

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036387**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.03

(21) Номер заявки
201890925

(22) Дата подачи заявки
2013.03.05

(51) Int. Cl. **G01N 33/543** (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G16H 50/20 (2018.01)
G06F 19/24 (2011.01)

**(54) СПОСОБЫ И АППАРАТЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОБЪЕМА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(31) 20125238; 61/606,554

(32) 2012.03.05

(33) FI; US

(43) 2018.09.28

(62) 201400984; 2013.03.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОЙ АРКТИК ПАРТНЕРС АБ (FI);
ОПКОУ ДАЙАГНОСТИКС, ЛЛК.
(US)

(72) Изобретатель:
Виккерс Эндрю Дж., Скардино
Питер Т., Лилджа Ханс, Линдер
Винсент, Стейнмиллер Дейвид (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A2-2005111625
VICKERS Andrew J. et al. Prostate-Specific
Antigen Velocity for Early Detection of Prostate
Cancer: Result from a Large, Representative,
Population-based Cohort. European urology, 2009,
56(5): pp. 753-760, реферат, с. 755-758
US-A1-20120022793

(57) Предоставляются способы и устройства для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы. Конкретнее, это описание относится к способам и устройствам для предоставления моделей и использования моделей для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или предсказания объема предстательной железы. Способы и устройства для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы предоставлены, по меньшей мере частично, при помощи информации от панели маркеров калликреина.

B1

036387

036387

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к способам и устройствам для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы. Более конкретно данное изобретение относится к способам и аппаратам для предоставления моделей и применения моделей для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или прогнозирования объема предстательной железы.

Уровень техники

Большинство мужчин с увеличенным уровнем общего простатического специфического антигена (PSA) в крови - самым распространенным триггером для биопсии среди мужчин в США - не имеют рака предстательной железы. В результате оценки было установлено, что в США каждый год проводится приблизительно 750000 ненужных биопсий простаты. Существует важный признак того, что измерение изоформ PSA по отдельности, а не в совместном их сочетании в одном измерении общего PSA, может помочь предсказать наличие рака предстательной железы. Эти данные включают исследования, свидетельствующие о том, что рак прогнозируется посредством свободного PSA, BPSA или -2ргоPSA. Действительно, свободный PSA часто измеряется отдельно, с получением урологами результатов относительно общего PSA и отношения свободного к общему PSA в приблизительно 10 миллионов свободных PSA в год. Также существует доказательство того, что hK2, молекула, которая преобразует PSA из ее про- в активную форму, представляет сведения об угрозе для предстательной железы. Однако ни один из этих маркеров по отдельности не является хорошим прогностическим фактором результата биопсии предстательной железы.

Было предпринято несколько попыток построить прогностические модели для рака предстательной железы, наиболее примечательные из них: "Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator", "Sunnybrook" и калькулятор риска европейского рандомизированного исследования скрининга рака предстательной железы (ERSPC). Проблема данных моделей заключается в том, что они требуют более или менее обширных клинических обследований, то есть, пациент должен посещать уролога. Например, калькулятор риска ERSPC требует данных об объеме предстательной железы, которые получают путем введения ультразвукового зонда в прямую кишку. Соответственно, были бы полезны новые способы и аппараты для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы.

Краткое изложение сущности изобретения

Предложены способы и аппараты для предсказания риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы. Конкретнее, это описание относится к способам и аппаратам для предоставления моделей и использования моделей для предсказания риска рака простаты и/или предсказания объема предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способы и аппараты для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или объем предстательной железы предоставляются с применением, по меньшей мере частично, информации от панели маркеров калликреина. Объект данной заявки включает, в некоторых случаях, взаимосвязанные способы, альтернативные решения конкретной проблемы и/или несколько разных применений систем и устройств.

Одна цель настоящего изобретения заключается в предоставлении способа получения вероятности события с использованием регрессионной логистической модели для прогнозирования риска рака предстательной железы для мужчины.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется компьютер для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы. Компьютер содержит входной интерфейс, предусмотренный для приема информации по нескольким маркерам крови, при этом информация по нескольким маркерам крови включает значение свободного простатического специфического антигена (fPSA) и значение общего PSA (tPSA). Компьютер также содержит по меньшей мере один процессор, запрограммированный для оценки регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, полученной информации с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека. Оценка регрессионной логистической модели включает определение членов кубического сплайна для tPSA, при этом определение членов кубического сплайна для tPSA включает определение членов кубического сплайна для tPSA на основании первого кубического сплайна, содержащего первый внутренний узел между 2-5 и второй внутренний узел между 5-8, определение членов кубического сплайна для fPSA, при этом определение членов кубического сплайна для fPSA включает определение членов кубического сплайна для fPSA на основании второго кубического сплайна, имеющего третий внутренний узел между 0,25-1 и четвертый внутренний узел между 1,0-2,0, определение первого значения для tPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения tPSA и определенных членов кубического сплайна для tPSA, определение второго значения для fPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения fPSA и определенных членов кубического сплайна для fPSA, и определение вероятности события, соответствующего раку предстательной железы, на основании, по меньшей мере частично, первого значения и второго значения. Компьютер также содержит выходной интерфейс, предназначенный для вывода показания вероятности события, соответствующего раку предстательной железы.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется система для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы. Система содержит детектор, предназначенный

для измерения значений для нескольких маркеров крови, при этом несколько маркеров крови включают свободный простатический специфический антиген (fPSA), общий PSA (tPSA) и интактный PSA (iPSA). Система также содержит по меньшей мере один процессор, имеющий электронную связь с детектором. По меньшей мере один процессор запрограммирован для оценки регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, измеренных значений для fPSA, tPSA и iPSA с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы высокой степени злокачественности у человека. Оценка регрессионной логистической модели включает определение членов кубического сплайна для tPSA, при этом определение членов кубического сплайна для tPSA включает определение членов кубического сплайна для tPSA на основании первого кубического сплайна, содержащего первый внутренний узел между 4-5 и второй внутренний узел между 6-8, определение членов кубического сплайна для fPSA, при этом определение членов кубического сплайна для fPSA включает определение членов кубического сплайна для fPSA на основании второго кубического сплайна, имеющего третий внутренний узел между 0,25-1 и четвертый внутренний узел между 1,0-2,0, определение первого значения для tPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения tPSA и определенных членов кубического сплайна для tPSA, определение второго значения для fPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения fPSA и определенных членов кубического сплайна для fPSA, и определение вероятности события, соответствующего раку предстательной железы, на основании, по меньшей мере частично, первого значения и второго значения, и вывод показания вероятности события, соответствующего раку предстательной железы.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется способ определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы. Способ включает получение через входной интерфейс информации по нескольким маркерам крови, при этом информация по нескольким маркерам крови содержит значения свободного простатического специфического антигена (fPSA) и значение общего PSA (tPSA). Способ дополнительно включает оценку, с применением по меньшей мере одного процессора, регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, полученной информации с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека. Оценка регрессионной логистической модели включает определение членов кубического сплайна для tPSA, при этом определение членов кубического сплайна для tPSA включает определение членов кубического сплайна для tPSA на основании первого кубического сплайна, содержащего первый внутренний узел между 2-5 и второй внутренний узел между 5-8, определение членов кубического сплайна для fPSA, при этом определение членов кубического сплайна для fPSA включает определение членов кубического сплайна для fPSA на основании второго кубического сплайна, имеющего третий внутренний узел между 0,25-1 и четвертый внутренний узел между 1,0-2,0, определение первого значения для tPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения tPSA и определенных членов кубического сплайна для tPSA, определение второго значения для fPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения fPSA и определенных членов кубического сплайна для fPSA, и определение вероятности события, соответствующего раку предстательной железы, на основании, по меньшей мере частично, первого значения и второго значения. Способ дополнительно включает вывод показания вероятности события, соответствующего раку предстательной железы.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется машиночитаемый носитель данных, содержащий множество команд, которые, при исполнении компьютером осуществляют способ определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы. Способ включает получение информации по нескольким маркерам крови, при этом информация по нескольким маркерам крови содержит значение свободного простатического специфического антигена (fPSA) и значение общего PSA (tPSA), оценку регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, полученной информации с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека. Оценка регрессионной логистической модели включает определение членов кубического сплайна для tPSA, при этом определение членов кубического сплайна для tPSA включает определение членов кубического сплайна для tPSA на основании первого кубического сплайна, содержащего первый внутренний узел между 2-5 и второй внутренний узел между 5-8, определение членов кубического сплайна для fPSA, при этом определение членов кубического сплайна для fPSA включает определение членов кубического сплайна для fPSA на основании второго кубического сплайна, имеющего третий внутренний узел между 0,25-1 и четвертый внутренний узел между 1,0-2,0, определение первого значения для tPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения tPSA и определенных членов кубического сплайна для tPSA, определение второго значения для fPSA на основании, по меньшей мере частично, полученного значения fPSA и определенных членов кубического сплайна для fPSA, и определение вероятности события, соответствующего раку предстательной железы, на основании, по меньшей мере частично, первого значения и второго значения. Способ дополнительно включает вывод показания вероятности события, соответствующего раку предстательной железы.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется компьютер для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы. Компьютер содержит входной интерфейс, предусмотренный для приема информации по нескольким маркерам крови, при этом информация по не-

шей мере частично, первого значения и второго значения. Способ дополнительно включает вывод показания вероятности события, соответствующего раку предстательной железы.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется система для определения риска рака высокой степени злокачественности. Система содержит входной интерфейс, предусмотренный для приема информации по нескольким маркерам крови, при этом информация по нескольким маркерам крови включает значение свободного простатического специфического антигена (fPSA), значение общего PSA (tPSA), значение интактного PSA (iPSA) и значение калликреина 2 (kK2). Система также содержит по меньшей мере один процессор, запрограммированный для ввода полученных значений в регрессионную логистическую модель, при этом по меньшей мере значение tPSA и значения fPSA вводятся в регрессионную логистическую модель с использованием как линейных так, и нелинейных членов, и оценки регрессионной логистической модели с целью определения риска рака высокой степени злокачественности.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется система для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека. Система содержит микрожидкостный анализатор образцов, содержащий корпус и отверстие в корпусе, предусмотренное для приема кассеты, содержащей по меньшей мере один микрожидкостный канал, при этом корпус содержит компонент, выполненный с возможностью сопряжения с сопрягающим компонентом на кассете с целью обнаружения кассеты в корпусе. Система также содержит систему регулирования давления, расположенную в корпусе, причем система регулирования давления выполнена с возможностью создания давления по меньшей мере в одном микрожидкостном канале в кассете с целью перемещения образца по меньшей мере по одному микрожидкостному каналу. Система дополнительно содержит оптическую систему, расположенную в корпусе, при этом оптическая система содержит по меньшей мере один источник света и по меньшей мере один детектор, расположенный на расстоянии от источника света, при этом источник света предназначен для пропускания света через кассету, когда кассета вставлена в анализатор образцов, и при этом детектор располагается напротив источника света с целью детектирования количества света, которое проходит через кассету. Система содержит пользовательский интерфейс, соединенный с корпусом, для ввода по меньшей мере возраста человека, и процессор, имеющий электронную связь с микрожидкостным анализатором образцов, при этом процессор запрограммирован, чтобы оценивать регрессионную логистическую модель на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной от по меньшей мере одного детектора с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется способ определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека. Способ включает предоставление микрожидкостного анализатора образцов, содержащего корпус, отверстие в корпусе, выполненное с возможностью приема кассеты, содержащей по меньшей мере один микрожидкостный канал, при этом корпус содержит компонент, выполненный с возможностью сопряжения с сопрягающим компонентом на кассете с целью обнаружения кассеты в корпусе, и систему регулирования давления, расположенную в корпусе, причем система регулирования давления предназначена для создания давления в по меньшей мере одном микрожидкостном канале в кассете с целью перемещения образца по меньшей мере по одному микрожидкостному каналу. Микрожидкостный анализатор образцов также содержит оптическую систему, расположенную внутри корпуса, при этом оптическая система содержит по меньшей мере один источник света и по меньшей мере один детектор, расположенный на расстоянии от источника света, при этом источник света предназначен для пропускания света через кассету, когда кассета вставлена в анализатор образцов, и при этом детектор располагается напротив источника света с целью детектирования количества света, которое проходит через кассету, и пользовательский интерфейс, соединенный с корпусом, предназначенный для введения по меньшей мере возраста человека. Способ включает определение информации по нескольким маркерам крови с применением микрожидкостного анализатора образцов, при этом информация по нескольким маркерам крови содержит значение свободного простатического специфического антигена (fPSA), значение общего PSA (tPSA) и значение интактного PSA (iPSA), и оценку, с применением по меньшей мере одного процессора, регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, информации для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом переменные содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из

fPSA, iPSA и tPSA.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется система. Система содержит устройство, содержащее первую зону анализа, содержащую первого партнера по связыванию, и вторую зону анализа, содержащую второго партнера по связыванию, при этом первый партнер по связыванию приспособлен для связывания по меньшей мере с одним из свободного простатического специфического антигена (fPSA), интактного простатического специфического антигена (iPSA) и общего PSA (tPSA), при этом второй партнер по связыванию приспособлен для связывания по меньшей мере с другим из fPSA, iPSA и tPSA. Система содержит детектор, соответствующий первой и второй зонам анализа, и процессор, запрограммированный оценивать регрессионную логистическую модель на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной от детектора, с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется способ. Способ включает введение образца в устройство, содержащее первую зону анализа, содержащую первого партнера по связыванию, и вторую зону анализа, содержащую второго партнера по связыванию, при этом первый партнер по связыванию приспособлен для связывания по меньшей мере с одним из свободного простатического специфического антигена (fPSA), интактного простатического специфического антигена (iPSA) и общего PSA (tPSA), при этом второй партнер по связыванию приспособлен для связывания по меньшей мере с другим из fPSA, iPSA и tPSA. Способ включает обеспечение любому из fPSA, iPSA и/или tPSA из образца возможности связывания с первым и/или вторым партнерами по связыванию в первой и второй зонах анализа, определение характеристик fPSA, iPSA и/или tPSA с использованием одного или нескольких детекторов, соответствующих первой и второй зонам анализа, введение характеристик fPSA, iPSA и/или tPSA в процессор, запрограммированный оценивать регрессионную логистическую модель на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной от по меньшей мере одного детектора, с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA, и определение вероятности события, соответствующего раку предстательной железы.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется устройство. Устройство содержит микрожидкостную систему, содержащую первый микрожидкостный канал, содержащий по меньшей мере один вход и один выход, первый реагент, хранящийся в первом микрожидкостном канале, уплотнение, закрывающее вход первого микрожидкостного канала, и уплотнение, закрывающее выход первого микрожидкостного канала, так чтобы сохранять первый реагент в первом микрожидкостном канале, и второй микрожидкостный канал, содержащий по меньшей мере один вход и один выход. Устройство также содержит первую зону анализа, вторую зону анализа, и третью зону анализа, каждая из зон анализа содержит одно из иммобилизованного антитела, специфичного к iPSA, иммобилизованного антитела, специфичного к fPSA, и иммобилизованного антитела, специфичного к tPSA, при этом одна или несколько из первой, второй и третьей зон анализа находятся в сообщении по текучей среде со вторым микрожидкостным каналом. Устройство также содержит жидкостный коннектор, который может быть соединен с микрожидкостной системой, при этом жидкостный коннектор содержит путь протекания жидкости, содержащий вход пути протекания жидкости и выход пути протекания жидкости, при этом при соединении вход пути протекания жидкости соединяется с выходом первого микрожидкостного канала с образованием сообщения по текучей среде между путем протекания жидкости и первым микрожидкостным каналом, и выход пути протекания жидкости соединяется с входом второго микрожидкостного канала с образованием сообщения по текучей среде между путем протекания жидкости и вторым микрожидкостным каналом, при этом первый и второй микрожидкостные каналы не имеют сообщения по текучей среде друг с другом при условии отсутствия соединения через жидкостный коннектор. Устройство также содержит источник коллоидного метала, конъюгированного с антителом, которое связывается с антигеном PSA.

В одном наборе вариантов осуществления предоставляется способ получения вероятности события с применением регрессионной логистической модели для прогнозирования риска рака предстательной железы для мужчины. Способ включает этапы:

- a) предоставления регрессионной логистической модели, полученной посредством применения ло-

гистической регрессии со многими переменными данных большого количества мужчин, указанные данные содержат для каждого мужчины из большого количества мужчин данные о статусе рака предстательной железы, и данные, предшествующие данным о статусе рака предстательной железы, содержащие возраст; и определения маркеров крови, общего простатического специфического антигена (tPSA), свободного PSA (fPSA), интактного PSA (iPSA) и факультативно калликреина 2 (hK2) человека из образцов крови указанных мужчин, при этом указанная регрессионная логистическая модель генерируется с применением формулы

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \sum_{i=1}^j \beta_i x_i + c$$

где π - вероятность указанного события, β_i - коэффициент для переменной x_i для j переменных, содержащих возраст, tPSA, fPSA, iPSA и, факультативно, hK2, соответственно, для получения указанной регрессионной логистической модели;

- b) предоставления возраста мужчины в годах;
- c) определения указанных маркеров крови
 - i) tPSA,
 - ii) fPSA, iii) iPSA, iv) факультативно hK2, соответственно, из образца крови указанного мужчины;
- d) применения указанной регрессионной логистической модели с использованием указанного предоставленного на этапе b) возраста и указанных определенных на этапе c) маркеров крови с целью получения указанной вероятности указанного события относительно указанного мужчины посредством

- i) задания применяющейся формулы $y = \log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)$, и $\pi = \left(\frac{e^y}{1+e^y}\right)$
- ii) получения указанной вероятности как

Характеристика способа заключается в том, что в указанной регрессионной логистической модели указанный риск для рака основывается исключительно на tPSA, если tPSA ≥ 15 нг/мл, предпочтительно ≥ 20 нг/мл и наиболее предпочтительно ≥ 25 нг/мл.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление способа прогнозирования объема предстательной железы с применением линейной регрессионной модели.

Варианты осуществления согласно настоящему изобретению предоставляют способ прогнозирования объема предстательной железы с применением линейной регрессионной модели, при этом указанный способ включает этапы:

- a) предоставления линейной регрессионной модели, полученной посредством применения линейной регрессии данных большого количества мужчин, при этом указанные данные содержат для каждого мужчины из указанного большого количества мужчин
 - i) данные по объему предстательной железы, и
 - ii) данные, предшествующие данным по объему предстательной железы, содержащие возраст; и определения маркеров крови: общего простатического специфического антигена (tPSA), свободного PSA (fPSA), интактного PSA (iPSA) и, факультативно, калликреина 2 (hK2) человека, из образцов крови указанных мужчин, при этом указанная линейная регрессионная модель генерируется с применением формулы

$$V = \sum_{i=1}^j \beta_i x_i + c,$$

где V - объем предстательной железы, β_i - коэффициент для переменной x_i ; для j переменных, содержащих возраст, tPSA, fPSA, iPSA и, факультативно, hK2, соответственно, для получения указанной линейной регрессионной модели;

- b) предоставления возраста мужчины в годах;
- c) определения указанных маркеров крови, tPSA, fPSA, iPSA и, факультативно, hK2, соответственно, из образца крови указанного мужчины;
- d) применения указанной линейной регрессионной модели с использованием указанного предоставленного на этапе b) 5 возраста и указанных определенных на этапе c) маркеров крови для получения указанного прогнозируемого объема предстательной железы указанного мужчины.

Характеристика способа заключается в том, что в указанной линейной регрессионной модели указанный риск для рака основывается исключительно на tPSA, если tPSA ≥ 15 нг/мл, предпочтительно ≥ 20 нг/мл и наиболее предпочтительно ≥ 25 нг/мл.

Другие преимущества и новые признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания различных неограничивающих вариантов осуществления изобретения при рассмотрении в сочетании с прилагаемыми графическими материалами. В случаях, когда настоящее описание и документ, включенный посредством ссылки, содержат противоречивое и/или несогласованное описание, настоящее описание является определяющим. Если два или более документов, включенных посредством ссылки, содержат противоречивое и/или несогласованное описание по отношению друг к

другу, то документ, имеющий более позднюю дату вступления в силу, является определяющим.

Краткое описание чертежей

Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны в качестве примера со ссылкой на прилагаемые графические материалы, которые являются схематичными и не предназначены для выполнения в масштабе. На фигурах каждый изображенный идентичный или почти идентичный компонент, как правило, представлен одним числом. В целях внесения ясности, не каждый компонент обозначен на каждой фигуре, также не каждый компонент каждого варианта осуществления изобретения показан там, где отображение не является необходимым, чтобы позволить специалистам в области техники понять изобретение.

На фиг. 1 изображена блок-схема способа определения вероятности выявления рака по результатам биопсии в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 2 изображена блок-схема способа условного выбора регрессионной логистической модели в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 3 изображено схематическое представление компьютерной системы на которой могут быть реализованы некоторые варианты осуществления изобретения;

на фиг. 4 изображена приведенная в качестве примера сетевая среда, в которой могут быть использованы некоторые варианты осуществления изобретения;

на фиг. 5 изображена структурная схема, изображающая микрожидкостную систему и различные компоненты, которые могут быть частью анализатора образцов, который может использоваться с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 6 изображен вид в перспективе анализатора образцов и кассеты, которая может быть использована с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 7 изображен вид в перспективе кассеты, содержащей жидкостный коннектор, который может быть использован с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 8 изображен покомпонентный общий вид жидкостного коннектора, который может использоваться с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 9 изображен покомпонентный общий вид кассеты, которая может быть использована с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 10 изображен схематичный вид кассеты, содержащей жидкостный коннектор, который может быть использован с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 11А изображен схематичный вид кассеты, которая может быть использована с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 11В-11F изображены схематичные виды кассет, образованных несколькими компонентами, которые могут быть использованы с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

на фиг. 12 изображен схематичный вид части анализатора образцов, который может быть использован с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 13 изображена структурная схема, изображающая систему управления анализатора образцов, связанную с многими различными компонентами, которые могут быть использованы с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения;

на фиг. 14 изображено схематическое представление микрожидкостной системы кассеты, которая может быть использована с целью определения одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения; и

на фиг. 15 изображен график, отображающий измерение оптической плотности в зависимости от времени, отображающее определение одного или нескольких маркеров крови в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения.

Подробное описание изобретения

Как рассматривалось выше, много традиционных способов прогнозирования вероятности рака предстательной железы и/или объема предстательной железы основаны, по меньшей мере частично, на клиническом исследовании (например, пальцевом ректальном исследовании или DRE) пациента. Некоторые варианты осуществления, описанные в данном описании, относятся к способам и устройствам для определения прогнозируемой вероятности рака предстательной железы и/или объема предстательной железы на основании, по меньшей мере частично, панели маркеров крови, без необходимости клиниче-

ского обследования. Как рассматривается более подробно ниже, предоставленная прогнозируемая вероятность рака предстательной железы по биопсии и/или объем предстательной железы является достоверным показателем, который может быть полезным в помощи принятия решений относительно биопсии предстательной железы.

Некоторые варианты осуществления направлены на компьютерную систему, содержащую по меньшей мере один процессор, запрограммированный для определения риска рака предстательной железы, при этом риск рака предстательной железы определяется на основании, по меньшей мере частично, значений для нескольких маркеров крови. В некоторых вариантах осуществления компьютерная система может быть реализована в качестве интегрированной системы (например, на анализаторе и/или чипе/кассете) с одним или несколькими детекторами, которые определяют значение для одного или нескольких маркеров крови, описанных здесь. В других вариантах осуществления компьютерная система может содержать компьютер, расположенный дистанционно от одного или нескольких детекторов, и значения одного или нескольких маркеров крови, описанных здесь, могут быть вручную введены с использованием пользовательского интерфейса, и/или значения могут быть приняты через сетевой интерфейс, подключенный с помощью средств связи к сети (например, интернет). По меньшей мере один процессор в компьютерной системе может быть запрограммирован применять одну или несколько моделей к полученным входным данным с целью оценить риск рака предстательной железы по биопсии, как рассмотрено более подробно ниже.

Модели, применяемые в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, помогают интегрировать информацию для нескольких входных факторов. Например, входными факторами могут быть PSA, отношение свободный к общему PSA и/или статус пальцевого ректального исследования (DRE). В продолжение этого примера, первый пациент может иметь PSA, равный 3 нг/мл, отношение свободный к общему PSA, равное 15%, и отрицательный DRE, при этом второй пациент может иметь PSA, равный 9,5 нг/мл, отношение свободный к общему PSA, равное 50%, и отрицательный DRE, а третий пациент может иметь PSA, равный 1,5 нг/мл, отношение свободный к общему, равное 29%, и положительный DRE. Для первого пациента уролог может усомниться в том, что низкое (но не чересчур низкое) отношение свободный к общему PSA достаточно, чтобы оправдать биопсию, учитывая, что PSA умеренный и DRE отрицательный. Для второго пациента высокое значение PSA обычно дает основание для немедленной биопсии, но очень высокое отношение свободный к общему PSA может быть серьезным показанием того, что рост PSA умеренный. Для третьего пациента положительный DRE обычно является очень тревожным знаком, но может быть недостаточным признаком необходимости биопсии, учитывая низкий PSA и нормальное отношение свободный к общему PSA. Как можно понять из вышеизложенного, когда врач рассматривает эти факторы в отрыве, может быть сложно определить, когда необходима биопсия. Дополнительно, по мере увеличения количества входных факторов решение о проведении биопсии на основании численной информации для различных входных факторов становится еще более сложным.

И пациенты, и врачи различаются по склонности к выбору биопсии в зависимости от различия в том, как они оценивают раннее определение рака по сравнению с рисками, вредом и неудобством биопсии. Часто непрактично объединять такие предпочтения, используя строгие правила принятия решения (например, выполнение биопсии, если PSA > 4 нг/мл или отношение свободного к общему <15%) или используя показатели риска (например, показатель индекса здоровья предстательной железы (PHI) равный 29). Например, если мужчина не расположен к медицинским процедурам, может быть сложно определить насколько высоким должен быть показатель PSA и/или PHI, чтобы он был "достаточно высоким", чтобы оправдывать биопсию.

Вместо того, чтобы использовать строгие правила принятия решения, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один процессор запрограммирован с целью применения одной или нескольких статистических моделей для обработки множества входных данных, чтобы принимать решения о биопсии предстательной железы. Входные данные статистических моделей могут содержать, но без ограничений, значения маркеров крови, параметры пациента (например, возраст) и другую подходящую информацию, с целью определения вероятности того, что по результатам биопсии будет обнаружен рак предстательной железы. Такая вероятность представляет интерпретируемую шкалу, которая может быть использована для принятия решения о биопсии, принимая во внимание предпочтение пациента и врача.

На фиг. 1 изображена блок-схема способа в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения. На этапе 110 по меньшей мере один процессор получает одно или несколько значений маркеров крови для обработки с применением одного или нескольких способов, описанных в данном документе. Как описывается более подробно ниже, значение(я) маркеров крови может быть получено любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь, через локальный входной интерфейс, такой как клавиатура, сенсорный экран, микрофон или другое устройство ввода, из подключенного к сети интерфейса, который получает значение(я) из устройства, расположенного дистанционно от процессора(ов), или непосредственно из одного или нескольких детекторов, которые измеряют значение(я) маркеров крови (например, в варианте осуществления, в котором процессор(ы) объединены с измерительным уст-

ройством, которое включает один или несколько детекторов).

В ответ на получение значения(й) маркеров крови способ переходит к этапу 120, где оценивается по меньшей мере одна регрессионная логистическая модель с целью определения вероятности выявления рака предстательной железы по результатам биопсии, при этом вероятность основывается, по меньшей мере частично, на полученном значении(ях) маркеров крови. Как описывается более подробно ниже, информация, отличная от полученных значений маркеров крови (например, возраста, степени злокачественности и др.), может факультативно использоваться в качестве факторов при определении конкретной модели для использования и/или использоваться в качестве входных факторов для оценки выбранной модели.

