



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107102156 B

(45)授权公告日 2020.06.16

(21)申请号 201610849312.9

(22)申请日 2011.04.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107102156 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(30)优先权数据

61/325,023 2010.04.16 US

61/325,044 2010.04.16 US

61/363,002 2010.07.09 US

(62)分案原申请数据

201180029599.6 2011.04.15

(73)专利权人 欧普科诊断有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 文森特·林德 大卫·施泰因米勒

詹森·泰勒

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 王萍 陈炜

(51)Int.Cl.

G01N 35/00(2006.01)

审查员 胡媛媛

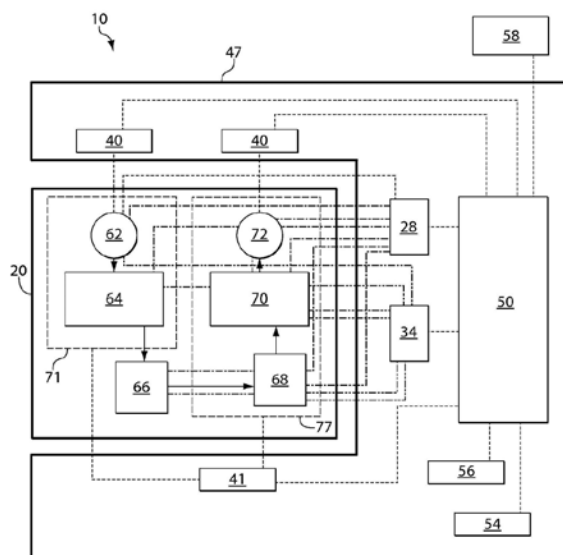
权利要求书3页 说明书42页 附图23页

(54)发明名称

用于样本分析的系统和装置

(57)摘要

本公开涉及样本分析装置和方法。根据本公开的样本分析装置包括：第一组件，包括以第一材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第一通道；第二组件，包括以第二材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第二通道；流体连接器，能连接到第一组件和第二组件，流体连接器包括流体路径，流体路径包括流体路径入口和流体路径出口，其中在连接时，流体路径入口通过流体方式连接到第一通道的出口，流体路径出口通过流体方式连接到第二通道的入口，以允许第一通道与第二通道之间的流体连通，其中在没有经由流体连接器的连接的情况下，第一通道与第二通道相互没有流体连通。



1. 一种其中包含液体的装置,包括:

第一组件,包括以第一材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第一通道,所述第一通道包括具有大于200微米的横截面尺寸的至少一个部分,其中所述第一材料的水汽渗透率低于 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$;

第二组件,包括以第二材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第二通道,所述第二通道包括具有小于200微米的横截面尺寸的至少一个部分,其中所述第一材料不同于所述第二材料;

流体连接器,能连接到所述第一组件和所述第二组件,所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接时,所述流体路径入口通过流体方式连接到所述第一通道的出口,所述流体路径出口通过流体方式连接到所述第二通道的入口,以允许所述第一通道与所述第二通道之间的流体连通;以及

对准元件,其与所述第一组件或所述第二组件相关联,所述对准元件包括被构造和布置为容纳和接合所述流体连接器的腔室,从而以预定的固定配置相对于所述第一组件或所述第二组件设置所述连接器,

其中,在没有经由流体连接器的连接的情况下,所述第一通道与所述第二通道相互没有流体连通,并且

其中,所述第一组件和所述第二组件是平坦的,并且一个放置在另一个的顶部。

2. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件包括与所述第二组件的部件互补的部件,从而形成所述第一组件与所述第二组件之间的非流体连接。

3. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件与所述第二组件彼此整体地连接。

4. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件与所述第二组件可逆地彼此附接。

5. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件的所述第一通道的所述至少一个部分被所述第二组件包围,和/或所述第二组件的所述第二通道的所述至少一个部分被所述第一组件包围。

6. 如权利要求5所述的装置,其中所述第一组件的所述第一通道的所述至少一个部分被并非所述第二组件的第一盖板包围,和/或其中所述第二组件的所述第二通道的所述至少一个部分被并非所述第一组件的第二盖板包围。

7. 如权利要求6所述的装置,其中所述第一盖板和/或所述第二盖板是带子。

8. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一材料的水汽渗透率在 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与 $0.4\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间。

9. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一材料的熔化温度高于所述第二材料。

10. 如权利要求1所述的装置,其中所述第二材料的熔化温度低于 100°C 。

11. 如权利要求1所述的装置,其中在400nm与800nm的光波长之间所述第二材料的光学透射率大于90%。

12. 如权利要求1所述的装置,其中在400nm与800nm的光波长之间所述第一材料的光学透射率小于10%。

13. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一材料包括环烯烃共聚物。

14. 如权利要求1所述的装置,其中所述第二材料包括聚苯乙烯、PMMA或者环烯烃共聚物。

15. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一通道的所述至少一个部分的均方根表面粗糙度大于5微米,并且所述第二通道的所述至少一个部分的均方根表面粗糙度小于5微米。

16. 如权利要求1所述的装置,包括设置在所述第一通道中的第一试剂,其中在首次使用之前所述第一通道的至少一个入口和一个出口被密封,从而将所述第一试剂存储在所述第一通道中。

17. 如权利要求1所述的装置,包括设置在所述第一通道中的第一试剂,其中在首次使用之前所述第一通道的至少一个入口和一个出口被密封,从而将所述第一试剂存储在所述第一通道中至少一天、至少一星期或者至少一个月。

18. 如权利要求16或17中任一项所述的装置,其中所述第一试剂是液体。

19. 如权利要求1所述的装置,包括设置在所述第二通道中的第二试剂,其中在首次使用之前所述第二通道的至少一个入口和一个出口被密封,从而将所述第二试剂存储在所述第二通道中。

20. 如权利要求19所述的装置,其中在首次使用之前将所述第二试剂干燥并吸收到所述第二通道的所述至少一个部分的表面。

21. 如权利要求1所述的装置,其中所述第二组件包括与所述第二通道流体连通的反应区域。

22. 如权利要求21所述的装置,其中所述反应区域包括至少一个弯曲通道区域。

23. 如权利要求21所述的装置,其中所述反应区域包括串行连接的至少两个弯曲通道区域。

24. 如权利要求1所述的装置,其中所述对准元件从所述第一组件或所述第二组件中的其中一个延伸。

25. 如权利要求1所述的装置,其中在所述流体连接器连接到所述第一组件或所述第二组件时,所述流体连接器放置在垂直于所述第一组件和/或所述第二组件的平面上。

26. 如权利要求1所述的装置,其中在所述流体连接器连接到所述第一组件或所述第二组件时,将所述流体连接器设置在组件的与另一个组件相对的一侧。

27. 如权利要求1所述的装置,其中所述流体连接器的流体路径具有至少2cm的长度。

28. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件和所述第二组件中的每一个包括厚度为至少2.5mm的至少一个部分。

29. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件和所述第二组件中的每一个包括厚度为至少2.5mm的至少一个部分,并且其中所述第一组件和所述第二组件中的至少一个包括厚度小于2.5mm的至少一个部分。

30. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一组件和所述第二组件通过注模形成,所述第一通道的所述至少一个部分通过第一注模工具形成,并且所述第二通道的所述至少一个部分通过第二注模工具形成,其中所述第一注模工具和所述第二注模工具通过不同方法制成。

31. 如权利要求30所述的装置,其中所述第一注模工具通过研磨或光刻工艺制成。

32. 如权利要求30所述的装置,其中所述第二注模工具通过研磨或光刻工艺制成。

33. 如权利要求1所述的装置,其中,所述第一通道和所述第二通道中的至少一个包含被第三流体分离的至少第一流体试剂和第二流体试剂,所述第三流体与所述第一流体、所

述第二流体都不能混合。

34. 如权利要求1所述的装置,包括液体容纳区域中的吸收性材料,其中所述液体容纳区域与至少一个通道流体连通。

用于样本分析的系统和装置

[0001] 本发明申请是申请日期为2011年4月15日、申请号为“201180029599.6”、发明名称为“用于样本分析的系统和装置”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请总体涉及用于样本分析的系统、装置和方法,并且在某些实施例中,涉及微流体样本分析器,微流体样本分析器被配置为容纳其中具有样本的盒子(cassette)以分析样本。此外提供用于样本分析的盒子。

背景技术

[0003] 流体的操纵在诸如化学、微生物学和生物化学的领域中起到重要作用。这些流体可包括液体或气体,并且可以向化学或者生物学处理提供试剂、溶剂、反应物或漂洗剂。虽然各种微流体方法和盒子(例如微流体化验)可以提供廉价、灵敏和准确的分析平台,但是流体操纵——例如样本引入、试剂的引入、试剂的存储、流体流动的控制、流体的分离、多个流体的混合、废物的收集、用于片外分析的对流体的提取和/或流体从一个芯片到下一个芯片的传递——会增加成本和复杂性的水平。通常,微流体盒子需要外部平台(例如分析器)来进行一些这样和其他的流体操纵。存在各种类型的分析器处理来和分析微流体样本,但是,一些这样的分析器昂贵、笨重、难以使用和/或需要复杂的组件来操纵流体。因此,本领域中的能够降低成本、缩小尺寸、简化使用、降低流体操纵所需组件的复杂性和/或改善微流体系统中的流体操纵的改进将是有利的。

发明内容

[0004] 描述了用于样本分析的系统和方法。在一些情况下,本发明的主题涉及相关连的产品、对特定问题的替代性解决方案和/或一个或多个系统和/或制品的多个不同用途。

[0005] 描述了用于样本分析的系统和方法,并且在某些实施例中,微流体样本分析器被配置为容纳其中包含样本的盒子,以进行样本分析。微流体样本分析器可用于控制各种微流体系统、例如微流体即时监护诊断平台中流体流动、混合以及的样本分析。优选地,在一些实施例中,相比于传统的实验室台上系统,微流体样本分析器可以是廉价和尺寸更小的,并且易于使用。此外描述了可通过样本分析器操作的盒子。

[0006] 在一组实施例中,提供一系列方法。在一个实施例中,分析微流体样本的方法包括以下步骤:提供包括外壳的微流体样本分析器,外壳中有开口,其中在外壳中的开口中包含有盒子,其中盒子或者盒子的组件包括至少一个其中有流体样本的通道。该方法包括通过设置在外壳中的识别读取器识别关于盒子的信息,以及处理输入到设置在所述样本分析器的所述外壳中的用户接口的信息。该方法还涉及通过设置在外壳中的压力控制系统向盒子中的至少一个通道施加压力,以移动样本通过至少一个通道。该方法包括启动光学系统,该光学系统使来自设置在外壳中的第一光源的光通过盒子的第一测量区域,以及通过设置在外壳中的所述光学系统的、与第一光源相对的第一检测器,检测通过盒子的第一测量区域

的光传输量。该方法涉及通过设置在外壳中的控制系统,分析盒子中的样本,该控制系统与识别读取器、用户接口、压力控制系统、光学系统以及温度调节系统通信。该方法可以选择性地包括通过设置在样本分析器的外壳中的温度调节系统加热盒子。

[0007] 在另一组实施例中,提供一系列微流体样本分析器。在一个实施例中,微流体样本分析器包括:外壳;开口,位于所述外壳中并被配置为容纳盒子,盒子具有至少一个其中有流体样本的通道,其中外壳包括配置为与所述盒子上的配合组件接口、以检测所述外壳中的所述盒子的组件,以及设置在外壳内、被配置为读取与盒子相关联的信息的识别读取器。此外微流体样本分析器包括:用户接口,设置在外壳中并被配置为使用户将信息输入样本分析器;以及设置在外壳中的压力控制系统,该压力控制系统被配置为向盒子中的至少一个通道施加压力,以移动样本通过至少一个通道。微流体样本分析器进一步包括设置在外壳内的光学系统,光学系统至少包括第一光源以及与第一光源分开的第一检测器,其中第一光源被配置为当插入样本分析器时使光线通过盒子的第一测量区域,并且其中第一检测器被设置为与第一光源相对,以检测通过盒子的第一测量区域的光传输量。此外微流体样本分析器包括:设置在外壳内的温度调节系统,温度调节系统包括配置为加热盒子的加热器;以及控制系统,设置在外壳中并且被配置为与识别读取器、用户接口、压力控制系统、光学系统以及温度调节系统通信,以分析盒子中的样本。

[0008] 在另一个实施例中,微流体样本分析器包括:外壳;开口,位于所述外壳中并被配置为容纳盒子,所述盒子具有至少一个其中有流体样本的通道以及至少一个微流体通道具有小于1mm的横截面尺寸,其中,所述外壳包括配置为与所述盒子上的配合组件接口、以检测所述外壳中的所述盒子的组件。微流体样本分析器包括:设置在外壳中的压力控制系统,压力控制系统被配置为向盒子中的至少一个通道施加压力,以移动样本通过至少一个通道;以及设置在外壳中的光学系统,光学系统包括多个光源以及与多个光源分隔开的多个检测器,其中光源被配置为当盒子插入样本分析器时使光线通过盒子,并且其中将检测器设置为与光源相对以检测通过盒子的光量。多个光源至少包括第一光源以及与第一光源相邻的第二光源,其中第一光源被配置为使光线通过盒子的第一测量区域,第二光源被配置为传递光线通过盒子的与第一测量区域相邻的第二测量区域。在一些实施例中,将光源配置为使得除非关闭第一光源,否则不启动第二光源。

[0009] 在一组实施例中,提供一种装备。该装备包括第一组件,其包括以第一材料形成的第一通道,第一通道包括入口、出口以及位于第一通道的入口与出口之间具有大于200微米的横截面尺寸的至少一个部分。此外该装备包括第二组件,包括以第二材料形成的第二通道,第二通道包括入口、出口以及位于第二通道的入口与出口之间具有小于200微米的横截面尺寸的至少一个部分。在一些实施例中,第一材料不同于第二材料(虽然在其他实施例中,第一材料可以与第二材料相同)。在一些实施例中,第一材料的水汽渗透率低于大约 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 。在某些实施例中,在400nm 与800nm的光波长之间第二材料的光学透射率大于90%。此外,该装备包括流体连接器,用于通过流体方式连接第一通道和第二通道,流体连接器包括流体路径,流体路径包括流体路径入口和流体路径出口。流体路径入口能够通过流体方式连接第一通道的出口,流体路径出口能够通过流体方式连接第二通道的入口。该装备被包装为使得流体连接器不通过流体方式连接第一通道和第二通道。

[0010] 在另一组实施例中,提供一种装置。该装置包括第一组件,第一组件包括以第一材

料形成并包括至少一个入口和一个出口的第一通道,第一通道包括具有大于200微米的横截面尺寸的至少一个部分。此外该装置包括第二组件,第二组件包括以第二材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第二通道,第二通道包括具有小于200微米的横截面尺寸的至少一个部分。在一些实施例中,第一材料不同于第二材料(虽然在其他实施例中,第一材料可以与第二材料相同)。在一些实施例中,第一材料的水汽渗透率低于大约 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 。在某些实施例中,在400nm与800nm的光波长之间第二材料的光学透射率大于90%。此外该装置包括流体连接器,能够连接到第一组件和第二组件,流体连接器包括流体路径,流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接时,流体路径入口通过流体方式连接第一通道的出口,流体路径出口通过流体方式连接第二通道的入口,以允许第一通道与第二通道之间的流体连通。在首次使用之前,第一通道与第二通道相互没有流体连通,在首次使用时,使得第一通道与第二通道相互流体连通。

[0011] 当结合附图考虑时,根据本发明的各种非限制性实施例的以下详细描述,本发明的其他优点和新颖性特征将变得明显。

附图说明

[0012] 附图不是要按比例绘制。在附图中,通常用相同的附图标记表示各个视图中示出的每个相同或几乎相同的组件。为了清楚起见,不在每个附图中标注每个组件。

[0013] 下面参照附图通过示例的方式描述各个实施例,其中:

[0014] 图1A是示出根据一个实施例的微流体系统和各种组件的方框图,各种组件可以是样本分析器的一部分;

[0015] 图1B是根据一个实施例的样本分析器和盒子的立体图;

[0016] 图2是在外壳被去除的情况下的根据一个实施例的样本分析器的内部组件的立体图;

[0017] 图3是根据一个实施例的盒子和流体连接器的立体图;

[0018] 图4是示出根据一个实施例的将流体连接器插入盒子中的立体图;

[0019] 图5是根据一个实施例的流体连接器的分解组装图;

[0020] 图6是根据一个实施例的盒子的立体图;

[0021] 图7是根据一个实施例的盒子的分解组装图;

[0022] 图8是根据一个实施例的盒子和流体连接器的示意图;

[0023] 图9A是根据一个实施例的盒子的示意图;

[0024] 图9B-9F是根据一组实施例的由多个组件形成的盒子的示意图;

[0025] 图10是根据一个实施例的样本分析器的部分组装图;

[0026] 图11是根据一个实施例的样本分析器的部分组装的俯视图;

[0027] 图12是根据一个实施例的样本分析器的部分组装的另一俯视图;

[0028] 图13是根据一个实施例的样本分析器的一部分的示意图;

[0029] 图14是根据一个实施例的样本分析器的一部分的示意性侧视图;

[0030] 图15是根据一个实施例的样本分析器的真空系统的立体图;

[0031] 图16是示出根据一个实施例的与各个不同组件相关联的样本分析器的控制系统的方框图;

- [0032] 图17-21是根据一个实施例的样本分析器的用户接口的示意图；
- [0033] 图22是示出根据一个实施例的盒子的微流体系统的示意图；以及
- [0034] 图23是示出根据一个实施例的作为时间的函数的光密度的测量结果的绘图。

具体实施方式

[0035] 在此描述了用于样本分析的系统和方法，并且在某些实施例中，描述了微流体样本分析器，该微流体样本分析器被配置为容纳其中包含样本的盒子，以进行样本分析。

[0036] 申请人认识到对独特微流体样本分析器的需要，该微流体样本分析器被配置为处理样本，以测量样本中一个或多个分析物（例如前列腺特异抗原（PSA））的水平。如下所述，测量血液样本中PSA水平或者其他分析物的水平可以帮助处理前列腺癌或其他疾病和/或身体状况。

[0037] 也可将这里所述的微流体样本分析器配置和用于针对其他原因而处理样本，因为本发明不限于特定应用。例如，在一个实施例中，可将这里讨论的微流体样本分析器配置用于各种类型的蛋白质分析和/或DNA和/或RNA分析。在一些情况下，尤其是可将这里所述的系统和方法用于控制在例如像微流体即时监护诊断平台、微流体实验室化学分析系统、细胞培养或生化反应器中的流体控制系统这样的各种微流体系统中的流体流动和混合。在一个实施例中，微流体样本分析器被配置用于各种类型的血液学和/或泌尿学应用。可将这里所述的微流体样本分析器配置用于很多种诊断和普通的化学和/或生物学分析。根据上文和这里讨论的各种应用，可将样本分析器特别配置用于特定应用和/或配置用于分析样本。

[0038] 如下更详细所述，可将微流体样本分析器配置为容纳包括至少一个其中包含样本的通道的盒子。可将样本盒子配置为在分析样本之后即丢弃的用后即弃的组件。

[0039] 下面描述一组示例性系统和方法。

[0040] 图1A示出根据一组实施例的可以提供反馈控制的微流体系统和各种组件的方框组合10。微流体系统例如可包括与一个或多个组件在操作上相关联的盒子20，一个或多个组件例如是诸如泵的流体流动源40（例如用于将一个或多个流体引入盒子和/或用于控制流体流动的速度）、阀门系统28（例如用于开动一个或多个阀门）、检测系统34（例如用于检测一个或多个流体和/或处理）和/或温度调节系统41（例如，用于将盒子的一个或多个区域加热和/或冷却），可选地，流体流动源40例如是可以被配置为施加正压力或者真空两者中任何一个的泵或真空装置（例如用于将一个或多个流体移动到盒子内/从盒子移除一个或多个流体和/或用于控制流体流动的速度）。组件可以在微流体装置的外部或内部，并且可以选择性地包括一个或多个处理器，用于控制组件或组件的系统。在某些实施例中，一个或多个这样的组件和/或处理器与样本分析器47相关联，该样本分析器47被配置为处理和/或分析盒子中包含的样本。

[0041] 通常，如同这里使用的，“在操作上”与一个或多个其他组件相关联的组件指示这些组件以相互直接实体接触而不需要相互连接或相互附接的方式直接相互连接，或者不是直接相互连接或者相互接触，而是通过机械方式、电学方式（包括经由通过空间传输的电磁信号）或者流体方式相互连接（例如经由诸如管道这样的通道），从而导致或者使得这样相关联的组件能够进行它们想要的功能。

[0042] 在图1A中示意性示出的组件以及其他可选组件（例如这里所述的组件）在操作上

可以与控制系统50相关联。在一些实施例中,通过使用来自微流体系统中发生的一个或多个事件的反馈,可将控制系统用于控制流体和/或进行质量控制。例如,可将控制系统配置为接收来自一个或多个组件的输入信号,计算和/或控制各种参数,将一个或多个信号或者信号的图案与预先编程到控制系统中的信号进行比较,和/或将信号发送到一个或多个组件,调节流体流动和/或控制微流体系统的操作。控制系统也可以选择性地与其他组件相关联,其他组件例如是用户接口54、识别系统56、外部通信单元58(例如USB)和/或其他组件,如下更详细所述。

[0043] 盒子(例如微流体装置)20可具有用于进行期望分析的任何适当的通道和/或组件的配置。在一组实施例中,盒子20包含存储的试剂,其可用于进行化学和/或生物学反应(例如免疫化验),例如如同这里更详细所述的。盒子例如可包括选择性试剂入口62,其与选择性试剂存储区域64 流体连通。存储区域例如可包括一个或多个通道和/或贮存器,在一些实施例中,可以用流体(例如选择性地通过不能混合的流体分离的液体和气体,包括不能混合的试剂(例如试剂溶液和洗液),如下更详细所述)将通道和/或贮存器部分地或者全部填充。盒子也可包括可选样本或试剂装载区域66,例如可用于将试剂存储区域64连接到可选测量区域68的流体连接器。可包括用于检测样本中的成分的一个或多个区域(例如测量区域)的测量区域可与可选废物区域70流体连通并耦接到出口72。在一些情况下,可在盒子的不同组件或层上或其中形成这些和其他装置部件,如同这里更详细所述。因此,应当理解,盒子可包括单个组件或者在使用过程中附接的多个组件,例如这里所述的带有附接的流体连接器的制品的组合。在一组实施例中,流体可以在附图所示的箭头方向上流动。下面更详细地提供这些和其他组件的进一步描述和示例。

[0044] 在一些实施例中,在将样本引入盒子之前,盒子的部分71和77相互没有流体连通。在一些情况下,在盒子的首次使用之前,部分71和77相互没有流体连通,其中在首次使用时,使这些部分相互流体连通。但是在其他实施例中,在首次使用之前和/或在将样本引入盒子之前,部分71和 77已经相互流体连通。盒子的其他配置也可以。

[0045] 如图1A示出的示例性实施例所示,一个或多个流体流动源40(例如泵和/或真空装置或者其他压力控制系统)、阀门系统28、检测系统34、温度调节系统41和/或其他组件在操作上可以与试剂入口62、试剂存储区域64、样本或试剂装载区域66、反应区域68、废物区域70、出口72 和/或盒子20的其他区域中的一个或多个相关联。在盒子的一个或多个区域中处理或事件的检测可以产生信号或者信号的图案,信号或者信号的图案可以传输到控制系统50。基于控制系统接收的信号(多个信号),例如通过控制泵、真空装置、阀门系统、检测系统、温度调节系统和/或其他组件的一个或多个,可将该反馈用于操纵微流体装置的这些区域的每个区域内的流体和/或这些区域的每个区域之间的流体。

[0046] 转到图1B至图2,示出微流体样本分析器100的一个实施例。如图1B的示例性实施例所示,分析器100包括外壳101,外壳101被配置为盖住或保留下面更详细描述的分析器100的组件。外壳101中的开口120被配置为容纳盒子20。如下更详细所述,分析器100还可以包括设置在外壳101内的用户接口200,用户接口200被配置用于通过用户将信息输入样本分析器。在该特定实施例中,用户接口200包括触摸屏,但是如下所述,也可以与此不同地配置用户接口。

[0047] 图2示出图1B所示的样本分析器100,除了将外壳101和用户接口 200部分排除,以

描述可设置在外壳101中的一些其他组件。下面将更详细地描述这些组件,这些组件包括但不限于配置为向盒子20施加压力的流体流动源40(例如真空系统)、被配置为读取与盒子相关联的信息的识别读取器60以及包括被配置为与盒子接口以检测外壳中的盒子的组件的机械子系统79。如上所述,外壳中的开口120被配置为容纳盒子20。如图2所示,在一个实施例中,开口120被配置为细长的槽。可通过这种方式配置开口120,以容纳基本上卡片形状的房子。应当理解,在其他实施例中,可以通过不同方式来形成和配置开口120,因为本发明不限于此。

[0048] 如上所述,可将微流体样本分析器100配置为容纳各种类型的盒子 20(例如,微流体装置)。图3至图9A-图9F示出与分析器100一起使用的盒子20的各种示例性实施例。如图3至图4以及图6所示,盒子20可以是具有基本上严格的板式结构的基本上卡片形状(即,类似于卡片钥匙),。

[0049] 可将盒子20配置为包括流体连接器220,如图4示出的示例性实施例所示,流体连接器220可扣入盒子20的一端。在某些实施例中,流体连接器可用于将一个或多个流体(例如,样本或试剂)引入盒子。

[0050] 在一组实施例中,流体连接器用于在首次使用过程中通过流体方式连接盒子的两个(或多个)通道,在首次使用之前这些通道不连接。例如,盒子可包括在盒子的首次使用之前没有流体连通的两个通道。在某些情况下非连接通道可能是有利的,例如用于将不同的试剂存储在每个通道中。例如,第一通道可用于存储干试剂,第二通道可用于存储湿试剂。使通道在实体上相互分离可以提高每个通道中存储的试剂的长期稳定性,例如通过保护干式存储的试剂使其不受湿式存储的试剂可能产生的湿气影响。在首次使用时,可经由流体连接器连接通道,以允许盒子的通道之间的流体连通。例如,连接的流体可以穿破覆盖盒子的入口和/或出口的密封,以允许流体连接器插入盒子中。

[0051] 如同这里使用的,“在盒子的首次使用之前”表示在商业销售之后由预期用户首次使用盒子之前的时间。首次使用可包括要求用户操纵装置的任何步骤。例如,首次使用可涉及例如穿破密封入口将试剂引入盒子,连接两个或多个通道以使通道之间的流体连通,在样本分析之前装置的准备(例如,将试剂装入装置)、将样本装入装置、在装置的区域中准备样本、进行与样本的反应、检测样本等等一个或多个步骤。在这种背景下,首次使用不包括制造或其他由盒子的制造商采取的准备或者质量控制步骤。本领域技术人员熟知在这种背景下首次使用的含义,并且能够容易地确定本发明的盒子是否经历了首次使用。在一组实施例中,本发明的盒子在首次使用之后(例如,在完成化验之后)可弃,这在首次使用这些装置时特别明显,因为在首次使用之后使用该装置(例如,用于进行第二化验)通常不可行。

