



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104204800 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201380018250. 1

(22) 申请日 2013. 04. 05

(30) 优先权数据

61/622, 987 2012. 04. 11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/035505 2013. 04. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/154946 EN 2013. 10. 17

(71) 申请人 美艾利尔圣地亚哥公司

地址 美国加利福尼亚圣地亚哥市夏山路
9975 号

(72) 发明人 威廉·帕提克·卡费林

保罗·迈克·卡瑞卫里

奥斯廷·马修·迪芙斯

途安·霍格·杜

鲁玛斯·安德鲁·博瑞克·韩阿平

诶黎明·帕克尔 格瑞林·瑞利夫

阿曼达·儒勒·陶瑞啦

(74) 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有
限公司 33100

代理人 徐关寿

(51) Int. Cl.

G01N 33/53(2006. 01)

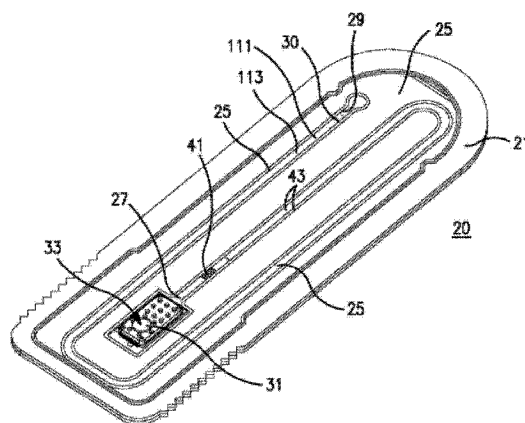
权利要求书11页 说明书15页 附图10页

(54) 发明名称

微流体装置、系统和方法

(57) 摘要

气体压力和毛细作用的结合来控制微流体中流体样本的移动。从微流体装置的毛细通道的近端部分被导入的流体样本通过毛细作用力沿着毛细通道移动。在流体样本移动时，在流体样本的远端气-液界面上气体压力以足够数量的增加从而阻止流体样本进一步的移动。为了开始流体样本的进一步的移动，与毛细通道远端部分连接的泵在远端气-液界面上减少足够数量的气体压力，从而允许流体样本通过毛细作用沿着微流体装置的毛细通道做进一步的移动。



1. 一种用于检测流体样本中靶标存在的免疫方法,该方法包括:
 - (a) 把流体样本引导到毛细流通道的近端部分;
 - (b) 让流体样本以第一流速向毛细流通道的远端前进,直到至少流体样本的远端气-液界面与位于毛细流通道内并以干的形式存在的共轭物接触;其中,该共轭物包括对于靶标具有亲和力的结合试剂;
 - (c) 随后,通过在流体样本近端的气-液界面和流体样本远端的气-液界面之间增加不同的气压,让流体样本以第二流速向毛细流通道的远端前进,直到至少流体样本的远端气-液界面与位于毛细流通道内的检测区域接触,检测区域包括针对复合物具有亲和力的第二结合试剂,该复合物包括共轭物和靶标,第二流速低于第一流速;和
 - (d) 随后,通过在流体样本近端和远端的气-液界面之间增加不同的气压,让流体样本以第三流速向毛细流通道的远端前进,直到至少大部分的共轭物质被(a)结合到第二结合物质上和/或超过检测区域并向着毛细流通道的远端前进。
2. 根据权利要求1所述的免疫方法,其中,毛细流通道被设置在微流体装置中。
3. 根据前述任意权利要求的免疫方法,进一步包括,在引入流体样本的步骤后,让流体样本通过毛细流沿着毛细流通道前进,直到作用在远端的气-液界面上的气压阻止流体样本进一步沿着毛细流通道前进。
4. 根据权利要求3所述的免疫方法,在流体样本接触到共轭物之前就被阻止。
5. 根据权利要求3所述的免疫方法,在流体样本接触到共轭物之后就被阻止。
6. 根据前述任意权利要求的免疫方法,进一步包括,在泵和毛细流通道的远端部分之间提供流体连接。
7. 根据权利要求6所述的免疫方法,其中,在导入流体步骤之前,提供所述流体连接的步骤被执行。
8. 根据权利要求6或7之一所述的免疫方法,其中,包括终止该泵和毛细流通道的远端部分之间的流体连接,和,然后检测存在于检测区域的共轭物。
9. 根据权利要求8所述的免疫方法,其中,该方法包括把微流体装置与微流体装置的光学读取器设置成关联操作。
10. 根据权利要求9所述的免疫方法,其中,提供流体连接的步骤包括在关于毛细流通道的远端开口,进行自动定位该泵的近端开口。
11. 根据前述任意权利要求的免疫方法,其中,任意“提高不同气体压力”的步骤通过与流体样本的远端气-液界面流体连通的地方增加气体体积来实现。
12. 根据权利要求6-8,或10的免疫方法,其中,任意“提高不同气体压力”的步骤通过泵的开动实现。
13. 根据权利要求12的免疫方法,其中,开动泵提高与流体样本的远端的气-液界面处于流体连通的地方的气体体积。
14. 根据权利要求13的免疫方法,其中,所述的泵为注射器泵。
15. 根据权利要求11的免疫方法,其中,流体样本经过毛细流通道中的毛细压力和通过“不同气体压力”的方式施加的压力的数量小于大约15倍的毛细压力的数量。
16. 根据权利要求15的免疫方法,其中,通过“气体压力不同”的方式施加的该压力的数量小于大约10倍的毛细压力的数量。

17. 根据权利要求 15 的免疫方法,其中,通过“气体压力不同”的方式施加的该压力的数量小于大约 5 倍的毛细压力的数量。

18. 根据前述任意权利要求的免疫方法,其中,进一步包括检测结合到检测区域的共轭物的步骤。

19. 根据权利要求 18 的免疫方法,其中,所述的检测步骤在检测区域的体积被流体样本充满的时候进行。

20. 根据权利要求 18 的免疫方法,其中,检测区域具有一个体积,和所述的检测步骤在从检测区域移走大部分流体样本之后进行。

21. 根据权利要求 20 的免疫方法,其中,所述的检测步骤是在大部分检测区域被气体占有的时候进行。

22. 根据权利要求 19-21 之一所述的免疫方法,其中,所述的检测步骤是在没有首先引导流体,而是引导流体样本进入检测区域中的时候进行。

23. 根据前述权利要求所述的免疫方法,其中,流体样本包括来自哺乳动物的生物样本。

24. 根据权利要求 23 所述的免疫方法,其中,生物样本包括血液或尿液。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的免疫方法,其中,流体样本包括把试剂和通过让试剂和生物样本混合而形成流体样本。

26. 根据权利要求 25 所述的免疫方法,其中,在引导生物样本到毛细流通道之前进行所述混合步骤。

27. 根据前述权利要求所述的免疫方法,其中,流体样本为让流体样本通过过滤器而成为过滤的流体样本。

28. 根据前述权利要求 27 所述的免疫方法,其中,所述的过滤器包括小孔,和该小孔的尺寸从过滤器近端表面向着过滤器的远端表面减少。

29. 根据前述权利要求 27 或 28 所述的免疫方法,其中,过滤过的流体样本包括血清和,让流体样本经过过滤器的步骤包括从流体样本过滤掉红细胞。

30. 根据前述权利要求 23-25 所述的免疫方法,其中生物样本为从人类指尖获得的血液样本。

31. 根据前述权利要求 30 所述的免疫方法,其中,所有血液的总体大约为 75 微升或更少,大约为 50 微升或更少,大约为 20 微升或更少,大约为 15 微升或更少,大约为 10 微升或更少。

32. 根据前述权利要求所述的免疫方法,其中,所有流体样本的总体大约为 75 微升或更少,大约为 50 微升或更少,大约为 20 微升或更少,大约为 15 微升或更少,大约为 10 微升或更少。

33. 根据前述权利要求所述的免疫方法,其中,所有流体样本的总体大约为 15 微升或更少。

34. 根据前述权利要求所述的免疫方法,其中,所有流体样本的总体大约为 10 微升或更少。

35. 根据前述权利要求所述的免疫方法,其中,在引导流体样本之前,毛细流通道的远端开口为开向大气,和该方法进一步包括形成。

36. 微流体系统,包括:

(a) 包括有近端和远端开口的毛细流通道;

(b) 位于毛细流通道中的干试剂和检测区域,在相对于干试剂的远端设置的检测区域;

(c) 与毛细流通道远端开口处于流体连通的泵;

(d) 位于毛细流通道近端部分的流体样本,该流体样本包括气-液界面,该气-液界面位于毛细流通道中的试剂位置的近端;

(e) 位于毛细流通道内的流体样本的远端气-液界面的气体,该气体对气-液界面施加压力,该压力足够大从而阻止流体样本沿着毛细流通道向该试剂前进。

37. 根据权利要求 36 所述的系统,进一步包括,用于操作该泵在毛细流通道内减少一定数量的气体压力,从而导致流体样本沿着毛细流通道前进直至流体样本的气-液界面接触所述试剂的控制器。

38. 根据权利要求 37 所述的系统,所述的控制器被用于操作该泵在毛细流通道内减少一定数量的气体压力,从而导致流体样本沿着毛细流通道前进直至所有的所述试剂被至少部分流体样本接触。

39. 根据权利要求 36-38 之一所述的系统,流体样本在毛细流通道内经过毛细压力。

40. 根据权利要求 39 所述的系统,其中足够阻止流体样本沿着毛细流通道向所述试剂移动的压力数量与被流体样本经过的毛细压力实质相等。

41. 根据权利要求 40 所述的系统,其中,所述的控制器被用于操作该泵来增加与毛细流通道内的气体处于流体连通的气体的一定数量的体积,从而导致流体样本沿着毛细流通道前进期望的距离。

42. 根据权利要求 36-41 所述的系统,其中,该系统包括用于接收毛细流通道和确定流体样本中存在的一个或多个靶标的读取器。

43. 根据权利要求 42 所述的系统,其中,所述的读取器被设置为自动定位让泵与毛细流通道的远端开口处于流体连通。

44. 根据权利要求 43 所述的系统,其中,在确定流体样本中存在的一个或多个靶标之前,所述的读取器被设置为自动从毛细流通道的远端开口移开所述的泵。

45. 根据权利要求 44 所述的系统,其中,所述的泵从毛细流通道的远端开口移开后,所述的读取器被设置为来把光学激发源和光学检测器与检测区域处于光学流通进行定位。

46. 根据权利要求 36-45 所述的系统,其中,所述的试剂包括共轭物,该共轭物包括可被检测的标记和结合靶标的结合物。

47. 根据权利要求 46 所述的系统,其中,检测区域包括结合靶标的结合物或者结合共轭符合物和靶标复合物的结合物质。

48. 根据权利要求 36-47 之一所述的系统,包括微流体装置,和其中该毛细流通道被设置在微流体装置中。

49. 根据权利要求 36-48 之一所述的系统,其中,所述的毛细流通道设置为接收流体样本的总体积大约为 75 微升或更少,大约为 50 微升或更少,大约为 20 微升或更少,大约为 15 微升或更少,大约为 10 微升或更少。

50. 根据权利要求 36-49 之一所述的系统,其中,进一步包括与毛细流通道的近端部分

处于流体连通的过滤器,该过滤器被设置为从包括有血液的样本中过滤血红细胞,和该流体样本包括可以被移除血红细胞的血液。

51. 一种用于检测流体样本中靶标存在的方法,该方法包括:

(a) 从患者上接收血液样本;

(b) 把至少部分血液样本导入到微流体装置的过滤器上,过滤器的远端与设置在微流体装置中的毛细流通道的近端部分处于流体连通;该过滤器被用于来过滤所述至少部分血液样本中的血红细胞;

(c) 让血液样本中的流体部分中的至少部分向毛细流通道的远端前进,直到作用于样本的流体部分的气-液界面上的气体压力阻止流体部分进一步前进为止;

(d) 随后,减少作用于样本的流体部分的气-液界面上的气体压力允许样本的流体部分沿着毛细流通道进一步前进一段距离;和

(e) 随后,检测位于毛细流通道中的样本的部分流体中的靶标的存在。

52. 一种用于检测流体样本中靶标存在的方法,该方法包括:

(a) 配置微流体装置与读取微流体装置的读取器为可操作性的连接;其中,微流体装置包括含有近端和远端开口的毛细流通道;

(b) 配置泵与毛细流通道的远端部分为流体连通;

(c) 把流体样本导入到毛细流通道的近端部分,通过仅仅沿着部分毛细流通道并依靠毛细流作用而前进的所述的流体样本,该流体样本直到在流体样本的远端气-液界面的上产生的气体压力防止流体样本进一步沿着毛细流通道前进;

(d) 开启泵来减少流体样本的远端气-液界面的上气体压力,从而让流体样本沿着毛细流通道进一步前进一段距离;和

(e) 检测位于毛细流通道中的样本的部分流体中的靶标的存在。

53. 根据权利要求 51 或 52 所述的方法,进一步包括,在确定流体样本中靶标存在之前,与毛细流通道的远端部分解除与该泵的流体连接。

54. 根据权利要求 52 所述的方法,其中,开启泵的步骤包括第一次开启泵的第一速度来引起流体样本沿着毛细流通道以第一速度前进,和,然后以更高的第二速度开启泵来引起流体样本沿着毛细流通道以第二更高的速度前进。

55. 根据权利要求 51 或 53-54 所述的方法,其中,血液样本的流体部分通过过滤器的下表面而位于过滤器上,和其中,该过滤器的下表面位于毛细流通道的近端部分的面之下。

56. 免疫方法,权利要求 51 所述的方法,其中,在让血液样本的部分流体的至少部分前进的步骤中包括开启泵来减少在流体样本的远端气-液界面上的气体压力。

57. 微流体装置,包括:

(a) 过滤器,该过滤器具有上表面和下表面和周界;

(b) 具有表面的基层,该过滤器的下表面和基层的表面限定在他们之间的依赖毛细作用力的空间,该毛细管作用从过滤器的下表面的中心部分向所述的周界在至少两个相反的方向上逐渐减少。

58. 根据权利要求 57 所述的微流体装置,基层的表面为凸起的。

59. 根据权利要求 57 或 58 所述的微流体装置,其中,存在于过滤器的下表面和基层的表面之间的间隙从过滤器的下表面的中心部分向所述的周界在至少两个相反的方向上逐

渐增加。

60. 根据权利要求 57-59 之一所述的微流体装置,其中,基层的部分表面与过滤器的下表面的中心部分接触。

61. 根据权利要求 60 所述的微流体装置,其中,过滤器具有长度和宽度,和,基层的部分表面实质上沿着过滤器的所有长度与过滤器的下表面的中心部分接触。

62. 根据权利要求 61 所述的微流体装置,其中,过滤器具有的长度至少为过滤器宽度的大约 1.25 倍,至少为大约 1.5 倍,或至少为大约 2.0 倍。

63. 根据权利要求 61-62 所述的微流体装置,其中,过滤器具有的长度与过滤器宽度大约相同。

64. 根据权利要求 61-63 所述的微流体装置,其中,基层的部分表面沿着少于过滤器的宽度的一半与过滤器的下表面的中心部分接触。

65. 根据权利要求 61-64 所述的微流体装置,其中,基层的部分表面沿着少于过滤器的宽度的四分之一与过滤器的下表面的中心部分接触。

66. 根据权利要求 60-65 所述的微流体装置,其中,基层的部分表面沿着过滤器的第一维度和第二维度与过滤器的下表面的中心部分接触,和,其中,沿着过滤器的第一维度接触的距离至少比沿着过滤器的第二维度接触的距离要大 5 倍,其中,第一维度和第二维度相互垂直。

67. 根据权利要求 66 所述的微流体装置,其中,沿着过滤器的第一维度接触的距离至少比沿着过滤器的第二维度接触的距离要大 7.5 倍,至少大约 10 倍。

68. 根据权利要求 57-67 所述的微流体装置,进一步包括具有开口的毛细流通道,该开口与过滤器的下表面和基层的表面之间的空间处于流体连通。

69. 根据权利要求 57-68 所述的微流体装置,进一步包括与过滤器的下表面和基层的表面之间的空间处于流体连通的出口。

70. 根据权利要求 69 所述的微流体装置,其中所述的毛细流通道的开口和所述的出口实质被过滤器的所有长度或所有宽度间隔开。

71. 根据权利要求 57-70 所述的微流体装置,其中过滤器包括小孔和小孔的尺寸从过滤器的上表面向着过滤器的下表面减少。

72. 根据权利要求 57-71 所述的微流体装置,其中过滤器被用于从血液样本中分离血红细胞和允许血液样本的流体成分通过。

73. 根据权利要求 57-72 所述的微流体装置,其中过滤器的下表面为沿着至少一个维度方向凸起。

74. 根据权利要求 73 所述的微流体装置,其中,过滤器的下表面在沿着与过滤器的一维度垂直的维度方向上凸起,沿着该维度,过滤器的下表面与基层的表面接触。

75. 根据权利要求 66 所述的微流体装置,其中,基层的部分表面沿着过滤器的第一维度和第二维度与过滤器的下表面的中心部分接触,和,其中,沿着过滤器的第一维度接触的距离至少比沿着过滤器的第二维度接触的距离要大 5 倍,例如至少大 7 倍,至少大 10 倍,其中,第一维度和第二维度相互垂直,进一步,其中,过滤器的下表面沿着过滤器的第二维度方向上凸起。