После определения вероятности выявления рака по результатам биопсии способ переходит к этапу 130, на котором вероятность выводится пользователю (например, врачу, пациенту) с целью осуществления процесса принятия решения о необходимости биопсии. Вероятность может быть выведена любым подходящим способом. Например, в некоторых вариантах осуществления вероятность может выводиться путем отображения числового значения, представляющего вероятность на экране дисплея устройства. В других вариантах осуществления вероятность может выводиться с использованием одного или нескольких световых или других визуальных индикаторов на устройстве. Опять же в других вариантах осуществления вероятность может предоставляться с использованием звукового вывода, тактильного вывода или некоторой комбинации одного или нескольких звуковых, тактильных и визуальных выводов. В некоторых вариантах осуществления вывод вероятности включает отправку информации на подключенное к сети устройство с целью информирования пользователя об определенной вероятности. Например, вероятность может быть определена посредством одного или нескольких процессоров, расположенных на дистанционном объекте, и показание вероятности может быть отправлено на электронное устройство пользователя (например, врача) с использованием одной или нескольких сетей, в ответ на определение вероятности на дистанционном объекте. Электронное устройство, которое предоставляет выводимую информацию пользователю в соответствии со способами, описанными в данном документе, может представлять собой любое подходящее устройство, включающее, но не ограничиваясь, ноутбук, настольный компьютер или планшетный компьютер, смартфон, пейджер, персональный цифровой секретарь и электронный дисплей.

Как рассмотрено выше, некоторые варианты осуществления направлены на способ получения вероятности события с применением регрессионной логистической модели для прогнозирования риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы для мужчины. В некоторых вариантах осуществления способ включает учитывание информации от одного или нескольких маркеров калликрейна, а именно общего простатического специфического антигена (tPSA), свободного PSA (fPSA), интактного PSA (iPSA) и калликрейна 2 (hK2) человека. Может применяться любая подходящая регрессионная логистическая модель, и способы, описанные здесь, не ограничиваются в этом отношении. В некоторых вариантах осуществления вероятность события определяется в соответствии с уравнением (I), воспроизведенным ниже:

$$\text{Вероятность} = \frac{e^L}{1+e^L} \quad (I)$$

где логит (L) определяется с использованием любой из нескольких регрессионных логистических моделей. Неограничивающие примеры девяти различных типов регрессионных логистических моделей, которые могут применяться в соответствии с описанными здесь способами, включают:

1. Простая модель (только tPSA)

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Возраст}) + \beta_2(\text{tPSA})$$

2. Модель четырех исследований, использующая отношение свободный/общий

В этой модели отношение свободный PSA к общему PSA замещается членом свободного PSA.

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Возраст}) + \beta_2(\text{tPSA}) + \beta_3\left(\frac{\text{fPSA}}{\text{tPSA}}\right) + \beta_4(\text{iPSA}) + \beta_5(\text{hK2})$$

3. Модель четырех исследований, использующая log (tPSA) и отношение свободный/общий

В этой модели логарифм tPSA замещается членом tPSA для учета увеличенного вклада этого прогностического фактора.

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Возраст}) + \beta_2(\log[\text{tPSA}]) + \beta_3\left(\frac{\text{fPSA}}{\text{tPSA}}\right) + \beta_4(\text{iPSA}) + \beta_5(\text{hK2})$$

4. Полиномиальная модель

В эту модель включены дополнительные нелинейные члены для tPSA и fPSA. В приведенном в качестве примера уравнении, представленном ниже, квадрат tPSA используется для выделения прямой взаимосвязи между этим членом и риском рака предстательной железы и квадратный корень из члена свободного/общего PSA используется для отражения обратной связи этого члена с риском. Однако следует понимать, что полиномиальные члены высшего порядка (например, кубические) также могут быть включены в некоторые варианты осуществления.

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (tPSA^2) + \beta_7 \left(\sqrt{\frac{fPSA}{iPSA}} \right)$$

5. Линейные сплайны для всех четырех исследований

В этой модели добавляются линейные сплайны с одним узлом в срединном значении. Сплайны могут определяться с использованием следующих уравнений:

$$spl(x) = x, \text{ если } x < \text{узел}$$

$$spl(x) = \text{узел}, \text{ если } x \geq \text{узел}$$

$$sp2(x) = 0, \text{ если } x < \text{узел}$$

$$sp2(x) = x - \text{узел}, \text{ если } x \geq \text{узел}$$

при этом модель представлена как:

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (spl[tPSA]) + \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (spl[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA]) + \beta_{10} (spl[iPSA]) + \beta_{11} (sp2[iPSA]) + \beta_{12} (spl[hK2]) + \beta_{13} (sp2[hK2])$$

6. Линейные сплайны для tPSA и fPSA

В этой модели линейные сплайны включаются только для tPSA и fPSA с целью уменьшения количества переменных и упрощения модели.

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (spl[tPSA]) + \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (spl[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA])$$

7. Кубические сплайны для четырех исследований

В этой модели кубические сплайны включаются для каждого члена. В приведенном ниже примере описывается кубический сплайн с четырьмя узлами. Однако следует понимать, что альтернативно может использоваться кубический сплайн, использующий любое подходящее количество узлов, включающее, но не ограничиваясь, пять узлов, шесть узлов, семь узлов и восемь узлов. Сплайны могут определяться с использованием следующих уравнений:

$$sp[x]1 = \max([x] - \text{узел}1, 0)^3 - \max([x] - \text{узел}3, 0)^3 \frac{\text{узел}4 - \text{узел}1}{\text{узел}4 - \text{узел}3} + \max([x] - \text{узел}4, 0)^3 \frac{\text{узел}3 - \text{узел}1}{\text{узел}4 - \text{узел}3}$$

$$sp[x]2 = \max([x] - \text{узел}2, 0)^3 - \max([x] - \text{узел}3, 0)^3 \frac{\text{узел}4 - \text{узел}2}{\text{узел}4 - \text{узел}3} + \max([x] - \text{узел}2, 0)^3 \frac{\text{узел}3 - \text{узел}2}{\text{узел}4 - \text{узел}3}$$

где узел1 и узел4 являются внешними узлами для кубического сплайна, а узел2 и узел3 являются внутренними узлами для кубического сплайна. В некоторых вариантах осуществления внутренние узлы определены в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 5 и от приблизительно 5 до приблизительно 8 для tPSA, от приблизительно 0,25 до приблизительно 1 и от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,0 для fPSA, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5 и от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,8 для iPSA, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,04 и от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,08 для hK2. Например, в одном варианте осуществления значения 3,89 и 5,54 используются для внутренних узлов для tPSA, значения 0,81 и 1,19 используются для внутренних узлов для fPSA, значения 0,3 и 0,51 используются для внутренних узлов iPSA, и значения 0,036 и 0,056 используются для внутренних узлов hK2.

В определенных вариантах осуществления один или несколько внутренних узлов для tPSA могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 5, от приблизительно 3 до приблизительно 6, от приблизительно 2,5 до приблизительно 6, от приблизительно 2,5 до приблизительно 6,5, от приблизительно 5 до приблизительно 8, от приблизительно 5,5 до приблизительно 8, от приблизительно 5 до приблизительно 9, от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 1 до приблизительно 5, от приблизительно 1 до приблизительно 4 и от приблизительно 1 до приблизительно 3. Другие диапазоны также возможны.

В определенных вариантах осуществления один или несколько внутренних узлов для fPSA могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,2, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,9, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,2, от приблизительно 0,7 до приблизительно 1,4, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,9, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,6, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,2 и от приблизительно 1,1 до приблизительно 2. Другие диапазоны

также возможны.

В определенных вариантах осуществления один или несколько внутренних узлов для iPSA могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,4 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 и от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,8. Другие диапазоны также возможны.

В определенных вариантах осуществления один или несколько внутренних узлов для hK2 могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,03, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,04, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,05, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,06, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,05, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,07, от приблизительно 0,04 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 и от приблизительно 0,6 до приблизительно 1,0. Другие диапазоны также возможны.

Как рассмотрено выше, могут быть использованы кубические сплайны, включающие любое подходящее количество внутренних узлов (например, три, четыре, пять, шесть внутренних узлов), а пример кубического сплайна, включающего два внутренних узла, представлен только для иллюстрации, а не ограничения. В вариантах осуществления, которые включают более двух внутренних узлов, узлы могут быть размещены в одном или нескольких диапазонах, рассмотренных выше, или в некотором другом подходящем диапазоне. Например, в некоторых вариантах осуществления, узлы могут быть предусмотрены таким образом, что длина сегментов сплайна между каждой из пар соседних узлов по существу равная.

Модель может быть представлена как:

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (sp1[tPSA]) + \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (sp1[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA]) + \beta_{10} (sp1[iPSA]) + \beta_{11} (sp2[iPSA]) + \beta_{12} (sp1[hK2]) + \beta_{13} (sp2[hK2])$$

8. Кубические сплайны для tPSA и fPSA

В этой модели кубические сплайны включаются только для tPSA и fPSA с целью уменьшения количества переменных и упрощения модели.

В определенных вариантах осуществления внутренние узлы для tPSA и fPSA предусмотрены используемыми один или несколько диапазонов, описанных выше по отношению к модели с кубическими сплайнами для всех четырех исследований. Например, внутренние узлы могут быть предусмотрены в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 5 и от приблизительно 5 до приблизительно 8 для tPSA, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 и от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,5 для fPSA. Например, в одном варианте осуществления, значения 3,89 и 5,54 используются для внутренних узлов для tPSA и значения 0,81 и 1,19 используются для внутренних узлов для fPSA. Однако следует понимать, что альтернативно могут быть использованы другие значения и/или диапазоны. Дополнительно, следует понимать, что любое количество узлов (например, отличное от четырех узлов) может альтернативно использоваться в некоторых вариантах осуществления, как рассмотрено выше по отношению к модели с кубическими сплайнами для всех четырех исследований.

Модель может быть представлена как:

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (sp1[tPSA]) + \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (sp1[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA])$$

9. Разделение по возрасту, кубические сплайны для tPSA и fPSA

В данной модели кубические сплайны применяются к набору данных из двух частей с целью генерирования различных коэффициентов (β) для использования с пациентами, возраст которых меньше или больше определенного возраста (например, 65 лет) или равен ему. Соответственно, в данной модели для обеих групп пациентов используется одинаковое представление (использование различных значений коэффициентов). Примеры различных коэффициентов, которые могут быть использованы с этой моделью, представлены ниже в табл. 1.

Модель может быть представлена как:

Если возраст < 65:

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (sp1[tPSA]) + \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (sp1[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA])$$

Если возраст \geq 65:

$$L = \beta_0 + \beta_1 (\text{Возраст}) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (sp1[tPSA]) + \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (sp1[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA])$$

Каждая из вышеописанных регрессионных логистических моделей содержит несколько входных факторов, включая возраст, и значения маркеров крови для одного или нескольких из общего PSA (tPSA), свободного PSA (fPSA), интактного PSA (iPSA) и калликрина 2 (hK2) человека. В некоторых случаях значения маркеров крови являются концентрациями маркеров крови в образце пациента. В некоторых вышеописанных регрессионных логистических моделях для нелинейных членов определяются линейные или кубические сплайны. Следует понимать, что альтернативно могут быть использованы сплайны более высокого порядка, так как способы, описанные в данном документе, не ограничены в этом отношении.

Для вышеописанных регрессионных логистических моделей каждый из членов умножается на соответствующее значение (β) коэффициента. Коэффициенты могут определяться любым подходящим способом. Например, каждая из моделей может быть применена к набору данных, содержащему информацию о пациенте, результаты исследования сыворотки и результаты биопсии. Может быть определено наилучшее соответствие каждой из моделей информации в наборе данных для прогнозирования рака, и коэффициенты, соответствующие результату наилучшего соответствия, могут быть использованы в соответствии со способами, описанными в данном документе. Приведенная в качестве примера таблица коэффициентов, определенных для каждой из моделей, описанных выше, представлена ниже в табл. 1. Для этих моделей, возраст вводится в годах и каждый результат исследования измеряется в нг/мл.

Таблица 1. Приведенные в качестве примера коэффициенты (β) для каждой из девяти линейных регрессионных моделей, рассмотренных выше. Коэффициенты были определены на основании наилучшего соответствия каждой модели набору данных, включающему информацию от 1420 человек.

модель	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6	β_7	β_8	β_9	β_{10}	β_{11}	β_{12}	β_{13}
1	-2,434	0,015	0,165											
2	-2,130	0,040	0,071	-8,721	-0,268	11,136								
3	-2,243	0,041	0,310	-9,306	-0,060	11,035								
4	1,483	0,042	0,013	7,789	-0,137	11,198	0,002	-15,612						
5	-4,218	0,042	0,286	-1,395	0,000	0,000	0,284	0,000	-1,059	0,000	-1,686	0,836	27,608	6,628
6	-3,829	0,041	0,285	-1,260	0,228	11,200	0,278	0,000	-1,628	0,000				
7	-4,545	0,043	0,702	-2,369	-4,205	43,633	0,014	-0,009	-0,475	0,280	-26,422	15,722	18207	-11788
8	-3,925	0,042	0,723	-3,670	0,247	10,822	0,016	-0,010	-1,964	1,288				
9														
Возраст <65	-4,491	0,044	0,881	-3,965	0,605	13,862	0,025	-0,017	-1,931	1,239				
Возраст ≥ 65	-6,117	0,085	0,359	-2,850	-0,233	7,525	-0,007	0,006	-1,207	0,781				

Следует понимать, что отдельные коэффициенты, используемые в варианте осуществления способов, описанных в данном документе, могут отличаться от описанных в табл. 1, так как значения в табл. 1 представлены только в целях иллюстрации. Дополнительно, в некоторых вариантах осуществления разные коэффициенты могут использоваться для разных групп пациентов и/или для определения вероятностей различных исходов. Например, разные коэффициенты могут использоваться для пациентов разных возрастных диапазонов, как описано выше для модели с кубическими сплайнами и разделением по возрасту. Разные коэффициенты также могут использоваться для определения вероятностей обнаружения рака по результатам биопсии для разных степеней злокачественности рака. Например, варианты осуществления, применяемые для определения вероятности обнаружения рака высокой степени злокачественности (например, индекс Глисона ≥ 7) по результатам биопсии, могут использовать разные коэффициенты для одной или нескольких моделей, в отличие от вариантов осуществления, применяемых для определения вероятности обнаружения рака низкой степени злокачественности по результатам биопсии. Дополнительно, разные коэффициенты могут использоваться на основании, по меньшей мере частично, того, было определено одно или несколько значений маркеров крови из сыворотки или плазмы.

В некоторых вариантах осуществления первая регрессионная логистическая модель может использоваться, когда значение для одного или нескольких маркеров выше определенного порогового значения, а вторая регрессионная логистическая модель может использоваться, когда значение ниже порогового значения. На фиг. 2 изображен процесс выбора регрессионной логистической модели на основании порогового значения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения. На этапе 210 получают значение общего PSA (tPSA) маркера крови. Хотя иллюстративный процесс на фиг. 2 в качестве значения маркеров крови для определения того, какую регрессионную логистическую модель использовать, использует tPSA, следует понимать то, что альтернативно может быть использовано любое другое значение маркеров крови, комбинация значений маркеров крови или любая другая подходящая информация. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один процессор может быть запрограммирован для осуществления и выбора из нескольких моделей на основании, по меньшей мере частично, одного или нескольких входных значений.

После получения значения для tPSA процесс продолжается на этапе 212, где регрессионная логи-

стическая модель выбирается, по меньшей мере частично, на основании полученного значения tPSA. Например, в одном варианте осуществления, когда значение tPSA ≥ 15 нг/мл, предпочтительно ≥ 20 нг/мл и наиболее предпочтительно ≥ 25 нг/мл, регрессионная логистическая модель может основываться только на tPSA (например, может применяться описанная выше модель под названием "Простая модель (только tPSA)"). Для этого варианта осуществления, когда значение tPSA ниже определенного порогового значения (например, менее 15 нг/мл), может выбираться одна или несколько других регрессионных логистических моделей.

Возвращаясь к процессу на фиг. 2, после выбора модели процесс продолжается на этапе 214, где определяется, является ли выбранная модель полной моделью (например, содержит все четыре маркера калликрейна) или является частичной моделью, которая содержит меньше, чем все маркеры в калликрейновой панели. Если определено, что выбранная модель не является полной моделью, процесс продолжается на этапе 216, где вероятность рака определяется на основании исключительно полученного значения tPSA, как описано выше. Если определено, что выбранная модель является полной моделью, процесс продолжается на этапе 218, где вероятность рака определяется на основании выбранной модели с использованием нескольких маркеров крови. Независимо от выбранной конкретной модели, после определения вероятности рака процесс продолжается на этапе 220, где вероятность рака выводится, как рассмотрено выше в отношении фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное событие, для которого получают указанную вероятность, представляет собой признак рака предстательной железы при биопсии предстательной железы, взятой у бессимптомного мужчины или мужчины с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения событие, для которого получают указанную вероятность, представляет собой признак рака предстательной железы высокой степени злокачественности, т.е. индекс Глисона равен 7 или более, при биопсии предстательной железы, взятой у бессимптомного мужчины с симптомами нижних мочевыводящих путей. Как правило, развитие рака предстательной железы или статуса рака предстательной железы определяется (i) индексом Глисона, равным 7 или более, (ii) суммой баллов по Глисона 4 + 3 или более или (iii) индексом Глисона, равным 8 или более.

Во многих предпочтительных вариантах осуществления данные большого количества мужчин содержат данные одной или нескольких биопсий, выбранные из группы, состоящей из основания для биопсии, года биопсии, количества пункционных биопсий, количества положительных пункционных биопсий, процента ткани с положительным результатом в каждом биоптате и любой их возможной комбинации.

Как рассмотрено выше, во многих предпочтительных вариантах осуществления маркеры крови включаются в регрессионную логистическую модель с использованием до двух нелинейных членов для по меньшей мере одного маркера крови. В определенных вариантах осуществления маркеры крови включаются в регрессионную логистическую модель с использованием до трех нелинейных членов для по меньшей мере одного маркера крови. В определенных вариантах осуществления маркеры крови включаются в регрессионную логистическую модель с использованием до четырех нелинейных членов для по меньшей мере одного маркера крови. В определенных вариантах осуществления маркеры крови включаются в регрессионную логистическую модель, включающую до пяти нелинейных членов для по меньшей мере одного маркера крови.

В некоторых вариантах осуществления регрессионная логистическая модель может быть перекалибрована, когда предполагаемая частота событий в целевой группе, характерной для мужчины, для которого получают вероятность событий, отличается от частоты событий для большого количества мужчин, для которого были применены данные с целью получения регрессионной логистической модели путем определения, в соответствии с уравнением (II):

$$k = \left(\frac{P / (1 - P)}{p / (1 - p)} \right) \text{ (II)},$$

где p - частота событий в указанных данных большого количества мужчин, и P - предполагаемая частота событий в указанной целевой группе, путем определения, в соответствии с уравнением (III):

$$\text{Шансы} = \frac{\pi}{1 - \pi} \text{ (III)},$$

где π - первоначальная вероятность, исходя из модели, и путем определения, в соответствии с уравнением (IV):

$$\text{Шансы}_{\text{перекалиброванные}} = \text{Шансы} \times k \text{ (IV)}, \text{ и}$$

путем получения перекалиброванной вероятности, в соответствии с формулой (V):

$$\pi_{\text{перекалиброванные}} = \left(\frac{\text{Шансы}_{\text{перекалиброванные}}}{1 + \text{Шансы}_{\text{перекалиброванные}}} \right) \text{ (V)},$$

где $\pi_{\text{перекалиброванная}}$ - вероятность указанного события.

Некоторые варианты осуществления направлены на способы и аппараты для прогнозирования объ-

ема предстательной железы с применением линейной регрессионной модели, при этом указанный способ включает этап а) предоставления линейной регрессионной модели, полученной посредством применения линейной регрессии данных большого количества мужчин, при этом указанные данные содержат для каждого мужчины из указанного большого количества мужчин: (i) данные по объему предстательной железы и (ii) данные, предшествующие данным по объему предстательной железы, содержащие возраст; и определения маркеров крови, включая tPSA, fPSA, iPSA и факультативно hK2, из образцов крови указанных мужчин. Указанная линейная регрессионная модель может генерироваться с применением формулы (VI):

$$V = \sum_{i=1}^j \beta_i x_i + c \text{ (VI)},$$

где V - объем предстательной железы, β_i - коэффициент для переменной x_i для j переменных, содержащих возраст, tPSA, fPSA, iPSA и факультативно hK2, соответственно, с целью получения указанной линейной регрессионной модели. Способ дополнительно включает этап б) предоставления возраста мужчины в годах, с) определения указанных маркеров крови tPSA, fPSA, iPSA и факультативно hK2, соответственно, из образца крови указанного мужчины, и d) применения указанной линейной регрессионной модели с использованием указанного предоставленного на этапе б) возраста и указанных определенных на этапе с) маркеров крови с целью получения указанного прогнозируемого объема предстательной железы указанного мужчины. В некоторых вариантах осуществления указанный риск рака согласно статистической модели основан только на tPSA, если tPSA ≥ 15 нг/мл, предпочтительно ≥ 20 нг/мл, и наиболее предпочтительно ≥ 25 нг/мл.

Следует понимать, что любая подходящая регрессионная логистическая модель, включающая, но не ограничиваясь, модели, описанные выше, для определения вероятности рака предстательной железы по биопсии может применяться с вариантами осуществления изобретения для определения объема предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления, данные с этапа а) (ii) для предоставления регрессионной логистической модели или линейной регрессионной модели и определение маркеров крови указанного мужчины содержат калликреин 2 человека.

Во многих предпочтительных вариантах осуществления способа изобретения, где прогнозируют объем предстательной железы, объем предстательной железы предоставляется, как определено трансректальным звуковым исследованием.

Во многих предпочтительных вариантах осуществления способа согласно настоящему изобретению данные для каждого мужчины из большого количества мужчин для предоставления регрессионной логистической модели или линейной регрессионной модели дополнительно включают результаты пальцевого ректального исследования (DRE), и таким образом DRE выполняют для мужчины и полученный результат используют при применении регрессионной логистической модели или линейной регрессионной модели, соответственно, для получения указанной вероятности. Предпочтительно результаты DRE выражаются как двоичные значения, т.е. в норме = 0, и присутствует узловатость = 1 с или без второго значения для оценочного объема, т.е. маленькая = 0, средняя = 1 и большая = 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением данные большого количества мужчин для получения модели содержат только данные мужчин с повышенными уровнями, определенными как возрастное среднее значение или более высокое, tPSA, и таким образом вероятности события или прогнозируемый объем предстательной железы получают только для мужчин с указанными повышенными уровнями tPSA.

В предпочтительных вариантах осуществления способа согласно настоящему изобретению определения маркеров крови для каждого мужчины из большого количества мужчин для получения модели и соответственно тех маркеров крови, определенных для получения вероятности или прогнозируемого объема предстательной железы, определяются из образцов крови из сыворотки или плазмы, предпочтительно антикоагулированных, или свежих или замороженных. Предпочтительно все образцы одинакового типа, т.е. или сыворотка, или плазма и или свежие, или замороженные.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способа согласно настоящему изобретению предусматривается регрессионная логистическая модель или линейная регрессионная модель, применяющая данные большого количества мужчин в возрасте от 40 до 75 лет; и соответственно для мужчин в возрасте от 40 до 75 лет получают вероятность события или прогнозируемый объем предстательной железы.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способа согласно настоящему изобретению предусматривается регрессионная логистическая модель или линейная регрессионная модель, применяющая данные большого количества мужчин с tPSA в крови \geq верхней тертили, связанной с возрастом, \geq верхней квантили, связанной с возрастом, \geq верхней квинтили, связанной с возрастом, или \geq верхней децили, связанной с возрастом, и соответственно вероятность события или прогнозируемый объем предстательной железы получают для мужчины с tPSA в крови \geq верхней тертили, связанной с возрастом, \geq верхней квантили, связанной с возрастом, \geq верхней квинтили, связанной с возрастом, или \geq верх-

ней децили, связанной с возрастом, соответственно. В качестве примера, для мужчины в возрасте шести-десяти лет соответствующие значения общего PSA могут составлять: 1,5 нг/мл для \geq верхней тертили, связанной с возрастом, 1,9 нг/мл для \geq верхней квантили, связанной с возрастом, 2,1 нг/мл для \geq верхней квантили, связанной с возрастом, и 3 нг/мл для \geq верхней децили, связанной с возрастом.

Приведенная в качестве примера компьютерная система

Иллюстративное осуществление компьютерной системы 300, на которой могут быть осуществлены некоторые или все из способов и/или пользовательских взаимодействий, описанных в данном документе, показаны на фиг. 3. Компьютерная система 300 может содержать один или несколько процессоров 310 и один или несколько постоянных машиночитаемых носителей данных (например, память 320 и один или несколько постоянных носителей 330 данных). Процессор(ы) 310 может управлять записью данных в память 320 и постоянный носитель 330 данных и считыванием данных из них любым подходящим способом, так как аспекты настоящего изобретения, описанные в данном документе, не ограничены в этом отношении.

С целью осуществления любой функции, описанной в данном документе, процессор(ы) 310 может выполнять одну или несколько команд, таких как программные модули, хранящихся в одном или нескольких машиночитаемых носителях данных (например, памяти 320), которые могут служить постоянным машиночитаемым носителем данных, на котором хранятся команды для выполнения процессором 310. В общем программные модули содержат подпрограммы, программы, объекты, компоненты, структуры данных и прочее, что выполняет конкретные задачи или применяет конкретные типы абстрактных данных. Варианты осуществления также могут реализовываться в распределенных вычислительных средах, где задачи выполняются посредством устройств дистанционной обработки данных, которые связаны через сеть связи. В распределенной вычислительной среде программные модули могут быть расположены как в локальном, так и дистанционном машиночитаемом носителе данных, содержащем устройства памяти.

Компьютер 300 может функционировать в сетевой среде с использованием логических соединений с одним или несколькими дистанционными компьютерами. Один или несколько дистанционных компьютеров могут включать персональный компьютер, сервер, маршрутизатор, сетевой ПК, одноранговое устройство или другой общий сетевой узел, и как правило включают многие или все элементы, описанные выше в отношении компьютера 300. Логические соединения между компьютером 300 и одним или несколькими дистанционными компьютерами могут включать, но не ограничиваясь, локальную сеть (LAN) и глобальную сеть (WAN), но может также включать другие сети. Такие сети могут быть основаны на любой подходящей технологии и могут функционировать в соответствии с любым подходящим протоколом и могут включать беспроводные сети, проводные сети или волоконно-оптические сети. Такие сетевые среды распространены в офисах, сетях в масштабах предприятия, внутрикорпоративных сетях и Интернете.

При использовании в сетевой среде LAN компьютер 300 может быть соединен с LAN через сетевой интерфейс или адаптер. При использовании сетевой среды WAN компьютер 300, как правило, содержит модем или другие средства для установления связи через WAN, такой как интернет. В сетевой среде программные модули или их части могут храниться в дистанционном устройстве памяти.

Различные входные данные, описанные в данном документе, для оценки риска рака предстательной железы и/или определения объема предстательной железы могут приниматься компьютером 300 через сеть (например, LAN, WAN или некоторую другую сеть) от одного или нескольких дистанционных компьютеров или устройств, которые хранят данные, связанные с входными данными. Один или несколько дистанционных компьютеров/устройств могут осуществлять анализ на дистанционно-храняемых данных перед отправкой результатов анализа в качестве входных данных на компьютер 300. Альтернативно, дистанционно-храняемые данные могут быть отправлены на компьютер 300 в том виде, в котором они были сохранены, дистанционно без какого-либо дистанционного анализа. Дополнительно, входные данные могут быть получены непосредственно пользователем компьютера 300 с использованием любого количества входных интерфейсов (например, входного интерфейса 340), которые могут быть включены в качестве компонентов компьютера 300.

