面相面对的所述相对表面中的一个或多个沟槽。
5. 根据权利要求1的系统，其中该一个或多个流峰控制部件包括一个或多个占据相对表面一部分的疏水材料区域以及一个或多个占据相对表面一部分的亲水材料区域。
6. 根据权利要求1的系统，还包括位于废料腔内的吸收材料。

7. 根据权利要求 1 的系统，还包括位于检测腔与废料腔之间的毛细结构。

8. 根据权利要求 1 的系统，还包括在打开时使壳体内部体积与环境大气流体相通的孔口。

9. 根据权利要求 8 的系统，还包括可操作地附着至孔口的封闭元件。

10. 根据权利要求 1 的系统，还包括可操作地连接至壳体的流体监控器，其中位于壳体内部体积内的液体能够由所述流体监控器所探测。

11. 根据权利要求 1 的系统，还包括能在检测表面附近形成磁场的磁场发生器。

12. 根据权利要求 1 的系统，还包括一个或多个密封模块，其中所述一个或多个密封模块之中的每个模块包括通过一个或多个通向壳体内部体积的模块端口而附着至壳体的出口，其中所述一个或多个密封模块中的至少一个模块包含与壳体内部体积相隔开的液体。

13. 根据权利要求 12 的系统，其中所述一个或多个密封模块中的至少一个模块包括选择的试剂。

14. 根据权利要求 12 的系统，其中所述一个或多个密封模块中的至少一个模块包括溶胞剂。

15. 根据权利要求 12 的系统，其中所述一个或多个密封模块中的至少一个模块包括输入端口，该输入端口通向模块内的腔。

16. 根据权利要求 12 的系统，其中所述一个或多个密封模块中的至少一个模块包括：

其中包含液体的第一腔；

其中包含选定试剂的第二腔；和

在所述至少一个模块内将第二腔与第一腔隔开的腔间密封。

17. 根据权利要求 12 的系统，还包括用来将所述一个或多个密封模块中的至少一个模块内的材料移动入壳体内部体积中的装置。

18. 根据权利要求 12 的系统，其中所述一个或多个密封模块中的至少一个模块还包括：

出口密封，其封闭所述至少一个模块的出口；

位于所述至少一个模块内的柱塞，其中柱塞可从其中柱塞远离出口端口的装载位置移动到其中柱塞靠近出口端口的卸载位置；

其中柱塞朝着出口的移动将出口密封打开，以使得来自所述至少一个模块的材料通过出口离开并进入壳体内部体积中。

19. 根据权利要求 18 的系统，还包括致动器，该致动器可操作地结合至包括柱塞的所述至少一个模块的柱塞，其中致动器能使柱塞从装载位置移动到卸载位置。

20. 根据权利要求 19 的系统，还包括可操作地连接至壳体的流体监控器，其中位于壳体内部体积内的液体能够被流体监控器所探测。

21. 根据权利要求 20 的系统，还包括可操作地连接至致动器和流体监控器的控制器，其中该控制器能够基于来自流体监控器的信号来操作致动器。

22. 根据权利要求 1 的系统，还包括附着至壳体的模块，其中所

述模块包括：

模块壳体，其包括出口和密封的内部体积；

位于出口之上的出口密封；

位于模块壳体的内部体积内的腔，该腔包括一种或多种位于其中的试剂；

柱塞，该柱塞可从其中柱塞远离出口的装载位置移动到其中柱塞靠近出口的卸载位置；和

与所述腔流体相通的输入端口，其中输入端口在柱塞处于装载位置时进入位于柱塞和出口之间的腔；

其中柱塞朝着出口的移动使出口密封打开，以使得来自模块壳体内部体积的材料通过出口离开并进入壳体的内部体积。

23. 一种用来检测目标生物分析物的系统，该系统包括：

包括检测表面的剪切水平表面声波传感器；

位于检测表面上的捕获剂，其中捕获剂能够选择性地将目标生物分析物附着至检测表面；

位于壳体内部体积内的检测腔，该检测腔包括由检测表面和与检测表面间隔开并与之相面对的相对表面所限定的体积；

位于该检测腔中的一个或多个流峰控制部件，其中，该一个或多个流峰控制部件仅位于所述相对表面上；

与检测腔流体相通的废料腔，其中吸收材料位于该废料腔内；

位于检测腔和废料腔之间的毛细结构；

至少一个模块，该模块包括通过模块端口附着至壳体的出口，该模块端口通向壳体内部体积，其中所述至少一个模块包含位于腔内的选定试剂，并且其中所述至少一个模块包括将所述至少一个模块的出口封闭起来的出口密封、位于所述至少一个模块内的柱塞，其中柱塞可从其中柱塞远离出口的装载位置向其中柱塞靠近出口的卸载位置移动，其中柱塞朝着出口的移动使出口密封打开并将材料从所述至少一个模块的腔通过出口传送入壳体的内部体积中；

结合至所述至少一个模块的柱塞的致动器，其中该致动器能将柱

塞从装载位置移动到卸载位置；

用于驱动剪切水平表面声波传感器的装置；和

用于对来自剪切水平表面声波传感器的数据进行分析以确定目标生物分析物是否结合至捕获剂的装置。

24. 根据权利要求 23 的系统，还包括可操作地连接至壳体的流体监控器，其中位于壳体内部体积内的液体能够由所述流体监控器所探测。

25. 根据权利要求 23 的系统，还包括可操作地连接至致动器和流体监控器的控制器，其中控制器能够基于来自流体监控器的信号操作致动器。

26. 根据权利要求 23 的系统，其中所述至少一个模块包括输入端口，该输入端口通向所述至少一个模块内的腔。

27. 根据权利要求 23 的系统，其中所述至少一个模块包括：

其中包含液体的第一腔；

包含选定试剂的第二腔；和

在所述至少一个模块内将第二腔与第一腔隔开的腔间密封。

28. 根据权利要求 23 的系统，还包括能够在检测表面附近形成磁场的磁场发生器，并且所述至少一个模块包括位于腔内的磁性颗粒。

29. 一种利用权利要求 1 所述系统检测目标生物分析物的方法，该方法包括：

提供根据权利要求 1 的系统；

将试样材料与变性剂相接触，其中试样材料内的目标生物分析物与变性剂相互作用，从而在试样内获得变性的目标生物分析物；

通过将试样传送至检测腔，使表面声波设备的检测表面与变性的

试样相接触；

将变性的目标生物分析物选择性地附着至检测表面；和

在检测表面浸入液体时操作表面声波设备来检测附着的变性生物分析物。

30. 根据权利要求 29 的方法，其中表面声波设备包括剪切水平表面声波设备。

31. 根据权利要求 29 的方法，其中该系统包括在打开时使壳体内部体积与环境大气流体相通的孔口，并且其中该方法还包括通过调节孔口打开的大小来控制试样材料流过检测腔的流动。

32. 根据权利要求 29 的方法，其中该系统包括一个或多个模块，其中所述一个或多个模块中的每个模块包括通过模块端口附着至壳体的出口，所述模块端口通入壳体的内部体积中，其中所述一个或多个模块中的至少一个模块包含位于腔内的变性剂，并且其中所述一个或多个模块中的每个模块包括将所述至少一个模块的出口封闭起来的出口密封以及位于模块内的柱塞，其中该柱塞可从其中柱塞远离出口的装载位置移动到其中柱塞靠近出口的卸载位置；

其中该方法还包括将柱塞朝着出口移动以打开出口密封，并将材料从所述一个或多个模块的至少一个模块的腔通过出口传送入壳体的内部体积中。

33. 根据权利要求 32 的方法，其中至少一个模块包括密封模块，该密封模块包括与壳体内部体积相隔开的液体。

34. 根据权利要求 32 的方法，其中所述一个或多个模块的至少一个模块包括位于腔内的磁性颗粒。

35. 根据权利要求 32 的方法，其中变性剂包括化学分馏剂。

36. 根据权利要求 32 的方法，其中所述一个或多个模块的至少一个模块包括输入端口，该输入端口通向模块内的腔；

其中该方法包括通过输入端口将试样传送入至少一个模块的腔。

37. 根据权利要求 32 的方法，其中所述一个或多个模块的至少一个模块包括：其中包含液体的第一腔、其中包含选定试剂的第二腔、以及在所述至少一个模块内将第二腔与第一腔隔开的腔间密封；

其中该方法包括将所述至少一个模块的柱塞朝着出口移动以将腔间密封打开，其中第一腔中的液体与第二腔中的选定试剂相接触；

并且其中该方法还包括将所述至少一个模块的柱塞朝着出口移动以打开出口密封，并将液体和选定试剂通过出口传送入壳体的内部体积中。

38. 根据权利要求 32 的方法，其中所述一个或多个模块的至少一个模块包括位于其中的磁性颗粒；

并且其中该方法还包括：

将所述至少一个模块中的磁性颗粒附着至目标生物分析物；和
利用检测表面附近的磁场将磁性颗粒朝着检测表面吸附。

39. 根据权利要求 32 的方法，其中该系统还包括致动器，该致动器可操作地结合至所述一个或多个模块的至少一个模块的柱塞，其中致动器能使柱塞从装载位置移动到卸载位置；

并且其中该系统还包括可操作地连接至壳体内部体积的流体监控器，其中位于壳体内部体积内的液体能够由所述流体监控器所探测；

并且其中该方法还包括：响应于来自流体监控器的信号，操作致动器以将材料传送入壳体的内部体积中。

检测目标生物分析物的系统及方法

相关申请

本申请要求 2003 年 12 月 30 日提交的美国临时专利申请序列号 No.60/533,169 的优先权，该美国申请的全部内容以参考的方式结合于此。

技术领域

本发明涉及利用声学—机械能来检测一种或多种目标生物分析物的系统和方法。

背景技术

与比如试管和玻片凝固酶试验之类传统的临床化验方法不同，本发明的检测盒采用了集成传感器。对于这里所使用的，“传感器”指的是一种检测至少一种物理性质中的变化并响应于可检测的变化产生信号的设备。传感器检测变化的方式可包括，例如，电化学变化、光学变化、电光变化、声学—机械变化等等。例如，电化学传感器利用电势和电流测量措施，而光学传感器可利用吸光率、荧光性、发光性和衰减波。

对于声学—机械传感器的情况，很多生物分析物与载液相结合被引入传感器。载液会不希望地降低声学—机械检测系统的灵敏度。此外，这种传感器的选择性会依赖于不能快速检测的性质，例如检测样品可能需要长时间培养或者发育。

为了解决这个问题，通过将目标生物分析物粘合至例如检测表面就能获得选择性。然而，已知目标生物分析物选择性地粘合至检测表面会在所用传感器依赖于声学—机械能来检测目标生物分析物时产生

一些问题。

没有解决的一个技术问题是很多或大多生物分析物的尺寸和相对低的机械刚度的影响。这个问题在与剪切水平表面声波检测器相结合时特别麻烦。

剪切水平表面声波传感器被设计为沿着传感器检测表面的平面传播声学—机械能波。在一些系统中，波导可设在检测表面处以使声学—机械波停留在表面并增大传感器的灵敏度（与无波导的传感器相比）。这种改进的剪切水平表面声波经常称为 Love 波剪切水平表面声波传感器（“LSH-SAW 传感器”）。

这种传感器与其中目标分析物的尺寸相对较小的化学物质和其它材料的检测相结合地使用。于是，目标分析物很大程度上位于传感器的有效波场内（例如，对于在水中以 103 兆赫（MHZ）的频率操作的传感器而言为约 60 纳米（nm））。

迄今还没有认识到的是，传感器的有效波场相对于要检测的生物分析物的尺寸明显地受限。例如，例如呈单分子微生物形式的生物分析物可具有例如约 1 微米（1000nm）的典型直径。然而，如上所述，传感器的有效波场仅为约 60nm。于是，目标分析物的相当部分可能位于传感器的有效波场之外。

除了尺寸差异之外，目标生物分析物经常是填充有各种组分（包括水）的膜片。于是，在传感器上的有效波场内行进的声学—机械能对于全部生物分析物的影响会明显地受限。在很多情况下，附着至这种传感器表面上的目标生物分析物就不能准确地与用来将目标分析物传送至检测器的液体介质区分开。

尽管不希望受到理论的限制，但是理论上附着至检测表面的生物

分析物中机械刚度的相对缺乏（即其流体性质）会明显地限制有效地结合至检测表面的生物分析物的数量。换言之，尽管生物分析物可附着至检测表面，但是生物分析物的相当部分没有声学地或机械地结合至由传感器所产生的声学—机械波。于是，声学—机械传感器（例如 LSH-SAW 传感器）有效地检测目标生物分析物是否存在的能力会严重地受限。

发明内容

本发明提供了用来利用由传感器所产生的声学—机械能检测试样材料内目标生物分析物的检测系统和方法，以及可用于所述系统和方法中的部件。声学—机械能优选地利用声学—机械传感器来提供，例如，比如剪切水平表面声波传感器（例如 LSH-SAW 传感器）之类的表面声波传感器，尽管在一些情况下其它声学—机械传感器技术也可以与本发明的系统和方法相结合使用。

如上所述，在利用声学机械能来检测试样材料内是否存在目标生物分析物时可能会出现的一个问题是，大部分目标生物分析物有效地结合至检测表面以使得传感器的声学—机械能以可检测的方式起作用的能力。在一些实施例中，本发明的检测系统和方法提供了多种用来改变试样材料中目标生物分析物有效质量的技术。变性技术可包括：例如，分馏或分解试样材料中的目标生物分析物（例如溶解目标生物分析物）、将可检测的质量添加至目标生物分析物或者改进目标生物分析物的结合（例如通过使用磁性颗粒）、将试样材料暴露于在试样材料内从而在目标生物分析物存在时引起至少可检测的物理性质的变化（例如粘性、弹性和/或粘弹性的变化）等。

在本发明的一些实施例中，有效质量改变技术的使用可提供能在检测各种目标生物分析物时产生快速且准确结果的声学—机械生物传感器。对于这里所使用的，“目标生物分析物”可包括，例如，微生物（例如细菌、病毒、内生孢子、真菌、原生动物等）、蛋白质、缩

氨酸、氨基酸、脂肪酸、核酸、碳水化合物、激素、类固醇、类脂物、维生素等。

目标生物分析物可以从试样材料获得，所述试样材料包括或者就是通过任何适合方法获得试样并且很大程度上取决于要检测的目标生物分析物的类型。例如，试样可以从通过例如收集生物组织和/或流体试样（例如血液、尿、粪便、唾液、精液、胆汁、晶状体液（ocular lens fluid）、关节液、脑髓液、脓液、汗液、渗出液、粘液、泌乳、皮肤、头发、指甲等）而从对象（人类、动物等）或其它来源获得。换言之，试样可以作为环境试样、产品试样、食品试样等获得。所获得的试样可以为液体、气体、固体及其组合。

在传送至本发明的系统和方法之前，试样材料和/或试样可受到前处理，例如稀释粘性流体、浓缩、过滤、分馏、透析、加入试剂、化学处理等。

本发明系统和方法的可能优点是，试样材料（其可包括例如试样、试剂、载液、缓冲剂等）以受控的方式带给传感器的检测表面会改进检测和/或可再现性。

受控地给出可包括对试样材料传送至检测表面进行控制。控制优选地利用基于模块的输入系统来提供，在所述输入系统中，试样材料（比如试样、试剂、缓冲剂、洗涤材料等）能在选定时刻以选定速率按选定顺序引入检测盒。

受控地给出还可包括对越过检测表面的流体流峰进程进行控制。对于这里所使用的，“流峰”指的是移动越过检测腔内检测表面的流体团块的前缘。对流峰进程进行控制的可能优点是，优选地所有检测表面被试样材料所浸湿，即优选地减少或避免流体中可能会占据检测表面一部分的气泡或空隙。

受控地给出还可包括对通过检测腔的体积流量进行控制，在本发明的一些实施例中，这可以通过利用例如毛细力、多孔膜片、吸收介质等将流体拉过检测腔而实现。对试样材料流过检测表面的流率进行控制可提供多个优点。例如如果流率太快，因为选择性附着会降低或被组织，那么就不能准确地检测试样材料中的目标分析物。相反，如果流率过慢，可能会出现非目标分析物或其它材料的过度非特定粘结，从而可能形成错误的正信号。

本发明的系统和方法还可包括密封模块，其可选择地结合入例如检测盒以便于检测盒内不同目标分析物的检测。在使用前，模块优选地被密封以防止其内的材料离开和/或防止模块的内部体积受到玷污。该模块优选地包括两个或更多隔开的腔，不同的组分在被引向彼此和引至检测盒之前可存储在所述腔内。不同组分的引入和混合连同引入检测盒（并且最终引入传感器）可利用模块和致动器进行控制。很多不同组分的分离存储可大大地提高可用来帮助检测目标分析物的材料的搁置寿命。一些应当在隔开的干燥条件下存储的试剂可以包括，例如溶胞剂、纤维蛋白原、化验标记颗粒（例如磁性颗粒）等。

