



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101754813 A

(43) 申请公布日 2010.06.23

(21) 申请号 200880025402.X

A·H·J·英明克

(22) 申请日 2008.07.11

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

代理人 李亚非 谭祐祥

07112834.2 2007.07.20 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2010.01.20

B01L 3/00(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/052803 2008.07.11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/013658 EN 2009.01.29

(71) 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 G·J·弗霍克斯 H·S·范达姆

J·H·纽温休斯 S·舒莱波夫

J·W·威坎普 M·J·J·西伯斯

H·J·A·布兰斯 F·K·德塞杰

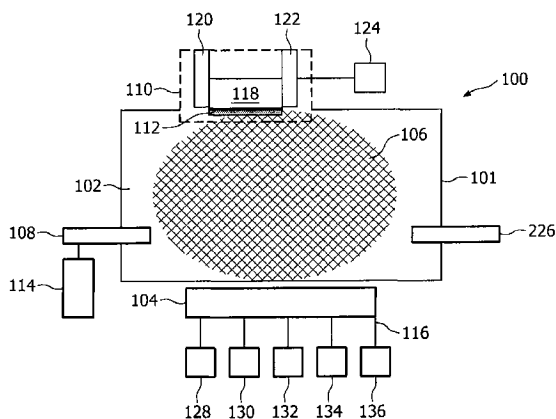
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 3 页

(54) 发明名称

在探测分析物中使用的微流体方法和系统

(57) 摘要

描述了一种在探测流体样品(106)中的分析物中使用的微流体反应器配置(100)。反应器配置设置有试剂提供机构,使得试剂可以在组装反应器配置之后被引入。后者可以通过引入溶液或悬浮液形式的试剂以及通过移除液体即通过干燥将其固定在保持机构(118)上来进行,该保持机构包括位于探测室内的固体形式的试剂。在引入试剂之前,诸如样品入口的已经存在的反应器配置的部件可以通过润湿亲水技术而制成亲水的。本发明涉及制造技术以及所得到的产物。本发明还另外涉及使用用于特定应用的特定试剂来功能化该反应器配置。后者可以在制作和组装主要的反应器配置部件之后很好地进行。



1. 一种微流体反应器配置 (100), 该反应器配置 (100) 包括具有封闭反应室 (102) 的外壁的外壳, 该反应室 (102) 具有互作用表面 (104), 该外壁具有:

a) 至少一个样品入口 (108), 用于引入流体样品 (106), 以及

b) 不同于该样品入口 (108) 的至少一个试剂提供机构 (110), 用于将至少一种试剂引入该反应室 (102), 由此在至少一个保持机构 (118) 上提供所述试剂, 用以将固体形式的至少一种试剂保持在反应室 (102) 内的试剂区处, 所述保持机构 (118) 被放置在或者可放置在该反应室 (102) 内与该互作用表面不同的选择表面上, 使得当该流体样品 (106) 被引入该反应室 (102) 时, 由该保持机构 (118) 保持的该试剂与该互作用表面 (104) 流体接触。

2. 如权利要求 1 所述的微流体反应器配置 (100), 该微流体反应器配置 (100) 为探测流体样品 (106) 中的分析物而使用的微流体传感器配置 (100), 其中该反应室为探测室 (102) 并且该互作用表面 (104) 为检测表面 (104)。

3. 如权利要求 1 至 2 任意一项所述的微流体反应器配置 (100), 其中该试剂提供机构 (110) 包括用于向该至少一个保持机构 (118) 递送流体试剂的微流体运输机构 (120)。

4. 如前述权利要求任意一项所述的微流体反应器配置 (100), 其中该保持机构 (118) 为可连接到该微流体反应器配置 (100) 的该外壁的分离的盖子。

5. 如前述权利要求任意一项所述的反应器配置 (100), 其中所述保持机构 (118) 适合于包括预定数量的试剂。

6. 如权利要求 1 至 5 任意一项所述的反应器配置 (100), 其中所述保持机构 (118) 包括开放毛细管通道 (302)。

7. 如权利要求至 6 任意一项所述的反应器配置 (100), 包括多个试剂提供机构 (110), 所述多个试剂提供机构 (110) 中的每一个试剂提供机构适合于递送试剂。

8. 如权利要求 1 至 7 任意一项所述的反应器配置 (100), 其中所述样品入口 (108) 是亲水的。

9. 如权利要求 1 至 8 任意一项所述的反应器配置 (100), 其中所述试剂提供机构 (110) 包括毛细管。

10. 如权利要求 1 至 9 任意一项所述的反应器配置 (100), 还包括用于从该反应室 (102) 移除该流体样品 (106) 的样品出口 (126), 所述样品出口 (126) 不同于所述样品入口 (106) 和所述试剂提供机构 (110)。

11. 如权利要求 1 至 10 所述的反应器配置 (100), 其中所述保持机构 (118) 连接到试剂溢流室 (122)。

12. 如权利要求 1 至 11 所述的反应器配置 (100), 其中所述反应器配置 (100) 包括用于探测过量液体试剂的过量试剂探测机构 (124)。

13. 如权利要求至 12 任意一项所述的微流体反应器配置 (100), 还包括位于所述保持机构 (118) 中的固体形式的至少一种试剂。

14. 一种在探测流体样品内的分析物中使用的微流体反应器配置 (100), 该反应器配置包括外壳, 该外壳具有封闭反应室 (102) 的外壁,

a) 该外壁具有覆盖有亲水膜的至少一个样品入口 (108), 该样品入口 (108) 用于引入流体样品 (106);

b) 该反应室 (102) 具有互作用表面 (104) 并且该外壁具有至少一个保持机构 (118),

该保持机构在该反应室 (102) 内的试剂区处包括固体形式的至少一种试剂,所述保持机构 (118) 放置在该反应室 (102) 内的选择表面上,使得当该流体样品 (106) 被引入该反应室 (102) 时,由该保持机构 (118) 保持的该固体试剂与该相互作用表面 (104) 流体接触。

15. 如权利要求 14 所述的微流体反应器配置 (100),该微流体反应器配置 (100) 为在探测流体样品 (106) 中的分析物而使用的微流体传感器配置 (100),其中该反应室为探测室 (102) 并且该相互作用表面 (104) 为检测表面 (104)。

16. 如权利要求 14 至 15 任意一项所述的微流体传感器配置 (100),其中该反应器配置 (100) 包括用于提供试剂到该保持机构 (118) 的与该样品入口 (108) 分开的微流体运输机构 (120)。

17. 如权利要求 14 至 16 任意一项所述的微流体传感器配置 (100),其中该保持机构 (118) 包括用于保持该固体试剂的开放通道 (302)。

18. 一种用于制造微流体反应器配置 (100) 的方法,该方法包括下述步骤:

a) 提供相互作用表面 (104),

b) 提供外壳,该外壳封闭该相互作用表面 (104) 并形成反应室 (102),

所述提供外壳包括提供具有样品入口 (108) 和至少一个试剂提供机构 (110) 的外壳,该试剂提供机构不同于该样品入口 (108),用于通过将试剂提供在至少一个保持机构 (118) 上而将至少一种试剂引入该反应室 (102),该保持机构不同于该相互作用表面 (104),用于将固体形式的至少一种试剂保持在该反应室内的试剂区处,该保持机构 (118) 放置在该反应室 (102) 内的选择表面上,使得当该流体样品被引入该反应室 (102) 时,由该保持机构 (118) 保持的该试剂与该相互作用表面 (104) 流体接触。

19. 如权利要求 18 所述的方法,还包括,在所述提供外壳之后并且在将试剂引入该传感器配置 (100) 之前,通过经由该样品入口 (102) 将亲水液体引入该探测室 (102) 而使该样品入口 (108) 亲水。

20. 如权利要求 18 所述的方法,还包括提供连接到所述至少一个保持机构 (118) 的试剂溢流室 (124)。

21. 如权利要求 20 所述的方法,还包括提供用于探测所述溢流室内的过量试剂液体的过量探测机构 (124)。

22. 如权利要求 18 至 21 任意一项所述的方法,还包括经由微流体运输机构 (120) 将预定数量的所述至少一种试剂引入所述保持机构 (118) 并在所述保持机构上获得固体形式的所述试剂。

23. 一种用于功能化至少一个微流体反应器配置 (100) 的方法,该至少一个微流体反应器配置 (100) 包括由外壁封闭的反应室 (102),该外壁具有样品入口 (108) 和试剂提供机构 (110),该方法包括

a) 经由不同于该样品入口 (108) 的该试剂提供机构 (110) 将预定数量的至少一种试剂引入该反应室 (102),由此将该试剂提供在该反应室 (102) 内不同于相互作用表面的至少一个保持机构 (118) 上,以及

b) 在该至少一个保持机构 (118) 上将该预定数量的固体形式的至少一种试剂保持在位于该反应室 (102) 内选择表面处的该反应室 (102) 内的试剂区处,使得当该流体样品被引入该反应室 (102) 时,所保持的试剂与该相互作用表面 (104) 流体接触。

24. 如权利要求 23 所述的方法,该方法还包括探测所述试剂的过量,用以控制提供在该保持机构 (118) 上的试剂的数量。

25. 如权利要求 23 至 24 任意一项所述的方法,该方法包括在所述引入之前从多种试剂中选择试剂。

26. 一种用于探测流体样品内的分析物的方法,包括下述步骤:

