

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

B01L 3/00 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580018057.3

[45] 授权公告日 2009年6月24日

[11] 授权公告号 CN 100503046C

[22] 申请日 2005.5.26

[21] 申请号 200580018057.3

[30] 优先权

[32] 2004.6.2 [33] SE [31] 0401424-7

[86] 国际申请 PCT/SE2005/000787 2005.5.26

[87] 国际公布 WO2005/118139 英 2005.12.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.4

[73] 专利权人 阿米克公司

地址 瑞典乌普萨拉省

[72] 发明人 珀·O·奥曼

埃布·曼德尔-哈特维格

[56] 参考文献

CN1285918A 2001.2.28

审查员 徐雪锋

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

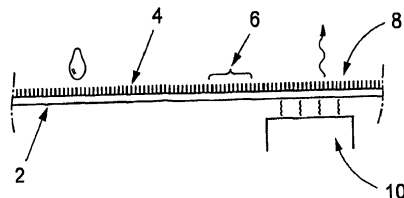
权利要求书2页 说明书11页 附图3页

[54] 发明名称

控制流动的测定装置和方法

[57] 摘要

一种处理液体样品的装置，所述装置包括具有至少一个用于接收样品的区域的流路，和传送或温育区域，所述区域通过具有基本垂直于其表面的凸起的区段而连接或包括这样的区段，所述装置提供有能接收所述液体样品的接收器，所述接收器包括具有基本垂直于其表面的凸起的区段，并且所述接收器适合于响应调节其接收所述液体样品的能力的外部作用。



1. 一种处理液体样品的装置，所述装置包括至少一个流路和至少一个接收样品的区域，和传送或温育区域，其特征在于所述装置进一步包括能接收所述液体样品并且承载或控制所述样品通过所述传送或温育区域的流动速率的接收器，所述接收器包括具有基本垂直于其表面的凸起的区段，并且所述接收器适合于响应调节其接收所述液体样品的能力的外部作用。

2. 根据权利要求1的装置，其中提供两个或多个流路，各自分别连接在一个接收器上，所述装置适合于在一个样品上进行多个分析。

3. 根据权利要求1的装置，其中提供两个或多个流路，各自连接在同一个接收器上，所述装置适合于在一个样品上进行多个分析。

4. 根据权利要求2的装置，其中所述多个分析并行地进行。

5. 根据权利要求3的装置，其中所述多个分析并行地进行。

6. 根据权利要求1的装置，其中可以连续地向流路中加入多种试剂、缓冲剂等。

7. 根据权利要求1-6任一项的装置，其中所述调节所述接收器接收所述液体样品的能力的外部作用选自加热、冷却、用可见光辐射、红外线辐射、振动和应用电流。

8. 根据权利要求7的装置，其中所述接收器分成各部分，适合于连续进行所述外部作用。

9. 根据权利要求7的装置，其中加热所述接收器或其部分，以便从中蒸发液体样品。

10. 根据权利要求8的装置，其中加热所述接收器或其部分，以便从中蒸发液体样品。

11. 根据权利要求1-6任一项的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路选自毛细槽或开放沟、封闭毛细管、通过纤维或凝胶样材料构成的迂回流路所形成的流路。

12. 根据权利要求7的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路选自毛细槽或开放沟、封闭毛细管、通过纤维或凝胶样材料构成的迂回流路所形成的流路。

13. 根据权利要求8的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路

选自毛细槽或开放沟、封闭毛细管、通过纤维或凝胶样材料构成的迂回流路所形成的流路。

14. 根据权利要求9的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路选自毛细槽或开放沟、封闭毛细管、通过纤维或凝胶样材料构成的迂回流路所形成的流路。

15. 根据权利要求1-6任一项的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路包括具有基本垂直的凸起的区段。

16. 根据权利要求7的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路包括具有基本垂直的凸起的区段。

17. 根据权利要求8的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路包括具有基本垂直的凸起的区段。

18. 根据权利要求9的装置，其中与接收器流体连接的一个或多个流路包括具有基本垂直的凸起的区段。

19. 根据权利要求15的装置，其中所述垂直的凸起在流路的不同区域中具有不同的横截面。

20. 根据权利要求1的装置，其中通过对至少一个流路进行适宜的设计，设计基本垂直的凸起的横截面，设计作用于所述流路的至少一部分上的选自加热、冷却、用可见光辐射、红外线辐射、振动和应用电流或及其组合的外部作用来阻止样品的回流。

21. 一种包括样品中分析物与一种或多种试剂反应的化学的或生物化学的测定方法，其特征在于将样品加入到根据权利要求1-20任一项的装置中。

22. 一种包括样品中分析物与一种或多种试剂反应的化学的或生物化学的测定方法，其特征在于在根据权利要求1-20任一项的装置上进行所述反应。

23. 一种处理液体样品的方法，其特征在于使用根据权利要求1-20任一项的装置。

控制流动的测定装置和方法

本发明涉及的区段为用于检测样品中一种或多种分析物的分析装置或包括该部件的分析系统，和使用所述装置或部件的方法，以及用所述装置检测分析物的方法。本发明尤其涉及控制液体流动的装置和方法。