模块可由制造商（或者在一些情况下最终用户）进行选择并附着至检测盒。给最终用户提供基本上基于使用而言定制检测盒的灵活性就经济性和效率而言提供了另外的优点。例如，根据最终用户对检测盒中模块的选择性组合，包含不同试剂、缓冲剂等的不同模块可供应至最终用户以便对具体目标分析物执行特定的化验。

尽管这里所述的示例性实施例包括一单个传感器，但是本发明的检测盒可包括两个或更多的传感器，所述两个或更多传感器彼此间可基本上类似或不同。此外，根据本发明的检测盒中的每个传感器可包括两个或更多的沟槽（例如检测沟槽和基准沟槽）。可选地，不同的传感器可用来提供检测盒内的检测沟槽和基准沟槽。如果提供了多个

传感器，那么它们可定位在检测盒内的同一检测腔内或不同检测腔内。

在一些实施例中，声学—机械传感器可包括提高的路径长度。路径长度提高的声学—机械传感器的可能优点可包括，例如在存在试样材料和/或目标分析物时对于粘性、弹性和粘弹性变化的量级和状态灵敏度增大。

本发明可与下述美国专利申请所述的各种材料、方法、系统、装置等相结合地使用，这些美国专利申请的全部内容以参考的方式结合于此。它们包括 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,162，2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,178，2004 年 7 月 22 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/896,392，2003 年 11 月 14 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/713,174，2004 年 11 月 12 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/987,522，2003 年 11 月 14 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/714,053，2004 年 11 月 12 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/987,075，2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,171，2004 年 10 月 7 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/960,491，2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,177，2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,176，与本申请同日提交的名称为“Method of Enhancing Signal Detection of Cell-Wall Components of Cells（细胞的细胞壁组分的增强信号检测的方法）”的_____（代理公司编号 No. 59467US002），与本申请同日提交的名称为“Soluble Polymers as Amine Capture Agents and Methods（作为胺捕获剂的可溶聚合物及方法）”的_____（代理公司编号 No. 59995US002），与本申请同日提交的名称为“Multifunctional Amine Capture Agents（多功能胺捕获剂）”的_____（代理公司编号 No. 59996US002），与本申请同日提交的名称为“Estimating Propagation Velocity Through A Surface Acoustic Wave Sensor（通过表面声波传感器测定传播速度）”的 PCT 申请 No._____（代理公司编号 No. 58927WO003），与本申

请同日提交的名称为“Surface Acoustic Wave Sensor Assemblies（表面声波传感器组件）”的 PCT 申请 No._____（代理公司编号 No. 58928WO003），与本申请同日提交的名称为“Detection Cartridges, Modules, Systems and Methods（检测盒、模块、系统和方法）”的 PCT 申请 No._____（代理公司编号 No. 560342WO003），与本申请同日提交的名称为“Acoustic Sensors and Methods（声波传感器及方法）”的 PCT 申请 No._____（代理公司编号 No. 60209WO003）。

在一个方面，本发明提供了一种用于检测目标生物分析物的系统。该系统包括：具有检测表面的表面声波传感器；位于检测表面上的捕获剂，其中捕获剂能选择性地将目标生物分析物附着至检测表面；位于壳体内部体积内的检测腔，检测腔包括由检测表面和与检测表面间隔开并与之相面对的相对表面所限定的体积；位于该检测腔中的一个或多个流峰控制部件，其中，该一个或多个流峰控制部件仅位于所述相对表面上；位于壳体内部体积内的废料腔，该废料腔与检测腔流体相通；用于驱动剪切水平表面声波传感器的装置；用于对来自表面声波传感器的数据进行分析以确定是否目标生物分析物结合至捕获剂的装置。

在另一个方面，本发明提供了一种用来检测目标生物分析物的系统。该系统包括：包括检测表面的剪切水平表面声波传感器；位于检测表面上的捕获剂，其中捕获剂能选择性地将目标生物分析物附着至检测表面；位于壳体内部体积内的检测腔，检测腔包括由检测表面和与检测表面间隔开并与之相面对的相对表面所限定的体积；位于该检测腔中的一个或多个流峰控制部件，其中，该一个或多个流峰控制部件仅位于所述相对表面上；与检测腔流体相通的废料腔，其中吸收材料定位在废料腔内；位于检测腔和废料腔之间的毛细结构；至少一个模块，该模块包括通过模块端口附着至壳体的出口，该模块端口通向壳体内部体积，其中所述至少一个模块包含位于腔内的选定试剂，并且其中所述至少一个模块包括将所述至少一个模块的出口封闭起来的

出口密封、位于所述至少一个模块内的柱塞，其中柱塞可从其中柱塞远离出口的装载位置向其中柱塞靠近出口的卸载位置移动，其中柱塞朝着出口的移动使出口密封打开并将材料从所述至少一个模块的腔通过出口传送入壳体的内部体积；结合至所述至少一个模块的柱塞的致动器，其中该致动器能将柱塞从装载位置移动到卸载位置；用于驱动剪切水平表面声波传感器的装置；和用于对来自剪切水平表面声波传感器的数据进行分析以确定是否目标生物分析物结合至捕获剂的装置。

在另一个方面，本发明提供了一种利用本发明的系统检测目标生物分析物的方法，该方法包括：将试样材料与变性剂相接触，其中试样材料内的目标生物分析物与变性剂相互作用以使得在试样内获得变性的目标生物分析物；通过将试样传送至检测腔而使表面声波设备的检测表面与变性的试样相接触；将变性的目标生物分析物选择性地附着至检测表面；和在检测表面浸入液体时操作表面声波设备来检测附着的变性生物分析物。

在另一个方面，本发明提供了一种检测生物分析物的方法，该方法包括：分馏试样材料内的目标生物分析物；将剪切水平表面声波传感器的检测表面与包含在分馏的目标生物分析物内的试样材料相接触；将分馏的目标生物分析物选择性地附着至检测表面；和在检测表面浸入液体时操作剪切水平表面声波传感器以检测附着的分馏目标生物分析物。

在另一个方面，本发明提供了一种剪切水平表面声波传感器，其包括：具有主表面的压电基片；至少一个位于压电基片主表面上的换能器，其中所述至少一个换能器在压电基片的主表面上限定了声学路径，其中声学路径具有第一端和第二端；其中所述至少一个换能器包括位于压电基片主表面上的接触垫，其中接触垫偏离声学路径的第一侧并且位于声学路径的第一端和第二端之间，其中接触垫通过导线连

接至所述至少一个换能器。

下面将结合本发明的各个示例性实施例描述本发明的检测系统和方法的这些和其它特点和优点。

附图说明

图 1 是根据本发明的一个示例性检测系统的示意图。

图 2 是根据本发明的另一示例性检测系统的示意图。

图 3 是根据本发明的一个示例性检测盒的示意图。

图 4A 是根据本发明的一个示例性的包括流峰控制部件的相对表面的平面图。

图 4B 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的透视图。

图 4C 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的横截视图。

图 4D 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的横截视图。

图 4E 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的横截视图。

图 4F 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的横截视图。

图 5 是一个呈疏水和亲水区域形式的包括流峰控制部件的相对表面的平面图。

图 6 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的平面图。

图 7 是根据本发明的另一示例性的包括流峰控制部件的相对表面的平面图。

图 8 是根据本发明的一个示例性检测盒的示意图。

图 8A 是根据本发明通向检测盒中废料腔的一个可选的示例性开口的放大横截视图。

图 8B 是图 8A 所示部件的分解图。

图 8C 是检测表面上包括两个沟槽的声学传感器的放大平面图, 其中沟槽具有提高的声学路径长度。

图 9A 示出了根据本发明的检测盒中检测腔和废料腔之间的一个可选连接,

图 9B 是图 9A 中流道沿着线 9B-9B 所截取的横截视图。

图 10A 是可与本发明相结合使用的一个示例性模块的横截图。

图 10B 是图 10A 所示模块在使用期间的横截图。

图 10C 是在本发明的模块内坐在卸载位置的可选柱塞和末端放大的局部横截视图。

图 10D 是沿着图 10C 中线 10D-10D 所截取的横截视图。

图 11 是可与本发明相结合使用的一个系统的示意图。

图 12 是可与本发明相结合使用的一个示例性声学—机械传感器的构造的示意图。

具体实施方式

在以下对本发明示例性实施例的详细描述中, 参照构成本发明一部分的附图, 并且其中以举例的方式示出了实践本发明的具体实施例。要理解的是, 也可以利用其它实施例并且在不偏离本发明范围之下可以作出结构变化。

有效变性 (mass-modification)

如这里所述, 利用声学—机械的生物传感器有效地检测试样材料中目标生物分析物依赖于试样材料内目标生物分析物有效检测量的变性。一些与本发明相结合使用的变性技术可包括, 但并不限于, 例如, 分馏或分解试样中的目标生物分析物、将可检测物质增加到目标生物分析物、将试样暴露于一种在出现目标生物分析物时在试样种引起至少可检测的物理性质的变化的试剂。

分馏/分解:

与本发明系统和方法相结合的目标生物分析物的变性优选地可采用下面的形式：例如，将目标生物分析物分馏（或者不然的话分解）为更小的片断或颗粒以使得更大百分比的目标生物分析物能保留在声学—机械传感器的有效波场内和/或与声学—机械传感器的检测表面有效地结合。

分馏或分解可以化学方式、机械方式、电方式、热方式或者两种或更多这种技术的组合来完成。一些可能适合的化学分馏技术的例子可涉及，例如，使用一种或多种酶、高渗溶液、低渗溶液、除垢剂等。一些可能适合的机械分馏技术的例子可包括，例如，暴露于声能、机械搅拌（例如在有小珠或其它颗粒的情况下以提高破碎效果）等。热分馏可以通过例如加热目标生物制剂来进行。其它分馏/分解技术也可以与本发明相结合地使用。

与本申请同日提交的名称为“Method of Enhancing Signal Detection of Cell-Wall Components of Cells（细胞的细胞壁成分的改进信号检测的方法）”的美国专利申请 No._____（代理公司编号 No. 59467US002），描述了将溶胞作为可与本发明相结合使用的一种分馏目标生物分析物的方法。

颗粒附着：

在另一方法中，与本发明的系统和方法相结合的目标生物分析物的变性可采取利用与目标生物分析物选择性附着的例如磁性颗粒等将可检测的物质添加至目标生物分析物。很多种颗粒可附着至目标生物分析物，例如无机颗粒、有机颗粒等。一些可能适合的颗粒可包括，例如，硅石、二氧化钛、氧化铝、胶乳等。颗粒的附着可以与分馏/分解技术相组合（其中例如颗粒可以附着至细胞壁的片段等）。在其它情况下，颗粒可以单独地使用，即在没有故意地分馏/分解目标生物分析物的情况下。颗粒可以选择性地附着至目标生物分析物或者它们可以无选择地附着至试样内的材料。

然而优选地，附着至目标生物分析物（或其片段）的颗粒可以是磁性的以使得它们能受到磁场的作用。在这样的系统中，磁场可建立在检测表面附近以使得变性的目标生物分析物被吸引和附着至检测表面，从而使得它们能在检测表面处被声学—机械传感器所检测。

磁性颗粒能以多种方式改进目标生物分析物的检测。磁性颗粒可用来在磁场的作用下驱动附着至检测表面的目标生物分析物，从而可能加速捕获和/或增大捕获效率。附着的磁性颗粒自身也可以给目标生物分析物提供另外的质量从而改善检测，以及可能将另外的磁力添加至目标生物分析物自身所施加的重力，如果在检测过程中磁场是活动的话。在其它情况下，磁性颗粒可以改变目标生物分析物的机械刚度，从而可能使目标生物分析物更易于被声学—机械传感器检测到。

利用磁性颗粒的一般方法和形成磁性颗粒的方法在例如美国专利 No. 3,970,518 (Giaever)、美国专利 No. 4,001,197 (Mitchell 等) 和欧洲专利申请公开 No. 0016552 (Widder 等) 中有描述。这些方法适于与本发明相结合地使用。

试样的变性：

在又一方法中，变性可涉及将试样暴露于一种试剂，如果存在着目标生物分析物的话，该试剂导致试样中至少可检测的物理性质的变化。可检测的物理变化的特征可以为变性，因为其可以优选地增大目标生物分析物有效的可检测量。这种变化可以是，例如，试样与检测表面相接触的粘性、弹性和/或粘弹性的变化。尽管这些性质中的变化在技术上并不视为质量的变化，但是它们能改变试样有效的可检测量，因为如果一种或多种这样的性质发生变化的话，能更容易地检测到定位在有效波场内的物质。

一些适合的变性技术的例子可以是，例如，与葡萄状球菌相组合

使用的纤维蛋白原，如例如 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,171 和 2004 年 10 月 7 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/960,491 所述的。

声学—机械传感器

本发明的系统和方法优选地通过测量（或者不然的话探测）声学—机械能以确定波衰减、相位变化、频率变化和/或共振频率变化来检测试样中是否存在着目标生物分析物。

声学—机械能可以利用例如压电基表面声波（SAW）设备来产生。例如如美国专利 No. 5,814, 525（Renschler 等）所述的，根据检测模式，压电基表面声波设备的种类可以再细分为表面声波（SAW）、声板波（APM）或者石英晶体微量天平（QCM）设备。

在一些实施例中，本发明的系统和方法可用来检测附着至检测表面的目标生物分析物。在另一些实施例中，这些系统可用来检测液体（例如水溶液）中的物理变化，比如可表示目标生物分析物存在的粘性、弹性和/或粘弹性的变化。表面波的传播速度是能检测与声学—机械传感器的检测表面相接触的介质中比如质量、弹性、粘弹性、传导性和介电常数等变化的灵敏探测器。因而，这些（或者可能地其它）物理性质中一个或多个的变化会导致表面声波衰减中的变化。

APM 设备基于与 SAW 设备类似的原理操作，除了所用声波能与液体相接触的设备操作之外。类似地，施加于 QCM（通常为 AT—切片石英）设备上两个相对电极的交流电压诱导了其共振频率与涂覆材料中质量变化成比例地变化的厚度剪切波模式。

声波传播的方向（例如在平行于波导或者垂直于波导平面的一个平面中）可通过压电材料的晶体切片（由此构造生物传感器）来确定。其中大部分声波传播进出平面（例如 Rayleigh 波，大多数 Lamb 波）的

SAW 生物传感器通常并不应用于液体传感应用，其原因是与表面相接触的液体的声学阻尼。

对于液体样品介质，优选地使用剪切水平表面声波生物传感器（SH-SAW）。SH-SAW 传感器通常由压电材料构造，所述压电材料的晶体切片和朝向允许波传播被旋转至剪切水平模式，即平行于由波导所限定的平面，从而使得减少与检测表面相接触的液体的声学阻尼损耗。剪切水平声波可包括，例如厚度剪切模式（TSM）、声板波（APM）、表面掠行体波（SSBW）、Love 波、漏泄声波（LSAW）和 Bleustein-Gulyaev（BG）波。

尤其，Love 波传感器可包括支撑 SH 波模式（比如 ST 石英的 SSBW 或者 36°YXLiTaO_3 的漏失波）的基片。这些模式优选地可通过应用薄的波导导波层而被转换为 Love 波模式。这些波随频率而定并且如果导波层的剪切波速低于压电基片的剪切波速的话就能产生。

波导材料优选地是具有一个或多个下述性质的材料：低声学损耗、低导电性、水和水溶液中的强度和稳定性、相对低的声速、疏水性、较高的分子量、较高的交联等。在一个例子中， SiO_2 已经被用作石英基片上的声学波导层。其它热塑性和交联的聚合波导材料的例子包括，例如，环氧树脂、聚甲基丙烯酸甲酯、酚醛树脂（例如 NOVALAC）、聚酰亚胺、聚苯乙烯等。

可选地，QCM 设备也能与液体样品介质一起使用。应用声学—机械设备和部件的生物传感器在例如美国专利 No.5,076,094（Frye 等），5,117,146（Martin 等），5,235,235（Martin 等），5,151,110（Bein 等），5,763,283（Cernosek 等），5,814,525（Renschler 等），5,836,203（Martin 等）和 6,232,139（Casalnuovo 等）中有描述。剪切水平 SAW 设备能从不同的制造商获得，比如新墨西哥州 Albuquerque 的 Sandia 公司。一些可与本发明相结合使用的 SH-SAW 生物传感器也在 Branch 等在

《Biosensors and Bioelectronics》上发表的文章“Low-level detection of a *Bacillus anthracis* simulant using Love-wave biosensors on 36°YXLiTaO_3 (利用 36°YXLiTaO_3 上的 Love 波生物传感器低水平地检测炭疽杆菌模拟)” (2003 年 8 月 22 日收稿) 中有描述。