经由样品入口 (108) 并且基于亲水力,将流体样品 (106) 引入微流体传感器配置 (100),所述微流体传感器配置 (100) 包括探测室 (102),所述探测室 (102) 包括检测表面 (104) 和预定数量的固体形式的试剂,

该方法还包括:

使该流体样品与所述预定数量的试剂接触,由此形成流体混合物,该试剂可接近来自该探测室 (102) 内的该流体样品;

使该流体混合物与所述检测表面 (104) 接触;以及

探测该流体混合物和该检测表面 (104) 之间的相互作用。

27. 如权利要求 1 至 17 任意一项所述的微流体反应器配置用于探测流体样品 (106) 内的分析物的用途。

在探测分析物中使用的微流体方法和系统

技术领域

[0001] 本发明涉及诸如(生物)传感器的(生物)反应器的领域。更具体而言,本发明涉及用于获得微流体装置的方法和系统,该微流体装置用于探测分析物的存在,例如用于生物、化学或生物化学实体的定性或定量探测。

背景技术

[0002] (生物)反应器是允许以受控方式接触各种试剂从而获得产物的装置。通过使用(生物)反应器,诸如试剂量、温度、持续时间、物理化学特性、将进行的反应顺序等因素可以被控制。(生物)反应器可以被指定为多次或单次使用。在(生物)反应器中,生物传感器是允许定性或定量探测样品流体中的目标分子的装置,该目标分子也称为“分析物”,例如为蛋白质、病毒、细菌、精子/精液、细胞、细胞成份、细胞膜、孢子、DNA、RNA等,该样品流体例如包括血液、血清、血浆、唾液、组织提取物、小肠液、细胞培养物提取物、食物或饲料提取物、饮用水等。生物传感器经常使用传感器表面,该传感器表面包括用于捕获分析物的特定识别成份。生物传感器装置的表面因此可以通过将特定分子吸附而被改性,这些特定分子适合于结合样品流体内的待探测目标分子。广为确认的原理是对在生物传感器上预放置捕获的标记感兴趣分子的计数。例如,这些感兴趣分子可以用磁性颗粒或珠来标记且这些磁性颗粒或珠可以使用磁性传感器探测。一种可行的备选是使用诸如荧光的光学探测来探测分析物的数量。在此情形中,分析物本身可能携带荧光标记,或者备选地可以进行使用荧光标记的识别成份的附加培养。

[0003] 在多数生物传感器中,除传感器表面之外,传感器装置设置有干试剂。此试剂例如可包括耦合到生物活性部分(例如抗药物(drug)抗体)的标记。为了限制分析时间,试剂可以直接沉积在传感器表面上。当流体样品到达时,干试剂溶解并混合到随后润湿传感器表面的流体内。标记以及传感器表面暴露于目标分子(例如药物)。这影响标记在被探测的传感器表面上的结合。将试剂直接沉积在传感器表面的不便在于,其引起试剂与传感器表面的可能的过早反应(即,在试剂具有与目标反应的可能性之前),因此干扰探测。

[0004] 适于探测样品流体内分析物存在的装置从美国专利申请 No. 2004/0115094 已知。在此专利申请中,装置包括第一本体,该第一本体包括传感器模块和流体系统。此第一本体连接到第二本体,该第二本体设置有用于样品流体的入口和出口以及连接入口和出口的通道。该装置通过组装第一和第二本体来形成。通过于此,流体系统和传感器以用于传输流体的合适方式相互连接。从这种装置的构造看来,只能在两个本体组装之前在该装置内完成试剂的引入。在许多生物传感器中,用户干预最小地使用样品流体填充装置,即,使其自主地填充是有利的。这可以通过利用毛细作用力填充装置来实现。为此,使用具有亲水壁的装置。因此使用亲水材料(例如,吸附表面活性剂或亲水聚合物)涂覆将与样品流体接触的各部分是有利的。通过使用亲水膜溶液来冲洗所组装的装置,这可以最充分地进行。这一亲水膜允许/促进通过自发流使用样品流体来填充该装置。在许多情形中,一旦部件被涂覆,则胶合工艺不是可行或有效的。因此,涂覆工艺典型地在将盒(cartridge)的两个部

件胶合在一起之后实施。为此,所组装的装置通常使用适当的亲水剂的溶液来冲洗。此过程显然不能在试剂位于装置内时实施,因为试剂将分散在亲水溶液中并被冲走。附加地,从此构造看来,溶剂和样品从同一开口供给,引起使用试剂潜在地稀释样品或者不适当的同质化。因此本领域中存在对用于探测样品流体中分析物存在的新改进探测装置和方法的需要。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供在允许与样品流体相互作用中使用的良好系统、装置和方法以及这种装置和系统的制造方法。根据本发明的实施例的优点在于,提供了在探测样品流体中的分析物中使用的良好系统、装置和方法以及这种装置和系统的制造方法。根据本发明实施例的优点在于,提供一种装置,使得能够在该装置组装之后,例如就在该装置内提供样品流体之前,在该装置内提供试剂。根据本发明的实施例的优点在于,在试剂和传感器之间出现任何接触之前实现样品流体和试剂之间的接触。本发明实施例的优点包括但不限于,测量的可靠性和再现性和该装置的制造简单性以及仓库产品下限值的降低。本发明实施例的另一优点在于,装置的(部分的)定制在生产工艺的较后阶段进行,当一族不同产品基于同一装置来制作但是使用不同类型或数量的试剂时,这是有利的,即其允许在装置已经组装之后该装置的后功能化和/或定制。本发明某些实施例的优点在于,允许样品流体和试剂接触时对培育周期和温度的控制。

[0006] 上述目的通过根据本发明的方法和装置来达成。

[0007] 本发明的第一方面提供微流体反应器配置,该反应器配置包括具有封闭反应室的外壁的外壳,该反应室具有相互作用表面,该外壁具有至少一个样品入口,用于引入流体样品,以及不同于该样品入口的至少一个试剂提供机构,用于将至少一种试剂引入该反应室,由此在至少一个保持机构上提供所述试剂,用以将固体形式的至少一种试剂保持在该反应室内的试剂区处,所述保持机构被放置在或者可放置在该反应室内与该相互作用表面不同的选择表面上,使得当该流体样品被引入该反应室时,由该保持机构保持的该试剂与该相互作用表面流体接触。

[0008] 该微流体反应器配置可以是在探测流体样品中的分析物中使用的微流体传感器配置,其中该反应器配置包括外壳,该外壳具有封闭探测室的外壁,该探测室具有检测表面,该外壁具有:至少一个样品入口,用于引入该流体样品;以及不同于该样品入口的至少一个试剂提供机构,用于将至少一种试剂引入该探测室,由此在至少一个保持机构上提供所述试剂,用以将固体形式的至少一种试剂保持在该探测室内的试剂区处,该保持机构被放置在或者可放置在该探测室内与该传感器表面不同的选择表面上,使得当该流体样品被引入该探测室时,由该保持机构保持的该试剂与该检测表面流体接触。根据本发明的一些实施例的优点在于,可以在该样品入口的润湿亲水化之后将该试剂引入该传感器配置。根据本发明的一些实施例的另一优点在于,该试剂可以被引入该传感器配置且以例如冷冻干燥方式的固体保持在探测室内的选择位置上,同时仍允许对该样品入口的有效亲水化。这具有的优点为,传感器配置可以容易地存储且试剂的数量可以精确地控制。

[0009] 在本发明的微流体传感器配置的具体实施例中,试剂提供机构可包括用于向该至少一个保持机构递送流体试剂的微流体输运机构。根据本发明的实施例的优点在于,该试

剂可以以液体形式被引入该探测室。根据本发明的实施例的另外优点在于,可以获得对试剂数量的良好计量。

[0010] 在本发明的微流体传感器配置的另一具体实施例中,保持机构可以是可连接到该微流体传感器配置的外壁的分开的盖子。根据本发明的实施例的优点在于,该传感器配置的功能化可以在制造工艺中较晚进行。分开的盖子可以通过胶合 (gluing)、螺纹连接 (screwing)、剪切胶 (clipping)、棘轮机构 (clicking) 及类似方法连接。

[0011] 在本发明另一实施例中,本发明的传感器配置的保持机构可适合于包括预定数量的试剂。更具体而言,本发明的传感器配置的保持机构可包括开放毛细管通道。根据本发明的实施例的优点在于,在该保持机构上提供的试剂的数量例如可以通过所使用的开放毛细管通道的长度和尺寸精确地确定。

[0012] 在另外具体实施例中,本发明的传感器配置可包括多个试剂提供机构,所述多个试剂提供机构中的每一个试剂提供机构均适合于递送试剂。

[0013] 在本发明的再一实施例中,该样品入口可以是亲水的。根据本发明的实施例的优点在于,可以进行复用,导致了精确评定样品中多个分析物的存在和 / 或数量的可能性。根据本发明的实施例的优点在于,使用亲水的样品入口,可以实现通过自发流使用样品填充该盒。该微流体运输机构、保持机构和 / 或试剂入口可以是亲水的。

[0014] 此外,在另外实施例中,本发明的传感器配置的试剂提供机构可包括毛细管。根据本发明的实施例的优点在于,试剂可以利用毛细作用力提供,因此避免了对分离泵浦机构的需要。