[0052] 可使用各种机构将盒子连接到流体连接器。例如,流体连接器可包括与盒子的部件互补的至少一个非流体部件,从而通过附接形成流体连接器与盒子之间的非流体连接。非流体互补部件例如可以是流体连接器的凸出部件以及盒子的对应互补腔室,其可以帮助用户将流体连接器与盒子对准。在一些情况下,当对准元件容纳流体组件时(例如,在将流体组件插入对准元件中时)和/或在装置的预期使用过程中,该部件对流体连接器相对于盒子和/或对准元件的移动产生实际阻力。流体连接器和/或盒子可以选择性地包括一个或多个部件,例如扣入部件(例如,缺口)、凹槽、用于插入夹子的开口、拉链带机构(zip-tie mechanism)、压力配件、摩擦力配件、螺纹连接器(例如螺丝配件、扣入配件、粘合配件、磁性

连接器或者其他适当的耦接机构。流体连接器与盒子的连接可涉及形成组件之间的液密式和/或气密式密封。流体连接器与盒子的附接可以是可逆的或者不可逆的。

[0053] 如图所示,可将盒子20配置为包括流体连接器220。特别地,盒子 20可包括配置为容纳连接器220并与其配合的流体连接器对准元件202。例如,对准元件可从盒子的底部延伸,并包括腔室,其被构造和布置为容纳和啮合流体连接器,从而相对于盒子的底部将流体连接器设置在预先设置的配置中。如图4的示意性实施例所示,盒子可包括近似垂直于盒子延伸的对准元件。在其他实施例中,对准元件可以近似平行于盒子延伸。

[0054] 在一些实施例中,可将对准元件和流体连接器的配置调节为允许通过滑动动作将流体连接器插入对准元件。例如,在将流体连接器插入对准元件时,可以使流体连接器相对于对准元件的一个或多个表面滑动。

[0055] 如图5示出的示例性实施例所示,流体连接器220可包括基本上U形的通道222,通道222在连接到盒子之前可以保存流体和/或试剂(例如,流体样本)。可将通道222安装在形成连接器220的两个壳组件之间。在一些实施例中,在将流体连接器连接到盒子之前,流体连接器可用于从病人收集样本。例如,可使用小刀或其他适当的仪器来获得刺指血液样本,然后通过流体连接器220收集血液样本并通过毛细管作用装入通道222。在其他实施例中,可将流体连接器220配置为穿破病人的手指并将样本收集在通道222中。在某些实施例中,流体连接器在连接到盒子之前不包含样本(或者试剂),而是在连接时简单地允许盒子的两个或多个通道之间的流体连通。在一个实施例中,通过毛细管形成U形通道。流体连接器也可包括其他通道配置,并且在一些实施例中,流体连接器可包括通过流体方式相互连接或者相互不连接的多于一个的通道。

[0056] 图6至图9A-图9F更详细地示出盒子20的各种示例性实施例。如图7的分解组装图示意性所示,盒子20可包括箱体204,箱体204包括至少一个通道206,其配置为容纳样本或试剂,并且样本或试剂可以流动通过通道206。箱体204还可包括设置在一端的插销208,其与流体连接器对准元件202互锁用于扣入装配。

[0057] 盒子20还可以包括上下盖板210和212,其例如可以由透明材料制成。在一些实施例中,盖板可以是生物适合的粘合剂的形式,并且例如可以由聚合物(例如,聚乙烯(PE)、环烯烃共聚物(COC)、聚氯乙烯(PVC))或者无机材料制成。在一些情况下,一个或多个盖板是粘合剂膜的形式(例如,带)。对于一些应用,将盖板的材料和尺寸选择为使得盖板基本上不能渗透蒸汽。在其他实施例中,盖板可以是无粘合力的,但是可以通过直接应用热、激光能量或者超声波能量与微流体衬底热接合。可以用一个或多个盖板将盒子的通道的任意入口和/或出口密封(例如通过在入口和/或出口上放置粘合剂)。在一些情况下,盖板基本上将盒子中的一个或多个存储的试剂密封。

[0058] 如图所示,箱体204可包括耦接到箱体204中的通道206的一个或多个端口214。可将这些端口214配置为当流体连接器220耦接到盒子20 以将箱体204中的通道206通过流体方式连接到流体连接器220中的通道 222时,对准流体连接器220中基本上U形的通道222。在某些实施例中,也可将基本上U形的通道222通过流体方式连接到通道207,从而耦接通道206和207。如图所示,可将盖板216设置在端口214上方,并且(例如,通过连接器220或者通过其他器件)可将盖板216配置为分片或者开口,以通过流体方式连接两个通道206和222。附加地,可将盖板218设置为覆盖箱体204中的端口219(例如,真空端口)。如下更详细所述,

可将端口219配置为通过流体方式将流体流动源40与通道206连接,以移动样本通过盒子。可将端口219上的盖板218配置为分片或者开口,以通过流体方式将通道206与流体流动源40连接。

[0059] 箱体204可以选择性地包括液体容纳区域(liquid containment region),例如废物区域,包括吸收性材料217(例如废物盘)。在一些实施例中,液体容纳区域包括捕获盒子中流动的一个或多个流体的区域,同时允许盒子中的气体或其他流体通过该区域。在一些实施例中,可以通过在液体容纳区域中设置一种或多种吸收性材料用于吸收液体来实现这一点。这种配置可用于从流体流排除气泡和/或将疏水液体与亲水液体分离。在某些实施例中,液体容纳区域防止液体通过该区域。在一些这样的情况下,通过基本上捕获盒子中的所有液体,液体容纳区域可以充当废物区域,从而防止液体流出盒子(例如,当允许气体从盒子的出口逸出(escape)时)。例如,废物区域可用于在样本分析期间,在样本和/或试剂已经通过通道206之后,将样本和/或试剂存储在盒子中。当盒子用作诊断工具时,这些和其他布置可能有用,因为液体容纳区域可以防止用户暴露于盒子中潜在的有害的流体下。

[0060] 图8所示的盒子20的示意图示出一个实施例,其中盒子20包括第一通道206以及与第一通道206分离的第二通道207。在一个实施例中,通道206、207的最大横截面尺寸范围从大约50微米到大约500微米,但是如下更详细所述可以使用其他通道尺寸和配置。

[0061] 第一通道206可包括用于分析样本的一个或多个测量区域209。例如,在一个示意性实施例中,通道206包括在样本分析期间使用的四个测量区域209(例如串行或并行连接)。

[0062] 在某些实施例中,一个或多个测量区域是弯曲区域的形式(例如,涉及弯曲通道的区域)。例如可以通过至少为 0.25mm^2 、至少 0.5mm^2 、至少 0.75mm^2 或者至少 1.0mm^2 的面积来限定弯曲区域,其中弯曲区域的面积的至少25%、50%或者75%包括光学检测路径。可将允许通过弯曲区域的多于一个的相邻段进行单个信号的测量的检测器设置为与弯曲区域相邻。在一些情况下,通道206通过流体方式连接到至少两个串行连接的弯曲区域。

[0063] 如这里所述,第一通道206和/或第二通道207可用于在盒子首次使用之前存储用于处理和分析样本的一个或多个试剂。在一些实施例中,干试剂存储在盒子的一个通道或部分中,湿试剂存储在盒子的另一个通道或部分中。或者,盒子的两个分离部分或通道都可以容纳干试剂和/或湿试剂。试剂例如可以作为液体、气体、凝胶体、多个颗粒或者膜存储和/或处理。可将试剂设置在盒子的任何适当位置,包括但不限于通道中、贮存器中、表面上、隔膜中或隔膜上,可选地,隔膜可以是试剂存储区域的一部分。试剂可以以任何适当的方式与盒子(或者盒子的组件)相关联。例如,试剂可以交联(例如,共价地或者离子地)、吸收或者吸收(物理吸收)在盒子内的表面上。在一个特定实施例中,用抗凝剂(例如肝磷脂)涂覆通道的全部或一部分(例如流体连接器的流体路径或者盒子的通道)。在一些情况下,在首次使用之前和/或将样本引入盒子之前将液体包含在盒子的通道或贮存器中。

[0064] 在一些实施例中,存储的试剂可包括按照线性顺序设置的流体柱(fluid plug),因此在使用期间,当流体流向反应点时,按照预定顺序传送它们。设计为进行化验的盒子例如可以连续包括漂洗剂流体、标注的抗体流体、漂洗剂流体以及放大流体,皆存储其中。当存储流体时,可通过实质上不能混合的分离流体(例如,诸如空气这样的气体)将它们保持分离,因此可将在接触时通常会相互反应的流体试剂存储在公共通道中。

[0065] 可将试剂存储在盒子中持续各种时间量。例如,可将试剂存储超过1 小时、超过6 小时、超过12小时、超过1天、超过1星期、超过1个月、超过3个月、超过6个月、超过1年或者超过2年。选择性地,为了延长存储时间,可以以适当的方式处理盒子。例如,可以将存储的试剂包含于其中的盒子真空密封,存储在黑暗环境中和/或存储在低温下(例如,低于零摄氏度)。存储的时间长短取决于一个或多个以下因素,例如使用的特定试剂、存储的试剂的形式(例如,湿或干)、用于形成衬底和覆盖层的尺寸和材料、粘合衬底与覆盖层的方法以及怎样作为整体处理或者存储盒子。通道中试剂(例如,流体或干试剂)的存储可涉及在首次使用之前或者在装置的包装期间密封通道的入口和出口。

[0066] 如图8和图9A-9F示出的示例性实施例所示,在流体连接器220连接到盒子20之前,通道206与通道207相互之间可以不流体连通。换言之,在一些实施例中,在首次使用之前和/或将样本引入盒子之前,两个通道相互之间不流体连通。特别地,如图所示,连接器220的基本上U形的通道222可通过流体方式连接第一通道206和第二通道207,因此第二通道207中的试剂可以通过U形通道22,并选择性地移动到第一通道206中的测量区域209。在其他实施例中,两个通道206和207在首次使用之前和 /或将样本引入盒子之前相互流体连通,但是在首次使用时流体连接器进一步连接两个通道(例如,形成闭环系统)。

[0067] 在一些实施例中,这里所述的盒子可包括一个或多个微流体通道,但是这样的盒子不限于微流体系统,并且可以与其他类型的流体系统相关。如同这里使用的,“微流体”指的是包括至少一个流体通道的盒子、装置、设备或系统,流体通道的最大横截面尺寸小于1mm,并且长度与最大横截面尺寸的比至少是3:1。如同这里使用的,“微流体通道”是满足这些标准的通道。

[0068] 通道的“横截面尺寸”(例如直径)是以垂直于流体流动的方向测量的。这里所述的盒子的组件中大多数流体通道的最大横截面尺寸小于2mm,在一些情况下小于1mm。在一组实施例中,盒子的全部流体通道都是微流体或者最大横截面尺寸不大于2mm或1mm。在另一组实施例中,通道的最大横截面尺寸小于500微米、小于200微米、小于100微米、小于50微米或者小于25微米。在一些情况下,可将通道的尺寸选择为使得流体能够自由地流过制品或衬底。例如也可将通道的尺寸选择为允许通道中流体的一定体积或线性流率。当然,可通过本领域技术人员公知的任何适当方法改变通道的数量和通道的形状。在一些情况下,可使用多于一个的通道或毛细管。

[0069] 通道可以包括在制品(例如盒子)上或者其中的至少部分地引导流体流动的部件。通道可以具有任何适当的横截面形状(圆形、椭圆形、三角形、不规则形状、正方形或矩形等等),并且可以被覆盖或者不覆盖。在通道被完全覆盖的实施例中,通道的至少一个部分可具有完全被包围的横截面,或者除了其入口和出口之外的整个通道沿着它的整个长度被完全包围。通道也可以具有至少2:1的纵横比(长度与平均横截面尺寸之比),更典型地是至少3:1、5:1或10:1或者更大。

[0070] 这里所述的盒子可包括设置在盒子一侧或两侧的通道或通道片段。在一些情况下,通道形成在盒子的表面上。可由穿过盒子的干涉通道连接通道片段。在一些实施例中,通道片段用于在终端用户首次使用之前将试剂存储在装置中。即使在盒子的例行处理期间(例如在盒子的装运期间)以及在盒子经历物理震动或振动时,通道片段的特定几何形状以及盒子中通道片段的位置也可以允许流体试剂在不需要混合的情况下存储更长的时间周

期,。

[0071] 在某些实施例中,盒子包括在盒子的与一组流体通道相对的一侧制造的光学元件。“光学元件”用于表示在制品或盒子上或者其中形成或设置的部件,其设置用于相对于没有元件时入射到制品或盒子上的光而改变入射电磁辐射的方向(例如,经由折射或反射)、焦点、极性和/或其他性质。例如,光学元件可包括透镜(例如,凹或凸)、镜子、光栅、槽或者在盒子中或盒子上形成或设置的其他部件。但是本身没有独特部件的盒子不构成光学元件,即使入射光的一个或多个特性在与盒子相互作用时会改变。光学元件可以引导入射光通过盒子,使得大多数光线从盒子的特定区域(例如,流体通道之间的干涉部分)散射。通过减少在这些干涉部分上入射的光量,当使用某些光学检测系统时,可以减少检测信号中的噪声量。在一些实施例中,光学元件包括在盒子的表面上或者其中形成的三角形槽。可以选择三角形槽的出模角度,使得垂直于盒子表面的入射光根据外部介质(例如空气)的折射系数以及盒子材料以一定角度改变方向。在一些实施例中,将一个或多个光学元件设置在测量区域的弯曲区域的相邻片段之间。

[0072] 盒子或者盒子的一部分可以由适合于形成通道或其他组件的任何材料制造。材料的非限制性示例包括聚合体(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚(二甲基硅氧烷)、PVC、PTFE、PET以及环状烯烃共聚物)、玻璃、石英和硅。形成盒子以及任何相关组件(例如,盖板)的材料可以是坚硬的或者柔韧的。例如根据材料的硬度、材料对于要通过它的流体的惰性(例如不被降解)、材料在使用特定装置的温度的耐用性、材料对光的透明性/不透明性(例如,在紫外线和可见光区域)和/或用于以该材料制造部件的方法,本领域技术人员能够容易地选择适当的材料。例如,对于注模或者其他挤压制品,使用的材料可包括热塑性塑料(例如,聚丙烯、聚碳酸酯、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物、尼龙6)、弹性体(例如,聚异戊二烯、异丁烯-异戊二烯、腈、氯丁橡胶、乙烯-丙烯、海帕龙、硅树脂)、热固树脂(例如,环氧树脂、不饱和聚酯树脂、酚醛树脂)或者它们的组合。如下更详细所述,可以例如基于上文和这里所述的那些因素,以不同的材料形成包括两个或多个组件或层的盒子,以使得组件适合每个组件的主要功能(多个功能)。

[0073] 在一些实施例中,将盒子和/或盖板的材料和尺寸(例如厚度)选择为使得它基本上不能渗透蒸汽。例如,设计为在首次使用之前将一个或多个流体存储其中的盒子可包括盖板,盖板包括公知提供高的蒸汽屏蔽性能的材料,例如金属箔、某些聚合体、某些陶瓷以及它们的组合。下面提供具有低蒸汽渗透性的材料的示例。在其他情况下,至少部分地基于盒子的形状和/或配置来选择材料。例如,某些材料可用于形成平面装置,而其他材料更适合于形成弯曲或者不规则形状的装置。

[0074] 在一些示例中,盒子包括两种或多种材料的组合,例如上上述所列的材料。例如,可以用聚苯乙烯或者其他聚合体形成盒子的通道(例如,通过注模),并且可将生物适合的带子用于密封通道。生物适合的带子或者柔性材料可包括改善蒸汽屏蔽性质的公知材料(例如,金属箔、聚合体或者公知具有高蒸汽屏蔽性能的其他材料),并且可以选择性地允许通过穿破或者剥下带子,接入入口和出口。可以使用各种方法密封微流体通道或者一部分通道,或者接合装置的多个层,包括但不限于使用粘合剂,使用粘合性带子、胶合、接合、层积材料,或者通过机械方法(例如,夹钳、扣入机构等等)。

[0075] 在一些示例中,盒子包括一起安装的两个或多个分离组件(例如,层或盒子)的组

合。在盒子的不同组件上或者其中可包括独立的通道网络(例如图1A的71部分和77部分),通道网络可以选择性地包括首次使用之前存储其中的试剂。例如通过这里所述的方法,可通过任何适当的器件将分离的组件安装在一起或者相互关联,以例如形成单个(复合)盒子。在一些实施例中,将两个或多个通道网络设置在盒子的不同组件或层中,并且在首次使用之前不通过流体方式连接两个或多个通道网络,但是在首次使用时通过流体方式连接两个或多个通道网络,例如通过使用流体连接器。在其他实施例中,两个或多个通道网络在首次使用之前通过流体方式连接。

[0076] 优选地,可以根据组件或层的设计功能单独地调整形成复合盒子的每个不同组件或层。例如,在一组实施例中,可以调整复合盒子的一个组件用于存储湿试剂。在一些这样的实施例中,可以用具有较低蒸汽渗透性的材料形成该组件。附加地或者替代性地,例如,根据要存储的流量,可将盒子的存储区域制成与不用于流体存储的其他组件的通道或区域相比具有更大的横截面尺寸。用于形成盒子的材料可以与适合于形成更大横截面尺寸的制造技术相符。与之不同,在一些实施例中,被调整用于分析物的检测的第二组件可包括具有较小横截面尺寸的通道部分。在某些实施例中,较小的横截面尺寸例如可用于允许对于给定的流体体积,在通道中流动的流体(例如,试剂溶液或洗液)与接合到通道表面的分析物之间更多的接触时间。附加地或者替代性地,第二组件的通道部分相比于另一组件的通道部分可具有较低的表面粗糙度(例如,以增加检测期间的信噪比)。在某些实施例中,第二组件的通道部分的较小横截面尺寸或较低的表面粗糙度可能需要某些与用于形成盒子的不同组件的制造技术或制造工具不同制造技术或制造工具。此外,在一些特定实施例中,用于第二组件的材料的一个显著特征是用于蛋白质粘附和检测。因此,优选在盒子的不同组件上形成用于不同目的的不同通道部分,然后可以在预期用户使用之前接合在一起。下面提供组件和示例的其他优点和特征。

[0077] 图9B至图9E示出的装置可包括组合形成单个盒子的多个组件20B和20C。如这些示意性实施例所示,组件20B可包括第一侧21A和第二侧21B。组件20C可包括第一侧22A和第二侧22B。在一些实施例中,可以在组件的第一侧处、第一侧上或者第一侧中,组件的第二侧处、第二侧上或者第二侧中和/或通过组件形成这里所述的装置组件或部件(例如,通道或其他实体)。例如,如图9C示意性所示,组件20C可包括具有入口和出口的通道206,并且可以用第一材料形成。通道206可具有如同这里所述的任何适当的配置,并且可包括例如一个或多个试剂存储区域、测量区域、液体容纳区域、混合区域等等。在一些实施例中,不将通道206形成为通过组件20B的整个厚度。也就是说,可以在组件的一侧处或者一侧中形成通道。选择性地,可以用如同这里所述的盖板(例如,带子(未示出))、盒子的另一组件或层或者其他适当的组件来包围通道206。在其他实施例中,将通道206形成为通过组件20B的整个厚度,并且在盒子的两侧需要盖板来包围通道。

[0078] 组件20B可包括具有入口和出口的通道207,并且可以用第二材料形成,第二材料可以与第一材料相同,也可以不同。通道207也可具有如同这里所述的任何适当的配置,并且可以形成为通过组件20C的整个厚度,也可以不通过组件20C的整个厚度。可以用一个或多个盖板将通道207包围。在一些情况下,盖板不是包括一个或多个流体通道(例如组件20C)的组件。例如,盖板可以是组件20B与组件20C之间设置的生物相容的带子或者其他表面。在其他实施例中,可以通过组件20C将通道207基本上包围。也就是说,当组件20B与组件

20C直接相邻时,组件20C的表面 22A可以形成通道207的一部分。

[0079] 如图9D和图9E示意性所示,组件20B与组件20C可以基本上是平坦的,并且可以一个放置在另一个的顶部。但是通常,形成盒子的两个或多个组件可以关于彼此以任何适当的配置来放置。在一些情况下,组件彼此相邻地放置(例如,并排,一个放置在另一个的顶部)。第一组件可以完全重叠或者只有组件的一部分重叠。例如,如图9D和图9E示意性所示,组件20C可以延伸超过组件20B,因此组件20C的一部分没有被组件20B 重叠或覆盖。在一些情况下,这种配置是有利的,其中组件20C是基本上透明的并且需要光线通过组件的一部分(例如,反应区域、测量区域或者检测区域),并且其中组件20B是不透明的或者不如组件20C透明。

[0080] 此外,第一组件和第二组件可包括任何适当的形状和/或配置。例如,在一些实施例中,第一组件包括与第二组件的部件互补的部件,从而第一组件与第二组件之间形成非流体连接。互补部件例如可以帮助组装期间第一组件与第二组件的对准。这里描述互补部件的示例。在一些情况下,可将耦接机构或配合机构(例如这里所述的)用于耦接第一组件和第二组件。

[0081] 在一些实施例中,可将第一组件与第二组件整体地相互连接。如同这里使用的,当指的是两个或多个对象时,术语“整体连接”表示在正常使用过程中对象不能变得相互分离,例如不能手动分离;分离至少需要使用工具,和/或通过损坏其中的至少一个组件,例如通过破坏、剥离或者分离经由粘合剂或工具紧固在一起的组件。在正常使用过程中,整体连接的组件可以不可逆地相互附接。例如,可以通过使用粘合剂或者通过其他接合方法将组件20B与组件20C整体连接。在其他实施例中,可将盒子的两个或多个组件可逆地相互附接。

[0082] 如这里所述,在一些实施例中,形成复合盒子的至少第一组件和第二组件可以用不同的材料形成。可将系统设计为使得第一组件包括帮助或增强第一组件的一个或多个功能的第一材料。例如,如果将第一组件设计为在用户的首次使用之前(例如,至少一天、一星期、一个月或者一年)存储液体试剂(例如存储在组件的通道中),可以选择具有较低蒸汽渗透性的第一材料,从而减少存储的液体随时间的蒸发量。但是应当理解,在一些实施例中,可将相同的材料用于盒子的多个组件(例如,层)。例如,可以用具有低水蒸汽渗透性的材料形成盒子的第一组件和第二组件。

[0083] 用于形成装置的部件或组件的全部或一部分的材料例如可以具有低于大约 $5.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $4.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $3.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $2.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $1.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $0.5\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $0.3\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、低于大约 $0.1\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 或者低于大约 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 的水蒸汽渗透性。在一些情况下,水蒸汽渗透性例如可以在大约 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与大约 $2.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间、大约 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与大约 $1.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间、大约 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与大约 $0.4\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间、大约 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与大约 $0.04\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间或者大约 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与大约 $0.1\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间。例如可以在90%的相对湿度(RH)在40℃时测量水蒸汽渗透性。

[0084] 在一些实施例中,在用户使用之前第二组件不用于存储液体,并且可以用水蒸汽渗透性比第一组件高的第二材料形成。例如,第二材料可具有高于大约 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $0.1\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $0.3\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $0.5\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $1.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $2.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $3.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 、高于大约 $4.0\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 。

$\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 或者高于大约 $5.0 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 的水蒸汽渗透性。

[0085] 在一些情况下,用于形成盒子的第一组件的第一材料的水蒸汽渗透性相比于形成盒子的第二组件的第二材料的水蒸汽渗透性低至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍或者至少100倍。

[0086] 材料的水蒸汽渗透性为公知,或者可由本领域技术人员确定。例如,诸如某些环烯烃共聚物这样的材料通常具有低于大约 $0.1 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 的水蒸汽渗透性(例如,在 0.02 - $0.04 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间),而某些聚丙烯具有大约 $0.5 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 或更高的水蒸汽渗透性。某些PET具有大约 $1.0 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 的蒸汽渗透性,某些PVC具有大约 $1.2 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 的水蒸汽渗透性,而某些聚碳酸酯具有大约 $4.0 \text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 的水蒸汽渗透性。

[0087] 在一些实施例中,可以用使得更适合于在一定条件下进行处理的材料来形成装置的一个或多个组件或层。例如,可以部分地基于材料的熔化温度来选择材料,以允许它与例如这里描述的某些制造工具和/或方法(例如,用于形成某些尺寸的通道)相适应。在一些实施例中,用熔化温度高于大约 80°C 、高于大约 100°C 、高于大约 130°C 、高于大约 160°C 或者高于大约 200°C 的材料来形成第一组件。在某些实施例中,用熔化温度低于或等于大约 200°C 、低于或等于大约 160°C 、低于或等于大约 130°C 、低于或等于大约 100°C 或者低于或等于大约 80°C 的材料来形成设计为与第一组件组合的第二组件。其他熔化温度也是可以的。

[0088] 在一组特定实施例中,用熔化温度高于用于形成组件20C的材料的熔化温度的材料形成组件20B。在一个特定实施例中,用熔化温度高于用于形成盒子其他组件的材料的熔化温度的材料形成用于液体试剂存储的组件。

[0089] 在某些实施例中,包括第一组件和第二组件的盒子在每个不同的组件中包括具有不同横截面尺寸的通道部分。如这里所述,可部分地基于通道部分的功能以及其他因素来选择特定的横截面尺寸,其中相对于装置的其他部件或组件来设置通道部分。

[0090] 盒子的通道部分可具有任何适当的横截面尺寸。例如,第一组件可包括第一通道,第一通道包括至少一个例如横截面尺寸大于大约50微米、大于大约100微米、大于大约200微米、大于大约350微米、大于大约500微米、大于大约750微米或者大于大约1mm的部分。在一些情况下,在用户首次使用之前,可将具有较大横截面尺寸的通道部分用于存储其中包含的液体。

[0091] 在一些情况下,盒子的第二组件包括第二通道,第二通道包括至少一个横截面尺寸为盒子第一组件的第一通道部分的横截面尺寸的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少5倍、至少7倍或者至少10倍的部分。横截面尺寸的这种差异可以是由于第二组件中的第二通道部分相比于第一组件的通道部分具有不同的功能。第二组件的第二通道可包括至少一个横截面尺寸例如小于大约1mm、小于大约750微米、小于大约500微米、小于大约350微米、小于大约200微米、小于大约100微米或者小于大约50微米的部分。例如,在一些情况下,相比于第一组件的第一通道具有较小横截面尺寸的通道可适用于装置的检测区域,用于控制流体流动的速度,或者用于其他目的。

[0092] 在一些实施例中,盒子的不同组件中的通道部分具有不同的横截面尺寸,并且用具有不同熔化温度的材料形成。例如,在一些示例中,可以用具有较低熔化温度(例如,低于大约 100°C)的材料形成具有较小横截面尺寸(例如,小于大约300微米、小于大约200微米或者小于大约100微米)的通道部分,而用具有较高熔化温度(例如,高于大约 100°C)的材料形

成具有较大横截面尺寸(例如,大于大约100微米、大于大约200微米或者大于大约300微米)的通道部分。

[0093] 在某些情况下,来自装置的不同组件或层的通道可具有不同的表面粗糙度。例如,相比于在检测处理中不使用的通道或者在要求较低灵敏度的检测处理中使用的通道,被设计为检测区域一部分的通道可具有较低的表面粗糙度。通道部分表面上的实际粗糙度可能导致不需要的散射或者光线以不希望的角度改变方向。来自装置的不同组件或层的通道具有不同的表面粗糙度可能是有利的,因为相比于具有较高表面粗糙度的通道,具有较低表面粗糙度的通道的制造可能更复杂和/或更昂贵。例如,相比于通过机械加工制造的工具,通过微机械加工或者光刻技术制造的用于成型的某些制造工具具有较低的表面粗糙度(并且因此,形成具有较低表面粗糙度的通道部分),但是可能制造更复杂和/或更昂贵。