这里所述的各个文献都描述了可能适于驱动本发明传感器的装置和用于对来自传感器的数据进行分析以便确定目标材料是否附着至传感器表面的装置。

选择性附着

本发明的检测系统和方法优选地可提供来用来将目标生物分析物选择性地附着至检测表面或者附着至另一能结合至检测表面的组分。不管目标生物分析物选择性地附着至检测表面本身还是另一组分，优选地结合至检测表面的那些应当能利用声学—机械能进行检测。

选择性附着可通过多种技术来实现。一些例子可包括，例如，抗原—抗体粘合、附着粘合（例如抗生物素蛋白生物素、镍螯合物、谷胱甘肽—GST）、共价附着（例如吡内酯、三氯三嗪、磷亚硝胺氯化三聚物或者 N-磺酰氨羰基-酰胺化学物质）等。

目标生物分析物的选择性附着可以直接地实现，即目标生物分析物自身可被选择性地附着至检测表面。一些这种直接地选择性附着技术的例子包括使用捕获剂，例如抗原—抗体粘合（其中目标生物分析物自身包括粘合至固定在检测表面上的抗体的抗原）、DNA 捕获等。

可选地，选择性附着可选地为间接的，即目标生物分析物选择性地附着至一个选择性地附着或吸附至检测表面的载体。间接地选择性附着技术的一个例子包括，例如，将磁性颗粒选择性地粘合至目标生物分析物以使得目标生物分析物能被磁性地吸附至检测表面并保持在其上。

与选择性附着相结合，优选地本发明的系统和方法为其它生物分析物或材料很少地非特定粘合至例如检测表面作准备。非特定粘合会不利地影响利用本发明的检测系统和方法获得的结果的准确性。非特定粘合能以很多不同的方式解决。例如，将已知为可能带来非特定粘合问题的生物分析物和材料在被引入检测表面之前从试样中移除。在另一方法中，堵塞技术可用来减少检测表面上的非特定粘合。

因为选择性附着通常取决于位于声学—机械检测表面上的涂层、层等，必须要注意，这些材料相对较薄并且不会将声学—机械能衰减至阻止有效检测的程度。

另一个与选择性附着相关联的问题是通常称之为“固定”技术的使用，所述“固定”技术可用来将捕获剂保持或固定在声学—机械传感器自身的表面上。本发明的检测系统和系统可涉及各种固定技术的使用。

如这里所述，一般方法是给声学—机械传感器设备的检测表面涂覆或者不然的话提供捕获剂，比如抗体、缩氨酸、适体或者任何其它对于目标生物分析物具有高粘着力的捕获剂。捕获剂在表面上的表面覆盖和包装可确定传感器的灵敏度。将捕获剂交联至传感器检测表面的化学固定可在捕获剂的包装中起作用，保存捕获剂的活性（如果其是生物分子的话），并且还可以有助于传感器的可复制性和搁置寿命。

如果捕获剂是蛋白质或抗体，它们能一般地吸附至表面并丧失捕获目标生物分析物的能力（活性）。多种固定方法可与声学—机械传感器相结合地使用以实现高的产出、活性、搁置寿命和稳定性的目标。这些捕获剂优选地可利用戊二醛交联化学、丙烯酰胺中的诱陷或者一般的交联化学（比如碳化二亚胺、环氧化物、氰基溴化物等）来涂覆。

除了粘合至捕获剂并仍保持其活性的化学之外，还有其它与本发明相结合使用的任何化学固定的表面特性需要考虑并且可与声学—机械传感器应用相关。例如，化学固定优选地可引起声学—机械能的有限衰减以使得化学固定不会阻止传感器产生可用数据。化学固定还可以确定抗体或蛋白质如何粘合至表面并且因此也确定了活动捕获位置的朝向。化学固定优选地提供了可复制的特点以从本发明的声学—机械传感器获得可复制的数据和灵敏度。

一些可与本发明的系统和方法相结合的固定技术例如在以下文献中描述：2003 年 11 月 14 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/713,174，2004 年 11 月 12 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/987,522，2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,162，2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,178，2004 年 7 月 22 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/896,392，2003 年 11 月 14 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/714,053，2004 年 11 月 12 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/987,075，与本申请同日提交的名称为“Soluble Polymers as Amine Capture Agents and Methods (作为胺捕获剂的可溶聚合物及方法)”的美国专利申请_____ (代理公司编号 No. 59995US002)，与本申请同日提交的名称为“Multifunctional Amine Capture Agents (多功能胺捕获剂)”的美国专利申请_____ (代理公司编号 No. 59996US002)，以及与本申请同日提交的名称为“Acoustic Sensors and Methods (声学传感器及方法)”的 PCT 申请_____ (代理公司编号 No. 60209WO003)。

固定方法可包括介于声学—机械基片上的波导和固定层之间的粘结层 (tie layer)。一个示例性的粘结层可以是例如钻石状玻璃，比如国际专利公开 WO01/66820A1 (David 等) 所述的。钻石状玻璃通常考虑非晶材料，包括碳、硅，以及一种或多种选自于氢、氧、氟、硫、钛或铜的元素。一些钻石状玻璃材料利用等离子体工艺由四亚甲基硅烷前体制成。疏水材料能在氧等离子体中进一步处理以控制表面上的

硅醇浓度。也可以使用其它粘结层，比如金。

钻石状玻璃的形式可以为薄膜或者另一层上的涂层或者基片中的材料。在一些应用中，钻石状玻璃可以为具有至少 30%重量碳、至少 25%重量硅和达到 45%重量氧气的薄膜。这种膜可以是柔软的和透明的。在一些多层基片中，钻石状玻璃沉积在钻石状碳层上。在一些实施例中，钻石状碳可以在多层基片中用作第二粘结层或者聚合层和钻石状玻璃层之间的底层。钻石状碳膜例如可以在等离子体反应器中由乙炔制备。制备这些膜的其它方法在美国专利 No.5,888,594 和 No.5,948,166 (David 等) 以及 M. David 等在 *AIChE Journal* 第 37 卷第 3 期 (1991 年 3 月) 的 367-376 页的文章中有描述。

示例性的检测系统/方法

以下将结合附图描述根据本发明原理的系统和方法的一些说明性的示例实施例。

图 1 是根据本发明的一种检测系统 10 的示意图，其可包括呈变性剂 22、试样 24 以及洗涤缓冲剂 26 形式的输入。这些组分可被引入例如预备腔 (staging chamber) 28，在该处这些组分可相互混合和/或彼此反应以形成能被进一步处理的试样。例如，可以期望变性剂 22 和试样 24 被引入预备腔 28 以允许变性剂 22 作用在试样 24 上以使得试样 24 内的任何目标生物分析物能被有效地变性。可选地，这些组分中的一种或多种可在一种或多种组分被引入制备腔 28 之前就出现在所述制备腔 28 中。

优选地，变性剂 22 对于目标生物分析物是选择性的，即试样 24 中的其它生物分析物不被变性剂 22 所改变。可选地，变性剂 22 可以是非选择性的，即其可作用在试样 24 中的很多生物分析物，而不管生物分析物是否是目标生物分析物。

在一些实施例中，变性剂 22 优选地可以是化学分馏剂，比如一种或多种酶、高深溶胞剂、低渗溶胞剂、除垢剂等。代替分馏，变性剂 22 可以通过将颗粒附着至目标生物分析物来增加重量或者变性剂可用于来基于试样中一种或多种目标生物分析物的出现（或不存在）而引起物理性质的可检测变化。例如，变性剂 22 可以是 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,171 和 2004 年 10 月 7 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/960,491 中所述的系统/方法中的纤维蛋白原。

在试样 24 中的目标生物分析物变性之后，变性剂 22 和试样 24 可以从预备腔 28 中移动到检测腔 30，在该处目标生物分析物能接触检测表面 32。在所述系统中，检测表面 32 的类型优选地是其上具有捕获剂以使得试样中的目标生物分析物选择性地附着至检测表面 32。

在本发明的各种系统和方法中，例如图 1 所示的，有益的是对试样引入、流速和在检测表面 32 上的停留时间提供一些控制。在一些情况下，例如，可以期望在试样为液体形式时防止将气泡引导至检测表面 32。另一试样控制问题可以是例如控制试样在检测表面 32 上的流速。如果流速过快，可能会不能准确地检测试样中的目标生物分析物，因为选择性附着会减少或被阻止。相反，如果流速过慢，会出现非目标生物分析物或其它材料过度地非特定粘合至检测表面 32。

检测表面上的流体控制可以通过很多技术来解决（单独地或组合地）。可能的方法包括，例如，表面流动控制（利用沟槽或其它特征）、材料性质（例如利用亲水或疏水材料、涂层等）、利用多孔膜片来控制朝向或远离检测表面的流动等。

在试样中的目标生物分析物已经驻留在检测腔 30 中足够的时间或者已经移动通过其中之后，洗涤缓冲剂 26 可引入检测腔 30 以将未附着的生物分析物和其它材料从检测腔 30 中移除。这些材料优选地被移

动入与检测腔 30 相连接的废料腔 36。

优选地利用由控制模块 35 操作的传感器 34 来检测选择性地附着至检测表面的任何目标生物分析物。控制模块 35 优选地可操作传感器 34 以使得产生适合的声学—机械能并且还监控传感器 34 以使得能确定检测表面 32 上是否存在着目标生物分析物。

驱动和监控声学—机械传感器（比如延迟线设备、共振器等）的技术和装置的例子（比如可与本发明相结合使用的那些）可以在例如美国专利 No.5,076,094(Frye 等)、No.5,117,146(Martin 等)、No.5,235,235(Martin 等)、No.5,151,110(Bein 等)、No.5,763,283(Cernosek 等)、No.5,814,525(Renschler 等)、No.5,836,203(Martin 等)和 No.6,232,139(Casalnuovo 等)等中发现。还有一些例子在例如 Branch 等在《Biosensors and Bioelectronics》上发表的文章“Low-level detection of a *Bacillus anthracis* simulant using Love-wave biosensors on 36°YXLiTaO_3 （利用 36°YXLiTaO_3 上的 Love 波生物传感器低水平地检测炭疽杆菌模拟）”（2003 年 8 月 22 日收稿）以及 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,177 和与本申请同日提交的名称为“Estimating Propagation Velocity Through A Surface Acoustic Wave Sensor（通过表面声波传感器测定传播速度）”的 PCT 申请 No._____（代理公司编号 No.58927WO003）中有描述。

图 2 中示出了一种可选的示例性检测系统 110, 并且其包括呈变性剂 122、试样 124、洗涤缓冲剂 126 以及磁性颗粒 127 形式的输入。这些组分可被引入例如预备腔 128, 在该处这些组分可相互混合和/或彼此反应。可选地, 这些组分中的一种或多种可在一种或多种组分被引入预备腔 128 之前就出现在所述预备腔 128 中。

例如, 可以期望变性剂 122 和试样 124 被引入预备腔 128 以允许变性剂 122 作用在和/或附着至试样 124 内的目标生物分析物。此后,

磁性颗粒 127 可被引入预备腔 128。磁性颗粒 127 优选地可选择性地附着至预备腔 128 内的目标生物分析物，尽管选择性附着不是必须的。

在一些情况下，如上所述那样，磁性颗粒 127 的使用自身可通过增加附着的目标生物分析物的重量而用作变性剂。在这种系统中，磁性颗粒 127 可减少或消除对于图 2 所示系统中分离的变性剂 122 的需要，如果仅仅是磁性颗粒 127 就足以提高传感器的响应的話。

生物分析物附着至例如磁性颗粒可以是通常在例如国际专利公开 WO02/090565 (Ritterband) 和 WO00/70040 (Bitner 等) 所述的那样，这两项专利描述了使用成套的磁性珠子来集中细胞以及磁性响应的颗粒。生物剂选择性地附着至磁性颗粒 (例如顺磁性微滴) 也在例如 Kim 等在《Biosensors and Bioelectronics》2003 年第 18 期 91-99 页上的文章 “Impedance characterization of a piezoelectric immunosensor part II: *Salmonella typhimurium* detection using magnetic enhancement (压电免疫传感器的阻抗特性第二章：利用磁性改进来检测鼠伤寒沙门氏菌)” 中有描述。

在试样 124 中的目标生物分析物附着至磁性颗粒 127 之后，试验材料 (连同试样 124 和相关磁性颗粒) 可以从预备腔 128 中移动到检测腔 130，在该处试样材料中的目标生物分析物能接触检测表面 132。因为目标生物分析物与磁性颗粒相结合，可以期望包括能在检测表面 132 产生磁场的磁场发生器 133 以使得与磁性颗粒相结合的目标生物分析物能保留在检测表面上以便利用由控制器 135 所操作的传感器 134 来检测。换言之，检测表面 132 附近由磁场提供的磁力可以将磁性颗粒 (和附着的目标生物分析物) 拉动至检测表面 132。磁场发生器 133 可以是能提供将磁性颗粒拉动至检测表面的磁场的任何适合设备，例如永磁体、电磁体等。

与目标生物分析物相结合的磁性颗粒的使用可以通过例如比磁力

不存在时更有效和/或更快速地将目标生物分析物移动至检测表面 132 来改进检测。另外，如果在实际检测过程中维持磁场（在产生和检测声能时），磁力也可以改进目标生物分析物的检测。

如果检测表面 132 包括位于其上的选择性捕获剂以使得在没有磁场的情况下目标生物分析物选择性地附着至检测表面 132，那么通过去除磁场和洗涤检测表面 132，没有承载任何目标生物分析物（或由其承载）的磁性颗粒能从检测表面 132 上移除。在没有磁场的情况下洗涤检测表面 132 优选地可去除没有承载任何目标生物分析物（或由其承载）的磁性颗粒。而且，在借助于检测表面 132 上的选择性捕获剂或试剂在没有磁场的情况下进行洗涤之后，目标生物分析物（以及与其相结合的磁性颗粒）优选地可保持在检测表面 132 上。

移除不相关的磁性颗粒（即不与任何目标生物分析物的磁性颗粒）的其它方法可以在引入相结合的磁性颗粒（即承载目标生物分析物或由其所承载的磁性颗粒）之后进行。

检测盒

尽管上面描述了可与本发明相结合使用的两个示例性的系统，现在将更详细地描述可以很好地适用于这些系统中的各种部件。这些部件包括例如图 3 中示意性地示出的示例性检测盒。可与例如检测盒相结合使用的密封模块的一个例子与图 11A&11B 相结合地示出。密封模块可用来存储各种组分，比如分馏/分解剂、磁性颗粒、试剂、洗涤缓冲剂等，和/或将它们引入本发明的系统。与本申请同日提交的名称为“Detection Cartridges, Modules, Systems and Methods（检测盒、模块、系统和方法）”的 PCT 申请 No._____（代理公司编号 No.60342WO003）描述了可与本发明相结合使用的检测盒和/或模块的其它特点。

在一个方面，本发明的系统和方法可使用包括集成传感器和流体

控制部件的检测盒，所述流体控制部件帮助试样分析物选择性地传送至传感器。尤其，图 3 中示例性地示出的示例性检测盒 210 包括预备腔 220、检测腔 230、废料腔 240、传感器 250、体积流量控制部件 270 和模块 280。通常，图 3 的检测盒 210 可描述为具有包括预备腔 220、检测腔 230 和废料腔 240 的内部体积，并且这些不同的腔限定了从预备腔 220 通过检测腔 230 并进入废料腔 240 的向下流动方向。于是，检测腔 230 可描述为在废料腔 240 的上游并且预备腔 220 可描述为在检测腔 230 的上游。并非所有与本发明相结合使用的检测盒都必须包括包含在图 3 所示检测盒 210 中的部件的组合。

检测盒 210 的检测腔 230 优选地限定了介于传感器 250 的检测表面和与传感器 250 的检测表面相对地定位的相对表面 260 之间的内部体积。检测腔 230 优选地可设有侧壁或限定检测腔 230 内部体积其余部分的其它结构（即检测腔 230 不是由传感器 250 的检测表面和相对表面 260 所限定的部分）。

图 1 中还示出了连接器 254，其优选地可操地连接至传感器 250 以将例如动力供应到传感器 250。连接器 254 优选地将电能供应至传感器 250，尽管在一些实施例中连接器可用来供应光能或操作传感器 250 所需的任何其它形式能量。连接器 254 还可用来将传感器 250 连接到控制器或其它可将控制信号供应至传感器 250 或者可从传感器 250 接收信号的系系统。如果需要，连接器 254（或另外的连接器）可操作地连接至其它部件，比如阀、流体监控器、温控元件（以提供加热和/或冷却）、温度传感器以及其它可作为检测盒 210 一部分而包括在内的设备。