76. 微流体装置,包括:

(a) 具有第一表面的第一基层限定：

(i) 具有第一深度的凹陷；

(ii) 凹槽,该凹槽的近端部分设置在凹陷的附近,凹槽的近端部分具有小于第一深度的第二深度;和

(iii) 过滤器接触表面具有小于第一深度的第三深度；

(b) 与第一基层的第一表面对应的具有第二表面的第二基层；

(c) 通过凹槽和第二基层的第二表面限定的毛细通道,该毛细通道在凹槽的近端部分具有一近端开口;和

(d) 被设置在第一基层的第一表面和第二基层的第二表面之间的过滤器,其中,过滤器具有第一表面和过滤器的第一表面的第一部分接触过滤器接触表面,和过滤器的第一表面的第二部分和凹陷的一部分之间限制一腔,该腔与毛细通道的近端开口处于流体连通。

77. 根据权利要求 76 所述的微流体装置,其中过滤器接触表面包括从凹槽近端部分近端地延伸的脊梁。

78. 根据权利要求 76 或 77 所述的微流体装置,其中第二和第三深度为其中一个深度的大约 10%,大约 5%或相同。

79. 根据权利要求 78 或 77 所述的微流体装置,其中,所述的脊梁在与毛细通道的近端部分的长轴平行的方向上延伸。

80. 根据权利要求 77-79 所述的微流体装置,其中,所述的腔包括从脊梁的第一面偏移的第一部分和与脊梁第一面对立的第二面偏移的第二部分。

81. 根据权利要求 77-80 所述的微流体装置,其中,过滤器的近端边沿和毛细通道的近端部分之间限定了一缝隙。

82. 根据权利要求 81 所述的微流体装置,其中,所述的缝隙至少大约为 50 微米,至少大约为 100 微米,至少大约为 200 微米,或者至少大约为 500 微米。

83. 根据权利要求 81 或 82 所述的微流体装置,其中,所述的缝隙大约为 1000 微米或更少,至少大约为 750 微米或更少,至少大约为 500 微米或更少。

84. 根据权利要求 76-83 所述的微流体装置,其中,与过滤器接触表面接触的过滤器的第一表面的第一部分与过滤器的中心轴对齐。

85. 根据权利要求 76-84 所述的微流体装置,其中,至少大约 25%,至少大约 30%,至少大约 35%的过滤器被设置在过滤器接触表面的每一对应的面上。

86. 根据权利要求 76-85 所述的微流体装置,其中,大约同样数量的过滤器被设置在过滤器接触表面的每一对应的面上。

87. 根据权利要求 76-86 所述的微流体装置,其中,与过滤器接触表面接触的过滤器的第一表面的第一部分的总面积与过滤器的第一表面的总面积之间的比率至少大约为 0.05,至少大约为 0.1,至少大约为 0.15,至少大约为 0.2。

88. 根据权利要求 76-87 所述的微流体装置,其中,与过滤器接触表面接触的过滤器的第一表面的第一部分的总面积与过滤器的第一表面的总面积之间的比率大约为 0.5 或更少,大约为 0.3 或更少,大约为 0.25 或更少,大约为 0.2 或更少,大约为 0.15 或更少或者大约为 0.15 或更少。

89. 根据权利要求 76-83 所述的微流体装置,其中,所述的腔具有一个面积和该面积大

约为 50 平方毫米或更少, 大约为 25 平方毫米或更少, 大约为 20 平方毫米或更少, 大约为 15 平方毫米或更少, 或者大约为 10 平方毫米或更少, 该面积至少大约为 1 平方毫米或更少; 至少大约为 5 平方毫米或更少, 或至少大约为 7.5 平方毫米或更少。

90. 方法, 包括:

(a) 让流体经过过滤器进入微流体装置的毛细腔中, 该过滤器具有施加流体的第一表面和让流体经过而流出的第二表面, 从第二表面流出的流体进入所述的毛细腔; 和

(b) 沿着毛细腔并通过毛细作用力移动被过滤过的流体并且进入到微流体装置的毛细通道中, 其中, 沿着向过滤器的第一表面上垂直的轴的方向上, 毛细腔的面位于毛细通道近端部分的面之下。

91. 根据权利要求 90 所述的方法, 进一步包括通过毛细通道的毛细作用力来移动被过滤过的流体。

92. 根据权利要求 90 或 91 所述的方法, 进一步包括让位于毛细通道中的干的试剂与被过滤过的流体混合。

93. 根据权利要求 92 所述的方法, 其中, 该试剂被设置为方便进行怀疑存在被过滤过的流体中的靶标的检测。

94. 根据权利要求 90-93 所述的方法, 进一步包括, 当靶流体存在于毛细通道中, 对过滤过的流体中的至少一个靶标进行存在的检测。

95. 根据权利要求 90-94 所述的方法, 其中, 微流体装置包括实质平面的第一和第二基层, 和微流体通道被第一基层的第一表面和第二基层的第二表面限定。

96. 根据权利要求 90-95 所述的方法, 其中, 毛细通道包括至少为 2 厘米, 至少为 3 厘米, 或至少为 5 厘米的长度, 和该方法包括沿着毛细通道的长度的至少一部分移动被过滤过的流体。

97. 根据权利要求 90-96 所述的方法, 其中, 毛细通道包括全场为大约为 20 厘米或更少, 或大约为 10 厘米或更少, 大约为 7.5 厘米或更少。

98. 根据权利要求 90-97 所述的方法, 其中, 进一步包括沿着小于毛细通道的全长来移动被过滤过的流体。

99. 根据权利要求 98 所述的方法, 其中, 所述的毛细通道具有远端开口, 和方法包括阻止被过滤过的流体从毛细通道的远端开口流出。

100. 根据权利要求 99 所述的方法, 其中, 阻止被过滤过的流体从毛细通道的远端开口流出的步骤包括用过滤过的流体经过了减少的毛细作用的毛细管的部分区域接触过滤过的流体的远端气-液界面。

根据权利要求 90-100 之一所述的方法, 其中, 在沿着与过滤器的第一表面上垂直的轴的方向上的毛细腔的面具有一高度, 和其中, 该高度从过滤器的中心部分向过滤器的外围增加。

101. 根据权利要求 101 所述的方法, 其中, 在沿着与过滤器的第一表面垂直的轴的毛细腔的面的高度从过滤器的中心部分向过滤器的外围在两个相反的方向上增加。

102. 根据权利要求 90-102 之一所述的方法, 其中, 进一步包括通过毛细作用力沿着部分毛细通道移动过滤过的流体, 和然后, 在毛细通道内的过滤过的流体的远端的气-液界面上提高足够量的气体压力从而阻止流体依靠毛细作用沿着毛细通道做进一步的移动。

103. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,在提高气体压力步骤之后,减少足够的气体压力从而允许过滤过的流体沿着至少另外部分的毛细通道进行移动。

104. 根据权利要求 104 所述的方法,其中,提高气体压力的步骤包括增加气体的体积,从而在过滤过的流体的远端的气-液界面上施加气体压力。

105. 根据权利要求 104 所述的方法,其中,提高气体压力的步骤包括启动与毛细通道远端开口流体连通的泵。

106. 根据权利要求 104-106 所述的方法,其中,进一步包括重复每一个步骤 (a) 沿着部分毛细通道并依靠毛细作用移动过滤过的流体,然后增加气体压力的步骤和 (b) 至少在另外的时间减少气体压力的步骤。

107. 根据权利要求 107 所述的方法,其中,进一步包括,在至少一个重复的步骤中,当过滤过的流体依靠毛细作用沿着部分毛细通道移动的时候,让位于毛细通道的试剂与过滤过的流体混合。

108. 根据权利要求 108 所述的方法,其中,进一步包括,在至少一个重复的步骤中,当过滤过的流体依靠毛细作用沿着部分毛细通道移动的时候,让过滤过的流体与位于毛细通道的检测区域接触。

109. 根据权利要求 90-109 所述的方法,其中,流体样本包括血液和过滤过的流体,过滤过的流体不包括全部血红细胞的血液。

110. 根据权利要求 90-111 所述的方法,其中,所述的试剂包括能够结合存在于过滤过的流体中至少一个靶标的可被检测的共轭物,和,检测区域包括能够结合共轭物和靶标的复合物的至少一个结合试剂。

111. 根据权利要求 111 所述的方法,包括,在让过滤过的流体接触检测区域的步骤之后,以比在以前步骤中所减少压力的更高的速度来减少气体压力。

112. 根据权利要求 112 所述的方法,其中,以更高速度减少气体压力的步骤可以足以减少存在于检测区域中未被结合的共轭物的数量。

113. 根据权利要求 109-113 所述的方法,其中,进一步包括当过滤过的流体存在于检测区域中的时候,确定过滤过的流体样本中至少一个靶标的存在。

114. 根据权利要求 114 所述的方法,其中,在过滤过的流体接触检测区域之后,除了导入过滤过的流体进入到检测区域中外,不再导入流体时候执行所述确定步骤。

115. 根据权利要求 90-115 所述的方法,其中,该毛细腔具有第一部分,在沿着取向垂直于所述过滤器的第一表面的轴的方向上,在位于毛细通道的近端部分的面之下所述的第一部分具有至少大约 75 微米,至少大约 100 微米,至少大约 150 微米,至少大约 200 微米或者至少大约 250 微米。

116. 根据权利要求 116 所述的方法,其中,该毛细腔具有第二部分,沿着取向垂直于所述过滤器的第一表面的轴的方向上,位于毛细通道的近端部分的所述面之下的第二部分具有大约 50 微米或更少,毛细腔的面在毛细腔的面的第一和第二部分之间被倾斜。

117. 根据权利要求 90-117 所述的方法,其中,通过过滤器的第二表面的形成流体的区域至少大约为 1 平方毫米,至少大约为 2 平方毫米,至少大约为 3 平方毫米,或至少大约为 5 平方毫米。

118. 根据权利要求 90-118 所述的方法,其中,通过过滤器的第二表面的形成流体的区

域大约为 25 平方毫米或更少,约为 20 平方毫米或更少,约为 15 平方毫米或更少,约为 10 平方毫米或更少。

119. 根据权利要求 90-118 所述的方法,其中,在沿着取向垂直于所述过滤器的第一表面的轴的方向上,该毛细腔的面得至少一部分被设置在位于毛细通道的近端部分的面之下的至少大约 20 微米,至少大约 50 微米,至少大约 75 微米,至少大约 100 微米或者至少大约 150 微米的地方。

120. 根据权利要求 90-118 所述的方法,其中,在沿着取向垂直于所述过滤器的第一表面的轴的方向上,该毛细腔的面得至少一部分被设置在位于毛细通道的近端部分的面之下的至少大约 20 微米,至少大约 50 微米,至少大约 75 微米,至少大约 100 微米或者至少大约 150 微米的地方。

121. 微流体装置,包括:

(a) 用于接收过滤过的流体的活性毛细腔;
(b) 围绕所述活性毛细腔的至少部分外围并与该活性腔处于气体连通的外围腔;和
(c) 与活性毛细腔处于毛细连通的毛细通道,其中,在顺着垂直于所述微流体装置的长轴的方向上,活性毛细腔的至少部分被设置在毛细通道的外围部分之下。

122. 根据权利要求 122 所述的微流体装置,其中,毛细通道由大体平坦的第一和第二基层形成,和该轴垂直于所述基层的上平面。

123. 根据权利要求 122 或 123 所述的微流体装置,其中,微流体装置包括第一和第二基层,和第一基层包括具有凹陷和凹槽的第一表面,和第二基层包括第二表面,和安装在第二表面上的过滤器,和,活性毛细腔至少部分被第一基层的第一表面的凹陷和过滤器的下表面所形成,和,毛细通道至少部分被所述的凹槽和第二基层的第二表面形成。

124. 根据权利要求 124 所述的微流体装置,其中,所述的第一基层形成一突起,该突起从第一表面的凹陷向外延伸,和过滤器的下表面接触部分的所述突起。

125. 根据权利要求 125 所述的微流体装置,其中,该突起把活性毛细腔分成第一和第二毛细腔并且他们近端部分相互流体连通。

126. 根据权利要求 125 或 126 所述的微流体装置,其中,该突起形成了脊,该脊沿着过滤器的长度的至少 50%,65%,或者至少 75%从槽的近端部分延伸。

127. 根据权利要求 125-127 所述的微流体装置,其中,该突起从突起中心部分横向向外和向下形成延伸的倾斜面部分。

128. 根据权利要求 123 所述的微流体装置,其中,所述的轴垂直于面对第一基层的第二基层的表面。

129. 微流体装置,包括:

(a) 基层,在基层中限定了毛细通道;和
(b) 过滤器,具有用于接收样本的上表面和下表面;其中,过滤器的下表面的第一中心部分被设置为与所述基层的表面接触,过滤器的下表面的第一侧部部分与所述基层的表面分离,从而形成了用于接收从过滤器流出的被过滤过流体的腔,该腔与毛细通道流体连通。

130. 根据权利要求 130 所述的微流体装置,其中,该基层包括第一和第二基层,和所述基层的表面为第一基层的上表面。

131. 根据权利要求 130 或 131 所述的微流体装置,其中,所述的腔为第一腔,过滤器的

下表面的第二侧部部分与所述基层的表面分离,从而形成了用于接收从过滤器流出的被过滤过流体的第二腔,该第二腔与毛细通道流体连通。

132. 根据权利要求 132 所述的微流体装置,其中,所述的第一和第二腔相互通过部分基层并沿着他们长度的至少 50%,75%,95%或者实质所有的长度被相互间隔开。

133. 根据权利要求 132 或 133 所述的微流体装置,其中,在毛细通道近端开口的外侧,第一和第二腔流体连通。

134. 方法,包括:

(a) 沿着微流体装置的毛细通道依靠毛细作用移动流体样本;

(b) 在流体样本的远端气-液界面上增加足够量的气体压力,从而阻止流体样本沿着毛细通道移动;和

(c) 在流体样本的远端气-液界面上降低足够量的气体压力,从而允许流体样本通过毛细作用进一步沿着微流体的毛细通道移动。

135. 根据权利要求 135 的方法,进一步包括在与微流体的毛细通道的远端部分处于流体连通的位置设置一泵。

136. 根据权利要求 135 或 136 的方法,其中,增加气体压力的步骤包括在流体的远端气-液界面上减少气体的体积。

137. 根据权利要求 137 的方法,其中,增加气体压力的步骤实质由在流体的远端气-液界面上减少气体的体积。

138. 根据权利要求 135-138 的方法,其中,在远端气-液界面上减少气体压力的步骤包括在流体样本的远端气-液界面上增加气体的体积。

139. 根据权利要求 137 的方法,其中,在远端气-液界面上减少气体压力的步骤实质由在流体样本的远端气-液界面上增加气体的体积。

140. 根据权利要求 134 - 140 的方法,其中,该方法包括,在增加步骤之前,在与毛细通道的远端开口处于流体连通的位置上束缚一定体积的气体,其中,该束缚的气体就是作用在流体样本远端的气-液界面上的气体。

141. 根据权利要求 141 的方法,其中,所述的束缚的步骤是在向微流体装置上导入流体样本步骤之前进行。

142. 根据权利要求 141 - 142 的方法,其中,所述的束缚的步骤在从包装材料中取出微流体装置步骤之后进行。

143. 根据权利要求 141 - 143 的方法,其中,所述的束缚的步骤在把微粒体装置与读取器可操作连接步骤之后进行的,其中读取器被用来确定流体样本中一个或多个靶标的存在。

144. 根据权利要求 144 的方法,其中,所述的束缚步骤包括在与微流体装置的毛细通道远端部分处于流体连通的位置上布置泵。

145. 根据权利要求 145 的方法,其中,在流体样本的远端气-液界面减少气体压力的步骤包括开动所述的泵。

146. 根据权利要求 146 的方法,其中,所述的泵为注射泵。

147. 根据权利要求 135 - 147 的方法,其中,在流体样本的远端气-液界面上增加气体压力的步骤为第一增加步骤,和该方法进一步包括,在流体样本的远端气-液界面上减少气