[0094] 在一些实施例中,第一组件的第一通道的至少一部分可具有小于或等于大约10微米的均方根(RMS)表面粗糙度。在某些实施例中,RMS表面粗糙度例如可以小于或等于大约5微米、小于或等于大约3微米、小于或等于大约1微米、小于或等于大约0.8微米、小于或等于大约0.5微米、小于或等于大约0.3微米或者小于或等于大约0.1微米。RMS表面粗糙度是本领域技术人员公知的术语,并且可以表示为:

$$[0095] \quad \sigma_h = \left[\left(\frac{1}{A} \int_A (z - z_m)^2 dA \right) \right]^{1/2}$$

[0096] 其中,A是待检查的表面,而 $|z - z_m|$ 是相对于平均数的局部高度偏离。

[0097] 第二组件的第二通道的至少一部分可具有例如与第一组件不同的均方根表面粗糙度。第二通道部分可具有例如大于大约0.1微米、大于大约0.3微米、大于大约0.5微米、大于大约1微米、大于大约3微米、大于大约5微米或者大于大约10微米的RMS表面粗糙度。

[0098] 在某些实施例中,盒子的第一组件和第二组件具有不同程度的光学透明度。例如,第一组件可以基本上不透明,而第二组件可以基本上透明。基本上透明的组件可适用于对组件中包含的样本或分析物的光学检测。

[0099] 在一组实施例中,在400nm与800nm的光线(例如,可见范围中的光线)波长之间,用于形成盒子的组件(例如,第一组件或第二组件)的材料的光学透射率大于90%。通过厚度为例如大约2mm(或者在其他实施例中,大约1mm或者大约0.1mm)的材料,可以测量光学透射率。在一些示例中,在400nm与800nm的光线波长之间,光学透射率大于80%、大于85%、大于88%、大于92%、大于94%或者大于96%。装置的另一组件可以用在400nm与800nm的光线波长之间光学透射率小于96%、小于94%、小于92%、小于90%、小于85%、小于80%、小于50%、小于30%或者小于10%的材料形成。

[0100] 如这里所述,装置的不同组件或层可包括通过不同(或者相同)的制造工具和/或方法制造的通道。例如,可使用注模形成一个组件,使用不同的技术(例如,机械加工)形成另一个组件。在另一示例中,可通过成型(例如,注模)工艺形成第一组件的第一通道部分,成型工艺涉及通过研磨或通过光刻工艺制作的制造工具的使用。在一些情况下,通过研磨制作的制造工具所形成的通道部分可具有基本上圆形的横截面区域,而通过光刻工艺制作的制造工具所形成的通道部分可具有基本上梯形的横截面区域。用于形成具有基本上圆形的横截面区域、基本上梯形的横截面区域或者横截面形状的通道部分的其他方法也是可以

的。相比于第一组件的通道部分,可以使用通过相同或不同的方法制作的制造工具来形成第二组件的第二通道部分,和/或第二组件的第二通道部分可具有相同或不同的横截面形状。

[0101] 如这里所述,在一些实施例中,在用户首次使用之前,盒子的第一组件的通道与盒子的第二组件的通道没有流体连通。例如,即使在两个组件配合之后,如图9D示意性所示,通道206与通道207相互也没有流体连通。但是,盒子可进一步包括可将第一组件20B和/或第二组件20C附接到盒子其他部分的其他部件或组件,例如流体连接器对准元件202(图9E)。如这里所述,可将流体连接器对准元件配置为容纳流体连接器220 并与其配合,这可以分别允许第一组件和第二组件的通道206与通道207 之间的流体连通。例如,流体连接器可包括流体路径,流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中流体路径入口可通过流体方式连接到通道 206的出口,而流体路径出口可通过流体方式连接到通道207的入口(反之亦然)。流体连接器的流体路径可具有用于连接通道的任何适当长度(例如,至少1cm、至少2cm、至少3cm、至少5cm)。流体连接器连同盒子一起可以是备的一部分,并且被包装为使得流体连接器不通过流体方式连接通道206和通道207。

[0102] 关于盒子或者盒子的组件,流体连接器可具有任何适当的配置。如图 9E示意性所示,当流体连接器连接到盒子时,可将流体连接器设置在组件(例如,组件20B)的与另一组件(例如,组件20C)相对的一侧。在其他实施例中,可将流体连接器设置在盒子的两个组件之间。例如,流体连接器可以是设置在盒子的两个组件之间(例如,夹在中间)的组件或层。其他配置也是可以的。

[0103] 附加地,可将流体连接器放置为基本上垂直于盒子的一个或多个组件或层,例如,如图9E示意性所示。在其他实施例中,可将流体连接器放置为基本上平行于(例如,在顶部或者水平相对)盒子的一个或多个组件。其他配置也是可以的。

[0104] 在一些情况下,将对准元件和/或流体连接器在实体上连接到多组件盒子的仅一个组件,而在其他情况下,将对准元件和/或流体连接器在实体上连接到多组件盒子的多个组件。在某些实施例中,在实体上连接到对准元件和/或流体连接器的盒子的组件的一部分具有一定的厚度,以允许适当的连接。例如,当流体连接器被设计为插入盒子的通道的入口和出口时,盒子在插入区域可具有一定(例如,最小)的厚度。在设计用于与流体连接器连接的区域处,盒子或者盒子的一个或多个组件例如可具有至少 1cm、至少1.5cm、至少2cm、至少2.5cm、至少3cm、至少4cm或者至少5cm的厚度。并非设计用于与对准元件和/或流体连接器连接的盒子的其他部分(或者盒子的组件)例如可具有小于5cm、小于4cm、小于3cm、小于2.5cm、小于2cm、小于1.5cm、小于1cm、小于0.5cm 或者小于0.1cm的厚度。

[0105] 虽然这里的很多描述指向包括一个或多个具有通道网络的组件或层的盒子,但是在其他实施例中,盒子可包括2个以上、3个以上、4个以上这样的组件或层。例如,如图9F示意性所示,盒子可包括组件20B、20C、20D和20E,每个组件包括至少一个通道或通道网络。在一些情况下,一个或多个组件(例如,2个、3个或全部组件)的通道(多个通道)在首次使用之前可以不通过流体方式连接,但是在首次使用时,可以通过流体方式连接(例如通过使用流体连接器)。在其他实施例中,一个或多个组件(例如,2个、3个或全部组件)的通道在首次使用之前通过流体方式连接。

[0106] 如这里所述,可将盒子的每个组件或层设计为具有与盒子的其他组件的功能不同

的特定功能。在其他实施例中,两个或多个组件可具有相同的功能。例如,如图9F的示意性实施例所示,每个组件20C、20D和20E可具有串行连接的多个测量区域209。当流体连接器连接到复合盒子时,可将样本(或多个样本)的各部分引入每个组件20C、20D和20E中的通道网络,以进行多个分析。

[0107] 在一些实施例中,盒子的至少第一组件和第二组件可以是用于确定特定化学或生物学条件的装置或装备。装置或装备例如可包括第一组件,第一组件包括用第一材料形成的第一通道,第一通道包括入口、出口以及位于第一入口与出口之间具有大于200微米的横截面尺寸的至少一个部分。装置或装备也可包括第二组件,第二组件包括用第二材料形成的第二通道,第二通道包括入口、出口以及位于第二入口与出口之间具有小于200 微米的横截面尺寸的至少一个部分。在一些情况下,将装置或装备包装为使得第一组件与第二组件相互连接。例如,第一组件与第二组件可以整体地相互连接。在其他实施例中,第一组件与第二组件可逆地相互连接。装置或装备可进一步包括流体连接器,用于通过流体方式连接第一通道和第二通道,流体连接器包括流体路径,流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中流体路径入口可以通过流体方式连接到第一通道的出口,而流体路径出口可以通过流体方式连接到第二通道的入口。在一些实施例中,将装置或装备包装为使得流体连接器不通过流体方式连接包装中的第一通道和第二通道。当预期用户首次使用装置时,将流体连接器可用于使得第一通道和第二通道相互流体连通。

[0108] 如这里所述,装置或装备在盒子的不同组件上可包括相互不同的通道部分。因此,在某些实施例中,装置包括一个或多个以下特征:用于形成第一组件的第一通道部分的第一材料不同于用于形成第二组件的第二通道部分的第二材料;第一通道部分的横截面形状不同于第二通道部分的横截面形状;和/或第一通道部分的RMS表面粗糙度不同于第二通道部分的 RMS表面粗糙度。通道部分也可具有如这里所述的其他不同。

[0109] 这里所述的盒子可具有任何适当的体积,用于进行例如化学和/或生物反应或者其他处理的分析。盒子的整个体积例如包括任何试剂存储区域、测量区域、液体容纳区域、废物区域和任何流体连接器以及与其相关联的流体通道。在一些实施例中,使用小量的试剂和样本,并且流体装置的整个体积例如小于10mL、5mL、1mL、500 μ L、250 μ L、100 μ L、50 μ L、25 μ L、10 μ L、5 μ L或者1 μ L。

[0110] 这里所述的盒子可以是便携的,并且在一些实施例中是手持的。盒子的长度和/或宽度例如可以小于或等于20cm、15cm、10cm、8cm、6cm 或者5cm。盒子的厚度例如可以小于或等于5cm、3cm、2cm、1cm、8 mm、5mm、3mm、2mm或者1mm。优选地,便携装置适用于即时监护安装。

[0111] 应当理解,这里所述的盒子以及它们的各个组件是示例性的,并且通过这里所述的系统和方法可以使用盒子和组件的其他配置和/或其他类型的盒子和组件。

[0112] 所述的系统和方法可涉及各种不同类型的分析,并且可用于确定各种不同的样本。在一些情况下,分析涉及化学和/或生物学反应。在一些实施例中,化学和/或生物反应涉及结合。在这里所述的盒子中可发生不同类型的结合。结合可以涉及表现出相互的吸引力或结合能力的对应分子对之间的相互作用,典型的特定或者非特定的结合或相互作用,包括生物化学、生理学和/或药理学相互作用。生物结合限定了包括蛋白质、核酸、糖蛋白、糖类、激素等等分子对之间出现的相互作用的类型。特定示例包括抗体/抗原、抗体/半抗

原、酶/酶作用物、酶/抑制剂、酶/辅基、结合蛋白质/酶作用物、载体蛋白质/酶作用物、血凝素/糖类、接受器/激素、接受器/效应器、核酸的补充部分、蛋白质/核酸阻抑物/诱导物、配合基/细胞表面接受器、病毒/配合基等等。结合也可以在蛋白质或其他成分与细胞之间出现。此外,这里所述的装置可用于其他流体分析(可以涉及或者可以不涉及结合和/或反应),例如成分、浓度等等的检测。

[0113] 在一些情况下,多相反应(或化验)可以在盒子中发生;例如,结合伙伴可以与通道的表面相关联,并且互补的结合伙伴可以出现在流体相中。也可以进行涉及蛋白质或者其他生物分子(例如,DNA、RNA、糖)或者非自然出现的分子之间的亲和反应的其他固体相化验。可以在盒子中进行的典型反应的非限制性示例包括化学反应、酶反应、基于免疫的反应(例如抗原-抗体)以及基于细胞的反应。

[0114] 使用这里所述的盒子可确定(例如,检测)的分析物的非限制性示例包括特定蛋白质、病毒、激素、药物、核酸以及多聚糖;特定抗体,例如 HTLV-I、HIV、A型肝炎、B型肝炎以及非A型/非B型肝炎、风疹、麻疹、人细小病毒B19、腮腺炎、疟疾、水痘或白血病的IgD、IgG、IgM或IgA 免疫球蛋白;人和动物激素,例如促甲状腺激素(TSH)、甲状腺素(T4)、促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、睾丸激素、黄体酮、人绒毛膜促性腺素、雌二醇;其他蛋白质或缩氨酸,例如肌钙蛋白I、C反应蛋白质、肌球蛋白、脑钠蛋白质、前列腺特异抗原(PSA)、自由PSA、复合PSA、pro-PSA、EPCA-2、PCADM-1、ABCA5、hK2、beta-MSP(PSP94)、AZGP1、膜联蛋白 A3、PSCA、PSMA、JM27、PAP;药物,例如扑热息痛或茶碱;标记核酸,例如PCA3、TMPRS-ERG;多糖,例如用于HLA组织分型以及细菌细胞壁材料的细胞表面抗原。可检测的化学药品包括炸药(例如TNT)、神经毒剂以及对环境有害的化合物,例如多氯联苯(PCB)、二氧(杂)芑、烃类和MTBE。典型的样本流体包括生理学流体,例如人或动物的全血、血清、血浆、精液、眼泪、尿液、汗水、唾液、脑脊液、阴道分泌物;研究中使用的体外流体或者环境流体,例如怀疑被分析物污染的水液。

[0115] 在一些实施例中,在首次使用之前将可用于确定将样本的分析物(例如,要确定的分析物的结合伙伴)的一个或多个试剂存储在盒子的通道或腔室中,以进行特定的测试或化验。在分析抗原的情况下,对应的抗体或适体可以是与微流体通道的表面相关联的结合伙伴。如果抗体是分析物,则适当的抗原或适体可以是与表面相关联的结合伙伴。当正在确定疾病状况时,优选将抗原置于表面,并测试在对象中已经产生的抗体。这种抗体例如可包括HIV抗体。

[0116] 在一些实施例中,将盒子调整并布置以进行分析,分析涉及在微流体通道的区域上积累不透明材料、将该区域暴露在光线下以及确定光线通过不透明材料的传输。不透明材料可包括一个或多个波长下影响光线的透射率的物质。不透明材料不是仅仅折射光线,而是例如通过吸收或反射光线,减少传输通过材料的量。不同的不透明材料或者不透明材料的不同量可允许透射率例如小于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或者1%的光线照亮不透明材料。不透明材料的示例包括金属(例如,元素金属)的分子层、陶瓷层、聚合体层以及不透明物质层(例如染料)。在一些情况下,不透明材料可以是非电镀沉积的金属。这些金属例如可包括银、铜、镍、钴、钯和铂。

[0117] 形成通道的不透明材料可包括共同形成不透明层的一组不连续的独立颗粒,但是在一个实施例中,不透明材料是采取一般平面形状连续材料。不透明材料例如可具有大

于或等于1微米、大于或等于5微米、大于 10微米、大于或等于25微米或者大于或等于50微米的尺寸(例如长度的宽度)。在一些情况下,不透明材料延伸越过包含不透明材料的通道的宽度(例如,测量区域)。不透明层例如可具有小于或等于10微米、小于或等于5微米、小于或等于1微米、小于或等于100纳米或者小于或等于 10纳米的厚度。即使在这些小厚度下,也可检测到透射率变化。与不形成不透明层的技术相比较时,不透明层可以提高化验灵敏度。

[0118] 在一组实施例中,这里所述的盒子用于进行免疫测定(例如用于人 IgG或PSA),并且选择性地,使用用于信号放大的银增强。在这种免疫测定中,在将包含人IgG的样本传递到反应点或者分析区域之后,会发生人 IgG与抗人IgG之间的结合。在使用之前可以选择性地存储在装置的通道中的一个或多个试剂可以溢出这种结合的配对复合体。存储的试剂的其中之一可包括专与待检测的抗原(例如人IgG) 结合的金属胶体的溶液(例如,金对抗体)。该金属胶体可以提供催化剂表面,用于不透明材料、例如金属层(例如银) 在分析区域表面的沉积。通过使用二成分系统:金属前体(例如银盐的溶液) 和还原剂(例如,对苯二酚、氯对苯二酚、焦酚、甲氨基酚、4-氨基酚以及菲尼酮),可以形成金属层,可选地,在使用之前可将两种成分存储在不同通道。

[0119] 当正或负压力不同地应用于系统时,银盐和还原剂溶液可以在它们在通道中混合(例如,由于扩散)的通道交叉点合并,然后溢出分析区域。因此,如果抗体-抗原结合出现在分析区域中,那么由于与抗体-抗原复合体相关联的催化剂金属胶体的存在,金属前体溶液流动通过该区域可导致不透明层、例如银层的形成。不透明层可包括在一个或多个波长下影响光线的透射率的物质。例如通过相比于不包括抗体或抗原的一部分区域测量通过一部分分析区域(例如,盘旋通道区域) 的光线透射率的降低,可以通过光学方式检测在通道中形成的不透明层。替代性地,当在分析区域中形成膜时,通过测量作为时间的函数的光线透射率的变化,可以获得信号。与不形成不透明层的技术相比较时,不透明层可以提高化验灵敏度。附加地,可以使用产生光信号(例如,吸收率、荧光、发光或闪光化学发光、电致化学发光)、电信号(例如,通过非电镀处理产生的金属结构的电阻或电导率) 或者磁信号(例如,磁珠) 的各种放大化学,以允许通过检测器检测信号。

[0120] 通过这里所述的盒子可以使用各种类型的流体。如同这里所述,流体可以在首次使用时引入盒子,和/或在首次使用之前存储在盒子中。流体包括液体,例如溶剂、溶液和悬浮液。此外,流体包括气体以及气体的混合物。当盒子中包含多种流体时,可通过另一种流体将流体分离,另一种流体优选为在前两个流体的每种流体中实质上不能混合。例如,如果通道包含两种不同的水溶液,则第三流体的分离柱在两种水溶液中可以是实质上不能混合的。当水溶液要保持分离时,可用作分离物的实质上不能混合的流体可包括气体(例如空气或氮气) 或者厌水流体,厌水流体实质上与水溶液不能混合。此外,可以至少部分地基于流体与相邻流体的反应来选择流体。例如,在一些实施例中可以使用惰性气体(例如氮气),惰性气体可以帮助保持和/或稳定任何相邻的流体。用于分离水溶液的实质上不能混合的流体的示例是全氟萘烷。也可以基于其他因素来选择分离物流体,包括分离物流体可能对相邻流体柱的表面张力产生的任何影响。优选将任何流体柱中的表面张力最大化,以在改变环境条件(例如振动、震动和温度变化) 的情况下促进作为单一连续单元的流体柱的保持。对于向其提供流体的反应点(例如,测量区域),分离物流体也可以是惰性的。例如,如果反

应点包括生物结合伙伴,则分离物流体(例如空气或氮气)对结合伙伴几乎没有影响或者没有影响。如果装置中包含的液体由于诸如温度(包括冻结)或压力变化这样的变化而膨胀或收缩,那么作为分离物流体的气体(例如空气)的使用也可以提供用于流体装置的通道中扩张的空间。

[0121] 如下更详细所述,微流体样本分析器100可包括流体流动源40(例如,压力控制系统),流体流动源40可通过流体方式连接到通道206、207、222,以向通道施加压力来移动样本和/或其他试剂通过通道。特别地,可将流体流动源40配置为一开始将样本和/或试剂从基本上U形的通道222 移动到第一通道206中。此外,流体流动源40可用于将第二通道207中的试剂移动通过基本上U形的通道222并进入第一通道206。在样本和试剂通过测量区域209并被分析之后,可将流体流动源40配置为将流体移动到盒子200的吸收性材料217中。在一个实施例中,流体流动源是真空系统。但是应当理解,可以使用其他流体流动源,例如阀门、泵和/或其他组件。

[0122] 图9A中盒子20的俯视图示出上述很多组件,除了在本实施例中,将盒子外壳中的通道206、207不同于图8所示的示意图进行配置之外。在一个实施例中,盒子外壳包括配置为与微流体样本分析器相互作用的至少一个表面,因此可将盒子插入分析器并保留在其中。在一个实施例中,如图9A所示,外壳包括沿着盒子20侧部的凸轮表面。在该特定实施例中,凸轮表面包括在盒子20一端形成的凹口230。盒子20的另一端包括弯曲角表面232。如下更详细所述,可将盒子的该凸轮表面配置为与样本分析器100相互作用,使得分析器100能够检测外壳10中盒子20的存在和/或盒子20在分析器100中的位置。特别地,可将弯曲角表面配置为接触一部分分析器,例如臂,并且可将凹口配置为保持分析器的该部分,从而将盒子保持在分析器中。

[0123] 下面将参照图10至图12讨论样本分析器100的内部组件。在图10 至图12的从组装视图中,示出将盒子20插入外壳中的开口120。在一个实施例中,外壳101包括被配置为与盒子上的配合组件的接口并接合的组件。在该特别示出的实施例中,外壳101包括设置在外壳中的臂121,其被配置为接合上述盒子上的凸轮表面。在第一位置中,臂121至少部分地延伸到外壳中的开口120中,使得当盒子20插入开口120时,将臂从开口120推入第二位置,允许盒子20进入开口120。

[0124] 可将臂121配置为当盒子插入开口120时接触盒子的侧表面。如图 9A所示,盒子20的端部可包括弯曲表面232,弯曲表面232可为臂121 接触盒子的侧表面提供平滑的过渡。在一个实施例中,臂121连接到弹簧 122,形成装弹簧的臂,因此当盒子在分析器100中时,使得它压住盒子的侧表面。特别地,装弹簧的臂被向后推,在某些实施例中实际上推入第一位置。在一个实施例中,臂121的端部包括与盒子20的侧表面接合的滚筒124。可将滚筒124配置为当将盒子插入位置时两个组件之间的摩擦力最小化。如图11和图12所示,一旦臂121与凹口230接合,由于弹簧 122的偏置,就将臂121推回到它的初始位置。一旦臂121与该向内的凸轮表面接合,就将盒子20设置并保留在分析器100的外壳10中,并且弹簧122的偏置防止盒子20滑出分析器。

[0125] 应当理解,可将分析器100中装弹簧的臂121以及盒子20上的凹口 230配置为检测和设置分析器中的盒子20。如下所述,还应当认识到,这种配置有助于向用户指示盒子20被正确地设置在分析器中并准备好分析和处理。在进行分析之后,用户可以通过将盒子20推

出开口120,将盒子20从分析器100去除。用户可以施加克服弹簧122的偏置的力和/或分析器100可以配置解锁结构(未示出),将臂121移入它的第二位置,使得它不再与盒子20上的凹口230接触。

[0126] 在一个实施例中,电子位置开关指示臂121上的滚轮124何时被推入它的第二位置(例如,当盒子20被插入分析器时)。电子位置开关也可以指示滚轮何时朝/向它的初始位置返回(例如,或者当分析器中没有盒子时,或者当盒子被完全插入分析器并且滚轮接合在凹口230中时)。可将另一个位置开关配置为指示何时将盒子完全插入并正确地设置在分析器100中。因此,开关可用于向用户指示盒子20被正确地设置在分析器中。各种这些盒子传感器410在图16所示的示意图中示出,下面更详细地讨论。

[0127] 很多机械和机电技术可用于可靠地装卸盒子。例如,碟盘(例如在CD播放器中找到的碟盘)可以夹持盒子并滑动出入分析器。可以通过手或者通过马达来实现这种滑动(例如,直接驱动碟盘或者利用滑轮)。装卸盒子的另一个示例包括使用与盒子实体接触的机动单元。例如,机动单元可通过摩擦盒子的一个或多个侧面和/或顶部和/或底部与盒子配合。在一些情况下,该单元可通过在盒子一侧制造的齿轮与盒子配合。

[0128] 此外,图10示出可以被配置为向盒子20中的通道206(以及通道207,如果其通过流体方式连接到206)施加压力、以移动样本通过通道的流体流动源40的一部分。图15也示出流体流动源40。在一个示意性实施例中,流体流动源40是真空系统并包括真空源或泵42、可通过真空调节器46分离的两个真空贮存器44、45以及歧管48,歧管48提供真空贮存器与盒子20之间的流体连接。此外,歧管48包括与盒子上一个或多个端口连接的一个或多个流体连接。例如,歧管可提供端口213与阀门(例如螺线管阀门)之间的流体连接。在某些实施例中,打开和关闭该阀门可以控制空气从哪里进入盒子,因此充当通气阀门。

[0129] 如上所述,在一个实施例中,真空源42是泵,例如螺线管操作的隔膜泵。在其他实施例中,可以通过其他类型的泵或流体流动源的使用来驱动/控制流体流动。例如,在一个实施例中,通过沿朝外的方向推动注射器柱塞,可以用注射泵产生真空。在其他实施例中,在盒子的一个或多个入口施加正压力,以提供流体流动源。

[0130] 在一些实施例中,当在盒子的入口与出口之间施加基本上恒定的非零压降(即, ΔP)时,流体流动发生。在一组实施例中,当在盒子的入口与出口之间施加基本上恒定的非零压降(即, ΔP)时,进行全部分析。例如,通过在入口施加正压力,或者在出口施加较低的压力(例如,真空),可以获得基本上恒定的非零压降。在一些情况下,当流体流动主要不是通过毛细管力发生和/或在不使用致动阀门的情况下(例如,在不改变盒子的流体路径的通道的横截面面积的情况下),获得基本上恒定的非零压降。在一些实施例中,在盒子中进行的基本上全部分析期间,例如,分别在测量区域的入口(可以连接到流体连接器)与测量区域的出口下游(例如,液体容纳区域的出口下游)之间,可以出现基本上恒定的非零压降。

[0131] 在一个实施例中,将真空源配置为向通道施加压力到大约-60kPa(大约2/3的大气压)。在其他实施例中,将真空源配置为向通道施加压力到大约-30kPa。在某些实施例中,将真空源配置为向通道施加压力例如到100kPa与-70kPa之间、-70kPa与-50kPa之间、-50kPa与-20kPa之间或者-20kPa与-1kPa之间。

[0132] 如上所述,在一个实施例中,可提供两个真空贮存器44、45。可将泵打开,使得向第一贮存器施加压力到大约-60kPa。设置在贮存器44与45之间的调节器46可保证只向第二

贮存器45施加压力到不同的压力,例如大约-30kPa。该调节器可将贮存器45的压力保持在-30kPa(或者保持在另一个适当的压力),只要另一个贮存器44保持在一定的压力范围,例如-60kPa与-30kPa之间。压力传感器可以监测每个贮存器44、45中的压力。如果第一贮存器44中的压力达到设定点(例如大约-40kPa),就可以开动泵,以降低第一贮存器44中的压力。可将第二贮存器45配置为检测整个真空系统40中的任何泄漏。如图15所示,真空系统40可包括耦接到贮存器44、45的过滤器58。螺线管阀门59可充当通过歧管连接到端口213的通气阀门。

[0133] 一旦将盒子20设置在分析器100中,就可以将流体流动源40连接到盒子20,以保证流体密封连接。如上所述,盒子20可包括端口219,端口219被配置为将通道206与流体流动源40连接,并且如果通道207通过流体方式连接到通道206,则将通道207与流体流动源40连接。如图14所示,在一个实施例中,将密封件或者O形环52设置在端口219周围,并将线性螺线管50设置在O形环52上方,以相对于盒体200压住和密封O形环。如图14所示,可将歧管适配器54设置在线性螺线管50与歧管48之间,并将被动复位弹簧56设置在歧管48周围,以在螺线管没有充电时推动歧管远离盒体200。在一个实施例中,盒子20上的多个端口可以与歧管48接口。例如,如图9A示出的示例性实施例所示,除了端口219之外,还可以有两个通气口215和一个混合端口213。每个端口与歧管之间的接口可以是独立的(例如,在歧管内部可以没有流体连接)。