除了检测腔 230 之外，图 3 所示的检测盒 210 还包括可选的废料腔 240，材料在离开检测腔 230 之后流入所述废料腔 240 中。废料腔 240 可通过体积流量控制部件 270 与检测腔 230 流体相通，所述体积流量控制部件 270 能用来控制来自检测腔 230 的试样材料流入废料腔 240

的速度。体积流量控制部件 270 优选地可提供足以将流体拉动通过检测腔 230 并将其移动进入废料腔 240 的压降。在这里所述的各个示例性实施例中，体积流量控制部件 270 可以包括一个或多个下述部件：一个或多个毛细孔道、多孔膜片、吸收材料、真空源等。在各个实施例中，这些不同的部件根据它们如何配置在盒 210 内以及配置在何处可限制或增大流速。例如，毛细结构可设在检测腔 230 和废料腔 240 之间以限制从检测腔 230 进入废料腔 240 的流动，如果例如废料腔 240 包括在没有毛细结构时会导致过高流速的吸收材料的话。

图 3 所示出的另一部件是孔口 278，其优选地可提供来在其处于打开状态时将检测盒 210 的内部体积布置为与环境大气（即检测盒 210 所处的环境）流体相通。孔口 278 优选地还可具有封闭状态，其中基本上消除了流过孔口 278 的流体流动。在一些实施例中，孔口 278 的封闭可有效地中止或停止通过检测盒 210 内部体积的流体流动。尽管示出为通入废料腔 2140，但是可提供一个或多个孔口并且它们可直接连接至检测盒 210 内的任何适合位置，例如预备腔 220、检测腔 230 等。孔口 278 可呈任何适合的形式，例如一个或多个空隙、管、配件等。

孔口 278 可包括封闭元件 279，封闭元件的形式包括密封、封盖、阀或其它打开、封闭或调节孔口打开大小的结构。在一些实施例中，封闭元件 279 可用来打开或封闭孔口。在其它实施例中，封闭元件 279 是可调节的以使得孔口打开的大小可被调节至介于完全封闭和完全打开之间的一个大小以调节通过检测盒 210 的液流流速。例如，增大孔口打开的大小会增大液流流速，而限制孔口打开的大小会导致通过检测盒 210（例如通过预备腔 220、检测腔 230 等）内部体积的液流流速可控的减小。如果孔口 278 包括多个孔，可以打开或封闭孔之中的一个或多个等。

尽管通过体积流量控制部件 270 可控制移动通过检测腔 230 的体积流速，优选地是对通过检测腔 230 的流峰进程进行控制。流峰进程

控制可有助于确保传感器 250 的检测表面暴露在检测腔 230 内的所有部分被试样材料所覆盖或被其弄湿以使得不会形成气泡或空隙。优选地，例如通过检测腔 230 的流峰进程呈与通过检测腔 230 的流动方向垂直的大致直线形。

在图 3 所示的示例性实施例中，流峰控制部件优选地可提供在相对表面 260 之中或之上。如果传感器 250 依赖于会受到检测表面形状和/或成分影响的物理性质时（例如如果检测表面是依赖于传输通过波导的声能的传感器的一部分时，所述波导构成检测表面或位于检测表面下面），尤其如此。物理结构的不连续或布置在检测表面上的不同材料例如会导致声能在检测表面上以不会有助于检测腔 230 内目标分析物的准确检测的方式传播。其它传感器技术，例如光学等，也可以利用本身不包括物理结构或不同材料组合的检测表面更好地实施以控制检测腔内的流体流峰进程。

考虑到上述问题，优选地在检测腔 230 的相对表面 260 之中或之上提供流峰控制部件以帮助对传感器 250 的检测表面进行液流进程控制。流峰控制优选地对试样材料在检测表面上的进程提供控制同时还减小或防止检测表面上气泡的形成（或保留）。

设在相对表面 260 上的流峰控制部件优选地是被动的，即它们在流体移动通过检测腔 230 时无需任何外部输入或能量来操作。流峰控制部件优选地还可以在很宽范围的可通过检测腔 230 的试样体积（例如处于 10 微升或更小范围内的较小试样体积直到 5 微升或更大的较大试样体积）之上操作。

优选地，相对表面 260 和传感器 250 的检测表面彼此间隔开以使得相对表面 260（以及位于其上的任何部件）不会与传感器 250 的检测表面相接触。至于声学传感器，相对表面 260 更加靠近传感器的检测表面会不利地影响传感器操作的性质。例如，优选地传感器 250 的检

测表面和相对表面 260 的最低部件之间的间隔为 20 微米或更大, 或者更优选地为 50 微米或更大。为了有效地进行流峰控制, 优选地相对表面 260 的最低部件和传感器 250 的检测表面为 10 毫米, 可选地为 1 毫米或更小, 在一些情况下为 500 微米或更小, 并且在另一些情况下为 250 微米或更小。

在一类流峰控制部件中, 相对表面 260 可包括比如沟槽、柱等可用来对通过检测腔 230 的流体流动进行控制的物理结构。不管具体的物理结构如何, 优选地尺寸足够大以使得通过检测腔的流峰进程受到相当的影响。图 4A-4F 示出了多种可用来控制流体流峰进程的物理结构。

图 4A 是相对表面 260a 上可提供流峰控制的一种物理结构的平面图。该物理结构包括多个离散结构 262a, 例如支柱、嵌入或附着的珠子等, 它们布置在相对表面 260a 上且从将离散结构 262a 分开的凸出区域 264a 突出。离散结构 262a 可以任何形状提供, 例如圆柱形、直角棱形、三棱形、半球形等。不同结构 262a 的高度、大小、间隔和/或布置可以根据流体粘度和/或相对表面 260a 和检测腔内检测表面之间的间隔进行选择以提供期望的流峰控制。优选地, 结构 262a 可用与相对表面 260a 上介于结构 262a 之间的凸出区域 264a 相同的材料制造, 或者可选地, 结构 262a 可用一种或多种与结构 262a 之间的凸出区域 264a 不同的材料制造。

图 4B 示出了可与相对表面 260b 相结合提供的物理结构的另一种示例性实施例。物理结构的形式为形成于相对表面 260b 中的三角形沟槽 262b, 并且每个沟槽 262b 包括位于谷 266b 任一侧上的两个峰 264b。尽管所示出的沟槽 262b 平行并且在垂直于期望流体流动 (参见图 4B 中的箭头 261b) 的直线上延伸, 但是可以理解的是, 任何这些特征的变化都可以使用, 如果它们有助于获得跨过检测表面的期望流体流动的话。沟槽 262b 可以尺寸不规则、形状不规则、间隔不规则、直线的、

弯曲的、与流体流动以 90 度之外的角度定向等。例如，相邻沟槽 262b 可彼此紧邻，如图 4B 所示。而且，尽管沟槽 262b 具有三角形横截面形状，但是与本发明相结合使用的沟槽可具有任何横截面形状，例如弓形、矩形、梯形、半球形等以及它们的组合。

在其它实施例中，沟槽可被峰之间的凸出区域所分离或者包括具有凸出区域的谷（即没有达到底部并且然后立即向上转向至相邻峰）。凸出区域可以是平状的或者按照期望采取其它形状。图 4C 中示出了一个这样的变化，其中相对表面 260c 中的沟槽 262c 设有将相对表面 260c 上的沟槽 262c 分开的凸出区域 264c。

图 4D 示出了相对表面 260d 上可用于流峰控制的物理结构的另一变化。该物理结构提供为沟槽 262d 形。相对表面 260d 的沟槽 262d 具有不同的形状，即与图 4B 和 3C 的三角形沟槽相反，更加矩形或梯形，包括壁 263d 和顶部 265d。

尽管沟槽 262d 的形状更加矩形，但优选地每个沟槽 262d 前缘处的壁 263d 与向上导向至沟槽 262d 的表面 264d 形成一个小于 270 度的角度 θ 。如这里所使用的，沟槽的“前缘”就是检测表面上向下移动的液体所最先遇到的边缘。限制角度 θ 可提高进入沟槽 262d 的流体流动，因为前缘处的壁 263d 和表面 264d 之间更高的角度会阻止流体流峰进程。由于它们三角形形状的优点，图 4B&4C 中相对表面中的沟槽固有的具有有利于流体流动进入沟槽的角度。

图 4E 示出了相对表面 260e 的另一实施例，其包括具有弓形（例如半球形）轮廓的沟槽 262e，所述沟槽也提供了小于 270 度的进入角以便优选地也促进流体流动进入沟槽 262e。沟槽 262e 优选地可被如图 4E 所示出的凸出区域 264e 所分离。

除了上述针对图 4A-4E 的变化之外，另一变化可以是两种或更多

不同形状的沟槽可提供在一个相对表面上，例如三角形、矩形、半球形等的混合可提供在同一相对表面上。

图 4F 示出了相对表面 260F 的又一变化，其包括控制检测腔内流体流峰的物理结构。所示表面 260f 包括呈三棱锥形式的离散结构，所述三棱锥由一系列沿着和/或平行于轴线 265f、266f 和 267f 形成于表面 260f 中的三角形沟槽所形成。优选地，至少一个沟槽形成于与流体流动方向（如箭头 261f 所示）大致垂直的方向上，例如，沿着和/或平行于轴线 266f 的沟槽。与沿着轴线 265f 和 267f 的倾斜沟槽一起，沿着和/或平行于轴线 266f 的垂直沟槽优选地可形成每个棱锥结构上的表面。尽管所示棱锥结构具有三角形底面，但是棱锥形结构可以具有四个或多个表面，如果希望如此的话。

再参照图 3，通过检测腔 230 的流峰控制也可以在不使用物理结构之下实现。在一些实施例中，流峰控制可以通过使用位于相对表面 260 上的亲水和/或疏水材料来实现。图 5 是相对表面 360 的平面图，其包括占据相对表面 360 局部的疏水材料区域 362 和亲水材料区域 364。区域 362 和 364 优选地可提供为与如箭头 361 所示通过检测腔的流动方向（即从检测腔的输入端到输出端）大致垂直地定向的连续条带，不过也可以使用其它亲水/疏水图案。用于区域 362 和/或 364 的亲水和/或疏水材料可以涂覆或以其它方式提供在相对表面 360 上。在一些情况下，用来构成相对表面 360 的材料本身可以考虑亲水的而更加疏水的材料定位在相对表面 360 的选择部分上（或者相反，即用来构成相对表面 360 的材料是疏水的并且该表面的区域可涂覆或以其它方式处理以在相对表面上提供亲水区域）。

通常，固体表面被液体浸湿的敏感性的特征在于液体在沉积于水平布置表面上且稳定在其上之后与固体表面所形成的接触角。这有时也称作“静态平衡接触角”，有时仅称作“接触角”。如美国专利 No.6,372,954B1（Johnston 等）和国际专利申请公开 WO99/09923

(Johnston 等)所述,接触角是一个介于在与表面接触点处在表面上与液滴表面成切线的直线和表面平面之间的角度。其切线垂直于表面平面的液滴将具有 90 度的接触角。

为了本发明的目的,表面的亲水性/疏水性优选地关于相对比例进行确定以使得如果本发明的一个组分描述为具有疏水和亲水表面,那么不同的表面不必是疏水的或亲水的。在常规限制下两个表面例如可以都是亲水的,但是一个表面可以比另一个表面更少亲水。相反,在常规限制下两个表面例如可以都是疏水的,但是一个表面可以比另一个表面更少疏水。因此,“疏水”和“亲水”区域可以按照相对接触角进行描述,例如对于 20 摄氏度时的水滴,两个表面可显示 10 度或更大(或者在一些情况下 20 度或更大)的接触角差(即使两个表面可常规地考虑疏水性或亲水性)。换言之,本发明的疏水表面的接触角可显示为比亲水表面的接触角高 10 度或更大(或者在一些情况下 20 度或更大)(对于 20 摄氏度时水在水平表面上)。

如这里所用的,“亲水”仅用来涉及材料的表面特性,即其被水溶液所浸湿,并且不会显示是否材料吸收或吸附水溶液。因此,一种材料可称为亲水的,无论该材料的一层是水或水溶液不可渗透的或可渗透的。

图 6 是可用于本发明的检测腔中的相对表面 460 的另一实施例的平面图。相对表面 460 包括呈沟槽形式的物理结构 462,所述沟槽优选地定向为大致垂直于通过检测腔的流动方向。除了横过腔室的沟槽 462 之外,相对表面 460 还包括在进口端 465 处以扇形图案朝着相对表面 460 的侧面向外分叉的流动导向器 464。图 6 所示的相对表面 460 还包括在相对表面 460 的出口端 467 朝着相对表面 460 的宽度中心向内会聚的流动导向器 466。

在使用中,进口端 465 处的流动导向器 464 优选地在流体进入检

测腔时有助于将流峰在相对表面 460 的宽度上（并且因而也在具有相对表面 460 的检测腔中）扩展。在流体达到第一横过腔室的沟槽 462 时，流峰优选地停止在出口端 467 方向上的移动，直到流峰扩展过相对表面 460 的宽度。一旦流峰伸过相对表面 460，其优选地前进到下一横过腔室的沟槽 462，在该处其再次中止直到流峰扩展过相对表面 460 的宽度。

流峰以上一自然段所述的方式前进，直到达到了相对表面 460 出口端附近的可选流动导向器 466。在该处，流动优选地被导向至检测腔的出口端 467，在出口端 467 处流动能被导向至这里所述的废料腔。

图 7 所示的流动控制部件包括相对表面 560，该相对表面 560 包括其中一系列沟槽 564 与流体流动方向（如箭头 561 所示）不垂直地定向的进入段 562。优选地，沟槽 564 从大致中分相对表面 560 宽度的中心轴线 563 分叉（其中宽度大致垂直于流动方向 561 地测量）并且布置为大致 V 形，并且 V 形的宽度沿着流动方向增大并且顶点位于开口的上游。相对表面 560 第二段中的沟槽 566 优选地与流体流动方向大致垂直地定向。这种布置有利于确保流体流动到表面 560 的侧面并且还可以将气泡分流或导向至检测腔的边缘，气泡在该处不会妨碍检测表面的操作。

这里所述的各种流峰控制方法可以组合地使用，虽然这里没有明确描述。例如，优选地使用相对表面上疏水和/或亲水材料的选定区域与物理结构（例如沟槽、离散突出结构等）的组合以对通过本发明检测腔的流峰进程进行控制。而且，尽管检测腔 530 的内部体积优选地具有大致直线形状，但是将能理解到，与本发明相结合使用的检测腔可采取其它形式，例如圆柱形、弓形等。

返回图 3，也可以包括在检测盒 210 内的可选预备腔 220 可用来在试样材料引入检测腔 230 之前预备、混合或者保持试样材料。预备腔

220 可采取任何适合的形式。在一些情况下, 优选地, 在使用检测盒 210 期间预备腔 220 的体积定位在检测腔 230 之上(相对于重力而言)以使得在预备腔 220 中能在试样材料中形成静压头, 这有助于其从预备腔 220 被动地传送到检测腔 230。

可选的端口 222 可设在预备腔 220(或者通向盒 210 内部的另一位置)以使得材料可通过例如注射器、吸管等引入盒 210 的内部体积。如果提供了, 那么端口 222 可借助于例如隔膜、阀盒/或其它结构在材料插入盒 210 之前和/或之后进行密封。在一些实施例中, 端口 222 优选地可包括例如设计来与试样传送设备(例如 Luer 锁闭接头、螺纹接头等)相配合的外部结构。尽管只是示出了一个端口 222, 但是应当理解的是也可以提供两个或更多分离的端口。

在一些实施例中, 预备腔 220 可通过流量控制结构/机构 224(例如阀)与直接和检测腔 230 流体相通相隔离。如果流量控制结构/机构 224 提供来将检测腔 230 与预备腔 220 相隔离, 那么预备腔 220 在将材料释放入检测腔 230 之前可能会更有效地用来存储材料。在没有流量控制结构/机构 224 之下, 可以通过其它技术来获得对于材料流入检测腔 230 的一些控制, 例如将盒 210 保持在其中重力、向心力等有助于将材料保持在预备腔 220 中的朝向直到它们传送到检测腔 230 是期望的。

图 3 所示出的另一可选部件是流体监控器 227。流体监控器 227 优选地提供来主动实时地监控流体的存在、流速、流率等。流动监控器 227 可采取任何适合的形式, 例如暴露于流体的电极, 并且利用例如交流电进行监控以确定流动特性和/或监控器电极上流体的存在。另一种替代方案可涉及基于电容的流体监控器, 其无需与正被监控的流体相接触。

尽管示出为监控检测腔 230, 但是应当理解的是, 流体监控器也可

以定位在检测盒 210 内部体积内的任何适合位置。例如，流体监控器能位于预备腔 220、废料腔 240 等中。另外，可在盒 210 内不同位置处布置多个流体监控器。