体压力的步骤之后,通过在流体样本的远端气-液界面上重复增加足够量气体压力的步骤,从而阻止流体样本沿着毛细通道移动。

148. 根据权利要求 148 的方法,其中,毛细通道包括试剂区域,该试剂区域包括配置在通道中的试剂,和重复增加压力的步骤在当样本接触该试剂区域的时候进行。

149. 根据权利要求 148 或 149 的方法,其中,在流体样本的远端气-液界面上减少气体压力的步骤为第一减少气体压力步骤,和该方法进一步包括,在重复增加气体压力的步骤之后,重复通过在流体样本的远端气-液界面上减少足够量气体压力的步骤,从而允许流体样本通过毛细作用沿着微流体装置的毛细通道进一步的移动。

150. 根据权利要求 150 的方法,其中,毛细通道包括检测区域,和,在初始于流体样本的远端气-液界面上重复减少气体压力步骤之后,样本接触毛细通道的检测区域。

151. 根据权利要求 150 或 151 的方法,其中,第一减少的步骤以第一速度进行,和重复减少的步骤以第二,不同的速度进行。

152. 根据权利要求 135-152 的方法,其中,进一步包括确定流体样本中一个或多个靶标的存在。

153. 根据权利要求 135-153 的方法,其中,微流体装置包括过滤器和流体样本包括通过过滤器的流体。

154. 根据权利要求 135-154 的方法,其中,流体样本包括近端的气-液界面,该近端的气-液界面位于毛细通道的外部。

155. 根据权利要求 155 的方法,其中,该流体样本的近端的气-液界面位于微流体装置的腔中。

156. 根据权利要求 155 或 156 的方法,其中,该流体样本的近端的气-液界面与临近微流体周围的气体相互流通。

157. 根据权利要求 157 的方法,其中,微流体装置包括位于流体样本的近端气-液界面的近端的出口。

微流体装置、系统和方法

本发明背景

本发明所属领域

[0001] 本发明涉及微流体,更特别的设计一种微流体装置,系统和用于控制流体流动的方法

背景资料

[0002] 微流体涉及一种或多种流体的小体积的操作;如气体和/或流体。流体的总体积可以是,如约 250 微升或更少,如约 125 微升或更少,约 75 微升或更少,约 50 微升或更少,或约 25 微升或更少。

[0003] 为了确定流体样本中至少一种靶标的存在的微流体的使用是已知的。例如,美国专利第 7,824,611,该专利被完整的包括在本发明的参考文献中,公开了免疫测定装置,测定系统和装置组分,其具有至少两个被配制有远距离分开的毛细管的对立的表面,至少这一个毛细管中能够固定样本中与靶标配体的存在或存在数量有关的一定数量的至少一种靶标配体或轭合物,这种样本来自控制流体移动区域的流体样本,这些样本移动通过或远离该区域。7,824,611 专利进一步公开了试剂的使用,例如受体和轭合物,和生物传感器,例如电化学的,光学的,光电的,或声学机械装置,来确定一种或多种靶标的存在。

发明摘要

[0004] 在一个实施例中,本发明涉及操作微流体装置中的流体样本的方法。该方法包括通过毛细管作用沿着微流体装置毛细管通道移动流体样本,然后通过增加作用在流体样本的远端气-液界面的足够数量的气体压力来让流体样本沿着毛细管通道的移动停止。通过减少足够数量的作用在流体样本的远端气-液界面的气体压力,允许流体样本通过毛细管作用进一步沿着微流体装置的毛细管通道移动。通过毛细管作用移动流体样本,增加压力,接着减少压力的步骤被重复一次或多次。在实施例中,在流体样本移动步骤中,流体样本与配制在毛细管通道中的干试剂接触。在随后的样本移动步骤中,流体样本可以与配制在微流体装置中的检测区域接触。该方法可以进一步包括确定流体样本中一种或多种靶标的存在。

[0005] 该方法可以采用例如免疫(例如通过抗体的使用)和/或电化学来确定一种或多种靶标的存在。该方法包括:引入流体样本到毛细流通道的近端部分;使流体样本以第一种流动速度朝毛细流通道的远端部分前进,直到至少流体样本的远端气-液界面与以干燥形态配置在毛细流通道的轭合物接触,轭合物包括与靶标具有亲和力的结合试剂;随后,通过增加流体样本近端气-液界面和流体样本远端气-液界面之间的气压差,使流体样本以第二种流动速度朝毛细流通道的远端部分前进,直到至少远端气-液界面与毛细通道内的检测区域接触,检测区域包括对复合物具有亲和力的第二结合试剂,复合物包括轭合物和靶标,第二流动速率比第一流动速率更慢;接着,通过增加流体样本的近端和远端气-液界面间的气压差,使流体样本以第三种流动速度朝毛细流通道的远端部分前进,直到至少大部分轭合物被结合到第二结合试剂和/或使流体样本朝毛细流通道的远端前进超过检

测区域为止。

[0006] 在上文的任何实施例中,毛细流通道可以被配制在微流体装置内。

[0007] 上文任何实施例中方法可以进一步包括,引入流体样本步骤后,通过毛细管流动使流体样本沿着毛细流通道前进,直到作用在远端气-液界面的气体压力阻止流体样本进一步让沿着毛细流通道前进。

[0008] 在上文任何实施例的任何方法中流体样本可以在与辄合物接触前被停止。

[0009] 在上文任何实施例的任何方法中流体样本可以在与辄合物接触后被停止。

[0010] 在上文任何实施例的任何方法中方法可以进一步包括在泵和毛细流通道远端部分间提供一个流体连接。提供的流体连接的步骤可以在引入流体样本的步骤之前被执行。在上文任何实施例的任何方法中,方法可以包括终止泵和毛细流通道远端部分间的流体连接,然后检测存在于检测区域的辄合物。检测辄合物的步骤可以包括让微流体装置与一个光扫描器可操作的关联。检测辄合物的步骤可以包括使用一个生物传感器来检测辄合物。生物传感器可以是一个电化学的,光学的,电光学的,或声学机械检测器。

[0011] 提供流体连接的步骤可以包括,根据毛细流通道的远端开口,自动定位泵的近端开口。

[0012] 在上文任何实施例的任何方法中“增加气体压力差”的步骤可以通过增加与流体样本的远端气-液界面处于连通的气体体积来实现。

[0013] 在上文任何实施例的任何方法中“增加气体压力差”的步骤可以通过启动泵来执行。在上文任何实施例的任何方法中,启动泵可以增加与流体样本的远端气-液界面连通的气体体积。泵可以是注射泵。

[0014] 在上文任何实施例的任何方法中,流体样本经过毛细流通道内的毛细管作用力,并且通过“气体压力差”被施加到流体样本上的压力的数量小于毛细管作用力大小的约 15 倍,如小于约毛细管作用力大小的 10 倍,如小于约毛细管作用力大小的 5 倍。

[0015] 在上文任何实施例的任何方法中,方法可以进一步包括检测结合到检测区域的辄合物的步骤。当检测区域的体积被流体样本充满时,检测步骤可以被执行。在上文任何实施例的任何方法中,检测区域可以具有一定体积,并且检测步骤可以在大部分流体样本从检测区域移动后被执行。当大部分检测区域的体积被气体占据时,检测步骤可以被执行。除了流体样本进入检测区外,在没有第一部的引入液体时候执行检测步骤。检测辄合物的步骤可以包括使用一个生物传感器来检测辄合物。生物传感器可以是一个电化学的,光学的,电光学的,或声学机械检测器

[0016] 在上文任何实施例的任何方法中,流体样本可以包括从哺乳动物中获得的生物样本。例如,生物样本可以包括血液或尿液。流体样本可以包括一种试剂。流体样本可以通过试剂和生物样本组合形成。组合的步骤可以在引入生物样本到毛细流通道前被完成。

[0017] 在上文任何实施例的任何方法中流体样本可以是由流体样本通过过滤器形成滤过的流体样本。过滤器可以是本文所述的任何过滤器。过滤器可以包括孔,孔的尺寸可以从面向过滤器的近端朝着面向过滤器的远端减小。在上文任何实施例的任何方法中,滤过的流体样本可以包括血浆,流体样本通过过滤器的步骤可以包括过从流体样本中过滤红细胞。在上文任何实施例的任何方法中,生物样本可以是人类手指获得的血液。在上文任何实施例的任何方法中,流体样本的总体积可以从约 75 微升或更少,50 微升或更少,

30 微升或更少, 20 微升或更少, 15 微升或更少, 例如约 10 微升或更少的血液制备。

[0018] 在上文任何实施例的任何方法中, 流体样本的总体积可以是约 75 微升或更少, 50 微升或更少, 30 微升或更少, 20 微升或更少, 15 微升或更少, 例如约 10 微升或更少。

[0019] 在上文任何实施例的任何方法中, 引入流体样本的步骤之前, 毛细流通道的远端开口可以对大气压开放, 并且该方法可以进一步包括从大气层中关闭毛细流通道的远端开口。关闭步骤可以在引入流体样本之前被完成。随着配置毛细通道与一个读取器可操作联系的步骤之后或同时, 关闭步骤可以自动发生, 该读取器被配制来操控毛细通道来确定流体样本中至少一种靶标的存在。关闭步骤可以通过毛细通道和泵的流体连接远端开口完成, 如通过在毛细通道和泵的远端开口直接形成气体密封。泵可以是注射泵。

[0020] 在另一个实施例中, 本发明涉及一个微流体系统, 包括一个毛细通道, 该毛细通道包括一个近端开口和远端开口; 被配制在毛细通道内的一种干试剂和一个检测区域, 检测区域被配制在干试剂的远端; 一个与毛细通道的远端开口流体连通的泵; 被配制在毛细通道的近端部分中的流体样本; 流体样本包括被配制在试剂的近端的毛细通道内的气-液界面; 和被配制在毛细通道流体样本气-液界面远端的气体, 气体在流体样本的气-液界面上施加压力, 压力足够阻止流体样本沿着毛细通道朝试剂前进。

[0021] 在上文任何实施例的任何微流体系统中, 微流体系统可以进一步包括配制的控制器来操控泵来减少毛细通道中的足够数量的气压, 使流体样本沿着毛细通道前进直到流体样本的气-液界面与试剂接触。控制器可以被配制来操控泵来减少毛细通道中的足够数量的气压, 来使流体样本沿着毛细通道前进直到至少一些流体样本与所有的试剂接触。在上文任何实施例的任何微流体系统中, 流体样本可以体验毛细通道内的毛细管作用力。在上文任何实施例的任何微流体系统中压力的大小足够阻止流体样本沿着毛细通道朝试剂前进; 这种压力基本上等同于流体样本体验的毛细管作用力的大小。控制器可以被配制来操控泵来增加与被配制在毛细通道内足够数量的气体流体连通的气体体积, 允许流体样本沿着毛细通道前进期望的距离。

[0022] 在上文任何实施例的任何微流体系统中, 该系统可以包括配制的读取器来接受毛细通道并确定流体样本中存在的一种或多种靶标。读取器可以被配制来自动定位与毛细通道的远端开口流体连通的泵。读取器可以被配制来, 在确定流体样本中存在的一种或多种靶标之前, 自动移动泵来远离毛细通道的远端开口。移动泵从毛细通道的远端开口远离后, 在与检测区域光学交流中读取器可以被配制来定位一个光激发源和一个光检测器。读取器可以采用生物传感器来检测靶标。生物传感器可以是电化学的, 光学的, 电光学的, 或声学机械检测器。

[0023] 在上文任何实施例的任何微流体系统中, 试剂可以包括一种包括可检测的标记和靶标结合物的轭合物。检测区域可以包括结合靶标或轭合物和靶标的复合物的结合物质。

[0024] 在上文任何实施例的任何微流体系统中, 系统可以包括微流体装置, 并且毛细通道可以被配制在微流体装置内。

[0025] 在上文任何实施例的任何微流体系统中, 毛细通道可以被配制来接受总体积少于约 75 微升或更少, 50 微升或更少, 30 微升或更少, 20 微升或更少, 例如约 15 微升或更少, 例如约 10 微升或更少的流体样本。

[0026] 在上文任何实施例的任何微流体系统中, 系统可以进一步包括一个与毛细通道

的近端部分流体连通的过滤器,过滤器被配制来过滤来自样本的血红细胞,该样本包括血液,并且该流体样本包括那些血液即血红细胞已经被移除的血液样本。过滤器可以是这里描述的任何过滤器。

[0027] 本发明的另一个实施例涉及确定流体样本中存在至少一种靶标的方法。方法可以包括接受从患者获得的血液样本;引导至少部分血液样本到微流体装置的过滤器,过滤器的远端部分与被配制在微流体装置内的毛细流通道的近端部分流体接触,被配制的过滤器用来从血液样本的液体部分分离血红细胞;允许至少一部分血液样本液体部分朝毛细流通道的远端部分前进,直到作用在样本液体部分的远端气-液界面的气压使液体部分停止进一步前进;随后,降低作用在远端气-液界面的气压允许样本的液体部分能够沿着毛细流通道进一步前进;接着,确定毛细流通道内样本的液体部分中靶标的存在。过滤器可以是这里所述的任何过滤器。

[0028] 确定流体样本中靶标的存在方法可以包括定位一个微流体装置与一个作用于微流体装置的读取器可操作连接,微流体装置包括毛细流通道,该毛细流通道包括一个近端开口和一个远端开口;定位一个与毛细流通道的远端部分流体连接的泵;把流体样本引入毛细流通道的近端部分,流体样本通过唯一毛细作用沿着毛细流通道前进,直到作用在流体样本的远端气-液界面的气压阻止流体样本沿着毛细流通道进一步前进;启动泵来减少作用在流体样本的远端气-液界面的气压,因此流体样本沿着毛细流通道前进更远的距离;确定毛细流通道内流体样本中靶标的存在。

[0029] 用于确定流体样本中靶标的存在的任何上述的方法中,该方法可以进一步包括在确定流体样本中靶标的存在之前,使泵从与毛细流通道的远端部分的流体连接中断开。

[0030] 用于确定流体样本中靶标的存在的任何上述的方法中,启动泵的步骤可以包括首先启动泵的第一速度使流体样本以第一速度沿着毛细流通道前进,然后启动泵的第二种更高的速度,使得流体样本以第二种更高的速度沿着毛细流通道前进。

[0031] 用于确定流体样本中靶标的存在的任何上述的方法中,确定的步骤可以包括利于一个生物传感器来执行。这个生物传感器可以是一个电化学的,光学的,电光学的,或声学机械检测器。

[0032] 在另一个实施例中,本发明涉及一个过滤器,该过滤器具有一个上表面,一个下表面和一个周界;并且具有一个表面的基层,过滤器的下表面和基层的表面界定了他们之间依赖空间的毛细管,从过滤器的下表面的中央部分沿着至少 2 个相反方向朝着周界,毛细管作用减少。

[0033] 至少基层的部分表面可以是凸状的和/或锥形的。

[0034] 在任何上文的过滤器中,过滤器下表面和基层表面间的缝隙可以从过滤器的下表面的中央部分沿着至少两个相反方向朝周界增加。在每一个相反的方向中,缝隙可以从约 10 微米如,约 15 微米,约 20 微米增加。在每一个相反的方法中,缝隙可以增加至约 50 微米,到约 75 微米,到约 100 微米,到约 200 微米,到约 300 微米,到约 500 微米。在每一个相反的方法中,缝隙可以增加至超过侧面距离至少约 750 微米,至少约 1500 微米,至少约 2000 微米。在每一个相反的方法中,缝隙可以增加至超过侧面距离约 5000 微米或更少,约 3000 微米或更少,约 2500 微米或更少。

[0035] 在任何上述的过滤器中,基层的部分表面可以与过滤器下表面的中央部分接触。

[0036] 在任何上述的过滤器中,过滤器可以具有长度和宽度,并且基层表面的一部分可以基本上沿着过滤器的总长与过滤器下表面的中心部分接触。过滤器的长度可以是过滤器宽度的至少大约 1.25 倍,如至少约 1.5 倍,至少约 2.0 倍。过滤器的长度可以大约与过滤器的宽度相同。过滤器的长度可以是至少约 2mm,如至少约 3mm,如至少约 5mm,如至少约 7.5mm,如至少约 10mm。过滤器的长度可以是约 15mm 或更少,如约 10mm 或更少。过滤器的宽度可以是至少约 2mm,如至少约 3mm,如至少约 5mm,如至少约 7.5mm,如至少约 10mm。过滤器的宽度可以是约 15mm 或更少,如约 10mm 或更少,至少约 7.5mm 或更少,至少约 5mm 或更少。

[0037] 在任何上述的过滤器中,该部分基层表面与过滤器下表面接触,基层表面可以与过滤器的下表面沿着约小于过滤器宽度的二分之一,如约小于过滤器宽度的四分之一,如约小于过滤器宽度的八分之一的部分接触。在任何上述的过滤器中,该部分基层表面与过滤器下表面接触,基层表面可以与过滤器的下表面沿着约过滤器长度的二分之一,如至少约过滤器长度的四分之三,如至少约过滤器长度的五分之四,如至少约过滤器长度的十分之九,如基本上所有的过滤器长度的部分解除。与过滤器下表面接触的部分基层可以沿着过滤器的长度至少约 2mm,至少约 5mm,至少约 7.5mm,至少约 10mm 与过滤器接触。与过滤器下表面接触的部分基层可以沿着过滤器的宽度至少约 100 微米,至少约 200 微米,至少约 300 微米,至少约 500 微米与过滤器接触。与过滤器下表面接触的部分基层可以沿着约 1000 微米或更少,约 750 微米或更少,约 500 微米或更少的过滤器宽度与过滤器接触。