Различные выходные данные, описанные здесь, включающие выходное значение вероятности риска рака предстательной железы и/или объема предстательной железы, могут быть предоставлены визуально на устройстве вывода (например, дисплее), соединенном непосредственно с компьютером 300, или выходные данные могут быть предоставлены на дистанционном устройстве вывода, связанном с компьютером 300 через одну или несколько проводных или беспроводных сетей, так как варианты осуществления изобретения не ограничиваются в этом отношении. Выходные данные, описанные здесь, могут дополнительно или альтернативно быть представлены другим способом, отличным от визуального представления. Например, компьютер 300 или дистанционный компьютер, на который предоставляются выходные данные, может включать один или несколько выходных интерфейсов, включающих, но не ограничиваясь, громкоговорители и вибрирующие выходные интерфейсы для предоставления индикации выходных данных.

Следует понимать, что хотя компьютер 300 изображен на фиг. 3 в качестве одного устройства, в некоторых вариантах осуществления компьютер 300 может содержать несколько коммуникативно связанных устройств для осуществления некоторой или всех функций, описанных в данном документе, и компьютер 300 представляет собой только одно иллюстративное осуществление компьютера, который может использоваться в соответствии с вариантами осуществления изобретения. Например, в некоторых вариантах осуществления, компьютер 300 может быть встроен в систему, изображенную на фиг. 5, и/или иметь электронную связь с ней.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления компьютер 300 может быть включен в сетевую среду, где информация об одном или нескольких маркерах крови, используемая для определения вероятности рака предстательной железы и/или объема предстательной железы, направляется от внешнего источника на компьютер 300 для анализа с применением одного или нескольких способов, описанных в данном документе. Приведенная в качестве примера сетевая среда 400 в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения показана на фиг. 4. В сетевой среде 400 компьютер 300 соединен с детектором 420 через сеть 410. Как рассмотрено выше, сеть 410 может быть проводной или беспроводной сетью любого подходящего типа и может содержать одну или несколько локальных сетей (LAN) или глобальных сетей (WAN), например, интернет.

Детектор 420 может быть сконфигурирован для определения значений для одного или нескольких маркеров крови, используемых для определения вероятности рака предстательной железы и/или объема предстательной железы, в соответствии с одним или несколькими способами, описанными здесь. Хотя детектор 420 на фиг. 4 изображен как один детектор, следует понимать, что детектор 420 может осуществляться в качестве нескольких детекторов, при этом каждый детектор сконфигурирован с целью определения одного или нескольких значений маркеров крови, используемых в соответствии с одним или несколькими способами, описанными в данном документе. Дополнительные примеры детекторов и систем обнаружения представлены более подробно ниже (например, на фиг. 12).

В некоторых вариантах осуществления информация, соответствующая значениям для маркеров крови, определяемая детектором 420, может сохраняться перед отправкой значений на компьютер 300. В таких вариантах осуществления информация, соответствующая указанным значениям, может храниться локально на локальном носителе 420 данных, коммуникативно соединенном с детектором 420, и/или храниться на подключенном к сети центральном носителе 440 данных. Соответственно, когда значения, соответствующие маркерам крови принимаются компьютером 300 в соответствии с одним или несколькими способами, описанными в данном документе, следует понимать, что по меньшей мере некоторые из указанных значений могут быть получены непосредственно от детектора 420 или от одного или нескольких устройств хранения (например, локальный носитель 430 данных, центральный носитель 440 данных), на которых хранятся значения, так как варианты осуществления не ограничиваются на основании того, откуда поступают значения.

Другие системы и компоненты

Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления система может содержать процессор или компьютер, запрограммированный для оценки регрессионной логистической модели, с электронной связью с анализатором для определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы (например, риском рака предстательной железы и/или объемом предстательной железы). Анализатор может быть приспособлен и установлен для определения одной или нескольких характеристик маркеров крови для ввода в регрессионную логистическую модель. В некоторых вариантах осуществления анализатор представляет собой микрожидкостный анализатор образцов; например, анализатор может быть приспособлен и установлен для определения образца, обрабатываемого в микрожидкостном устройстве/кассете. Тем не менее следует понимать, что также могут быть применены другие типы анализаторов (например, анализаторы для микролуночных исследований типа ELISA) и что системы, описанные в данном документе, не ограничиваются в этом отношении.

Пример такой системы содержит в одном наборе вариантов осуществления микрожидкостный анализатор образцов, содержащий корпус, отверстие в корпусе, предусмотренное для приема кассеты, содержащей по меньшей мере один микрожидкостный канал, при этом корпус содержит компонент, выполненный с возможностью сопряжения с сопрягающим компонентом на кассете с целью обнаружения кассеты в корпусе. Анализатор может также содержать систему регулирования давления, расположенную в корпусе, причем система регулирования давления выполнена с возможностью создания давления по меньшей мере в одном микрожидкостном канале в кассете с целью перемещения образца по меньшей мере по одному микрожидкостному каналу. Оптическая система расположена в корпусе, при этом оптическая система содержит по меньшей мере один источник света и по меньшей мере один детектор, расположенный на расстоянии от источника света, при этом источник света предназначен для пропускания света через кассету, когда кассета вставлена в анализатор образцов, и при этом детектор располагается напротив источника света с целью детектирования количества света, которое проходит через кассету. Система также может содержать пользовательский интерфейс, соединенный с корпусом, для ввода по меньшей мере возраста человека и/или другой информации для ввода в линейную регрессионную модель.

В определенных вариантах осуществления процессор имеет (или приспособлен иметь) электронную связь с микрожидкостными анализаторами образцов. В некоторых случаях процессор расположен в корпусе анализатора. Однако в других вариантах осуществления процессор не включается в корпус анализатора, но к нему можно получить доступ с помощью электронных средств, как описано в данном документе. Процессор может быть запрограммирован для оценки регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной от по меньшей мере одного детектора, с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA.

Способ определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, может включать, например, предоставление микрожидкостного анализатора образцов. Микрожидкостный анализатор образцов может содержать корпус, отверстие в корпусе, предусмотренное для приема кассеты, содержащей по меньшей мере один микрожидкостный канал, при этом корпус содержит компонент, выполненный с возможностью сопряжения с сопрягающим компонентом на кассете с целью обнаружения кассеты в корпусе. Анализатор может также содержать систему регулирования давления, расположенную в корпусе, причем система регулирования давления выполнена с возможностью создания давления по меньшей мере в одном микрожидкостном канале в кассете с целью перемещения образца по меньшей мере по одному микрожидкостному каналу. Оптическая система расположена в корпусе, при этом оптическая система содержит по меньшей мере один источник света и по меньшей мере один детектор, расположенный на расстоянии от источника света, при этом источник света предназначен для пропускания света через кассету, когда кассета вставлена в анализатор образцов, и при этом детектор располагается напротив источника света с целью детектирования количества света, которое проходит через кассету. Анализатор также может включать пользовательский интерфейс, соединенный с корпусом, для ввода по меньшей мере возраста человека. Способ может включать определение информации для нескольких маркеров крови с использованием микрожидкостного анализатора образцов, при этом информация для нескольких маркеров крови содержит значение fPSA, значение iPSA, значение tPSA и факультативно значение hK2. Способ также может включать оценку, при помощи по меньшей мере одного процессора, регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, информации для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA.

Другой пример системы в одном наборе вариантов осуществления содержит устройство (например, микрожидкостную кассету), содержащее первую зону анализа, содержащую первого партнера по связыванию, и вторую зону анализа, содержащую второго партнера по связыванию. Первый партнер по связыванию приспособлен для связывания с по меньшей мере одним из fPSA, iPSA и tPSA, а второй партнер по связыванию приспособлен для связывания с по меньшей мере другим из fPSA, iPSA и tPSA. В некоторых вариантах осуществления устройство содержит третью зону анализа, содержащую третьего партнера по связыванию, приспособленного для связывания с третьим из fPSA, iPSA и tPSA. Факультативно устройство может содержать четвертую зону анализа, содержащую четвертого партнера по связыванию, приспособленного для связывания с hK2. Система содержит детектор, связанный с первой и второй зонами анализа, и процессор, запрограммированный для оценки регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной от детектора для определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека. Оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA.

Способ определения вероятности события, связанный с раком предстательной железы, в такой системе может включать, например, этапы введения образца в устройство (например, микрожидкостную кассету), содержащую первую зону анализа, содержащую первого партнера по связыванию, и вторую зону анализа, содержащую второго партнера по связыванию, при этом первый партнер по связыванию приспособлен для связывания с по меньшей мере одним из fPSA, iPSA и tPSA, и при этом второй парт-

нер по связыванию приспособлен для связывания с по меньшей мере другим из fPSA, iPSA и tPSA. В некоторых вариантах осуществления устройство содержит третью зону анализа, содержащую третьего партнера по связыванию, приспособленного для связывания с третьим из fPSA, iPSA и tPSA. Факультативно устройство может содержать четвертую зону анализа, содержащую четвертого партнера по связыванию, приспособленного для связывания с hK2. Способ может включать обеспечение возможности связывания любого из fPSA, iPSA и/или tPSA из образца с по меньшей мере первым и/или вторым партнерами по связыванию в первой и второй зонах анализа и определение характеристики fPSA, iPSA и/или tPSA с использованием одного или нескольких детекторов, связанных с первой и второй зонами анализа. Способ включает введение характеристик fPSA, iPSA и/или tPSA в процессор, запрограммированный оценивать регрессионную логистическую модель на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной от по меньшей мере одного детектора, с целью определения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, и суммирование значений для масштабированных переменных, используемых для получения вероятности события, соответствующего раку предстательной железы у человека, при этом несколько переменных содержат возраст, и по меньшей мере две переменные, включенные в информацию, полученную от детектора, выбираются из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA. Соответственно, может быть определена вероятность события, соответствующего раку предстательной железы.

В определенных вариантах осуществления предусматривается устройство для определения маркеров крови (например, fPSA, iPSA, tPSA и/или hK2). В некоторых случаях устройство может обеспечивать возможность одновременного определения маркеров крови, например, на одной кассете. Устройство может содержать микрожидкостную систему, содержащую первый микрожидкостный канал, содержащий по меньшей мере один вход и один выход, первый реагент, хранящийся в первом микрожидкостном канале, и уплотнение, закрывающее вход первого микрожидкостного канала, и уплотнение, закрывающее выход первого микрожидкостного канала, так чтобы сохранять первый реагент в первом микрожидкостном канале. Устройство дополнительно может содержать второй микрожидкостный канал, содержащий по меньшей мере один вход и один выход, первую зону анализа, вторую зону анализа и третью зону анализа. Каждая из зон анализа может содержать одно из иммобилизованного антитела, специфичного к iPSA, иммобилизованного антитела, специфичного к fPSA и иммобилизованного антитела, специфичного к tPSA (и, факультативно, иммобилизованного антитела, специфичного к hK2). Одна или несколько из первой, второй и третьей зон анализа могут находиться в сообщении по текучей среде со вторым микрожидкостным каналом. Устройство также содержит жидкостный коннектор, который может быть соединен с микрожидкостной системой, при этом жидкостный коннектор содержит путь протекания жидкости, содержащий вход пути протекания жидкости и выход пути протекания жидкости, при этом при соединении вход пути протекания жидкости соединяется с выходом первого микрожидкостного канала с образованием сообщения по текучей среде между путем протекания жидкости и первым микрожидкостным каналом, и выход пути протекания жидкости соединяется с входом второго микрожидкостного канала с образованием сообщения по текучей среде между путем протекания жидкости и вторым микрожидкостным каналом. Первый и второй микрожидкостные каналы не имеют сообщения по текучей среде друг с другом при условии отсутствия соединения через жидкостный коннектор. Устройство факультативно может содержать источник коллоидного метала, конъюгированного с антителом, которое связывается с антигеном PSA.

В некоторых вариантах осуществления, включающих устройство, описанное в данном документе, по меньшей мере две (или по меньшей мере три) из первой, второй и третьей зон анализа имеют сообщение по текучей среде со вторым микрожидкостным каналом. В определенных случаях каждая из первой, второй и третьей (и факультативно четвертой) зон анализа имеют сообщение по текучей среде со вторым микрожидкостным каналом. В некоторых случаях первая зона анализа имеет сообщение по текучей среде со вторым микрожидкостным каналом, и вторая зона анализа имеет сообщение по текучей среде с третьим микрожидкостным каналом. Вторая и третья зоны анализа (а также второй и третий микрожидкостные каналы) могут, например, быть образованы на одном и том же слое подложки, или на разных слоях подложки, как описано в данном документе. Дополнительно, в некоторых вариантах осуществления третья зона анализа имеет сообщение по текучей среде с четвертым микрожидкостным каналом. Третья и четвертая зоны анализа (а также третий и четвертый микрожидкостные каналы) могут, например, быть образованы на одном и том же слое подложки или на разных слоях подложки, как описано в данном документе. В некоторых случаях каждая из первой, второй и третьей (и факультативно четвертой) зон анализа образована в разных слоях подложки. В других вариантах осуществления изобретения четвертая зона анализа (которая, например, может включать иммобилизованное антитело, специфичное к hK2) образуется в слое подложки, отличном от слоя подложки, содержащего по меньшей мере одну из первой, второй и третьей зон анализа. В некоторых вариантах осуществления первая, вторая и третья зоны анализа образуются в одном и том же слое подложки.

Независимо от того, образованы ли зоны анализа в разных слоях подложки или в одном и том же

слое подложки, в некоторых вариантах осуществления реагенты могут храниться и быть запечатаны в первой, второй и/или третьей (или факультативно четвертой) зонах анализа, например, перед применением устройства. Реагенты могут включать, например, иммобилизованное антитело, специфичное к iPSA, иммобилизованное антитело, специфичное к fPSA, иммобилизованное антитело, специфичное к tPSA (и, факультативно, иммобилизованное антитело, специфичное к hK2). При применении устройства (например, при соединении жидкостного коннектора с микрожидкостной системой) первый микрожидкостной канал может приобретать сообщение по текучей среде с одной или несколькими из первой, второй и третьей (и факультативно четвертой) зонами анализа. Например, жидкостный коннектор может соединяться с одним или несколькими входами второго, третьего и/или четвертого микрожидкостного канала(ов) после соединения с микрожидкостной системой. Примеры конфигурации устройства описаны более подробно ниже.

В некоторых устройствах, описанных в данном документе, анализ включает применение детектирующего антитела, которое распознает более одного из iPSA, fPSA, tPSA и hK2. Например, детектирующее антитело может распознать как PSA, так и hK2, а затем может быть использовано блокирующее вещество для препятствия PSA, так чтобы был обнаружен только hK2. Например, в одном конкретном варианте осуществления зона анализа может содержать иммобилизованное антитело к hK2 (которое может также захватывать, например, 5-10% tPSA, и которое может храниться в зоне анализа перед применением, как описано в данном документе), а также блокирующие антитела, которые блокируют tPSA. Детектирующее антитело к hK2 (которое может также обнаруживать tPSA) может использоваться для обнаружения количества соединений hK2. Другая зона анализа может содержать, например, иммобилизованное антитело к tPSA (которое может храниться в зоне анализа перед применением, как описано в данном документе), которое захватывает как fPSA, так и tPSA. Два различных детектирующих антитела, например детектирующее антитело к tPSA с флуоресцентной меткой для одной длины волны и детектирующее антитело к fPSA с флуоресцентной меткой для другой длины волны, могут быть использованы для обнаружения. Другая зона анализа может содержать, например, иммобилизованное антитело к fPSA и, необязательно, иммобилизованное антитело к iPSA. Два различных детектирующих антитела, например, детектирующее антитело к fPSA с флуоресцентной меткой для одной длины волны, и детектирующее антитело к iPSA с флуоресцентной меткой для другой длины волны, могут быть использованы для обнаружения.

Однако в других вариантах осуществления могут быть применены специфические иммобилизованные антитела для обнаружения разновидностей. Каждое из специфических иммобилизованных антител может быть расположено в различных зонах анализа, как описано в данном документе. Преимущественно, применение специфических иммобилизованных антител и/или расположение иммобилизованных антител в различных зонах анализа может обеспечить применение одного детектирующего антитела для обнаружения каждой из разновидностей. В некоторых таких вариантах осуществления одна длина волны может применяться для определения каждой из разновидностей. Это может обеспечить применение упрощенных детекторов и/или оптических компонентов для обнаружения. Например, в некоторых вариантах осуществления обнаружение включает накапливание непрозрачного материала в различных зонах анализа, который может быть определен в конкретной длине волны, как более подробно описано ниже.

Например, в одном наборе вариантов осуществления иммобилизованное антитело, специфичное к iPSA, иммобилизованное антитело, специфичное к fPSA, и иммобилизованное антитело, специфичное к tPSA, (и, необязательно, иммобилизованное антитело, специфичное к hK2) могут быть включены в различные зоны анализа, как описано в данном документе, необязательно с отрицательными или положительными управляющими элементами. Детектирующее антитело, такое как антитело, меченное золотом, которое представляет собой антитело к PSA и к hK2, может применяться для обнаружения каждого из iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2. Однако в других вариантах осуществления смесь антител, меченных золотом, таких как антитело к hK2, меченное золотом, антитело к PSA, меченное золотом, и/или антитело к iPSA, меченное золотом, может применяться для обнаружения. В такой системе одна длина волны может применяться для обнаружения каждой из разновидностей, и это может обеспечить применение упрощенных детекторов и/или оптических компонентов для обнаружения.

Примеры конкретных систем, устройств и анализаторов, которые могут быть использованы в сочетании с предусмотренными здесь вариантами осуществления, будут описаны далее.

На фиг. 5 показана структурная схема 510 микрожидкостной системы и различных компонентов, которые могут быть включены в соответствии с одним набором вариантов осуществления. Микрожидкостная система может содержать, например, кассету 520, функционально связанную с одним или несколькими компонентами, такими как источник 540 потока жидкости, например, насос (например, для введения одной или нескольких жидкостей в кассету и/или для управления скоростями потока жидкости), необязательно, источник 540 потока жидкости, такой как насос или вакуумный прибор, который может быть сконфигурирован для приложения любого из положительного давления или вакуума (например, для перемещения/удаления одной или нескольких жидкостей в/из кассеты и/или для управления скоростями потока жидкости), клапанная система 528 (например, для приведения в действие одного или нескольких клапанов), система 534 обнаружения (например, для обнаружения одной или нескольких жидкостей

и/или процессов), и/или система 541 регулирования температуры (например, для нагрева и/или охлаждения одной или нескольких зон кассеты). Компоненты могут быть расположены снаружи или внутри микрожидкостного устройства и могут необязательно содержать один или несколько процессоров для управления компонентом или системой компонентов. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких компонентов и/или процессоров связаны с анализатором 547 образцов, сконфигурированным для обработки и/или анализа образца, содержащегося в кассете. Процессор может необязательно быть запрограммирован, чтобы оценивать линейную регрессионную модель, как описано в данном документе.

В целом, как используется в данном документе, компонент, который "функционально связан с" одним или несколькими другими, указывает, что такие компоненты непосредственно соединены друг с другом, находятся в непосредственном физическом контакте друг с другом без соединения или прикрепления друг к другу, или не являются непосредственно соединенными друг с другом или находятся в контакте друг с другом, но взаимно соединены механическим образом, электрическим образом (включительно посредством электромагнитных сигналов, передаваемых на расстоянии) или по жидкой среде (например, посредством каналов, таких как система труб) для вызывания или обеспечения выполнения компонентами, связанных таким образом, их предназначенного функционального назначения.

Компоненты, иллюстративно показанные на фиг. 5, а также другие необязательные компоненты, такие как описанные в данном документе, могут быть функционально связаны с системой 550 управления. В некоторых вариантах осуществления система управления может быть использована для управления жидкостями и/или проведения контроля качества путем использования обратной связи от одного или нескольких событий, происходящих в микрожидкостной системе. Например, система управления может быть сконфигурирована для приема входных сигналов от одного или нескольких компонентов, для вычисления и/или контролирования различных параметров, для сравнения одного или нескольких сигналов или группы сигналов с сигналами, предварительно заданными в системе управления, и/или отправки сигналов на один или несколько компонентов для модулирования потока жидкости и/или операции управления микрожидкостной системы. Система управления может также быть необязательно связана с другими компонентами, такими как пользовательский интерфейс 554, система 556 идентификации, устройство 558 внешней связи (например, USB), и/или другие компоненты, как описано более подробно ниже.

Кассета (например, микрожидкостное устройство) 520 может иметь любую подходящую конфигурацию каналов и/или компонентов для выполнения необходимого анализа. В одном наборе вариантов осуществления кассета 520 содержит хранящиеся реагенты, которые могут быть использованы для проведения химической и/или биологической реакции (например, иммунологического обследования), например, как описано более подробно в данном документе. Кассета может содержать, например, необязательный вход 562 для реагента, сообщающийся по текучей среде с необязательной областью 564 хранения реагентов. Область хранения может содержать, например, один или несколько каналов и/или резервуаров, которые могут в некоторых вариантах осуществления быть частично или полностью заполнены текучими средами (например, жидкостями и газами, содержащими несмешиваемые реагенты, такие как растворы реагентов и промывные растворы, необязательно разделенные несмешиваемыми текучими средами, как описано более подробно в данном документе). Кассета может также содержать необязательную область 566 загрузки образцов или реагентов, такую как жидкостный коннектор, который может быть использован для соединения области 564 хранения реагентов с необязательной зоной 568 анализа. Зона анализа, которая может содержать одну или несколько областей для обнаружения компонента в образце (например, зоны анализа), может находиться в сообщении по текучей среде с необязательной областью 570 отходов и соединяться с выходом 572. В некоторых случаях такие и другие элементы устройства могут быть образованы на или в различных компонентах или слоях кассеты, как описано более подробно в данном документе. Таким образом, следует отметить, что кассета может содержать один компонент или несколько компонентов, которые скрепляются во время применения, например, соединения изделия с прикрепленным жидкостным коннектором, как описано в данном документе. В одном наборе вариантов осуществления жидкость может протекать в направлении стрелок, показанных на фигуре. В данном документе предоставлены дополнительное описание и примеры таких и других компонентов.

В некоторых вариантах осуществления секции 571 и 577 кассеты не имеют сообщения по текучей среде друг с другом перед введением образца в кассету. В некоторых случаях секции 571 и 577 не имеют сообщения по текучей среде друг с другом перед первым использованием кассеты, при этом при первом использовании секции входят в сообщение по текучей среде друг с другом. Однако в других вариантах осуществления секции 571 и 577 находятся в сообщении по текучей среде друг с другом перед первым использованием и/или перед введением образца в кассету. Также возможны другие конфигурации кассет.

Как показано в примерном варианте осуществления, изображенном на фиг. 5, один или несколько источников 540 потока жидкости, таких как насос и/или вакуумный прибор, или другие системы регулирования давления, клапанная система 528, система 534 обнаружения, система 541 регулирования температуры и/или другие компоненты могут быть функционально связаны с одним или несколькими входами 562 для реагента, областью 564 хранения реагентов, областью 566 загрузки образцов или реагентов, об-

ластью 568 реакции, областью 570 отходов, выходом 572 и/или другими зонами кассеты 520. Обнаружение процессов или действий в одной или нескольких зонах кассеты может производить сигнал или группа сигналов, которые могут передаваться на систему 550 управления. На основе сигнала(ов), полученного системой управления, данная обратная связь может быть использована для управления жидкостями внутри и/или между каждой из этих зон микрожидкостного устройства, например, путем управления одним или несколькими из насоса, вакуумного прибора, клапанной системы, системы обнаружения, системы регулирования температуры и/или других компонентов.

Возвращаясь к фиг. 6, показан один вариант осуществления микрожидкостного анализатора 600 образцов. Как показано в приведенном в качестве примера варианте осуществления на фиг. 6, анализатор содержит корпус 601, который сконфигурирован для закрывания или вмещения компонентов анализатора, более подробно описанных ниже. Отверстие 620 в корпусе выполнено с возможностью приема кассеты 520. Как изложено более подробно ниже, анализатор 600 может также содержать пользовательский интерфейс 650, расположенный внутри корпуса, который сконфигурирован для ввода информации пользователем в анализатор образцов. В данном конкретном варианте осуществления пользовательский интерфейс 650 содержит сенсорный экран, но как описано ниже, пользовательский интерфейс может быть сконфигурирован различными образами.

В некоторых вариантах осуществления анализатор может содержать источник потока жидкости (например, вакуумную систему), предназначенный для создания давления в кассете, считыватель идентификационной информации, предназначенный для считывания информации, связанной с кассетой, и механическую подсистему, которая содержит компонент, предназначенный для взаимодействия с кассетой, для обнаружения кассеты внутри корпуса. Как указано выше, отверстие в корпусе выполнено с возможностью приема кассеты. Отверстие 620 может быть сконфигурировано как продолговатая прорезь. Отверстие может быть сконфигурировано, таким образом, для приема кассеты, имеющей по существу форму карты. Следует отметить, что в других вариантах осуществления отверстие может иметь другую форму и быть сконфигурировано иначе, поскольку изобретение не ограничено этим.

Как было указано выше, микрожидкостный анализатор 600 образцов может быть сконфигурирован для приема различных типов кассет 520 (например, микрожидкостных устройств). На фиг. 7-11F показаны различные примерные варианты осуществления кассеты 520 для применения с анализатором 600. Как показано, кассета может иметь по существу форму карты (то есть подобную карте-ключу), имея по существу жесткую пластинчатую конструкцию.

Кассета 520 может быть выполнена с возможностью содержания жидкостного коннектора 720, который может защелкиваться с одним концом кассеты. В некоторых вариантах осуществления жидкостный коннектор может быть использован для введения одной или нескольких жидкостей (например, образца или реагента) в кассету.

В одном наборе вариантов осуществления жидкостный коннектор используется для соединения по текучей среде двух (или более) каналов кассеты во время первого использования, при этом эти каналы не соединены перед первым использованием.

Например, кассета может содержать два канала, которые не имеют сообщения по текучей среде перед первым использованием кассеты. В некоторых случаях не соединенные каналы могут быть предпочтительными, например, для хранения различных реагентов в каждом из каналов. Например, первый канал может использоваться для хранения сухих реагентов, а второй канал может использоваться для хранения жидких реагентов. Физическое отделение каналов друг от друга может улучшить долговременную стабильность реагентов, хранящихся в каждом из каналов, например, посредством поддержания реагента(ов), хранящегося в сухом виде, защищенным от влаги, которую может произвести реагент(ы), хранящийся в жидком виде. При первом использовании каналы могут быть соединены посредством жидкостного коннектора для обеспечения сообщения по текучей среде между каналами кассеты. Например, жидкостный коннектор может прокалывать уплотнения, закрывающие входы и/или выходы кассеты для обеспечения вставки жидкостного коннектора в кассету.

Как используется в данном документе, "перед первым использованием кассеты" означает раз или разы перед тем, как кассета была впервые использована определенным пользователем после продажи. Первое использование может включать любой этап(ы), требующий обращения пользователя с устройством. Например, первое использование может включать один или несколько этапов, таких как прокалывание уплотненного входа для введения реагента в кассету, соединение двух или нескольких каналов для образования сообщения по текучей среде между каналами, подготовка устройства (например, загрузка реагентов в устройство) перед анализом образца, загрузка образца в устройство, подготовка образца в зоне устройства, проведение реакции с образцом, определение образца и т.д. Первое использование, в данном контексте, не включает этапы изготовления или другой подготовки или контроля качества, производимые изготовителем кассеты. Специалистам в области техники хорошо известно, что подразумевает термин "первое использование" в данном контексте, и им будет легко определить была ли кассета согласно изобретению подвергнута первому использованию или нет. В одном наборе вариантов осуществления кассету согласно изобретению выбрасывают после первого использования (например, после выполнения исследования), и совершенно понятно, когда такие устройства были впервые использованы,

поскольку, как правило, совсем не представляется практичным использовать устройства (например, для выполнения второго исследования) после первого использования.