流体监控器 227 的可能优点可包括，例如，响应于由流体监控器 227 所探测的状态自动地致动试样材料、试剂、洗涤缓冲剂等引入的能力，所述状态用于反馈回路中以便例如操作与模块 280 等相结合的致动器 290。可选地，由流体监控器 227 所探测的状态能给操作者提供信号或反馈以便评估和/或动作。对于一些应用，例如诊断保健应用，流体监控器 227 可用来确保检测盒正确地操作，即在可接受的参数内接收流体。

利用流体监控器 227 的反馈回路控制可以使用盒 210 外面的控制器来实现（参见例如图 11 所示系统或者检测盒中的嵌入式控制器（参见例如图 1&2））。在使用中，流体监控器 227 可利用一个或多个模块 280 和/或输入端口 222 检测一种或多种能用作将其它材料传送入检测盒 210 内部（进入例如预备腔 220）的基础的状态。

除了端口 222 之外或者代替端口 222，图 3 中还示出了可优选地用来将材料引入或传送入盒 210 的可选模块 280。如所示，优选地模块 280 将材料传送入预备腔 220，尽管在一些情况下，它们也能将材料直接传送入检测腔 230。模块 280 可用来传送很多不同的材料，尽管优选地所传送的材料包括至少一种液体组分以有助于材料从模块 280 进入盒 210 的移动。能利用模块 280 引入的材料例如有试样材料、试剂、缓冲剂、洗涤材料等。对材料从模块 280 引入盒 210 的控制可以以多种方式实现，例如模块 280 可以通过密封、阀等与盒 210 隔离，所述密封、阀等能被打开以允许模块 280 中的材料进入盒 210。

优选地，模块 280 可彼此独立以使得包含在每个模块 280 内的材料能在选定时刻以选定速率按选定顺序等引入检测盒。在一些情况下，

致动器 290 可与每个模块 280 相结合来将模块 280 内的材料移入盒 210。致动器 290 可基于模块 280 的设计进行选择。致动器 290 可手动地操作或者它们也可以利用例如液动、气动、螺线管、步进电机等自动化。尽管示出为检测盒 210 的一个部件，但是致动器 290 可以提供为这里所述的更大系统（其示例性实施例在图 1&2 中示出）的一部分。

使用模块 280 来传送比如试剂、缓冲剂等材料的可能优点是使盒 210 适于与很宽范围的不同试样材料、样品等一起使用的可能。

已经描述了图 3 中示意性地示出的检测盒 210 的各个方面，在图 8 中还示出了包括预备腔 620、检测腔 630 和废料腔 640 的检测盒 610 的一个示例性实施例。检测盒 610 包括壳体 612 和传感器 650，该传感器具有暴露于检测腔 630 内的检测表面 652。

优选地，传感器 650 为声学—机械传感器，比如 Love 波剪切水平表面声波传感器。如所示，传感器 650 优选地可附着为使得，除了其周边之外，传感器 650 的背面 654（即背离检测腔 630 的表面）不会接触到盒 610 内的任何其它结构。

可与本发明相结合使用的适于将声学—机械传感器附着在盒内的一些可能的适合方法的例子可以在例如 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No.60/533,176 以及与本申请同日提交的名称为“Surface Acoustic Wave Sensor Assemblies（表面声波传感器组件）”PCT 专利申请 No._____（代理公司编号 No.58928US004）中找到。

在一些情况下，用于上述文献中的过程可与包括接触垫的声学传感器一起使用，所述接触垫利用插入在传感器接触点和载体或支撑元件上的痕迹之间的 Z 轴线胶粘剂而暴露于传感器上波导层的边界外面，传感器附着至所述载体或支撑元件。然而，可选地，这些文献所述的方法可用来形成通过波导层的电连接，在该处 Z 轴胶粘剂和波导材料

（例如玻璃化转变点（ T_g ）和熔点）的性质是类似的。在这种过程中，波导材料无需从传感器上接触垫移除，并且 Z 轴胶粘剂中的导电颗粒通过传感器接触垫上的波导材料而形成电接触。

优选地，检测表面 652 暴露在检测腔 630 内的部分定位为与流动通过检测腔 630 的试样材料相接触。优选地，例如，检测表面 652 定位在检测腔 630 的底部（相对于重力而言）以使得流动通过检测腔 630 的材料至少由重力（如果不通过其它力的话）在检测表面 652 的方向上推动。

检测腔 630 优选地还包括与检测表面 652 相对地定位的相对表面 660。一个或多个不同的流峰控制部件优选地可设在相对表面 660 上以帮助控制通过检测腔 630 的流峰的进程。这里讨论了可能适合的流峰控制部件的很多例子。

优选地，相对表面 660 和检测表面 652 彼此间隔开以使得相对表面 660（以及位于其上的任何突出部件）不会接触到检测表面 652。至于声学传感器，太靠近会不利地影响传感器操作的性质，如果相对表面 660 干扰了检测表面 652 上声能的传播的话。优选地，例如，检测表面 652 和相对表面 660 面对检测表面 652 活动部件的最低部分之间的间隔为 20 微米或更大，或者更优选地 50 微米或更大。为了有效地控制流峰，优选地，相对表面 660 的最低部件和检测表面 652 之间的距离为 10 毫米，可选地 1 毫米或更小，在一些情况下为 500 微米或更小，并且在另一些情况下为 250 微米或更小。

图 8 的盒 610 还包括废料腔 640，废料腔 640 与检测腔 630 流体相通并且供试样材料在离开检测腔 630 之后流入其中。盒 610 优选地可包括插入在检测腔 630 和废料腔 640 之间流体路径中的体积流量控制部件。体积流量控制部件优选地可用来控制试样材料从检测腔 630 流入废料腔 640 的速率。

尽管体积流量控制部件可采取很多不同的形式，在图 6 所示的实施例中，其提供为开口 672 的形式，开口 672 上定位有呈多孔膜片 674 形式的毛细结构。除了多孔膜片 674 之外，许多吸收材料 676 定位在废料腔 640 内。

多孔膜片 674 优选地提供从面对检测腔 630 的侧面到面对废料腔 640 的侧面的流体压降。多孔膜片 674 优选地帮助对从检测腔 630 进入废料腔 640 的流动速率进行控制。压降优选地可通过多孔膜片 674 内通道的毛细作用来提供。多孔膜片两侧的压降通常是空隙大小和膜片厚度的函数。优选地，多孔膜片的空隙大小范围例如 0.2 微米至 50 微米。可用作多孔膜片的材料的一些适合的例子包括例如丙烯酸系共聚物、硝化纤维、聚偏氟乙稀（PVDF）、聚砒、聚醚砒、尼龙、聚碳酸酯、聚酯等。

参照图 8A&8B，示出了一种利用多孔膜片 1474 来对进入废料腔的流体流速进行控制的可选结构。开口 1472 包括一系列贯穿壳体材料形成的孔 1471。开口 1472 优选地可包括斜面 1473 以便通过避免可能会抑制流动进入和穿过开口 1472 的尖锐边缘而优选地帮助流体流动穿过开口 1472（可选地，也能使用圆角、圆化或平滑的边缘等）。

多孔膜片 1474 由盖板 1475 保持就位，盖板 1475 在优选实施例中可超声焊接在孔 1471 之上并且多孔膜片 1474 定位在两者之间。盖板 1475 优选地包括孔 1479，由此流体可进入废料腔。盖板 1475 的超声焊接可通过使用位于开口 1472 周围的能量导向器 1477 来辅助并且能量导向器 1477 的高度足以允许多孔膜片 1474 厚度的一些公差。在这种系统中，盖板 1475 和能量导向器 1477 可有助于在不毁坏多孔膜片 1474 之下形成不漏流体的附着。也可以使用将膜片 1474 保持在开口 1472 上的其它技术，例如胶粘剂、热焊接、溶剂剂熔接、机械夹持等。这些技术可与盖板 1475 一起使用或者在没有盖板 1475 的情况下使用，

即多孔膜片 1474 自身可直接附着至开口 1472 周围的结构。

再参照图 8, 尽管膜片 674 可将流体从检测腔 630 中拉出, 但是流体中的表面张力可能会阻止流体从膜片 674 流出和进入废料腔 640。于是, 倾向于利用例如废料腔 640 内的流体负压将流体从膜片 674 拉入废料腔 640。废料腔 640 内的流体负压可利用多种技术来提供。一种用来提供废料腔 640 内流体负压的技术可包括, 例如, 如图 8 所示位于废料腔 640 内的吸收材料 676。一种用来提供废料腔 640 内流体负压的可选技术是废料腔 640 内的真空。也可以使用其它可选的技术。

优选地, 废料腔 640 内的流体负压通过例如使用吸收材料或其它无需输入能量的技术被动地提供 (如同例如维持废料腔内的真空)。一些可在设在废料腔 640 内的可能适合的吸收材料可包括 (但并不限于此) 泡沫 (例如聚氨脂等)、颗粒材料 (例如硅酸铝、聚丙烯酸等)、粒状材料 (例如纤维素、木浆等)。

如果废料腔 640 设有如图 8 所示位于其中的吸收材料 676, 那么吸收材料优选地与膜片 674 (或者如图 8A&8B 所示盖板 1475 中的任何孔 1479) 面对废料腔 640 内部的侧面物理接触。吸收材料 676 和膜片 674 之间的缝隙可限制或防止流体离开膜片 674 进入废料腔 640, 因为包含在膜片 674 中的流体内存在着表面张力。

如果废料腔 640 设有如图 8 所示位于其中的吸收材料 676, 那么吸收材料优选地与膜片 674 面对废料腔 640 内部的侧面物理接触。吸收材料 676 和膜片 674 之间的缝隙可限制或防止流体离开膜片 674 进入废料腔 640, 因为包含在膜片 674 中的流体内存在着表面张力。

如果吸收材料 676 设在废料腔 640 内, 那么有利的是提供多层吸收材料以控制进入废料腔 640 的体积流速。例如, 第一层吸收材料可提供为靠近膜片 674, 并且第一层吸收材料具有典型的芯吸速率和有限

的流体容量。在第一层吸收材料已经加载到其能力之后，进入废料腔 640 的流体可被拉入具有不同芯吸速率的第二层吸收材料，从而可能在废料腔 640 内形成不同的负压。

利用例如不同层的吸收材料来改变废料腔 640 内的负压可用来补偿盒 610 内的其它变化，例如在试样材料被拉过盒 610 时流体静压力的变化。也可以使用其它技术来补偿流体静压力的变化，例如改变保持在废料腔中的真空度、打开盒中的一个或多个孔等。

图 8 所示实施例包括废料腔 640 中的孔口 678，该孔口 678 可布置为使废料腔 640 的内部体积与环境大气相通。打开和/或封闭孔口 678 可用来控制流体流入废料腔 640 并且因而通过盒 610。此外，孔口 678 可用来降低废料腔 640 内的压力，例如通过由孔口 678 引入真空等。

尽管示出为与废料腔 640 直接流体相通，但是可提供一个或多个孔口并且它们可直接连接到通向检测盒 610 内部体积的任何适合位置，例如预备腔 620、检测腔 630 等。孔口 678 可呈任何适合的形式，例如一个或多个孔隙、管、接头等。

孔口 678 可包括呈密封、封盖、阀或其它结构的封闭元件 679 以便打开、封闭或调节孔口打开的大小。如果提供为密封，那么密封可胶粘地或者不然的话附着在孔口 678 之上或定位在孔口 678 内。在一些实施例中，封闭元件 679 可用来打开或封闭孔口。在另一些实施例中，封闭件 679 是可调节的以使得孔口打开的大小可被调节至介于完全封闭和完全打开之间的至少一个大小以便调节通过检测盒 610 的流体流速。例如，增大孔口打开的大小会增大流体流速，而限制孔口打开的大小会导致通过检测盒 610 内部体积的流体流速的可控降低，例如通过预备腔 620、检测腔 630 等。例如，孔口 678 可设有能用来调节孔口打开大小的流量限制器。如果孔口 678 包括多个孔，那么可打开或封闭孔之中的一个或多个以控制流体流动等。

图 8C 是可与本发明相结合使用的一个可能传感器 650 的检测表面 652 的视图。尽管与检测盒相结合地描述，但是应当理解的是，图 8C 所示的传感器设计能用于任何声学—机械传感器。检测表面 652 包括两个沟槽 653a 和 653b，其中每个分别包括一对交叉梳状的换能器 654a 和 654b，所述换能器类似于用来激励声学—机械传感器中压电基片的已知换能器。

然而，沟槽 653a 和 653b 与已知传感器的不同之处在于，相对的换能器 654a 和 654b 之间测得的声学路径长度 655 得到提高，因为在每个沟槽 653a 和 653b 中用来将电能传送到换能器 654a 和 654b 的接触垫 656 定位为离开限定在换能器 654a 和 654b 之间的声学路径的一侧。因为接触垫 656 定位为离开声学路径的一侧，接触垫 656 能定位在声学路径的两端之间（如换能器 654a 和 654b 在每个沟槽 653a 和 653b 的每个端部处限定的）。接触垫 656 由如图 8C 所示的导线连接至电极 654a 和 654b。

将接触垫 656 定位离开每个沟槽 653a 和 653b 的声学路径的一侧是有利的，因为声学路径长度能通过给定检测表面 652 上将换能器 654a 和 654b 移动得更加远离而增大。在两个沟槽 653a 和 653b 将要形成于同一检测表面 652 上之处，优选地接触垫 656 并不位于沟槽 653a 和 653b 的两个声学路径之间，而是如图 8C 所示离开两个声学路径（例如主要声学路径和次要声学路径）的侧面。

尽管图 8C 所示基片上的每个声学路径由一对通常例如延迟线传感器的换能器所限定，但是应当理解的是，图 8C 所示原理能在仅包括一个布置来作为共振设备操作的换能器的传感器中实施。在这种设备中，连接至换能器的接触垫优选地将离开由所述一个换能器所限定的声学路径的一侧并介于声学路径的端部之间。

图 9A&9B 示出了包括检测腔 730 局部和废料腔 740 的可选检测盒 710 的局部。在所示实施例中，废料腔 740 和检测腔 730 由呈流道 770 形式的毛细结构所隔开，所述流道 770 包括一组优选地通过毛细力将流体从检测腔 730 中拉出的毛细沟槽 772。毛细沟槽 772 的具体形状可以不同于图 9B 横截面所示的形状。而且，设在流道内的毛细沟槽 772 的数目可从少至一个毛细沟槽变化到任何选定数目的多个毛细沟槽。

在图 9A&9B 的实施例中，流道 770 优选地可代替与图 8 实施例相结合使用的多孔膜片。毛细沟槽 770 优选地提供了希望水平的流体负压以将流体从检测腔 730 中拉出。

在一些情况下，优选地同时提供多孔膜片和一个或多个毛细沟槽以便在本发明的检测盒中的检测腔和废料腔之间形成毛细结构。比如管等其它毛细结构也能替代这里所述的示例性实施例。

尽管毛细沟槽 772 可将流体从检测腔 730 中拉出，但是流体中的表面张力会阻止流体流出流道 770 进入废料腔 740。于是，优选地利用例如废料腔 740 中的流体负压将流体从流道 770 拉入废料腔 740。废料腔 740 中的流体负压可利用多种技术提供。一种用来提供废料腔 740 内流体负压的技术可包括，例如，如图 9A 所示位于废料腔 740 内的吸收材料 776。一种用来提供废料腔 740 内流体负压的可选技术是废料腔 740 内的真空。也可以使用其它可选的技术。

优选地，废料腔 740 内的流体负压通过例如使用吸收材料或其它无需输入能量的技术被动地提供（如同例如维持废料腔内的真空）。在废料腔内使用吸收材料在上面已经结合图 8 所示实施例进行了描述。

如果吸收材料用于废料腔 740 内，那么吸收材料优选地与任何毛细沟槽 772 的端部相接触以克服任何表面张力，否则表面张力会阻止流体离开毛细沟槽。

再参照图 8 所示检测盒，预备腔 620 可设在检测腔 630 的上游。预备腔 620 可提供一个体积，各种组分可在进入检测腔 630 之前引入其中。尽管没有描述，但是应当理解的是，预备腔 620 能包括多种组分，比如一种或多种位于其中的试剂（例如弄干或者包含来在适合的时刻选择性地释放）、涂层（例如亲水的、疏水的等）、结构/形状（例如可以减少/防止气泡的形成、提高/产生混合等）。

而且，预备腔 620 和检测腔 630 之间的流道可如图 8 所示那样打开。可选地，预备腔 620 和检测腔 630 之间的流道可包括多个执行一种或多种功能的部件，比如过滤（利用例如多孔膜片、大小排除结构、珠子等）、流量控制（利用例如一个或多个阀、多孔膜片、毛细管或沟槽、流量限制器等）、涂层（例如亲水的、疏水的等）、结构/形状（例如可以减少/防止气泡的形成和/或传送、提高混合等）。