背景技术

经常对溶液和/或微粒形式的液态样品实施分析及诊断测定，样品中除了包括感兴趣的分析物之外，还包括经常干扰样品的处理并影响分析物的定量或定性测定的无数其它成分。

例如，许多临床诊断方法是基于对生物样品中分析物的检测。经常，这样的检测是在一次性测定装置中完成的，从而能够快速简单地进行诊断。一个重要的应用是，免疫学的广泛应用，其中借助于能够结合分析物并形成可检测复合物的特异性抗体来检测分析物，经常是利用配体有助于检测。

当利用来自病人的生物样品(尤其是血样)实施检验时，需要考虑许多因素。全血容易凝固，从而减小或阻碍样品在测定装置中的所需流动。红血细胞甚至在没有凝固时，也可抑制或妨碍流动。而且，红血细胞可抑制特异性结合对成员之间的结合。红血细胞还具有酶活性(这取决于所采用的测定方法)，从而可干扰所生成的信号。

不幸的是，存在于全血中的红血细胞也发散或吸收光，由此干扰测定反射或透射光的测定方法。其它细胞也可干扰具体的测定；例如存在于细胞膜中的胆固醇影响胆固醇的测定。

而且，红血细胞部分占据了相当大的样品体积，在一些情形中有样品体积的一半之多。重要的是，这部分(也称作血细胞比容)在不同的个体之间是变化的，甚至在同一个个体内，在不同的测定之间也是变化的。因此，这又影响测定的准确性和/或重现性。

据此，许多测定包括分离红血细胞的步骤，其后对血浆或血清实施测定。当在凝血之前进行分离时，就得到血浆。当在分离之前已经发生凝血时，就得到血清。

红血细胞通过离心能够与血浆分开，然而这需要相当大的样品体积，并且需要采用离心。这也是耗时的并且构成处理样品的附加步骤，从而使成本和复杂性增大，并且尤其在涉及到潜在传染性血液携带的病原体时，也是应该避免的。此外，样品在单独处理时被污染的危险、被平行样品或与其它样品混合时交叉污染的危险，也增大了。

上述关于全血样品和红血细胞的叙述也适用于所有其它生物样品，其中细胞、细胞碎片、纤维或其它无用的颗粒等，可干扰测定，因此应该在导致分析物检测的反应或测定之前或过程中，优选地分离出来。

最常用类型的一次性测定装置包括用于接收样品的区段或区域、反应区以及分别连接接收区和反应区的任选的传送或温育区。这些测定装置公称为层析测定装置或简称为试条(strip test)。它们采用限定出能够支持毛细流动的流体流路的多孔材料，例如过滤材料。样品接收区经常包括能够吸收样品、并且在需要分离血细胞时可有效地捕获红血细胞的多孔材料。这些材料的实例有纤维材料诸如纸、羊毛(fleece)、凝胶或组织，包括诸如纤维素、羊毛(wool)、玻璃纤维、石棉、合成纤维、聚合物等，或者是这些物质的混合物。传送或温育区通常包括相同或类似的材料，其经常有除样品接收区之外的另一多孔性。同样，与温育区结成一体或构成其最远端部分的反应区，通常包括类似的吸收性纤维材料，或者以上提到的任一材料。

在通用的测定装置或试条中，在诸如热塑性材料条、纸条、纸板等的载体上装配多孔材料。而且，配备盖件，所述盖件具有至少一个用于接收样品的孔，和用于读取测定结果的孔或透明区域。

硝基纤维素材料也经常用作构成传送或反应区、连接接收区和反应区的基质。硝基纤维素的一个明显缺陷是，其对蛋白质及其它生物分子具有高度的非特异结合性。然而，目前的试条经常处理过剩的样品，从而减小了对此结合的影响。然而，需要使样品体积最小，这与使整个检验小型化的趋势是一致的，包括使试剂的用量最少，而不会危及准确度和可靠性。

现有技术

EP 1 371 984 公开了一种利用使红血细胞凝固并通过毛细作用使血浆或血清流动的红血细胞分离剂，检测全血样品中分析物的存在的层析测定装置和方法。载体材料诸如是天然生成或合成的纸(纤维)材料或者纤维素膜、纤

维玻璃、布以及多孔凝胶。

虽然上述载体材料在本区段内是经常使用和公知的，但是却与许多缺陷相关。材料的结构在不同的批次之间总是改变，并且还是在材料之内，这是由于纤维的随机分布(诸如在纤维材料中)或者诸如凝胶样材料中的空腔。同样，材料的化学特性，例如添加到材料中的化学物质的分布，由于以上相同的原因将不可避免地发生改变。

WO03/103835 公开了微流体系统，其包括基底以及配置在所述基底上的至少一个与功能性装置互连的流路，在所述功能性装置中液态样品能够承受不同的所需处理过程，所述流路包括多个从所述基底上突出的微型柱。