Как показано в приведенном в качестве примера варианте осуществления, изображенном на фиг. 8, жидкостный коннектор 720 может содержать по существу U-образный канал 722, или канал, имеющий любую другую подходящую форму, который может удерживать жидкость и/или реагент (например, образец жидкости и/или один или несколько детектирующих антител) перед соединением с кассетой. Канал 722 может быть размещен между двумя компонентами оболочки, которые образуют коннектор 720. В некоторых вариантах осуществления жидкостный коннектор может быть использован для забора образца у пациента перед соединением жидкостного коннектора с кассетой. Например, ланцет или другой подходящий инструмент может быть применен для получения образца крови из пальца, который может быть затем собран жидкостным коннектором 720 и загружен в канал 722 посредством капиллярности. В других вариантах осуществления жидкостный коннектор 720 может быть предназначен для прокалывания пальца пациента с целью забора образца в канал 722. В некоторых вариантах осуществления жидкостный коннектор 720 не содержит образец (или реагент) перед соединением с кассетой, но просто обеспечивает сообщение по текучей среде между двумя или несколькими каналами кассеты после соединения. В одном варианте осуществления U-образный канал выполнен с капиллярной трубкой. Жидкостный коннектор может также содержать другие конфигурации канала, а в некоторых вариантах осуществления может содержать более, чем один канал, которые могут быть соединены по текучей среде друг с другом или отсоединены.

На фиг. 9-11F показаны различные примерные варианты осуществления кассеты 520. Как иллюстративно показано на виде в разобранном состоянии узла на фиг. 9, кассета 520 может содержать основную часть 704 кассеты, которая содержит по меньшей мере один канал 706, предназначенный для приема образца или реагента, и через который образец или реагент может протекать. Основная часть 704 кассеты может также содержать защелки 708, расположенные на одном конце, которые сцепляются с выравнивающим элементом 702 жидкостного коннектора для соединения с защелкиванием.

Кассета 520 может также содержать верхнюю и нижнюю крышки 710 и 712, которые могут, например, быть выполненными из прозрачного материала. В некоторых вариантах осуществления крышка может быть выполнена из биосовместимого клейкого вещества и может быть выполнена, например, из полимера (например, полиэтилена (PE), сополимера циклического олефина (COC), поливинилхлорида (PVC)) или неорганического материала. В некоторых случаях одна или несколько крышек выполнены из клейкой пленки (например, ленты). Для некоторых применений материал и размеры крышки выбирают так, чтобы крышка была по существу непроницаема для водяного пара. В других вариантах осуществления крышка может быть не клейкой, но может термически присоединяться к микрожидкостной подложке посредством непосредственного приложения тепла, лазерной энергии или ультразвуковой энергии. Любой вход(ы) и/или выход(ы) канала кассеты могут быть уплотнены (например, путем размещения клейкого вещества над входом(ами) и/или выходом(ами)) с помощью одной или нескольких крышек. В некоторых случаях крышка по существу уплотняет один или несколько хранящихся в кассете реагентов.

Как показано, основная часть 704 кассеты может содержать один или несколько проходов 714, соединенных с каналом 706 в основной части 704 кассеты. Эти проходы 714 могут быть предназначены для соответствия по существу U-образному каналу 722 в жидкостном коннекторе 720, когда жидкостный коннектор 720 соединен с кассетой 520, с целью соединения по текучей среде канала 706 в основной части 704 кассеты с каналом 722 в жидкостном коннекторе 720. В некоторых вариантах осуществления по существу U-образный канал 722 также может быть соединен по текучей среде с каналом 707, тем самым соединяя каналы 706 и 707. Как показано, крышка 716 может быть предусмотрена над проходами 714, и крышка 716 может быть сконфигурирована для отделения или иным образом открывания (например, посредством коннектора 720 или посредством других средств) с целью соединения по текучей среде двух каналов 706 и 722. Дополнительно крышка 718 может быть предусмотрена для закрывания прохода 719 (например, вакуумного прохода) в основной части 704 кассеты. Как более подробно описано ниже, проход 719 может быть предназначен для соединения по текучей среде источника 540 потока жидкости с каналом 706 с целью перемещения образца через кассету. Крышка 718 над проходом 719 может быть сконфигурирована для отделения или иным образом открывания с целью соединения по текучей среде канала 706 с источником 540 потока жидкости.

Основная часть 704 кассеты может необязательно содержать зону локализации жидкости, такую как область отходов, содержащую абсорбирующий материал 717 (например, прокладку для отходов). В некоторых вариантах осуществления зона локализации жидкости содержит зоны, которые улавливают одну или несколько жидкостей в кассете, в то же время обеспечивая прохождение газов или других текучих сред в кассете через зону. Это может быть достигнуто в некоторых вариантах осуществления путем размещения одного или нескольких абсорбирующих материалов в зоне локализации жидкости для абсорбции жидкостей. Данная конфигурация может быть использована для удаления воздушных пузырей из потока текучей среды и/или для отделения гидрофобных жидкостей от гидрофильных жидкостей. В некоторых вариантах осуществления зона локализации жидкости предотвращает прохождение жидкостей через зону. В некоторых таких случаях зона локализации жидкости может выступать в качестве области

отходов путем улавливания по существу всей жидкости в кассете, тем самым предотвращая выход жидкости из кассеты (например, в то же время обеспечивая выпуск газов из выхода кассеты). Например, область отходов может использоваться для хранения образца и/или реагентов в кассете после их прохождения через канал 706 во время анализа образца. Эти и другие компоновки могут быть использованы, когда кассета используется в качестве инструмента для диагностики, поскольку зона локализации жидкости может предотвратить воздействие потенциально вредных жидкостей в кассете на пользователя.

На схематическом виде кассеты 520, изображенном на фиг. 10, показан один вариант осуществления, в котором кассета 520 содержит первый канал 706 и второй канал 707, расположенный на расстоянии от первого канала 706. В одном варианте осуществления каналы 706, 707 варьируют в диапазоне от наибольшего размера поперечного сечения, составляющего от приблизительно 50 микрометров до приблизительно 500 микрометров, хотя могут быть использованы другие размеры и конфигурации канала, как описано более подробно ниже.

Первый канал 706 может содержать одну или несколько зон 709 анализа, используемых для анализа образца. Например, в одном иллюстративном варианте осуществления канал 706 содержит четыре зоны 709 анализа (например, соединенные последовательно или параллельно), которые используются во время анализа образца. Как описано в данном документе, каждая из зон анализа может быть приспособлена для обнаружения одного или нескольких из iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2.

В некоторых вариантах осуществления одна или несколько зон анализа имеют вид изгибающихся зон (например, зон, содержащих изгибающиеся каналы). Изгибающаяся зона может, например, быть ограничена площадью размером по меньшей мере $0,25 \text{ мм}^2$, по меньшей мере $0,5 \text{ мм}^2$, по меньшей мере $0,75 \text{ мм}^2$, или по меньшей мере $1,0 \text{ мм}^2$, при этом по меньшей мере 25, 50 или 75% площади изгибающейся зоны содержит путь оптического обнаружения. Детектор, который обеспечивает измерение одного сигнала, проходящего через больше чем один из смежных сегментов изгибающейся зоны, может быть расположен рядом с изгибающейся зоной. В некоторых случаях канал 706 соединен по текучей среде с по меньшей мере двумя изгибающимися зонами, соединенными последовательно.

Как описано в данном документе, первый канал 706 и/или второй канал 707 могут быть использованы для хранения одного или нескольких реагентов (например, иммобилизованных антител к iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2), применяемых для обработки и анализа образца перед первым использованием кассеты. В некоторых вариантах осуществления сухие реагенты хранятся в одном канале или секции кассеты, а жидкие реагенты хранятся во втором канале или секции кассеты. Альтернативно две отдельные секции или каналы кассеты могут содержать сухие реагенты и/или жидкие реагенты. Реагенты могут храниться и/или быть расположены, например, в виде жидкости, газа, геля, нескольких частиц или пленки. Реагенты могут быть расположены в любой подходящей части кассеты, включая, но не ограничиваясь, в канале, резервуаре, на поверхности и в или на мембране, которая может необязательно быть частью области хранения реагентов. Реагент может быть связан с кассетой (или компонентами кассеты) любым подходящим образом. Например, реагенты могут поперечно связаны (например, ковалентно или ионно), абсорбированы или адсорбированы (подвергнуты физической адсорбции) на поверхности в кассете. В одном конкретном варианте осуществления весь канал (такой как путь протекания жидкости, или жидкостный коннектор, или канал кассеты) или его часть покрыты противосвертывающим веществом (например, гепарином). В некоторых случаях жидкость содержится внутри канала или резервуара кассеты перед первым использованием и/или перед введением образца в кассету.

В некоторых вариантах осуществления хранящиеся реагенты могут содержать жидкостные пробки, расположенные в линейном порядке, так что во время использования, когда жидкости текут в зону анализа, они доставляются в заранее заданной последовательности. Кассета, предназначенная для выполнения исследования, например, может содержать одну за другой, промывочную жидкость, жидкость меченного антитела, промывочную жидкость и амплификационную жидкость, которые все хранятся в ней. Во время хранения текучих сред они могут храниться отдельно посредством по существу несмешиваемых разделительных текучих сред (например, газа, такого как воздух), так что жидкие реагенты, которые будут нормально вступать в реакцию друг с другом при контакте, могут храниться в общем канале.

Реагенты могут храниться в кассете в течение различных периодов времени. Например, реагент может храниться дольше 1 часа, дольше 6 часов, дольше 12 часов, дольше 1 дня, дольше 1 недели, дольше 1 месяца, дольше 3 месяцев, дольше 6 месяцев, дольше 1 года или дольше 2 лет. Необязательно кассета может быть подвергнута обработке подходящим образом для продления срока хранения. Например, кассеты, содержащие хранящиеся в них реагенты, могут быть герметизированы, храниться в темном месте и/или храниться при низких температурах (например, ниже 0°C). Длительность хранения зависит от одного или нескольких факторов, таких как конкретные применяемые реагенты, форма хранящихся реагентов (например, жидкие или сухие), размеры и материалы, используемые для образования подложки и защитного слоя (слоев), способ приклеивания подложки и защитного слоя (слоев) и то, каким образом кассета была подвергнута обработке или хранилась в целом. Хранение реагента (например, жидкого или сухого реагента) в канале может включать уплотнение входа(ов) и выхода(ов) канала перед первым использованием или во время упаковок устройства.

Как показано в примерном варианте осуществления, изображенном на фиг. 10 и 11A-11F, каналы

706 и 707 могут не иметь сообщения по текучей среде друг с другом до соединения жидкостного коннектора 720 с кассетой 520. Иными словами, два канала в некоторых вариантах осуществления не имеют сообщения по текучей среде друг с другом перед первым использованием и/или перед введением образца в кассету. В частности, как показано, по существу U-образный канал 722 коннектора 720 может соединять по текучей среде первый и второй каналы 706, 707, так что реагенты во втором канале 707 могут проходить через U-образный канал 522 и выборочно перемещаться в зоны 709 анализа в первом канале 706. В других вариантах осуществления два канала 706 и 707 имеют сообщение по текучей среде друг с другом перед первым использованием и/или перед введением образца в кассету, но жидкостный коннектор дополнительно соединяет два канала (например, для образования замкнутой системы) после первого использования.

В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе кассета может содержать один или несколько микрожидкостных каналов, хотя такие кассеты не ограничены микрожидкостными системами и могут относиться к другим типам жидкостных систем. Кассета, устройство, аппарат или система, которая является микрожидкостной, может содержать, например, по меньшей мере один жидкостной канал, имеющий максимальный размер поперечного сечения меньше чем 1 мм, и отношение длины к наибольшему размеру поперечного сечения составляет по меньшей мере 3:1.

Размер поперечного сечения (например, диаметр) канала измерен перпендикулярно к направлению потока жидкости. Большинство жидкостных каналов в компонентах кассет, описанных в данном документе, имеют максимальные размеры поперечного сечения меньше чем 2 мм и в некоторых случаях меньше чем 1 мм. В одном наборе вариантов осуществления все жидкостных каналы кассеты являются микрожидкостными или имеют наибольший размер поперечного сечения не больше чем 2 мм или 1 мм. В другом наборе вариантов осуществления максимальный размер поперечного сечения канала(ов) меньше чем 500 мкм, меньше чем 200 мкм, меньше чем 100 мкм, меньше чем 50 мкм или меньше чем 25 мкм. В некоторых случаях размеры канала могут выбираться так, что жидкость может свободно протекать через изделие или подложку. Размеры канала также могут выбираться, например, для обеспечения определенной объемной или линейной скорости потока жидкости в канале. Разумеется, что количество каналов и форма каналов могут быть изменены посредством любого подходящего способа, известного специалистам в области техники. В некоторых случаях может использоваться больше чем один канал или капилляр.

Канал может содержать элемент на или в изделии (например, кассете), который, по меньшей мере частично, направляет поток жидкости. Канал может иметь любую подходящую форму поперечного сечения (круглую, овальную, треугольную, неправильную квадратную или прямоугольную, или подобную) и может быть закрыт или открыт. В вариантах осуществления, где он полностью закрыт, по меньшей мере одна часть канала может иметь поперечное сечение, которое полностью закрыто, или весь канал может быть полностью закрыт по всей своей длине за исключением входа(ов) и выхода(ов). Канал может также иметь аспектное отношение (длины к среднему размеру поперечного сечения), составляющее, по меньшей мере, 2:1, более часто, по меньшей мере, 3:1, 5:1 или 10:1 или больше.

Описанные в данном документе кассеты могут содержать каналы или сегменты канала, расположенные на одной или двух сторонах кассеты (или слое подложки кассеты). В некоторых случаях каналы выполнены в поверхности кассеты. Сегменты канала могут быть соединены посредством промежуточного канала, проходящего через кассету. В некоторых вариантах осуществления сегмента канала используются для хранения реагентов в устройстве перед первым использованием конечным пользователем. Специфическая геометрия сегмента канала и положения сегмента канала внутри кассет могут обеспечить хранение жидких реагентов в течение длительных периодов времени без смешивания, даже во время стандартной транспортировки кассет, например во время перевозки кассет, и когда кассеты подвергаются механическим ударам или вибрации.

В некоторых вариантах осуществления кассета содержит оптические элементы, которые выполнены на одной стороне кассеты, напротив ряда жидкостных каналов. Термин "оптический элемент" используется для обозначения детали, выполненной или расположенной на или в изделии или кассете, который предусмотрен и используется для изменения направления (например, посредством преломления или отражения), фокусировки, поляризации и/или другого свойства падающего электромагнитного излучения относительно света, падающего на изделие или кассету при отсутствии элемента. Например, оптический элемент может содержать линзу (например, вогнутую или выпуклую), зеркало, решетку, канавку или другую деталь, выполненную или расположенную в или на кассете. У самой кассеты отсутствует уникальное свойство, однако она не представляет собой оптический элемент, даже если одно или несколько свойств падающего света могут изменяться при взаимодействии с кассетой. Оптические элементы могут направлять падающий свет, проходящий через кассету, так что большая часть света рассеивается вдали от специальных областей кассеты, таких как промежуточные части между жидкостными каналами. Путем уменьшения количества света, падающего на эти промежуточные части, количество шума в сигнале обнаружения может быть уменьшено при помощи определенных оптических систем обнаружения. В некоторых вариантах осуществления оптические элементы содержат треугольные канавки, выполненные на или в поверхности кассеты. Угол наклона треугольных канавок может выбираться так, что

свет, падающий перпендикулярно к поверхности кассеты, перенаправляется под углом, зависящим от показателей преломления внешней среды (например, воздуха) и материала кассеты. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько оптических элементов расположены между смежными сегментами изгибающейся зоны анализа.

Кассета или ее части могут быть изготовлены из любого материала, подходящего для образования канала или другого компонента. Не имеющие ограничительного характера примеры материалов включают полимеры (например, полиэтилен, полистирол, полиметилметакрилат, поликарбонат, поли(диметилсилоксан), PVC, PTFE, PET и циклоолефиновый сополимер), стекло, кварц и кремний. Материал, образующий кассету и любые связанные компоненты (например, крышку), может быть жестким или гибким. Специалисты в области техники смогут легко выбрать подходящий материал(ы) на основе, например, его твердости, его инертности относительно (например, отсутствия отрицательного воздействия) жидкости, которая должна проходить через него, его прочности при температуре, при которой должно быть использовано конкретное устройство, его проницаемости/непроницаемости к свету (например, в ультразвуковой и видимой областях спектра), и/или способа, применяемого для изготовления деталей в материале. Например, для изготовленных литьем под давлением или иным образом экструдированных изделий, применяемый материал может содержать термопластик (например, полипропилен, поликарбонат, акрилонитрил-бутадиен-стирол, нейлон 6), эластомер (например, полиизопрен, изобутилен-изопрен, нитрил, неопрен, этилен-пропилен, гипалон, кремний), отверждаемый материал (например, эпоксидная смола, ненасыщенные полиэферы, фенольные смолы) или их сочетания. Как описано более подробно ниже, кассеты, содержащие два или более компонентов или слоев, могут быть выполнены из различных материалов для адаптации компонентов к основной функции(ям) каждого из компонентов, например, на основе этих факторов, описанных выше и далее.

В некоторых вариантах осуществления материал и размеры (например, толщину) кассеты и/или крышки выбирают так, что она по существу непроницаема для водяного пара. Например, кассета, предназначенная для хранения одной или нескольких жидкостей в данном случае перед первым использованием может содержать крышку, содержащую известный материал, для обеспечения надежной пароизоляции, такой как металлическая фольга, некоторые полимеры, некоторые керамические материалы и их сочетания. Примеры материалов, имеющих низкую проницаемость для водяных паров, приведены ниже. В других случаях материал выбирают на основе, по меньшей мере, частично формы и/или конфигурации кассеты. Например, некоторые материалы могут быть использованы для образования плоских устройств, в то время как другие материалы больше подходят для образования устройств, которые изогнуты или имеют неправильную форму.

В некоторых примерах кассета состоит из комбинации двух или больше материалов, таких как перечислены выше. Например, каналы кассеты могут быть выполнены в полистироле или другие полимеры (например, посредством литьевого формования) и биосовместимая лента могут использоваться для уплотнения каналов. Биосовместимая лента или гибкий материал могут содержать известный материал для улучшения свойств пароизоляции (например, металлическая фольга, полимеры или другие материалы, известные, как имеющие хорошую пароизоляцию) и могут необязательно предоставлять доступ ко входам и выходам путем прокалывания или сдиранья ленты. Могут быть использованы различные способы для уплотнения микрожидкостного канала или частей канала или для соединения нескольких слоев устройства, включая без ограничения, применение клейких веществ, применение изоляционных лент, приклеивание, сцепление, ламинирование материалов или посредством механических способов (например, зажима, фиксатора и т.д.).

В некоторых примерах кассета содержит сочетание двух или больше отдельных компонентов (например, слоев или кассет), собранных вместе. Независимые сети каналов (например, секции 571 и 577 на фиг. 5), которые могут необязательно содержать реагенты, хранящиеся в них перед первым использованием, могут быть включены на или в различные компоненты кассеты. Отдельные компоненты могут быть собраны вместе или иным образом связаны друг с другом посредством любых подходящих средств, например посредством способов, описанных в данном документе, например, для образования одной (составной) кассеты. В некоторых вариантах осуществления две или более сетей каналов расположены в различных компонентах или слоях кассеты и не соединены по текучей среде перед первым использованием, но соединяются по текучей среде при первом использовании, например, при помощи жидкостного коннектора. В других вариантах осуществления две или более сетей каналов соединены по текучей среде перед первым использованием.

Преимущественно каждый из различных компонентов или слоев, которые образуют составную кассету, могут быть адаптированы по отдельности в зависимости от назначенной функции (функций) данного компонента или слоя. Например, в одном наборе вариантов осуществления один компонент составной кассеты может быть адаптирован для хранения жидких реагентов. В некоторых таких вариантах осуществления данный компонент может быть выполнен из материала, имеющего относительно низкую паропроницаемость. Дополнительно или альтернативно, например, в зависимости от количества хранящихся жидкостей, зона (зоны) хранения данной кассеты может иметь больший размер поперечного сечения, чем каналы или зоны других компонентов, не используемые для хранения жидкостей. Материал, исполь-

зубчатый для формирования кассеты, может быть совместим со способами изготовления, подходящими для формирования больших размеров поперечного сечения. В отличие от этого, второй компонент, который может быть адаптирован для обнаружения аналита, может в некоторых вариантах осуществления содержать части канала, имеющие меньшие размеры поперечного сечения. Меньшие размеры поперечного сечения могут быть использованы, например, в некоторых вариантах осуществления для обеспечения более продолжительного времени контакта между жидкостями, текущими в канале (например, раствором реагента или промывочной жидкостью), и аналитом, связанным с поверхностью канала, для заданного объема жидкости. Дополнительно или альтернативно часть канала второго компонента может иметь меньшую шероховатость поверхности (например, для увеличения отношения сигнал-шум во время обнаружения) по сравнению с частью канала другого компонента. Меньшие размеры поперечного сечения или меньшая шероховатость поверхности частей канала второго компонента может в некоторых вариантах осуществления потребовать определенной технологии изготовления или технологического оборудования, отличающихся от тех, которые используются для формирования другого компонента кассеты. Кроме того, в некоторых конкретных вариантах осуществления материал, используемый для второго компонента, может быть хорошо известен в отношении присоединения и выявления белка. В связи с этим может оказаться предпочтительным формировать различные части каналов, используемые для различных целей на различных компонентах кассеты, которые затем могут быть соединены вместе перед использованием предназначенным пользователем. Другие преимущества, элементы компонентов и примеры предоставлены ниже.

На фиг. 11В-11Е показано устройство, которое может содержать несколько компонентов или слоев 520В и 520С, которые объединены для образования одной кассеты. Как показано на этих иллюстративных вариантах осуществления, компонент 520В может содержать первую сторону 521А и вторую сторону 521В. Компонент 520С может содержать первую сторону 522А и вторую сторону 522В. Компоненты или части устройства, описанные в данном документе, такие как каналы или другие объекты, могут быть образованы возле, на или в первой стороне компонента, второй стороне компонента и/или проходящими через компонент в некоторых вариантах осуществления. Например, как иллюстративно показано на фиг. 11С, компонент 520С может содержать канал 706, имеющий вход и выход, и может быть образован из первого материала. Канал 706 может иметь любую подходящую конфигурацию, как описано в данном документе, и может содержать, например, одну или несколько зон хранения реагента, зон анализа, зон локализации жидкости, зон смешивания и т.п. В некоторых вариантах осуществления канал 706 не выполнен через всю толщину компонента 520В. То есть, канал может быть выполнен на или в одной стороне компонента. Канал 706 может быть необязательно закрыт крышкой, как описано в данном документе, такой как лента (не показана), другим компонентом или слоем кассеты или другим подходящим компонентом. В других вариантах осуществления канал 706 выполнен через всю толщину компонента 520В, и крышки требуются на обеих сторонах кассеты для закрывания канала. Как описано в данном документе, различные слои или компоненты могут содержать различные зоны анализа для определения разновидностей в образце. Например, иммобилизованные антитела к iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2 могут быть расположены в различных зонах анализа, необязательно в различных компонентах или слоях кассеты, таких как показан.

Компонент 520В может содержать канал 707, имеющий вход и выход, и может быть выполнен из второго материала, который может быть таким же как первый материал или отличаться от него. Канал 707 может также иметь любую подходящую конфигурацию, как описано в данном документе, и может или не может быть выполнен через всю толщину компонента 520С. Канал 707 может быть закрыт одной или несколькими крышками. В некоторых случаях крышка не является компонентом, который содержит один или несколько жидкостных каналов, таким как компонент 520С. Например, крышка может быть биосовместимой лентой или другой поверхностью, размещенной между компонентами 520В и 520С. В других вариантах осуществления канал 707 может быть по существу закрыт компонентом 520С. То есть поверхность 522А компонента 520С может образовывать часть канала 707, когда компоненты 520В и 520С расположены непосредственно рядом друг с другом.

Как иллюстративно показано на фиг. 11D и 11Е, компоненты 520В и 520С могут быть по существу плоскими, и один может располагаться поверх другого. Однако, в целом, два или более компонентов, образующих кассету, могут располагаться в любой подходящей конфигурации относительно друг друга. В некоторых случаях компоненты располагаются рядом друг с другом (например, бок о бок, один поверх другого). Первые компоненты могут полностью перекрывать или только части компонентов могут перекрывать друг друга. Например, как показано иллюстративно на фиг. 11D и 11Е, компонент 520С может проходить дальше, чем компонент 520В, так что часть компонента 520С не перекрыта или закрыта компонентом 520В. В некоторых случаях данная конфигурация может быть предпочтительной, в которой компонент 520С по существу прозрачный, и свет должен проходить через часть компонента (например, зону реакции, зону анализа или зону обнаружения), и где компонент 520В является непрозрачным или менее прозрачным, чем компонент 520С.

Кроме того, первый и второй компоненты могут иметь любую подходящую форму и/или конфигурацию. Например, в некоторых вариантах осуществления первый компонент содержит элемент, компле-

ментарный к элементу второго компонента, для образования нежидкостного соединения между первым и вторым компонентом. Комплементарные элементы могут, например, способствовать выравниванию первого и второго компонентов во время сборки.

Первый и второй компоненты могут быть как единое целое соединены друг с другом в некоторых вариантах осуществления. Как используется в данном документе, термин "соединены как единое целое," при обозначении двух или более объектов, означает объекты, которые не отделяются друг от друга во время хода обычного использования, например, не могут быть отделены вручную; отделение требует, по меньшей мере, применения инструментов и/или нанесения повреждений по меньшей мере одному из компонентов, например, путем отламывания, удаления оболочки или отделения компонентов, скрепленных вместе посредством клейких веществ или инструментов. Соединенные как единое целое компоненты могут быть безвозвратно прикреплены друг к другу во время хода нормального использования. Например, компоненты 520В и 520С могут быть соединены как единое целое посредством использования клейкого вещества или посредством других способов соединения. В других вариантах осуществления два или несколько компонентов кассеты могут быть обратимо прикреплены друг к другу.

Как описано в данном документе в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, первый компонент и второй компонент, образующие составную кассету, могут быть образованы из различных материалов. Система может быть сконструирована так, что первый компонент содержит первый материал, который способствует или улучшает одну или несколько функциональных возможностей первого компонента. Например, если первый компонент предназначен для хранения жидкого реагента (например, в канале компонента) перед первым использованием пользователем (например, в течение, по меньшей мере, дня, недели, месяца или года), первый материал может быть выбран для того, чтобы иметь относительно низкую паропроницаемость с целью уменьшения степени испарения хранящейся жидкости с течением времени. Однако следует понимать, что одни и те же материалы могут быть использованы для разных компонентов (например, слоев) кассеты в некоторых вариантах осуществления. Например, как первый, так и второй компоненты кассеты могут быть выполнены из материала, имеющего низкую проницаемость для водяных паров.

В некоторых вариантах осуществления первый и второй компоненты кассеты имеют различные степени оптической прозрачности. Например, первый компонент может быть по существу непрозрачным, а второй компонент может быть по существу прозрачным. По существу, прозрачный компонент может подходить для оптического обнаружения образца или аналита, содержащегося в компоненте.