[0134] 在一个实施例中,当启动流体流动源40时,可以向盒子20中的通道206、207施加压力(例如到大约-30kPa),这可以向出口驱动通道中的流体(流体样本和试剂两者)。在包括通气口215和混合端口213的实施例中,通过歧管48连接到端口213的通气阀门59可以先打开,使得混合端口213下游的全部试剂向出口移动,但是不会导致混合端口213上游的试剂移动。一旦通气阀门关闭,混合端口213上游的试剂就可以向混合端口移动,然后向出口移动。例如,可将流体连续地存储在混合端口上游的通道中,并且在关闭沿着通道设置的通气阀门之后,流体会依次向通道出口流动。在一些情况下,可以将流体存储在分开且交叉的通道中,并且在关闭通气阀门之后,流体会一起流向交叉点。这组实施例例如可用于当流体一起流动时可控制地混合它们。传送的计时以及传送的流体的体积例如可通过通气阀门开动的计时来控制。

[0135] 优选地,可以在不压缩通气阀门进行操作的微流体通道的横截面的情况下操作通气阀门,如同现有技术中某些阀门会出现的情况。这种操作模式对于防止阀门的泄漏是有效的。此外,因为可以使用通气阀门,所以这里所述的一些系统和方法不需要使用某些内部阀门,例如由于内部阀门的价格高、制造复杂、易损坏、与混合的气体和液体系统的有限相容性、和/或在微流体系统中的不可靠性,使得内部阀门会有问题。

[0136] 应当理解,虽然描述了通气阀门,但是这里所述的系统和方法也可以使用其他类型的阀门机构。可以在操作上与阀门相关联的阀门机构的非限制性示例包括隔膜阀、球阀、闸门阀、蝶形阀、球心阀、针形阀、夹管阀、提升阀或夹管阀。可通过任何适当的方式开动阀门机构、包括螺线管、马达,通过手、通过电子开动或者通过水压/风压。

[0137] 如上所述,盒子20中的全部液体(样本和试剂)都可以移动到液体容纳区域中,液体容纳区域可包括吸收性材料217。在一个实施例中,吸收性材料只吸收液体,因此气体可以通过出口流出盒子。

[0138] 可以使用各种确定(例如,测量、定量、检测和限制)技术,来例如分析样本成分或者与这里所述的微流体系统或盒子相关联的其他成分或条件。确定技术可包括基于光学技术,例如光透射、光吸收、光散射、光反射以及视觉技术。确定技术也可包括发光技术,例如光致发光(例如荧光)、化学发光、生物发光和/或电化学发光。在其他实施例中,确定技术可测量传导率或电阻。因此,可将分析器配置为包括这些和其他适当的检测系统。

[0139] 不同的光学检测技术为确定反应(例如化验)结果提供多种选择。在一些实施例中,透射率或吸收率的测量结果意味着可以通过与光从光源发出的波长相同的波长来检测光。虽然光源可以是以单一波长发光的窄带源,但是它也可以是在一个波长范围内发光的宽谱源,因为很多不透明材料能够有效地阻挡宽范围的波长。在一些实施例中,可以用最少的光学装置(例如,简化的光学检测器)来操作系统。例如,确定装置可以不需要光电倍增器,可以不需要波长选择器(例如光栅、棱镜或过滤器),可以不需要指引或聚焦光线的装置(例如聚焦器),或者可以不需要放大光学器件(例如,透镜)。取消或减少这些部件可以获得更便宜、更耐用的装置。

[0140] 图10至图14示出可设置在分析器100的外壳10中的示例性光学系统80。如这些实施例示例性示出,光学系统80至少包括第一光源82以及与第一光源分开的检测器84。可将第一光源82配置为当盒子插入分析器100时,使光线通过盒子20的第一测量区域。可将第一检测器84设置为与第一光源82相对,以检测经过盒子20的第一测量区域的光量。如图 11和图12示意性示出,在一个实施例中,光学系统包括10个光源和10 个检测器。应当理解,在其他实施例中,光源和检测器的数量可以变化,因为本发明不限于此。如上所述,盒子20可以包括多个测量区域209,并且盒子20可以设置在分析器中,使得每个测量区域209对准光源以及对应的检测器。在一些实施例中,光源包括光学孔径83(图11),光学孔径83可帮助将光线从光源指引到盒子的测量区域中的特定区域。

[0141] 在一个实施例中,光源是发光二极管(LED)或者激光二极管。例如,可以使用发射654nm光的InGaAlP红色半导体激光二极管。也可以使用其他光源。如图14示意性示出,可将光源设置在巢(nest)或外壳90中。巢或外壳90可包括窄孔或细管92,可帮助校准光线。如图所示,可将光源设置在盒子20插入分析器的位置上方,使得光源在盒子20的上表面向下发光。光源相对于盒子的其他适当配置也可以。

[0142] 应当理解,光源的波长可以变化,因为本发明不限于此。例如,在一个实施例中,光源的波长大约是670nm,而在另一个实施例中,光源的波长大约是650nm。应当理解,在一个实施例中,每个光源的波长可以不同,因此盒子的每个测量区域209接收不同的光波长。在一个特定实施例中,当测量红细胞压积或血红蛋白时,可将大约590nm与大约805nm之间的等吸收波长(isobestic wavelength)范围用于测量区域中的至少一个。

[0143] 如上所述,可将检测器84与光源82分开并设置在光源下方,以检测通过盒子的光量。在一个实施例中,一个或多个检测器是光电检测器(例如,光电二极管)。在某些实施例中,光电检测器可以是能够检测光源发出的光线的透射率的任何适当装置。光电检测器的一种类型是包括在 700nm具有峰值灵敏度的光电二极管、放大器和电压调节器的光学集成电路(IC)。如图14所示,可将检测器设置在巢或外壳94中,巢或外壳94 可包括窄孔或细管96,以保证检测器84只测量来自测量区域209中心的光线。如下更详细所述,如果光源是脉冲调制,则光电检测器可包括滤波器,以消除并非选择频率的光线的影响。当同时检测到多

个邻近信号时,可以在充分不同于它的邻近光源的频率的频率下调节用于每个测量区域(例如,检测区域)的光源。在这种配置中,可(例如,使用软件)将每个检测器配置针对它所属的光源进行选择,从而避免干涉来自邻近光学配对的光线。

[0144] 如同这里所述,盒子可包括测量区域,测量区域包括弯曲通道,弯曲通道被配置和布置为对准检测器,因此在对准时,检测器可以测量通过弯曲通道的多于一个的相邻片段的单个信号。在一些实施例中,检测器能够检测弯曲通道的至少一部分区域中的并通过弯曲通道的一个以上片段的信号,因此从弯曲通道的第一片段测量的第一部分信号类似于从弯曲通道的第二片段测量的第二部分信号。在这些实施例中,因为信号被表示为弯曲通道的多于一个的片段的一部分,所以不需要检测器与测量区域之间的精确对准。

[0145] 检测器在测量区域(例如,弯曲区域)上不需要精确的定位是一个优点,因为不需要诸如显微镜、透镜和对准级这样的外部(并且有可能昂贵)的装备(虽然在某些实施例中可以使用它们)。相反,可通过不一定需要用户主动或者单独的对准步骤的低成本方法来进行对准。例如,在一个实施例中,可将包括弯曲区域的盒子放在这里所述的分析器的槽中(例如,放在与盒子有相同或相似形状的腔室中),并且可以自动将测量区域放置在检测器的光束中。例如由于盒子相对于盒子的变化、盒子在槽中的准确位置以及盒子的正常使用所致的对不准的可能原因相比于测量区域的尺寸可以忽略。结果,弯曲区域可以保持在光束中,并且不会由于这些变化而中断检测。

[0146] 检测器可以检测全部或部分测量区域(例如,包括弯曲区域)中的信号。换言之,可将不同量的弯曲区域用作光学检测路径。例如,检测器可以检测至少15%的测量区域、至少20%的测量区域、至少25%的测量区域、至少50%的测量区域或者至少75%的测量区域(但是少于测量区域的100%)中的信号。其中将测量区域用作光学检测路径的区域例如也取决于制造通道的材料的不透明性(例如,通道的全部或者一部分是否透明)、可覆盖一部分通道的不透明材料的量(例如,经由保护盖的使用)和/或检测器以及测量区域的尺寸。

[0147] 在一个实施例中,盒子中进行的反应产生的信号在整个测量区域(例如,在整个弯曲通道区域上)是同性质的。也就是说,测量区域(例如,弯曲通道区域)可允许在进行化学和/或生物学反应时(以及例如在通过检测器检测时)该区域中产生和/或检测单个同性质信号。在弯曲通道区域中进行反应之前,弯曲通道例如可包括待检测/确定的单个种类(以及种类的浓度)。可将该种类吸收到弯曲通道的表面。在另一个实施例中,信号可以只在弯曲区域部分上同性质,并且一个或多个检测器可以检测每个部分中的不同信号。在某些示例中,可将一个以上测量区域串行连接,并将每个测量区域用于检测/确定不同的种类。应当理解,虽然描述了弯曲区域,但是也可以使用不包括弯曲区域的测量区域。

[0148] 申请人已经认识到通过盒子的测量区域的光传输量可用于不仅确定关于样本的信息,而且确定关于盒子的流体系统中出现的特定处理的信息(例如,试剂的混合、流率等等)。在一些情况下,通过区域的光的测量可用作控制系统中流体流动的反馈。在某些实施例中,可以确定质量控制或者盒子操作中的异常。例如,从测量区域到控制系统的反馈可用于确定微流体系统中已经出现的异常,并且控制系统可以向一个或多个组件发送信号,以使得系统的全部或部分关闭。因此,使用这里所述的系统和方法可以控制微流体系统中正在进行的处理的质量。

[0149] 应当认识到,清液(例如水)可允许大量光线从光源82通过测量区域209传输到检

测器84。与有清液时相比,测量区域209中的空气可以导致较少的光线传输通过测量区域209,因为更多的光线可能在通道中散射。当血液样本在测量区域209中时,由于光线被血液细胞散射并且还由于吸收,所以明显更少的光量可以通过检测器84。在一个实施例中,银与结合到测量区域中表面的样本成分相关联,并且当银在测量区域209中堆积时,越来越少的光线传输通过测量区域209。

[0150] 已经认识到测量在每个检测器84检测的光量使得用户能够确定在特定的时间点有哪种试剂在特定的测量区域209中。此外已经认识到,通过测量每个检测器84检测到的光量,就可以测量每个测量区域209中沉积的银量。这个量可以对应于反应期间捕获的分析物的量,因此这样可以提供样本中分析物的浓度的测量。

[0151] 如上所述,申请人已经认识到光学系统80可用于各种质量控制原因。首先,样本到达测量区域(其中,光学系统检测通过测量区域的光)所花的时间可以用于确定系统中是否有泄漏或阻塞。此外,当期望样本有一定的体积(例如大约10微升)时,有关联于样本通过通道和测量区域的期望流动时间。如果样本不在期望流动时间范围内,其可以指示没有足够样本进行分析和/或错误类型的样本被装入分析器。附加地,可基于样本的类型(例如,血浆、血液、尿液等等)确定结果的期望范围,并且如果样本不在期望范围内,就可以指示错误。

[0152] 在一个实施例中,光学系统80包括多个光源82、86和多个对应的检测器84、88。如图11至图13示意性所示,在一个实施例中,第一光源82与第二光源86相邻,其中第一光源82被配置为使光线通过盒子20的第一测量区域,第二光源被配置为使光线通过盒子20的第二测量区域。在一个实施例中,光源被配置为使得除非关闭第一光源82,否则不启动第二光源86。申请人已经认识到,来自一个光源的一些光线可以扩散到相邻的检测器,并且可以影响在相邻检测器检测到的光量。在一组实施例中,如果相邻光源在第一光源启动的同时启动,则两个检测器84、88同时测量通过盒子的第一测量区域和第二测量区域的光量,这会导致不正确的测量结果。

[0153] 因此,在一组实施例中,多个光源被配置为连续地、一次只启动一个光源。因此用于启动的光源的对应检测器只检测通过对应测量区域209的光量。在一个特定实施例中,光源被配置为分别启动短的时间周期(例如,至少是大约500、250、100或者50微秒,或者在一些实施例中,少于或等于大约500、250、100或者50微秒),并且相邻光源被配置为启动类似的时间范围。持续100微秒的启动对应于10KHz的速度。在一个实施例中,将多个模数转换器用于驱动光线并且每500、250、100或者50微秒测量在每个对应的检测器检测的光量。通过这种方式驱动光线可以帮助防止零散光线通过一个测量区域、从而改变通过相邻测量区域的检测到的光量。

[0154] 虽然可能有一些与通过上述方式驱动光源相关联的好处,但是应当认识到本发明不限于此,并且其他布置也可以,例如可以同时启动多个光源。例如,在一个实施例中,可以基本上同时驱动不直接相邻的光源。

[0155] 参照图17,在一个实施例中,分析器100包括设置在外壳101中的温度调节系统,其可以被配置为调节分析器中的温度。对于某些样本分析,可能需要在一定的温度范围内保持样本。例如,在一个实施例中,希望将分析器100中的温度保持在大约37℃。因此,在一个实施例中,温度调节系统包括被配置为加热盒子20的加热器140。在一个实施例中,加热器

140是电阻加热器,电阻加热器可设置在分析器100中放置盒子20的位置的下侧。在一个实施例中,温度调节系统还包括电热调节器142和控制器电路,电热调节器142用于测量盒子20的温度,控制器电路可以被设置为控制温度。

[0156] 在一个实施例中,如果需要的话,分析器中空气的被动流动可用于冷却分析器中的空气。可将风扇(未示出)选择性地设置在分析器100中,以降低分析器100中的温度。在一些实施例中,温度调节系统可包括位于分析器中帕尔贴热电加热器和/或冷却器。

[0157] 在某些实施例中,使用包括一个或多个标识符的识别系统,识别系统与一个或多个与盒子和/或分析器相关的组件或材料相关联。如下更详细所述,“标识符”本身可以使用关于包括标识符的组件的信息(即,例如利用信息承载、存储、产生或输送装置(例如射频识别(RFID)标签或条形码)的承载或包含信息)“编码”,“标识符”本身也可以不用关于组件的信息编码,而是只与例如可以包含在计算机上的数据库或者计算机可读介质上的数据库中的信息(例如,关于用户的信息和/或关于待分析的样本的信息)相关联。在后一种示例中,这种标识符的检测可以触发从数据库检索和使用关联信息。

[0158] 使用关于组件的信息“编码”的标识符不一定要用关于组件的全套信息编码。例如,在某些实施例中,标识符可以用仅仅足以实现盒子的唯一识别的信息(例如,关于序列号、部件号等等)编码,而关于盒子的附加信息(例如类型、使用(例如,化验的类型)、所有权、方位、位置、连接性、内容等等)可以远程存储,并且只与标识符相关联。

[0159] 关于盒子、材料或组件等等的“信息”或者与盒子、材料或组件等等“相关联的信息”是关于盒子的身份、定位或者方位,盒子的内容的材料或组件或身份、定位或者方位,材料或组件的信息,并且可以附加地包括关于盒子的性质、状态或成分,材料,组件或内容的信息。关于盒子、材料或组件或者其内容的“信息”或者与盒子、材料或组件或者其内容“相关联”的信息可包括识别盒子、材料或组件或者其内容并将盒子、材料或组件或者其内容与其他相区别的信息。例如,关于盒子、材料或组件或者其内容的“信息”或者与盒子、材料或组件或者其内容“相关联”的信息可以指表示盒子、材料或组件或者其内容的类型或者它们是什么,它们被放置在哪里或者应当放置在哪里,怎样设置它们或者应当怎样设置它们,盒子、材料或组件或者其内容的功能或目的,盒子、材料或组件或者其内容怎样与系统的其他组件连接,批号、起源、校准信息,终止日期,目的地,盒子、材料或组件或者其内容的制造商或所有权,盒子中要进行的分析/化验的类型的信息,关于是否已经使用/分析盒子的信息,等等。

[0160] 在一组实施例中,标识符与这里所述的盒子和/或分析器相关联。通常,如同这里使用的,术语“标识符”表示能够提供关于盒子和/或分析器(的信息(例如,包括盒子和/或分析器或者其组件的身份、方位或位置/定位的一个或多个的信息)的项目(标识符通过该信息与盒子和/或分析器相关联或者安装在其中),或者能够被识别或检测的项目,并且识别或检测事件与关于标识符相关联的盒子和/或分析器的信息相关联。本发明的环境中可以使用的标识符的非限制性示例尤其包括射频识别(RFID)标签、条形码、序列号、彩色标签、荧光或光学标签(例如,使用量子点)、化学化合物、射频标签、磁性标签。

[0161] 在一个实施例中,如图16示意性示出,分析器100包括设置在外壳中的识别读取器60,识别读取器60被配置为读取关于盒子20的信息。任何适当的识别读取器都可用于从标识符读取信息。识别读取器的非限制性示例尤其包括RFID读取器、条形码扫描器、化学检测

器、相机、射频检测器、磁场或电场检测器。检测/读取的方法以及识别检测器的适当类型取决于使用的特定标识符,并且可包括例如光学成像、荧光激励和检测、质谱分析、核磁共振、定序、杂化、电泳、光谱技术、显微技术等等。在一些实施例中,可将识别读取器安装或者预先嵌入特殊位置(例如,在盒子和/或分析器上面或其中)。

[0162] 在一个实施例中,识别读取器60是被配置为读取与盒子20相关联的RFID标识符的RFID读取器。例如,如图2示意性示出,在一个实施例中,分析器100包括被配置为从插入分析器100的盒子20读取信息的RFID模块和天线。在另一个实施例中,识别读取器60是被配置为读取与盒子20 相关联的条形码的条形码读取器。一旦将盒子20插入分析器100,识别读取器60就可以从盒子20读取信息。盒子上的标识符可包括一种或多种类型的信息,例如盒子类型、要进行的分析/化验的类型、批号、关于盒子是否已经被使用/分析的信息以及这里所述的其他信息。读取器60也可以被配置为读取通过一组盒子提供的信息,例如在盒子的包装盒中,例如但不限于校准信息、终止日期以及该批次特有的任何附加信息。可以选择性地向用户显示识别的信息,以例如确认正确的盒子和/或化验的类型正在被执行。

[0163] 在一些情况下,可经由通信路径将识别读取器与控制系统集成。识别读取器与控制系统之间的通信可以沿着实体线路网络出现或者可以通过无线方式传输。在一个实施例中,当指示盒子被适当地连接或者插入特定类型的分析器时,可将控制系统编程为识别特殊的标识符(例如,与关于盒子类型、制造商、要进行的化验等等的信息相关联的盒子的标识符)。

[0164] 在一个实施例中,盒子的标识符与数据库中包含的关于系统或盒子为了特定目的、用户或产品的使用的预定或者编程信息相关联,或者与特定反应条件、样本类型、试剂、用户等等相关联。如果检测到错误的匹配,或者标识符已经无效,就可以停止处理,或者使得系统不可操作,直到已经通知用户,或者当用户确认时。

[0165] 在一些实施例中,来自标识符或者与标识符相关联的信息例如可以存储在计算机存储器中或者存储在计算机可读介质上,用于以后的参考以及记录保持。例如,某些控制系统可以采用来自标识符或者与标识符相关联的信息,以识别在特定分析中使用了哪些组件(例如,盒子)或者盒子的类型、日期、时间以及使用的持续时间、使用的条件等等。例如可以使用这些信息来确定是否应当清除或者替换分析器的一个或多个组件。选择性地,控制系统或者任何其他适当的系统可以根据收集的信息产生报告,包括通过标识符编码的信息或者与标识符相关联的信息,其可用于提供符合调整标准的证据或者质量控制的证明。

[0166] 关于标识符编码的信息或者与标识符相关联的信息例如也可以用于确定与标识符相关联的组件(例如,盒子)是真实的还是假冒的。在一些实施例中,确定有假冒组件导致系统停工。在一个示例中,标识符可以包含唯一的身份代码。在这个示例中,如果检测到不相关或者不匹配的身份代码(或者没有身份代码),过程控制软件或者分析器不会允许系统启动(例如,可以使系统失能)。

[0167] 在某些实施例中,从标识符获得的信息或者与标识符相关联的信息可用于证明盒子和/或分析器所售予的消费者的身份或者为其进行生物、化学或药物处理的消费者的身份。在一些情况下,从标识符获得的信息或者与标识符相关联的信息被用作收集数据的处理的一部分,用于系统的故障检修。尤其标识符也可以包含例如分批作业历史、组装处理和仪器装设系统图(P和ID(process and instrumentation diagrams))、故障检修历史这样

的信息,或者与其相关联。在一些情况下,系统的故障检修可经由远程访问来完成,或者包括诊断软件的使用。

[0168] 在一个实施例中,分析器100包括用户接口200,可将用户接口200 设置在外壳101中并配置用于用户向样本分析器100输入信息。在一个实施例中,用户接口200是触摸屏,其在图1B以及图16至图21中示出。

[0169] 如图16至图21所示,触摸屏可以引导用户对分析器100的操作,提供文本和/或图形指令用于分析器100的使用。图17示出在样本分析处理开始时用于触摸屏用户接口200的图形的一个示例。图18示出用于引导用户将盒子20插入分析器100的触摸屏用户接口200的图形的一个示例。图19示出用于引导用户将病人的姓名或者其他病人识别源/号码输入分析器100的触摸屏用户接口200的图形的一个示例。应当理解,可将诸如姓名、生日和/或病人的ID号码这样的病人信息输入触摸屏用户接口,以识别病人。图20示出在分析样本时用于触摸屏用户接口200的图形的一个示例。如图所示,触摸屏可以指示完成样本分析的剩余时间量。最后,图21示出用于连同病人的姓名或者其他识别信息一起显示样本分析结果的触摸屏用户接口200的图形的一个示例。

[0170] 在另一个实施例中,可以通过不同方式配置用户接口,例如通过LCD 显示器和单按钮滚动菜单。在另一个实施例中,用户接口可以简单地包括启动分析器的启动按钮。在其他实施例中,可将来自单独的独立装置(例如智能电话或者移动计算机)的用户接口用于与分析器接口。

[0171] 可以通过各种方式使用上述分析器100来处理和分析放在分析器中的样本。在一个特定实施例中,一旦被配置为与盒子接口的机械组件121 指示盒子20被正确地装入分析器301,身份读取器60就读取和识别与盒子20相关联的信息。分析器100可以被配置为将该信息与控制系统中存储的数据进行比较,以保证它具有用于该特定样本的校准信息。在分析器没有正确校准信息的情况下,分析器可以向用户输出请求,以上传需要的特殊信息。此外可将分析器配置为检查与盒子相关联的终止日期信息,如果已经过了终止日期,就取消分析。

[0172] 在一个实施例中,一旦分析器100已经确定可以分析盒子20,就可以将诸如真空歧管48这样的流体流动源配置为接触盒子20,以保证真空端口219和通气口215周围的气密式密封。在一个实施例中,光学系统 80可以进行初始测量,以获得参考读数。可以通过启动和关闭的光源82、86两者来获得这些参考读数。

[0173] 为了开始样本的移动,可以启动真空系统40,真空系统40可以迅速改变通道206、207中的压力(例如,减少到大约-30kPa)。通道中压力的这种减少可以将样本推进到通道206中并通过每个测量区域209A-209D(参见图8)。在样本到达最终测量区域209D之后,样本可以继续流入液体容纳区域217。

[0174] 在一个特定实施例中,将微流体样本分析器100用于测量血液样本中前列腺特异抗原(PSA)的水平。在该实施例中,可以用四个测量区域 209A-209D分析样本。例如,在第一测量区域中,可以用阻塞蛋白质(例如牛血清白蛋白)将通道壁阻塞,因此血液样本中没有或者几乎没有蛋白质粘附在测量区域209的壁(除了可能有些可以洗掉的非特定结合之外)。该第一测量区域可以充当负控制。

[0175] 在第二测量区域209中,可以用预定的大量前列腺特异抗原(PSA) 涂覆通道206的

壁,以充当高或正控制。当血液样本通过第二测量区域 209时,血液中没有或者几乎没有PSA蛋白质与通道壁结合。样本中的金配对信号抗体可以从流体连接器管道222的内部溶解,也可以从任何其他适当的位置流动。这些抗体不一定与样本中的PSA结合,并且因此它们可以与通道壁上的PSA结合,以充当高或正控制。

[0176] 在第三测量区域209中,可以用预定的少量PSA涂覆通道206的壁,以充当低控制。当血液样本流动通过该测量区域209时,样本中没有PSA 蛋白质与通道壁结合。样本中的金配对信号抗体可以从流体连接器管道 222的内部溶解(不与样本中的PSA结合),也可以从任何其他适当的位置流动,并且可以与通道壁上的PSA结合,以充当低控制。

[0177] 在第四测量区域209中,可以用捕获抗体(一种抗PSA抗体)涂覆通道206的壁,捕获抗体与PSA蛋白质上与金配对信号抗体不同的表位结合。当血液样本流动通过第四测量区域时,血液样本中的PSA蛋白质可以以与血液中的这些蛋白质的浓度成比例的方式与抗PSA抗体结合。因此,在一个实施例中,前面三个测量区域209可以充当控制,而第四个测量区域209实际上可以测试样本。在其他实施例中,可以提供不同数量的测量区域,并且分析可以选择性地包括一个以上实际上测试样本的测量区域。

[0178] 在一些示例中,来自分析样本的区域(例如,上述第四测量区域)的测量结果不仅可用于确定样本中分析物的浓度,而且可以用作控制。例如,在放大的早期阶段可以建立阈值测量结果。高于该值(或者低于该值)的测量结果可以指示分析物的浓度在化验的期望范围之外。这种技术例如可用于识别在分析期间是否发生了高剂量钩状效应,即,当很高浓度的分析物给出虚假的低读数时。

[0179] 在其他实施例中,可以提供不同数量的测量区域,并且分析可以选择性地包括一个以上实际上测试样本的测量区域。附加的测量区域可用于测量附加的分析物,因此系统可以对单个样本同时进行多重化验。

[0180] 在一个特定实施例中,10微升血液样本流动通过四个测量区域209 大约要8分钟。当通道206中的压力大约是-30kPa时可以计算该分析的启动。在这个时间里,光学系统80对于每个测量区域测量光传输量,并且在一个实施例中,可大约每0.1秒将该数据传输到控制系统。使用参考值,可以利用以下公式转换这些测量结果:

[0181]
$$\text{透射率} = (1 - I_d) / (1 - I_r - I_d) \quad (1)$$

[0182] 其中:

[0183] I = 给定时间点通过测量区域的透射光的强度

[0184] I_d = 光源关闭时通过测量区域的透射光的强度

[0185] I_r = 参考强度(即,光源启动时或者当通道中只有空气时在分析开始之前测量区域的透射光的强度)

[0186] 以及

[0187]
$$\text{光密度} = -\log(\text{透射率}) \quad (2)$$

[0188] 因此,使用这些公式,可以计算测量区域209中的光密度。

[0189] 如同这里所述,可以使用各种方法控制盒子中的流体流动,包括泵、真空装置、阀门以及与分析器相关联的其他组件的使用。在一些情况下,也可以至少部分地通过盒子中的一个或多个组件进行流体控制,例如通过使用盒子中设置的阀门,或者通过盒子的特殊流体和通道配置的使用。在一组实施例中,至少部分地基于通道几何形状的影响以及盒子