本发明的目的是进一步发展 WO03/103835 中公开的微流体系统，并且尤其是制造有效的装置，用于控制或调节流动，包括增强或削弱所述基底上的液体样品、反应试剂或其它成分的流动。

发明概述

本发明制造用于检测液体样品中分析物的有效装置(device)，或者该装置的部件，所述装置包括具有至少一个接收样品区域的流路，和传送或温育区域，所述区域包括具有基本垂直于其表面的凸起的区段或由该区段连接，其中所述装置进一步包括能接收和/或吸收所述液体样品并且承载(supporting)或控制所述样品通过所述传送或温育(incubation)区域的流动速率(flow rate)的接收器(sink)，所述接收器包括具有基本垂直于其表面的凸起的区段，并且所述接收器适合于能响应调节其接收所述液体样品的能力外部作用。

本发明还包括所述装置和方法的实施方式，列于说明书和权利要求中。

附图的简要说明

在下列说明、实施例及附图中将更详细地说明本发明，其中

图 1 示意了一个根据本发明的装置的横截面，其中在一端有个装置用于加热引起液体蒸发，由此驱使流动顺着装置的流路；

图 2 示意了一个根据本发明的装置的顶视图，其中加热在区域内进行，从区域的最末端开始至加入样品的位置；

图 3 示意了一个本发明的实施方式，其中可进行两个并行的测定，在两个流路中分别调节流动速率和由此产生的温育时间；

图4示意了另一个实施方式，其中样品、反应试剂和缓冲剂可以连续加入并且沿控制的流路传送；和

图5显示了不同的实施方式，阐述了从一个流路过渡到另一个可以如何安排：A)使用不同几何形状的微柱；B)使用不同高度和间距的微柱；和C)使用流路之间连接的设计。

详细描述

定义

在描述本发明的装置和方法之前，应明白本发明不受限于本文公开的特别的构造、方法步骤和材料，因为该构造、方法步骤和材料可以有些变化。还应明白本文所用的术语仅仅是用于描述特别的实施方式，并不作为限制，因为本发明的范围只受限于所附上的权利要求以及等效的技术方案。

还必须指出，如本说明书和所附权利要求所使用的单数形式和该(“a”、“an”和“the”)包括复数含义文中明确指出的除外。因此，例如，提到含“单克隆的抗体”的反应混合物，则包括含两种或多种抗体的混合物。

术语“约”在用于数值范围时，表示精确的、惯用的和本区段技术人员可接收的区间。所述区间可以是 $\pm 10\%$ 或优选 $\pm 5\%$ 。

在本发明的描述和权利要求中，下列术语的使用将根据本文所给出的定义。

本文中的术语“样品”表示一定体积的液体、溶液或悬浮液，它将用于定性或定量地测定其任意的性质，如存在或不存在某种成分，该成分的浓度等。样品可以从有机体提取，如哺乳动物，优选人类；或从生物圈提取，如水样品，或废水；或从技术的、化学的或生物的工艺中提取，如制造工艺，如药物、食品、饲料的制造方法，或饮用水的纯化方法或排放废物的处理方法。该样品可以照此进行定性或定量的测定，或者在适当的预处理之后，如匀化、超声处理、过滤、沉积、离心分离、热处理等。

本发明范围中的典型样品是体液，如血液、血浆、血清、淋巴、尿、唾液、精液、胃液、痰、眼泪等；环境液体，如地表水、地下水、淤泥等；和工艺流体，如奶、乳清、肉汤、营养液、细胞培养介质等。本发明适用于所有样品，但优选是体液样品，并且最优选全血样品。

诊断测定的实例包括但不限于以下测定：特异于不同紊乱症(例如慢性

代谢紊乱症)的分析物(也称作标志物)的测定, 诸如血糖、血酮、尿糖(糖尿病)、血胆固醇(动脉粥样硬化、肥胖症等); 其它特殊疾病(例如急性疾病)的标志物, 例如冠状梗塞标志物(例如肌钙蛋白-T)、甲状腺机能标志物(例如促甲状腺素(TSH)的测定)、病毒感染标志物(利用横向流动免疫测定检测特异性病毒抗体); 等等。

诊断测定的另一个重要应用区段涉及妊娠和生育, 例如妊娠检验(诸如人绒毛膜促性腺激素(hCG)的测定)、排卵检验(诸如促黄体素(LH)的测定)生育检验(诸如促滤泡素(FSH)的测定)等等。

又一个重要应用区段是药物检验, 用于容易、快速地检测药物和指示出药物滥用的药物代谢物; 诸如尿液样品等中的特殊药物和药物代谢物(例如THC)的测定。

术语“分析物”用作术语“标志物”的同义词, 并意在包含定量或定性测定的任何物质。

术语“区段”、“区域”和“部位”在此说明书、实施例和权利要求书的上下文中用来定义基底上的流路部分, 既可是已有装置中的, 也可以是按照本发明装置中的。

术语“反应”用来定义任何反应, 该反应发生在样品中的成分与所述基底上或所述基底中的至少一种试剂或多种试剂之间, 或者发生在存在于所述样品中的两种或更多种成分之间。术语“反应”尤其是用于定义发生在分析物与试剂之间、作为所述分析物的定性或定量测定的一部分的反应。