图 8 所示的另一可选部件是位于预备腔 620 和检测腔 630 之间的流动路径中的流体监控器 627。流体监控器 627 优选地提供来主动实时地监控流体的存在、流速、流率等。流动监控器 627 可采取任何适合的形式，例如暴露于流体的电极，并且利用例如交流电进行监控以确定流动特性和/或监控器电极上流体的存在。另一种替代方案可涉及基于电容的流体监控器，其无需与正被监控的流体相接触。

流体监控器 627 的可能优点可包括，例如，响应于由流体监控器 627 所探测的状态自动地致动试样材料、试剂、洗涤缓冲剂等引入的能力。可选地，由流体监控器 627 所探测的状态能给操作者提供信号或反馈以便评估和/或动作。对于一些应用，例如诊断保健应用，流体监控器 627 可用来确保检测盒正确地操作，即在可接受的参数内接收流体。

利用流体监控器 627 的反馈回路控制可以使用盒 610 外面的控制

器来实现（参见例如图 11 所示系统或者检测盒中的嵌入式控制器（参见例如图 1&2））。在使用中，流体监控器 627 可利用一个或多个模块 680 检测一种或多种能用作将其它材料传送入检测盒 610 内部（进入例如预备腔 620）的基础的状态。

图 8 所示的示例性检测盒 610 包括两个布置来将材料传送入检测盒 610 的预备腔 620 之中的模块 680。模块 680 通过通向预备腔 620 的端口 628 来将材料传送入预备腔 620（应当理解为模块 680 相对于预备腔 620 的定向或方向可与所示不同）。模块 680 优选地可通过胶粘剂 624 或者能在模块 680 和模块端口 628 之间提供不漏流体的适合密封的其它材料附着至模块端口 628。将模块 680 附着至模块端口 628 的任何适合技术都可以替代胶粘剂 624。在一些情况下，模块 680 可焊接（化学地、热地、超声地等）或者不然的话附着在模块端口 628 上。在另一些情况下，模块 680 可利用比如螺纹接头、Luer 锁闭件等互补结构连接至模块端口。

尽管在别处描述了可用来将材料引入检测盒 610 的模块的其它示例性实施例，但是图 8 所示的每个模块 680 都包括位于开口 682 之上的密封 689，该密封对准在通向预备腔 620 的模块端口 628 之上。每个模块 680 还包括柱塞 681，该柱塞限定了定位在密封 689 和柱塞 681 之间的腔 686。在柱塞 681 用来将模块 680 的内容物传送入预备腔 620 之前，将要传送入预备腔 620 的材料通常定位在腔 686 中。

在所示实施例中，柱塞 681 优选地设计为穿刺、撕裂或者不然的话打开密封 689 以允许模块 680 内的材料进入预备腔 620。所示柱塞 681 包括用于此目的的穿刺末端。应当理解的是，模块 680 可选地能通过阀或者用来控制腔之间材料移动的任何其它适合流体结构而与预备腔 620 隔开。

图 8 所示一个变化是上模块 680 包括通向模块 680 的腔 686 的端

口 690。端口 690 可用来将材料传送入腔 686 以便随后利用模块 680 传送至预备腔 620。例如，端口 690 可用来将收集的样品等引入模块 680，在该处样品能随后在选定的时刻和/或速率被引入预备腔 620。另外，模块 680 接收试样材料的腔 686 可包括一种或多种在引入模块 680 时与试样材料相接触的试剂或其它材料。尽管没有描述，但是优选地端口 690 在试样材料引入模块 680 之前和/或之后被密封。端口 690 可利用例如隔膜、阀、感应焊接密封、封盖和/或其它结构在材料插入模块 680 之前和/或之后进行密封。

图 10A&10B 所示的横截面图示出了根据本发明可用来传送试剂和/或其它材料的模块 880 的一个示例性实施例。所示的示例性模块 880 包括多个腔，每个腔可包含同样或不同的材料并且每个腔优选地可彼此密封。模块 880 优选地被设计为使得不同腔内的材料在被引向彼此时相互混合。

通过将不同的材料存储在分离的腔内，就可能在模块 880 中提供优选地在需要之前不会混合的材料。例如，一些物质优选地可在干燥状态下存储以便例如延长其搁置寿命、适用期等，从而提供可用产品。通过提供根据需要混合和/或分散这些材料的能力，本发明的模块能为很多不同的材料提供方便的存储和引入设备。

所示模块 880 包括三个腔 884、886 和 888。这些腔优选地可由密封 885（位于腔 884 和 886 之间）和密封 887（位于腔 886 和 888 之间）隔开。所示模块 880 还包括具有末端 883 的柱塞 881，所述末端 883 在所示实施例中设计来在柱塞 881 从图 10A 所示装载位置（即模块 880 的左端）移动到卸载位置（即如图 10A 中箭头所示朝着出口 882）时穿刺密封 885 和 887。柱塞 881 优选地包括 O 形环（所示）或者其它密封结构以防止腔中的材料在相反方向上（即远离开口 882）移动过柱塞 881。

图 10B 示出了分配操作，其中柱塞 881 从图 10A 的装载位置移动到卸载位置的中间状态。在图 10B 中，末端 883 已经穿刺了密封 885 以使得腔 884 和 886 中的材料能彼此接触并混合。优选地腔 884 包含液体 890，例如水、盐水等，并且腔 886 包含干燥的试剂 892（例如溶解试剂、纤维蛋白原等），并且液体 890 使得试剂 892 与液体 890 一起进入溶液、悬浮液、混合物等。尽管试剂 892 描述为在腔 886 内为干燥的，但是其可以呈粉末、凝胶、溶液、悬浮液或任何其它形式。无论腔 884 和 886 中的材料为何种形式，穿刺或打开密封 885 都使得两种材料彼此接触并且优选地在模块 880 内移动以使得至少一部分能从模块 880 中传送出去。

在柱塞 881 朝着出口 882 前进时，末端 883 优选地还穿刺密封 887 以使得腔 888 中的材料优选地能与来自腔 884 和 886 的材料 890 和 892 相接触。

在朝着出口 882 完全前进时，末端 883 优选地可穿刺提供在出口 882 上的密封 889，从而将材料 890、892 和 894 从流体模块 880 中释放并进入例如预备腔或其它空间。优选地柱塞 881 和末端 883 的形状与最后一个腔 888 和出口 882 的形状相匹配以使得在柱塞 881 完全前进通过流体模块 880（即一直向着图 10A&10B 的右侧）时各个腔中的几乎所有材料被迫离开流体模块 880。

图 10C 是模块的开口 1682 中的一个示例性可选末端 1683 的放大视图。模块 1683 优选地从柱塞 1681 延伸。如这里所述，末端 1683 和柱塞 1681 的形状优选地与模块壳体 1695 中的开口 1682 的形状相匹配。例如，所示末端 1683 的部分具有与开口 1682 的截头圆锥形相适应的圆锥形状。另外，优选地，柱塞 1681 和模块面对柱塞 1681 的内表面 1696 还彼此相适应。柱塞 1681 和末端 1683 与模块的配合部件之间的适应性可促进材料从模块完全传送进入本发明的检测盒。

此外，优选地，末端 1683 提供有便于材料传送经过被末端 1683 所穿刺的密封的形状或部件。所述部件可以简单地如图 10C&10D 所示形成于不然的话圆锥形末端 1683 中的沟槽 1697。可选地，末端 1683 自身可具有很多其它形状以减少末端在穿刺密封时阻碍流体流动的可能性。这种可选方案可包括例如星形穿刺末端、脊部等。

模块 880 中的柱塞 881 可由任何适合的致动器或技术来移动。例如，柱塞 881 可由通过驱动器开口 898 插入模块 880 的机械设备（例如活塞）驱动或者流体压力可通过驱动器开口 898 引入模块 880 从而在期望方向上移动柱塞 881。优选地是利用例如步进电机或其它可控的机械结构来驱动柱塞 881 以便对柱塞 881（以及任何相关结构，比如末端 883）的移动进行改进的控制。用来移动柱塞 881 的其它装置对于本领域的技术人员来所是已知的，例如螺线管组件、液动组件、气动组件等。

模块 880、柱塞 881 和末端 883 可由任何适合材料构造，例如聚合物、金属、玻璃、硅、陶瓷等提供期望质量或机械性质并且与存储在模块中的材料兼容的材料。类似地，密封 885、887 和 889 可由任何适合材料构造，例如聚合物、金属、玻璃等。例如，密封优选地可由聚合物膜/金属箔复合材料制成以提供期望的阻碍性质以及与将要存储在模块 880 中的各种材料的兼容性。

优选地，用于密封和模块壳体的材料与用来以防止不同腔之间泄漏的方式附着密封的附着技术相兼容。可与模块 880 相结合使用的一些附着技术的例子包括，例如热封、胶粘剂、化学焊接、热焊接、超声焊接及其组合等。还应当理解的是，模块可被构造为使得密封通过摩擦、加压等方式保持就位。

此外，应当理解到，在一些实施例中，可以在不使用末端或其它穿刺密封的结构之下打开流体模块中的密封。例如，密封可以仅仅通

过流体压力来打开（即密封可以设计为利用例如形成于密封等中的弱化线而在柱塞从装载位置朝着出口移动时在压力之下破裂）。

系统设计

可以期望本发明的检测盒能存入或连接至一个单元，所述单元可例如提供很多功能，比如向检测盒中的传感器或其它设备提供动力、接受由传感器产生的数据、提供接受用户输入以控制流体流动和/或传感器操作等的能力。

一个这样的系统 900 在图 11 中示意性地示出，并且优选地可包括动力源 901 和用户接口 902（例如按钮、键盘、触摸屏、麦克风等）。系统 900 还可包括适于利用例如条形码、无线射频识别设备、机械结构等识别具体检测盒 910 的识别模块 903。

系统 900 优选地还可包括从检测盒中的传感器获得数据的传感器分析器 904 以及解释传感器输出的处理器 905。换言之，传感器分析器 904 可从检测盒 910 的传感器接受输出并向处理器 905 提供输入以使得传感器的输出能得到解释。

处理器 905 从传感器分析器 904 接收输入，该传感器分析器 904 可包括例如与通过声学—机械传感器或位于其上的波传播相关的措施。处理器 905 然后可确定试样材料中是否存在着目标生物分析物。尽管本发明并不限于这个方法，但是检测盒 910 中的传感器可通过将检测盒 910 插入系统 900 之中或之上的槽或其它对接结构而电结合至传感器分析器 904。处理器 905 可与传感器分析器 904 容纳在同一单元中或者作为分离的单元或分离的计算机。

处理器 905 还可结合至存储器 906，该存储器 906 能存储一种或多种不同的数据分析技术。可选地，任何期望的数据分析技术可设计为例如处理器 905 内的硬件。总之，处理器 905 执行数据分析技术以确

定检测盒 910 中的传感器的检测表面上是否存在着可检测量的目标生物分析物。

举例来说，处理器 905 可以是执行存储在存储器 906 中软件的通用微处理器。在此情况下，处理器 905 可容纳在特别设计的计算机、通用个人计算机、工作站、手持计算机、便携式计算机等之中。可选地，处理器 905 可以是专用集成电路（ASIC）或其它特别设计的计算机。总之，处理器 905 优选地执行任何期望的数据分析技术以确定试样中是否存在着目标生物分析物。

存储器 906 是存储能由处理器 905 应用的计算机可执行软件指令的计算机可读介质的一个例子。举例来说，存储器 906 可以是随机存取存储器（RAM）、只读存储器（ROM）、非易失随机存储器（NVRAM）、电可擦除只读存储器（EEPROM）、快速存储器等。任何数据分析技术可构成用来分析传感器输出的大型软件程序（例如来自于美国德克萨斯州 Austin 的 National Instruments 公司的 LABVIEW 软件）的一部分。

可与本发明相结合使用的系统和数据分析技术的进一步描述（以便提供例如用来驱动传感器的方式和/或对来自传感器的数据进行分析的方式）可以在例如 2003 年 12 月 30 日提交的美国专利申请序列号 No. 60/533,177 以及与本申请同日提交的名称为“Estimating Propagation Velocity Through A Surface Acoustic Wave Sensor(通过表面声波传感器测定传播速度)”的 PCT 专利申请 No._____（代理公司编号 No.58927WO003）中找到。利用本发明的传感器确定目标生物分析物是否存在的其它数据分析技术也可以提出请求，例如用作实验后减噪过滤器以简化相移计算的时闸门等。其它可用的数据分析技术可在这里标识的与声学传感器相关的文献中找到描述。尽管这里描述了与使用表面声波传感器相关的系统和方法，但是应当理解的是，这些系统和方法的使用也可与其它声学—机械传感器一起使用。

制造声学—机械传感器

如这里所讨论的，本发明依赖于使用声学—机械传感器来检测流过检测表面上的试样内目标生物分析物的存在。可利用多种方法和技术来将涂覆或者不然的话提供所需的各种材料从而给声学—机械传感器提供期望的选择性附着的性质。

可用构造的一个例子在图 12 中示出并且包括其上定位有波导 1082 的基片 1080。粘结层 1084 可设在固定化学层 1086 和波导 1082 之间，如果例如需要在这些层之间获得期望水平的粘合（或者实现一些其它结果）的话。一层捕获剂 1088 可设在固定层 1086 上，并且在一些实施例中，在捕获剂层 1088 上可形成钝化层 1090。

在和声学传感器一起使用时，用于传感器上的波导材料、固定材料、捕获剂等可用任何适合的技术或方法沉积。通常，优选地这些材料在载液中传送至基片，并且载液和材料形成了例如溶液或分散相。在如此传送时，一些适于在表面上沉积材料的沉积技术的例子可包括（但并不限于此）：浸渍涂覆（flood coating）、旋涂、印刷、无接触沉积（例如喷墨、射流等）、模型涂覆、刮刀涂覆等。在一些实施例中，优选地沉积技术具有模型涂覆一个表面的能力，即将材料仅沉积在表面的选定部分上。2003 年 6 月 27 日提交的美国专利申请序列号 No. 10/607,698 描述了适于与根据本发明的传感器构造相结合使用的模型涂覆的方法。

在一些实施例中，（比如与本申请同日提交的名称为“Acoustic Sensors and Methods(声学传感器和方法)”的 PCT 专利申请 No. _____（代理公司编号 No.60209WO003）等所述的），一些材料可同时用作波导材料和用于下层基片上次级捕获剂的固定材料。在另一些实施例中，同一材料可用作波导材料、固定材料以及捕获剂。在上述变化中，本发明的材料优选地沉积在下层基片上，所述下层基片本身可有效地

溶解在载液中以使得载液不会不利地影响下层基片。

然而，如果波导材料、固定材料和/或捕获剂将要沉积到其上的表面显示了在用来传送材料的载液中的某些溶解性，那么优选地材料利用无接触沉积技术（比如喷墨、射流等）来沉积。例如，如果下层基片是传感器基片上由例如聚酰亚胺、丙烯酸盐等构成的波导并且固定层的材料将要利用例如醋酸异丁脂作为载液来沉积，那么优选地使用无接触沉积方法来限制波导的变形以及优选地保留固定材料暴露在所得涂覆表面上的功能特性。相同的考虑可适用于将捕获剂涂覆在表面上。

射流涂覆工艺中有几个可控的变化，包括沉积速率、基片速度（相对于喷头）、护套气体流速、护套气体、扫描间隔、扫描模式、道次数目、喷射溶液/分散相中固体百分比、喷嘴直径、载液、本发明的材料将要沉积在其上的下层表面的组分等。沉积本发明的材料以获得适合涂层的具体条件可以根据经验确定。

对于这里和所附权利要求所使用的，单数形式的“一个”、“和”、“所述”都包括多个，除了另有明确说明。因而，例如，“一个目标生物分析物”包括多个目标生物分析物并且“所述检测器”包括一个或多个检测器和本领域技术人员已知的等同物。

词语“包括”及其变化在说明书或权利要求中出现时并非是限制性的。

本文所提及的所有参考文献和公开出版物的全部内容以参考的方式结合入本申请。已经描述了本发明的示例性实施例并且参考所述实施例能在本发明范围内作出变化。本发明中这些和其它变化和变型对于本领域技术人员而言很明显没有偏离本发明的范围，并且应当理解的是，本发明并不限于这里所阐述的示例性实施例。因此，本发明仅受到下面提供的权利要求书及其等同物的限制。