В одном наборе вариантов осуществления используемый материал, образующий компонент (например, первый или второй компонент) кассеты, имеет показатель оптической передачи больше чем 90% между 400 и 800 нм длины волны света (например, света в видимом диапазоне). Оптическая передача может быть измерена в материале, имеющем толщину, например, приблизительно 2 мм (или в других вариантах осуществления приблизительно 1 мм или приблизительно 0,1 мм). В некоторых случаях оптическая передача составляет больше чем 80%, больше чем 85%, больше чем 88%, больше чем 92%, больше чем 94% или больше чем 96% между 400 и 800 нм длины волны света. Другой компонент устройства может быть выполнен из материала, имеющего оптическую передачу меньше чем 96%, меньше чем 94%, меньше чем 92%, меньше чем 90%, меньше чем 85%, меньше чем 80%, меньше чем 50%, меньше чем 30% или меньше чем 10% между 400 и 800 нм длины волны света.

Как описано в данном документе в некоторых вариантах осуществления канал первого компонента кассеты не имеет сообщения по текучей среде с каналом второго компонента кассеты перед первым использованием пользователем. Например, даже после стыковки двух компонентов, как иллюстративно показано на фиг. 11D, каналы 706 и 707 не имеют сообщения по текучей среде друг с другом. Однако кассета может дополнительно содержать другие части или компоненты, такие как выравнивающий элемент 702 жидкостного коннектора (фиг. 11E), который может прикрепляться к первому и/или второму компонентам 520В и 520С или к другим частям кассеты. Как описано в данном документе выравнивающий элемент жидкостного коннектора может быть предназначен для приема и сопряжения с жидкостным коннектором 720, который может обеспечить сообщение по текучей среде между каналами 706 и 707 первого и второго компонентов соответственно. Например, жидкостный коннектор может содержать путь протекания жидкости, содержащий вход пути протекания жидкости и выход пути протекания жидкости, при этом вход пути протекания жидкости может быть соединен по текучей среде с выходом канала 706, а выход пути протекания жидкости может быть соединен по текучей среде со входом канала 707 (или наоборот). Путь протекания жидкости жидкостного коннектора может иметь любую подходящую длину (например, по меньшей мере 1 см, по меньшей мере 2 см, по меньшей мере 3 см, по меньшей мере 5 см) для соединения каналов. Жидкостный коннектор может быть частью набора наряду с кассетой, и упакован так, что жидкостный коннектор не соединяет по текучей среде каналы 706 и 707.

Жидкостный коннектор может иметь любую подходящую конфигурацию относительно кассеты или компонентов кассеты. Как иллюстративно показано на фиг. 11E, после соединения жидкостного коннектора с кассетой жидкостный коннектор может быть расположен на стороне компонента (например, компонента 520В), которая расположена напротив другого компонента (например, компонента 520С). В других вариантах осуществления жидкостный коннектор может быть расположен между двумя

компонентами кассеты. Например, жидкостный коннектор может представлять собой компонент или слой, расположенный между (например, помещенный между) двумя компонентами кассеты. Также возможны другие конфигурации.

Несмотря на то, что большая часть описания в данном документе направлена на кассету, имеющую один или больше компонентов или слоев, содержащих сети каналов, в других вариантах осуществления кассета может содержать больше 2, больше 3 или больше 4 таких компонентов или слоев. Например, как иллюстративно показано на фиг. 1 IF, кассета может содержать компоненты 520B, 520C, 520D и 520E, каждый из которых содержит по меньшей мере один канал или сеть каналов. В некоторых случаях канал(ы) одного или нескольких компонентов (например, 2, 3 или всех компонентов) могут быть разъединены по текучей среде перед первым использованием, но могут быть соединены по текучей среде при первом использовании, например, при помощи жидкостного коннектора. В других вариантах осуществления канал(ы) одного или нескольких компонентов (например, 2, 3 или всех компонентов) соединены по текучей среде перед первым использованием.

Как описано в данном документе, каждый из компонентов или слоев кассеты может быть сконструирован как имеющий специфическую функцию, которая отличается от функции другого компонента кассеты. В других вариантах осуществления два или более компонентов могут иметь одинаковую функцию. Например, как показано в иллюстративном варианте осуществления по фиг. 11F, каждый из компонентов 520C, 520D и 520E может содержать одну или несколько зон 709 анализа, соединенных последовательно. После соединения жидкостного коннектора 722 с составной кассетой, части образца (или нескольких образцов) могут быть введены в сеть каналов в каждом из компонентов 520C, 520D и 520E для выполнения нескольких анализов. Например, каждая из зон анализа может содержать один или несколько партнеров по связыванию для обнаружения одного или нескольких из iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2 (например, иммобилизованные антитела к iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2). Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления применение специфических иммобилизованных антител и/или отделение иммобилизованных антител в различных зонах анализа может обеспечить применение одного детектирующего антитела для обнаружения каждой из разновидностей. В некоторых таких вариантах осуществления одна длина волны может применяться для определения каждой из разновидностей. Это может обеспечить применение упрощенных детекторов и/или оптических компонентов для обнаружения. Например, в некоторых вариантах осуществления обнаружение включает накапливание непрозрачного материала в различных зонах анализа, который может быть определен на конкретной длине волны.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере первый и второй компоненты кассеты могут быть частью устройства или набора, используемого для определения конкретного химического или биологического состояния. Устройство или набор может содержать, например, первый компонент, содержащий первый канал в первом материале, при этом первый канал содержит вход, выход и между первым входом и выходом по меньшей мере одну часть, имеющую размер поперечного сечения больше чем 200 мкм. Устройство или набор может также содержать второй компонент, содержащий второй канал во втором материале, при этом второй канал содержит вход, выход и, между вторым входом и выходом по меньшей мере одну часть, имеющую размер поперечного сечения меньше, чем 200 мкм. В некоторых случаях устройство или набор упакованы так, что первый и второй компоненты соединены друг с другом. Например, первый и второй компоненты могут быть соединены как единое целое друг с другом. В других вариантах осуществления первый и второй компоненты обратимо прикреплены друг к другу. Устройство или набор могут дополнительно содержать жидкостный коннектор для соединения по текучей среде первого и второго каналов, при этом жидкостный коннектор, содержащий путь протекания жидкости, содержит вход пути протекания жидкости и выход пути протекания жидкости, при этом вход пути протекания жидкости может быть соединен по текучей среде с выходом первого канала, а выход пути протекания жидкости может быть соединен по текучей среде со входом второго канала. В некоторых вариантах осуществления устройство или набор упакованы так, что жидкостный коннектор не соединяет по текучей среде первый и второй каналы в упаковке. После первого использования устройства определенным пользователем жидкостный коннектор может быть использован для приведения первого и второго каналов в сообщение по текучей среде друг с другом.

Кассета, описанная в данном документе, может иметь любой подходящий объем для проведения анализа, например химической и/или биологической реакции или другого процесса. Полный объем кассеты содержит, например, любые области хранения реагентов, зоны анализа, зоны локализации жидкости, области отходов, а также любые жидкостные коннекторы и жидкостные каналы, связанные с ними. В некоторых вариантах осуществления используются небольшие количества реагентов и образцов, и весь объем жидкостного устройства составляет, например, меньше чем 10 мл, 5 мл, 1 мл, 500 мкл, 250 мкл, 100 мкл, 50 мкл, 25 мкл, 10 мкл, 5 мкл или 1 мкл.

Кассета, описанная в данном документе, может быть переносной и в некоторых вариантах осуществления карманной. Длина и/или ширина кассеты могут быть, например, меньше или равны 20 см, 15 см, 10 см, 8 см, 6 см или 5 см. Толщина кассеты может быть, например, меньше или равна 5 см, 3 см, 2 см, 1 см, 8 мм, 5 мм, 3 мм, 2 мм или 1 мм. Преимущественно, переносные устройства могут подходить для применения в условиях места предоставления медицинских услуг.

Следует понимать, что кассеты и их соответствующие компоненты, описанные в данном документе, являются примерными, и что другие конфигурации и/или типы кассет и компонентов могут быть применены с системами и способами, описанными в данном документе.

Способы и системы, описанные в данном документе, могут включать ряд различных типов анализов и могут быть применены для определения ряда различных образцов. В некоторых случаях анализ включает химическую и/или биологическую реакцию. В некоторых вариантах осуществления химическая и/или биологическая реакция включает связывание. Различные типы связывания могут иметь место в кассетах, описанных в данном документе. Связывание может включать взаимодействие между соответствующей парой молекул (например, партнеры по связыванию), которые проявляют взаимное сродство или связывающую способность, как правило специфическое или неспецифическое связывание или взаимодействие, включающее биохимическое, физиологическое и/или фармацевтическое взаимодействия. Биологическое связывание определяет тип взаимодействия, которое возникает между парами молекул (например, партнеры по связыванию), включающими белки, нуклеиновые кислоты, гликопротеины, углеводы, гормоны и т.п. Конкретные примеры включают антитело/антиген, фрагмент антитела/антиген, антитело/гаптен, фрагмент антитела/гаптен, фермент/субстрат, фермент/ингибитор, фермент/кофактор, связывающий белок/субстрат, белок-носитель/субстрат, лектин/углевод, рецептор/гормон, рецептор/эффиктор, комплементарные нити нуклеиновой кислоты, белок/нуклеиновую кислоту, репрессор/индуктор, лиганд/рецептор клеточной поверхности, вирус/лиганд и т.д. Связывание может также возникать между белками или другими компонентами и клетками. Кроме того, устройства, описанные в данном документе, могут быть использованы для других анализов жидкости (которые могут или могут не включать связывание и/или реакции), таких как обнаружение компонентов, концентрации и т.д.

В некоторых случаях гетерогенная реакция (или исследование) может проходить в кассете; например, партнер по связыванию может быть связан с поверхностью канала, а комплементарный партнер по связыванию может присутствовать в жидкой фазе. Другие исследования твердой фазы, которые включают аффинную реакцию между белками или другими биомолекулами (например, DNA, RNA, углеводами) или молекулами, не встречающимися в природе, также могут быть выполнены. Не имеющие ограничительного характера примеры распространенных реакций, которые могут быть осуществлены в кассете, включают химические реакции, ферментативные реакции, иммунные реакции (например, антиген-антитело) и клеточные реакции.

Обычные пробные жидкости включают физиологические жидкости, такие как цельная кровь человека или животного, кровяная сыворотка, плазма крови, сперма, слезы, моча, пот, слюна, спинномозговая жидкость, влагалищные секреты; *in-vitro* жидкости, применяемые при исследовании, или жидкости, получаемые из окружающей среды, такие как водные жидкости, которые предполагаются как содержащие примеси аналита.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько реагентов, которые могут быть использованы для определения аналита образца (например, партнера по связыванию аналита, который должен быть определен), хранятся в канале или камере кассеты перед первым использованием для выполнения специального теста или исследования. В случаях, когда анализируют антиген, соответствующее антитело или аптамер может быть партнером по связыванию, связанным с поверхностью микрожидкостного канала. Если антитело представляет собой аналит, то соответствующий антиген или аптамер может быть партнером по связыванию, связанным с поверхностью. Когда определено состояние заболевания, может быть предпочтительным поместить антиген на поверхность и провести исследование на наличие антитела, которое продуцируется у субъекта. Следует отметить, что хотя в данном документе указаны антитела, фрагменты антитела могут быть использованы в сочетании с антителами или вместо них.

В некоторых вариантах осуществления кассета приспособлена и предназначена для выполнения анализа, включающего накопление непрозрачного материала в зоне микрожидкостного канала, воздействие светом на зону и определение прохождения света через непрозрачный материал. Непрозрачный материал может содержать вещество, которое препятствует прохождению света в пределах одной или нескольких длин волны. Непрозрачный материал не только отражает свет, но уменьшает величину прохождения через материал посредством, например, поглощения или отражения света. Различные непрозрачные материалы или различные количества непрозрачного материала могут обеспечить прохождение меньше чем, например, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 или 1 процент света, облучающего непрозрачный материал. Примеры непрозрачных материалов включают молекулярные слои металла (например, элементарный металл), керамические слои, полимерные слои и слои из непрозрачного вещества (например, краски). Непрозрачный материал может в некоторых случаях представлять собой металл, который может быть химически осажден. Эти металлы могут включать, например, серебро, медь, никель, кобальт, палладий и платину.

Непрозрачный материал, который образован в канале, может содержать ряд прерывистых независимых частиц, которые вместе образуют непрозрачный слой, но в одном варианте осуществления представляет собой непрерывный материал, который имеет в целом плоскую форму. Непрозрачный материал может иметь размер (например, ширину или длину), например, больше или равный 1 мкм, больше или равный 5 мкм, больше 10 мкм, больше или равный 25 мкм или больше или равный 50 мкм. В некоторых

случаях непрозрачный материал проходит по ширине канала (например, зоне анализа), содержащего непрозрачный материал. Непрозрачный слой может иметь толщину, например, меньше или равную 10 мкм, меньше или равную 5 мкм, меньше или равную 1 мкм, меньше или равную 100 нм или меньше или равную 10 нм. Даже при таких небольших толщинах может быть получено обнаруживаемое изменение в прохождении. Непрозрачный слой может обеспечить повышение чувствительности исследования по сравнению с технологиями, в которых не образуется непрозрачный слой.

В одном наборе вариантов осуществления кассета, описанная в данном документе, используется для выполнения иммунологического обследования (например, для определения tPSA, iPSA, fPSA и/или hK2) и, необязательно, применяется окрашивание серебром для усиления сигнала. В таком иммунологическом обследовании после доставки образца, содержащего маркер крови, который должен быть обнаружен в зонах анализа, может происходить связывание между маркером крови и соответствующим партнером по связыванию. Один или несколько реагентов, которые могут необязательно храниться в канале устройства перед использованием, могут затем перетекать через этот комплекс связывающей пары. Один из хранящихся реагентов может содержать раствор, содержащий один или несколько коллоидных металлов, которые связываются с антигеном, который должен быть обнаружен. Например, антитело, меченное золотом, которое представляет собой антитело к PSA и к hK2, может применяться для обнаружения каждого из iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2. В другом примере смесь антител, меченных золотом, таких как антитело к hK2, меченное золотом, антитело к PSA, меченное золотом, и/или антитело к iPSA, меченное золотом, может применяться для обнаружения. Такие реагенты могут храниться в кассете, например, перед использованием. Коллоидный металл может обеспечить каталитическую поверхность для нанесения непрозрачного материала, такого как слой металла (например, серебра), на поверхности одной или нескольких зон анализа. Слой металла может быть образован при помощи двухкомпонентной системы: предшественника металла (например, раствора серебряных солей) и восстановителя (например, гидрохинона, хлоргидрохинона, пирогаллола, метола, 4-аминофенола и фенидона), которые могут необязательно храниться в различных каналах перед использованием.

При применении положительного или отрицательного перепада давления к системе, серебряная соль и восстанавливающие растворы могут смешиваться (например, объединяться в пересечении каналов) и затем перетекают через зону анализа. Таким образом, если связывание антитело-антиген происходит в зоне анализа, протекание раствора предшественника металла через зону может привести к образованию непрозрачного слоя, такого как слой серебра, из-за наличия каталитического коллоидного металла, связанного с комплексом антитело-антиген. Непрозрачный слой может содержать вещество, которое препятствует прохождению света в пределах одной или нескольких длин волны. Непрозрачный слой, который образован в канале, может быть обнаружен оптически, например, путем измерения уменьшения проходимости света через зону анализа (например, извилистую зону канала) по сравнению с частью области, которая не содержит антитело или антиген. Альтернативно может быть получен сигнал путем измерения изменения проходимости света в зависимости от времени, когда в зоне анализа образуется пленка. Непрозрачный слой может обеспечить повышение чувствительности исследования по сравнению с технологиями, в которых не образуется непрозрачный слой. Дополнительно различные химические механизмы амплификации, которые выдают оптические сигналы (например, абсорбция, флуоресценция, хемилюминесценция свечения или вспышки, электрохемилюминесценция), электрические сигналы (например, сопротивление или электропроводность металлических структур, созданных посредством процесса без применения электрического тока) или магнитные сигналы (например, магнитные микроносители) могут быть использованы для обеспечения обнаружения сигнала посредством детектора.

Различные типы жидкостей могут быть использованы с кассетами, описанными в данном документе. Как описано в данном документе текущие среды могут быть введены в кассету при первом использовании и/или храниться внутри кассеты перед первым использованием. Текущие среды включают жидкости, такие как растворители, растворы и суспензии. Текущие среды также включают газы и смеси газов. Когда несколько жидкостей содержатся в кассете, жидкости могут быть отделены другой жидкостью, которая предпочтительно по существу не смешивается ни с одной из первых двух жидкостей. Например, если канал содержит два различных водных раствора, разделительная пробка из третьей жидкости может быть по существу не смешиваемой с обоими водными растворами. Когда водные растворы должны храниться отдельно, по существу несмешиваемые текущие среды, которые могут быть использованы к качестве разделительных веществ, могут содержать газы, такие как воздух или азот, или гидрофобные текущие среды, которые по существу не смешиваются с текущими средами на водной основе. Жидкости могут также быть выбраны на основе реакционной способности жидкости относительно смежных жидкостей. Например, инертный газ, такой как азот, может быть использован в некоторых вариантах осуществления и может способствовать сохранению и/или стабилизации любых смежных жидкостей. Примером по существу несмешиваемой жидкости для разделения водных растворов является перфлюородекалин. Выбор разделительной жидкости может быть выполнен также на основании других факторов, включая любой эффект, который разделительная жидкость может иметь на поверхностное натяжение смежных жидкостных пробок. Может быть предпочтительным максимально увеличить поверхностное натяжение в любой жидкостной пробке для способствования сохранности жидкостной пробки в качестве единого сплошного

элемента при меняющихся условиях окружающей среды, таких как вибрация, ударное воздействие и колебания температуры. Разделительные текучие среды могут также быть инертными относительно зоны анализа, в которую будут подаваться текучие среды. Например, если зона анализа содержит биологического партнера по связыванию, разделительная текучая среда, такая как воздух или азот, может оказывать небольшое воздействие на партнера по связыванию или не оказывать воздействия.

Применение газа (например, воздуха) в качестве разделительной текучей среды может также обеспечить пространство для расширения в канале жидкостного устройства, позволяя жидкостям, содержащимся в устройстве расширяться или сокращаться в зависимости от изменений, таких как колебания температуры (включая замораживание) или давления.

Микрожидкостной анализатор образцов может содержать источник потока жидкости (например, систему регулирования давления), который может быть соединен по текучей среде с каналами 706, 707, 722 для создания давления в каналах для перемещения образца и/или других реагентов через каналы. В частности, источник потока жидкости может быть сконфигурирован для перемещения образца и/или реагента изначально из по существу U-образного канала 722 в первый канал 706. Источник потока жидкости может также быть использован для перемещения реагентов во второй канал 707 через по существу U-образный канал 722 и в первый канал 706. После прохождения образца и реагентов через зоны 709 анализа и анализируемого источника 540 потока жидкости может быть предназначен для перемещения жидкостей в абсорбирующий материал 717 кассеты. В одном варианте осуществления источник потока жидкости представляет собой вакуумную систему. Однако следует понимать, что могут быть использованы другие источники потока жидкости, такие как клапаны, насосы и/или другие компоненты. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления вакуумная установка может быть использована для перемещения потока жидкости. Вакуумная установка может содержать насос, такой как диафрагменный насос с электромагнитным управлением. В других вариантах осуществления поток жидкости может перемещаться/контролироваться посредством использования различных типов насосов или источников потока жидкости. Например, в одном варианте осуществления шприцевая помпа может быть использована для создания вакуума путем вытягивания поршня шприца в направлении наружу. В других вариантах осуществления положительное давление прилагают к одному или нескольким входам кассеты для обеспечения источника потока жидкости.

В некоторых вариантах осуществления протекание жидкости происходит при приложении по существу постоянного ненулевого падения давления (т.е. ΔP) от входа к выходу кассеты. В одном наборе вариантов осуществления весь анализ осуществляется при приложении по существу постоянного ненулевого падения давления (т.е. ΔP) от входа к выходу кассеты. По существу, постоянное ненулевое падение давления может быть достигнуто, например, путем приложения положительного давления на входе или пониженного давления (например, вакуума) на выходе. В некоторых случаях по существу постоянное ненулевое падение давления достигается тогда, когда протекание жидкости не происходит преимущественно посредством капиллярных сил и/или без применения исполнительных клапанов (например, без изменения площади поперечного сечения канала пути протекания жидкости кассеты). В некоторых вариантах осуществления во время проведения по существу всего анализа в кассете, по существу постоянное ненулевое падение давления может быть присутствовать от, например, входа в зону анализа (который может быть соединен с жидкостным коннектором) до выхода ниже по потоку от зоны анализа (например, выхода ниже по потоку от зоны локализации жидкости), соответственно.

В одном варианте осуществления вакуумная установка предназначена для создания давления в канале, составляющего приблизительно -60 кПа (приблизительно 2/3 атмосферы). В другом варианте осуществления вакуумная установка предназначена для создания давления в канале, составляющего приблизительно -30 кПа. В некоторых вариантах осуществления вакуумная установка предназначена для создания давления в канале в диапазоне, например, от -100 до -70 кПа, от -70 до -50 кПа, от -50 до -20 кПа или от -20 до -1 кПа.

После расположения кассеты внутри анализатора источник потока жидкости может быть соединен с кассетой для обеспечения герметичного соединения. Как было указано выше, кассета может содержать проход, предназначенный для соединения канала 706, и канал 707, если он соединен по текучей среде с 706, с источником потока жидкости. В одном варианте осуществления уплотнения или уплотнительные кольца расположены вокруг прохода и линейный соленоид может быть расположен над уплотнительными кольцами для прижимания и уплотнения уплотнительных колец к основной части кассеты. Например, как показано в примерном варианте осуществления, изображенном на фиг. 11А, в дополнение к проходу 719 может быть предусмотрено два входных прохода 715 и смешивающий проход 713. Область взаимодействия между каждым проходом и трубопроводом может быть независимой (например, может не быть предусмотрено соединения по текучей среде внутри трубопровода).

В одном варианте осуществления, когда источник потока жидкости активирован, в канале 706, 707 в кассете может быть создано давление (например, приблизительно до значения -30 кПа), которое может перемещать жидкости в канале (как образец жидкости, так и реагенты) к выходу. В варианте осуществления, который содержит входные проходы 715 и смешивающий проход 713, впускной клапан, соединенный с проходом 713 посредством трубопровода, в начале может быть открыт, что может обеспечить

перемещение всех реагентов ниже по потоку от смешивающего прохода 713 по направлению к выходу, но не вызовет перемещения реагентов выше по потоку от смешивающего прохода 713. После закрытия впускного клапана реагенты выше по потоку от смешивающего прохода 713 могут перемещаться к смешивающему проходу, а затем к выходу. Например, жидкости могут храниться последовательно в канале выше по потоку от смешивающего прохода, и после закрытия впускного клапана, расположенного вдоль канала, жидкости могут течь одна за другой к выходу канала. В некоторых случаях жидкости могут храниться в отдельных пересекающихся каналах, и после закрытия впускного клапана жидкости будут течь вместе к месту пересечения. Может быть использован набор вариантов осуществления, например, для смешивания контролируемым образом жидкостей, текущих вместе. Регулировка времени доставки и объем доставленной жидкости могут быть подвергнуты управлению, например, путем регулирования времени активации впускного клапана.

Преимущественно впускные клапаны могут работать без сужения поперечного сечения микрожидкостного канала, с которым они работают, что имеет место с некоторыми клапанами в предшествующем уровне техники. Такой режим работы может быть эффективен при предотвращении утечек из клапана. Кроме того, поскольку могут быть использованы впускные клапаны, некоторые системы и способы, описанные в данном документе, не требуют применения некоторых внутренних клапанов, которые могут быть проблематичным в связи с, например, их высокой стоимостью, сложностью изготовления, недолговечностью, ограниченной совместимостью с системами смешанных газов и жидкостей и/или ненадежностью в микрожидкостных системах.

Следует понимать, что хотя были описаны впускные клапаны, могут быть использованы другие типы клапанных механизмов в системах и способах, описанных в данном документе. Не имеющие ограничительного характера примеры клапанного механизма, который может быть функционально связан с клапаном, включают мембранный клапан, шаровой клапан, запорный клапан, дроссельный клапан, проходной клапан, игольчатый клапан, клапан с зажимом, тарельчатый клапан или клапан с зажимом. Клапанный механизм может быть активирован посредством любого подходящего средства, включая соленоид, двигатель, ручную, посредством электронной активации или посредством гидравлического/пневматического давления.

Как было указано ранее, все жидкости в кассете (образец и реагенты) могут перемещаться в область локализации жидкости, которая может содержать абсорбирующий материал 717. В одном варианте осуществления абсорбирующий материал поглощает только жидкости, так что газы могут выходить из кассеты через выход.

Могут быть использованы различные методы определения (например, измерение, определение количества, обнаружение и определение качества), например, для анализа компонента образца или другого компонента или условия, связанного с микрожидкостной системой или кассетой, описанной в данном документе. Методы определения могут включать методы, основанные на оптических свойствах, такие как методы прохождения света, поглощения света, рассеивания света, отражения света и визуальные методы. Методы определения могут также включать методы люминесценции такие как фотолюминесценция (например, флуоресценция), хемилюминесценция, биолюминесценция и/или электрохемилюминесценция. В других вариантах осуществления методы определения могут измерять электропроводность или сопротивление. В связи с этим анализатор может быть предназначен для включения таких и других подходящих систем обнаружения.

Различные методы оптического обнаружения обеспечивают множество вариантов для определения результатов реакции (например, исследования). В некоторых вариантах осуществления измерение прохождения или поглощения означает, что свет может быть обнаружен на той же длине волны, на которой он был излучен из источника света. Несмотря на то, что источник света может быть источником узкого диапазона, излучающим на одной длине волны, он также может быть источником широкого спектра, излучающим в диапазоне нескольких длин волны, поскольку многие непрозрачные материалы могут эффективно блокировать широкий диапазон длин волны. В некоторых вариантах осуществления система может работать с минимальным количеством оптических устройств (например, упрощенным оптическим детектором). Например, устройство определения может не содержать фотоумножитель, может не содержать селектор длины волны, такой как решетка, призма или фильтр, может не содержать устройство для направления или коллимирования света, такое как коллиматор, или может не содержать увеличительную оптику (например, линзы). Устранение или уменьшение количества этих элементов может дать в результате менее дорогое и более надежное устройство.

На фиг. 12 изображена приведенная в качестве примера оптическая система 800, которая может быть расположена в корпусе анализатора. Как иллюстративно показано в этом варианте осуществления, оптическая система содержит по меньшей мере первый источник 882 света и детектор 884, расположенный на расстоянии от первого источника света. Первый источник 882 света может быть предназначен для пропускания света через первую зону анализа кассеты, когда кассета вставлена в анализатор. Первый детектор 884 может быть расположен напротив первого источника 882 света для обнаружения количества света, проходящего через первую зону анализа кассеты 520. Следует отметить, что в других вариантах осуществления количество источников света и детекторов может изменяться, поскольку изобретение не

ограничено в этом отношении. Как указано выше, кассета 520 может содержать несколько зон 709 анализа, и кассета 520 может быть расположена в анализаторе, так что каждая зона анализа выровнена относительно источника света и соответствующего детектора. В некоторых вариантах осуществления источник света содержит оптическое отверстие, которое может способствовать направлению света из источника света в конкретную зону в пределах зоны анализа кассеты.

В одном варианте осуществления источники света представляют собой светоизлучающие диоды (LED) или лазерные диоды. Например, может быть использован InGaAlP красный полупроводниковый лазерный диод, излучающий в диапазоне 654 нм. Также могут быть использованы другие источники света. Источник света может быть расположен в гнезде или корпусе. Гнездо или корпус может содержать узкое отверстие или тонкую трубку, которая может способствовать коллимированию света. Источники света могут быть расположены выше места вставки кассеты в анализатор, так что источник света светит вниз на верхнюю поверхность кассеты. Другие подходящие конфигурации источника света относительно кассеты также возможны.