[0015] 在本发明具体实施例中,传感器配置可还包括用于从该探测室移除该流体样品的样品出口,该样品出口不同于该样品入口和该试剂提供机构。

[0016] 在本发明再一实施例中,本发明的传感器配置的保持机构可连接到试剂溢流室。

[0017] 根据本发明的实施例的优点在于,该探测室中提供的试剂的数量可以精确地选择,由此过量试剂被收集在试剂溢流室。该溢流室可包括毛细管。该试剂溢流室可以是亲水的。

[0018] 在本发明的备选实施例中,传感器配置可包括用于探测过量液体试剂的过量试剂探测机构。根据本发明的实施例的优点在于,传感器配置可包括计量系统,用以确定待提供试剂的数量以及检查该保持机构的恰当装载。

[0019] 在本发明再一实施例中,微流体传感器配置可包括位于该保持机构中的固体形式的至少一种试剂。

[0020] 本发明的第二方面提供在探测流体样品内的分析物中使用的微流体反应器配置,该反应器配置包括外壳,该外壳具有封闭反应室的外壁,该外壁具有覆盖有亲水膜的至少一个样品入口,该样品入口用于引入流体样品;该反应室具有互作用表面并且该外壁具有至少一个保持机构,该保持机构在该反应室内的试剂区处包括固体形式的至少一种试剂,所述保持机构放置在该反应室内的选择表面上,使得当该流体样品被引入该反应室时,由该保持机构保持的该固体试剂与该互作用表面流体接触。该微流体反应器配置可以是在探测流体样品中的分析物中使用的微流体传感器配置,该传感器配置包括外壳,该外壳具有封闭探测室的外壁,该外壁具有覆盖有亲水膜的至少一个样品入口,该样品入口用于引入该流体样品;该探测室具有检测表面且该外壁具有至少一个保持机构,该保持机构在该探

测室内的试剂区处包括固体形式的至少一种试剂,所述保持机构被放置在或可放置在该探测室内的选择表面上,使得当该流体样品被引入该探测室时,由该保持机构保持的该固体试剂与该检测表面流体接触。

[0021] 本发明的第二方面的另外实施例提供微流体传感器配置,该微流体传感器配置可包括与该样品入口分开的用于将试剂提供到该保持机构的微流体输运机构。

[0022] 在再一实施例中,本发明的微流体传感器配置的保持机构可包括用于保持该固体试剂的开放通道。

[0023] 本发明的第三方面提供用于制造微流体反应器配置的方法,该方法包括下述步骤:提供相互作用表面;提供外壳,该外壳封闭该相互作用表面并形成反应室,所述提供外壳包括提供具有样品入口和至少一个试剂提供机构的外壳,该试剂提供机构不同于该样品入口,用于通过将试剂提供在至少一个保持机构上而将至少一种试剂引入该反应室,该保持机构不同于该相互作用表面,用于将固体形式的至少一种试剂保持在该反应室内的试剂区处,该保持机构放置在该反应室内的选择表面上,使得当该流体样品被引入该反应室时,由该保持机构保持的该试剂与该相互作用表面流体接触。该微流体反应器配置可以是微流体传感器配置,由此该反应室可以是探测室且该相互作用表面可以是检测表面。

[0024] 本发明该第三方面的具体实施例涵盖这样的方法,该方法还包括在提供外壳之后以及在将试剂引入该传感器配置之前,经过该样品入口将亲水液体引入该探测室而使该样品入口亲水。样品入口的亲水因此可以在引入试剂之前完成。

[0025] 本发明的另外实施例可另外想到提供连接到至少一个保持机构的试剂溢流室,该试剂溢流室可包括用于探测所述溢流室中的过量试剂液体的过量探测机构。根据本发明的实施例的优点在于,可以在该保持机构上提供预定数量的试剂。根据本发明的实施例的优点在于,可以提供控制和/或校准机制以用于确定在该保持机构上是否提供了预定数量的试剂。

[0026] 在本发明再一实施例中,该方法可包括经由微流体输运机构将预定数量的所述至少一种试剂引入所述保持机构并在所述保持机构上获得固体形式的该试剂。

[0027] 本发明的第四方面提供用于功能化至少一个微流体反应器配置的方法,该至少一个微流体反应器配置包括由外壁封闭的反应室,该外壁具有样品入口和试剂提供机构,该方法包括经由不同于该样品入口的该试剂提供机构将预定数量的至少一种试剂引入该反应室,由此将该试剂提供在该反应室内不同于相互作用表面的至少一个保持机构上,以及在该至少一个保持机构上将该预定数量的固体形式的至少一种试剂保持在位于该反应室内选择表面处的该反应室内的试剂区处,使得当该流体样品被引入该反应室时,所保持的试剂与该相互作用表面流体接触。该微流体反应器配置可以是微流体传感器配置,由此该反应室可以是探测室且该相互作用表面可以是检测表面。

[0028] 在本发明该第四方面的特定实施例中,该方法可包括探测该试剂的过量,用以控制提供在该保持机构上的试剂的数量。

[0029] 在本发明另一实施例中,该方法可包括在所述引入之前从多种试剂中选择试剂。

[0030] 在本发明第五方面,提供用于探测流体样品中的分析物的方法,该方法包括下述步骤:经由样品入口并且基于亲水力,将流体样品引入微流体传感器配置,所述微流体传感器配置包括探测室,所述探测室包括检测表面和预定数量的固体形式的试剂,该方法还包

括：使该流体样品与所述预定数量的试剂接触，由此形成流体混合物，该试剂可接近来自该探测室内的该流体样品；使该流体混合物与所述检测表面接触；以及探测该流体混合物和该检测表面之间的相互作用。

[0031] 本发明的第六方面提供微流体传感器配置用于探测流体样品中的分析物的用途。

[0032] 本发明的具体和优选方面在所附独立权利要求和从属权利要求中给出。来自从属权利要求的特征可以与独立权利要求的特征以及与其它从属权利要求的特征恰当地组合而不是纯粹如权利要求书中所明确地给出。

[0033] 本发明的教导允许设计在探测样品流体内的分析物中使用的改进的方法和设备。

[0034] 从结合附图进行的下述详细描述，本发明的上述和其它特性、特征和优点将显而易见，其中附图通过实例的方式说明本发明的原理。给出此描述仅仅是出于实例的原因，而非限制本发明的范围。下文中援引的参考图指的是附图。

附图说明

[0035] 图 1 为根据本发明实施例的用于检测或探测样品内至少一种分析物的微流体传感器配置的示意图。

[0036] 图 2 为根据本发明实施例的微流体传感器配置的垂直截面图，该微流体传感器配置包括试剂入口，用于向保持固体形式的试剂的保持机构提供试剂。

[0037] 图 3 说明根据本发明实施例的微流体传感器配置的保持机构中的毛细管的示意图。

[0038] 图 4 为根据本发明实施例的微流体传感器配置的垂直截面图，该微流体传感器配置包括试剂出口和用于控制所提供的试剂数量的检测机构。

[0039] 图 5 为根据本发明实施例的微流体传感器配置的垂直截面图，该微流体传感器配置包括在顶面由可连接的盖子界定的探测室。

[0040] 图 6 为无盖子的图 5 所示传感器配置的详细垂直截面图。

[0041] 图 7 为图 5 所示的携带试剂的盖子的详细垂直截面图。

[0042] 在不同的图中，相同的参考符号表示相同或相似的元件。

具体实施方式

[0043] 本发明将结合具体实施例并参考特定的图予以描述，不过本发明不限于此而仅由权利要求书限定。权利要求书中的任何参考符号不应解读为限制范围。所示的图仅仅是示意性而非限制性的。在图中，出于说明的目的，某些要素的尺寸可被放大且不按比例绘制。

[0044] 在本说明书和权利要求书中使用措辞“包括”的场合，并不排除其它要素或步骤。在提到单数名词时使用例如“一”、“该”的不定冠词或定冠词的场合，除非另外具体地指出，其包括多个该名词。

[0045] 此外，说明书和权利要求书中的措辞第一、第二、第三等被用于区分相似要素，而不一定用于描述顺序，无论是时间、空间、等级还是任何其他方式的顺序。应理解，这样使用的措辞在合适情形下可以互换，且此处描述的本发明的实施例能够以不同于此处所描述或示出的其它顺序工作。

[0046] 此外，说明书和权利要求书中的措辞顶、底、在...之上、在...之下、垂直等是用于描

述目的且不一定用于描述相对位置。应理解,这样使用的措辞在合适情形下可以互换,且此处描述的本发明的实施例能够以不同于此处所描述或示出的其它取向工作。

[0047] 贯穿说明书提到的“一个实施例”或“实施例”是指结合该实施例描述的具体特征、结构或特性被包括在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书多处出现的表述“在一个实施例中”或“在实施例中”不一定都指同一实施例,但也可指同一实施例。此外该具体特征、结构或特性可以任何合适方式在一个或多个实施例中组合,本领域普通技术人员在阅读此公开内容之后将显见这一点。

[0048] 类似地应理解,为了使公开内容流畅且助于理解一个或多个各发明点的目的,在本发明的示范性实施例的描述中,本发明的各种特征有时在单个实施例、图或者其描述中被分组在一起。然而,这种公开方法不应解释为反映这样的意图,即,所主张保护的发明需要比每个权利要求中所明确列出的特征更多的特征。相反,如下述权利要求所反应,发明方面在于少于单个前文公开实施例的所有特征。因此,在具体描述之后的权利要求明确被合并到此详细描述内,每个权利要求本身代表本发明的单独实施例。