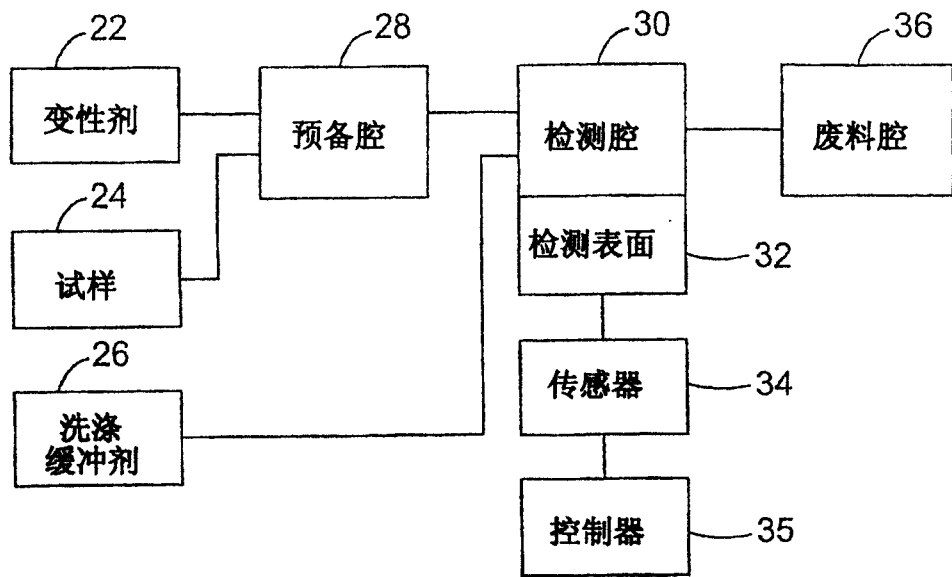


图1

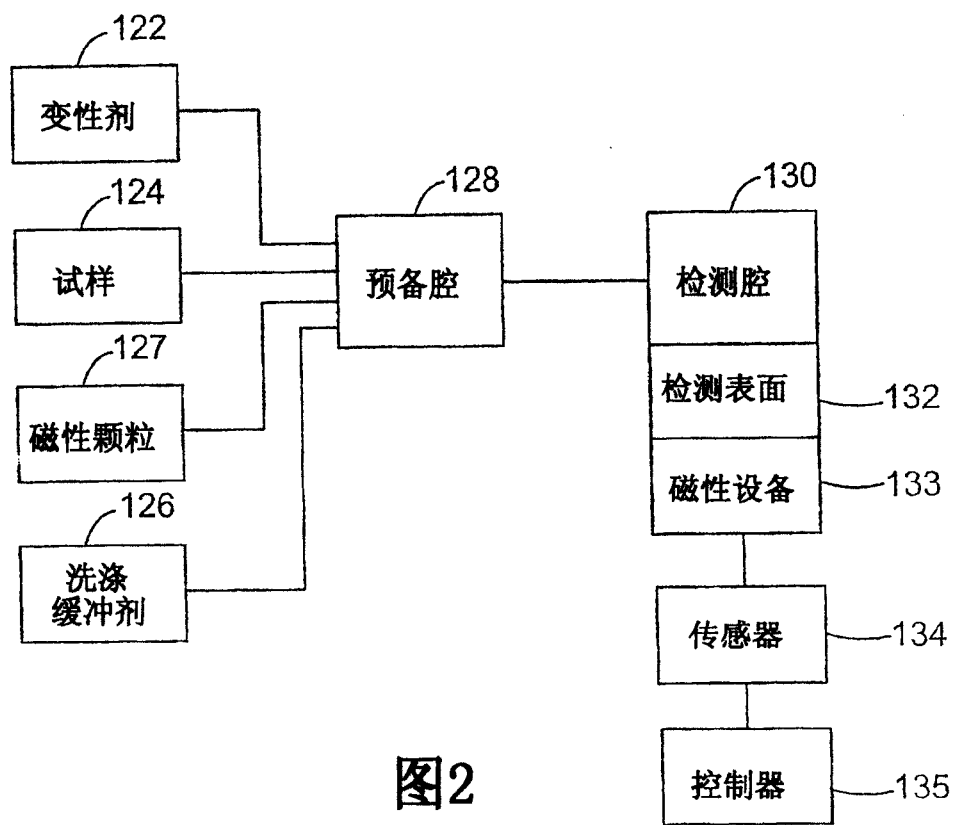


图2

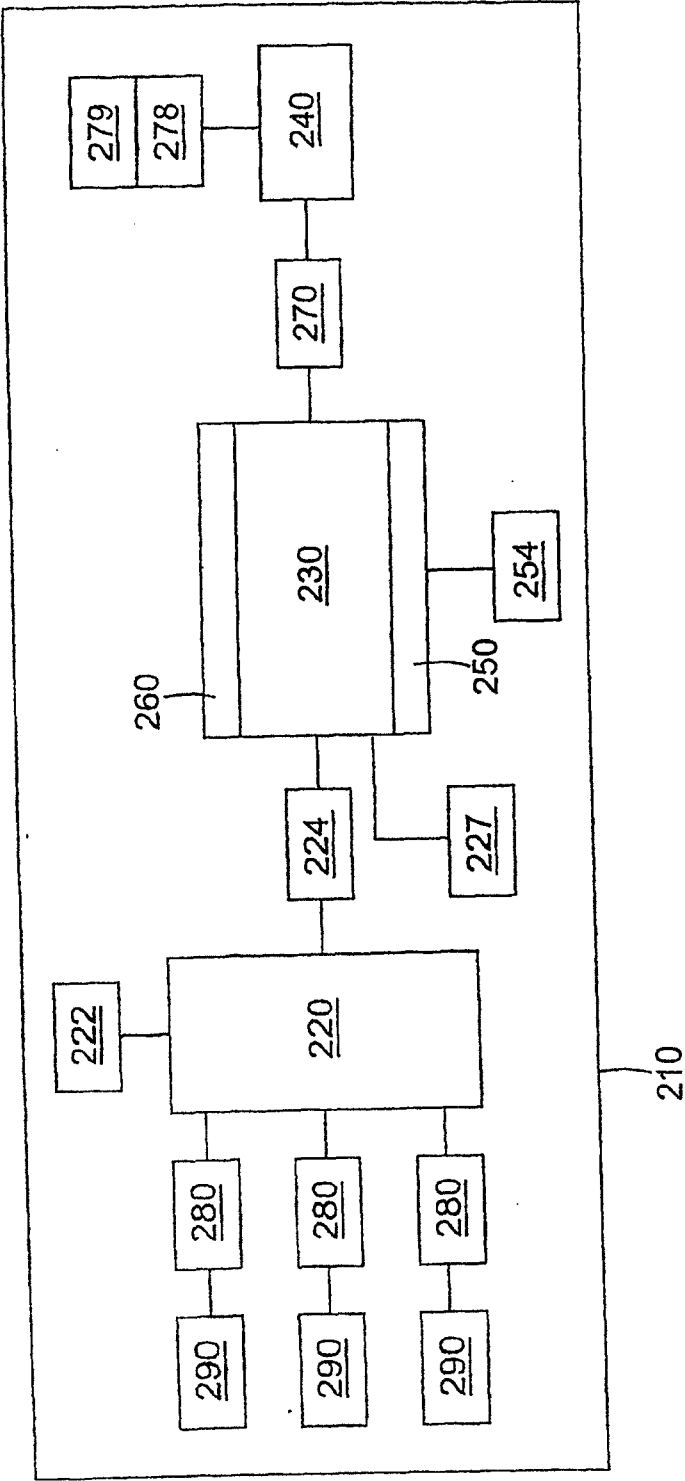


图 3

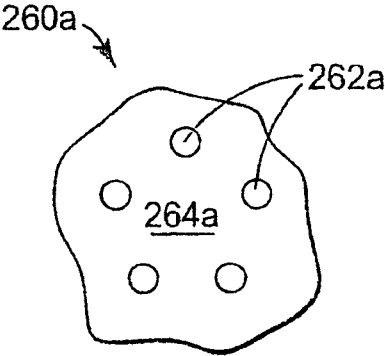


图4A

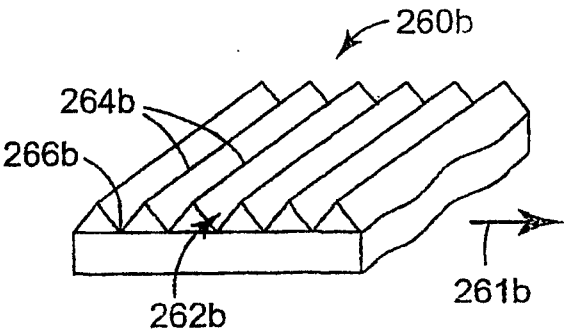


图4B

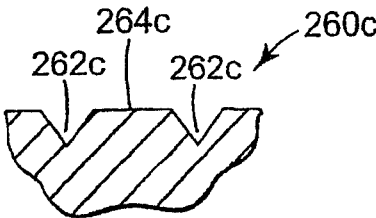


图4C

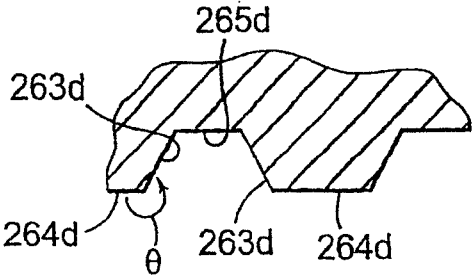


图4D

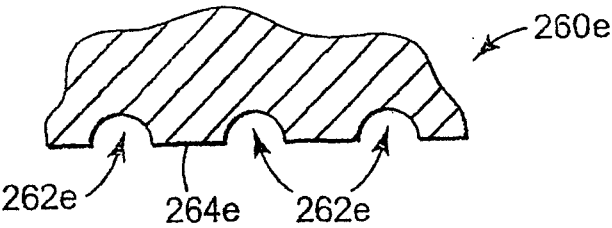


图4E

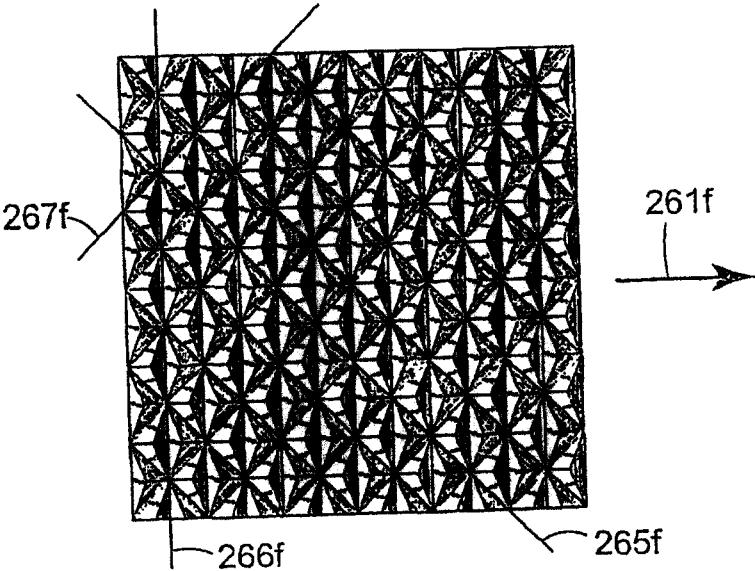


图4F

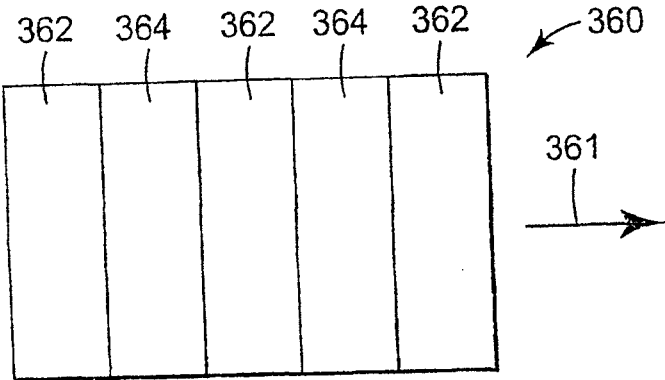


图5

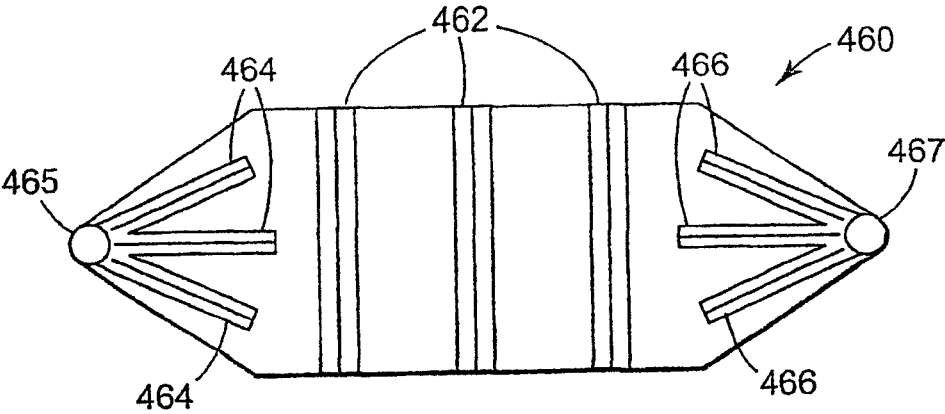


图6

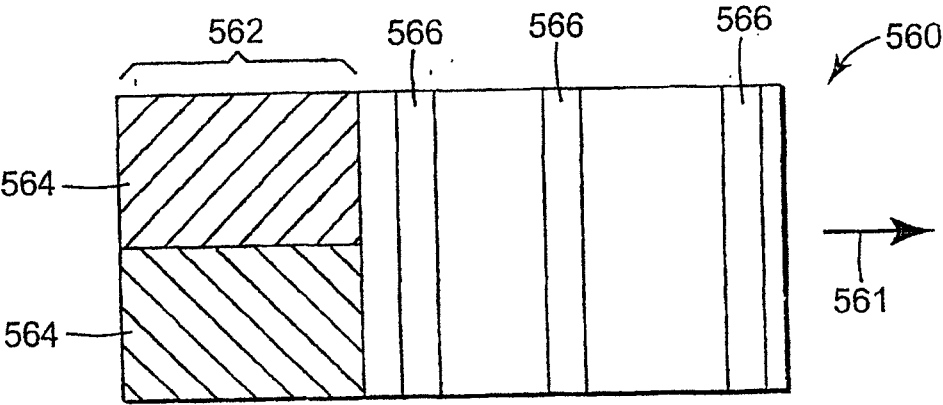


图7