术语“基底”在此处是指, 添加样品、实施测定或分析物与试剂之间发生反应的载体或基质。

术语“化学官能团”包括引导或促进测定所必需的任何化合物或化学部分。本发明中特别相关的一组化合物是, 对样品中的一种或多种成分表现出特异性亲和力或者能够与之结合或相互作用的化合物或组分。红血细胞分离剂构成了一个图示实例。这样的试剂可以是能够凝聚或结合红血细胞的任何物质。

术语“生物功能性”包括样品中的成分与基底上或基底中的试剂之间的所有生物相互作用, 例如催化结合、内在作用、激活或其它生物特异性相互作用。合适的试剂包括(但不限于)抗体、抗体片段及衍生物、单链抗体、凝集素、DNA、适体等, 包括具有结合能力的其它聚合物或分子。这样的试剂

能够被本区段技术人员在选定待分离的成分之后，利用标准实验(诸如筛选方法和化学文库)所鉴定。

术语“物理功能性”在此处包括反应和相互作用中所涉及的除主要化学和生物之外的功能。实例包括直径、高度、形状、截面、表面地形和表面图形、每个单位面积的凸起数目、所述凸起表面的润湿行为、或者这些性质的组合，和/或影响样品成分的流动、截留、粘附或废弃的其它功能。

化学、生物和物理相互作用之间的区分并不总是清晰的，并且相互作用诸如样品中的成分与基底上的试剂之间的相互作用，可能涉及化学、生物和物理因素。

术语“亲水性”和“疏水性”，如在亲水性或疏水性化合物、亲水性或疏水性相互作用等中那样，具有本区段技术人员通常所理解的含义，并且与通常公认的教科书中所用的相应。

优选实施方式的说明

本发明可以获得一种处理液体样品的装置，所述装置包括具有至少一个接收样品区域的流路，和传送或温育区域，所述区域包括具有基本垂直于其表面的凸起的区段或由该区段连接，其中所述装置进一步包括能接收所述液体样品并且承载或控制所述样品通过所述传送或温育区域的流动速率的接收器，所述接收器包括具有基本垂直于其表面的凸起的区域，并且所述接收器适合于能响应外部作用来调节其接收所述液体样品的能力。

根据本发明的装置也可以包括两个或多个流路，每个流路连接接收器，所述装置可调整为在一个样品上进行多个分析。在该情形中，每个流路包括反应区域，并且单独的试剂如共轭物、缓冲剂等加入到或储存在每个流路或反应区域中。根据该实施方式的装置是有利的，它使得能够由加入一个装置的一个样品开始平行地或基本平行地进行多个分析。

根据一个实施方式，向一个流路中连续加入多种试剂、缓冲剂等。这表示每种样品、试剂、缓冲剂等都将沿着流路而混在一起(ravel)并且按预定的顺序通过反应区域。通过使用接收器，尤其是加热的接收器，能控制每个成分的流动速率。这使得能够进行例如包括慢预处理、预定长度的温育、然后快速清洗的分析等，这不过是举个例子。

根据本发明，调节所述接收器接收所述液体样品的能力的外部作用可选

自加热、冷却、用可见光辐射、红外线辐射、振动和应用电流。

根据本发明的实施方式，接收器分成各部分(sub section)，适合于连续进行所述外部作用。这在某些情形中是有利的，例如样品容易在加热过程中在接收器中凝结、变性或仅仅是干燥的情形。通过从最末端开始连续加热接收器的各部分，能够保持接收器吸引或吸收的能力。

本发明的一个实施方式提供在装置中建立优选流动方向的部件(means)或设计措施(measure)。该部件或措施可以包括在流路的不同区域中具有不同横截面的垂直凸起、所述凸起之间的不同间距、对所述凸起进行不同的化学或生物化学处理、所述流路的水平高度不同如在流路的不同部分之间形成台阶(step)或门槛(threshold)等。

流动方向的控制如防止不希望的样品回流可选自适宜的设计，如对流路的设计，对基本垂直的凸起的横截面的设计，对作用于所述流路的至少一部分上的选自加热、冷却、用可见光辐射、红外线辐射、振动和应用电流或其组合的外部作用的设计。

本发明可获得一种化学的或生物化学的分析方法，其包括样品中分析物和一种或多种试剂之间的反应，其中向如上所述的装置中加入样品。所述分析物和一种或多种试剂之间的反应可以是任何常规的反应，就在固体基底上或载体材料中进行。这也包括了其中本发明的装置用于样品预处理的分析方法。