内部一种或多种流体(可以被存储)的粘性,可以实现流体流动的控制。

[0190] 一种方法包括在包括流动压缩区域和非压缩区域的通道中使低粘性流体柱和高粘性流体柱流动。在一个实施例中,低粘性流体在通道中以第一流率流动,并且流率基本上不受流动压缩区域中流动的流体的影响。当高粘性流体从非压缩区域流向流动压缩区域时,流体的流率基本上降低,因为在一些系统中,流率受系统的最小横截面区域(例如,流动压缩区域)中流动的最高粘性流体影响。这样导致低粘性流体以相比原始流率更慢的第二流率流动,例如以与高粘性流体在流动压缩区域中流动的速度相同的速度流动。

[0191] 例如,一种控制流体流动的方法可涉及在微流体系统中使第一流体从第一通道部分流向第二通道部分,其中通过第一通道部分限定的流体路径相比通过第二通道部分限定的流体路径的横截面面积具有更大的横截面面积,并且在微流体系统的第三通道部分中流动第二流体,第三通道部分与第一通道部分以及第二通道部分流体连通,其中第一流体的粘性不同于第二流体的粘性,并且其中第一流体和第二流体实质上不能压缩。在不停止第一流体或第二流体的情况下,相比于没有使第一流体从第一通道部分流向第二通道部分,作为第一流体从第一通道部分流向第二通道部分的结果,在微流体系统中第一流体和第二流体的体积流率可以下降一个至少为3、至少为10、至少为20、至少为30、至少为40或者至少为50的因子。当第一流体和第二流体以更低的流率流动时,涉及第一流体或者第二流体的成分的化学和/或生物学相互作用可以在与通道部分流体连通的第一测量区域发生。

[0192] 因此,通过将微流体系统设计为流动压缩区域位于特定位置,并且通过选择适当的流体粘性,可以在系统中的不同位置使流体加速或减速,而不需要使用阀门和/或不需要外部控制。此外,可以选择通道部分的长度,以允许流体保留在系统的特定区域一定的时间周期。对于进行化学和/或生物化验以及其中试剂的计时很重要的其他应用,这样的系统特别有用。

[0193] 图16是示出根据一个实施例,控制系统305(参见图13)怎样在操作上与各种不同组件相关联的方框组合300。可以通过多种方式实现这里所述的控制系统,例如通过专用硬件或固件,利用使用微代码或软件编程的处理器进行上述功能或者前述的任何适当组合。控制系统可以控制单个分析的一个或多个操作(例如,用于生物、生物化学或者化学反应),或者多个(单独的或者互连的)分析的一个或多个操作。如图13示例性所示,可将控制系统305设置在分析器的外壳101中,并可将控制系统305配置为与识别读取器60、用户接口200、流体流动源40、光学系统80和/或温度调节系统通信,以分析盒子中的样本。

[0194] 在一个实施例中,控制系统包括至少两个处理器,包括控制并监测直接与盒子接口的全部子系统的实时处理器。在一个实施例中,该处理器以特定的时间间隔(例如,每0.1秒),与第二高等级的处理器通信,并指引分析器的操作(例如,确定什么时候启动分析样本和说明结果),第二高等级的处理器通过用户接口和/或通信子系统(如下所述)与用户通信。在一个实施例中,这两个处理器之间的通信通过串行通信总线发生。应当理解,在另一个实施例中,分析器可以只包括一个处理器,或者两个以上处理器,本发明不限于此。

[0195] 在一个实施例中,分析器能够与外设接口,并且例如可以包括用于连接一个或多个外部通信单元的端口。例如可经由USB通信来完成外部通信。例如,如同图16示例性所示,分析器可以向USB打印机400或者向计算机402输出样本分析的结果。附加地,可将通过实时处理器产生的数据流输出到计算机或者USB记忆棒404。在一些实施例中,计算机还能通过

USB连接直接控制分析器。此外,本发明不限于此,其他类型的通信选择也是可以的。例如,可通过处理器建立与分析器的以太网、蓝牙和/或 WI-FI通信406。

[0196] 可以利用计算机实现的控制系统来实现这里所述的计算方法、步骤、仿真、算法、系统和系统元件,例如下面所述的计算机实现的系统的各种实施例。这里所述的方法、步骤、系统和系统元件就它们的实现而言并不限于这里所述的任何特定的计算机系统,也可以使用很多其他不同的机器。

[0197] 计算机实现的控制系统可以是样本分析器的一部分,或者在操作上与样本分析器相关联地耦接,并且,在一些实施例中,将计算机实现的控制系统配置和/或编程为控制和调节样本分析器的操作参数,以及分析和计算值,如上所述。在一些实施例中,计算机实现的控制系统可以发送和接收参考信号,以设定和/或控制样本分析器的操作参数,并且可选地设置和/或控制其他系统设备的操作参数。在其他实施例中,计算机实现的控制系统可以与样本分析器分离和/或关于样本分析器远程设置,并且可以被配置为经由间接和/或便携器件,例如经由便携电子数据存储装置(例如磁盘),或者经由计算机网络上的通信(例如互联网或者局域网),从一个或多个远程样本分析器设备接收数据。

[0198] 计算机实现的控制系统可包括若干公知组件和电路,包括处理单元(即处理器)、存储器系统、输入输出装置和接口(例如互连机构)、以及其他组件,例如输送电路(例如,一个或多个总线)、视频和音频数据输入/输出(I/O)子系统、专用硬件以及其他组件和电路,如下更详细所述。此外,计算机系统可以是多处理器计算机系统,或者可包括通过计算机网络连接的多个计算机。

[0199] 计算机实现的控制系统可包括处理器,例如商用处理器,例如可以从 Intel得到的x86、赛扬和奔腾处理器系列的其中一种,来自AMD和Cyrix 类似的装置,可以从Motorola得到的680X0系列微处理器,以及来自IBM 的PowerPC微处理器。很多其他处理器也可以用,并且计算机系统不限于特定处理器。

[0200] 处理器通常执行称为操作系统的程序,WindowsNT、Windows 95或98、UNIX、Linux、DOS、VMS、MacOS和OS8是操作系统的示例,其控制其他计算机程序的执行并提供调度、调试、输入/输出控制、核算、编辑、存储器分配、数据管理和存储器管理、通信控制以及相关服务。处理器和操作系统共同限定以高级设计语言编写的应用程序所用于的计算机平台。计算机实现的控制系统不限于特定的计算机平台。

[0201] 计算机实现的控制系统可包括存储器系统,存储器系统通常包括计算机可读和可写的非易失性记录介质,磁盘、光盘、闪存和磁带是其示例。这样的记录介质可以是可移动的,例如软盘、读取/写入CD或记忆棒,也可以是固定式的,例如硬盘驱动器。

[0202] 这样的记录介质通常以二进制形式(即,用1和0的序列说明的形式)存储信号。盘(例如磁盘或光盘)有多个轨道,上面可以存储这些信号,通常以二进制形式,即,用1和0的序列说明的形式。这些信号可以限定微处理器要执行的软件程序(例如应用程序)或应用程序要处理的信息。

[0203] 计算机实现的控制系统的存储器系统也可以包括集成电路存储器元件,通常是易失性随机存取存储器,例如动态随机存取存储器(DRAM)或静态存储器(SRAM)。通常,在操作中,处理器使程序和数据从非易失性记录介质读取到集成电路存储器元件中,相比非易失性记录介质,集成电路存储器元件通常允许处理器对程序指令和数据更快的存取。

[0204] 处理器通常根据程序指令操纵集成电路存储器元件中的数据,在完成处理之后将操纵的数据复制到非易失性记录介质。公知各种机构用于管理非易失性记录介质与集成电路存储器元件之间的数据移动,并且实现关于图16的上述方法、步骤、系统和系统元件的计算机实现的控制系统不限于此。计算机实现的控制系统不限于特定存储器系统。

[0205] 上述这种存储器系统的至少一部分可用于存储一个或多个数据结构(例如,查找表)或上述方程式。例如,至少一部分非易失性记录介质可以存储包括一个或多个这种数据结构的至少一部分数据库。这种数据库可以是各种类型数据库的任何一种,例如,包括一个或多个平面文件数据结构的文件系统,其中将数据组织到用分隔符分离的数据单元中;关系数据库,其中将数据组织到以表格存储的数据单元中;面向对象数据库,其中将数据组织到作为对象存储的数据单元中;其他类型的数据库或者它们的任何组合。

[0206] 计算机实现的控制系统可包括视频和音频数据I/O子系统。子系统的音频部分可包括模数(A/D)转换器,其接收模拟音频信息并将其转换为数字信息。可以使用公知的压缩系统压缩数字信息,用于在硬盘上存储,在其他时间使用。I/O子系统的典型视频部分可包括视频图像压缩器/解压缩器,很多视频图像压缩器/解压缩器在现有技术中是公知的。这些压缩器/解压缩器将模拟视频信息转换为压缩的数字信息,反之亦然。压缩的数字信息可存储在硬盘上,用于以后使用。

[0207] 计算机实现的控制系统可包括一个或多个输出装置。示例性输出装置包括阴极射线管(CRT)显示器、液晶显示器(LCD)和其他视频输出装置,打印机、通信装置(例如调制解调器或网络接口)、存储装置(例如磁盘或磁带)以及音频输出装置(例如扬声器)。

[0208] 计算机实现的控制系统也可包括一个或多个输入装置。示例性输入装置包括键盘、键板、轨迹球、鼠标、笔和写字板、通信装置(例如如上所述的)以及数据输入装置(例如音频和视频捕获装置和传感器)。计算机实现的控制系统不限于这里所述的特定输入或输出装置。

[0209] 应当理解,计算机实现的控制系统的任何类型的一种或多种可用于实现这里所述的各种实施例。本发明的方案可通过软件、硬件或固件或者它们的任何组合来实现。计算机实现的控制系统可包括特别编程的专用硬件,例如专用集成电路(ASIC)。可将这些专用硬件配置为作为上述计算机实现的控制系统的一部分或者作为独立组件,实现上述方法、步骤、仿真、算法、系统和系统元件的一个或多个。

[0210] 计算机实现的控制系统及其组件可以使用各种适当的计算机编程语言的任何一种编程。这些语言可包括程序设计语言,例如C、Pascal、Fortran和BASIC,面向对象的语言,例如C++、Java和Eiffel,以及其他语言,例如脚本语言或者汇编语言。

[0211] 使用各种适当的编程语言的任何一种,可以实现方法、步骤、仿真、算法、系统和系统元件,包括可通过这种计算机系统执行的程序设计语言、面向对象的设计语言、其他语言及其组合。可将这些方法、步骤、仿真、算法、系统和系统元件实现为计算机程序的单独模块,也可以个别实现为单独的计算机程序。可以在单独的计算机上执行这些模块和程序。

[0212] 这些方法、步骤、仿真、算法、系统和系统元件可以个别地,或者组合地实现为计算机程序产品,计算机程序产品被有形地实施为计算机可读介质上的计算机可读信号,例如非易失性记录介质、集成电路存储器元件或者它们的组合。对于每个这样的方法、步骤、仿真、算法、系统或系统元件,这种计算机程序产品可包括在限定指令的计算机可读介质上有

形地实施的计算机可读信号,例如作为一个或多个程序的一部分,也就是作为计算机执行的结果,指令计算机进行方法、步骤、仿真、算法、系统或系统元件。

[0213] 应当理解,通过一个或多个上述特征可形成各种实施例。可以在任何适当的组合中采用上述方案和特征,因此本发明不限于此。此外应当理解,附图示出可以合并并在各种实施例中的各种组件和部件。为了简化起见,一些附图可以示出一个以上选择性部件或组件。但是,本发明不限于附图中公开的特定实施例。应当认识到,本发明涵盖可以只包括任何一个附图中示出的一部分组件的实施例,和/或也可以涵盖组合多个不同附图中示出的组件的实施例。

[0214] 示例

[0215] 以下示例是为了示出本发明的某些特征,而不是说明本发明的全部范围。

[0216] 示例1

[0217] 本示例描述盒子和分析器的使用,以通过非电镀方式将银沉积在与样本相关联的金颗粒上,来进行化验以检测样本中的PSA。图22包括本示例中使用的盒子的微流体系统500的示意图。该盒子具有与图3所示盒子20相似的形状。本示例中使用的微流体系统在2004年11月20日提交的发明名称为“化验装置和方法”的国际专利申请No. W02005/066613 (国际专利申请号No. PCT/US2004/043585) 中进行了一般性的描述。

[0218] 微流体系统包括测量区域510A-510D、废物保持区域512以及出口514。测量区域包括微流体通道,50微米深,120微米宽,总长度175mm。此外微流体系统包括微流体通道516以及通道分支518和520(分别具有入口519和521)。通道分支518和520是350微米深和500微米宽。通道516由子通道515形成,子通道515是350微米深和500微米宽,设置在盒子的两侧,通过直径约500微米的通孔517连接。虽然图22示出将试剂存储在盒子的单侧,但是在其他实施例中,可将试剂存储在盒子的两侧。通道516的总长度为390mm,而分支518和520每一个长360mm。将通道密封之前,将抗PSA抗体附接到测量区域510的片段中微流体系统的表面。

[0219] 在首次使用之前,用盒子中存储的液体试剂装入微流体系统。使用吸液管将一组7个洗涤柱523-529(水或缓冲剂,每个大约2微升)装入使用通孔的通道516的子通道515。通过空气柱将每个洗涤柱分离。使用吸液管,通过端口519将包含银盐溶液的流体528装入分支通道。通过端口521将包含还原溶液的流体530装入分支通道520。通过空气柱将图9A-图9F所示的每个液体与其他液体分离。通过能够容易地去除或穿破的粘合剂带子将端口514、519、521、536、539和540密封。因此,在首次使用之前将液体存储在微流体系统中。

[0220] 在首次使用时,由用户撕掉覆盖端口514、519、521、536、539和540的开口的带子,将这些端口解除密封。将包含用金胶体标注的冻干抗PSA抗体并且其中加入了10微升血液样本(522)的管道544连接到端口539和540。管道是具有图3所示形状和配置的流体连接器的一部分。这样产生了测量区域510与通道516之间的流体连接,而在首次使用之前,它们相互不连接并且没有流体连通。

[0221] 将包括微流体系统500的盒子插入分析器的开口(例如图10、图12和图17所示)。分析器的外壳包括设置在外壳中的被配置为与盒子上的凸轮表面接合的臂。臂至少部分地延伸到外壳中的开口中,因此当盒子插入开口时,将臂从开口推入第二位置,以使盒子进入开口。一旦臂与盒子的内部凸轮表面接合,盒子就被设置并保留在分析器的外壳中,并且弹簧的偏置防止盒子滑出分析器。分析器通过位置传感器感测盒子的插入。

[0222] 设置在分析器外壳中的识别读取器 (RFID读取器) 用于读取盒子上的RFID标签, 其包括批次识别信息。分析器使用该标识符来匹配分析器中存储的批次信息 (例如, 校准信息、盒子的终止日期、盒子是新的证明以及盒子中要进行的分析/化验的类型)。用户被提示使用触摸屏将关于 (从中获取样本的) 病人的信息输入分析器。用户核实关于盒子的信息之后, 控制系统开始分析。

[0223] 控制系统包括进行分析的程序指令。为了开始分析, 将信号发送到控制真空系统的电子装置, 真空系统是分析器的一部分并用于提供流体流动。通过螺线管将带有O形环的歧管压向盒子表面。歧管上的一个端口 (通过O形环) 密封于盒子的微流体系统的端口536。歧管上的该端口通过管道连接到向大气开放的简单螺线管阀门 (SMC V124A-6G-M5, 未示出)。歧管上的单独真空端口 (通过O形环) 密封于盒子的微流体系统的端口514。将大约-30kPa的真空应用于端口514。在整个分析中, 包括设置在端口 540与514之间的测量区域510的通道具有基本上恒定的非零压降, 大约 -30kPa。样本522沿着箭头538的方向流入每个测量区域510A-510D。当流体通过测量区域时, 样本522中的PSA蛋白质被固定在测量区域壁上的抗PSA抗体捕获, 如下更详细所述。样本花大约7-8分钟通过测量区域, 之后在废物保持区域512中被捕获。

[0224] 分析的开始也涉及向光学检测器发送信号的控制系统, 光学检测器被设置为与每个测量区域510相邻, 以开始检测。与测量区域相关联的每个检测器记录通过测量区域的通道的光线的透射率, 如图23中示出的曲线图所示。当样本通过每个测量区域时, 产生峰610A-610D。检测器测量的峰 (和谷) 是发送给控制系统的信号 (或者转换为信号), 控制系统将测量的信号与预先编程到控制系统的参考信号或值进行比较。控制系统包括预先编程的指令组, 用于至少部分地基于信号/值的比较结果向微流体系统提供反馈。

[0225] 在图22的装置500的第一测量区域510-A中, 在首次使用之前 (例如, 在将装置密封之前), 可以用阻塞蛋白质 (例如牛血清白蛋白) 将该测量区域的通道壁阻塞。血液样本中没有或者几乎没有蛋白质附接在测量区域510-A的壁 (除了可能有些可以洗掉的非特殊结合之外)。该第一测量区域充当负控制。

[0226] 在第二测量区域510-B中, 在首次使用之前 (例如, 在将装置密封之前), 可以用预定的大量前列腺特异抗原 (PSA) 涂覆该测量区域的通道壁, 以充当高或正控制。当血液样本通过第二测量区域510-B时, 血液中没有或者几乎没有PSA蛋白质与通道壁结合。样本中的金配对信号抗体不一定与样本中的PSA结合, 并且因此它们可以与通道壁上的PSA结合, 以充当高或正控制。

[0227] 在第三测量区域510-C中, 在首次使用之前 (例如, 在将装置密封之前), 可以用预定的少量PSA涂覆该测量区域的通道壁, 以充当低控制。当血液样本流动通过该测量区域时, 样本中没有或者几乎没有PSA蛋白质与通道壁结合。样本中的金配对信号抗体可以与通道壁上的PSA结合, 以充当低控制。

[0228] 在第四测量区域510-D中, 用捕获抗体 (一种抗PSA抗体) 涂覆该测量区域的通道壁, 捕获抗体与PSA蛋白质上与金配对信号抗体不同的表位结合。在首次使用之前 (例如, 在将装置密封之前) 将壁涂覆。在使用过程中当血液样本流动通过第四测量区域时, 血液样本中的PSA蛋白质可以通过与血液中的这些蛋白质的浓度成比例的方式与抗PSA抗体结合。因为样本包括PSA, 也包括连接到PSA的金配对抗PSA抗体, 所以测量区域壁上捕获的PSA形成

夹心免疫复合物。

[0229] 洗液523-529沿着箭头538的方向,跟随样本通过测量区域510流向废物保持区域512。当洗液通过测量区域时,它们洗掉剩余的未结合样本成分。每个洗涤柱清洗测量区域的通道,不断提供更完全的清洗。最后的洗液529(水)洗掉会与银盐反应的盐(例如,氯化物、磷酸盐、叠氮化物)。

[0230] 如图23示出的曲线图所示,当洗液流动通过测量区域时,与测量区域相关联的每个检测器测量峰和谷的图案620。谷对应于洗涤柱(洗涤柱是清液,因此提供最大的光透射率)。每个柱之间的峰代表清液的每个柱之间的空气。因为化验包括7个洗涤柱,所以在曲线图中有7个谷和7个峰。第一个谷622一般与其他谷624不一样深,这是因为第一洗涤柱经常捕捉留在通道中的血液细胞,因而不完全清澈。

[0231] 因为没有洗涤柱跟随,因此最后的空气峰628远长于前面的峰。当检测器检测该空气峰的长度时,将一个或多个信号发送到控制系统,控制系统将该峰的时间长度与具有特定长度的预设参考信号或输入值进行比较。如果测量的峰的时间长度相比于参考信号足够长,则控制系统向控制通气阀门536的电子装置发送信号,以启动阀门并开始流体528与530的混合。(注意,空气峰628的信号可以与指示以下任一个的信号组合:1) 峰的强度;2) 作为时间的函数的该峰的位置;和/或3) 指示具有特定强度的一组峰620已经过去一个或多个信号。通过这种方式,控制系统将空气峰 628与持续时间长的其他峰(例如来自样本的峰610)相区别,例如使用信号的图案。)

[0232] 为了开始混合,将通过歧管连接通气口536的螺线管关闭。因为真空装置保持工作,并且没有空气能够通过通气阀门536进入,所以空气通过端口519和521(端口519和521是打开的)进入装置。这样促使通气阀门536上游的两个存储通道中的两个流体528和530基本上同时向出口 514移动。这些试剂在通道的交叉点混合,形成具有大约 $1 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 的粘性的放大试剂(反应银溶液)。流体528与流体530的体积比大约是1:1。放大试剂连续通过下游存储通道、通过管道544、通过测量区域510,然后到达废物保持区域512。经过设定的时间量(12秒),分析器重新打开通气阀门,使得空气流动通过通气阀门536(不是通气口)。这样将一些试剂留在后面,在装置上的上游存储通道518和520中。这样还导致单个混合放大试剂柱。通气阀门关闭12秒导致大约50 μL 的放大柱。(除了简单的定时之外,触发通气阀门重新打开的另一种方式是当放大试剂首次进入测量区域时检测它。)

[0233] 因为混合放大试剂的稳定只持续几分钟(通常少于10分钟),所以在测量区域510中使用之前进行少于1分钟的混合。放大试剂是清液,因此当它进入测量区域时,光密度处于其最小值。当放大试剂经过测量区域时,银沉积在捕获的金颗粒上,增加胶体的尺寸,将信号放大。(如上所述,在测试测量区域中,金颗粒出现在低和高的正控制测量区域中,并且,到达样本中出现PSA的程度。)然后银可以沉积在已经沉积的银的上面,留下越来越多的银沉积在测量区域中。最后,沉积的银降低通过测量区域的光线的透射率。透射光的减少与沉积的银量成比例,并且与通道壁上捕获的金胶体量有关。在没有银沉积的测量区域中(例如,负控制,或者当样本不包含目标蛋白质(例如PSA)时的测试区域),光密度不增加(或者最小的增加)。在有显著银沉积的测量区域,增加的光密度的图案的斜率和最终水平会很高。分析器监测在放大期间测试区域中该光密度的图案,以确定样本中分析物的浓度。在测试的一种形式中,在放大的第一个3分钟里监测图案。每个测量区域中作为时间的函数的光

密度被记录,并在图 10中示出为曲线640、644、642和646。这些曲线分别对应于测量区域510-A、510-B、510-C和510-D中产生的信号。

[0234] 在3分钟的放大之后,分析器停止测试。没有更多光学测量结果被记录,并且歧管从装置脱离。测试结果显示在分析器屏幕上并传送给打印机、计算机或者用户选择的任何输出。用户可以将装置从分析器移除并丢弃。样本和化验中使用的所有试剂都保留在装置中。分析器准备好另一次测试。

[0235] 应当注意,当流体流动通过系统时,通道516和测量区域510中流体的流率的控制很重要。由于测量区域较小的横截面面积,这是控制系统中总的流率的瓶颈。当测量区域包含液体时,通道516中流体的线性流率大约是0.5mm/s。从分支通道518和520流入主通道516的流体在这个速度下不一定可复制性地混合,因为一个流体可能流动比另一个快,导致流体528和530的不同部分混合。另一方面,当测量区域包含空气时,通道516以及分支通道518和520中流体的线性流率大约是15mm/s。在这个较高的流率下,分支通道518和520中的流率相同并且可复制(当通气阀门536关闭时),产生可复制的混合。为此,连接端口536的阀门不关闭,直到流体542通过测量区域到达废物保持区域。如上所述,利用光学检测器确定流体542何时退出测量区域,从而结合反馈系统测量通过一部分测量区域510的光线的透射率。

[0236] 图22示出的微流体系统被设计为使得通气阀门536与测量区域510之间的通道的体积大于混合的激活的银溶液的期望体积(即,当通气阀门536关闭时行进到通道516中的流体528和530的组合部分)。这样保证了基本上所有的混合都发生在较高的线性流率下(因为此时在测量区域510中没有液体,只有空气),并且发生在激活的溶液到达测量区域之前。这种配置有助于促进可复制和等同的混合。对于本示例中所述的化验,维持测量区域中激活的银混合物的流动持续几分钟(例如,2到10分钟)很重要。

[0237] 本示例示出通过使用控制盒子中流体流动的分析器,并通过使用来自一个或多个测量的信号的反馈来调节流体流动,可以进行盒子的微流体系统中样本的分析。

[0238] 根据上述描述可知,本发明的技术方案包括但不限于下列:

[0239] 方案1.一种微流体样本分析器,包括:

[0240] 外壳;

[0241] 开口,位于所述外壳中并被配置为容纳盒子,所述盒子具有至少一个其中有流体样本的通道以及至少一个微流体通道具有小于1mm的横截面尺寸,其中,所述外壳包括配置为与所述盒子上的配合组件接口、以检测所述外壳中的所述盒子的组件;

[0242] 设置在所述外壳中的压力控制系统,所述压力控制系统被配置为向所述盒子中的所述至少一个通道施加压力,以移动所述样本通过所述至少一个通道;以及

[0243] 设置在所述外壳中的光学系统,所述光学系统包括多个光源以及与所述多个光源分隔开的多个检测器,其中所述光源被配置为当所述盒子插入所述样本分析器时使光线通过所述盒子,并且其中将所述检测器设置为与所述光源相对以检测通过所述盒子的光量;

[0244] 其中,所述多个光源至少包括第一光源以及与所述第一光源相邻的第二光源,其中所述第一光源被配置为使光线通过所述盒子的第一测量区域,所述第二光源被配置使光线通过所述盒子的、与所述第一测量区域相邻的第二测量区域。

[0245] 方案2.一种分析微流体样本的方法,所述方法包括步骤:

[0246] 提供包括外壳的微流体样本分析器,所述外壳中有开口,其中在外壳中的开口中包含有盒子,其中所述盒子或者所述盒子的组件包括至少一个其中有流体样本的通道;

[0247] 通过所述外壳中设置的识别读取器识别关于所述盒子的信息;

[0248] 处理用户输入到设置在所述样本分析器的所述外壳中的用户接口的信息;

[0249] 通过设置在所述外壳中的压力控制系统向所述盒子中的所述至少一个通道施加压力,以移动所述样本通过所述至少一个通道;

[0250] 启动光学系统,所述光学系统使来自设置在所述外壳中的第一光源的光通过所述盒子的第一测量区域;

[0251] 通过设置在所述外壳中的所述光学系统的、与所述第一光源相对的第一检测器,检测通过所述盒子的所述第一测量区域的光传输量;以及

[0252] 通过设置在所述外壳中的控制系统,分析所述盒子中的所述样本,所述控制系统与所述识别读取器、所述用户接口、所述压力控制系统、所述光学系统以及所述温度调节系统通信。

[0253] 方案3.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,包括设置在所述外壳中并且被配置为读取与所述盒子相关联的信息的识别读取器。

[0254] 方案4.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,包括设置在所述外壳中的温度调节系统,所述温度调节系统包括配置为加热所述盒子的加热器。

[0255] 方案5.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,包括设置在所述外壳中并且被配置使用户向所述样本分析器输入信息的用户接口。

[0256] 方案6.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述检测器被调节和布置为检测通过所述盒子的测量区域的光传输量。

[0257] 方案7.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述光源被配置为使得除非关闭所述第一光源,否则不启动所述第二光源。

[0258] 方案8.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,包括控制系统,所述控制系统被配置为与压力控制系统、光学系统、识别读取器、用户接口、和/或温度调节系统通信,以分析所述盒子中的所述样本。

[0259] 方案9.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述第一光源发射第一波长的光,所述第二光源发射第二波长的光,其中所述第一波长与所述第二波长相同。