[0038] 在任何上述的过滤器中,基层的部分表面可以沿着过滤器的第一维度和沿着过滤器的第二维度与过滤器下表面的中央部分接触,其中沿着过滤器的第一维度被接触的距离可以比沿着过滤器的第二维度大,至少约 5 倍,至少约 7.5 倍,至少约 10 倍,其中第一和第二维度可以是垂直的。

[0039] 任何上述的过滤器可以进一步包括毛细流通道,该毛细流通道具有一个与过滤器的下表面和基层的表面之间的空间流体连通的开口,。

[0040] 任何上述的过滤器可以进一步包括一个出口 (vent),该出口与过滤器下表面和基层表面间的空间流体连通。通过基本上过滤器的所有长度或宽度,毛细管通道的开口和出口可以是空间上分开的。

[0041] 上述任何过滤器可以包括孔,孔的尺寸可以从过滤器上表面朝过滤器下表面减小。

[0042] 上述的任何过滤器可以被配制用来从血液样本中分离血红细胞并允许血液样本的液体组分通过。

[0043] 在任何上述的过滤器中,过滤器的下表面沿至少一个维度可以是凸的或沿锥形的。过滤器的下表面可以沿着与过滤器垂直方向的一个维度是凸的或沿锥形的,沿着该维度,过滤器下表面与基层的表面接触。

[0044] 在任何上述的过滤器中,沿着过滤器的第一维度和沿着过滤器的第二维度,基层的部分表面可以与过滤器下表面的中央部分接触,其中沿着过滤器第一维度接触的距离可以比沿着过滤器第二维度的距离大,大至少约 5 倍,大如至少约 7.5 倍,大如至少约 10 倍,其中第一和第二维度可以是垂直的,并且,过滤器的下表面,沿着过滤器的第二维度,进一步可以是凸的或锥形的。

附图说明

- [0045] 图 1 是微流体装置的俯视结构示意图。
- [0046] 图 2 是来自图 1 的示意图的部分微流体装置特写结构示意图。
- [0047] 图 3 是来自图 1 和 2 的示意图的微流体装置的进一步特写结构示意图。
- [0048] 图 4a 是沿着图 7 所示的横截面,通过图 1 微流体装置的样本导入域的横截面结构示意图。
- [0049] 图 4b 是,沿着来自图 4a 的示意图,与图 7 所示的横截面通过图 1 微流体装置的样本导入域的横截面结构示意图。
- [0050] 图 5 是,沿着图 7 所示的横截面,通过图 1 微流体装置的样本导入域的横截面结构图。
- [0051] 图 6a 是,沿着图 7 所示的横截面,通过图 1 微流体装置的样本导入域的横截面结构示意图。
- [0052] 图 6b 是,沿着来自图 6a 的示意图,图 7 所示的横截面,通过图 1 微流体装置的样本导入域的进一步特写的横截面结构示意图。
- [0053] 除了在图 4a, 4b, 5, 6a 和 6b 显示的横截面之外,图 7 与图 1 相同,。
- [0054] 图 8 是图 1 中去除了样本过滤器的微流体装置俯视示意图。
- [0055] 图 9 是如图 8 中的图 1 中去除了样本过滤器的微流体装置特写图。
- [0056] 图 10 是如图 8 中的去除了样本过滤器的图 1 中的微流体装置的进一步特写图。
- [0057] 图 11 是去除了样本过滤器和去除了上基层的图 1 中的微流体装置的俯视示意图。
- [0058] 图 12 是如图 11 一样去除了样本过滤器和上基层的图 1 中的微流体装置的特写图。
- [0059] 图 13 是图 1 中微流体装置上基层下面的示意图。
- [0060] 图 14 是图 13 中所示的上基层下面的特写图。
- [0061] 图 15 是图 1 中微流体装置处于第一状态的俯视图,流体样本的引入后如同图 5 一样已经去除顶端基层,进一步显示了泵和压力传感器。
- [0062] 图 16 显示了引入流体样本后处于第二状态的图 15 的微流体装置。
- [0063] 图 17 显示了引入流体样本后处于第三状态的图 15 的微流体装置。
- [0064] 图 17 示了引入流体样本后处于第四状态的图 15 的微流体装置。

本发明的详细内容

[0065] 根据图 1-7,微流体装置 20 被配制来接受流体样本并用来确定流体样本中存在的一种或多种靶标。微流体装置 20 由下表面 21 和上表面 23 组成,下基层 21 和上基层 23 之间定义为毛细流通道 25,该毛细流通道 25 具有一个近端开口 27 和一个被配制在毛细管通道 25 的远端部分 30 附近的出口 29。试剂 41 和检测域 43 被配制在毛细流通道 25 内。微流体装置 20 进一步包括穿过上基层 23 的样本导入端 31。流体样本通过导入端 31 被导入微流体装置。

[0066] 过滤器 33 具有被配制在下上基层 21 和 23 之间的上表面 35 和下表面 37。过滤器 35 一般被配制为施加在上表面 35 来接受流体样本,如血液或尿液,包括悬浮微粒,如细胞,例如红或白血细胞,通过下表面 37 来准备悬浮微粒数量逐步减少的过滤液体,如基本是没

有这样的悬浮微粒。

[0067] 在实施例中,过滤器 35 包括具有一定大小尺寸的孔(未显示),这个尺寸从上表面 35 朝下表面 37 减小。孔大小的变化一般被配置用于流体样本中的悬浮微粒,流体样本被施加在表面 35,该悬浮微粒通过表面 35 穿入过滤器 33 的内部,但没有穿过过滤器 33 的第二表面 37。在实施例中,过滤器 33 允许流体样本从上表面 35 穿过到下表面 37,从而在过滤器 35 内横向移动,如沿着途径 P2(如 4a 和 4b)和/或途径 P1(如 6a 和 6b)。那样横向移动允许施加到端口 31 内的过滤器 33 的上表面 35 的流体样本从过滤器 33 的下表面 37 出去,这个下表面 37 的位置与端口 31 横向间隔开。

[0068] 过滤器也可以用来传递一种或多种试剂到流体样本,例如一种或多中缓冲液,一种或多种阻凝剂(anti-coagulants),一种或多种盐,一种或多种稳定剂,一种或多种蛋白阻断蛋白,或一种或多种这些试剂的组合。附加的或可选择的试剂包括那减少血液样本中血红细胞的溶血反应的试剂和对水溶样本增加过滤器的可润湿能力的试剂。

[0069] 过滤器 33 具有长度 l_1 和宽度 w_1 (图 2),即具有足够的面积来容纳施加在它的上表面 35 上的期望中的样本数量。例如长度 l_1 可以是至少约 2.5mm,至少约 5mm,至少约 7.5mm。长度可以是约 25mm 或更少,约 20mm 或更少,约 15mm 或更少,约 10mm 或更少。宽度 w_1 可以是至少约 2.5mm,至少约 3.5mm,至少约 5mm。宽度 w_1 可以是约 17.5mm 或更少,约 12.5mm 或更少,约 10mm 或更少,约 7.5mm 或更少。

[0070] 过滤器 33 一般被固定在上基层 23 上。例如,过滤器 33 的上表面 35 的周界部分 39 可以被连接到上基层 23 的下表面 41 上,如通过热铆接,激光焊接,或通过粘合剂连接。在图 1-3 的实施例中,过滤器 33 不与下基层 21 连接,虽然这样的连接也可以被使用。也根据图 13 和 14,过滤器 33 的部分,如上表面 35 的上部被配制在周界 39 的内部,被容纳在上基层 23 的下表面 45 的一个凹陷 43 内。凹陷 43 包括多个从基层 23 的下表面 45 向外凸起一定距离 d_1 的突出部分 47。突出部分 47 与过滤器 33 的上表面 35 接触形成一个高度约等于,如等于距离 d_1 的腔 51。一般距离 d_1 足够使气体和/或流体样本在过滤器 33 的上表面 35 和基层 23 的下表面 45 之间流动。实施例中, d_1 可以是至少约 5 微米,至少约 10 微米,至少约 15 微米,或至少约 25 微米。在实施例中, d_1 是约 1000 微米或更少,约 250 微米或更少,约 175 微米或更少,约 125 微米或更少,约 100 微米或更少。

[0071] 凹陷 43 也包括多个出口(孔)49,该出口(孔)49 可以允许气体不经过端口 31 就在凹处 43 和环境大气(如大气层一般围绕着微流体装置)之间穿过。在使用过程中,流体样本通过端口 31 施加到过滤器 33 横向穿过过滤器 33 的表面 35,进入上基层 23 的表面 43 和表面 35 之间的缝隙 51 中,被前进的液体替代的气体通过出口(孔)49 逃离凹陷处 43。因此施加到端口 31 的样本将与过滤器 33 的上表面 35 的一定面积接触,该面积比端口 31 的面积大。比起如果施加到端口 31 的样本与上表面 35 接触的一定面积被局限在端口 31 面积内来讲,这样,许更有效的使用过滤器 33。在实施例中,过滤器 33 的上表面 35 的面积与端口 31 的面积比值是至少约 1.5,至少约 2,或至少约 2.5。在实施例中,过滤器 33 的上表面 35 的面积与端口 31 面积的比值是约 10 或更少,约 7.5 或更少,或约 5 或更少。一般,施加到过滤器 33 上的流体样本通过端口 31 将与过滤器 33 的上表面 35 的面积至少约为 50%,至少约为 75 少约为 80%,至少约为 90%,或更多面积的接触。

[0072] 根据图 4a, 4b, 5, 6a, 6b, 和 10,下基层 21 的上表面 53 定义了过滤器接触表面 55,

该接触表面包括脊 57 和远端部分 59。过滤器 33 的下表面 37 仅过滤器接触表面 55 与下基层 21 接触（虽然在一些实施例中，除了过滤器基层表面 55，下表面 37 的一些位置也可以与下基层 21 接触）。

[0073] 过滤器接触表面 55 仅在下表面 37 的一些位置与过滤器 33 的下表面 37 接触，该位置位于过滤器的周界 39 向内的位置。周界 39 和接触表面 55 的最近接触点之间的距离可以是至少约 250 微米，至少约 375 微米，至少约 500 微米，至少约 750 微米，或至少约 1 毫米。

[0074] 脊 57 从毛细管通道 25 的近端开口 27 的近端面 61 最接近地向过滤器接触表面 55 的远端部分 59 延伸（图 10）。在实施例中，过滤器接触表面 55 的脊 57 与过滤器 33 的下表面 37 在一个或多个位置接触，这些位置以一定的间隔距离，该距离可以是过滤器 33 总长度 11 的至少约 50%，至少约 70%，至少约 80%，至少约 90%，至少约 95%，如基本上全部的过滤器的总长度 11。例如，过滤器接触表面 55 的脊 57 与过滤器 33 的下表面 37 连续接触（如没有缝隙），这种接触沿着过滤器 33 的总长度 11 的至少约 50%，至少约 70%，至少约 80%，至少约 90%，至少约 95%，如基本上全部的过滤器总长度 11。在一些实施例中，过滤器接触表面 55 的脊 57 的长度 12 是至少约 5 毫米，至少约 5 毫米，至少约 7.5 毫米，至少约 10 毫米。长度 12 可以是约 25 毫米或更少，约 20 毫米或更少，或约 15 毫米或更少。

[0075] 在一些实施例中，过滤器接触表面 55 的脊 57 与过滤器 33 的下表面 37 在一个或多个以一定距离间隔开的位置接触，该距离是过滤器宽度 w_1 的约 50% 或更少，约 30% 或更少，约 25% 或更少，约 20% 或更少，约 15% 或更少，约 10% 或更少。在一些实施例中，过滤器接触表面 55 的脊 57 的宽度 w_2 （图 12）是至少约 100 微米，至少约 200 微米，至少约 300 微米，至少约 500 微米的宽度。过滤器接触表面 55 的宽度 w_2 可以是约 1000 微米或更少，约 1000 微米或更少，约 750 微米或更少，约 650 微米或更少，约 500 微米或更少。在实施例中，脊 57 的长度 12 是脊 57 的宽度 w_2 大，至少约 5 倍，至少约 7.5 倍，至少约 10 倍，或至少约 15 倍大，长度 12 和宽度 w_2 沿着脊 57 的垂直的方向。

[0076] 过滤器接触表面 55 的远端部分 59 的最大长度 13 小于过滤器接触表面 55 的脊 57 的长度 12（图 12）。例如，长度 12 与长度 13 的比值可以是约 0.5 或更少，约 0.35 或更少，约 0.25 或更少，约 0.2 或更少，约 17.5 或更少。过滤器接触表面 55 的远端部分 59 的最小长度 14 一般小于长度 13（图 12）。例如长度 14 与 13 的比值可以是约 0.95 或更小，0.9 或更小，0.8 或更小。

[0077] 过滤器接触表面 55 的脊 57 定义了第一壁和第二对立的壁 63a, 63b，过滤器接触表面 55 的远端部分 59 定义了第一壁和第二远端的壁 65a, 65b。毛细管通道 25 的近端部分 61 定义了第一和第二近端壁 67a, 67b。下基层 21 的上表面 53 定义了第一和第二倾斜面部分 69a, 69b，和第一，第二和第三疏水面部分 71a, 71b, 71c。第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 和第一，第二疏水几次部分 71a, 71b 被第一和第二接头 73a, 73b 各自间隔开。第三疏水面 71c 被配制在远端壁 81 的远端，远端壁 81 从过滤器接触表面 59 向下延伸。

[0078] 如图所示，例如，在图 10 和 12 中，第一，第二和第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 的外部与外壁 79a, 79b, 79c, 79e 毗邻，这些外壁向上延伸并在下基层 23 的上表面 53 中定义了凹处 81 的周界。毛细管接触表面 55 和第一和第二近端基地部分 69a, 69b 组成了一个突起 (projection)，该突起从第一，第二和第三疏水基地部分 71a, 71b, 71c 的上面在凹处 81 内

延伸。

[0079] 第一和第二对立壁 63a, 63b, 第一和第二远端壁 65a, 65b, 第一和第二近端壁 67a, 67b, 第一和第二接头 (junctions) 73a, 73b, 第一和第二倾斜面部分 69a, 69b, 和第一和第二倾斜基地部分 69a, 69b 之上的下表面部分 37, 和第一和第二倾斜基地部分 69a, 69b 之下的下表面部分 37, 合起来, 定义了各自的样品腔 75a, 75b。根据图 4b, 6a 和 12, 样品腔 75a, 75b 沿着垂直于下基层的轴线 a2 方向从毛细管通道 25 的面 61 的水平, 例如被配置在面 61 之下, 被间隔开。在一些实施例中, 至少约 50%, 至少约 75%, 至少约 85%, 至少约 95%, 基本上全部的腔 75a, 75b 的体积沿着轴线 a2 被配制在毛细管通道 25 的近端部分的面 61 之下。在一些实施例中, 至少约 50%, 至少约 75%, 至少约 85%, 至少约 95%, 或实质上所有的过滤器 33 的下表面 37 的腔体区域沿着轴线 a2 被配制在毛细通道 25 的近端部分的面 61 之下或面上。在一些实施例中, 至少约 50%, 至少约 75%, 至少约 85%, 至少约 95%, 基本上全部的腔 75a, 75b 的体积从上基层的上表面上被配置的距离大于从毛细通道 25 的近端部分的面 61 的距离。在在在一些实施例中, 至少约 50%, 至少约 75%, 至少约 85%, 至少约 95%, 或实质上所有的过滤器 33 的下表面 37 的腔体区域沿着轴线 a2 从上基层 23 的上表面被配置的距离大于从毛细通道 25 的近端部分的面 61 的距离。过滤器 33 的有效面积是在使用过程中出现滤过液体的那些面积。

[0080] 第一, 第二核第三疏水面部分 71a, 71b, 71c, 过滤器 33 的部分下表面 37 之上, 第一, 第二, 和第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 的周壁 79a, 79b, 79c, 79e, 合起来定义了与样品腔 75a, 75b 气体交流的外围腔 85。通气孔 83 允许气体一方面穿过有效腔 75a, 75b, 和外围腔 85, 另一方环境空气 (如一般围绕在微流体装置周围的大气) 不能通过过滤器 33。通气孔 83 被配制在有效腔 75a, 75b 的远端。