[0049] 此外,尽管此处描述的一些实施例包括其它实施例中所包括的一些特征而不包括其它特征,如本领域技术人员所理解,不同实施例的特征的组合意在落入本发明的范围内,并形成不同的实施例。例如,在下述权利要求中,任一主张的实施例可以按任意组合来使用。

[0050] 此外,设备实施例的此处描述的元件为出于实施本发明的目的而实施由该元件执行功能的机构的实例。

[0051] 在此处提供的描述中,给出许多具体细节。然而应理解,本发明的实施例可按无这些具体细节的方式来实践。在其它情形中,未详细地示出公知方法、结构和技术,以免模糊对此描述的理解。

[0052] 提供下述措辞或定义仅仅用于助于理解本发明。这些定义不应解读为具有比本领域普通技术人员所理解的范围更小的范围。

[0053] 在此处使用且如果未另外指出,措辞“耦合”不应解释成仅仅局限于直接连接。可以使用措词“耦合”和“连接”及其衍生形式。应理解,这些措词不是意指相互的同义词。因此,表述“装置 A 耦合到装置 B”的范围不应限于这样的装置或系统,其中装置 A 的输出直接连接到装置 B 的输入。其指在 A 的输出和 B 的输入之间存在路径,该路径可以是包括其它装置或机构的路径。“耦合”可指两个或多个元件或者直接物理接触,或者两个或多个元件相互不直接接触但仍相互协作或互作用。

[0054] 此处使用的措辞“样品”是指可包括至少一种感兴趣分析物的成份。样品优选为流体,也称为“样品流体”,例如含水成份。此处使用的措辞“分析物”是指通过使用本发明实施例来确定其存在、不存在或浓度的物质。分析物可包括但不限于:有机分子;例如葡萄糖或乙醇的代谢物;蛋白质;肽;核酸段;例如药品、抗生素或药物、滥用药物的分子;在酶催化过程中具有调节效果的分子,例如促进剂、活化剂、抑制剂或者辅因子;病毒;细菌;细胞、细胞成份;细胞膜;孢子;DNA;RNA;微生物及其碎片和产物;或者用于其附连位、结合元或者受体(例如抗体)可被培育的任何物质。

[0055] 此处使用的措辞“标记”是指能够产生可探测信号的分子或材料,或者是能够结合到另一分子或形成复合体的分子或材料,该另一分子或复合体产生可探测信号。用于本发

明的不同探测系统和方法的合适标记有许多并在本领域有广泛描述。这些标记可以是光学标记（例如发光分子，比如荧光剂、磷光剂、化学发光剂、生物发光剂及类似物 - 有色分子、在反应时产生颜色的分子）、放射性标记、磁性和 / 或电子标记、酶、特定地可识别的配体、通过声波共振可探测的微泡及类似物。标记可以是直接标记，其可由传感器探测。备选地，标记可以是间接标记，其在随后培育过程之后变得可探测。本发明的方法中使用的标记可能是分析物特定标记，即，能够特定地结合到分析物。然而也可以想到，对于分析物以精制形式存在的场合，标记结合到目标是足够的。

[0056] 此处使用的措辞“分析物相似物”是指可以与用于捕获或结合分析物的探针或捕获探针相关的物质。分析物相似物在竞争性测定中使用，其中基于与分析物相似物的竞争，例如在竞争性结合到探针或捕获探针中确定该分析物。

[0057] 措辞“探针”在本发明中涉及特定地结合分析物的结合分子。在本发明上下文中可想到的探针包括能够选择性结合到潜在分析物的生物活性部分，诸如但不限于完整抗体、诸如 Fab 碎片的抗体碎片、单链 Fv、单变量畴、VHH、重链抗体、肽、表位、膜受体或者任意类型受体或其一部分、基板捕捉酶突变体、完整抗原分子（半抗原）或抗原碎片、寡肽、寡核苷酸、模拟表位、核酸和 / 或其混合物。抗体可以提升为非蛋白质化合物以及蛋白质或肽。探针通常是结合对的免疫反应性或亲合反应性元的元。探针的性质将由待探测分析物的性质决定。最通常地，探针是基于与分析物的特定相互作用而发展得到的，例如但不限于抗原 - 抗体结合、互补核苷酸序列、碳水化合物 - 凝集素、互补肽序列、配体 - 受体、辅酶、酶抑制剂 - 酶等。在本发明中，探针的功能与分析物特定地互作用以允许其探测。因此，探针可以被标记或者可以直接或间接地可探测。例如如果该分析物为蛋白质，则该探针可以是抗分析物抗体。备选地，例如如果该分析物为核苷酸序列，则该探针可以是互补寡核苷酸序列。

[0058] 此处使用的措辞“捕获探针”是指用于通过识别或结合事件而将分析物和 / 或标记分析物固定在传感器表面上的探针。

[0059] 此处使用的措辞“传感器”是指允许定性和 / 或定量探测样品流体中的分析物的装置。如果分析物为生物性质或者如果传感器依赖于用于探测的生物实体（例如抗体捕获探针），则传感器有时称为“生物传感器”。此处使用的“传感器”通常通过检测表面来进行其检测，该检测表面或者捕获分析物或者将固定在其上的分析物相似物与样品流体中存在的分析物进行交换。

[0060] 而在下述描述中，本发明的方面和实施例的特征结合微流体传感器配置给出，本发明的方面和实施例还涉及可以在其中获得与样品流体的受控反应的微流体反应器配置。反应器可以是生物反应器。反应器可适合于以受控方式将各种试剂与样品流体接触，从而获得产物。如下述方面和实施例所述，反应器不需要探测器和检测表面。在反应器中，检测表面被互作用表面替代，由此提供例如特定类型的另外试剂。在本发明实施例中，反应器例如此因此可以适合于在装配该配置之后提供试剂，使得试剂在与样品流体接触之前不与设在反应室内不同位置上的互作用表面处的其他试剂互作用。因此，尽管实施例是结合传感器配置予以描述，但所提出的构思可以做必要变通地应用到具有互作用表面而非检测表面的反应器，该反应器可选地设置有另外试剂。

[0061] 在第一方面，本发明涉及在探测样品流体中的分析物的存在中使用的微流体传感

器配置。微流体传感器配置例如适合于探测流体样品内的生物、化学或生物化学分析物的检测应用。微流体传感器配置还可允许以受控方式接触各种试剂从而获得产物,例如微流体传感器配置可以是反应器配置。在图 1 中示出这种微流体传感器配置 100 的示意性表示。微流体传感器配置 100 包括具有外壁 101 和探测室 102 的外壳,探测室 102 由外壁 101 封闭或者基本封闭,其中探测将发生在探测室 102 内。由外壁封闭的探测室 102 例如可以通过组装包括传感器表面的第一部分和包括微流体部分的第二部件来形成,不过本发明不限于此。探测室 102 至少部分地由传感器表面 104 界定,样品流体 106 在被引入时可从该探测区内接近该传感器表面。探测室 102 可具有固定体积,或者可选地具有在调谐或调适此体积之后首先固定的体积。例如如果要求定量探测,则后者是有利的。在具有固定体积的探测室 102 中,可以提供固定体积的流体 106。探测室 102 的体积可以是任何合适的探测用体积,例如但不限于介于 0.1 和 10 μ l 之间的体积。如果进行竞争性测定,则具有严格定义的体积的探测室 102 也是优选的,因为样品体积是重要的且标记的浓度决定结果。标记的数目可以通过提供例如给料严格界定体积的严格界定浓度的标记来定义,与严格界定体积组合得到单位体积样品流体 106 的准确数目的标记。

[0062] 传感器装置 100 的外壁 101 包括用于流体样品 106 的样品入口 108。用于流体样品 106 的样品入口 108 具有位于探测室 102 中的入口开口,该入口开口不同于用于引入试剂的试剂提供机构 110,例如试剂入口的入口开口,该试剂将作为固体形式的试剂 112 被保持在探测室 102 内。用于流体样品的样品入口 108 可包括毛细管导管(此处称为“毛细管”),例如,具有使得例如液体流体样品的液体经由毛细作用力可以在其内驱动的管或中空截面。毛细管截面的直径的典型尺寸为 0.1 至 2mm。可选地,装置 100 可进一步或者备选地包括压力机构 114,用于迫使流体样品 106 通过用于流体样品的样品入口 108。合适的压力机构包括但不限于例如泵、注射器及类似物。这种压力可以以本领域技术人员所知晓的微流体形式提供。压力机构 114 可提供用于迫使流体样品进入探测室 102 的正压力,或者压力机构 114 可以产生用于牵引探测室 102 内的流体样品而应用在装置 100 的探测室 102 侧上的真空或低压。样品入口 108 可以通过使用亲水液体润湿来使之亲水。

[0063] 根据本发明的实施例的优点在于,提供试剂提供机构,使得在组装例如包括传感器表面、外壁和样品入口 108 的传感器配置 100 的主要部件之后允许装载试剂,以及使得样品入口 108 的亲水化可以在装载试剂(例如装载可溶解试剂)之前完成。