Следует отметить, что длина волны источников света может изменяться, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. Например, в одном варианте осуществления длина волны источника света составляет приблизительно 670 нм, а в другом варианте осуществления длина волны источника света составляет приблизительно 650 нм. Следует отметить, что в одном варианте осуществления длина волны каждого источника света может быть разной, так что каждая зона анализа кассеты получает разную длину волны света. Однако в других вариантах осуществления длина волны каждого источника света может быть одинаковой, так что каждая зона анализа кассеты получает одинаковую длину волны света. Также возможны комбинации одинаковой и разной длин волны источника света.

Как было указано, детектор 884 может быть расположена на расстоянии и расположен ниже источника 882 света для обнаружения количества света, проходящего через кассету. В одном варианте осуществления один или несколько детекторов представляют собой фотодетекторы (например, фотодиоды). В некоторых вариантах осуществления фотодетектор может быть любым подходящим устройством, способным обнаруживать прохождение света, излучаемого источником света. Один тип фотодетектора представляет собой оптическую интегральную схему (ИС), содержащую фотодиод, имеющий предельную чувствительность при 700 нм, усилитель и регулятор напряжения. Детектор может быть расположен в гнезде или корпусе, который может содержать узкое отверстие или тонкую трубку для обеспечения того, что только свет из центра зоны 709 анализа измеряется в детекторе 884. Если источник света импульсно модулированный, фотодетектор может содержать фильтр для устранения действия света, который не имеет выбранной частоты. Когда множество и соседние сигналы обнаружены в одно время, источник света, используемый для каждой зоны анализа (например, зоны обнаружения), может быть модулирован на частоте, в достаточной степени отличающейся от частоты своего соседнего источника света. В данной конфигурации каждый детектор может быть предназначен (например, при помощи программного обеспечения) для выбора своего присвоенного источника света, тем самым предотвращая помехи света от соседних оптических пар.

Заявитель обнаружил, что количество света, прошедшего через зону анализа кассеты может быть использовано для определения информации не только об образце, но также информации о специфических процессах, происходящих в жидкостной системе кассеты (например, смешивание реагентов, скорость потока и т.д.). В некоторых случаях измерение света, проходящего через зону, может быть использовано в качестве обратной связи для контролирования потока жидкости в системе. В некоторых вариантах осуществления может быть определен контроль качества или нарушения работы кассеты. Например, обратная связь от зоны анализа к системе управления может быть использована для определения нарушений, которые возникли в микрожидкостной системе, и система управления может отправлять сигнал на один или несколько компонентов для вызова прекращения работы всей или частей системы. Соответственно, качество процессов, выполняемых в микрожидкостной системе, может контролироваться при помощи систем и способов, описанных в данном документе.

Следует понимать, что прозрачная жидкость (такая как вода) может обеспечить прохождение большого количества света от источника 882 света через зону 709 анализа и в детектор 884. Воздух в зоне 709 анализа может привести к меньшему количеству света, проходящего через зону 709 анализа, поскольку большее количество света может рассеяться в канале по сравнению со случаем, когда присутствует прозрачная жидкость. Когда образец крови находится в зоне 709 анализа, существенно меньшее количество света может проходить к детектору 884 в связи с рассеиванием света относительно клеток крови и также в связи с поглощением. В одном варианте осуществления серебро связывается с компонентом образца, связанным с поверхностью в зоне анализа, и по мере накопления серебра в зоне анализа, все меньше и меньше света проходит через зону 709 анализа.

Было обнаружено, что измерение количества света, обнаруженного каждым детектором 884, обеспечивает пользователя возможностью определения, какие реагенты находятся в конкретной зоне 709 анализа в конкретный момент времени. Также было обнаружено, что путем измерения количества света, который обнаружен каждым детектором 884, можно измерить количество серебра, отложенного на каждой зоне 709 анализа. Данное количество может соответствовать количеству аналита, уловленного во

время реакции, что, таким образом, может обеспечить измерение концентрации аналита в образце.

Как указано выше, заявитель обнаружил, что оптическая система 880 может быть использована по ряду причин, связанных с контролем качества. Во-первых, время, которое требуется для образца, чтобы достичь зоны анализа, где оптическая система обнаруживает свет, проходящий через зону анализа, может быть использовано для определения того, существует ли утечка или засорение в системе. Также, когда ожидается, что образец имеет определенный объем, например, приблизительно 10 микролитров, существует ожидаемое время истечения, которое будет связано с прохождением образца через каналы и зоны анализа. Если образец выходит за пределы ожидаемого времени истечения, это может быть указанием, что для проведения анализа недостаточно образца и/или что в анализатор был загружен неправильный тип образца. Дополнительно ожидаемый диапазон результатов может быть определен на основании типа образца (например, сыворотки, крови, мочи и т.д.), и если образец выходит за пределы ожидаемого диапазона, это может быть указанием ошибки.

В одном варианте осуществления анализатор содержит систему регулирования температуры, расположенную внутри корпуса, которая может быть предназначена для регулирования температуры в анализаторе. Для определенного анализа образца образец возможно должен храниться в пределах определенного температурного диапазона. Например, в одном варианте осуществления желательно поддерживать температуру в анализаторе при значении приблизительно 37°C. Соответственно, в одном варианте осуществления система регулирования температуры содержит нагреватель, предназначенный для нагрева кассеты. В одном варианте осуществления нагреватель представляет собой резистивный нагреватель, который может быть расположен на нижней стороне того места, где кассета размещена в анализаторе. В одном варианте осуществления система регулирования температуры также содержит терморезистор для измерения температуры кассеты и может быть предусмотрен управляющий контур для управления температурой.

В одном варианте осуществления пассивный поток воздуха в анализаторе может действовать с целью охлаждения воздуха в анализаторе при необходимости. Вентилятор может необязательно быть предусмотрен в анализаторе для понижения температуры в анализаторе. В некоторых вариантах осуществления система регулирования температуры может содержать термоэлектрические нагреватели и/или охладители на основе эффекта Пельтье в анализаторе.

В некоторых вариантах осуществления система идентификации, содержащая один или несколько идентификаторов, используется и связывается с одним или несколькими компонентами или материалами, связанными с кассетой и/или анализатором. "Идентификаторы", как описано более подробно ниже, могут сами "содержать" информацию (например, переносить или включать информацию, например, посредством использования устройства для перенесения, хранения, создания или передачи информации, такого как метка радиочастотной идентификации (RFID) или штрихкод) о компоненте, содержащем идентификатор, или могут сами не содержать информацию о компоненте, но скорее могут только быть связанными с информацией, которая может содержаться, например, в базе данных на компьютере или на машиночитаемом носителе (например, информация о пользователе и/или образце, подлежащем анализу). В последнем случае обнаружение такого идентификатора может запускать извлечение и использование связанной информации из базы данных.

Идентификаторы "содержащие" информацию о компоненте не обязательно должны содержать полный набор информации о компоненте. Например, в некоторых вариантах осуществления идентификатор может содержать информацию, достаточную только для обеспечения уникальной идентификации кассеты (например, относящейся к серийному номеру, номеру части и т.д.), в то время как дополнительная информация, относящаяся к кассете (например, типу, применению (например, типу исследования), принадлежности, положению, позиции, способности к соединению, содержимому и т.д.), может храниться удаленно и быть связанной только с идентификатором.

"Информация о" или "информация, связанная с" кассетой, материалом или компонентом и т.д. представляет собой информацию, относящуюся к идентичности, размещению или положению кассеты, материала или компонента или к идентичности, размещению или положению содержимого кассеты, материала или компонента и может дополнительно содержать информацию, относящуюся к характеру, состоянию или составу кассеты, материала, компонента или содержимого. "Информация о" или "информация, связанная с" кассетой, материалом или компонентом или его содержимым может содержать информацию, идентифицирующую кассету, материал или компонент или их содержимое и отличающую кассету, материал, компонент или их содержимое друг от друга. Например, "информация о" или "информация, связанная с" кассетой, материалом или компонентом или их содержимым может относиться к информации, указывающей тип или то, чем является кассета, материал или компонент или их содержимое, где она расположена или должна быть расположена, как она размещена или должна быть размещена, функцию или назначение кассеты, материала или компонента или их содержимого, как кассета, материал или компонент или их содержимое должны соединяться с другими компонентами системы, номеру партии, происхождению, информации о калибровке, сроку годности, пункту назначения, изготовителю или владельцу кассеты, материала или компонента или их содержимого, типу анализа/исследования, подлежащего выполнению в кассете, информации о том, была ли кассета использована/проанализирована и т.д.

В качестве не имеющих ограничительного характера примеров идентификаторов, которые могут быть использованы в контексте изобретения, включают в том числе метки радиочастотной идентификации (RFID), штрихкоды, серийные номера, цветные метки, флуоресцентные или оптические метки (например, при помощи квантовых точек), химические соединения, радиометки, магнитные метки.

В одном варианте осуществления считыватель идентификационной информации представляет собой считыватель RFID, предназначенный для считывания идентификатора RFID, связанного с кассетой. Например, в одном варианте осуществления анализатор содержит модуль RFID и антенну, которые предназначены для считывания информации из кассеты, вставленной в анализатор. В другом варианте осуществления считыватель идентификационной информации представляет собой считыватель штрихкода, предназначенный для считывания штрихкода, связанного с кассетой. Когда кассета вставлена в анализатор считыватель идентификационной информации может считывать информацию из кассеты. Идентификатор на кассете может содержать один или несколько типов информации, таких как тип кассеты, тип выполняемого анализа/исследования, номер партии, информацию о том, была ли кассета использована/проанализирована, и другую информацию, описанную в данном документе. Считыватель может также быть предназначен для считывания информации, предусмотренной для группы кассет, например, в блоке кассет, например, но без ограничения, информации о калибровке, сроку годности и любой дополнительной информацией, характерной для этой партии. Идентифицированная информация может необязательно отображаться пользователю, например, для подтверждения правильности кассеты и/или выполняемого исследования.

В некоторых случаях считыватель идентификационной информации может быть объединен с системой управления посредством каналов связи. Связь между считывателями идентификационной информации и системой управления может осуществляться через проводную сеть или может передаваться с использованием беспроводной технологии. В одном варианте осуществления система управления может быть запрограммирована для распознавания специального идентификатора (например, кассета, связанная с информацией, относящейся к типу кассеты, изготовителю, выполняемому исследованию и т.д.), указывающему, что кассета соответственно соединена или вставлена в конкретный тип анализатора.

В одном варианте осуществления идентификатор кассеты связан с заранее заданной или запрограммированной информацией, содержащейся в базе данных, относящейся к использованию системы или кассеты для конкретной цели, пользователю или изделию, или к конкретным условиям реакции, типам образца, реагентам, пользователям и т.п. Если обнаружено неверное совпадение или идентификатор деактивирован, процесс может быть остановлен или система может быть приведена в нерабочее состояние до уведомления пользователя или до подтверждения пользователем.

Информация от или связанная с идентификатором может в некоторых вариантах осуществления храниться, например, в памяти компьютера или на машиночитаемом носителе для последующего использования и целей ведения записей. Например, некоторые системы управления могут использовать информацию от или связанную с идентификаторами для идентификации того, какие компоненты (например, кассеты) или тип кассет были использованы в конкретном анализе, дате, времени и продолжительности использования, условиях использования и т.д. Такая информация может быть использована, например, для определения того, один или несколько компонентов анализатора должны быть очищены или заменены. Необязательно система управления или любая другая подходящая система может создавать отчет из собранной информации, включающий информацию, содержащуюся в или связанную с идентификаторами, которая может быть использована при предоставлении доказательства соответствия нормативам или подтверждении контроля качества.

Информация, содержащаяся в идентификаторе или связанная с ним, также может быть использована, например, для определения того, что компонент, связанный с идентификатором (например, кассета), является подлинным или поддельным. В некоторых вариантах осуществления определение наличия поддельных компонентов вызывает блокирование системы. В одном примере идентификатор может содержать уникальный идентификационный код. В данном примере программное обеспечение управления процессом или анализатор не допустит запуска системы (например, система может быть отключена), если обнаружен посторонний или несоответствующий идентификационный код (или в случае отсутствия идентификационного кода).

В некоторых вариантах осуществления информация, полученная из идентификатора или связанная с ним, может быть использована для подтверждения идентификации покупателя, которому продана кассета и/или анализатор, или для которого должен быть выполнен биологический, химический или фармацевтический процесс. В некоторых случаях информация, полученная из или связанная с идентификатором, используется в качестве части процесса по сбору данных для поиска неисправностей в системе. Идентификатор может также содержать или быть связанным с информацией, такой как среди других история партии, процесс сборки и схемы КИПиА (Р и ID), история поиска неисправностей. Поиск неисправностей в системе может быть осуществлен в некоторых случаях посредством удаленного доступа или включать применение диагностического программного обеспечения.

В одном варианте осуществления анализатор содержит пользовательский интерфейс, который может быть расположен в корпусе и предназначен для ввода пользователем информации в анализатор об-

разцов. В одном варианте осуществления пользовательский интерфейс представляет собой сенсорный экран.

Сенсорный экран может помочь пользователю в работе с анализатором, предоставляя текстовые и/или графические команды для использования анализатора. Пользовательский интерфейс в виде сенсорного экрана может, например, помочь пользователю вставить кассету в анализатор. Затем он может помочь пользователю ввести имя пациента или другой источник идентификации/номера пациента в анализатор (например, возраста, результатов обследования DRE и т.д.). Следует отметить, что информация пациента, такая как имя, дата рождения, и/или ID номер пациента, может быть введена в пользовательский интерфейс в виде сенсорного экрана для идентификации пациента. Сенсорный экран может указывать количество времени, оставшегося для завершения анализа образца. Пользовательский интерфейс в виде сенсорного экрана затем может отобразить результаты анализа образца вместе с именем пациента или другой идентифицирующей информацией.

В другом варианте осуществления пользовательский интерфейс может быть сконфигурирован иным образом, например, с LCD экраном и прокручиванием посредством одной кнопки через меню. В другом варианте осуществления пользовательский интерфейс может просто содержать пусковую кнопку для запуска анализатора. В других вариантах осуществления пользовательский интерфейс от отдельных независимых устройств (таких как смартфон или портативный компьютер) может быть использован для взаимодействия с анализатором.

Вышеописанный анализатор может быть использован различными способами для обработки и анализа образца, помещенного в анализатор. В одном конкретном варианте осуществления, когда механический компонент, предназначенный для взаимодействия с кассетой, указывает, что кассета правильно загружена в анализатор, считыватель идентификационной информации считывает и идентифицирует информацию, связанную с кассетой. Анализатор может быть предназначен для сравнения информации с данными, хранящимися в системе управления, для того, чтобы гарантировать то, что он содержит информацию о калибровке для данного конкретного образца. В случае, если анализатор не имеет правильной информации о калибровке, анализатор может выводить запрос пользователю о загрузке требуемой специфической информации. Анализатор может также быть предназначен для проверки информации о сроке годности, связанной с кассетой, и отменять выполнение анализа, если срок годности истек.

В одном варианте осуществления, когда анализатор определил, что кассета может быть проанализирована, источник потока жидкости, такой как вакуумный трубопровод может быть сконфигурирован для контакта с кассетой с целью обеспечения воздухонепроницаемого уплотнения вокруг вакуумного прохода и входных проходов. В одном варианте осуществления оптическая система может принимать начальные измерения для получения контрольных показаний. Такие контрольные показания могут быть взяты, как при включенных, так и при выключенных источниках света.

Для начала перемещения образца вакуумная система может быть включена, что может быстро изменить давление в одном или нескольких каналах (например, понизить до приблизительно -30 кПа). Данное понижение давления в канале может перемещать образец в канал и через каждую из зон 709A-709D анализа (см. фиг. 10). После достижения образцом конечной зоны 709D анализа образец может продолжать течь в зону 717 локализации жидкости.

В одном конкретном наборе вариантов осуществления микрожидкостной анализатор образцов применяют для измерения уровня iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2 в образце крови. В некоторых вариантах осуществления три, четыре, пять, шесть или больше зон анализа (например, зоны 709A-709D анализа) могут быть использованы для анализа образца. Например, в первой зоне анализа стенки канала могут быть заблокированы блокирующим белком (таким как бычий сывороточный альбумин), так что небольшое количество белков в образце крови присоединяется к стенкам зоны анализа или белки не присоединяются к стенкам зоны анализа (возможно за исключением некоторого неспецифического связывания, которое может вымываться). Данная первая зона анализа может действовать в качестве отрицательного контроля.

Во второй зоне анализа стенки канала могут быть покрыты заранее заданным большим количеством простатического специфического антигена (PSA), чтобы действовать в качестве контроля с высокой концентрацией или положительного контроля. После прохождения образца крови через вторую зону анализа, небольшое количество белков PSA в крови может связываться со стенками канала, или белки не связываются со стенками канала. Детектирующие антитела, конъюгированные золотом, в образце могут быть растворены внутри трубки 722 жидкостного коннектора или могут течь из любого другого подходящего местоположения. Данные антитела могут еще не быть связаны с PSA в образце, и, таким образом, они могут связываться с PSA на стенках канала, чтобы действовать в качестве контроля с высокой концентрацией или положительного контроля.

В третьей зоне анализа стенки канала могут быть покрыты иммобилизованным антителом к iPSA (например, антитело к iPSA), которое может связываться с различными эпитопами на белке PSA, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. При протекании образца крови через третью зону анализа, белки iPSA в образце крови могут связываться с антителом к iPSA до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови.

В четвертой зоне анализа стенки канала могут быть покрыты иммобилизованным антителом к fPSA

(например, антителом к fPSA), которое может связываться с различными эпитопами на белке PSA, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. При протекании образца крови через четвертую зону анализа, белки fPSA в образце крови могут связываться с антителом к fPSA до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови.

В пятой зоне анализа стенки канала могут быть покрыты иммобилизованным антителом к tPSA (например, антителом к tPSA), которое может связываться с различными эпитопами на белке PSA, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. При протекании образца крови через пятую зону анализа, белки tPSA в образце крови могут связываться с антителом к tPSA до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови.

Необязательно, в шестой зоне анализа стенки канала могут быть покрыты иммобилизованным антителом к hK2 (например, антителом к hK2), которое может связываться с различными эпитопами на белке, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. При протекании образца крови через шестую зону анализа, белки hK2 в образце крови могут связываться с антителом к hK2 до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови.

Детектирующее антитело, такое как антитело, меченное золотом, которое представляет собой антитело к PSA и к hK2, может применяться для обнаружения каждого из iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2. Однако в других вариантах осуществления смесь антител, меченных золотом, таких как антитело к hK2, меченное золотом, антитело к PSA, меченное золотом, и/или антитело к iPSA, меченное золотом, может применяться для обнаружения. В некоторых вариантах осуществления детектирующие антитела, конъюгированные золотом, в образце могут быть растворены внутри трубки 722 жидкостного коннектора или могут течь из любого другого подходящего местоположения.

В некоторых случаях измерения из зоны анализа могут быть использованы не только для определения концентрации аналита в образце, но также и для ее контролирования. Например, измерение порогового значения могут быть выполнены на ранней стадии амплификации. Результаты измерений выше этого значения (или ниже этого значения) могут указывать, что концентрация аналита выходит за пределы требуемого диапазона для исследования. Данный метод может быть использован для идентификации, например, имеет ли место сверхдозовый хук-эффект во время анализа, т.е. когда очень высокая концентрация аналита приводит к неестественно низкому показателю.

В других вариантах осуществления может быть предусмотрено различное количество зон анализа, и анализ может необязательно включать больше чем одну зону анализа, которая фактически тестирует образец. Дополнительные зоны анализа могут быть использованы для измерения дополнительных аналитов, так что система может осуществлять несколько исследований одновременно с одним образцом.

В одном конкретном варианте осуществления требуется приблизительно восемь минут для того, чтобы образец крови объемом 10 микролитров прошел через четыре зоны анализа. Начало данного анализа может быть вычислено, когда давление в канале составляет приблизительно -30 кПа. В течение этого времени оптическая система измеряет пропускание света для каждой зоны анализа, и в одном варианте осуществления эти данные могут передаваться на систему управления приблизительно каждые 0,1 с. При помощи контрольных значений эти измерения могут быть преобразованы при помощи следующих формул:

$$\text{Пропускание} = (I - I_d) / (I_r - I_d) \quad (1)$$

где I = интенсивность проходящего света через зону анализа в заданный момент времени;

I_d = интенсивность проходящего света через зону анализа при выключенном источнике света;

I_r = эталонная интенсивность (т.е. интенсивность проходящего света через зону анализа при включенном источнике света или перед началом анализа, когда только воздух присутствует в канале, и

$$\text{Оптическая плотность} = -\log(\text{Пропускание}) \quad (2)$$

Таким образом, при помощи этих формул может быть вычислена оптическая плотность в зоне анализа.

На фиг. 13 представлена блок-схема 900, на которой изображено как система 550 управления (см фиг. 12) может быть функционально связана с несколькими различными компонентами в соответствии с одним вариантом осуществления. Системы управления, описанные в данном документе, могут быть реализованы различными способами, например, со специализированным аппаратным обеспечением или программно-аппаратным обеспечением, при помощи процессора, который запрограммирован при помощи микрокода или программного обеспечения для выполнения вышеуказанных функций, или любой подходящей комбинации вышеупомянутого. Система управления может управлять одной или несколькими операциями одного анализа (например, для биологической, биохимической или химической реакции) или нескольких (отдельных или взаимосвязанных) анализов. Например, система управления может быть расположена в корпусе анализатора и может быть предназначена для связи со считывателем идентификационной информации, пользовательским интерфейсом, источником потока жидкости, оптической системой и/или системой регулирования температуры для анализирования образца в кассете.

В одном варианте осуществления система управления содержит по меньшей мере два процессора, включая процессор обработки данных в реальном времени, который управляет и следит за всеми подсистемами, которые непосредственно взаимодействуют с кассетой. В одном варианте осуществления через

конкретный интервал времени (например, каждую 0,1 с), данный процессор связывается со вторым процессором более высокого уровня, который связывается с пользователем посредством пользовательского интерфейса и/или подсистемы связи (описанной ниже) и направляет работу анализатора (например, определяет, когда начинать анализирование образца и интерпретирование результатов). В одном варианте осуществления связь между этими двумя процессорами осуществляется посредством последовательной шины связи. Следует отметить, что в другом варианте осуществления анализатор может содержать только один процессор, или больше двух процессоров, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

В одном варианте осуществления анализатор способен взаимодействовать с внешними устройствами и может, например, содержать проходы для соединения с одним или несколькими устройствами внешней связи. Внешняя связь может быть осуществлена, например, посредством связи по USB. Например, как показано на фиг. 13, анализатор может выводить результаты анализа образца на USB-принтер 901 или на компьютер 902. Дополнительно поток данных, создаваемый процессором обработки данных в реальном времени, может быть выведен на компьютер или USB флэш-карту 904. В некоторых вариантах осуществления компьютер также может иметь возможность непосредственно управлять анализатором посредством USB соединения. Кроме того, другие типы вариантов связи являются допустимыми, поскольку настоящее изобретение не ограничено в этом отношении. Например, при помощи процессора может быть осуществлена связь посредством технологий Ethernet, Bluetooth и/или WI-FI с анализатором.

Способы, этапы, моделирования, алгоритмы, системы и элементы системы вычисления, описанные в данном документе, могут быть реализованы при помощи системы управления, реализованной при помощи компьютерных средств, например, различных вариантов осуществления систем, реализованных при помощи компьютерных средств, описанных ниже. Способы, этапы, системы и элементы системы, описанные в данном документе, не ограничены в своей реализации относительно любой конкретной компьютерной системы, описанной в данном документе, поскольку могут быть использованы многие другие различные машины.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может быть частью или иметь функциональную связь с анализатором образцов и в некоторых вариантах осуществления предназначена и/или запрограммирована для управления и корректирования рабочих параметров анализатора образцов, а также анализа и вычисления значений, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может отправлять и принимать исходные сигналы для установки и/или управления рабочими параметрами анализатора образцов и, необязательно, другого аппарата системы. В других вариантах осуществления, система, реализованная при помощи компьютерных средств, может быть отделена от и/или удаленно расположена относительно анализатора образцов и может быть предназначена для приема данных от одного или нескольких удаленных анализаторов образцов посредством не прямых и/или портативных средств, таких как посредством портативных электронных устройств хранения данных, таких как магнитные диски, или посредством связи через компьютерную сеть, такую как интернет или локальный интранет.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может содержать несколько известных компонентов и схему, включающие блок обработки (т.е. процессор), запоминающую систему, устройства ввода и вывода и интерфейсы (например, механизм взаимного соединения), а также другие компоненты, такие как транспортная схема (например, одна или несколько шин), подсистема ввода/вывода (I/O) видео и аудио данных, специализированная аппаратура, а также другие компоненты и схема, как подробнее будет описано далее. Кроме того, компьютерная система может быть мультипроцессорной компьютерной системой или может содержать множество компьютеров, соединенных по компьютерной сети.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может содержать процессор, например, доступный в продаже процессор, например, один из серии x86, процессоры Celeron и Pentium, предоставляемые от Intel, подобные устройства от AMD и Cyrix, микропроцессоры серии 680X0, предоставляемые от Motorola, микропроцессор PowerPC от IBM, и процессоры ARM. Доступны и другие процессоры, и компьютерная система не ограничивается конкретным процессором.

Как правило, процессор выполняет программу, называемую оперативной системой, примерами которой являются WindowsNT, Windows95 или 98, Windows 7, Windows 8, UNIX, Linux, DOS, VMS, MacOS и OSX, а также iOS, которая контролирует выполнение других компьютерных программ и обеспечивает диспетчеризацию, наладку, управление ввода/вывода, ведение учета, компиляцию, распределение памяти, управление данными и управление памятью, управление связью и соответствующие службы. Процессор и оперативная система вместе определяют компьютерную платформу, для которой пишут приложения на высокоуровневых языках программирования. Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, не ограничивается какой-либо конкретной компьютерной платформой.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может содержать систему памяти, которая, как правило, содержит машиночитаемый и перезаписываемый постоянный носитель информации, примером которого являются магнитный диск, оптический диск, флэш-память и магнитная лента. Такой носитель информации может извлекаться, например гибкий диск, только для чте-

ния/перезаписываемый CD или флэш-карта, или может быть постоянным, например жесткий диск.

Такой носитель информации хранит сигналы, как правило, в бинарной форме (т.е., форма, выполненная как последовательность единиц и нулей). Диск (например, магнитный или оптический) имеет несколько дорожек, на которых могут храниться такие сигналы, как правило, в бинарной форме, т.е. форме, выполненной как последовательность единиц и нулей. Такие сигналы могут определять программное обеспечение, например, выполняемое микропроцессором приложение, или информацию, обрабатываемую приложением.

Система памяти системы управления, реализованной при помощи компьютерных средств, также может содержать элемент интегрированной схемы памяти, который, как правило, представляет собой непостоянное, оперативное запоминающее устройство, такое как динамическое оперативное запоминающее устройство (DRAM) или статическое запоминающее устройство (SRAM). Как правило, при работе, процессор вызывает считывание программ и данных с постоянного носителя информации в элемент интегрированной схемы памяти, который, как правило, обеспечивает более быстрый доступ процессора к программным командам и данным, чем это делает постоянный носитель информации.

Главным образом, процессор обрабатывает данные в элементе интегрированной схемы памяти в соответствии с программными командами и затем копирует обработанные данные в постоянный носитель информации после завершения обработки. Известно множество механизмов для управления перемещением данных между постоянным носителем информации и элементом интегрированной схемы памяти, и система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, которая реализует способы, этапы, системы и элементы системы, описанная выше в связи с фиг. 13, не ограничивается ими. Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, не ограничивается какой-либо конкретной системой памяти.