[0081] 第一和第二对立壁 63a, 63b 的高度 d2 一般是至少约 10 微米, 至少约 20 微米, 至少约 30 微米, 至少约 50 微米, 至少约 75 微米, 至少约 100 微米, 或者至少约 150 微米。高度 d2 可以是约 175 微米或更少, 约 125 微米或更少, 约 100 微米或更少, 约 75 微米或更少, 或约 50 微米或更少。一般, 第一和第二对立壁 63a, 63b 的高度为约等于, 如, 等于紧邻脊 57 和毛细管通道 25 的近端部分 61 的第一和第二对立壁 63a, 63b 的高度。实施例中, 高度 d2 为零, 那样, 第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 从过滤器接触表面 55 的脊 57 向下倾斜。

[0082] 因为第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 从过滤器 33 的下表面 37 逐渐横向偏离脊 57 向外倾斜, 第一和第二近端壁 67a, 67b 的高度从紧邻脊 57 和毛细管通道 25 的近端部分 61 的最小值增加到第一和第二近端壁 67a, 67b 的横向部分 77a, 77b 的最大高度 d3。第一和第二近端壁 67a, 67b 的横向部分 77a, 77b 的高度 d3 一般至少约 30 微米, 至少约 50 微米, 至少约 75 微米, 至少约 100 微米, 至少约 150 微米, 至少约 200 微米, 或至少约 250 微米。高度 d3 可以是约 500 微米或更少, 约 350 微米或更少, 约 300 微米或更少, 约 275 微米或更少, 或约 225 微米或更少。第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 在至少一个维度上具有至少一个凸形, 如, 在近端第一和第二壁与远端第一和第二壁 65a, 65b 之间有一个圆柱形的凸起。在实施例中, 第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 是平坦的或弓形的。

[0083] 第一和第二远端壁 65a, 65b 的高度, 如过滤器接触表面 55 的远端部分 59 与第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 之间的距离, 一般约等于第一和第二近端壁 67a, 67b 的高度, 即, 如上所述, 从紧邻脊 57 和毛细管通道 25 的近端部分 61 的最小值增加到第一和第二近

端壁 67a, 67b 的横向部分 77a, 77b 的最大高度 d3。

[0084] 过滤器 33 下表面 37 与下基层 21 的上表面 53 的第一和第二接头 73a, 73b 之间空隙的高度 d4(图 5)一般至少与第一和第二近端壁 67a, 67b 的横向部分 77a, 77b 的高度 d3 一样大,如更大。高度 d4 一般至少约 30 微米,至少约 50 微米,至少约 75 微米,至少约 100 微米,至少约 150 微米,至少约 200 微米,至少约 250 微米。高度 d4 可以是约 600 微米或更少,约 400 微米或更少,约 350 微米或更少,约 300 微米或更少,约 275 微米或更少。下基层 21 的上表面 53 的第一和第二疏水面部分 71a, 71b 与过滤器 33 的下表面 37 之间的高度 d5(图 6a)可以是约等于,如等于高度 d4。高度 d5 一般是恒定地(但也可以变化)从下基层 21 的上表面 53 的第一和第二接头 73a, 73b 朝第一和第二横向壁 79a, 79b(图 6a, 6b 和 12)逐渐横向延伸。

[0085] 第一和第二对立壁 63a, 63b 与第一和第二接头 73a, 73b 间的横向距离 d6(图 12)一般至少约 1 毫米,至少约 1.25 毫米,至少约 1.5 毫米,至少约 1.75 毫米,至少约 2 毫米。横向距离 d6 可以是约 10 毫米或更少,约 7.5 毫米或更少,约 5 毫米或更少,约 5 毫米或更少,约 2.5 毫米或更少。远端壁 79c 与远端壁 81 直接的距离 d7(图 12)一般约等于,如等于距离 d6。

[0086] 根据,例如图 11 和 12,外围壁 79a, 79b, 79c, 79e 在下基层 21 的表面 53 中定义了凹处 86 的外围。第一、第二核第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 及第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 定义了凹处 86 的面。第一、第二核第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 及第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 被间隔分开,当上基层被固定在下基层 21 上时,这种间隔是沿着垂直于上表面 53 的轴线 a2 和/或沿着垂直于上基层 23 的下表面 45 的轴线 a1(图 13),从靠近凹陷 86 的下基层 21 的上表面 53 的部分,例如位于上表面之下的部分,被间隔开的。在实施例中,至少约 50%,至少约 75%,至少约 90%,至少约 95%,或基本上全部第一、第二核第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 和第一第二倾斜面部分 69a, 69b 的面积在靠近凹处 86 的下基层 21 的上表面的部分 53 的下方被间隔开。

[0087] 下基层 21 的上表面 53 进一步定义从从近端部分 93(与近端面 61 一样)延伸的凹槽 87,试剂部分 95,斜面部分 97,检测部分 99,和远端部分 101。第一、第二核第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 与第一和第二倾斜面部分 69a, 69b, 如从凹处 87 的下面被分隔开。在实施例中,至少约 50%,至少约 50%,至少约 50%,至少约 50%,或基本上全部第一、第二和第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 和第一第二倾斜面部分 69a, 69b 的面积从至少 50%,至少 75%,至少 90%,基本是全部的凹槽 87 的下方处被间隔开。在实施例中,至少约 50%,至少约 75%,至少 90%,至少 95%,或基本上全部的第一、第二和第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 及第一和第二倾斜面部分 69a, 69b 从如,至少部分被配制在检测区域 43 近端的凹槽 87 的下面,如至少 50%,至少 75%,至少 90%,基本上全部被配制在检测区域 43 近端的凹槽 87。

[0088] 在试剂部分 95 和远端端口 101 之间的通道 25 具有约 900 微米的宽度。在一些实施方案中,通道 25 的宽度是至少约 500 微米,至少约 750 微米,至少约 850 微米。通道 25 的宽度可以是约 2500 微米或更少,约 2100 微米或更少,约 1750 微米或更少。

[0089] 微流体装置 20 的检测域 43 一般包括一个或多个捕获域。捕获域由一些试剂组成,例如受体,或设备,例如与一种或多种来自液体样品和/或与液体样品结合的试剂的组分结合或反应的电极。这样的结合或反应与样品中靶标配体的存在和存在数量有关。一种或

多个检测区域 43 能被放置在毛细管通道 25 中来检测一种或多种靶标配体的存在或存在数量。微流体装置 20 的试剂部分 95 包括一种或多种试剂来促进液体样品中一种或多种靶标的检测。用于在试剂部分 95 中储备这样试剂的示范试剂和技术在美国专利第 7,824,611, 中被描述,并在这里被完整的包括在这里作为参考文献。

[0090] 例如,如美国专利第 7,824,611 所述,在装置制备的过程中,装置表面上的纹理能促进表面上的试剂干燥,以及如下所述干燥试剂在表面上的均匀分布。包含试剂的液态流体被放置与纹理表面接触,小试剂流体形成相邻的各个纹理结构的表面。不存在纹理的话,流体将在整个室中趋向于形成大弯液面,当干燥后这将产生不均一的干试剂层。当纹理结构被设计在装置中时,大量小液滴的存在使试剂在整个室中被干燥后导致更均匀的试剂层。

[0091] 在实施例中,试剂包括受体,该受体能与一种或多种来自液体样品和 / 或与液体样品结合的试剂的组分结合或反应。该试剂,例如受体,可以通过共价键或通过吸附作用被固定在装置的表面。一个实施例是关于固定被胶乳粒子包被的受体,例如直径范围约为 0.1 微米至 5 微米。另外,术语为“纳米粒子”的微粒也能被受体包被,通过吸附作用或共价键结果纳米粒子能被固定在装置上。纳米粒子一般由二氧化硅,氧化锆,氧化铝,二氧化钛,二氧化铈,金属溶胶,和聚苯乙烯等组成,并且微粒大小范围从 1 纳米到 100 纳米。使用纳米粒子的优点是,根据固体含量包被纳米粒子的蛋白质表面面积相对于乳胶微粒大大增强。在一个实施例中,通过静电、氢键和 / 或疏水作用受体与表面结合。例如在生物化学 20,3096(1981) 和生物化学 29,7133(1990) (Biochemistry20,3096(1981)and Biochemistry29,7133(1990)) 有论述了静电、氢键和疏水互作。包被胶乳粒子的受体更优选的被施加在低盐溶液中,例如 1-20mM, pH 低于受体的等电点。因此羧酸类基团的负电性和受体乳胶的正电荷将提高乳胶在表面的静电稳定性。氢键和疏水互作也可能继续稳定并使受体乳胶结合到表面。磁场也可以用于固定被磁场吸引的微粒。

[0092] 如上所述,有纹理的表面能提高附加的表面积来使更高浓度的检测试剂被固定在上面。进一步,有纹理的表面或其他修饰的表面,能用来影响流体在表面上或表面内的流动特性。例如,如这里公开的一个具有疏水区的表面来减小流体在疏水区内的流动范围。纹理被用来使表面的干试剂更均匀的分布,纹理能修饰在流体流动前沿弯液面的外形,或纹理能为表面内部流体的移动提供毛细管驱动力。

[0093] 试剂包括一些产生信号的试剂。那些试剂包括例如,靶标配体特异的受体,该靶标配体被吸附在胶态金属上,例如金或硒溶胶。其他试剂包括对每一种被吸附到乳胶粒子上的配体和受体的配体类似物 - 配体补充物,这些乳胶粒子的直径,例如,对每一种靶标配体直径为 0.1 微米到 5 微米,以适当的量,例如由美国专利 5,028,535 和 5,089,391 所讲解的一样。补充的配体的补体可以是任何不与针对靶标配体的受体结合的化学的或生物化学的试剂。附加的试剂包括用于洗涤步骤的清洁剂。

[0094] 这里所用的靶标配体指与一种或多种受体结合的结合搭档。靶标配体的同义词是被分析物,配体或靶标被分析物。

[0095] 这里所用的配体指与一种或多种受体结合的结合搭档。配体的同义词是被分析物。例如,配体能包括抗原凝集素,核苷酸序列,或抗生物素蛋白。

[0096] 这里所用的配体类似物指靶标配体的化学衍生物,该化学衍生物可以被共价键或

非共价键吸附到其他物体上,例如,吸附到信号发生元件上。配体类似物和靶标配体可以是相同的并且两者一般能够与配体受体结合。配体类似物的同义词是被分析物类似物或靶标被分析物类似物。

[0097] 这里所用的配体类似物轭合物值一种配体类似物和信号发生元件的轭合物。配体类似物轭合物被称为标记的配体类似物。

[0098] 这里所用的受体指一种化学或生物化学物体,这些物体能够与靶标配体、典型的抗体、结合片段、补充核苷酸序列、碳水化合物、生物素或螯合物结合或反应,但其可以使一种配体如果检测被设计用来检测的靶标配体是受体。受体也可以包括酶活化学试剂,该试剂能与靶标配体特异反应。受体被称为一种试剂或一种结合成员。既不是被标记的受体也不算固定的受体的受体被称为辅助受体或辅助结合成员。例如受体可以包括抗体。

[0099] 这里所用的配体受体轭合物指配体受体和信号发生元件的轭合物;这个术语的同义词包括结合成员轭合物,试剂轭合物,被标记试剂或被标记结合成员。

[0100] 这里所用的配体补充体指被用于标记配体类似物轭合物、受体、配体类似物构图或信号产生元素的特异配体。

[0101] 这里所用的配体补充受体指用于配体补充的受体,配体类似物-配体补充轭合物指一种包括配体类似物和配体补充的轭合物。

[0102] 微流体装置的斜面部分 97 具有一个沿着毛细管通道 25 的 3 毫米的长度和沿着毛细管通道 25,每毫米倾斜 14 微米的斜度。正向倾斜使毛细管通道 25 的高度从斜面部分 97 之前的 75 微米减少到斜面部分 97 的远端 33 微米。在实施例中,斜面部分具有的长度为至少约 0.5 毫米,至少约 1 毫米,至少约 1.5 毫米。斜面部分具有的长度为约 5 毫米或更少,约 4 毫米或更少,约 3.5 毫米或更少,约 3 毫米或更少,约 2 毫米或更少,约 1.5 毫米或更少。在实施例中,斜面的倾斜度可以至少约 10 微米每毫米,至少约 12 微米每毫米,至少约 14 微米每毫米,至少约 17.5 微米每毫米。斜面的倾斜度可以是约 30 微米每毫米或更少,约 25 微米每毫米或更少,约 20 微米每毫米或更少。在实施例中,斜面部分是倾斜度为每 1 毫米具有 22 微米斜度的 1 毫米长度,通道的高度从约斜面的近端 55 微米减小到斜面远端 33 微米处。

[0103] 使用中,通常微流体装置 20 首先从密封包装材料中被移除,那样装置被运输和/或贮存。包装材料通常有一些材料形成,该材料能抵抗包装材料内部与围绕包装材料的周围气体的气体交换。从包装中移除后,微流体装置被插入一个被配制来操作微流体装置 20 的读取器(未显示)来检测液体样品中一种或多种靶标,如血液或尿液样品。

[0104] 在实施例中,液体样品是血液样品,如从人类手指获得的血液样品。液体样品可以具有总体积约 75 微升或更少,50 微升或更少,30 微升或更少,20 微升或更少,如 15 微升或更少,如 10 微升或更少。在引入液体样本到微流体装置之前,液体样品可以被加上试剂,如液体和/或干试剂。

[0105] 根据图 15-19,读取器包括注射泵 101,泵与微流体装置 20 的毛细管通道 25 的远端孔 29 形成流体连接,如气体密封

[0106] 因此液体样品通过端口 31 被施加到过滤器 33 的上表面 35 上。过滤的液体(如液体被施加到端口 31 内的上表面 35 后从过滤器 33 的下表面 37 出现)进入第一和第二腔样品腔 75a, 75b。过滤器的下表面 37 与第一和第二对立壁 63a, 63b 接触处,一种高效的毛细管作用把流体从过滤器 33 带出而进入样本腔 75a, 75b,如,通常沿着路径 p2 和路径 p3。

第一和第二疏水面部分 71a, 71b, 71c 防止过滤的液体超过第一和第二接头 73a, 73b 并进入外围腔 85。

[0107] 过滤的液体通过毛细作用从样品腔 75a, 75b 内移动到毛细管通道 25 的近端开口, 并通过毛细作用移动至少一部分样品进入毛细管通道 25。用与毛细管通道 25 的远端孔 29 流体交流的泵, 作用在过滤液体的远端气-液界面 107 的一定体积的气体被限制在一定体积内, 该体积由针对界面 107 远端的毛细管通道 25 的体积和泵的静容体积确定。当气-液界面 107 沿着通道 25 向远端移动时, 被限制的气体体积减少, 作用在气-液界面 107 上的被限制的气体压力增加, 压力增加的数量与减少的体积对应。被限制到毛细管通道 25 的远端开口 27 的气体总体积约为 25 微升。通过气体的总体积, 这意味着这个体积包括在通道 25 里的气体体积和与通道 25 交流的泵 101 内的气体体积。在实施例中, 气体总体积是约 50 微升或更少, 约 35 微升或更少, 约 30 微升或更少, 约 25 微升或更少。气体的总体积可以是至少约 10 微升, 至少约 15 微升, 至少约 20 微升。通道 25 的体积一般是至少约 7.5 微升, 至少约 10 微升, 至少约 12.5 微升。通道 25 的体积可以是约 25 微升或更少, 约 20 微升或更少, 约 17.5 微升或更少, 或约 15 微升或更少。

[0108] 过滤液体的远端气液界面 107 与毛细管通道 25 的试剂部分 41 接触之前, 作用在气液界面 107 远端的气体压力增加, 那样由过滤液体实现的毛细作用力不足以使过滤液体沿着毛细管通道进一步前进 (Fig. 15)。

[0109] 作用在过滤液体的远端气液界面的气液压力用压力传感器 103 确定, 该压力传感器与密封在远端气液界面 107 的远端的气体流通。压力传感器 103 可以被配制用来确定密封气液的绝对压力, 如根据环境气体压力的压力, 如, 作用在微流体装置 20 外表面的气体压力。

[0110] 读取器启动注射泵 101 来增加足够数量的密封气体的体积, 来减少作用在气液界面 107 远端的气体压力。毛细管作用推动过滤液体进一步沿着毛细管通道 107 运动, 直到远端气液界面 107 与试剂接触, 然后通过试剂部分 41。增加作用在气液界面 107 远端的气体压力, 那样由过滤液体实现的毛细管作用力不足以使过滤液体进一步沿着毛细管通道移动 (图 16)。

[0111] 在有充足的时间使过滤的液体和试剂反应和 / 或与试剂部分 41 的试剂结合之后, 读取器启动注射泵 101 增加足够多的密封的气体体积来减少作用在远端气液界面 107 的气体压力。毛细管作用推动过滤液体进一步沿着毛细管通道 107 前进, 直到远端气液界面 107 与检测区域接触, 然后超过检测区域 42。增加作用在远端气液界面 107 的气体压力, 那样由过滤液体实现的毛细管作用力不足以使过滤液体进一步沿着毛细管通道移动 (图 17)。