[0260] 方案10.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述第一光源发射第一波长的光,所述第二光源发射第二波长的光,其中所述第一波长与所述第二波长不同。

[0261] 方案11.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述外壳上被配置为与所述盒子接口的组件是装有弹簧的臂。

[0262] 方案12.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述识别读取器是被配置为读取与所述盒子相关联的射频识别标签的射频识别读取器。

[0263] 方案13.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述识别读取器是被配置为读取与所述盒子相关联的条形码的条形码读取器。

[0264] 方案14.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述用户接口包括触摸屏。

[0265] 方案15.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述用户接口包括

液晶显示屏。

[0266] 方案16.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,进一步包括通信系统,所述通信系统被配置为与所述控制系统通信以将关于所述样本的信息输出到次级装置。

[0267] 方案17.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述温度调节系统还包括配置为监测所述外壳中的温度的热电偶和配置为控制所述外壳中的温度的控制器电路。

[0268] 方案18.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述加热器是电阻加热器。

[0269] 方案19.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述温度调节系统还包括配置为冷却所述盒子的冷却器。

[0270] 方案20.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述冷却器是风扇。

[0271] 方案21.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述压力控制系统包括真空源、歧管、压力传感器和阀门,其中所述歧管用于将所述真空源耦接到所述样本分析器中的至少一个通道,所述压力传感器被配置为测量所述歧管中的压力,所述阀门设置在所述真空源与所述至少一个通道之间。

[0272] 方案22.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述压力控制系统包括隔膜泵。

[0273] 方案23.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述阀门是螺线管阀门。

[0274] 方案24.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述第一光源是发光二极管。

[0275] 方案25.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述第一光源是光电二极管。

[0276] 方案26.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,还包括插入所述分析器的所述外壳中的盒子,所述盒子具有至少一个其中容纳有样本的通道。

[0277] 方案27.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述至少一个通道的直径在大约50 μm 与大约500 μm 之间。

[0278] 方案28.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述盒子中的至少一个通道包括相互分隔开的第一通道和第二通道。

[0279] 方案29.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,还包括可拆卸地与所述盒子耦接的流体连接器,其中所述流体连接器包括被配置为当所述流体连接器可拆卸地与所述盒子耦接时,通过流体方式连接所述盒子的第一通道和第二通道的通道。

[0280] 方案30.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述盒子包括与位于所述外壳上的配置为与所述盒子接口的组件相接口的凸轮表面。

[0281] 方案31.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述多个光源被配置为以一次只启动一个光源的方式顺序启动。

[0282] 方案32.如前述方案中任一项所述的微流体样本分析器,其中所述多个光源被配置为启动至少大约100微秒。

[0283] 方案33.如前述方案中任一项所述的方法,包括以设置在所述样本分析器的所述

外壳中的温度调节系统加热所述盒子。

[0284] 方案34.如前述方案中任一项所述的方法,其中,流体连接器通过流体方式将所述盒子未连接的第一通道和第二通道互连,从而在所述第一通道与所述第二通道之间形成流体连通。

[0285] 方案35.如前述方案中任一项所述的方法,其中,在所述盒子首次使用之前,所述第一通道和所述第二通道中的至少一个包含存储的试剂,所述盒子在首次使用之前被密封以将所述试剂在所述盒子中存储至少一天。

[0286] 方案36.如前述方案中任一项所述的方法,其中,所述存储的试剂是液体。

[0287] 方案37.如前述方案中任一项所述的方法,其中,在所述盒子首次使用之前,所述第一通道和所述第二通道中的至少一个包含被第三流体分离的第一流体试剂和第二流体试剂,所述第三流体与所述第一流体、所述第二流体基本上都不能混合。

[0288] 方案38.如前述方案中任一项所述的方法,包括:在所述盒子首次使用之前,在所述流体连接器中包含流体样本。

[0289] 方案39.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述识别信息包括识别所述盒子的批号、校准信息和终止日期中的至少一个。

[0290] 方案40.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述盒子的所述第一测量区域包括弯曲通道,所述弯曲通道包括多个片段,并且其中所述第一光学系统被设置为与所述弯曲通道的多于一个的片段相邻。

[0291] 方案41.如前述方案中任一项所述的方法,其中检测包括测量通过所述弯曲通道的所述多于一个的片段的单个信号。

[0292] 方案42.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述盒子包括通过流体方式串行连接的多个测量区域,每个测量区域对准设置在所述外壳中的光学系统和光源,所述方法包括使所述流体样本流过所述多个测量区域中的每个测量区域,并测量通过所述多个测量区域的每个测量区域的光透射率。

[0293] 方案43.如前述方案中任一项所述的方法,包括:在基本上整个分析期间,在所述盒子的所述第一测量区域的入口与设置在所述第一测量区域下游的出口之间施加基本上恒定的非零压降。

[0294] 方案44.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述分析器包括多个光源,所述多个光源至少包括第一光源以及与所述第一光源相邻的第二光源,其中所述第一光源被配置为使光线通过所述盒子的第一测量区域,所述第二光源被配置为使光线通过所述盒子的、与所述第一测量区域相邻的第二测量区域,所述方法包括当所述第二光源未启动时启动所述第一光源,并且除非关闭所述第一光源,否则不启动所述第二光源。

[0295] 方案45.如前述方案中任一项所述的方法,包括以一次只启动一个光源的方式顺序启动所述多个光源。

[0296] 方案46.如前述方案中任一项所述的方法,包括在所述盒子的所述第一测量区域中的通道的一部分表面上堆积不透明材料,并测量通过所述不透明材料的光透射率。

[0297] 方案47.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述不透明材料包括金属。

[0298] 方案48.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述金属包括银。

[0299] 方案49.如前述方案中任一项所述的方法,其中通过非电镀沉积形成所述不透明

材料。

[0300] 方案50.如前述方案中任一项所述的方法,其中通过非电镀沉积在金属胶体上沉积所述不透明材料。

[0301] 方案51.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述金属胶体包括金配对抗体。

[0302] 方案52.如前述方案中任一项所述的方法,其中通过使金属溶液流动通过所述通道来形成所述不透明材料。

[0303] 方案53.如前述方案中任一项所述的方法,包括定量地确定所述不透明材料的不透明性。

[0304] 方案54.如前述方案中任一项所述的方法,包括通过液体容纳区域中的吸收性材料吸收所述盒子中的流体,其中所述液体容纳区域与所述第一测量区域流体连通。

[0305] 方案55.如前述方案中任一项所述的方法,包括基本上将所述盒子中流动的所有流体吸收在与所述第一测量区域流体连通的液体容纳区域中,同时允许所有气体从所述盒子的出口逸出。

[0306] 方案56.如前述方案中任一项所述的方法,其中所述流体样本包括全血。

[0307] 方案57.一种装备,包括:

[0308] 第一组件,其包括以第一材料形成的第一通道,所述第一通道包括入口、出口以及位于所述第一通道的入口与出口之间的具有大于200微米的横截面尺寸的至少一个部分,其中所述第一材料的水汽渗透率低于大约 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$;

[0309] 第二组件,其包括以第二材料形成的第二通道,所述第二通道包括入口、出口以及位于所述第二通道的入口与出口之间的具有小于200微米的横截面尺寸的至少一个部分,其中在400nm与800nm的光波长之间所述第二材料的光学透射率大于90%;以及

[0310] 流体连接器,用于通过流体方式连接所述第一通道和所述第二通道,所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中所述流体路径入口能够通过流体方式连接所述第一通道的出口,并且所述流体路径出口能够通过流体方式连接所述第二通道的入口,

[0311] 其中所述装备被包装为使得所述流体连接器不通过流体方式连接所述第一通道和所述第二通道。

[0312] 方案58.一种装置,包括:

[0313] 第一组件,包括以第一材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第一通道,所述第一通道包括具有大于200微米的横截面尺寸的至少一个部分,其中所述第一材料的水汽渗透率低于大约 $0.05\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$;

[0314] 第二组件,包括以第二材料形成并包括至少一个入口和一个出口的第二通道,所述第二通道包括具有小于200微米的横截面尺寸的至少一个部分,其中在400nm与800nm的光波长之间所述第二材料的光学透射率大于90%;

[0315] 流体连接器,能连接到所述第一组件和所述第二组件,所述流体连接器包括流体路径,所述流体路径包括流体路径入口和流体路径出口,其中在连接时,所述流体路径入口通过流体方式连接到所述第一通道的出口,所述流体路径出口通过流体方式连接到所述第二通道的入口,以允许所述第一通道与所述第二通道之间的流体连通,

[0316] 其中,在首次使用之前,所述第一通道与所述第二通道相互没有流体连通,在首次

使用时,使得所述第一通道与所述第二通道相互流体连通。

[0317] 方案59.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件和所述第二组件基本上是平坦的,并且彼此相邻地放置。

[0318] 方案60.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件和所述第二组件基本上是平坦的,并且一个放置在另一个的顶部。

[0319] 方案61.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件包括与所述第二组件的部件互补的部件,从而形成所述第一组件与所述第二组件之间的非流体连接。

[0320] 方案62.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件与所述第二组件彼此整体地连接。

[0321] 方案63.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件与所述第二组件可逆地彼此附接。

[0322] 方案64.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件的所述第一通道的所述至少一个部分基本上被所述第二组件包围,和/或所述第二组件的所述第二通道的所述至少一个部分基本上被所述第一组件包围。

[0323] 方案65.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件的所述第一通道的所述至少一个部分基本上被并非所述第二组件的第一盖板包围,和/或其中所述第二组件的所述第二通道的所述至少一个部分基本上被并非所述第一组件的第二盖板包围。

[0324] 方案66.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一盖板和/或所述第二盖板是带子。

[0325] 方案67.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一材料与所述第二材料不同。

[0326] 方案68.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一材料的水汽渗透率在大约 $0.01\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 与大约 $0.4\text{g} \cdot \text{mm}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 之间。

[0327] 方案69.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一材料的熔化温度高于所述第二材料。

[0328] 方案70.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第二材料的熔化温度低于大约 100°C 。

[0329] 方案71.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中在400nm与800nm的光波长之间所述第二材料的光学透射率大于95%。

[0330] 方案72.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中在400nm与800nm的光波长之间所述第一材料的光学透射率小于10%。

[0331] 方案73.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一材料包括环烯烃共聚物。

[0332] 方案74.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第二材料包括聚苯乙烯、PMMA或者环烯烃共聚物。

[0333] 方案75.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一通道的所述至少一个部分的均方根表面粗糙度大于大约5微米,并且所述第二通道的所述至少一个部分的均方根表面粗糙度小于大约5微米。

[0334] 方案76.如前述方案中任一项所述的装置或装备,包括设置在所述第一通道中的

第一试剂,其中在首次使用之前所述第一通道的至少一个入口和一个出口被密封,从而将所述第一试剂存储在所述第一通道中。

[0335] 方案77.如前述方案中任一项所述的装置或装备,包括设置在所述第一通道中的第一试剂,其中在首次使用之前所述第一通道的至少一个入口和一个出口被密封,从而将所述第一试剂存储在所述第一通道中至少一天、至少一星期或者至少一个月。

[0336] 方案78.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一试剂是液体。

[0337] 方案79.如前述方案中任一项所述的装置或装备,包括设置在所述第二通道中的第二试剂,其中在首次使用之前所述第二通道的至少一个入口和一个出口被密封,从而将所述第二试剂存储在所述第二通道中。

[0338] 方案80.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中在首次使用之前将所述第二试剂干燥并吸收到所述第二通道的所述至少一个部分的表面。

[0339] 方案81.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第二组件包括与所述第二通道流体连通的反应区域。

[0340] 方案82.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述反应区域包括至少一个弯曲通道区域。

[0341] 方案83.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述反应区域包括串行连接的至少两个弯曲通道区域。

[0342] 方案84.如前述方案中任一项所述的装置或装备,包括对准元件,其与所述第一组件或所述第二组件相关联的,从所述第一组件或所述第二组件的其中一个延伸,并包括构造和布置为容纳和接合所述流体连接器的腔室,从而以预定的固定配置相对于所述第一组件或所述第二组件设置所述连接器。

[0343] 方案85.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中在所述流体连接器连接到所述第一组件或所述第二组件时,所述流体连接器放置在基本上垂直于所述第一组件和/或所述第二组件的平面上。

[0344] 方案86.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中在所述流体连接器连接到所述第一组件或所述第二组件时,将所述流体连接器设置在组件的与另一个组件相对的一侧。

[0345] 方案87.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述流体连接器的流体路径具有至少2cm的长度。

[0346] 方案88.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件和所述第二组件中的每一个包括厚度为至少2.5mm的至少一个部分。

[0347] 方案89.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件和所述第二组件中的每一个包括厚度为至少2.5mm的至少一个部分,并且其中所述第一组件和所述第二组件中的至少一个包括厚度小于2.5 mm的至少一个部分。

[0348] 方案90.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一组件和所述第二组件通过注模形成,所述第一通道的所述至少一个部分通过第一注模工具形成,并且所述第二通道的所述至少一个部分通过第二注模工具形成,其中所述第一注模工具和所述第二注模工具通过不同方法制成。

[0349] 方案91.如前述方案中任一项所述的装置或装备,其中所述第一注模工具通过研

磨或光刻工艺制成。

[0350] 方案92. 如前述方案中任一项所述的装置或装备, 其中所述第二注模工具通过研磨或光刻工艺制成。

[0351] 虽然这里已经描述和说明了本发明的若干实施例, 但是本领域技术人员易于构思用于执行功能和/或获得结果和/或这里所述的一个或多个优点的各种其他装置和/或结构, 并且每个这样的变化和/或修改都被视作落入本发明的范围内。