[0064] 传感器表面 104 可由所使用的传感器 116 的固体表面构成。传感器 116 可以是微流体传感器配置 100 的一部分,或者该传感器可以至少部分包括在外部传感器内,该外部传感器为盒读取器的一部分且微流体传感器配置 100 可以是适于引入到该盒读取器内且适于使用该外部传感器以获得读出的盒。还可以使用例如收纳在盒读取器内的外部探测器。外部探测器于是用于探测传感器表面 104 上的变化,例如光学变化,该变化可以透过窗户外壁 101 由该探测器观察到。传感器表面 104 可包括用于捕获感兴趣颗粒的生物或生物化学活性部分。生物或生物化学活性部分例如可以指捕获探针和/或分析物相似物,其附连到传感器表面且在恰当条件下能够分别结合分析物或标记探针或者与分析物或标记探针反应。生物活性层的捕获探针和/或分析物相似物可以通过任何本领域已知的方法保留或者固定在表面上。这些生物活性部分可以以位置特定的方式而附连到传感器表面 104,意味着例如通过表面 104 上的抗蛋白质层,这些部分上的特放置置在耦合时被涉及。传感器

表面 104 可具有多孔表面从而增强表面体积比。

[0065] 外壁 101 另外包括至少一个试剂提供机构 110。试剂提供机构 110 具有的优点是，允许至少已经在传感器配置内形成样品入口之后装载试剂，这允许在装载试剂之前对样品入口或者其它部件进行特定处理。试剂提供机构 110 不同于样品入口 108，它是位于壁 101 的分离位置处的分离入口。试剂提供机构 110 适合于用于引入至少一种试剂到探测室内以及用于在至少一个保持机构 118 上提供试剂以将固体形式的试剂保持在探测室 102 内的试剂区。试剂提供机构 110 例如可适合于引入液体或者固体形式的试剂。作为固体，该试剂可以通过引入保持机构 118 来引入，例如通过其上存在固体形式试剂的保持机构，覆盖由试剂提供机构 110 提供的试剂入口来引入。保持机构的表面可适合于保持或固定试剂。另一实例为试剂提供机构 110，其包括用于向保持机构 118 递送流体试剂的微流体运输机构 120，该流体试剂在保持机构 118 可以被固化。保持机构 118 的结构可适合于保持试剂。保持机构 118 例如可包括开放通道以用于接收液体形式的试剂以及在固化和 / 或干燥之后用于固定固体形式的试剂。可提供试剂溢流室 122 以收集或抛弃过量流体试剂，且可提供溢流或过量探测机构 124 以控制提供到该保持机构上的试剂数量。探测机构 124 可助于控制例如使用受控数量的试剂来恰当地填充保持机构 118。保持机构 118 可适合于将试剂固定，即它可以是固定机构。示范性的实施例将在下文予以更详细描述。

[0066] 使用试剂提供机构 110 引入到探测室 102 内的试剂优选为可溶解试剂，即适合于与流体样品接触时溶解的试剂。该试剂可助于基于标记的分析物探测。该试剂可包括化学或生物化学性质的试剂以用于与分析物反应以产生代表样品内分析物存在的可探测信号。比如，该试剂可包括探针或者标记探针。在具体实施例中，该试剂包括用磁性或可磁化颗粒标记的探针。用于在不同探测系统和方法中使用的合适试剂包括选择为用于确定各种分析物存在和 / 或浓度的各种活性成份。许多可获得的化学制剂可以与各种分析物的每一种分析物一起使用。该可获得的化学制剂与待评定的分析物相关地选择。在一个实例中，包括在试剂内的探针为抗体。在其它实例中，试剂可含有例如酶、辅酶、酶抑制剂、酶基板、诸如 ATP、NADH 等以促进酶转换的辅助因素 (co-factor)、维生素、矿物质，本发明明显不限于此。例如，试剂可包括一种或多种酶、辅酶和辅助因素，其可被选择以用于确定样品中代谢物或小分子的存在。此外，试剂也可包括标记、缓冲盐、清洁剂、糖等。多种不同试剂可存在于分离结构内，以实现由溶液组成驱动的使用不同标记或者在不同条件下的测定。

[0067] 固体形式的试剂 112 可以是干燥或者冻干形式。这导致长的保存期限，即存储期间的良好属性，藉此例如在添加流体样品之前的互作用受限制。在一个具体实施例中，试剂被包括在多孔材料内，例如试剂形成多孔层。多孔层可以通过沉积包括在干燥期间升华材料的试剂层来获得，或者通过干燥该试剂层例如使水和 / 或诸如碳酸铵的盐升华来获得。由此得到的多孔试剂层另外可以是多纳米孔或多微米孔的。多孔性是有利的，因为它助于改善试剂成份的溶解。试剂可以保持在可交联聚合物材料内。试剂随后通过初始化聚合物的交联而被固定在保持机构内。在另一具体实施例中，试剂被包括在一个或多个可溶解的冻干珠内。这些珠例如可以通过将含有试剂组成的溶液滴在冷冻介质内，随后通过冷冻干燥所获得的珠来形成。可以通过诸如点滴、洗液、印刷（例如在微流体传感器配置中的恰当位置的喷墨印刷）的任何合适的微沉积技术来应用试剂，如下文更详细所描述。一个备选是以液体形式将试剂提供在保持机构内的通道内并在该保持机构上固化试剂来应用该试

剂,其中固化例如是通过自然干燥、强制干燥或者冷冻干燥。对于应用强制干燥的情形,本公开内容涵盖获得固体形式试剂的任何恰当干燥装置,例如(真空)烘箱、冷冻干燥机。在另一实施例中,一个以上的试剂层可依次沉积和/或沉积在传感器配置内在探测时使用的不同基板表面上,例如彼此并排地沉积。在本发明的一些实施例中,试剂被保持的位置优选地与传感器表面 104 不同且分开。

[0068] 作为可选特征,本发明的传感器配置还可包括用于经由微流体传输机构从探测区移除样品流体的样品出口 226,其中所述样品出口 226 不同于允许流体样品进入的样品入口 108 且也不同于试剂提供机构即用于引入试剂的试剂入口,试剂可以通过该试剂提供机构被引入到探测区内,并且如果存在试剂出口,所述样品出口 226 也可以不同于该试剂出口。对于装置为例如生物反应器的反应器的情形,产物可以通过样品出口 226 被收集。

[0069] 如上述,传感器表面 104 可以是传感器 116 的一部分或者与外部传感器协作。探测传感器 116 可包括任何合适的传感器,例如磁性、机械或光学传感器,不过本发明不限于此。磁性传感器例如可以是霍尔传感器或者可包括诸如 GMR、TMR 或 AMR 传感器的磁阻元件。此外,可提供激发机构 128,例如用于激发助于探测的标记的光源或者用于例如激活携带试剂的磁珠的磁场。传感器配置还可包括用于处理传感器结果因此允许提供合适输出的处理装置 130。此处理装置 130 可以是诸如计算装置的任何合适机构。作为可选特征,传感器配置还可包括用于将试剂或其成份保留在保持机构上的保留机构 132。当与获得由自然溶解和扩散得到的时机 (timing) 不同的时机时,此保留机构允许保持试剂或其成份以及释放试剂或其成份。作为可选特征,根据本发明的一些实施例,微流体传感器配置还可包括致动机构 134。致动机构 134 可以是混合机构和/或可以是例如在使样品流体接触试剂之后用于放置或置换流体混合物成份的机构。

[0070] 类似地,作为可选特征,根据本发明的一些实施例,传感器配置还可包括温度控制机构 136。温度控制机构 136 可控制或改变探测室 102 内的温度,从而优化样品流体和试剂之间的相互作用。这些温度控制机构可包括例如电阻元件的加热元件和/或例如珀尔帖冷却器的冷却元件。优选地,温度控制机构在传感器表面之下和/或之上从而影响探测室的温度。温度控制机构 136 也可以放置在探测室内探测区的外部,从而控制(生物)化学反应的过程和/或速率或者可能影响期望结果的样品的特定属性(诸如粘度)。

[0071] 本发明的第一方面现在将通过诸多具体实施例予以描述,本发明不限于这些实施例而仅由权利要求限定。

[0072] 在根据第一方面的第一具体实施例中,试剂提供机构 110 适合于以液体形式引入试剂并将其递送到保持机构 118,试剂在那里可以被固化和/或干燥。通过干燥,溶剂可以从试剂移除,得到固体试剂。探测室在此处理之前已经基本上完成,例如探测室已经封闭,使得在提供试剂之前,样品入口可能已经完全形成且可选地也已经被处理。试剂提供机构因此包括连接到探测室 102 内的保持机构 118 的微流体运输机构 120。保持机构可确定探测室 102 内保持试剂的试剂区。保持机构的形状或性质也可确定保持在探测室内的试剂数量。保持机构由此放置在探测室 102 内的选择表面处,使得当流体样品被引入探测室时,试剂与检测表面流体接触。保持机构和传感器表面之间的距离可以被设置从而确定试剂和样品流体的反应速率及其对传感器表面的影响。一种以上的试剂可按照顺序方式或者作为混合物引入保持机构 118。备选地,在本发明的其它实施例中,可存在具有公共入口或各自入