[0112] 试剂和靶标 (如果有的话) 在检测域 43 结合和 / 或反应, 如通过使可检测的标记与检测域 43 中存在的结合剂结合。在充足的时间内允许过滤的液体和试剂反应和 / 或与检测域 43 结合之后, 读取器启动注射泵 101 增加足够多的密封的气体体积来减少作用在远端气液界面 107 的气体压力。毛细管作用推动过滤液体进一步沿着毛细管通道 107 前进, 直到基本上所有来自试剂域 43 的不被检测域 43 捕获的试剂已经沿着毛细管通道 25 移动到检测域 43 的远端 (图 18)。相对于导致与试剂部分 41 接触的过滤液体的泵的驱动和 / 或导致过滤液体与检测域 43 接触的泵的驱动来讲, 泵可以被启动来使过滤液体以更快的速度沿着毛细管通道 25 移动。

[0113] 读取器被启动来确定一种或多种靶标的存在和 / 或存在数量。读取器可以包括生物传感器来确定一种或多种靶标的存在和 / 或存在数量。生物传感器可以是电化学的、光学的、电光学的、或声学机械检测器。例如, 读取器可以包括光源和光检测器来确定在检测域 43 中绑定的可检测标记的存在和 / 或存在数量。读取器可以被配制用来在检测步骤之前断开泵 101 的垫片 105。

[0114] 在使用过程中, 被吸入毛细管通道 25 的过滤液体的总体积不少于毛细管通道的总体积, 因此过滤液体不会从微流体装置 20 的孔 29 流出。

[0115] 毛细管通道 25 的远端部分包括具有毛细阻断 113 的远端障碍 111。到达毛细阻断 113 的液体经历减小的毛细管作用力, 该作用力减小了沿着毛细管通道 25 进一步前进的趋势。远端障碍 111 的深度是 300 微米。远端障碍 111 的深度一般是至少约 200 微米, 至少约 250 微米, 至少约 275 微米。远端障碍 111 的深度可以是约 1000 微米或更少, 约 750 微米或更少, 约 500 微米或更少。远端障碍 111 内的通道 25 的宽度是至少约 500 微米, 或至少约 750 微米。远端障碍 111 内的通道 25 的宽度可以是约 2500 微米或更少, 约 1500 微米或更少或约 1250 微米或更少。

[0116] 微流体装置 20 的疏水表面, 如第一、第二核第三疏水面部分 71a, 71b, 71c 可以用疏水化合物被制作作为疏水的, 例如脂肪质的和 / 或芳香族化合物、各种油墨和聚合物等等。复合物一般溶于有机溶剂或含水和有机溶剂的混合物中。美国专利 7, 824, 611 (被包含在这里的参考文献中) 揭示了适宜的技术 (例如喷墨印刷, 喷漆法, 丝印, 素描, 浮雕等等), 这些技术允许在表面之上或之内的疏水区域的应用。

[0117] 例如, 美国专利 7, 824, 611 揭示了系列技术, 这些技术可以被用来制作疏水性表面。对于亲水的表面, 疏水域可以利用有机溶剂被制造, 这些有机溶剂的应用破坏了等离子处理或变性了蛋白, 来再创造原始的疏水塑料表面或通过变性蛋白来创造疏水表面, 或利用聚焦激光束通过表面的局部加热来破坏表面的亲水性。或者, 通过上述的任意方法在创造亲水区域之前来制造疏水区域。这些区域能被一些物品掩饰, 例如模板或能被一些应用在表面的材料掩饰, 随后这些材料被去除。

[0118] 在一个实施例中, 疏水表面通过从疏水表面开始被创造, 例如在天然塑胶和弹性体 (聚乙烯, 聚丙烯, 聚苯乙烯, 聚丙烯酸酯, 硅弹性体等) 中被发现。在一个实施例中, 疏水微粒, 可以被存放在表面。那样的微粒包括胶乳粒子, 例如直径在约 0.01 微米和 10 微米之间的聚丙烯胶乳或疏水聚合物, 例如聚丙烯, 聚乙烯, 聚酯等。在另一个实施例中, 疏水表面可以通过疏水化合物的应用被创造, 例如油墨或长链脂肪酸, 或对想要区域的采取疏水贴花 (a hydrophobic decal)。疏水化合物或贴花一般不是可溶的或难溶在反应混合物中。在另一个优选的实施例中, 疏水表面可以通过改变亲水表面为疏水表面被形成。例如, 通过等离子处理制作成亲水的疏水表面能被转变会疏水表面通过溶剂、紫外光或热等的应用。这些处理能用作改变亲水、等离子修饰的分子结构回到疏水形式。

[0119] 如上讨论的, 根据本发明疏水复合物, 例如脂肪质的和 / 或芳香族的复合物和各种油墨和聚合物等能被用来创造疏水区域。复合物一般溶于有机溶剂或水和有机溶剂的混合物。本领域技术人员将会承认本领域已知的各种技术 (例如喷墨印刷, 喷涂, 丝网印刷, 绘画, 压花加工等) 是那些允许疏水域在表面上或表面内应用的技术。

[0120] 微流体装置 20 的组件 (例如, 下基层和上基层 21, 23) 可以从共聚物, 混纺纤维,

层压制品,金属箔,金属蒸镀薄膜或金属制成。可选地,微流体装置的组件可以被制备从共聚物,混纺纤维,层压制品,金属箔,金属蒸镀薄膜或金属来沉积下列材料之一:聚烯烃,聚酯,含苯乙烯的聚合物,聚碳酸酯,丙烯酸聚合物,含氯聚合物,乙缩醛均聚物和共聚物,纤维素和它们的酯,硝酸纤维素,含氟聚合物,聚酰胺,聚酰亚胺,聚甲基丙烯酸甲酯,含硫聚合物,聚氨酯,含硅聚合物,玻璃和陶瓷材料。通过多种技术,包括但不限于胶粘,焊接,超声,铆接等,下上基层 21, 23 可以被彼此固定,各种凹部和槽部被密封,毛细管腔和通道被形成。