本发明还可获得一种化学的或生物化学的分析方法，其包括样品中分析物和一种或多种试剂之间的反应，其中所述反应自身和/或读取结果在如上定义的装置上进行。

本发明还获得一种处理液体样品的方法，其中使用如上定义的装置。

根据本发明的装置有利地用于分析应用，其中液体样品包含微粒状物质如细胞、组织碎片、有机或无机的物质、其它污染物等，希望从大量样品中分离出它们。一个重要的应用是当液体样品是全血以及类似情形时，横向毛细流动包括从血浆中分离红血球而不使所述细胞出现显著的破裂。根据一个实施方式，通常该分离，尤其是温和分离红血球，在凸起梯度中实现，其中在所述过滤区域长度上间距从约 $7\mu\text{m}$ 减少至约 $1\mu\text{m}$ 。

根据一个实施方式，所述接收区域形成一个盆地(basin)，用于盛放从横向流动中分离的成分，例如微粒状物质或细胞，它们被阻止通过凸起之间，

或者只能以有限的程度进入那个区域。

根据另一个实施方式，微粒状物质随着横向流动前进。在所述液体样品是全血的应用中，所述横向毛细流动包括传送红血球而不使所述细胞出现显著的破裂是很重要的。这在本发明中的通过控制凸起的一个或多个参数实现，例如凸起的高度、直径和倒易间距(reciprocal spacing)，以及化学的或生物化学的衍生化作用(derivatisation)。

所述凸起之间的间距可以根据想要的用途和液体样品的性能、以及要分离或传送的成分的性能而不同，且优选为间隔 1~100 μm ，更优选间隔 1~50 μm 。所述凸起之间的距离可以由本区段技术人员考虑装置所想要分析的样品、所述样品的性能和要分离的成分的性能而进行选择。

根据本发明的装置建立在塑性基底优选热塑性的，或者具有塑性上层的基底之上。其可以依次涂布或衍生化，如使用溅射、蒸汽沉积等技术，得到硅的、金属的或其它涂层。本发明也可以用硅基底制造。根据优选的实施方式，对基底进行亲水处理或涂布，例如对基底进行氧化处理，如气体等离子处理，用亲水物质如二氧化硅、亲水聚合物如右旋糖苷、聚乙二醇、肝素及其衍生物、去污剂、生物物质如聚合物等涂布。

接着，根据本发明的一个实施方式，向所述凸起或其至少一部分提供化学的、生物的或物理的官能性。凸起可在其表面具有化学反应性基团。凸起也可以含有结合于其表面的具有生物亲和力的物质。

根据另一个实施方式，凸起带有选自亲水基团、疏水基团、带正的和/或负的电荷的基团、二氧化硅、碳水化合物、氨基酸、核酸和大分子、或其组合的结构或基团。

根据另一个实施方式，根据基底的所希望的最终用途，凸起具有的物理性质选自凸起直径、高度、倒易间距、形状、横截面、表面涂层、每单位面积的凸起数目、所述凸起表面的润湿性能或其组合。

根据另一个实施方式，提供化学地或生物地结合于基底、或在包含多个凸起的区域中被机械捕集的粒子。所述粒子选自市场上可以买到的粒子，也称珠粒，并且可以具有玻璃、金属或聚合物、或其组合的核，且其在表面上任选地带有化学的或生物的部分，如多克隆抗体、单克隆抗体、氨基酸、核酸、碳水化合物及其组合。

本发明还可以获得适用于检测液体样品中的分析物或者与用于检测液

体样品中分析物的装置一起使用的装置，其中所述装置具有基本垂直于其表面的凸起，所述凸起具有的高度、直径和倒易间距使得所述装置能分离所述液体样品的成分，同时实现所述液体样品的横向流动。该装置可以具有一个或多个上述的性质或和官能性，这取决于其用途。

该装置可以单独地、联合地或与用于液体样品分析地装置整合在一起使用。该装置可以在常规分析中或之前起到预处理步骤的作用。

本发明还可以获得一种在液体样品上进行分析的方法，所述样品被施加到基底上，该基底具有与反应区域流体连接的接收样品区域，和任选地分别连接接收和反应区域的传送或温育区域，其中所述基底是无孔基底，所述接收区域、反应区域和任选的传送或温育区域由具有基本垂直于所述表面的凸起的区段构成，并且凸起具有的高度、直径和倒易间距使得在所述区域中所述液体样品的横向毛细流动可以实现。

根据该方法的一个实施方式，在加入样品之后进行过滤步骤，所述过滤在过滤区域中由基本垂直于所述基底表面的凸起实现，凸起具有的高度、直径和倒易间距形成关于直径和/或倒易间距的梯度，使得样品的成分被逐步保留。

该方法可以用于所有液体样品的成分需要从大量样品中分离出的应用。然而本方法尤其适合于所述液体样品是全血并且所述横向毛细流动包括从血浆中分离红血球而不使所述细胞出现显著的破裂的应用。

实现温和分离样品成分的一个方式，是将样品通过其中凸起之间的间距逐渐减小的过滤区域。在横向毛细流动包括从血浆中分离红血球的应用中，实施时不使所述红血球出现显著的破裂是很重要的。为了在包括分离红血球的应用中实现这一点，在所述过滤区域长度上的间距优选从约 $7\mu\text{m}$ 减少至约 $1\mu\text{m}$ 。