口的多个保持机构。微流体输运机构 120 和 / 或保持机构 118 可包括微流体结构, 例如毛细管, 例如管、中空通道截面、多个细通道、或者诸如灯芯材料或玻璃纤维垫的规则柱或随机结构的“树林”组成的多孔结构, 其具有使得液体(例如试剂溶液)可以在其中且经由毛细作用力驱动的尺寸。毛细管截面的典型尺寸为 0.1 至 2mm。传感器配置可还包括压力机构, 用于迫使试剂通过试剂入口进入连接到保持机构的微流体输运机构。合适的压力机构包括但不限于例如泵、注射器及类似物。优选地, 毛细管尺寸设置为使得试剂不流入探测室以外的部分且不流入试剂区以外的部分。此外, 毛细管尺寸可适合于确定毛细管内包括的预定数量的试剂, 此试剂将在流体样品被引入探测室 102 内时与该流体样品接触。更一般而言, 保持机构 118 可适合于保持或固定预定数量的试剂。附加地, 所述毛细管可以是亲水的或者可以通过涂层而变成亲水的从而容纳含水样品, 如下文将描述。试剂提供机构 110 可位于外壁内与样品入口 108 不同的任何合适位置上。比如, 试剂提供机构 110 可界定例如探测室的探测区的顶部。备选地, 试剂可以位于检测表面与界定此区域的对立侧的表面之间。还可以实现具有携带至少一种试剂的两个或多个保持机构的探测区(例如探测室)。通过说明的方式, 图 2 和图 3 说明根据第一方面的微流体传感器配置的实例。图 2 示出此示范性传感器配置 100 的垂直截面图。传感器配置 100 包括含有微流体输运机构 120 的试剂提供机构 110。应注意, 微流体输运机构 120 可以是流体结构, 例如是毛细管, 更优选地是亲水的毛细管, 且其不同于样品流体入口 108。微流体输运机构 120 连接到保持机构 118, 试剂可以以固体形式保持在该保持机构上。例如, 通过包括朝探测室开放的开放通道以及包括用以保持和容易填充通道的毛细管属性和 / 或亲水属性, 保持机构 118 的表面可适合于保持试剂。通道的长度由此可适合于保持将被应用到保持机构 118 的预定数量的试剂。此通道 302 的可能形状的实例示于图 3。保持机构内可存储试剂的数量可以由通道的长度确定, 例如由图 3 示出的结构中弯折数目确定。对于其它毛细管结构, 存在控制试剂数量的类似方式。

[0073] 在第二具体实施例中, 对如第一具体实施例所讨论的传感器配置予以描述, 由此传感器配置 100 还包括用于试剂的试剂溢流室 402, 用以收集提供到该保持机构的过量试剂。后者在图 4 予以说明。对于保持机构 118 包括用于保持试剂的通道 302 的情形, 试剂溢流室 402 可以放置在设置有用通道 302 入口的该通道的对立侧上。对于相对于可以被保持在保持机构 118 上的体积而言, 太多试剂通过微流体输运机构 120 被应用在保持机构 118 内的情形, 过量试剂将通过溢流室 402 被排出。可选地, 溢流室可以是配置在装置内部或者配置在装置外部的室。备选地, 溢流室简单地由保持机构端部处的孔组成, 例如由保持机构内通道端部处的孔组成。这种情况下设想, 通道露出到装置的外部。在一个具体实施例中, 溢流室本身是通道。在另一实施例中, 如上所述, 溢流室是亲水的或者制成亲水的。为了控制试剂在保持机构上的提供, 例如为了避免过填充毛细管, 试剂溢流室 402 可配备有例如流体传感器的溢流探测机构 404 以探测液体。此流体传感器可以与给料设备和 / 或该保持机构的设计组合地使用, 以在诸如毛细管的流体结构内提供标准数量的试剂。流体传感器可以连接到给料设备, 且可以在试剂到达出口时给出信号。当给料设备被给予期望数量的试剂, 且试剂未在特定时间内到达出口时, 流体传感器将不会给出信号。流体传感器可以是本领域技术人员公知的简单润湿传感器, 即, 两个电极足以测量出口处的电阻或电容。溢流探测机构可用于验证盒是否恰当地用该试剂来填充。该系统可包括提供与该保持机构

的填充有关的信息的反馈系统。这种反馈可以被提供到给料系统。在一个实例中,在给料过程中所选择的用于反馈的解决方案为安装在用于试剂的保持机构出口处的流体传感器。此传感器因此可以与给料设备组合地使用。传感器可以连接到给料设备,且可以在试剂溶液到达出口时给出信号。当给料设备被给予期望数量,且试剂溶液未在特定时间内到达出口时,传感器将不会给出指示给料设备需要进一步填充的信号。

[0074] 在第三具体实施例中,探测区(例如探测室)可以通过传感器支撑元件和微流体部件的组装来形成,该微流体部件一方面包括样品入口以及作为基板的保持机构,该保持机构由于覆盖了由该试剂提供机构提供的入口的至少一部分因而也可被称为盖子,该微流体部件另一方面包括试剂。试剂因此可以应用到基板的表面,其中所述基板适合于装在探测室的试剂入口,此试剂入口不同于流体样品入口。一种以上的试剂可以同时或者顺序应用在基板上,和/或一个以上的基板可以在探测过程中同时或顺序使用。根据这些实施例,基板包括试剂,以便当基板装在探测室的试剂入口上时使所述试剂可接近达到该样品流体。保持机构例如可以通过胶合、剪切胶、棘轮机构、螺纹连接等以任何合适方式固定到探测室的外壁。基板因此可以用作形成探测区的侧顶部或壁(例如探测区的顶)的盖子。后者允许分开制造用于包括盖子的装置的部件以及用于包括传感器表面和至少样品入口但可选也包括样品出口的装置的部件。这因此允许独立地制造这些部件,由此获得用于制造这些部件的独立自由度。通过说明方式,本发明和优选实施例不限于此实施例,此实施例的实例示于图5至图7。图5以垂直截面示出例如包括保持机构118作为盖子的装置的部件。保持机构118包括应用在其上中心部分的试剂。图6以垂直截面视图示出不具有保持机构118的同一装置,此装置包括位于底部的具有传感器表面的传感器116以及包括试剂入口的试剂提供机构,其中保持机构118装配在该试剂入口。图7以垂直截面视图示出携带固体形式的试剂112的保持机构118。为了将例如盖子的保持机构118固定在该装置的试剂入口内,可以利用例如粘合剂、剪切机构、棘轮机构、螺纹连接机构等。

[0075] 本发明的另外优点在于,本发明的传感器配置有利地提供了对流体样品和试剂之间的互作用的控制。实际上,试剂和检测表面之间的距离可以选择为使得在与试剂互作用的流体样品的成份到达传感器表面之前,至少经过了最小的相互作用或者混合时间。按此方式,流体样品和试剂之间的相互作用或混合时间可以被选择或调整。本发明的一方面是提供试剂和检测表面之间的距离,使得提供至少1秒的相互作用时间且优选地5至60秒范围内的相互作用时间。例如,通过改变试剂和传感器的距离,或者在采用磁性机构的情况下,通过改变磁力得到给定的距离,此时间可以调整。

[0076] 微流体传感器配置的不同元件可以按照不同方式组织。比如,在具体实施例中,试剂提供机构被包括在第一本体202内,而传感器表面104被包括在第二本体204内,其中该第一和第二本体组装形成用于探测流体样品中分析物存在中使用的传感器配置,如图2和图4所示。在另一实施例中,第一本体202还包括:溢流室,其位于该本体的内部或外部;以及保持机构,例如毛细管,将试剂提供机构110耦合到置于保持机构118附近的溢流室。在再一实施例中,该装置仅包括一个本体,如上所述的所有必需的元件以及可选地可选元件也被引入该本体内。

[0077] 在第二方面,本发明涉及探测样品流体中分析物的存在中使用的微流体传感器配置的制造工艺。该装置可以是如本发明的第一方面所述的装置,包括相同的特征和优点。

制造工艺包括：提供传感器表面，以及提供封闭该传感器表面并形成该探测室的外壳。提供外壳由此包括：提供具有样品入口和至少一个试剂提供机构的外壳，该试剂提供机构不同于该样品入口且适合于引入至少一种试剂到该探测室内以用于在至少一个保持机构上提供试剂，该保持机构不同于该检测表面且适合于将固体形式的至少一种试剂保持在该探测室内的试剂区处。该保持机构由此可以放置在该探测室内的选择表面上，使得当该流体样品被引入探测室时，由该保持机构保持的试剂与该检测表面流体接触。提供外壳可包括组装不同部件使得形成该探测室和该样品入口。这种制造技术的优点在于，提供试剂提供机构，这允许在组装大部分部件之后，即在组装检测表面、样品入口、外壳和可选的样品出口之后，用试剂来装载该探测室。后者是有利的，因为它允许在提供试剂之前对传感器配置的后功能化和 / 或该传感器配置的不同部件的处理。

[0078] 如上述，第二方面的工艺包括提供检测表面。检测表面 6 可以预制获得，其上已经提供有生物或生物化学活性部分，或者检测表面 6 可以经由使用生物或生物化学活性部分涂覆传感器或检测表面来获得。第二方面的工艺还包括形成探测区，该探测区在其底部由检测表面 6 界定，且在与该检测表面相对的上部由基板或者一个或多个开口界定，例如形成包括检测表面 104 和与该检测表面相对的上部的探测室 102。