По меньшей мере, часть такой системы памяти, описанной выше, может использоваться для хранения одной или нескольких структур данных (например, таблицы соответствия) или уравнений, описанных выше. Например, по меньшей мере, часть постоянного носителя информации может хранить, по меньшей мере, часть базы данных, которая включает одну или несколько из таких структур данных. Такая база данных может быть любой базой данных из баз данных различного типа, например, файловой системой, содержащей одну или несколько структур данных неструктурированного файла, где данные сгруппированы в блоки данных, разделенные разделителями данных, реляционной базой данных, где данные сгруппированы в блоки данных, хранящиеся в таблицах, объектно-ориентированной базой данных, где данные сгруппированы в блоки данных, хранящиеся как объекты, базой данных другого типа или любой их комбинацией.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может содержать подсистему I/O видео и аудио данных. Часть подсистемы, отвечающая за аудио, может содержать аналого-цифровой (A/D) преобразователь, который принимает аналоговую аудио информацию и преобразует ее в цифровую информацию. Цифровая информация может быть сжата при помощи известных систем сжатия для хранения на жестком диске для использования в другое время. Стандартная часть I/O подсистемы, отвечающая за видео, может содержать компрессионное/декомпрессионное устройство видеозображения, множество типов которого известно из уровня техники. Такое компрессионное/декомпрессионное устройство преобразует аналоговую видеoinформацию в сжатую цифровую информацию, и наоборот. Сжатая цифровая информация может храниться на жестком диске для использования в другое время.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может содержать одно или несколько устройств вывода. Пример устройств вывода включает дисплеи (CRT) на электронно-лучевой трубке, жидкокристаллические дисплеи (LCD) и другие устройства вывода видеоданных, принтеры, устройства связи, такие как модем или сетевой интерфейс, устройства памяти, такие как диск или магнитная лента, и устройства вывода аудиоданных, такие как динамик.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, также может содержать одно или несколько устройств ввода. Пример устройств ввода включает клавиатуру, вспомогательную клавиатуру, шаровой манипулятор, мышку, стилус и планшет, устройства связи, такие как описаны выше, и устройства ввода данных, такие как устройства записи аудио и видеоданных и датчики. Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, не ограничивается каким-либо конкретными устройствами ввода или вывода, описанными в данном документе.

Следует понимать, что одна или несколько систем управления, реализованных при помощи компьютерных средств, любого типа может использоваться для реализации различных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Аспекты настоящего изобретения могут быть реализованы при помощи программного обеспечения, аппаратного обеспечения или аппаратно-программного обеспечения или любой их комбинации. Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, может включать особо запрограммированное, специализированное аппаратное обеспечение, например специализированную интегральную микросхему (ASIC). Такое специализированное аппаратное обеспечение может быть предназначено для реализации одного или нескольких способов этапов, симуляций, алгоритмов, систем и элементов систем, описанных выше, как часть системы управления, реализованной при помощи компьютерных средств, описанной выше, или в качестве отдельного компонента.

Система управления, реализованная при помощи компьютерных средств, и ее компоненты могут быть запрограммированы при помощи любого из одного или нескольких подходящих языков программирования вычислительных машин. Такие языки могут включать языки процедурного программирования, например C, Pascal, Fortran и BASIC, объектно-ориентированные языки, например, C++, Java и Eiffel и другие языки, такие как язык скриптов или даже язык ассемблера.

Способы, этапы, симуляции, алгоритмы, системы и элементы системы могут быть реализованы при помощи подходящих языков программирования любого типа, включающих языки процедурного программирования, объектно-ориентированные языки, другие языки и их комбинации, которые могут выполняться такой вычислительной системой. Такие способы, этапы, симуляции, алгоритмы, системы и элементы системы могут быть реализованы в качестве отдельных модулей компьютерной программы, или могут быть реализованы отдельно, как отдельные компьютерные программы. Такие модули и программы могут выполняться на различных компьютерах.

Такие способы, этапы, симуляции, алгоритмы, системы и элементы системы, как по отдельности, так и в комбинации, могут быть реализованы как программный продукт, практически осуществленный как машиночитаемые сигналы на машиночитаемом носителе, например, постоянный носитель информации, элемент интегрированной схемы памяти или их комбинация. Для каждого такого способа, этапа, симуляции, алгоритма, системы или элемента системы такой программный продукт может содержать машиночитаемые сигналы, практически осуществленные на машиночитаемом носителе, который определяет команды, например, как часть одной или нескольких программ, которые в результате выполнения компьютером дают компьютеру команду на осуществление способа, этапа, симуляции, алгоритма, системы или элемента системы.

Следует понимать, что различные варианты осуществления могут быть выполнены при помощи одной или нескольких особенностей, описанных выше. Вышеуказанные аспекты и особенности могут использоваться в любой подходящей комбинации, поскольку настоящее изобретение этим не ограничивается. Также следует понимать, что графические материалы изображают различные компоненты и особенности, которые могут включаться в различные варианты осуществления. Для простоты некоторые графические материалы могут отображать более чем одну необязательную особенность или компонент. Тем не менее, настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными в графических материалах. Следует понимать, что изобретение охватывает варианты осуществления, которые могут включать только часть компонентов, изображенных на любой из фигур в графических материалах, и/или также может охватывать варианты осуществления, комбинирующие компоненты, изображенные на нескольких различных фигурах в графических материалах.

Другие предпочтительные варианты осуществления

Следует понимать, что способы по настоящему изобретению могут включаться в форме различных вариантов осуществления, лишь немногие из которых описаны в данном документе. Специалисту в данной области станет понятно, что существуют другие варианты осуществления, которые не отступают от объема настоящего изобретения. Таким образом, описанные варианты осуществления являются иллюстративными и не должны трактоваться как ограничивающие.

Примеры

Пример 1. Исследования

Всего при помощи статистической модели было проведено семь отдельных исследований. Исследования включают всего 7647 мужчин с увеличенным PSA и 2270 - с раком, при этом пять исследований составляют внешнюю валидизацию. Кроме того, исследования были систематически спланированы для охвата широкого диапазона клинических сценариев. Возможно наиболее важным является то, что одно из исследований включает принцип естественного течения болезни. Поскольку результат биопсии является суррогатной конечной точкой - где важно не то, что у мужчины есть рак предстательной железы, а то, существует ли риск, что рак предстательной железы будет угрожать его здоровью - оптимальное исследование заключается в заборе крови у пациентов, затем их оставляют на несколько лет без дальнейшего скрининга для определения результатов рака предстательной железы. Нам достаточно повезло с возможностью проведения такого исследования [Vickers, A.J., et al., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(2): p. 255-61].

Диета Мальме и когортное исследование рака являются частью исследования большого популяционного масштаба для определения диетических факторов риска смерти от рака, у 11063 мужчин, живущих в городе Мальме, Швеция, и рожденных между 1923 и 1945 годами, в 1991-1996 были взяты образцы крови с добавлением EDTA для предотвращения коагуляции крови. Установление результата осуществлялось посредством системы регистрации онкологических больных Швеции. Значения маркера были получены из находящихся в архиве образцов крови, проанализированных в 2008 году, которые прежде были утверждены как получение точных измерений калликреина из заготовленной крови [Ulmert, D., et al., *Clin. Chem.*, 2006. 52(2): p. 235-9]. Уровень PSA, получаемого при тестировании, был очень низкий, при этом почти все случаи были выявлены клинически. В связи с этим исследование придерживалось "естественного хода болезни" рака предстательной железы у мужчин с увеличенным PSA. Из 792 мужчин, у которых PSA составил 3 нг/мл на исходный уровень, у 474 впоследствии был выявлен рак пред-

стательной железы, при среднем периоде наблюдения в 11 лет. Прогностическое установление статистической модели панели четырех калликреинов было значительно выше, чем PSA для прогнозирования как любой формы рака, так и форм рака на поздней стадии (стадия T3 или T4, или метастатический), именно эти формы рака наиболее вероятно являются фатальными для жизни. Как было установлено в ранних исследованиях, приблизительно 50% мужчин имеют риск рака предстательной железы из модели менее чем 20%. Мы рассчитали, что только 13 мужчин из 1000 с увеличенным PSA будут иметь риск < 20% из модели, при этом рак был выявлен в течение пяти лет; только 1 мужчина будет иметь рак, который при диагностике будет иметь позднюю стадию.

Когортное исследование Мальме демонстрирует несколько важных особенностей нашей прогностической модели. Во-первых, оно составляет внешнюю валидизацию. Во-вторых, оно показывает, что модель прогнозирует рак, выявленный клинически, который по определению не представляет собой гипердиагностику. В-третьих, исследование предлагает, что случаи рака, пропущенные моделью, считаются гипердиагностикой: данные из наших исследований биопсии указывают, что панель классифицирует 60 мужчин из 1000, у которых есть выявляемый биопсией рак, как имеющих низкий риск; данные когортного исследования Мальме предлагают, что менее чем 1 из 4 из них станет клинически выражен после 5 лет наблюдения. В-четвертых, оно демонстрирует, что модель является сильно прогностической для агрессивных форм рака, которые с большой вероятностью укорачивают жизнь человека. Наконец, данные указывают, что клиническое использование модели не приводит к существенному вреду в плане несвоевременной диагностики, поскольку только 1 мужчина из 1000 будет иметь низкий риск рака предстательной железы согласно модели, но впоследствии будет выявлен рак на поздней стадии. Общие сведения о наших исследованиях по нашей модели даны в табл. 2.

В целом, наши предварительные исследования можно обобщить следующим образом:

1. В крови множество форм калликреина - общий PSA, свободный PSA, интактный PSA и hK2 - можно прогнозировать результат биопсии предстательной железы у мужчин с увеличенным общим PSA.
2. Модель статистического прогнозирования на основе четырех калликреинов была выполнена при помощи одного обучающего множества.
3. Это интегрирует информацию от новых маркеров с клиническими исследованиями с целью получения прогнозируемой возможности рака.
4. В целом, панель была применена к более чем 7500 мужчинам с выявлением приблизительно 2250 случаев рака при осуществлении пяти отдельных исследований, составляющих внешнюю валидизацию.
5. Модель имеет высокий уровень распознавания рака предстательной железы с более высоким AUC, чем статистическая модель на основе только стандартного прогностического фактора (общий PSA, возраст и пальцевое ректальное исследование).
6. Использование четырех-калликреиновой статистической прогностической модели для определения необходимости биопсии предстательной железы в соответствии с анализом решения улучшает клинический результат по сравнению с альтернативными стратегиями, такими как осуществление биопсии у всех мужчин.
7. Модель имела ценность в диапазоне различных клинических условий: с и без предварительного скрининга; с и без предварительной биопсии; с и без клинического обследования перед направлением на биопсию.

Таблица 2. Общий обзор исследований

Когорта	Описание	Размер образца	Увеличение AUC: модель четырех калликреинов в сравнении с PSA	Увеличение AUC: модель четырех калликреинов плюс модель DRE в сравнении с PSA + DRE
Гетерборг цикл 1	Нескринированные мужчины	740	Любая степень рака: 0,832 в сравнении с 0,680 Высокая степень: 0,870 в сравнении с 0,816	Любая степень рака: 0,836 в сравнении с 0,724 Высокая степень: 0,903 в сравнении с 0,868
Гетерборг последующие циклы	Мужчины с предварительно тестированным PSA	1241	Любая степень рака: 0,674 в сравнении с 0,564 Высокая степень: 0,819 в сравнении с 0,658	Любая степень рака: 0,697 в сравнении с 0,622 Высокая степень: 0,828 в сравнении с 0,717
Роттердам цикл 1	Нескринированные мужчины	2186	Любая степень рака: 0,764 в сравнении с 0,637 Высокая степень: 0,825 в сравнении с 0,776	Любая степень рака: 0,776 в сравнении с 0,695 Высокая степень: 0,837 в сравнении с 0,806
Роттердам последующие циклы	Мужчины с предварительно тестированным PSA	1501	Любая степень рака: 0,713 в сравнении с 0,557 Высокая степень: 0,793 в сравнении с 0,699	Любая степень рака: 0,711 в сравнении с 0,585 Высокая степень: 0,798 в сравнении с 0,709
Роттердам предварительно полученный отрицательный результат биопсии	Постоянно увеличенный PSA после получения отрицательного результата биопсии	925	Не оценивался	Любая степень рака: 0,681 в сравнении с 0,584
Тарн	Клиническое обследование до проведения биопсии	262	Не оценивался	Любая степень рака: 0,782 в сравнении с 0,628 Высокая степень: 0,870 в сравнении с 0,767
Мальмс	Длительное наблюдение без биопсии или скрининга	792	Любая степень рака: 0,751 в сравнении с 0,654 Рак на поздней стадии*: 0,824 в сравнении с 0,716	Не оценивался

*T3/T4 или метастатический при диагностике

8. Применение модели к находящейся в архиве крови у мужчин, которые в течение длительного времени обходились без скрининга, показало, что у мужчин с увеличенным PSA, но с низким риском от статистической модели, было весьма маловероятно развитие агрессивных форм рака в течение последующих 5-10 лет. И наоборот, клинически выявленные агрессивные формы рака были обычными у мужчин, у которых был высокий риск по модели.

Наглядная модель, используемая в этом примере:

Возраст: ввод возраста в количестве лет

tPSA: ввод общего PSA в нг/мл

fPSA: ввод свободного PSA в нг/мл

iPSA: ввод интактного PSA в нг/мл

hK2: ввод hK2 в нг/мл

Если tPSA \geq 25, тогда используем:

$$L = 0,0733628 \times \text{tPSA} - 1,377984$$

$$\text{риск рака предстательной железы} = \exp(L) / [1 + \exp(L)]$$

Если tPSA < 25, тогда используем одно из двух уравнений, приведенных ниже, одно включает клиническую информацию, а другое - нет:

Переменные кубического сплайна определяются следующим образом:

Сплайн1_tPSA равен

$$-(162 - 4,4503) / (162 - 3) \times (\text{tPSA} - 3)^3 + \max(\text{tPSA} - 4,4503 \ 0)^3$$

Сплайн2_tPSA равен

$$-(162 - 6,4406) / (162 - 3) \times (tPSA - 3)^3 + \max(tPSA - 6,4406 \ 0)^3$$

Если fPSA < 11,8, тогда Сплайн1_fPSA равен

$$-(11,8 - 0,84) / (11,8 - 0,25) \times (fPSA - 0,25)^3 + \max(fPSA - 0,84 \ 0)^3$$

Если fPSA > 11,8, тогда Сплайн1_fPSA равен

$$(11,8 - 0,84) \times (0,84 - 0,25) \times (11,8 + 0,84 + 0,25 - 3 \times fPSA)$$

Если fPSA < 11,8, тогда Сплайн2_fPSA равен

$$-(11,8 - 1,29) / (11,8 - 0,25) \times (fPSA - 0,25)^3 + \max(fPSA - 1,29 \ 0)^3$$

Если fPSA > 11,8, тогда Сплайн2_fPSA равен

$$(11,8 - 1,29) \times (1,29 - 0,25) \times (11,8 + 1,29 + 0,25 - 3 \times fPSA)$$

Для лабораторной модели:

Определим следующее:

$$x1 = 0,0846726 \times tPSA + -,0211959 \times \text{Сплайн1_tPSA} + ,0092731 \times \text{Сплайн2_tPSA}$$

$$x2 = -,3,717517 \times fPSA - 0,6000171 \times \text{Сплайн1_fPSA} + 0,275367 \times \text{Сплайн2_fPSA}$$

$$x3 = 3,968052 \times iPSA$$

$$x4 = 4,508231 \times hK2$$

Тогда:

$$L = -,735529 + 0,0172287 \times \text{Возраст} + x1 + x2 + x3 + x4$$

$$\text{риск рака предстательной железы} = \exp(L) / [1 + \exp(L)]$$

Это дает риск рака предстательной железы при отсутствии любой клинической информации. Мы считаем, что, если этот риск высокий, врачи просят пациента пройти клиническое обследование и пальцевое ректальное исследование. Следующая модель затем проводится дважды, где DRE кодируется как 0 или 1, чтобы получить риски в зависимости от того, является ли DRE нормальным или ненормальным соответственно.

Определим следующее:

$$x1 = 0,0637121 \times tPSA - 0,0199247 \times \text{Сплайн1_PSA} + 0,0087081 \times \text{Сплайн2_tPSA}$$

$$x2 = -,3,460508 \times fPSA - 0,4361686 \times \text{Сплайн1_fPSA} + 0,1801519 \times \text{Сплайн2_fPSA}$$

$$x3 = 4,014925 \times iPSA$$

$$x4 = 3,523849 \times hK2$$

Затем риск, если DRE положительный, представляет собой:

$$L = -,3,73544 + 0,9661025 + 0,0070077 \times \text{Возраст} + x1 + x2 + x3 + x4$$

Для отрицательного DRE:

$$L = -,3,73544 + 0,0070077 \times \text{Возраст} + x1 + x2 + x3 + x4$$

Определим риск как:

$$\text{риск рака предстательной железы} = \exp(L) / [1 + \exp(L)]$$

Для повторной калибровки:

Повторная калибровка может использоваться для мужчин с предварительно полученным отрицательным результатом биопсии, однако повторная калибровка может использоваться в других ситуациях, когда частота событий существенно отличается от наблюдаемой частоты событий у (ранее не скринированной) роттердамской когорты (29%).

Определим следующее:

$$\text{шансы_рак} = \text{Pr(рак)} / (1 - \text{Pr(рак)})$$

$$\text{шансы_прогноз} = \text{спрогнозированный риск рака} / (1 - \text{спрогнозированный риск рака})$$

Тогда:

$$\text{байесов_фактор} = \text{шансы_рак} / \text{шансы_прогноз}$$

$$y_adj = y + \log(\text{байесов фактор})$$

$$\text{повторно калиброванный риск рака предстательной железы} = \exp(y_adj) / [1 + \exp(y_adj)]$$

Пример 2 (предсказывающий).

Это предсказывающий пример, описывающий использование кассеты и анализатора для осуществления исследования для обнаружения iPSA, fPSA, tPSA и hK2 в образце нанесением серебра на частицы золота путем химического осаждения, которые связаны с образцом. Фиг. 14 содержит схематическое изображение микрожидкостной системы 1500 кассеты, используемой в этом примере. Кассета имела подобную форму кассете 520, показанной на фиг. 7.

Микрожидкостная система содержит зоны 1510A-1510F анализа, зону 1512 локализации отходов и выход 1514. Зоны анализа содержат микрожидкостный канал глубиной 50 мкм и шириной 120 мкм, с

общей длиной 175 мм. Микрожидкостная система также содержит микрожидкостный канал 1516 и ответвления 1518 и 1520 канала (с входами 1519 и 1521, соответственно). Ответвления 1518 и 1520 канала были глубиной 350 мкм и шириной 500 мкм. Канал 1516 был образован из подканалов 1515, которые были глубиной 350 мкм и шириной 500 мкм, расположенных на перемежающихся сторонах кассеты, соединенных сквозными отверстиями 1517 с диаметром приблизительно 500 мкм. Хотя на фиг. 14 показано, что реагенты хранятся на одной стороне кассеты, в других вариантах осуществления реагенты хранятся на обеих сторонах кассеты. Канал 1516 имеет общую длину 390 мм, а ответвления 1518 и 1520, каждое, имеет длину 360 мм. Перед герметизацией каналов, иммобилизованные антитела к PSA и hK2 крепились к поверхностям микрожидкостной системы в сегментах зон 1510 и 1511 анализа, как подробнее будет описано ниже.

Перед первым использованием в микрожидкостную систему загружают жидкие реагенты, которые хранятся в кассете. Серия из 7 промывочных пробок 1523-1529 (либо вода, либо буфер, приблизительно по 2 микролитра каждый) загружена при помощи пипетки в подканалы 1515 канала 1516 через сквозные отверстия. Каждая из промывочных пробок отделена воздушными пробками. Текучая среда 1528, содержащая раствор серебряной соли, загружена через проход 1519 в канал ответвления посредством пипетки. Текучая среда 1530, содержащая восстанавливающий раствор, загружена в канал 1520 ответвления через проход 1521. Каждая из показанных жидкостей отделена от других жидкостей посредством воздушных пробок. Проходы 1514, 1519, 1521, 1536, 1539 и 1540 запечатываются при помощи изоляционной ленты, которая легко может удаляться или прокалываться. В связи с этим, жидкости перед первым использованием хранятся в микрожидкостной системе.

При первом использовании проходы 1514, 1519, 1521, 1536, 1539 и 1540 распечатываются пользователем посредством сдирания ленты, закрывающей отверстия проходов. Трубка 1544, содержащая лиофилизированные антитела к PSA и hK2, меченные коллоидным золотом, и к которым добавляется 10 микролитров образца крови (1522), присоединяется к проходам 1539 и 1540. Трубка является частью жидкостного коннектора, имеющего форму и конфигурацию, показанную на фиг. 7. Это создает жидкостное соединение между зоной 1510 анализа и каналом 1516, которые наоборот до первого использования отсоединены и не имеют сообщения по текущей среде друг с другом.

Кассета, содержащая микрожидкостную систему 1500, вставлена в отверстие анализатора. Корпус анализатора содержит рычажок, расположенный в корпусе, который предназначен для зацепления с криволинейной поверхностью на кассете. Рычажок проходит, по меньшей мере частично, в отверстие в корпусе так, что когда кассета вставляется в отверстие, рычажок выталкивается из отверстия во второе положение, позволяя кассете входить в отверстие. После зацепления рычажка с внутренней частью криволинейной поверхности кассеты, кассета устанавливается и удерживается в корпусе анализатора, и смещение пружины предотвращает выскальзывание кассеты из анализатора. Анализатор определяет вставку кассеты посредством датчика положения.

Считыватель идентификационной информации (считыватель RFID), расположенный в корпусе анализатора, используется для считывания метки RFID на кассете, которая включает много идентификационной информации. Анализатор использует этот идентификатор для сопоставления со всевозможной информацией (например, информацию о калибровке, срок годности кассеты, подтверждение того, что кассета является новой, и тип анализа/исследования, осуществляемый в кассете), хранящейся в анализаторе. Пользователю предлагается ввести информацию о пациенте (у которого был взят образец) в анализатор при помощи сенсорного экрана. После проверки пользователем информации о кассете, система управления начинает анализ.

Система управления содержит запрограммированные команды для осуществления анализа. Чтобы начать анализ, сигнал посылается на электронное устройство, управляющее вакуумной системой, которая является частью анализатора и используется для обеспечения потока жидкости. Трубопровод с уплотнительными кольцами прижимается к поверхности кассеты посредством соленоида. Один проход на трубопроводе уплотнен (посредством уплотнительного кольца) с проходом 1536 микрожидкостной системы кассеты. Этот проход на трубопроводе посредством трубки соединяется с простым соленоидным клапаном, который открывается в атмосферу. Отдельный вакуумный проход на трубопроводе уплотнен (посредством уплотнительного кольца) с проходом 1514 микрожидкостной системы кассеты. К проходу 1514 применяется вакуум, величиной приблизительно -30 кПа. В процессе анализа канал, содержащий зону 1510 анализа, расположенный между проходами 1540 и 1514, имеет по существу постоянное ненулевое падение давления, величиной приблизительно -30 кПа. Образец 1522 течет в направлении стрелки 538 в каждой зоне 1510А-1510Н анализа. При прохождении текучей среды через зоны анализа белки PSA и hK2 в образце 1522 улавливаются антителами к PSA и hK2, иммобилизованные на стенках зоны анализа, как будет подробнее описано ниже. Для прохождения образца через зоны анализа требуется 7-8 мин, после чего оставшийся образец улавливается в зоне 1512 локализации отходов.

Начало анализа также включает отправку системой управления сигнала на оптические детекторы, которые расположены рядом с каждой из зон 1510 анализа, для начала обнаружения. Каждый из детекторов, связанный с зонами анализа, записывает прохождение света через каналы зон анализа. После пропускания образца каждой из зон анализа образуются пики. Пики (и впадины), измеряемые детекторами,

являются сигналами (или преобразованными в сигналы), которые посылаются в систему управления, которая сравнивает измеренные сигналы с исходными сигналами, или значениями, предварительно запрограммированными в систему управления. Система управления содержит набор предварительно запрограммированных команд для обеспечения обратной связи с микрожидкостной системой, по меньшей мере, частично на основе сравнения сигналов/значений.

В первой зоне 1510-A анализа устройства 1500 по фиг. 14 стенки канала этой зоны анализа были заблокированы блокирующим белком (бычий сывороточный альбумин) перед первым использованием (например, перед запечатыванием устройства). Немного или никаких белков в образце крови прикрепляется к стенкам зоны 1510-A анализа (за исключением, возможно, некоторого неспецифического связывания, которое может вымываться). Эта первая зона анализа действует в качестве отрицательного контроля.

Во второй зоне 1510-B анализа стенки канала этой зоны анализа покрываются заранее заданным большим количеством простатического специфического антигена (PSA) перед первым использованием (например, перед запечатыванием устройства), чтобы действовать в качестве положительного контроля или контроля с высокой концентрацией. После прохождения образца крови через вторую зону 1510-B анализа немного или никаких белков PSA в крови связывается со стенками канала. Сигнальные антитела, конъюгированные золотом, в образце могут еще не быть связаны с PSA в образце, и, таким образом, они могут связываться с PSA на стенках канала, чтобы действовать в качестве положительного контроля или контроля с высокой концентрацией.

В третьей зоне 1510-C анализа стенки канала этой зоны анализа покрыты иммобилизованным антителом, антителом к iPSA, которое связывается с различными эпитопами на белок iPSA, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. Перед первым использованием на стенки наносят покрытие (например, перед запечатыванием устройства). При прохождении образца крови через четвертую зону анализа во время использования, белки iPSA в образце крови связываются с антителом к iPSA до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови. Поскольку образец, который включает iPSA, также включает антитела к iPSA, меченные золотом, соединенные с iPSA, то iPSA, уловленный на стенках зоны анализа, образует сэндвич-иммунокомплекс.

В четвертой зоне 1510-D анализа стенки канала этой зоны анализа покрыты иммобилизованным антителом, антителом к fPSA, которое связывается с различными эпитопами на белок fPSA, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. Перед первым использованием на стенки наносят покрытие (например, перед запечатыванием устройства). При прохождении образца крови через четвертую зону анализа во время использования белки fPSA в образце крови связываются с антителом к fPSA до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови. Поскольку образец, который включает fPSA, также включает антитела к fPSA, меченные золотом, соединенные с fPSA, то fPSA, уловленный на стенках зоны анализа, образует сэндвич-иммунокомплекс.

В пятой зоне 1510-E анализа стенки канала этой зоны анализа покрыты иммобилизованным антителом, антителом к tPSA, которое связывается с различными эпитопами на белок tPSA, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. Перед первым использованием на стенки наносят покрытие (например, перед запечатыванием устройства). При прохождении образца крови через пятую зону анализа во время использования белки tPSA в образце крови связываются с антителом к tPSA до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови. Поскольку образец, который включает tPSA, также включает антитела к tPSA, меченные золотом, соединенные с tPSA, то tPSA, уловленный на стенках зоны анализа, образует сэндвич-иммунокомплекс.

Хотя могут использоваться антитела к iPSA, fPSA и tPSA, меченные золотом, в других вариантах осуществления для определения могут использоваться антитела к PSA, меченные золотом, которые связываются с любым белком PSA.

Первая, вторая, третья, четвертая и пятая зоны анализа образуются на одном слое подложки. Шестая (1510-F), седьмая (1510-G) и восьмая (1510-H) зоны анализа образуются на отдельном слое (1511) подложки.