根据本方法的一个实施方式，从横向流动中分离的成分保留在盆地中，基本上被阻止进入过滤区域。

在所述液体样品是全血的应用中，另一个实施方式是一种实现包括传送红血球的横向毛细流动而不使所述细胞出现显著的破裂的方法。并且如果需要，可以使用缓冲液体的流动，以减少反应区域中细胞的数量，促进检测步骤。

本发明还可以获得一种在液体样品尤其是全血的样品上进行分析的方

法，其中将所述样品加到上述装置中。

根据本发明的装置出人意料地可以取代其中基底和/或一个或多个所述区域由多孔材料如硝化纤维素、纤维素、石棉纤维、玻璃纤维等制造的现有技术的装置。

图1中图示了一般的实施方式，展示了装置的一部分，其中基底2的表面具有包含基本垂直于所述表面的凸起的流路4，该凸起的高度、直径和倒易间距使得横向毛细流动能够实现。反应区域6位于所述表面之上，并且希望样品和任选地试剂、缓冲剂横向传送，以便其通过所述反应区域。进一步地希望所述试剂等通过反应区域的速率是可以控制的。为此，在基底的末端提供接收器8，其与样品加入的位置有关。然后通过加热部件10加热该接收器，以蒸发液体并控制或增加样品的流动速率。

图2说明了另一个实施方式，其展示了具有流路4和反应区域6的基底2的一部分。但是接收器被分成区域12、14、16和18，其可以从最末端区域12开始连续地加热。

图3说明了另一个实施方式，其中在与两个流路4'和4''流体连接的部位20加入样品，每个流路分别通过反应区域6'和6''，并结束于接收器22'和22''。通过赋予接收器22'和22''不同的能力(capacity)，或对其进行加热，使其能在流路4'和4''中实现不同的流动速率。这有利于在相同样品上进行两个或多个测定，并且每个测定具有其特有的要求如温育时间、反应时间、流动速率等的应用。虽然图3只显示了两个流路，应理解也可以提供三个、四个或多个并行的流路。

图4说明了一个实施方式，其中在流体连接添加样品处24、流路4、反应区域6和接收器26所形成的体系28中的部位24中加入样品，其中储存于或添加于另一个部位30的第一洗涤缓冲剂 W_1 ，储存于或添加于32的共轭物C，和储存于或添加于34的第二洗涤缓冲剂 W_2 ，能连续引入所述流路4。当 W_1 、 W_2 和C同时加入时，30、32和34以及流路4之间的距离可以各自变化，以影响 W_1 、 W_2 和C到达流路的时间。当 W_1 、 W_2 和C分别储存在表面上的部位30、32和34时，通过提供可熔化的密封、加热或使成分冷却，或其它方式，可以控制这些成分的释放，影响 W_1 、 W_2 和C到达流路的时间。虽然图4中图示的30、32和34离流路4的距离大致相等，且基本垂直，但可以预期它们能够以不同的距离、以一定角度或者甚至基本平行地连

接于流路。离心也可作为传递 W_1 、 W_2 和 C 的一种或全部至流路的方式而包括在内。

图 5A 示意性地说明了一个从一个流路 36 转移到另一个低流路 38 的实施方式，其特征在于所述流路中的基本垂直的凸起具有不同的性质，选择所述性质使得能控制流动的方向，例如建立优选的流动方向。这方面的不同性质可以是不同的横截面、高度、方位、间距和凸起的表面化学性质，或其组合。

图 5B 示意性地说明了另一个实施方式，其中不仅是所述凸起的性质，而且流路的水平位也不同，这也是为了建立优选的流动方向。

最后，图 5C 示意性地说明了一个实施方式，其中设计了各个流路 44 和 46 的几何形状，以建立优选的流动方向。

上述实施方式也可以结合，例如从一个实施方式中取出特征，将其引入另一个中。

本发明的优点

根据本发明的装置的一个优点是能够精确地控制流动速率，包括能够停止和启动流动。这就使得能够进行同时的或顺次的反应，或串行或并行，其方式可以控制。这还可以调控不同反应的温育时间。

该装置的另一个优点是，由于毛细流动区域开放的、规则的结构和所定义的性质，大大简化了该区域试剂的添加或凸起表面的衍生化作用。

该装置的另一个优点是结构的一致性，这不仅是在单个装置中，而且是在所有生产的装置之间。这一结果大大增加了建立在本发明装置上的分析的可靠性和可重复性。

本发明装置的一个重要的优点是可以精确控制血液细胞的分离程度，从无至全部。

考虑到制造过程，本发明的装置具有许多优点。可以在一个步骤中制造所有的毛细区域，且不需要将部件装配。可选地，可以在基底和毛细区域上放置一个具有至少一个用于样品添加的孔和一个读取分析结果的孔的盖 (cover)。

尽管描述本发明时提到了其优选的实施方式，这构成本发明人目前所知的最好的方式，但是应理解，本区段普通技术人员在不背离附加权利要求书所列的本发明范围的情况下可以作出各种改变和改进。