[0079] 本发明的微流体传感器配置的探测室可以通过本领域已知的各种技术来制造，例如挤出成型、模塑互连装置 (MID)、压模成型、注射成型、(热) 压花、铸造 (PDMS)、光刻 (SU8)、(湿) 刻蚀 (玻璃)。装置的各种部件 (微流体运输机构、保持机构、检测表面...) 随后放置在如此形成的探测室内和周围，并例如通过胶合、剪切胶、棘轮机构、焊接等按任何合适方式固定。也可以进行在探测中使用的该传感器配置的另外组装，即，例如提供探测机构、提供连接机构以用于连接该探测机构到该装置从而获得所使用的探测机构的读出。本发明有利地是，使得可以在包括已经进行样品入口的形成以及可选地包括样品入口亲水化的探测机构制造之后，但是在该装置将在探测分析中使用之前，通过在基板或者例如微流体运输机构的流体结构或例如本发明毛细管的保持机构上应用试剂，来进行该装置的功能化 / 定制。本发明第二方面的工艺还包括在不同于该试剂入口的位置处提供用于流体样品的入口和 / 或出口。这些入口和出口可以通过本领域技术人员已知的任何方式来形成，诸如通过在探测室内钻、镗、冲孔、切割、插入例如中空管及类似物的对象来形成。

[0080] 本发明的实施例因此有利地提供了在引入试剂之前以及例如在组装之后使样品入口和 / 或探测室的其它部件亲水化的可能性，允许例如在所组装的装置上使用亲水流体。后者助于提高制造效率。此外，该系统被制造为使得试剂可以在制造工艺结束时被引入，导致后功能化。

[0081] 对于例如在微流体运输机构和保持机构中发现的诸如毛细管的微流体结构，它们通常由聚合物制成，可选地由挠性聚合物制成，例如由来自硅橡胶的网状橡胶制成。因为易于制造、气体渗透性、惰性和生物兼容性的原因，这种优选的硅橡胶为聚二甲基硅氧烷 (PDMS)。附加地，PDMS 容易成型并允许可靠生产微米以及甚至纳米尺度的微流体结构。此外，PDMS 的光透明性以及自发荧光的缺乏允许使用多种探测方法与这些微流体结构结合使用。然而，PDMS 在性质上是极为疏水的，因此需要在将微流体结构与含水样品结合使用之前使用润湿剂来处理微流体结构。例如通过冷氧或氩等离子体、吸附表面活性剂、诸如 Tween 20、Tween 80、Pluronic F80 及类似物的亲水聚合物进行处理是需要的，以使聚合物具有

亲水属性（例如见EP1750789）。适于制作本发明的微流体结构的其它聚合物包括但不限于丙烯酸树脂（PMMA）、环烯烃（COC）、聚苯乙烯（PS）、聚碳酸酯（PC）、聚乙烯、聚丙烯和聚酰亚胺。例如，诸如PEG、PVA/PVAc、PEI的亲水材料的共价耦合的技术可用于使这些聚合物具有亲水属性。如此制造的毛细管随后例如通过胶合、卡装及类似方法的已知方式附连到该传感器配置的本体。备选地，这些毛细管结构可以通过例如刻蚀、雕刻、熔化及类似方法而直接形成于本发明的装置上。如果需要，可以在组装之前或之后但是在应用例如流体样品和 / 或试剂的任何含水溶液之前，使用亲水溶液冲洗该装置的任何或者所有部分。合适的亲水剂包括所有已知类型的乳化剂，不过具有胺基基团、酰胺基基团、羧基基团和 / 或羟基基团的聚合物亲水剂是优选的。使用溶液粘度（4%在20℃，水中）介于4至70mPa·s且皂化度介于80至99.5%的聚乙烯醇，获得非常好的结果（例如见美国专利No. 4, 013, 617）。典型地，所组装的装置通过样品入口使用该亲水溶液来冲洗，而试剂通过不同于样品入口的连接到微流体运输机构的试剂入口引入。

[0082] 作为可选特征，试剂区和检测表面之间的距离在制造期间可以调整。此距离应提供使试剂被流体样品完全溶解并且使所得到的流体混合物完全同质化的足够时间，以及提供快速的探测。因此必须找到折衷。

[0083] 作为另一可选特征，此第二实施例的工艺还包括在传感器表面之下和 / 或之上提供磁性致动机构。此致动机构可以嵌在部件内，或者可以作为单独部件安置。此致动机构可以执行为探测室组装的一部分或者其可以在探测室组装之后提供。

[0084] 在第三方面，本发明涉及用于功能化至少一个微流体传感器配置的方法，例如根据本发明第一方面的任一实施例中所述的微流体传感器配置。因此优点在于，此功能化可以在微流体传感器配置制造的后阶段进行，实现了将微流体传感器配置的制造与传感器配置的功能化彻底分开的可能性。此外，此功能化允许在将试剂（例如可溶解试剂）引入探测室之前对诸如样品入口的不同部件进行处理。该方法包括将预定数量的至少一种试剂引入探测室。该探测室由此被封闭在外壁内，该外壁包括样品入口和试剂提供机构。该试剂提供机构由此不同于该样品入口。考虑到该传感器配置将被使用的应用，可以从多种试剂选择该试剂。引入该试剂由此允许在该探测室内不同于该检测表面的至少一个保持机构上提供该试剂。该方法另外包括在该至少一个保持机构上将固体形式的预定数量的该至少一种试剂保持在位于该探测室内选择表面处的该探测室内的试剂区处。该试剂由此放置成使得当该流体样品被引入该探测室时，该试剂与该检测表面流体接触。引入该试剂可包括将流体试剂引入微流体结构，例如毛细管，以将该试剂引导至该保持机构。备选地，预定数量的试剂可以以固定形式被提供在保持机构上，此保持机构可以连接到该传感器配置的外壁。将该保持机构连接到该传感器配置的外壁于是在探测区内提供该试剂的恰当位置。该试剂可以以诸如但不限于微沉积技术的任何合适方式沉积。一个沉积实例是给料，由此使用阀控制在保持机构的中心部分上或者诸如微流体运输机构的流体结构内的小体积应用，其中该流体结构适合于例如经由毛细作用力将该试剂运输到该保持机构。在一个实施例中，通过在与该保持机构连接的微流体运输机构内提供流体试剂并将该流体试剂引入在该保持机构上，当在该探测室内放置该保持机构时，因此在该保持机构上提供该试剂。其它技术可包括：诸如喷墨印刷或喷射的非接触印刷技术；或者诸如移印（tampon printing）、微接触印刷、丝网印刷、印模印刷的接触印刷，等等。试剂比如可以作为一个或多个层沉积。

在根据本发明的一些实施例中,功能化方法另外包括:通过测量或者探测在与该保持机构连接的试剂溢流室内收集的过量试剂,控制在保持机构上提供的试剂的数量。后者允许控制在保持机构上的试剂的提供。保持机构的恰当填充以及溢流均可被确定。

[0085] 作为可选特征,试剂可以在保持机构的表面上被干燥。试剂的干燥可以通过应用低的环境蒸汽压来进行,不过低的环境蒸汽压不是必须的。干燥可包括从试剂的流体相干燥该试剂以及干燥在移除大部分试剂之后已经处于固体形式的试剂。干燥可包括减少试剂中存在的含水成份的数量。在干燥期间可以利用加热以提高其效率。比如,保持机构的表面可以被加热。良好的干燥改善保存期限,即存储属性。在示范性实施例中,在沉积和/或干燥试剂期间提供的环境氛围具有非常低的湿度。后者具有干燥快速进行的优点。惰性气体可以在该环境氛围中使用。非常低的湿度是指相对湿度小于30%,更优选地相对湿度小于10%,以及甚优选地相对湿度小于3%。作为可选特征,试剂可以为冻干形式,即,通过首先干燥试剂且随后将冷冻水从其中升华而被冷冻干燥。换言之,也可以应用冻干的步骤。备选地,试剂可以在与该流体样品接触时将释放试剂的水溶性聚合物相关联地提供,该水溶性聚合物例如为聚酯酰胺(PEA)、聚酯聚氨酯(PEUR)、或者聚酯尿素(PEU)聚合物(例如见WO/2006/083874)。水溶性聚合物可被制造成携带一种或多种试剂。又一备选是将试剂提供成被包括在一个或多个可溶解的冻干珠内。这些珠例如可以通过下述方式形成:将包括该试剂组成的溶液滴在冷冻介质内,随后如上所述冷冻干燥所得到的珠。

[0086] 在第四方面,本发明涉及探测流体样品内分析物的存在中使用的方法。该方法优选地可以使用如第一方面所述的微流体传感器配置来进行,不过本发明不限于此。在探测中使用的该方法包括:经由样品入口并基于亲水力,将流体样品引入微流体传感器配置。由于样品入口制成亲水的,引入样品因此可以基于由样品入口应用的牵引力来进行。该样品入口应用的牵引力允许自发填充。样品入口应用的牵引力允许探测室的自动的和/或自动化的填充。微流体传感器配置由此可包括探测室,该探测室包括检测表面以及固体形式的试剂。该方法另外包括使该流体样品与预定数量的试剂接触,由此形成流体混合物。该试剂由此可从该探测室内接近该流体样品。该方法另外包括使流体混合物与检测表面接触以及探测流体混合物和检测表面之间的互作用。使流体样品与试剂接触可包括:接触被保持或固定在保持机构上的试剂,该试剂可位于诸如保持机构内的通道的流体结构中。按此方式,样品流体中存在的分析物可以与试剂互作用,由此助于感兴趣颗粒的可探测性。此接触步骤可包括溶解其中放置了试剂成份的可溶解基体,例如溶解应用到保持机构的试剂层。一旦试剂与样品流体接触,例如在使用时,冻干试剂珠溶解和释放其内容。因此,如此形成的流体混合物与传感器接触并润湿其表面。该方法因此另外包括使流体混合物与传感器表面接触,该传感器表面不同于基板或流体结构并界定探测区。按此方式,获得了感兴趣颗粒和传感器表面之间的互作用。此互作用可以快速地进行,因为传感器表面最初基本上没有试剂,因此导致没有用于感兴趣颗粒的互作用区域。探测区可以是包括保持机构和传感器表面的探测室。此外,由于试剂被提供在探测区,在充分靠近传感器表面的地方提供该试剂,这助于快速互作用。该方法另外包括探测流体混合物和传感器表面之间的互作用。后者允许获得对流体样品的定量或定性分析,例如,获得关于流体样品中某些成份的存在和数量的信息。对流体混合物和传感器表面的互作用的探测可包括经由探测特定探针来探测该分析物。探针(例如标记抗体)和传感器均暴露于分析物且分析物影响探针到传感器表