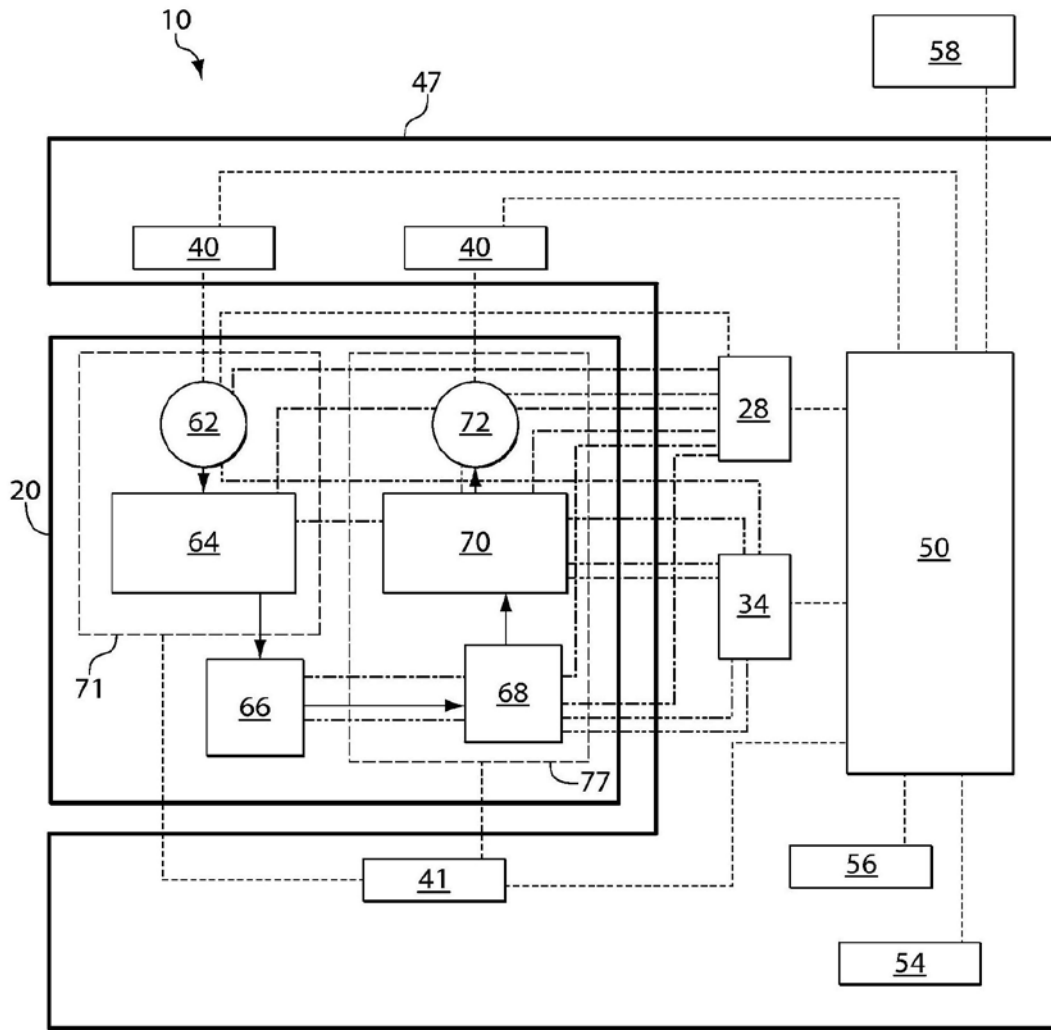


图1A

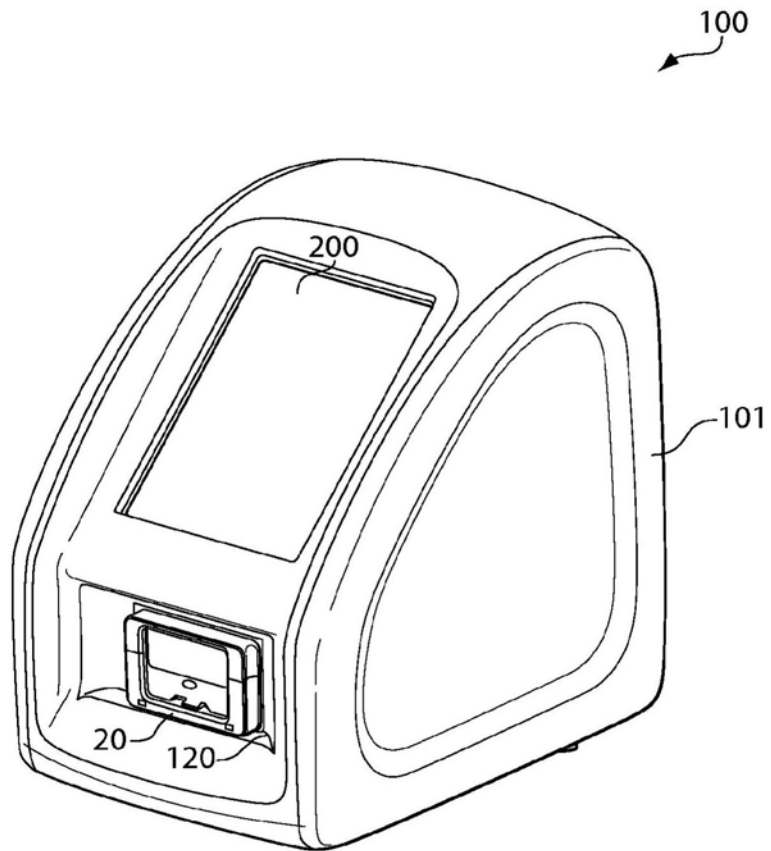


图1B

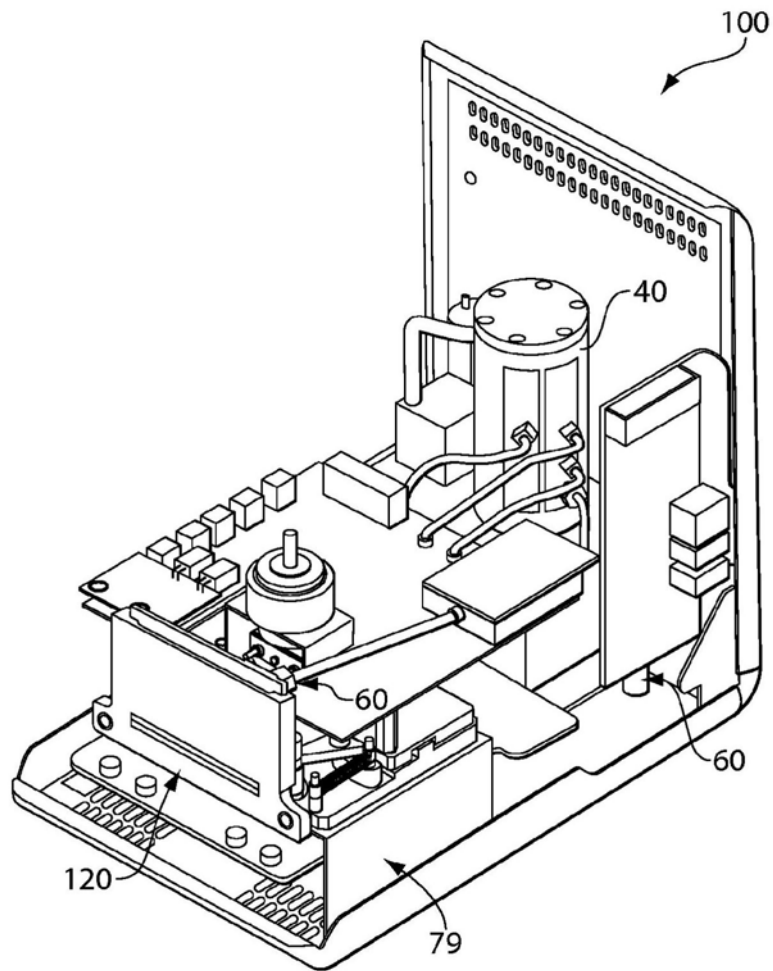


图2

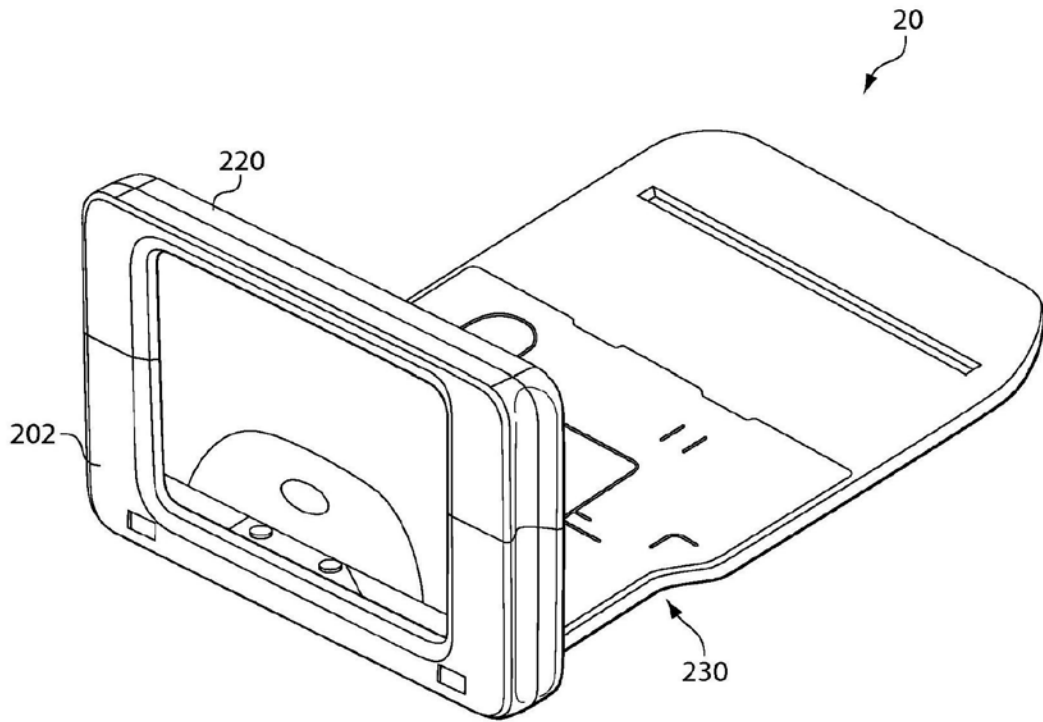


图3

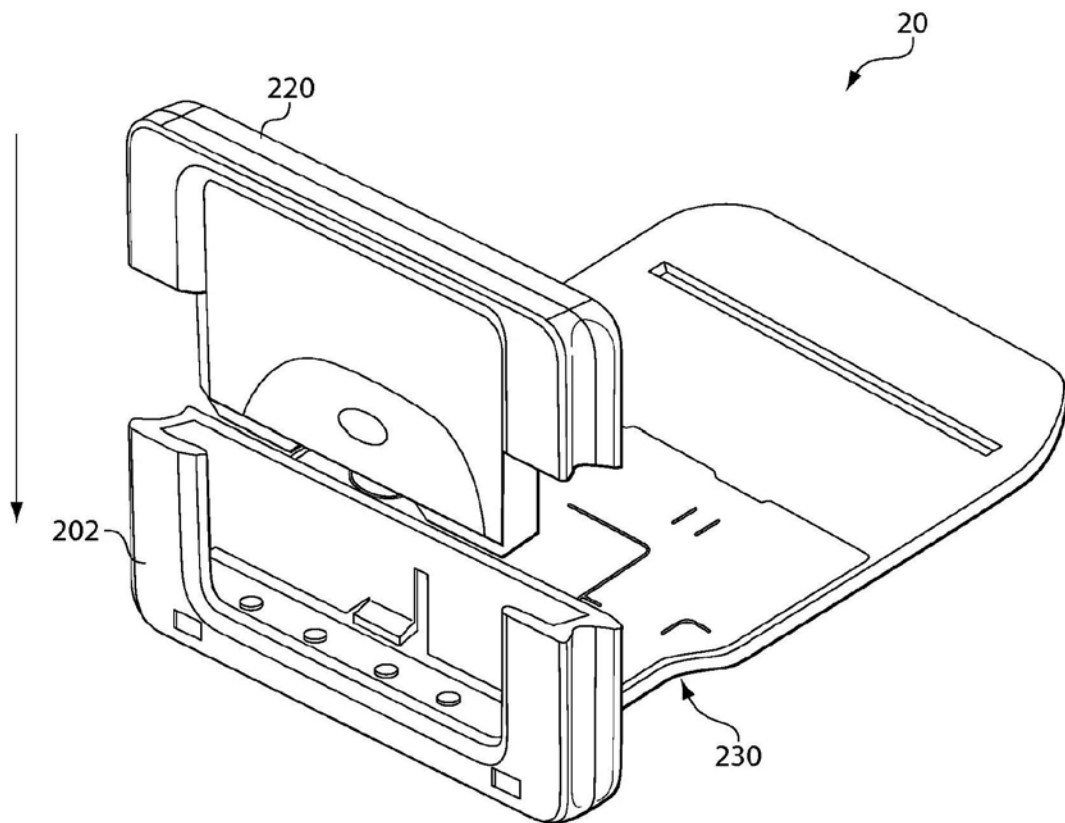


图4

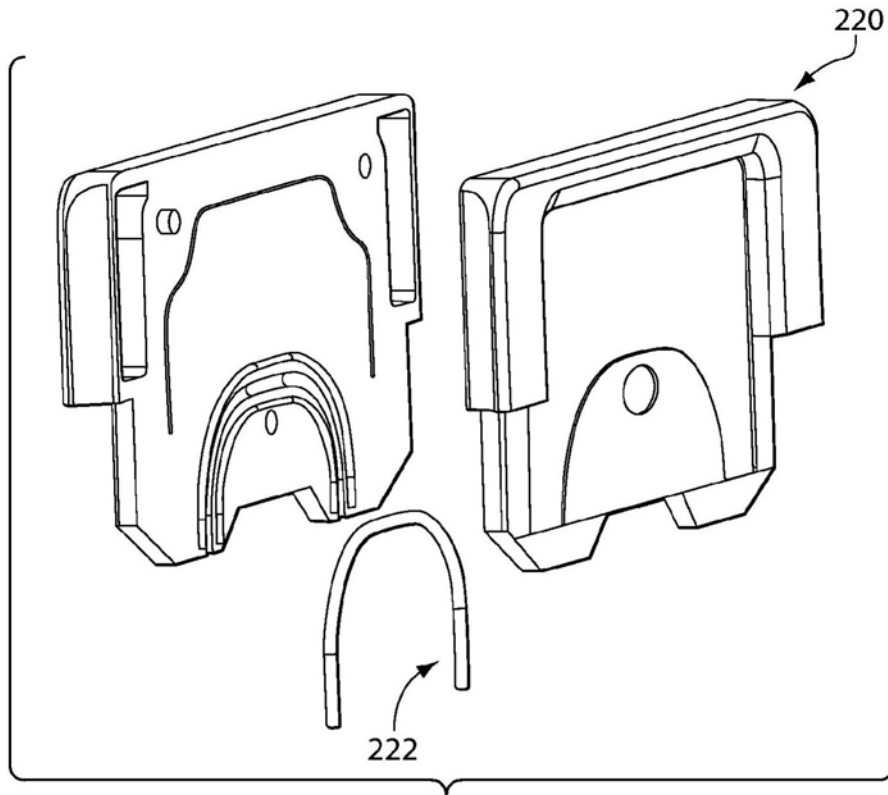


图5

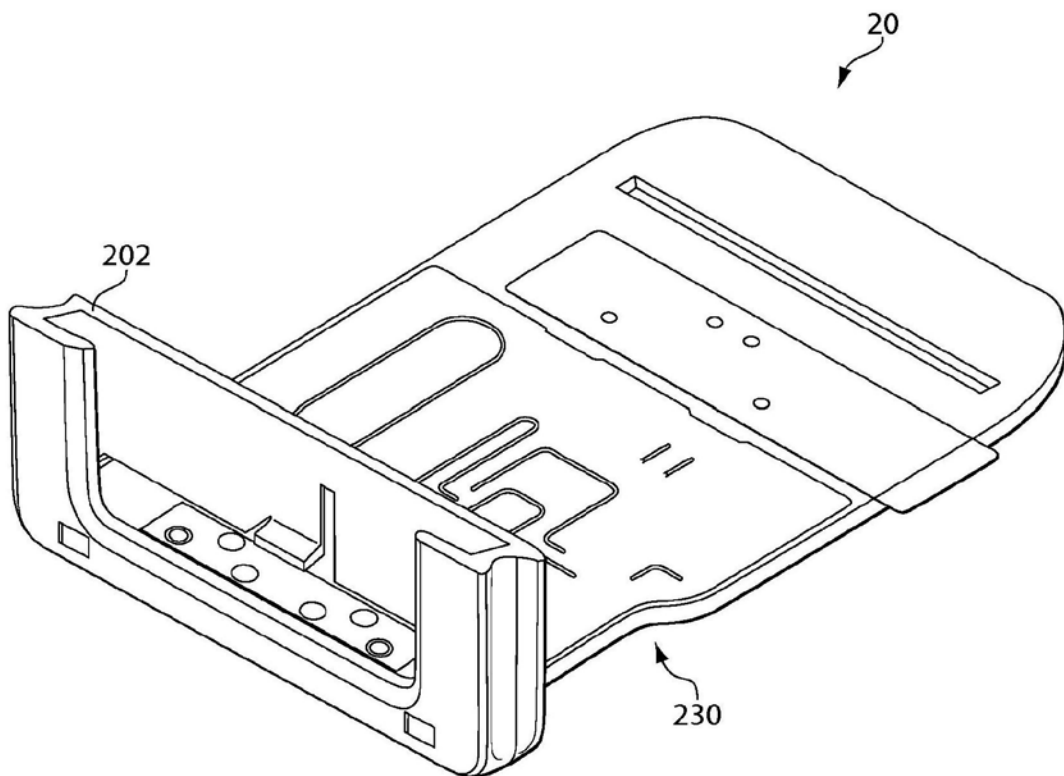


图6

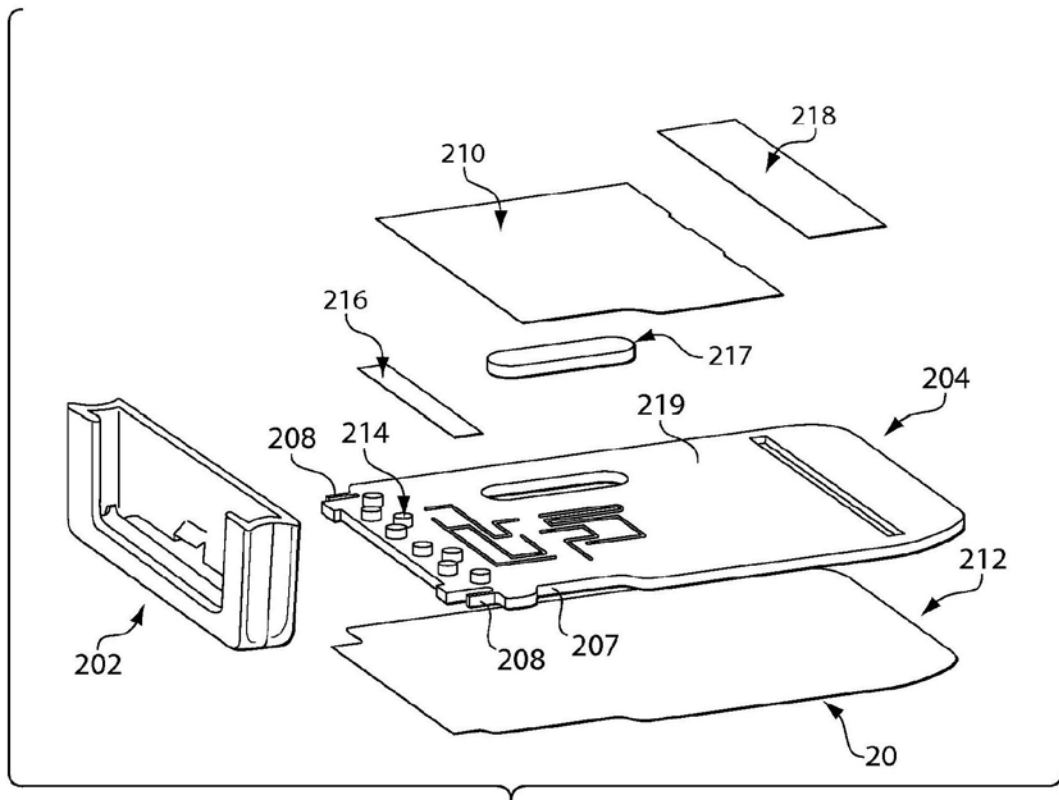


图7

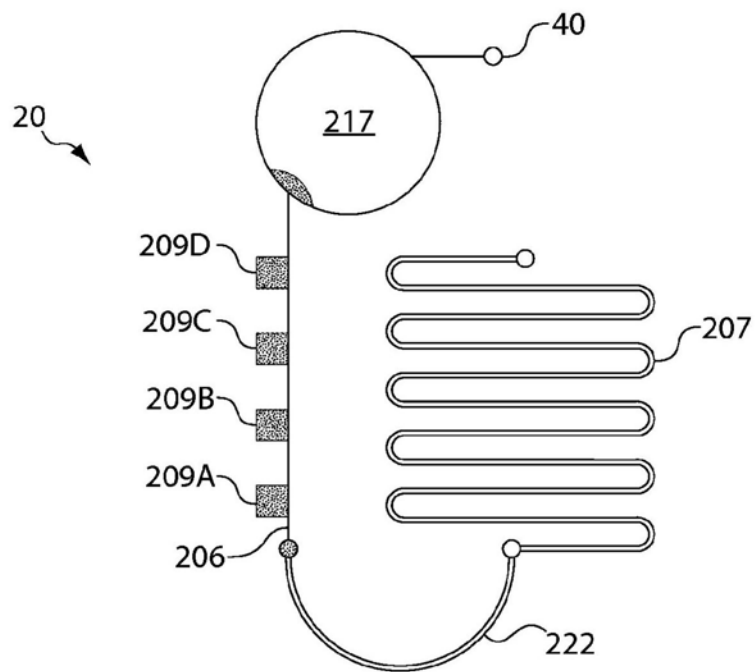


图8

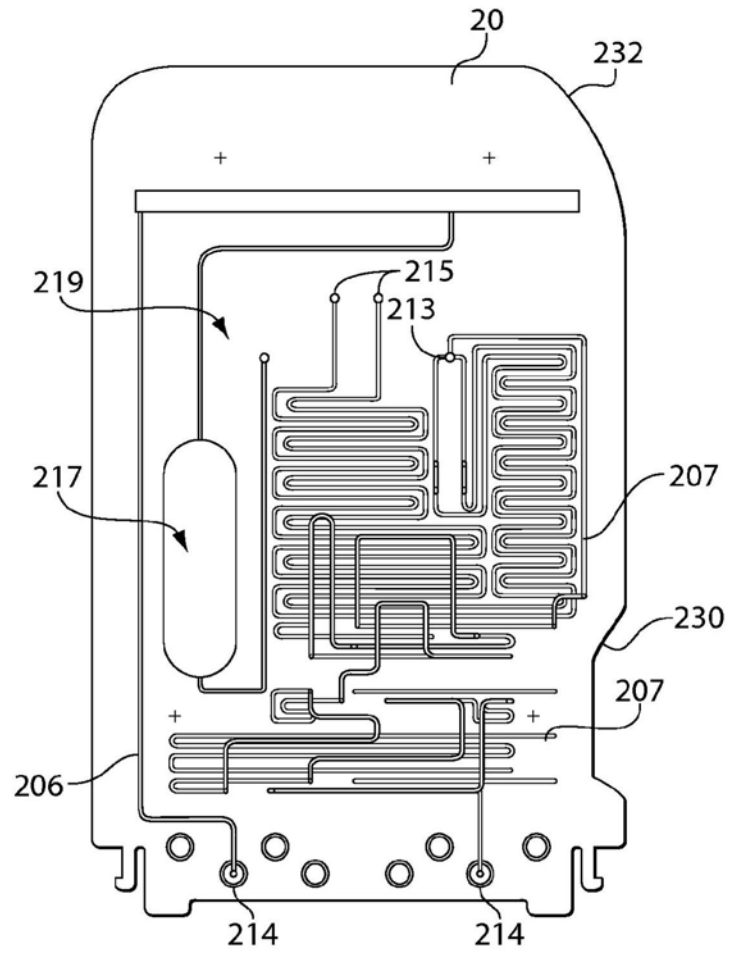


图9A

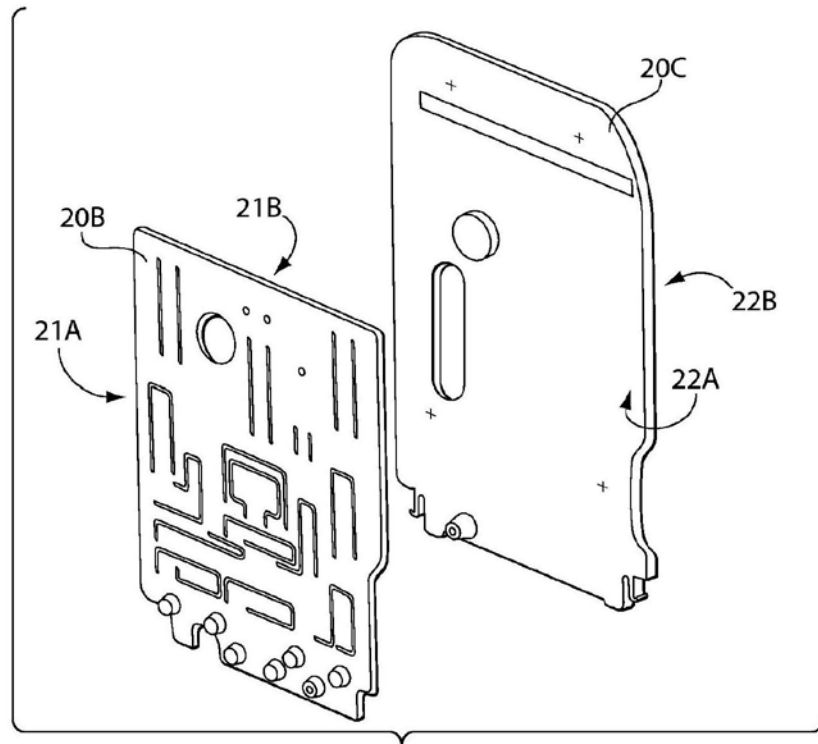


图9B

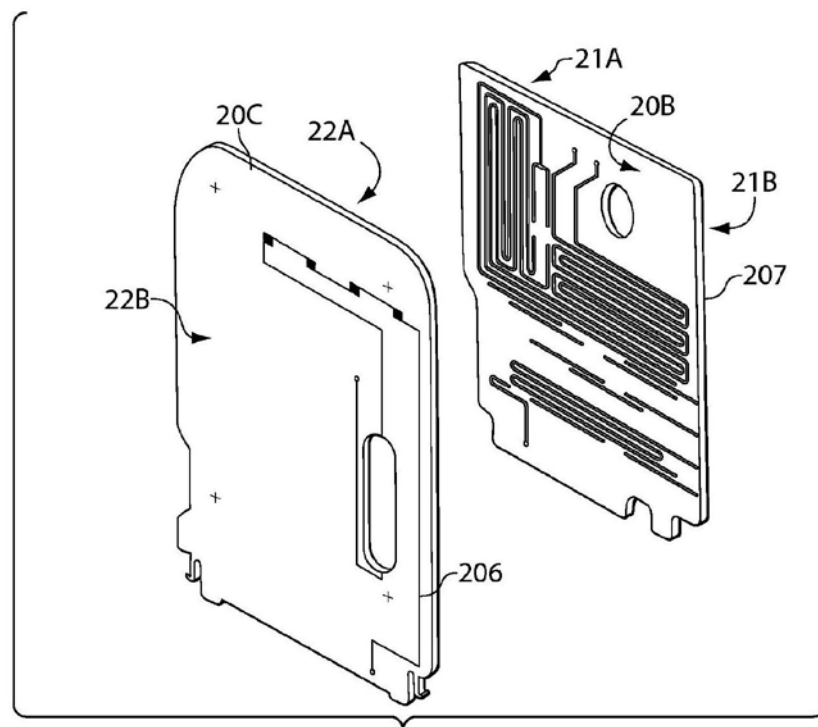


图9C

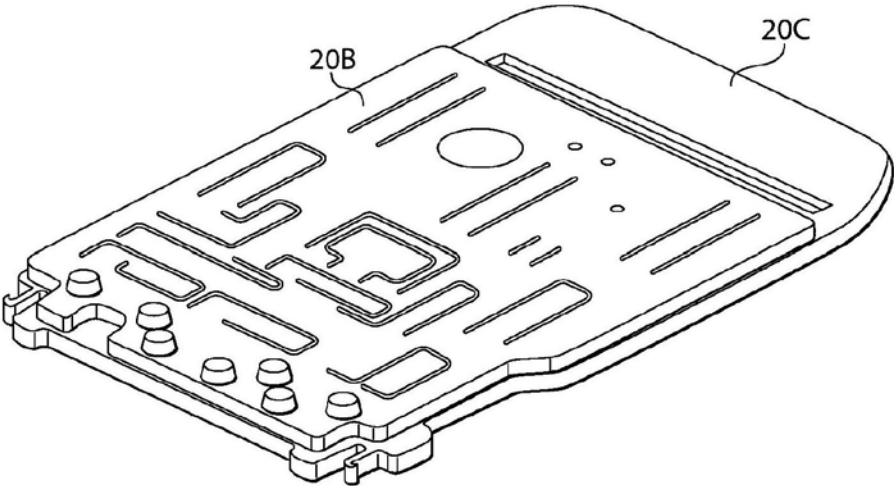


图9D

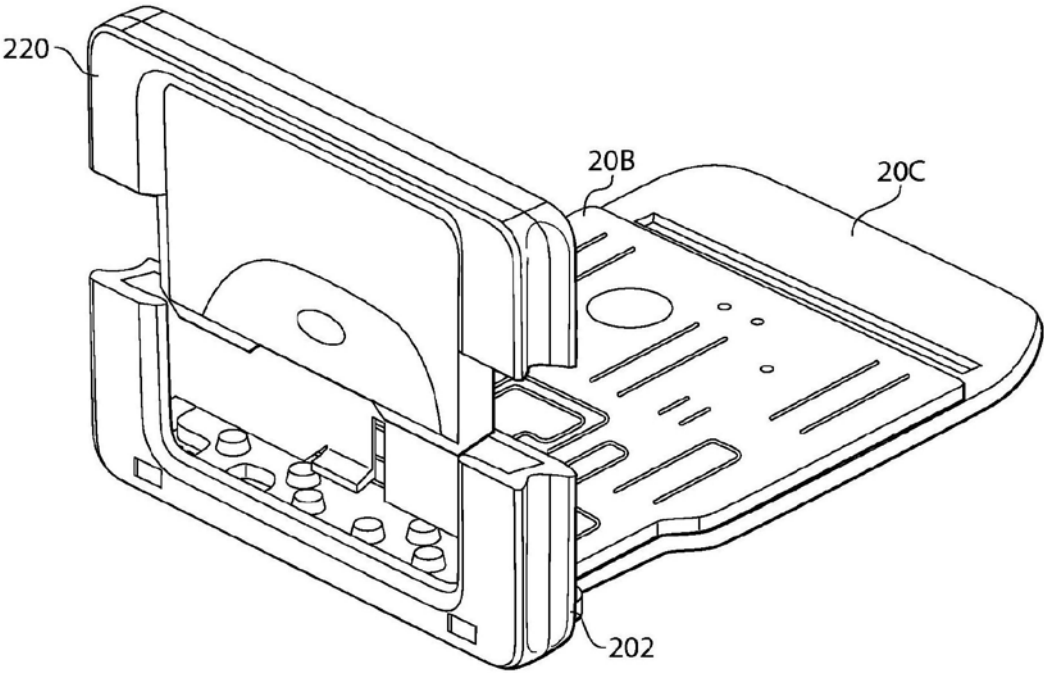