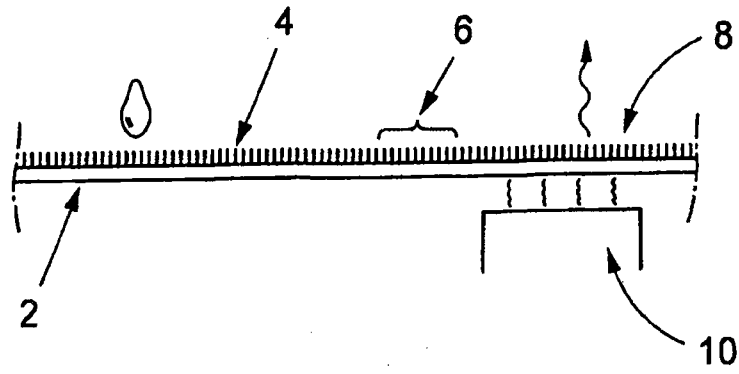


图 1

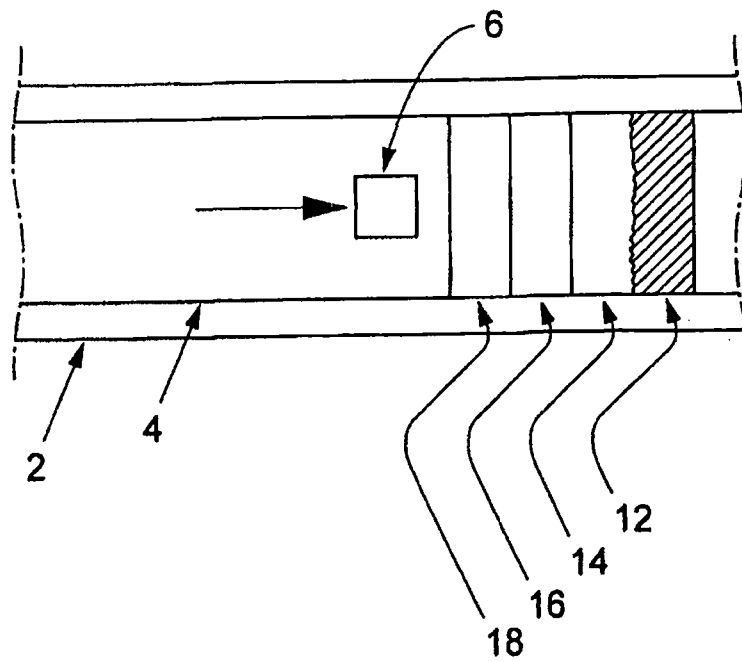


图 2

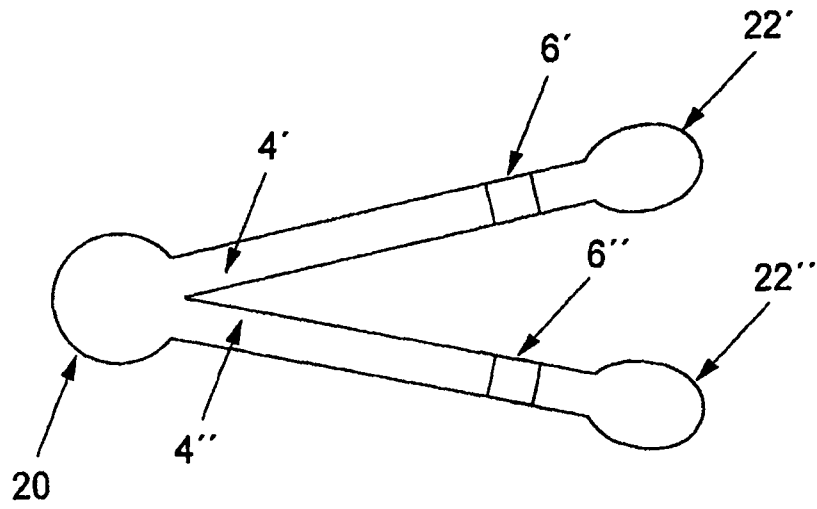