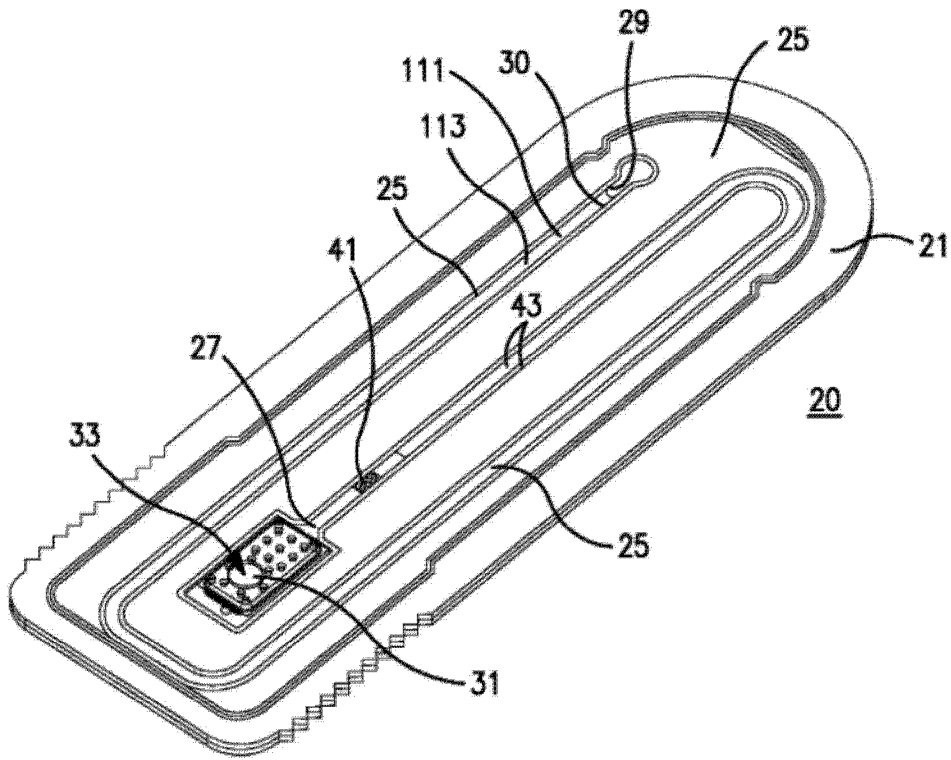


图 1

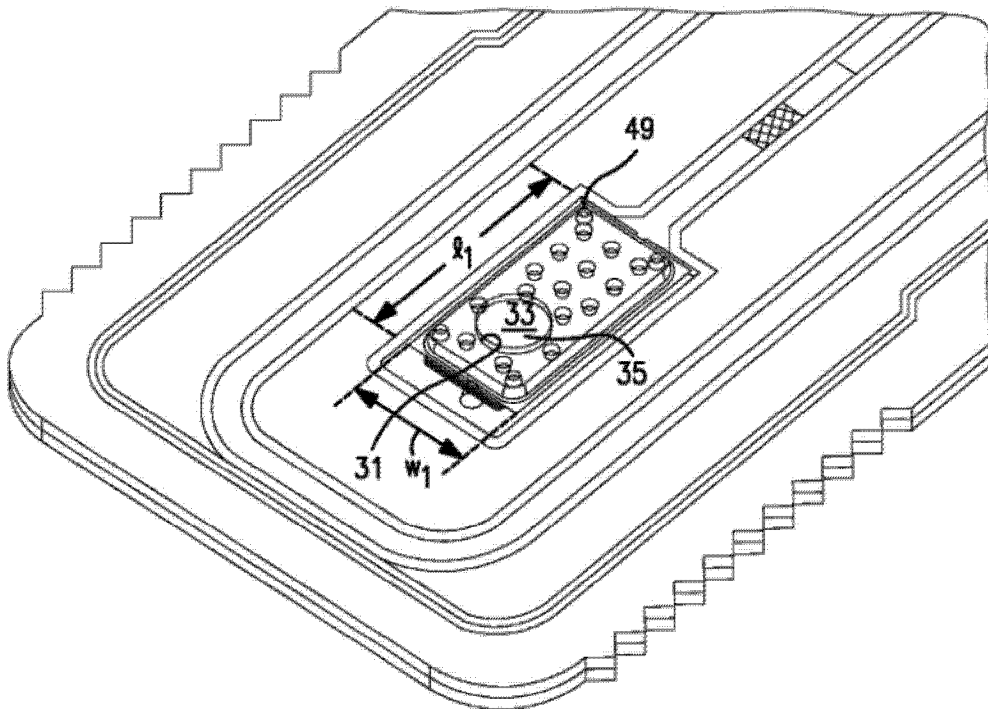


图 2

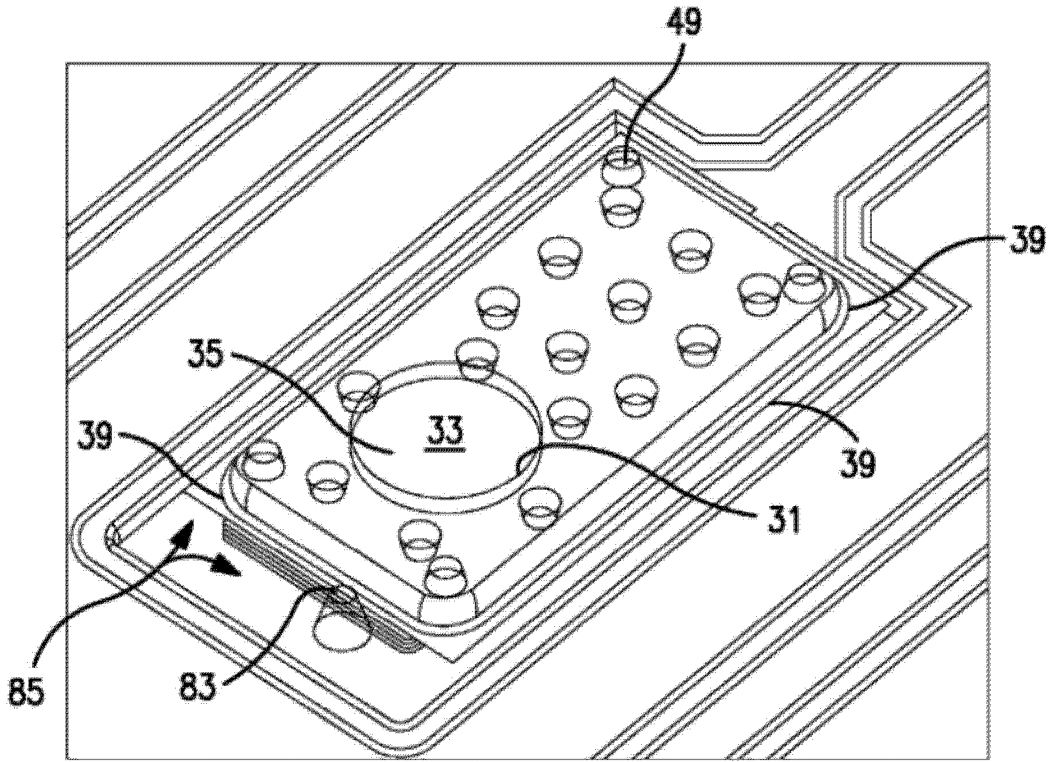


图 3

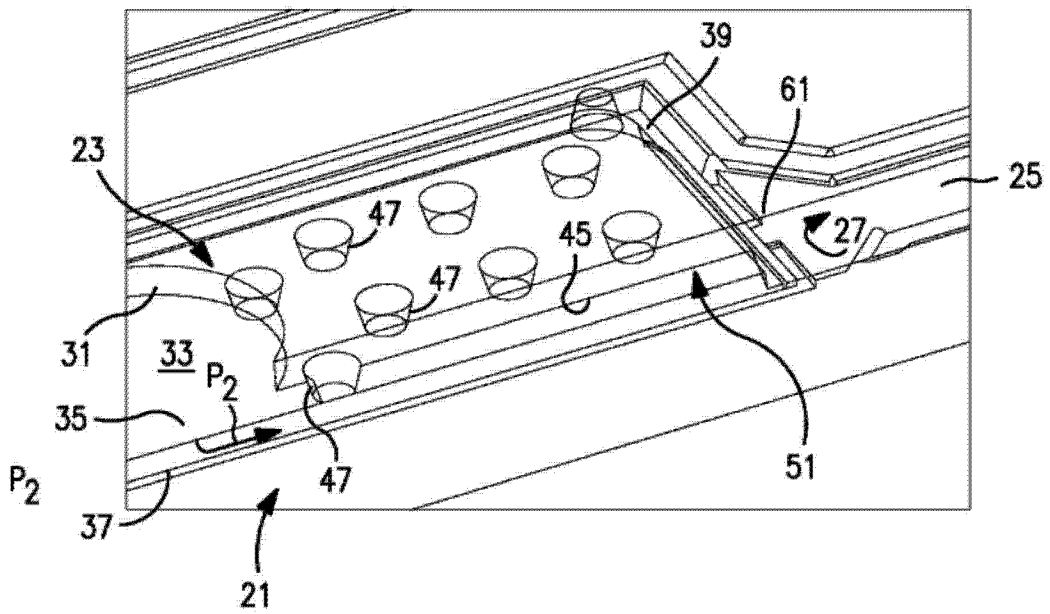


图 4A

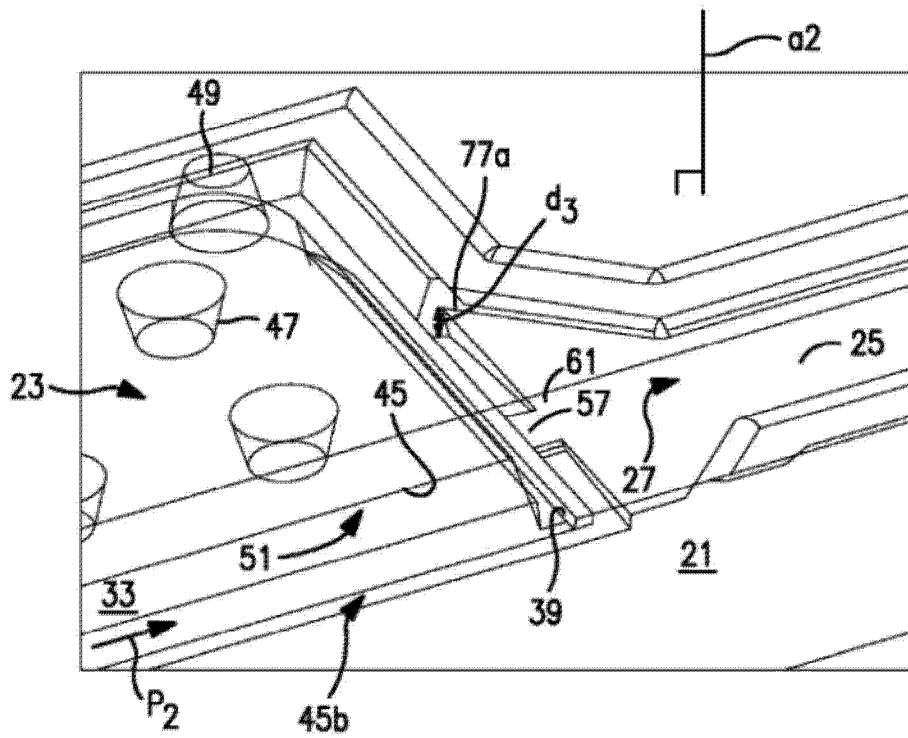


图 4B

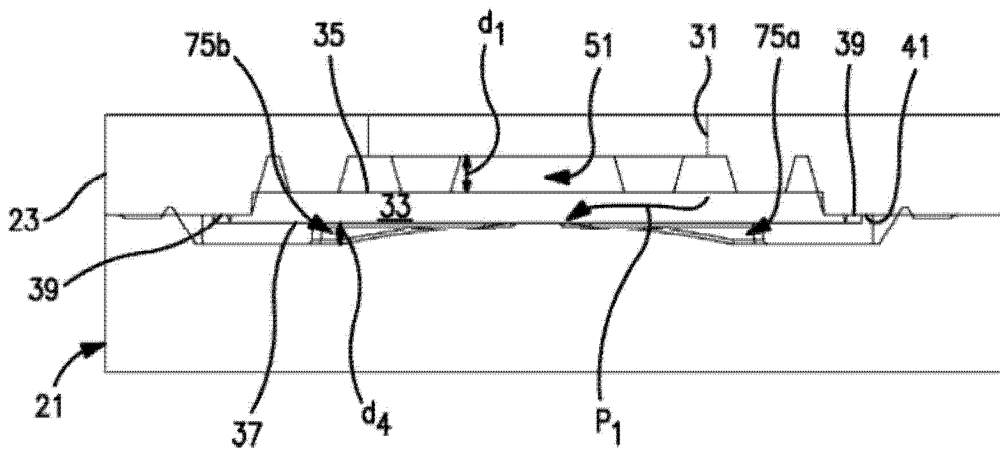


图 5

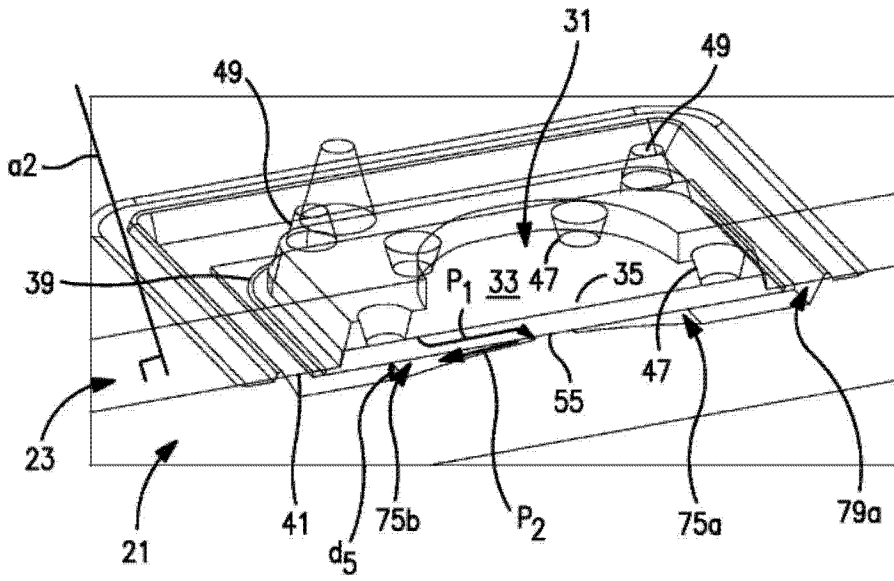


图 6A

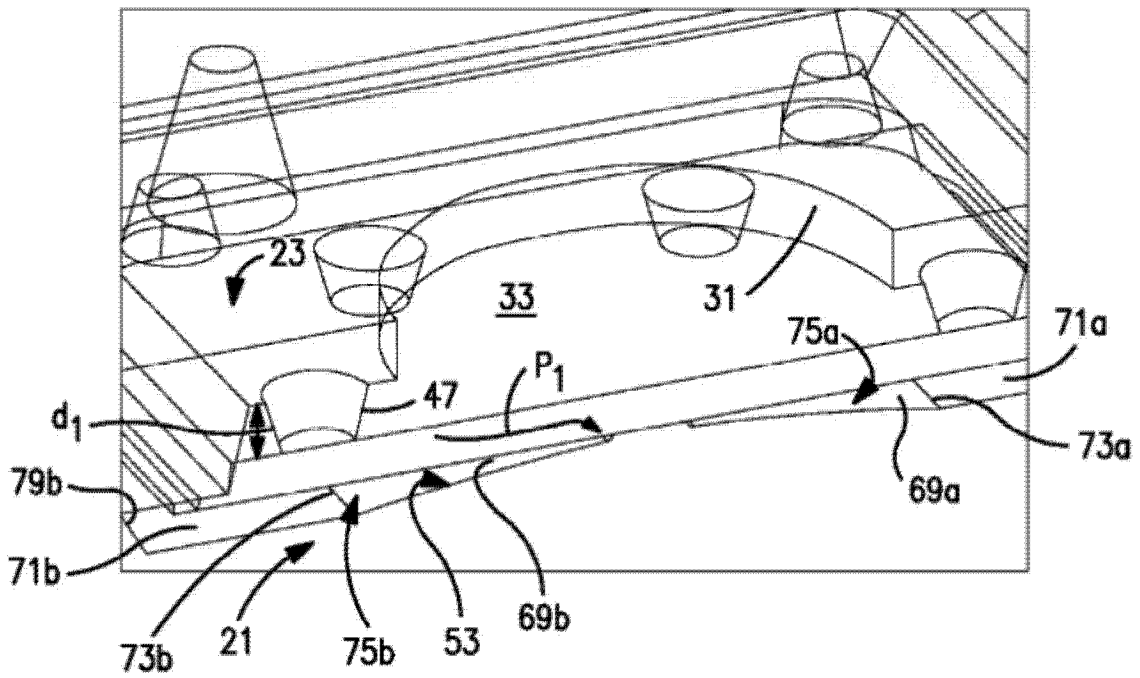


图 6B

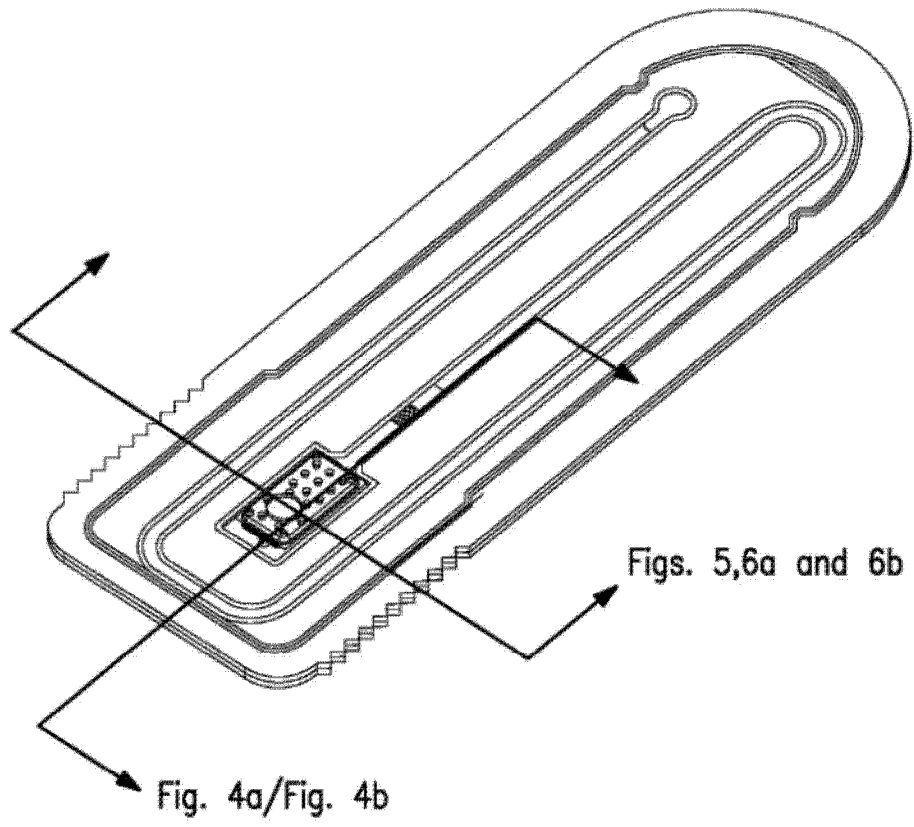


图 7

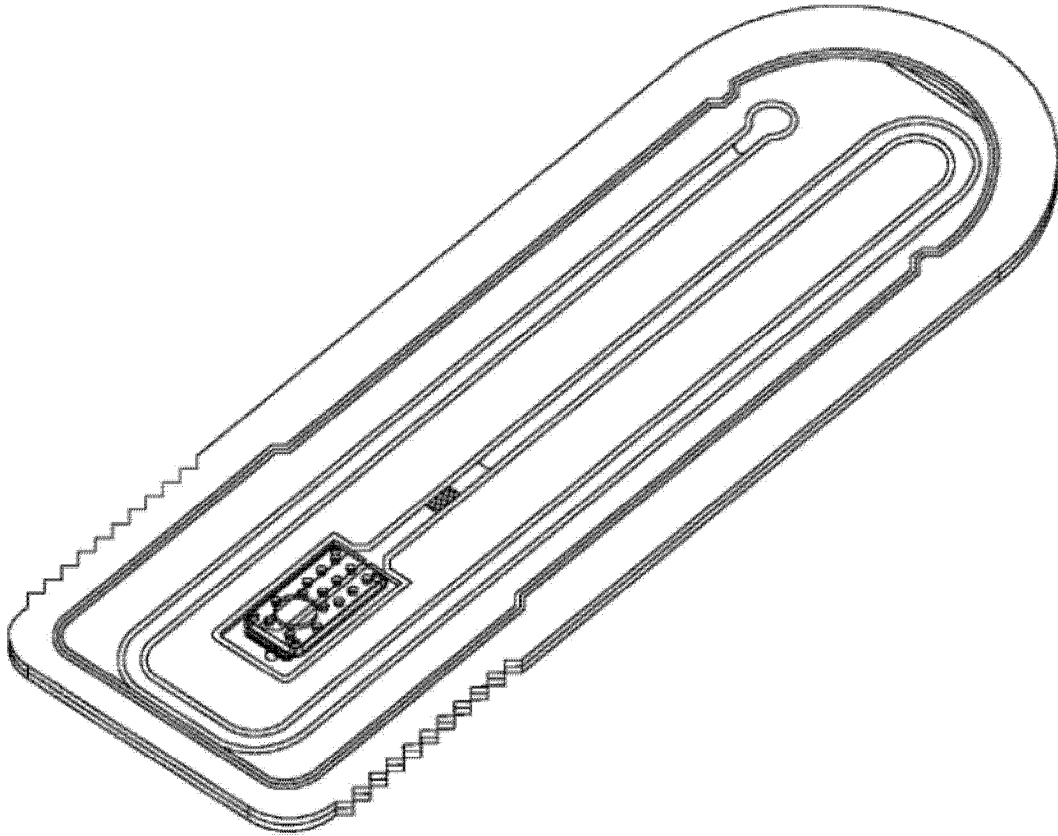


图 8

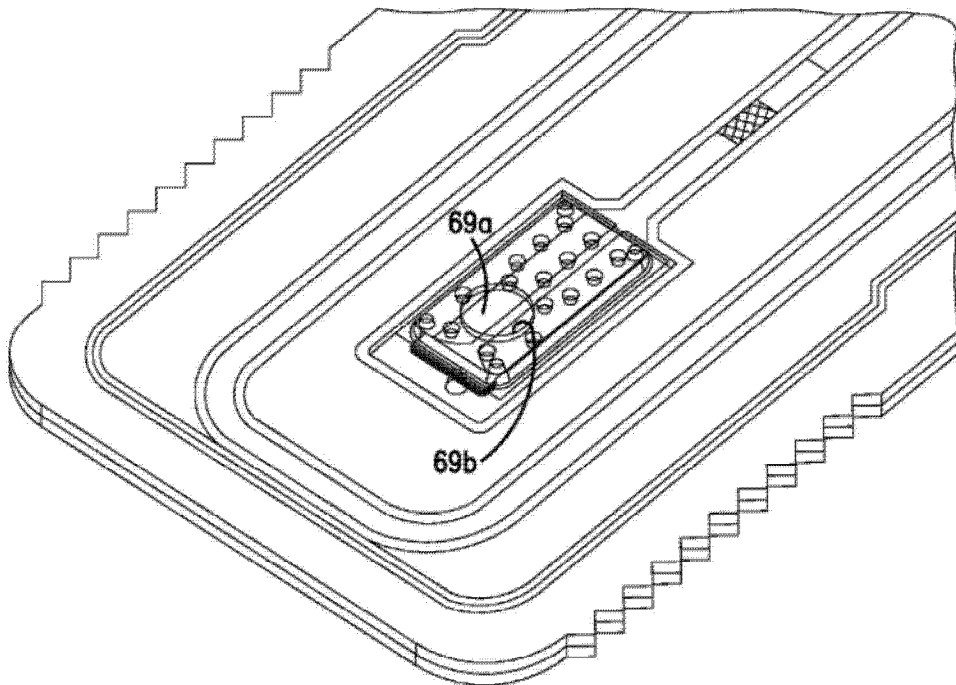


图 9

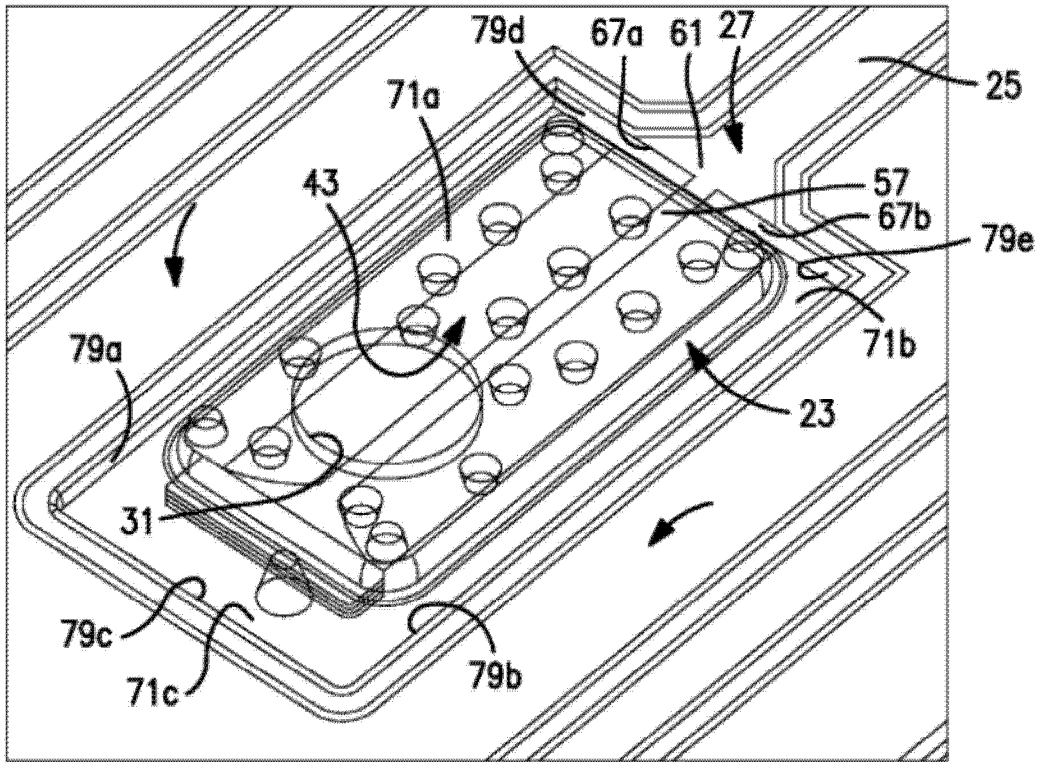


图 10

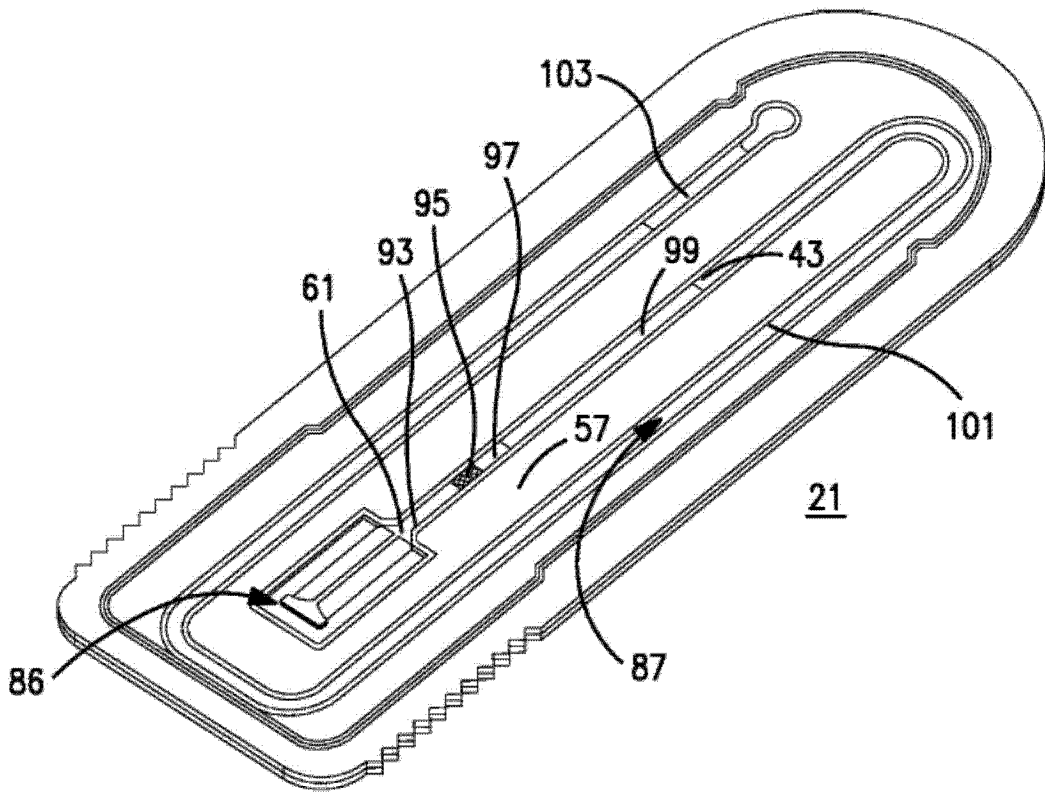


图 11

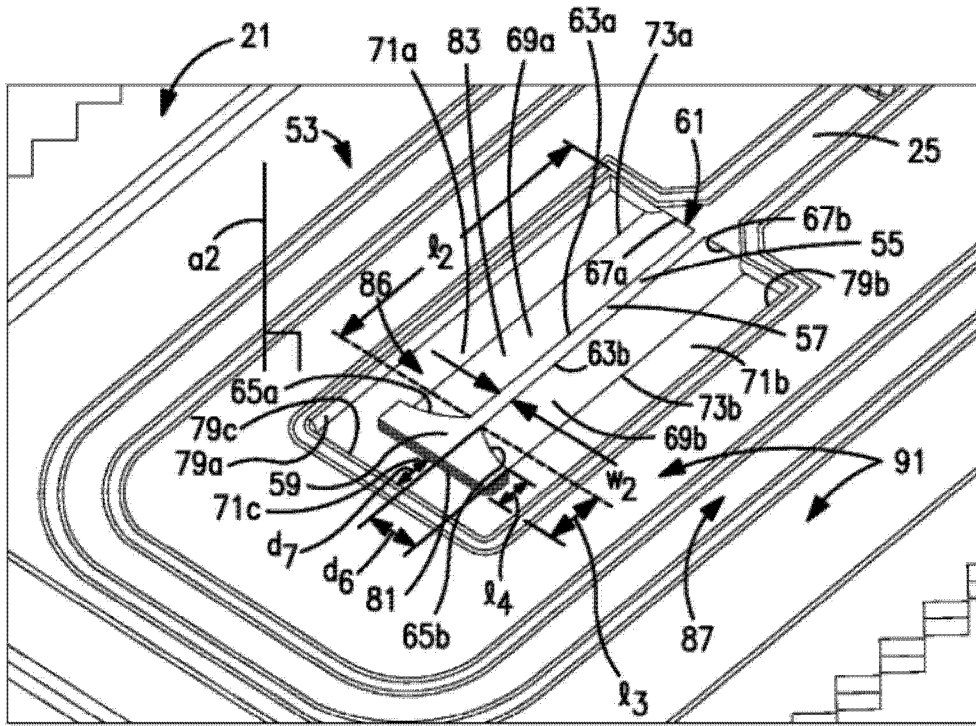


图 12

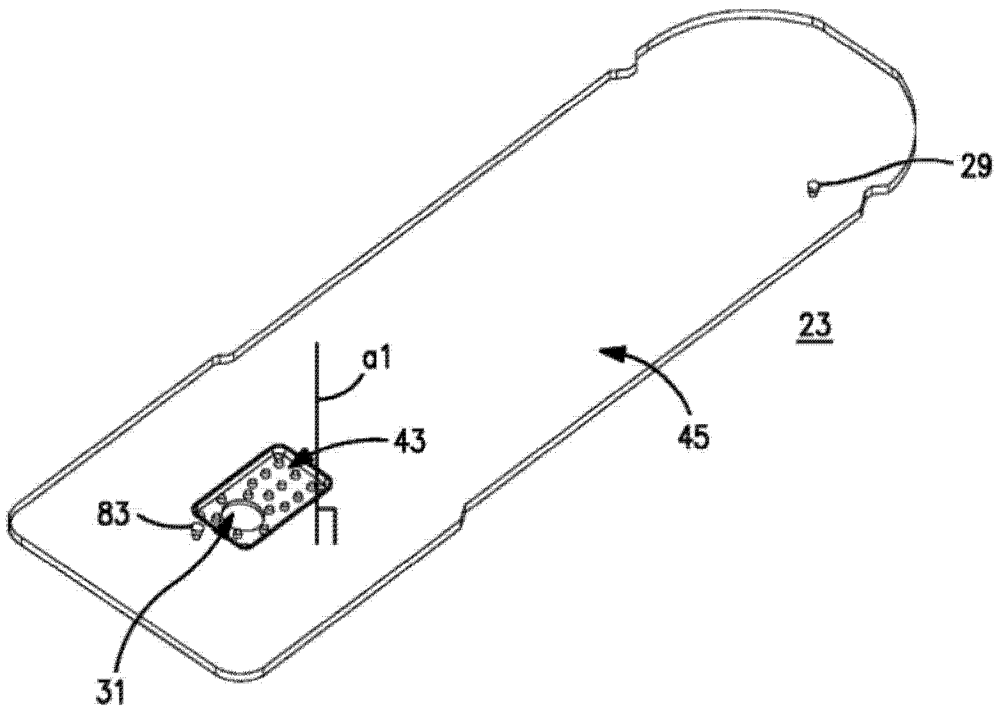


图 13

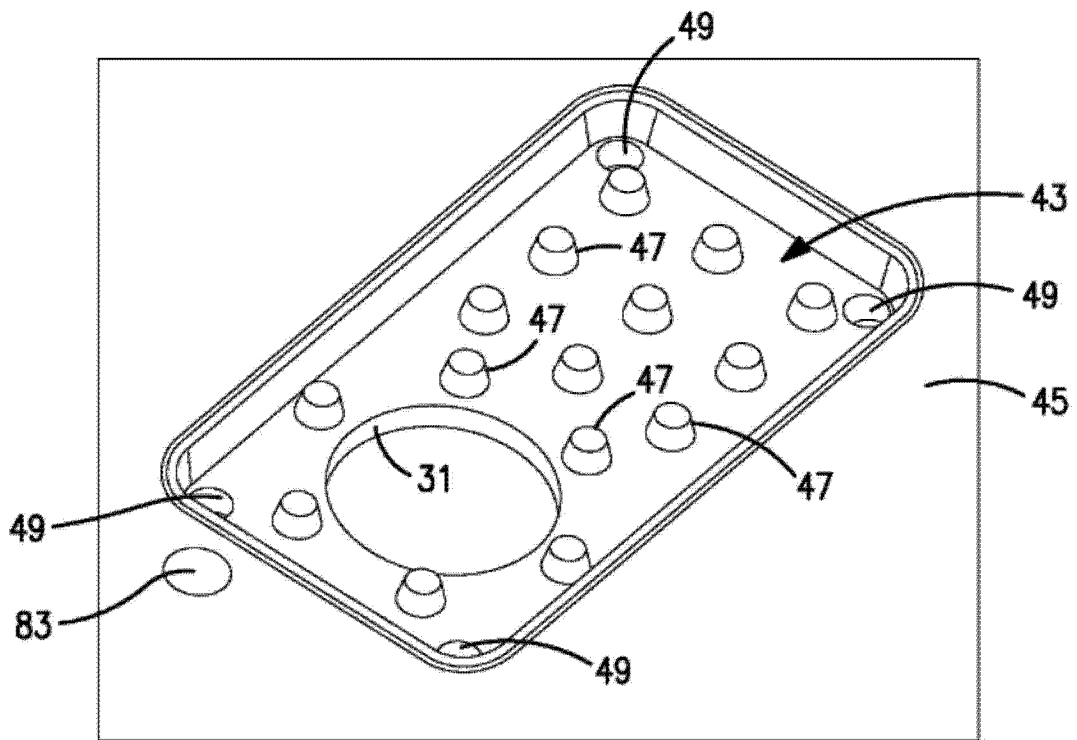


图 14

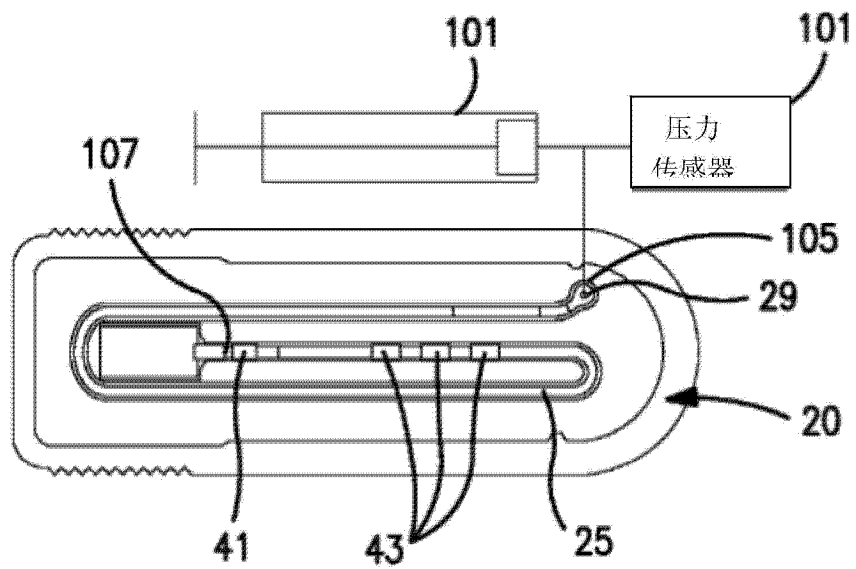


图 15

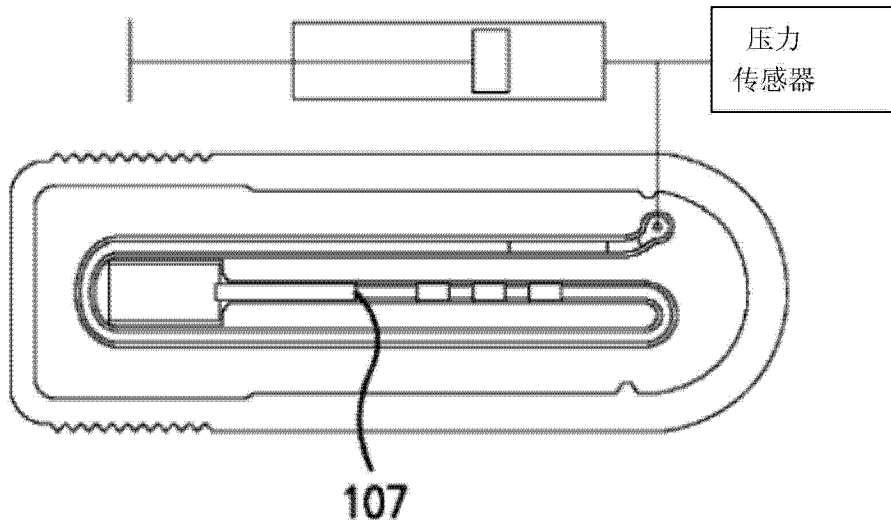


图 16

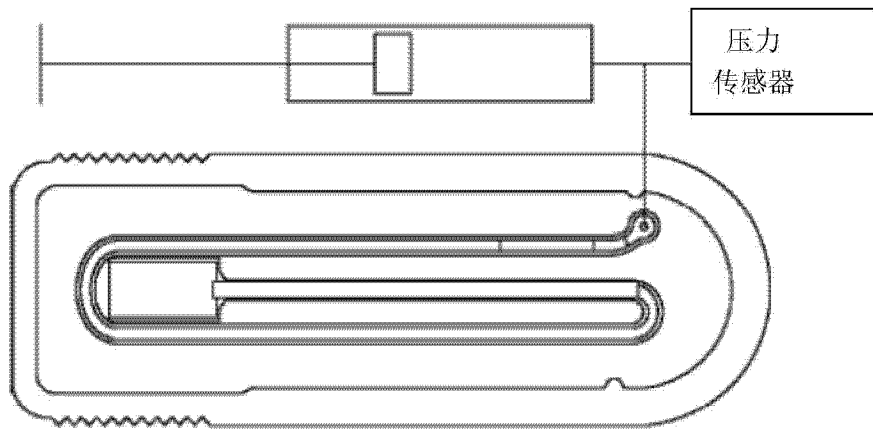