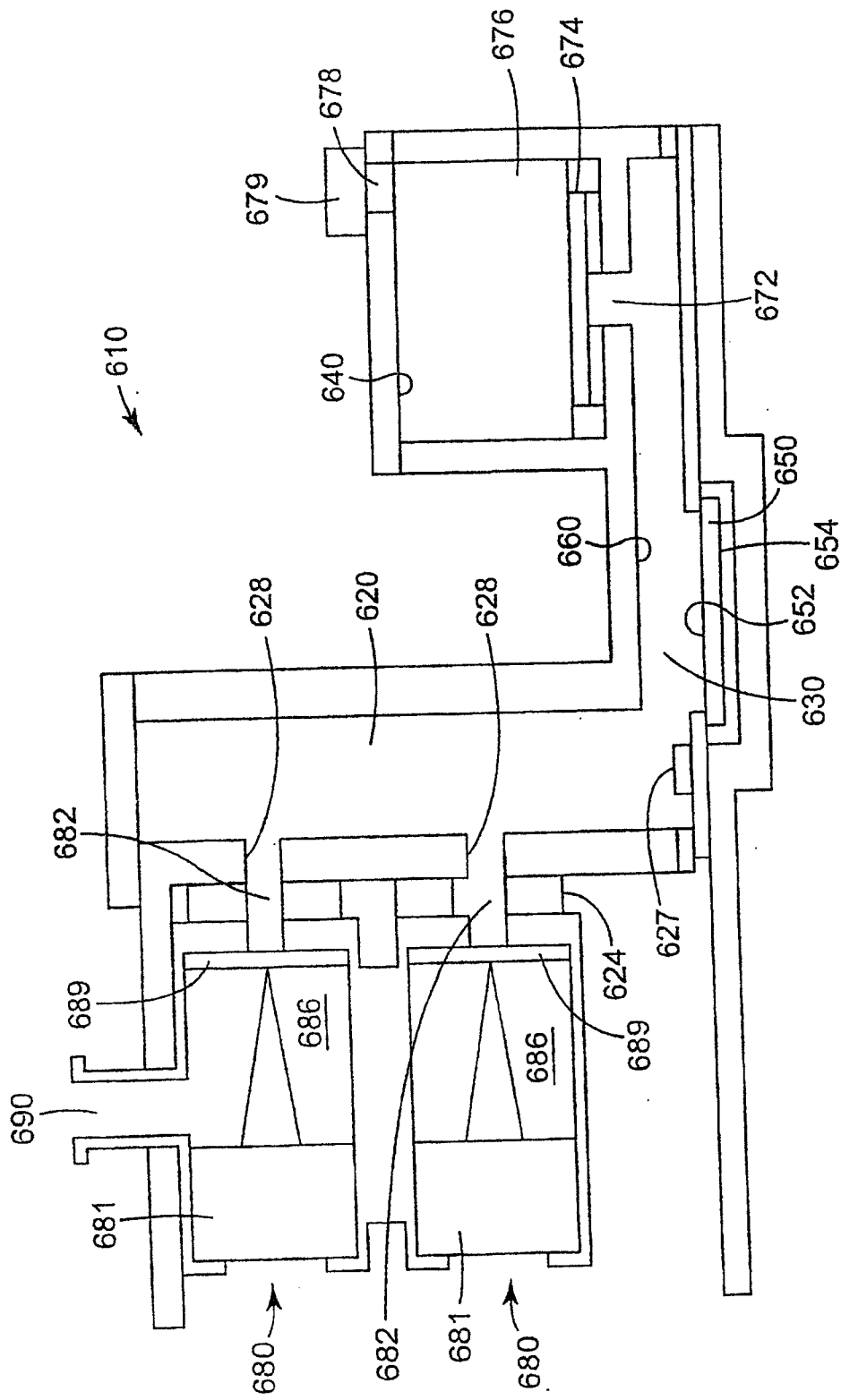


图8

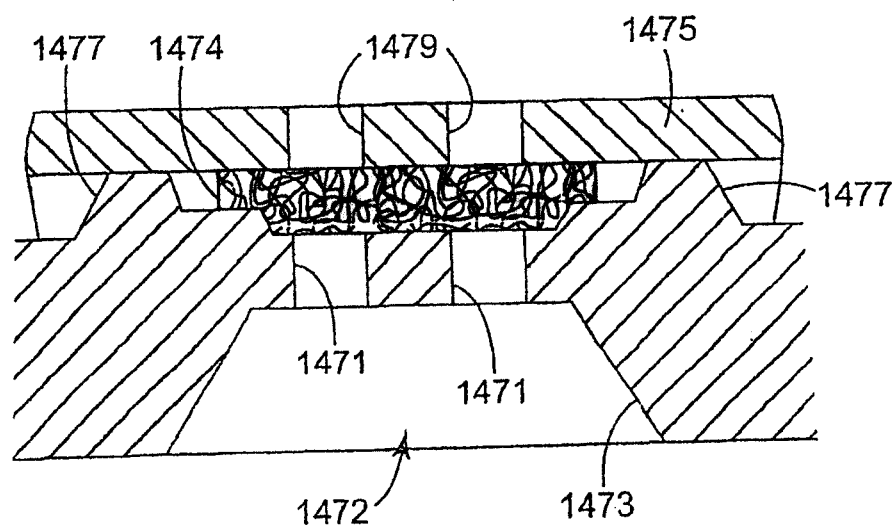


图8A

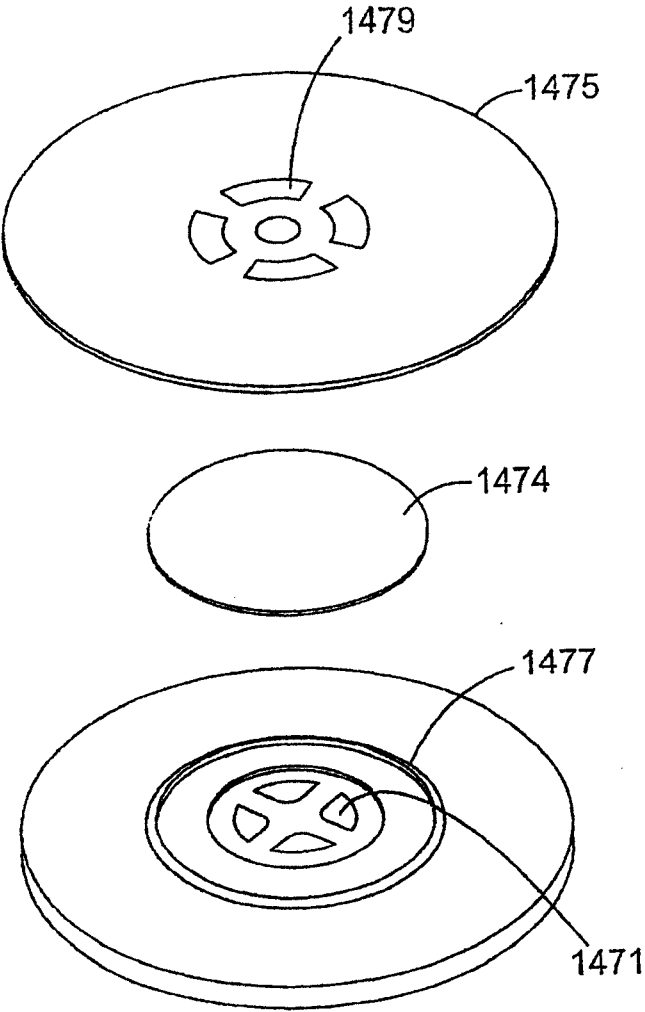


图8B

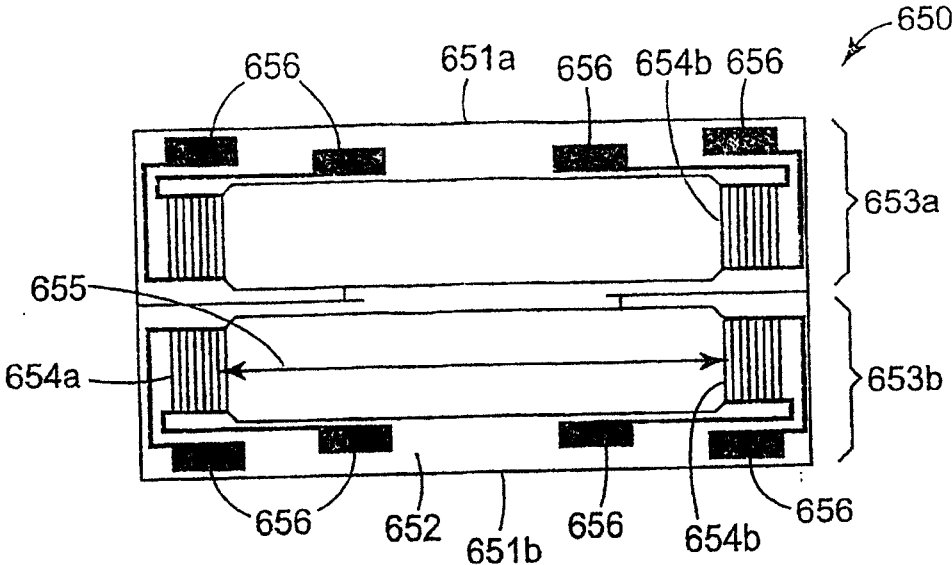


图8C

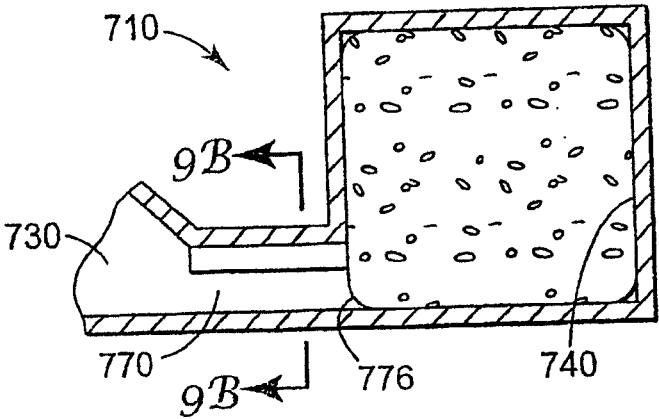


图9A

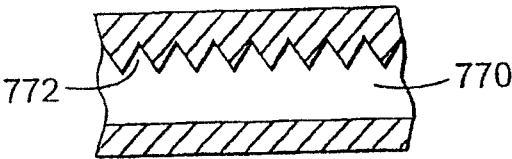


图9B

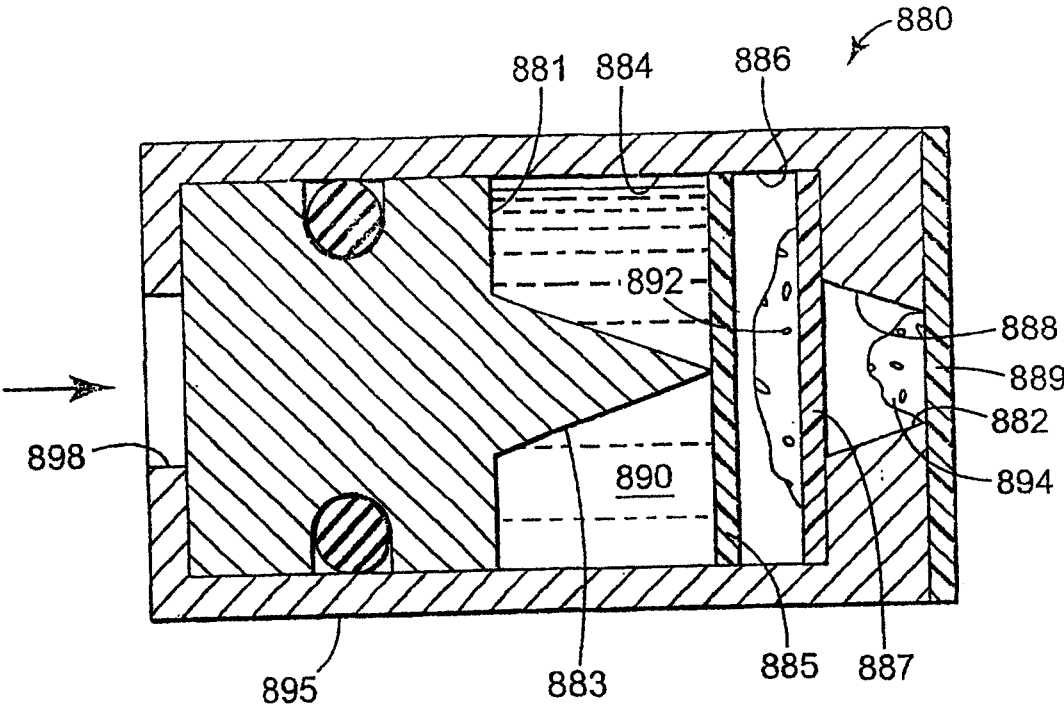


图10A

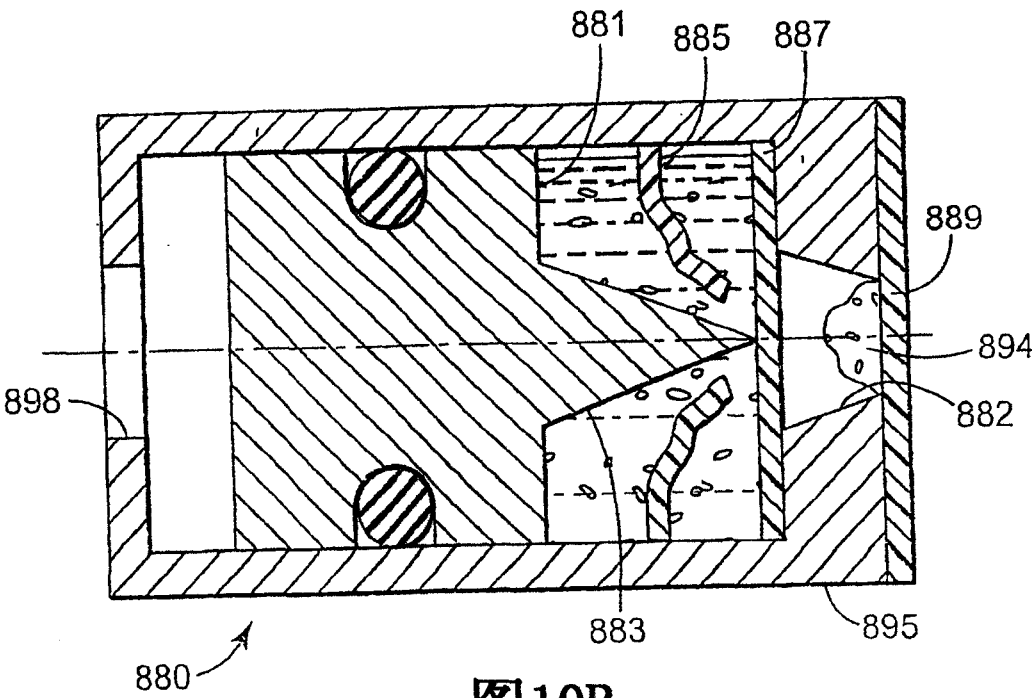


图10B

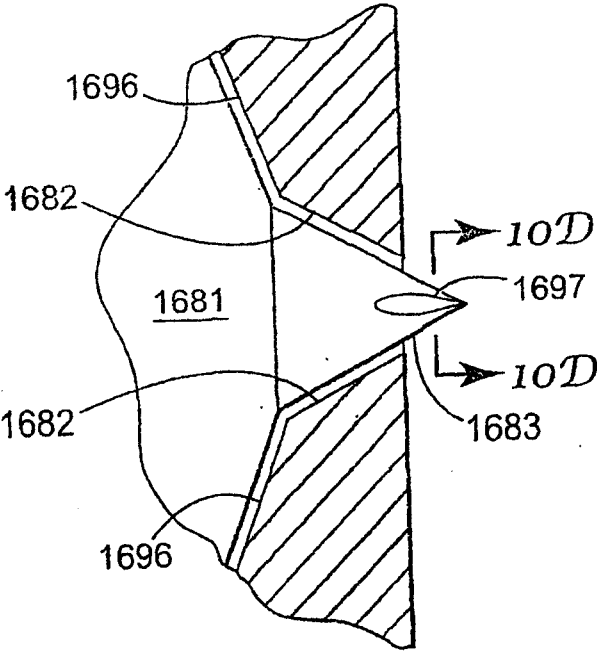


图10C

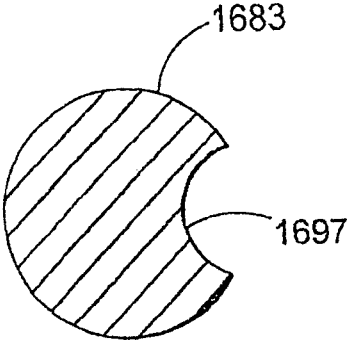


图10D

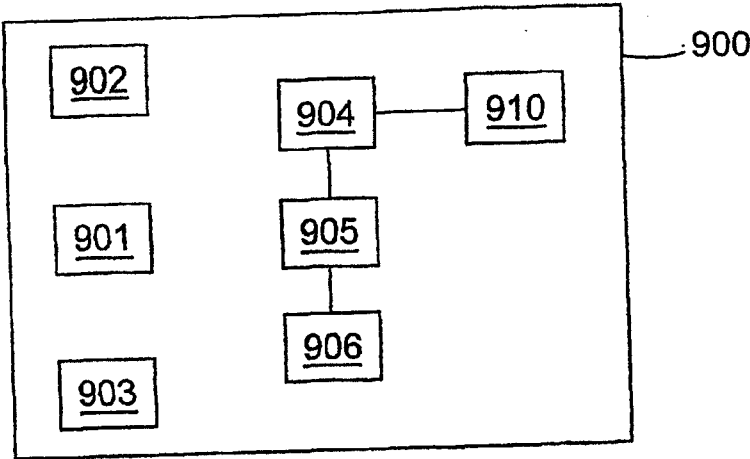


图11

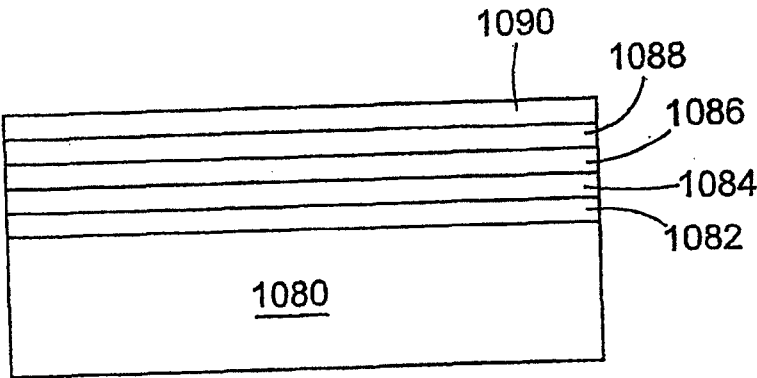


图12