图 3

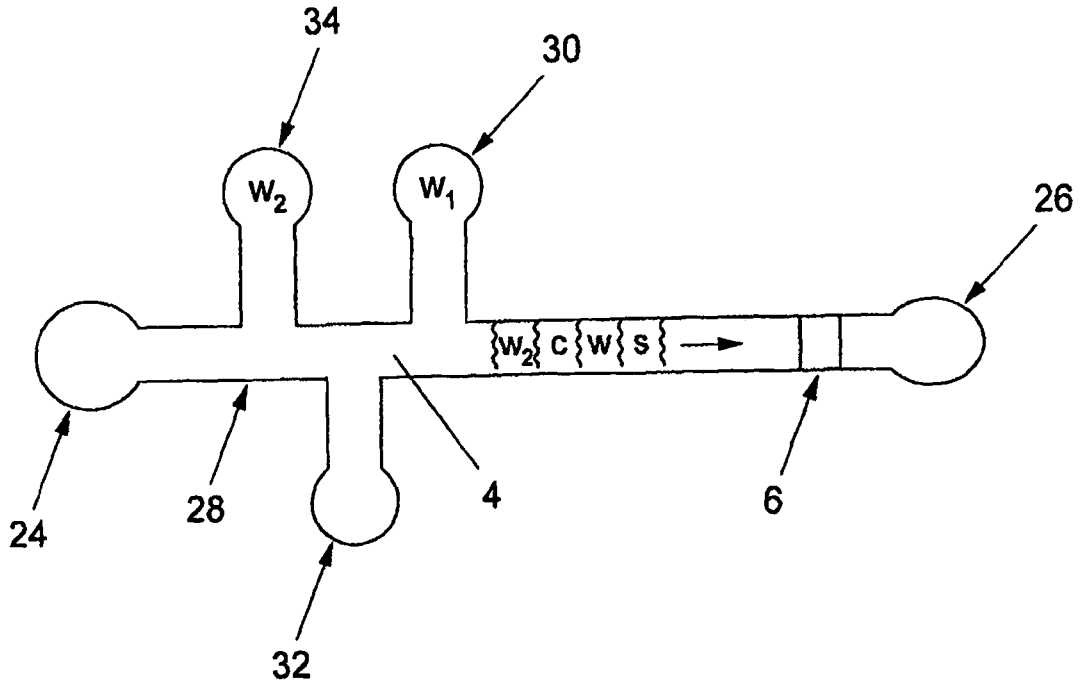


图 4

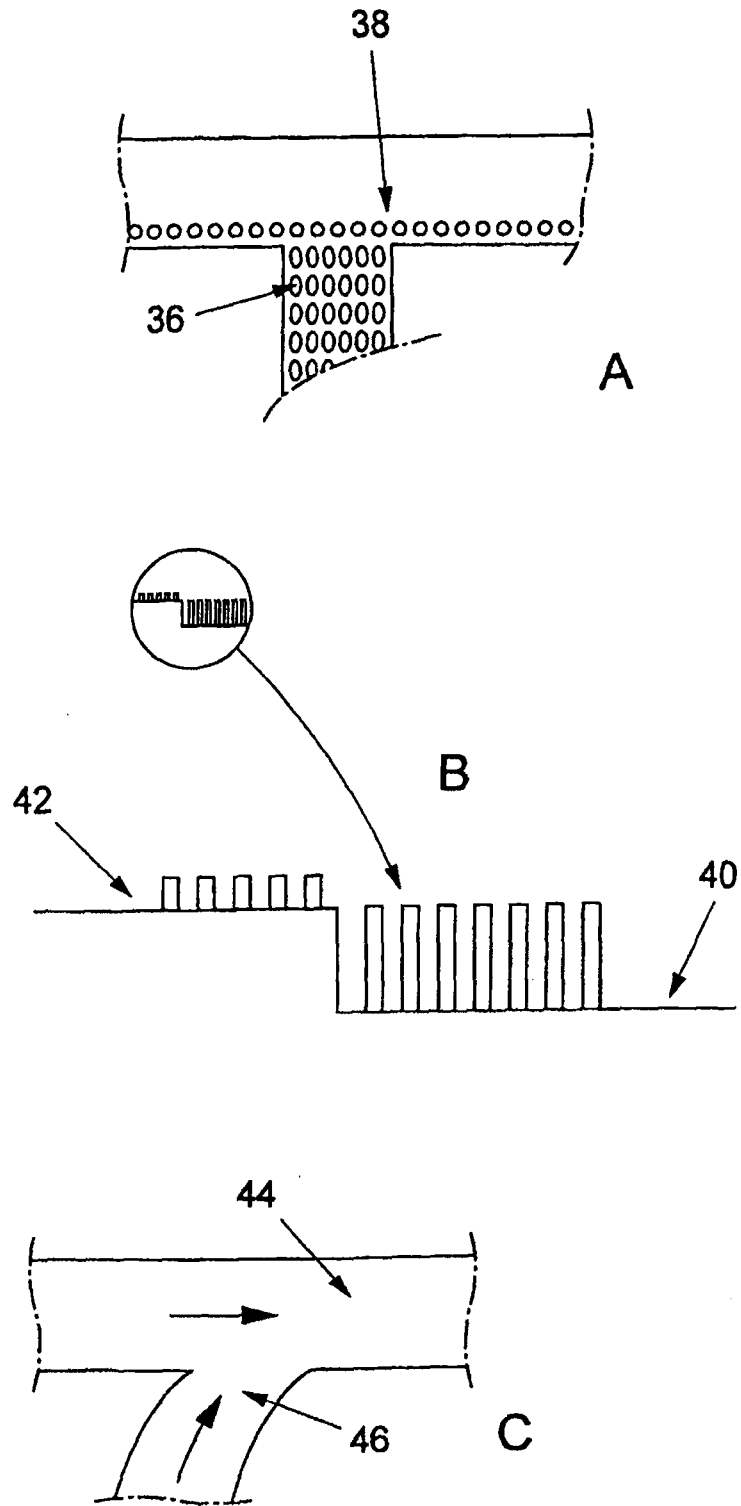


图 5