图 17

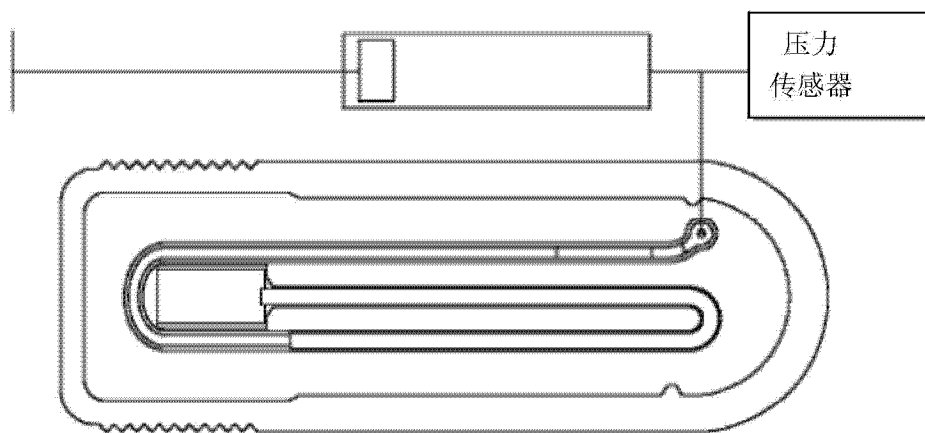


图 18

专利名称(译)	微流体装置、系统和方法		
公开(公告)号	CN104204800A	公开(公告)日	2014-12-10
申请号	CN201380018250.1	申请日	2013-04-05
[标]申请(专利权)人(译)	美艾利尔圣地亚哥有限公司		
申请(专利权)人(译)	美艾利尔圣地亚哥公司		
当前申请(专利权)人(译)	美艾利尔圣地亚哥公司		
[标]发明人	威廉帕提克卡费林 保罗迈克卡瑞卫里 奥斯廷马修迪芙斯 途安霍格杜 鲁玛斯安德鲁博瑞克韩阿平 诶黎明帕克尔 格瑞林瑞利夫 阿曼达儒勒陶瑞啦		
发明人	威廉·帕提克·卡费林 保罗·迈克·卡瑞卫里 奥斯廷·马修·迪芙斯 途安·霍格·杜 鲁玛斯·安德鲁·博瑞克·韩阿平 诶黎明·帕克尔 格瑞林·瑞利夫 阿曼达·儒勒·陶瑞啦		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	B01L2300/0816 G01N33/54366 B01L2300/0883 B01L2400/0688 B01L2300/0681 B01L2400/0406 B01L2200/0621 G01N33/54306 B01L2300/0874 B01L2400/0487		
优先权	61/622987 2012-04-11 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

气体压力和毛细作用的结合来控制微流体中流体样本的移动。从微流体装置的毛细通道的近端部分被导入的流体样本通过毛细作用力沿着毛细通道移动。在流体样本移动时，在流体样本的远端气-液界面上气体压力以足够数量的增加从而阻止流体样本进一步的移动。为了开始流体样本的进一步的移动，与毛细通道远端部分连接的泵在远端气-液界面上减少足够数量的气体压力，从而允许流体样本通过毛细作用沿着微流体装置的毛细通道做进一步的移动。