图9E

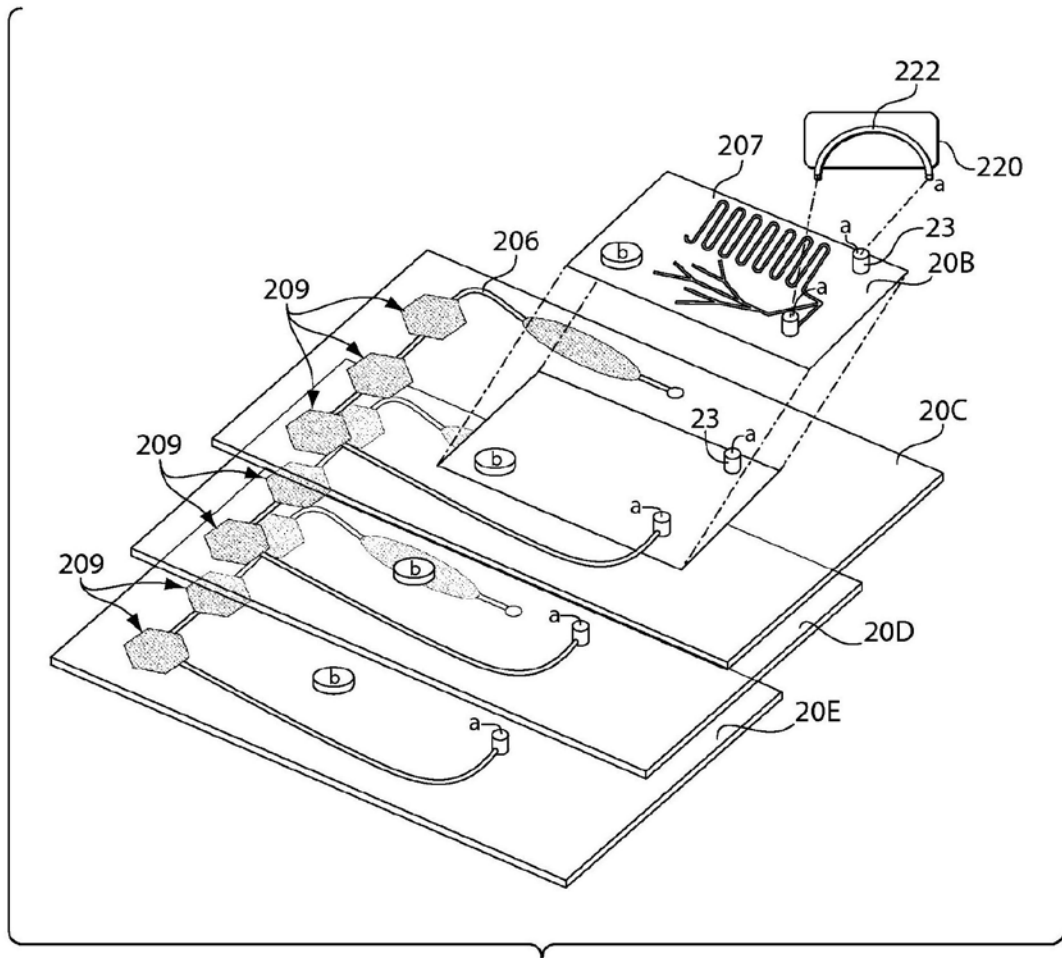


图9F

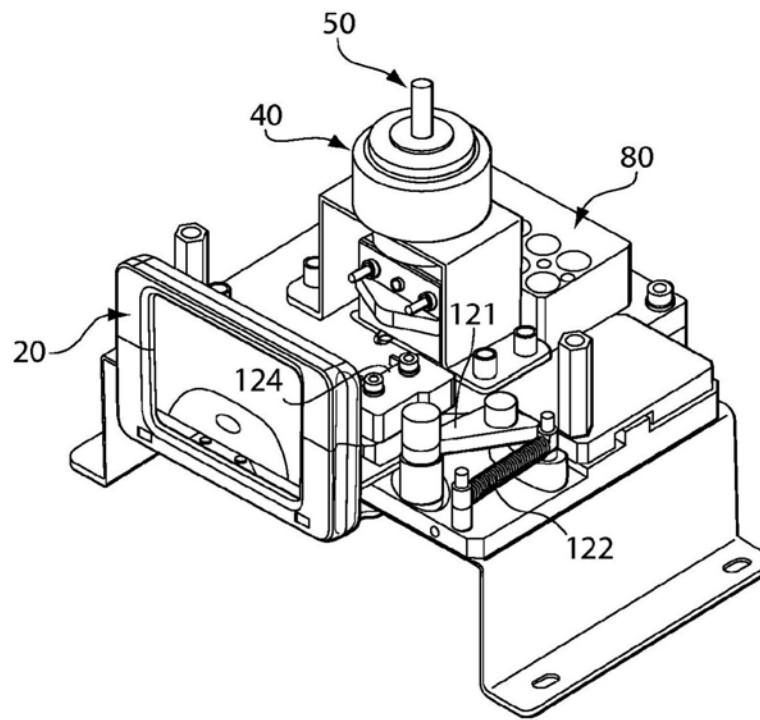


图10

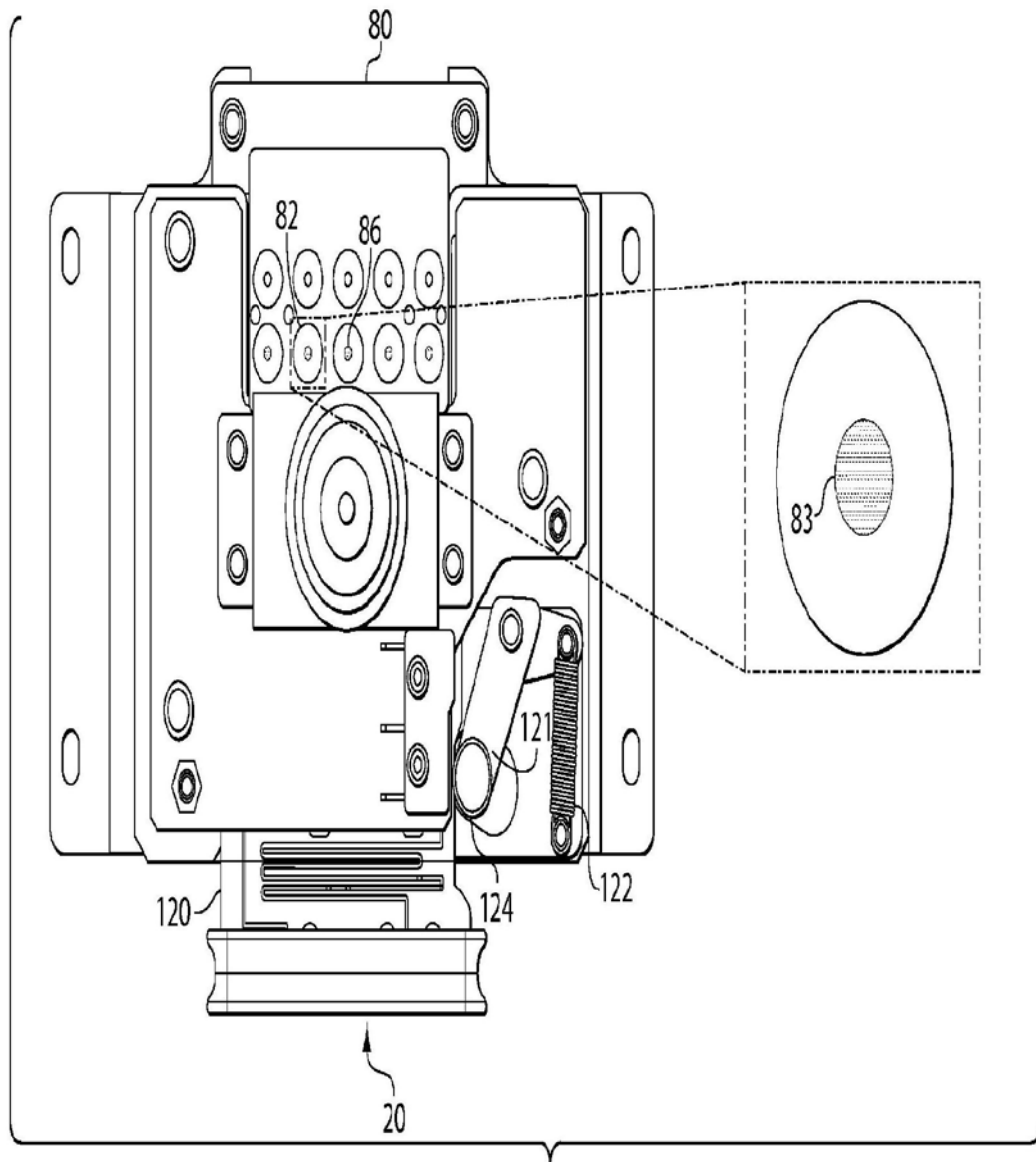


图11

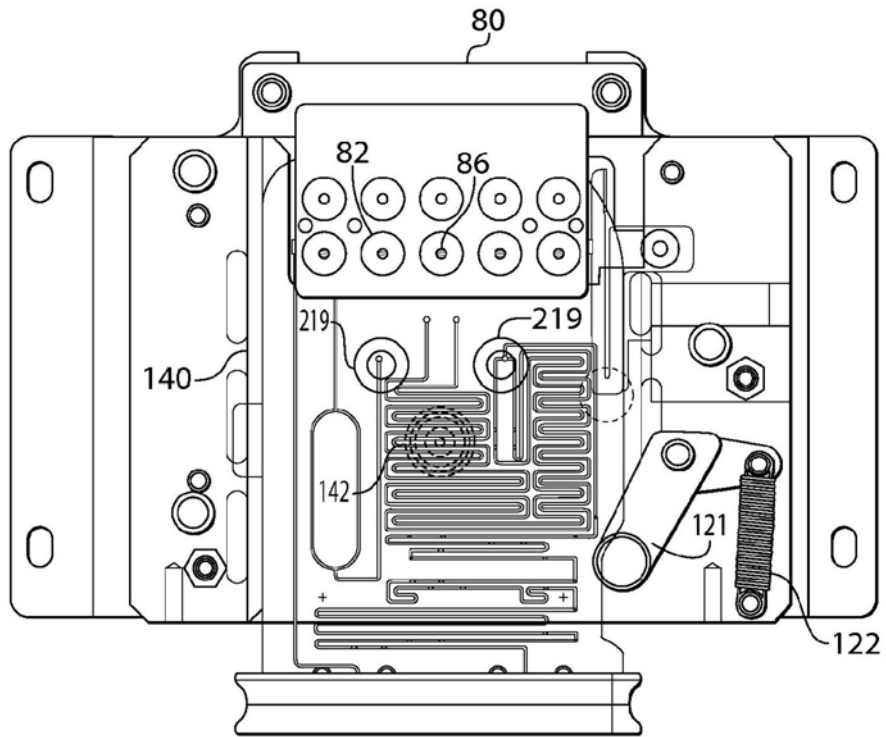


图12

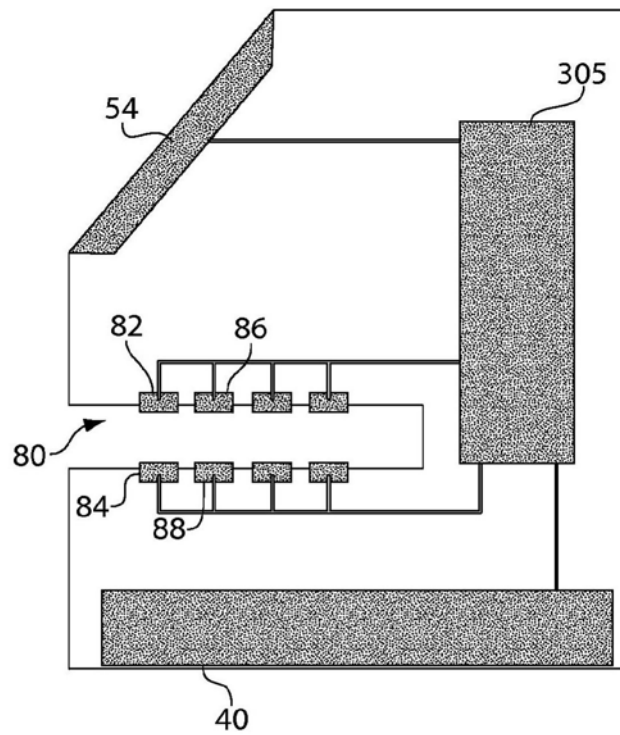


图13

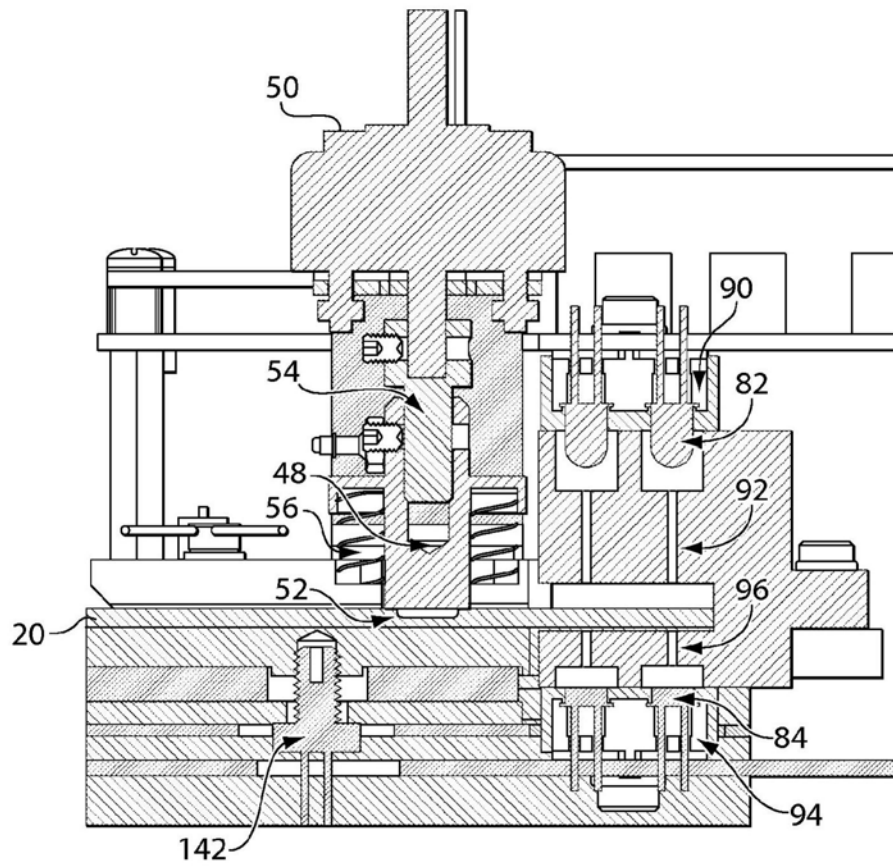


图14

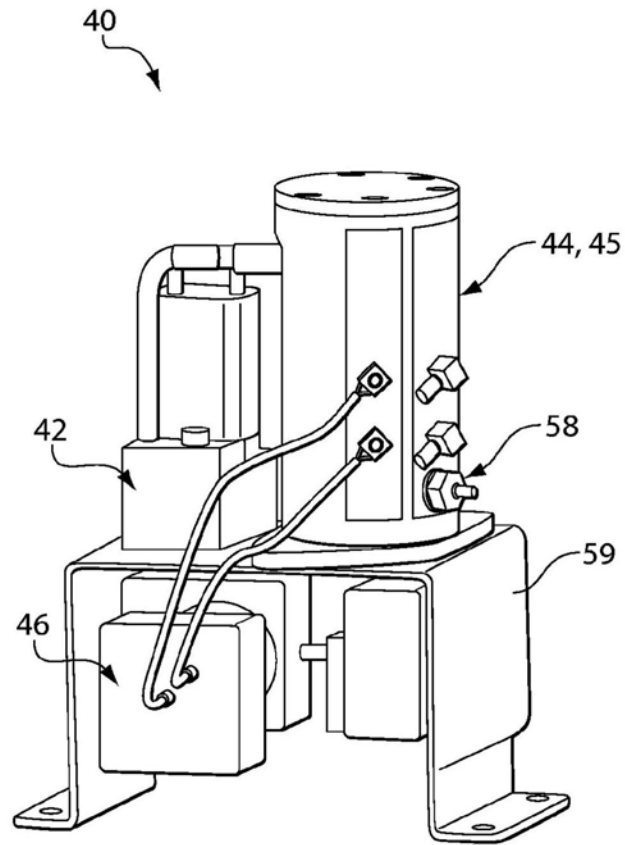


图15

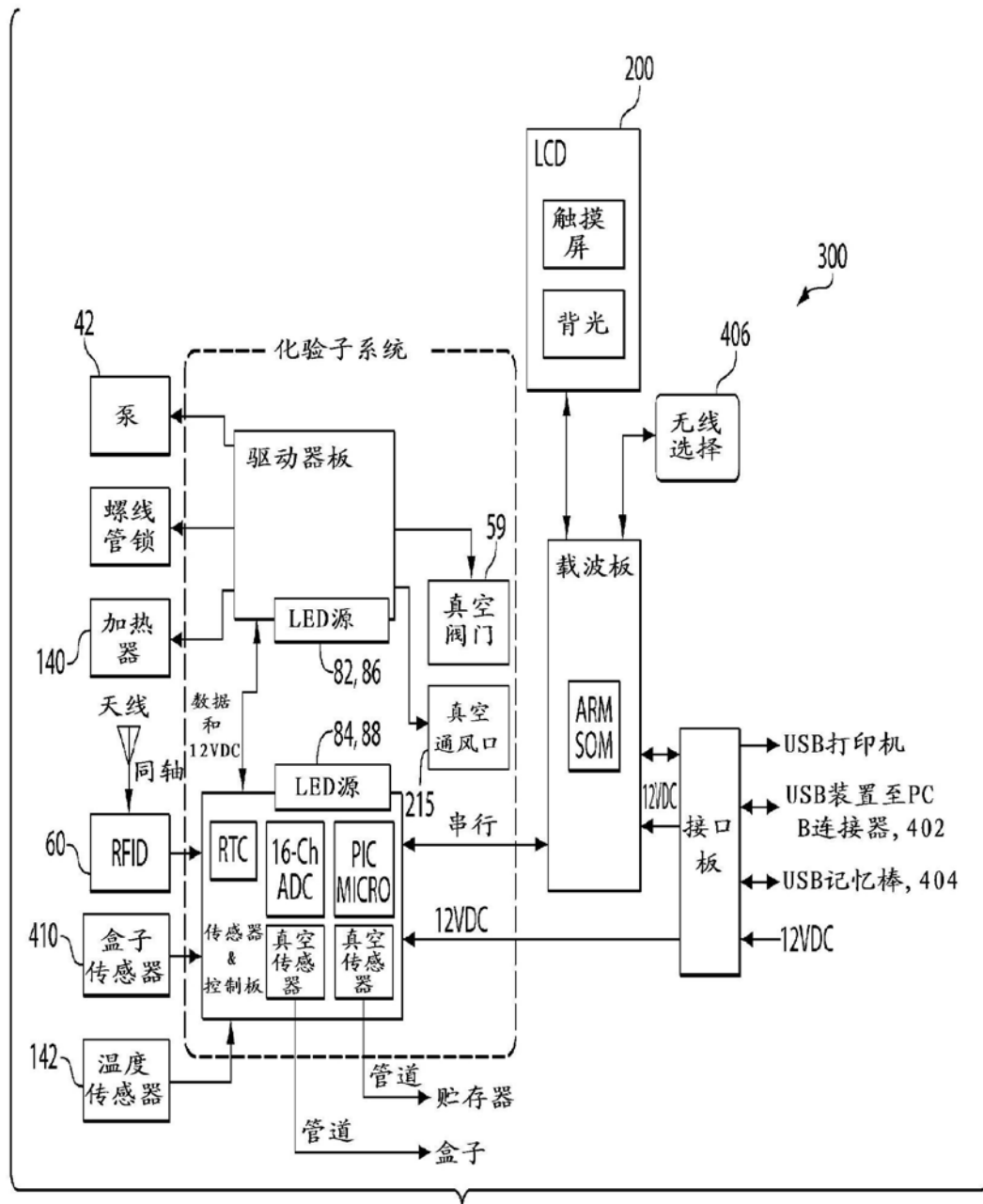


图16



图17

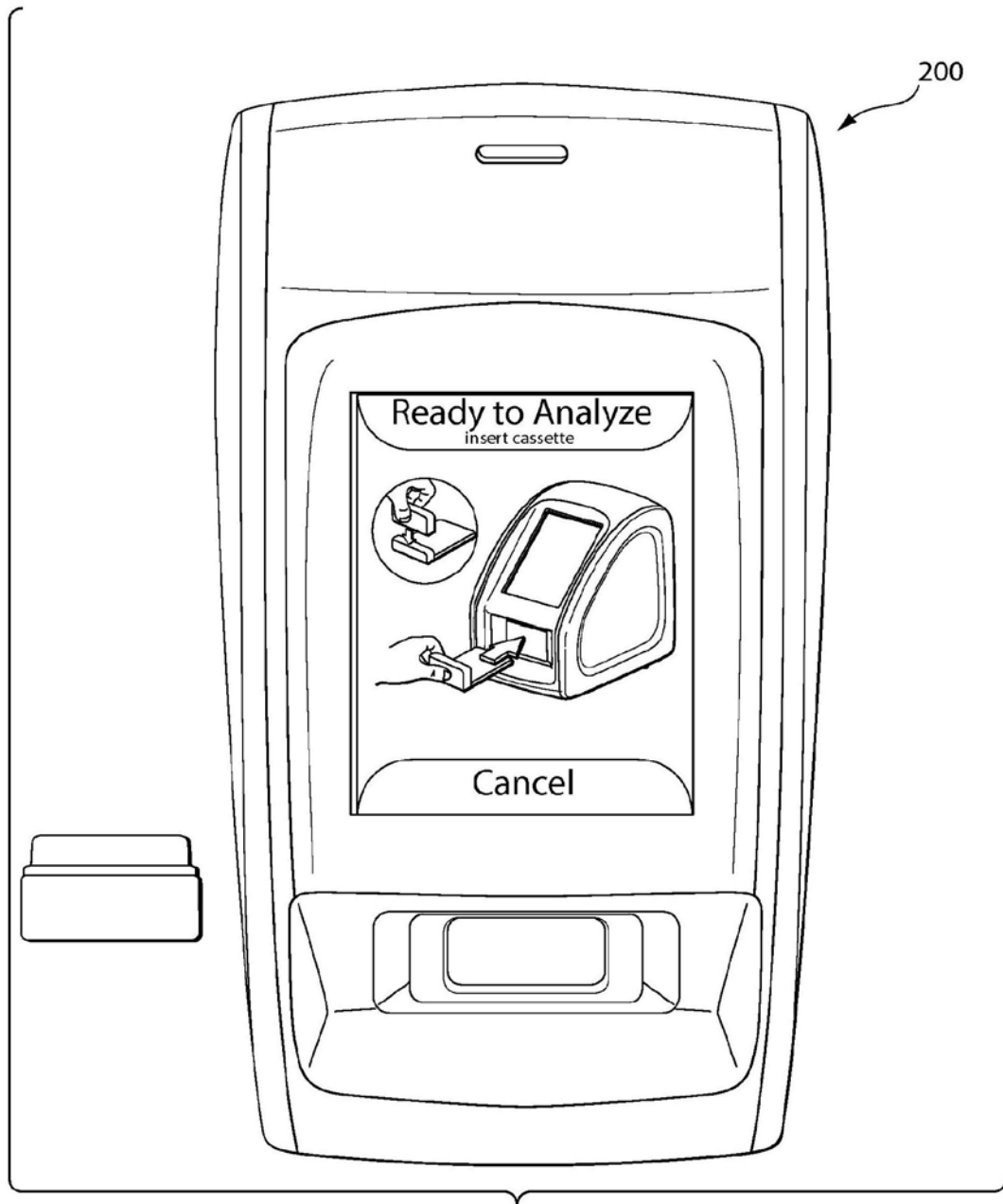


图18

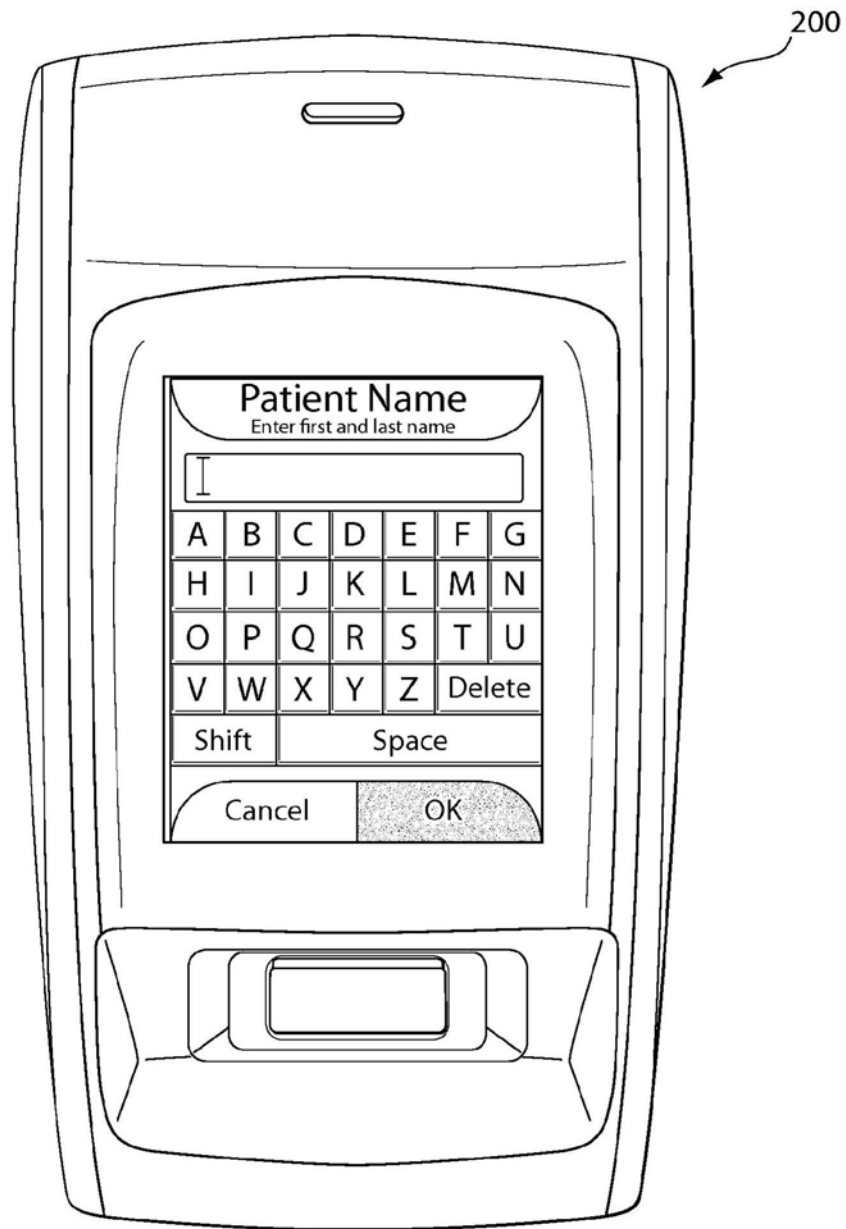


图19

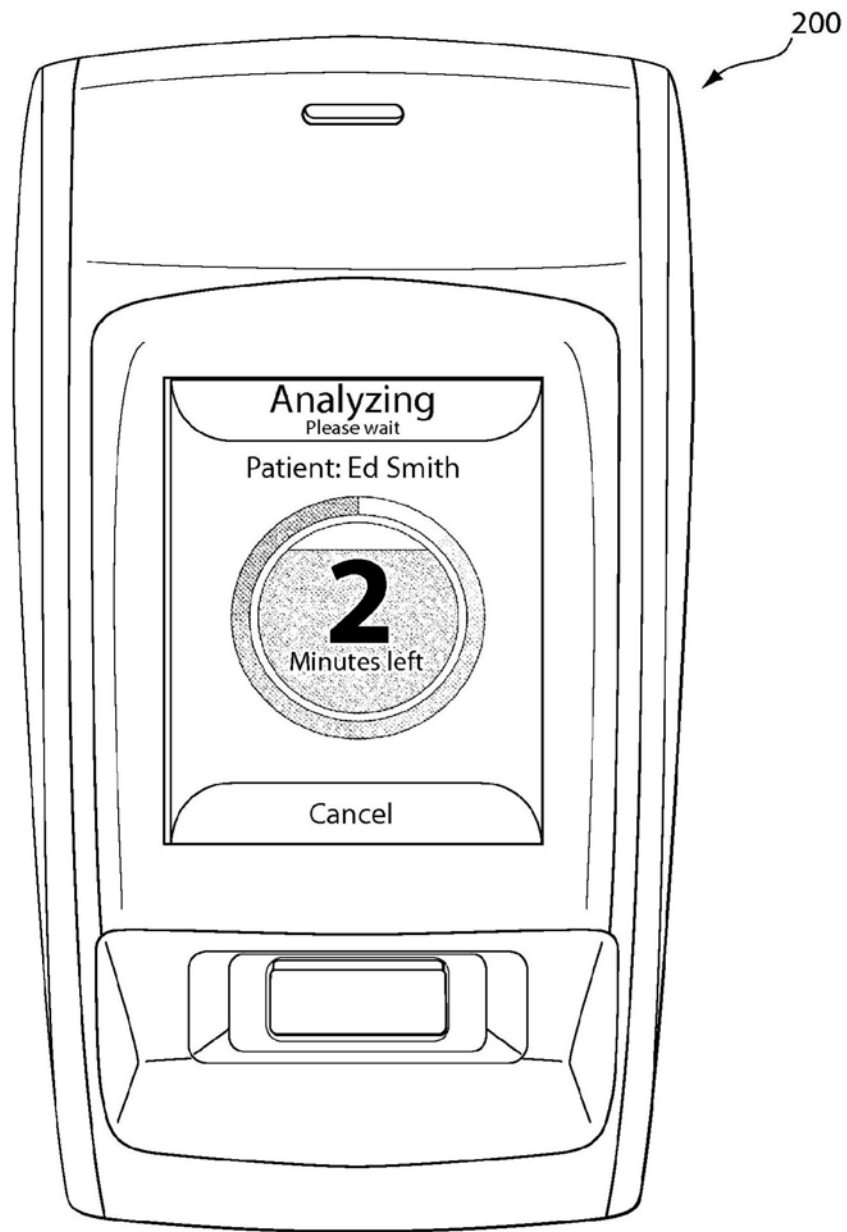


图20



图21

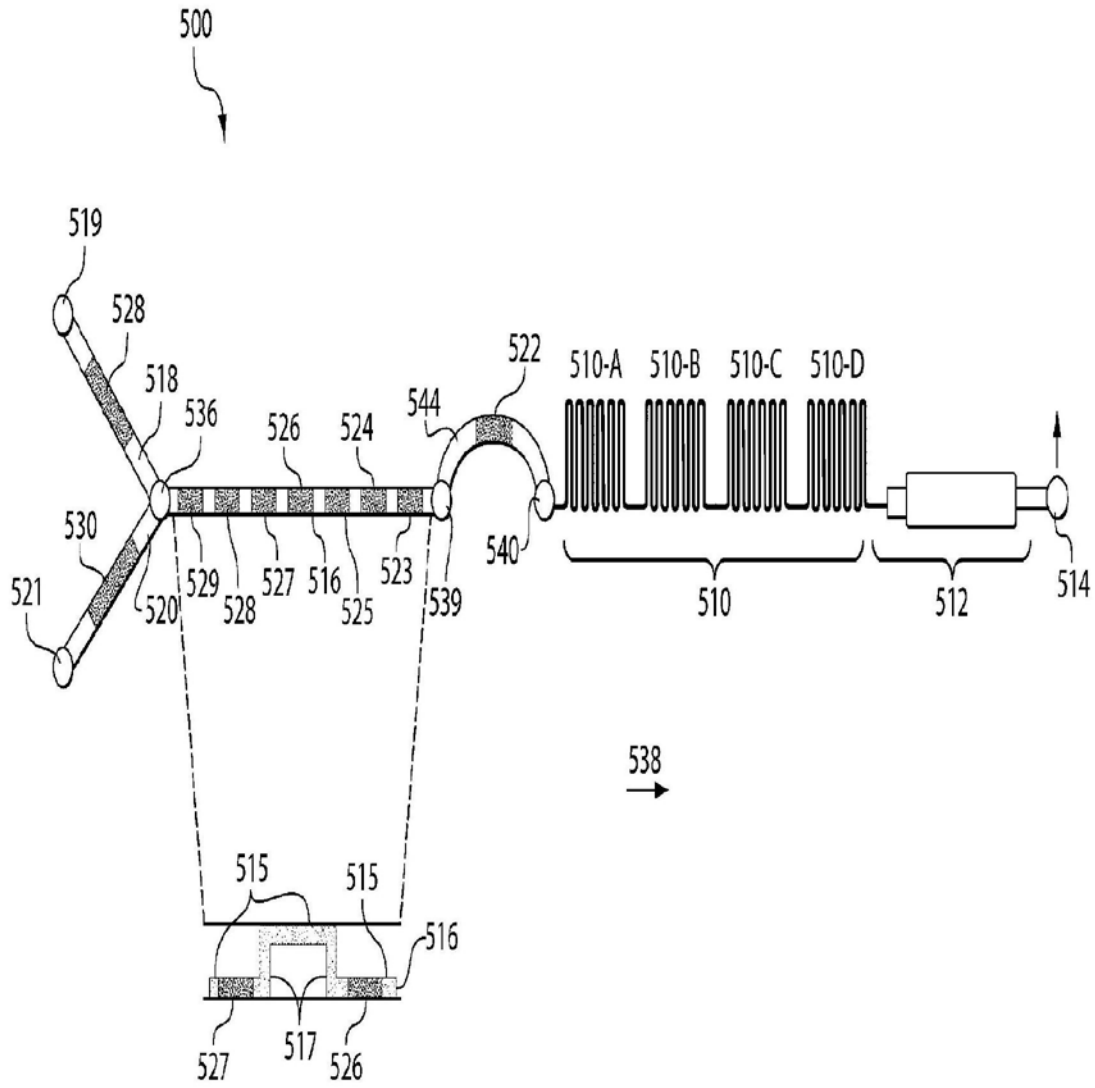


图22

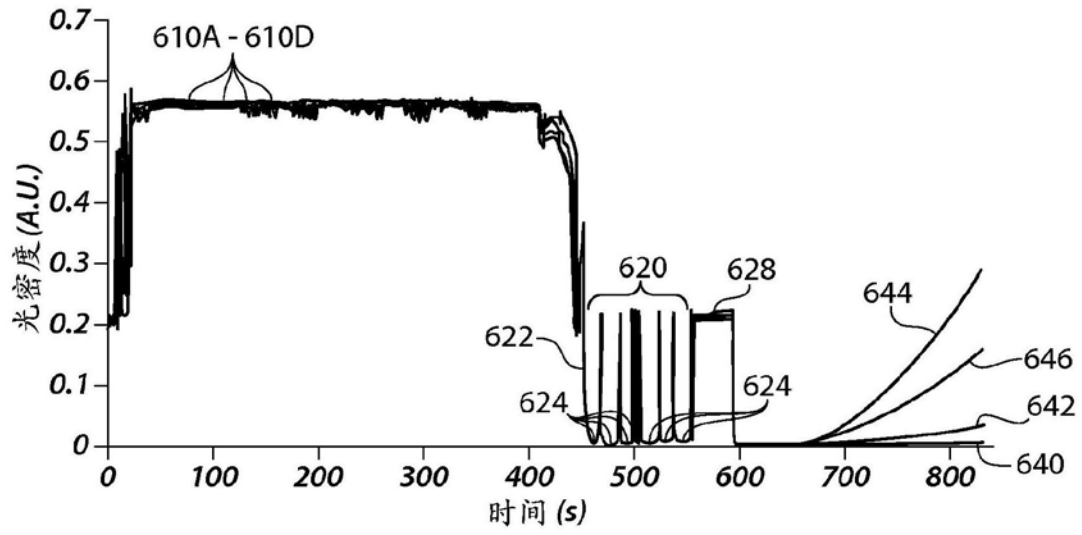


图23