面的结合。取决于所进行的测定的类型,使用例如磁性或可磁化颗粒标记的分析物(经由探针)或者结合到固定的捕获探针(夹心测定),或者与分析物相似物竞争以结合固定的捕获探针(竞争性测定)。在移除过量(未结合)标记分析物(其在一些实施例等价于移除磁性或可磁化颗粒)之后,被结合的标记分析物(例如,用磁性颗粒标记)的数量可以被测量。因此,结合测定可涉及以一数目将磁性标记的分子附着到传感器,该数目反映分析物分子的浓度或存在。这些测试例如可用于探测滥用药物,不过本发明不限于此。大量关于结合测定方法的变型已经被描述且均在本发明的范围内。在用作标记时磁性或可磁化颗粒的探测一般是通过应用电、磁或者电磁场并使用磁性或非磁性(例如光学或声学)传感器来完成。用于探测磁性或可磁化颗粒的实施例的实例在专利申请 W02005/116661 中以及此处引用的参考资料中给出。也可使用标记的声学 and / 或声波探测。在一些实施例中,磁性颗粒仅存在于冻干珠内以使得可经由磁性机构即磁性致动来操纵它们,且不用作标记。在这些实施例中,传感器上或内的探针的探测将是适合于链接到探针的标记的类型。此外,各种类型的结合和释放测定可以使用包括光学属性的磁性颗粒,例如荧光、发色、散射、吸收、折射、反射、SE(R)RS 活性或(生物)化学发光标记、分子信标、放射性标记、或者酶标记。光学活性标记可发射探测器可探测的光,例如可见光、红外或紫外波长区域的光。然而,本发明不限于此且光学标记在本申请中可以指在电磁波谱的任何合适且可探测波长区域内发射的标记。根据第三方面的实施例,本发明还涉及如第一方面实施例中所述的微流体传感器配置在探测流体样品中分析物的用途。

[0087] 通过说明方式,本发明不限于此,在此处下文提供根据本发明的探测实例且讨论制造工艺的不同阶段。

[0088] 该实例讨论使用微流体传感器配置探测滥用药物(麻醉剂)。该实例中探测滥用药物的原理基于生物化学功能化磁性颗粒(珠)用作标记物的磁性生物传感器。这些珠结合到功能化的 GMR 传感器表面,它们在那里被探测。GMR 传感器放置在反应室内,位于使用微流体结构用样品流体填充的盒的内部。药物分子(目标)通过竞争/置换测定被探测,即生物传感器包括试剂区和探测区。试剂包括耦合到生物活性部分(例如抗药物抗体)的标记(例如磁珠)。检测表面的探测区设置有生物活性的表面涂层(药物相似物)。当流体样品到达时,试剂溶解/混合到样品内/与样品混合。随后或者同时,流体样品朝检测表面输运并润湿检测表面。标记抗体以及检测表面暴露于药物分子。自由药物分子影响标记与检测表面的结合,这一点被探测到。因为表面上和流体样品中的药物分子与可用的抗体竞争,此测定需要严格界定数目的标记抗体。因此,探测原理要求反应室中功能化磁珠的数量已知。珠以干燥形式存在于盒内,并且在流体样品一被引入探测室时就再分散在该流体样品内。

[0089] 在该实例中,微流体传感器配置的样品入口、保持机构和微流体输运机构通过使用亲水材料涂覆部件(例如通过使用 Tween 20 的润湿处理)而制成亲水的。包括共价地涂覆有单克隆抗吗啡抗体的羧基超顺磁纳米颗粒(直径为 500nm 的涂敷有聚合物壳体的铁氧化物珠,Adembeads,Ademtech,France)的试剂通过经由微流体输运机构被引入并提供预定数量的试剂到保持机构而被亲水化,随后被应用,如图 4 所示。

[0090] 探测室内珠溶液的保持机构的过载由此通过保持机构内位于微流体结构端部的附加孔而得以避免。

[0091] 检测表面涂覆有作为抗原的 BSA 吗啡（吗啡-3-葡萄糖苷酸）共轭物，且在药物阴性或药物阳性流体样品存在（体积为 $1 \mu\text{l}$ ）时，抗吗啡抗体-磁性颗粒共轭物到 BSA 吗啡的结合通过使用特殊设计的读取器读出 GMR 传感器而被探测。

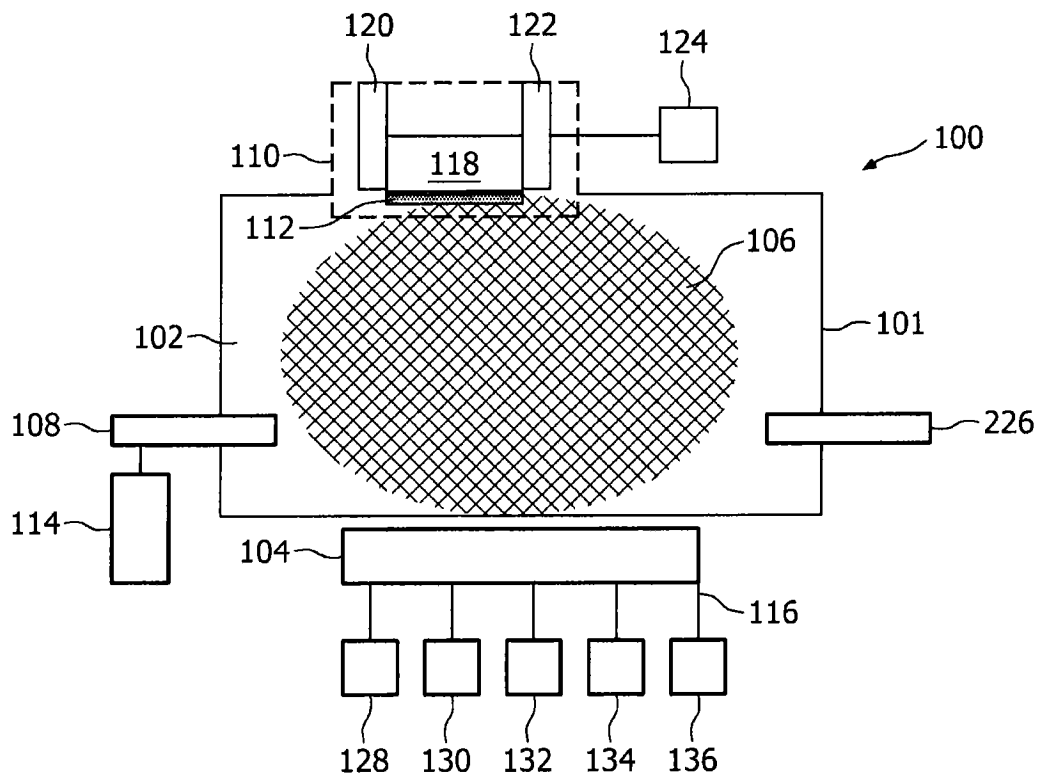


图 1

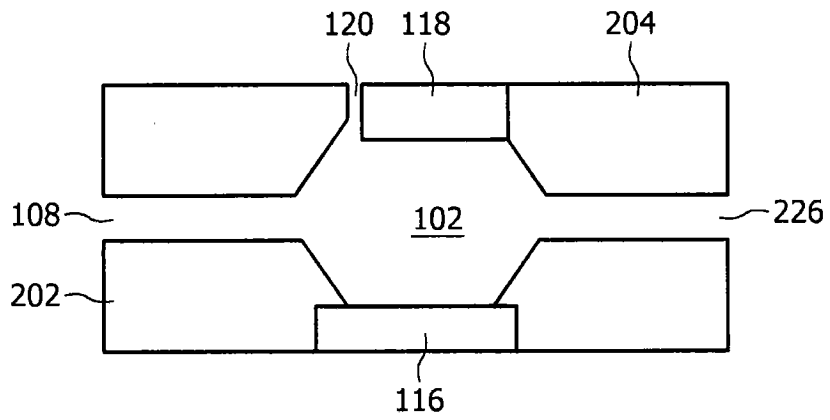


图 2

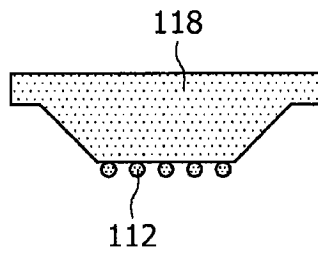


图 7