В шестой зоне 1510-F анализа стенки канала этой зоны анализа покрыты иммобилизованным антителом, антителом к hK2, которое связывается с различными эпитопами на белок hK2, в отличие от сигнального антитела, конъюгированного золотом. Перед первым использованием на стенки наносят покрытие (например, перед запечатыванием устройства). При прохождении образца крови через шестую зону анализа во время использования, белки hK2 в образце крови связываются с антителом к hK2 до некоторой степени пропорционально концентрации этих белков в крови. Поскольку образец, который включает hK2, также включает антитела к hK2, меченные золотом, соединенные с hK2, то hK2, уловленный на стенках зоны анализа, образует сэндвич-иммунокомплекс.

Седьмая зона анализа 1510-G может использоваться как отрицательный контроль, как было описано выше для зоны 1510-A анализа. Восьмая зона 1510-H анализа может использоваться в качестве положительного контроля или контроля с высокой концентрацией, как было описано выше для зоны 1510-B анализа.

Необязательно девятая зона анализа (не показана) может использоваться для контроля с низкой концентрацией. В таком варианте осуществления стенки канала этой зоны анализа могут покрываться с

заранее заданным низким количеством PSA перед первым использованием (например, перед запечатыванием устройства), чтобы действовать в качестве контроля с низкой концентрацией. После протекания образца крови через эту зону анализа немного или никаких белков PSA в этом образце связывается со стенкой канала. Сигнальные антитела, конъюгированные золотом, в образце могут связываться с PSA на стенках канала, чтобы действовать как контроль с низкой концентрацией.

Промывочные жидкости 1523-1529 проводят образец через зоны 1510 анализа в направлении к области 1512 локализации отходов в направлении по стрелке 1538. После прохождения промывочных жидкостей через зоны анализа они вымывают оставшиеся не связанные компоненты образца. Каждая промывочная пробка очищает каналы зон анализа, обеспечивая еще более полную очистку. Последняя промывочная жидкость 1529 (вода) вымывает соли, которые могут реагировать с серебряными солями (например, хлорид, фосфат, азид).

Как показано на графике, изображенном на фиг. 15, во время протекания промывочных жидкостей через зоны анализа каждый из детекторов, связанных с зонами анализа, измеряет группу 1620 пиков и впадин. Впадины соответствуют промывочным пробкам (которые представляют собой прозрачные жидкости и таким образом обеспечивают максимальное прохождение света). Пики между каждой пробкой представляют воздух между каждой пробкой прозрачной жидкости. Поскольку исследование включает 7 промывочных пробок, на графике 1600 представлены 7 впадин и 7 пиков. Первая впадина 1622 по существу не такая глубокая, как другие впадины 1624, поскольку первая промывочная пробка зачастую улавливает клетки крови, оставшиеся в канале и, следовательно, не совсем чистая.

Последний пик воздуха 1628 значительно больше, чем предыдущие пики, поскольку за ним не следуют промывочные пробки. После обнаружения детектором длины этого воздушного пика, один или несколько сигналов посылаются в систему управления, которая сравнивает продолжительность времени этого пика с заранее заданным исходным сигналом или исходным значением, имеющим конкретную продолжительность. Если продолжительность времени измеряемого пика достаточно длинная по сравнению с исходным сигналом, система управления посылает сигнал на электронное устройство, управляющее впускным клапаном 1536, чтобы активировать клапан и начать смешивание жидкостей 1528 и 1530. (Следует отметить, что сигнал пика воздуха 1628 может объединяться с сигналом, указывающим 1) интенсивность пика; 2) где этот пик расположен как функция времени и/или 3) один или несколько сигналов, указывающих, что серия пиков 1620 определенной интенсивности уже прошла. Таким образом, система управления различает пики воздуха 1628 от других пиков с продолжительной длительностью, например, пик 1610 от образца, например, используя группу сигналов).

Снова обращаясь к фиг. 14, чтобы начать смешивание, соленоид, присоединенный трубопроводом к входному проходу 1536, закрыт. Поскольку вакуумный прибор остается включен, и никакой воздух не может проходить через впускной клапан 1536, воздух проходит в устройство через проходы 1519 и 1521 (которые открыты). Это выталкивает две жидкости 1528 и 1530 в два канала хранения вверх по потоку от впускного клапана 1536, чтобы по существу одновременно перемещать их в направлении выхода 1514. Эти реагенты смешиваются на пересечении каналов для образования амплификационного реагента (реакционно-способного раствора серебра), имеющего вязкость приблизительно 1×10^{-3} Па·с. Отношение объемов жидкостей 1528 и 1530 составляет приблизительно 1:1. Амплификационный реагент проходит через канал хранения, расположенный ниже по потоку, посредством трубки 1544 через зоны 1510 анализа и затем в область 1512 локализации отходов. После заданного количества времени (12 секунд), анализатор повторно открывает впускной клапан 1536, так что воздух проходит через впускной клапан 1536 (вместо входных проходов). Это оставляет некоторое количество реагента в каналах 1518 и 1520 хранения, расположенных выше по потоку, на устройстве. Это также приводит к образованию одной пробки смешанного амплификационного реагента. 12-секундное закрытие входного клапана приводит к образованию амплификационной пробки приблизительно в 50 мкл. (Вместо простой регулировки времени, другой способ активирования повторного открытия входного клапана заключается в обнаружении амплификационного реагента после его первого попадания в зоны анализа).

Поскольку смешанный амплификационный реагент стабилен только в течение нескольких минут (обычно, менее 10 мин), смешивание осуществляется менее чем за минуту до использования в зоне 1510 анализа. Амплификационный реагент представляет собой прозрачную жидкость, так что при ее попадании в зоны анализа, оптическая плотность имеет наименьшее значение. После прохождения амплификационным реагентом зон анализа, серебро наносится на улавливаемые частицы золота, чтобы увеличить размер коллоидов для амплификации сигнала. (Как было указано выше, частицы золота могут быть представлены в зонах анализа контроля с низкой концентрацией и контроля с высокой концентрацией и в тех случаях, когда PSA и hK2 присутствуют в образце, в тестовой зоне анализа). Серебро затем может наноситься поверх уже нанесенного серебра, оставляя все больше серебра нанесенным в зонах анализа. Наконец нанесенное серебро уменьшает прохождение света через зоны анализа. Уменьшение проходящего света пропорционально количеству нанесенного серебра и может зависеть от количества коллоидов золота, уловленных на стенках канала. В зоне анализа, где серебро не нанесено (например, отрицательный контроль или тестовая область, где образец не содержит белок-мишень), не будет (или будет минимальное) увеличение в оптической плотности. В зоне анализа со значительным нанесением серебра, кру-

тизна и предельный уровень диаграммы увеличения оптической плотности будет выше. Анализатор следит за диаграммой этой оптической плотности во время амплификации в тестовой области для определения концентрации аналита в образце. В одной версии теста, диаграмма отслеживается в течение первых трех минут амплификации. Оптическая плотность в каждой из зон анализа как функция времени записана и отображена как кривые 1640-1647 на фиг. 14. Эти кривые соответствуют сигналам, которые создаются в зонах анализа. После трех минут амплификации, анализатор останавливает тест. Оптические измерения более не записываются, а трубопровод отсоединяется от устройства.

Из кривых определяются значения (например, концентрации) маркеров крови (например, iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2) при помощи компьютера (например, в анализаторе). Значения отправляются в процессор (который имеет электронную связь с анализатором), который запрограммирован, чтобы оценивать регрессионную логистическую модель (например, как описано в данном документе), по меньшей мере, частично на основе полученных значений для определения возможности риска рака предстательной железы у пациента, указания расчетного объема предстательной железы и/или указания вероятности того, что биопсия рака предстательной железы у пациента будет положительной.

Результат теста отображается на экране анализатора и выводится на принтере, компьютере или другом выводном устройстве, выбранном пользователем. Пользователь может удалить устройство из анализатора и выбрасывать его. Образец и все реагенты, используемые в исследовании, остаются в устройстве. Анализатор готов для следующего теста.

Этот предсказывающий пример показывает, что анализ образца, содержащего iPSA, fPSA, tPSA и/или hK2, может осуществляться в одной микрожидкостной системе при помощи анализатора, который управляет потоком жидкости в кассете, и посредством обратной связи от одного или нескольких измеренных сигналов, чтобы модулировать поток жидкости. Этот предсказывающий пример также показывает, что результаты от такого анализа могут использоваться для определения возможности риска рака предстательной железы у пациента, указания расчетного объема предстательной железы и/или указания вероятности того, что биопсия рака предстательной железы у пациента будет положительной.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержащая

средство анализа, содержащее одного или нескольких партнеров по связыванию, иммобилизованных в части твердой фазы, при этом одного или нескольких партнеров по связыванию выбирают из группы, состоящей из партнеров по связыванию, которые связывают общий простатический специфический антиген (tPSA), партнеров по связыванию, которые связывают свободный простатический специфический антиген (fPSA), партнеров по связыванию, которые связывают интактный простатический специфический антиген (iPSA), и партнеров по связыванию, которые связывают калликреин 2 (hK2) человека;

по меньшей мере, одно устройство детектирования, при этом, по меньшей мере, одно устройство детектирования выполнено с возможностью детектирования наличия аналита в образце из средства анализа, при этом аналит выбран из группы, состоящей из tPSA, fPSA, iPSA и hK2; и

компьютер, выполнен с возможностью:

оценки регрессионной логистической модели, на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, для определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, при этом несколько переменных содержат возраст и, по меньшей мере, две переменные, значения которых включены в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, при этом указанные, по меньшей мере, две переменные выбирают из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA;

суммирования значений для масштабированных переменных с целью получения вероятности события, связанного с раком предстательной железы; и

вывода показания вероятности события, связанного с раком предстательной железы.

2. Система по п.1, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, две переменные содержат fPSA и tPSA и в которой компьютер дополнительно выполнен с возможностью:

определения первого сплайна для fPSA;

вычисления первого значения fPSA путем оценки первого сплайна для fPSA с использованием значения для fPSA, включенного в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования;

определения первого сплайна для tPSA; и

вычисления первого значения tPSA путем оценки первого сплайна для tPSA с использованием значения для tPSA, включенного в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования;

при этом значения для масштабированных переменных включают вычисленное первое значение fPSA, масштабированное значением первого коэффициента, и вычисленное первое значение tPSA, масштабированное значением второго коэффициента.

3. Система по п.2, отличающаяся тем, что компьютер дополнительно выполнен с возможностью:

определения второго сплайна для fPSA;

вычисления второго значения fPSA путем оценки второго сплайна для fPSA с использованием значения для fPSA, включенного в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования;

определения второго сплайна для tPSA; и

вычисления второго значения tPSA путем оценки второго сплайна для tPSA с использованием значения для tPSA, включенного в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования,

при этом значения для масштабированных переменных включают вычисленное второе значение fPSA, масштабированное значением третьего коэффициента, и вычисленное второе значение tPSA, масштабированное значением четвертого коэффициента.

4. Система по п.3, отличающаяся тем, что каждый сплайн из первого сплайна для fPSA, второго сплайна для fPSA, первого сплайна для tPSA и второго сплайна для tPSA является кубическим сплайном.

5. Система по п.1, отличающаяся тем, что суммирование значений для масштабированных переменных с целью получения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержит:

оценку регрессионной логистической модели для получения логита; и

определение вероятности события, связанного с раком предстательной железы, на основании, по меньшей мере частично, логита.

6. Система по п.1, отличающаяся тем, что информация, полученная, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, содержит информацию для iPSA, tPSA и hK2, и отличающаяся тем, что несколько переменных содержат возраст, fPSA, iPSA, tPSA и hK2.

7. Система по п.1, отличающаяся тем, что вывод показания вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержит вывод показания вероятности того, что биопсия рака предстательной железы будет положительной.

8. Система по п.1, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, одно устройство детектирования использует методы оптического или люминесцентного детектирования, выбранные из группы, состоящей из прохождения света, поглощения света, рассеивания света, отражения света, визуальных методов, фотолюминесценции, флуоресценции, хемилюминесценции, биолюминесценции и электрохемилюминесценции.

9. Система по п.1, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, одно устройство детектирования выполнено с возможностью детектирования хемилюминесценции или флуоресценции, при этом хемилюминесценция или флуоресценция обозначают аналит, связанный с партнером по связыванию аналита.

10. Система по п.1, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, одно устройство детектирования выполнено с возможностью детектирования изменения светового сигнала в зависимости от времени.

11. Система по п.1, отличающаяся тем, что образец является цельной кровью, сывороткой или плазмой.

12. Система по п.1, отличающаяся тем, что средство анализа содержит микрожидкостный канал, включающий, по меньшей мере, один вход и один выход.

13. Система по п.1, отличающаяся тем, что один или несколько партнеров по связыванию содержат первого партнера по связыванию и второго партнера по связыванию, при этом первый партнер по связыванию и второй партнер по связыванию различны.

14. Система по п.13, отличающаяся тем, что первый партнер по связыванию выполнен с возможностью связывания конкретно первого из fPSA, iPSA и tPSA.

15. Система по п.14, отличающаяся тем, что второй партнер по связыванию выполнен с возможностью связывания конкретно второго из fPSA, iPSA и tPSA.

16. Система по п.15, отличающаяся тем, что один или несколько партнеров по связыванию дополнительно содержат третьего партнера по связыванию, который выполнен с возможностью связывания конкретно hK2.

17. Система по п.1, отличающаяся тем, что показание вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержит интерпретируемую шкалу, которая может быть использована для принятия решения о проведении биопсии пациента.

18. Система по п.1, отличающаяся тем, что показание вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержит определение положительной биопсии для рака высокой степени злокачественности или рака низкой степени злокачественности.

19. Способ определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержащий:

детектирование устройством детектирования наличия аналита в образце из средства анализа системы исследований средства анализа, содержащего одного или нескольких партнеров по связыванию, им-

мобилизованных в части твердой фазы, при этом одного или нескольких партнеров по связыванию выбирают из группы, состоящей из партнеров по связыванию, которые связывают общий простатический специфический антиген (tPSA), партнеров по связыванию, которые связывают свободный простатический специфический антиген (fPSA), партнеров по связыванию, которые связывают интактный простатический специфический антиген (iPSA), и партнеров по связыванию, которые связывают калликреин 2 (hK2) человека, при этом анализ выбирают из группы, состоящей из tPSA, fPSA, iPSA и hK2;

оценку регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, для определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование, по меньшей мере, одним компьютерным процессором каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, при этом несколько переменных содержат возраст и, по меньшей мере, две переменные, которые включены в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, при этом указанные, по меньшей мере, две переменные выбирают из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA;

суммирование, по меньшей мере, одним компьютерным процессором значений для масштабированных переменных с целью получения вероятности события, связанного с раком предстательной железы; и

вывод показания вероятности события, связанного с раком предстательной железы.

20. Система определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, содержащая:

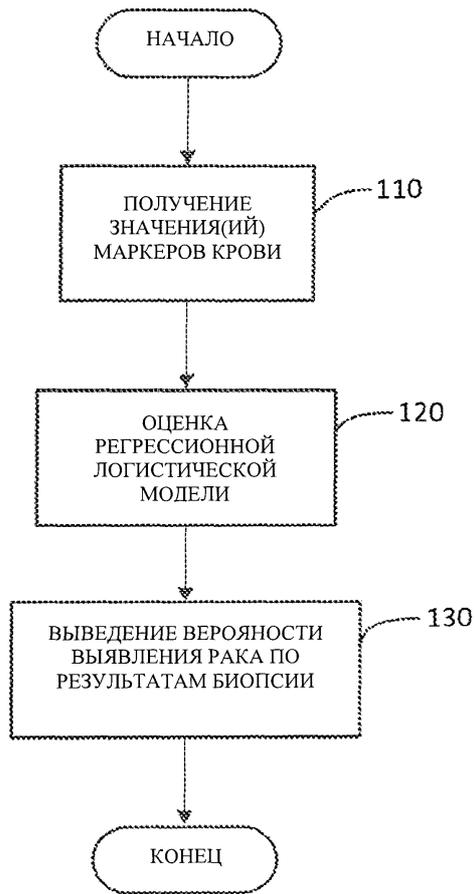
по меньшей мере, одно устройство детектирования, выполненное с возможностью детектирования наличия анализа в образце из средства анализа, по меньшей мере, одного устройства детектирования, при этом средство анализа содержит одного или нескольких партнеров по связыванию, иммобилизованных в части твердой фазы, при этом одного или нескольких партнеров по связыванию выбирают из группы, состоящей из партнеров по связыванию, которые связывают общий простатический специфический антиген (tPSA), партнеров по связыванию, которые связывают свободный простатический специфический антиген (fPSA), партнеров по связыванию, которые связывают интактный простатический специфический антиген (iPSA), и партнеров по связыванию, которые связывают калликреин 2 (hK2) человека, при этом анализ выбирают из группы, состоящей из tPSA, fPSA, iPSA и hK2; и

постоянный машиночитаемый носитель данных, содержащий множество команд, которые при исполнении компьютером обеспечивают выполнение способа, при этом способ включает:

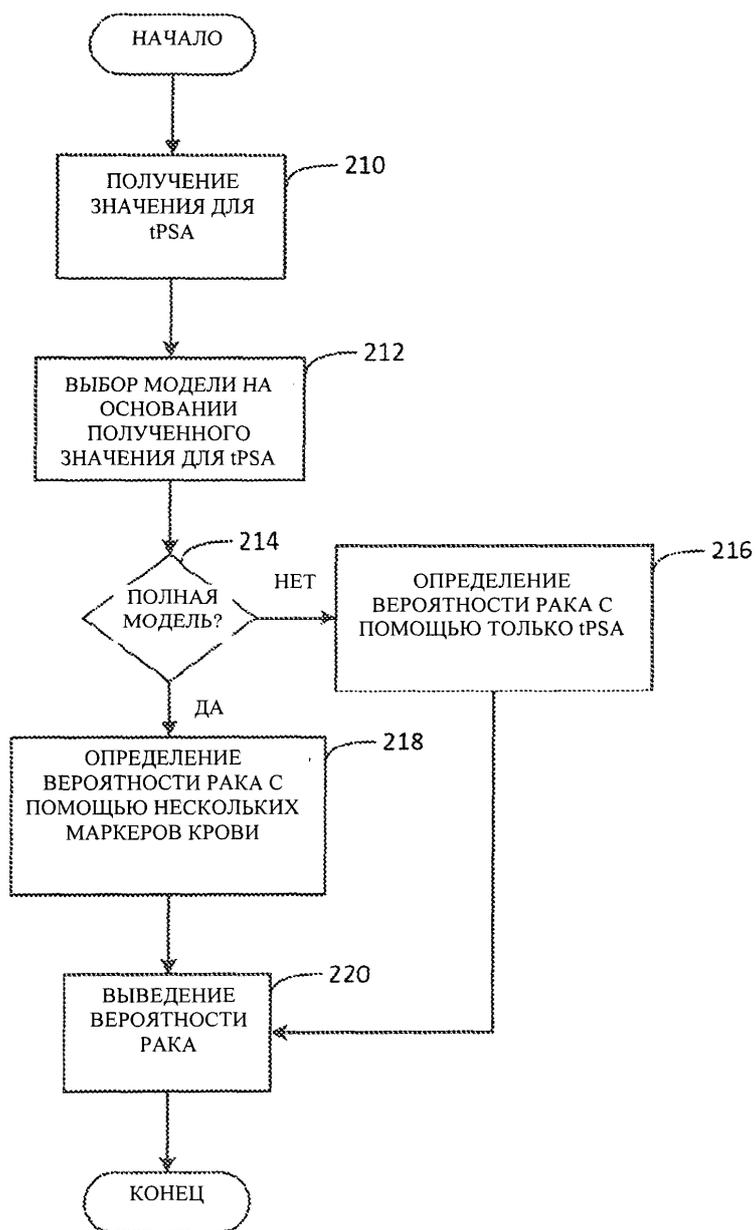
оценку регрессионной логистической модели на основании, по меньшей мере частично, информации, полученной, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, для определения вероятности события, связанного с раком предстательной железы, при этом оценка регрессионной логистической модели включает масштабирование каждой из нескольких переменных посредством различных значений коэффициентов с целью получения масштабированных переменных, при этом несколько переменных содержат возраст и, по меньшей мере, две переменные, которые включены в информацию, полученную, по меньшей мере, от одного устройства детектирования, при этом указанные, по меньшей мере, две переменные выбирают из группы, состоящей из fPSA, iPSA и tPSA;

суммирование значений для масштабированных переменных с целью получения вероятности события, связанного с раком предстательной железы; и

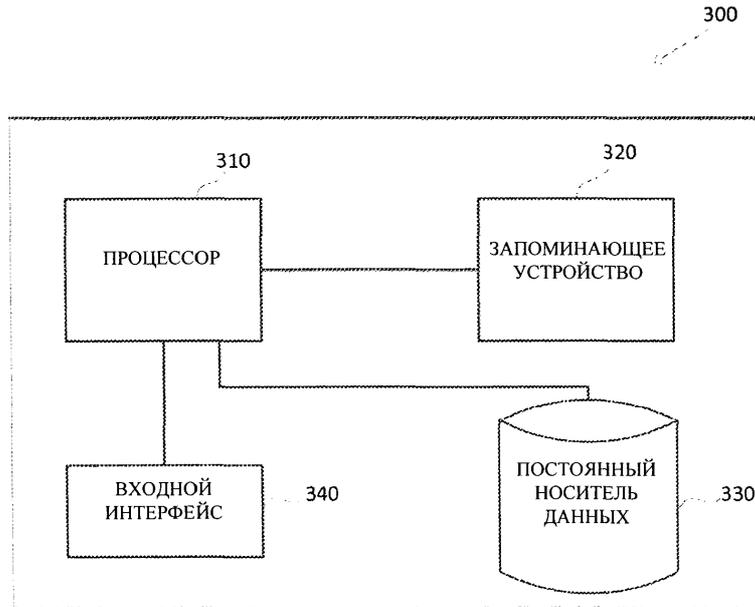
вывод показания вероятности события, связанного с раком предстательной железы.



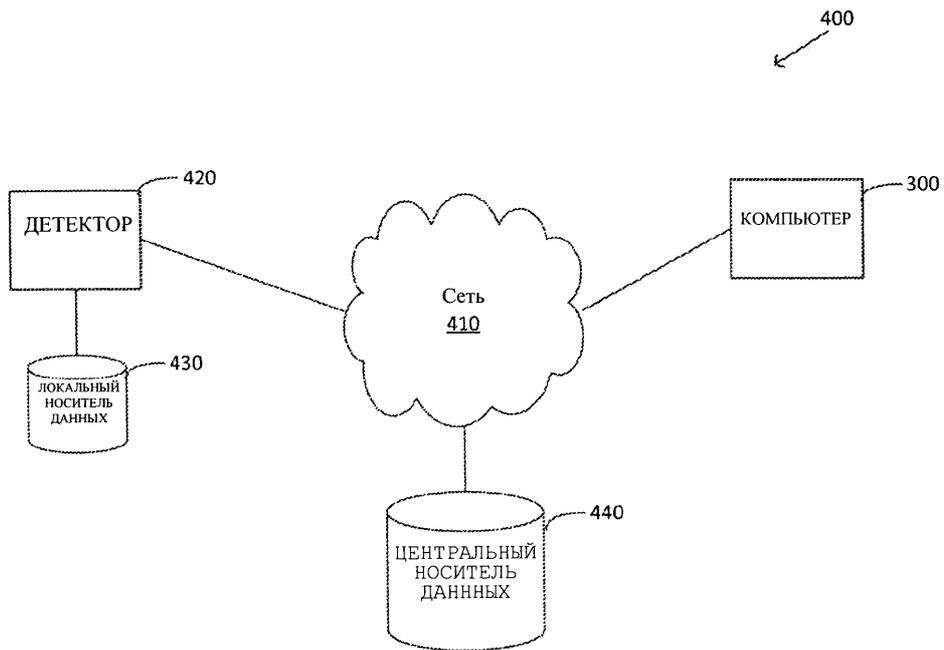
Фиг. 1



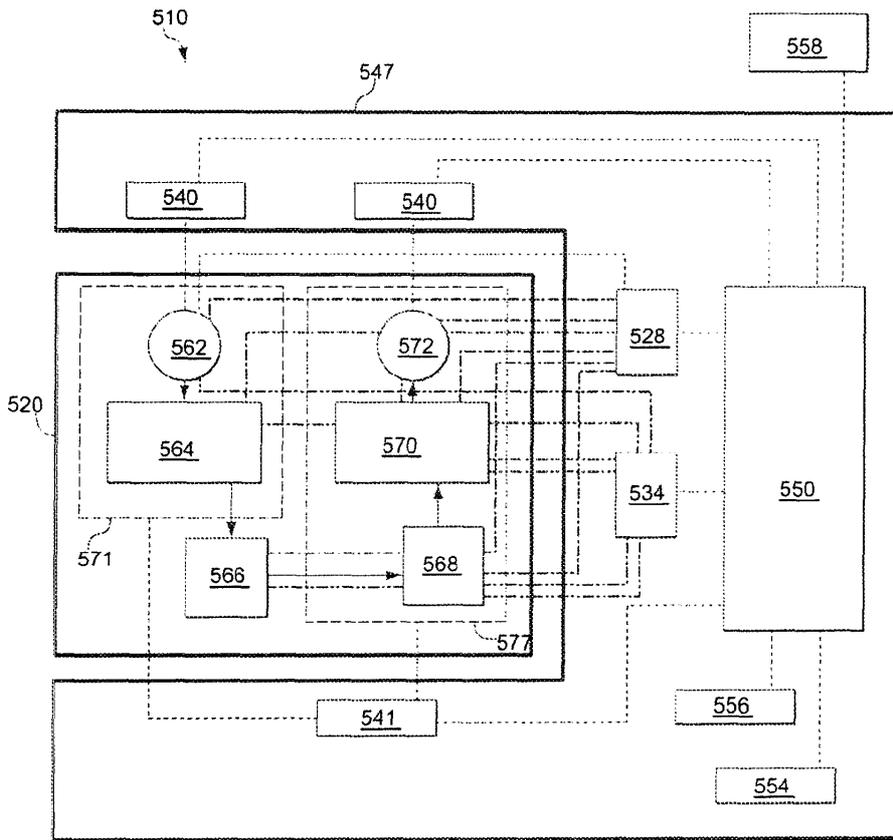
Фиг. 2



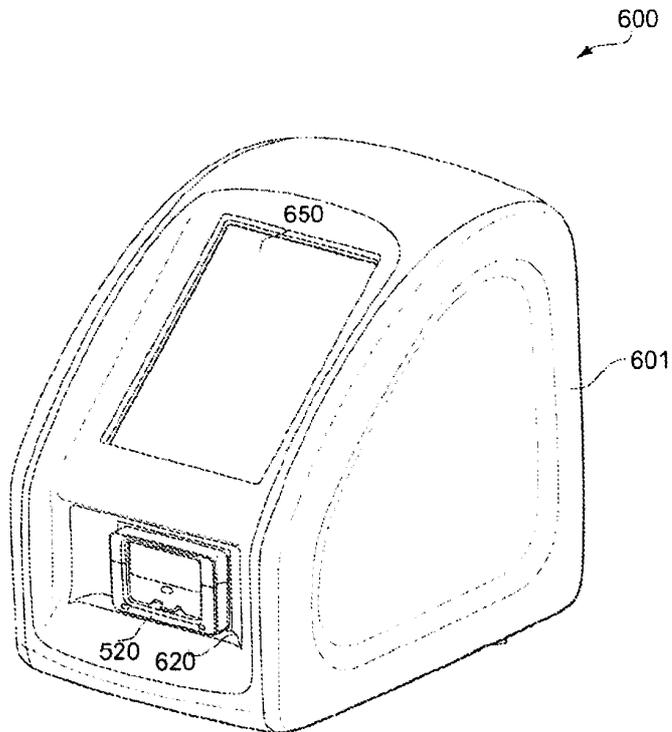
Фиг. 3



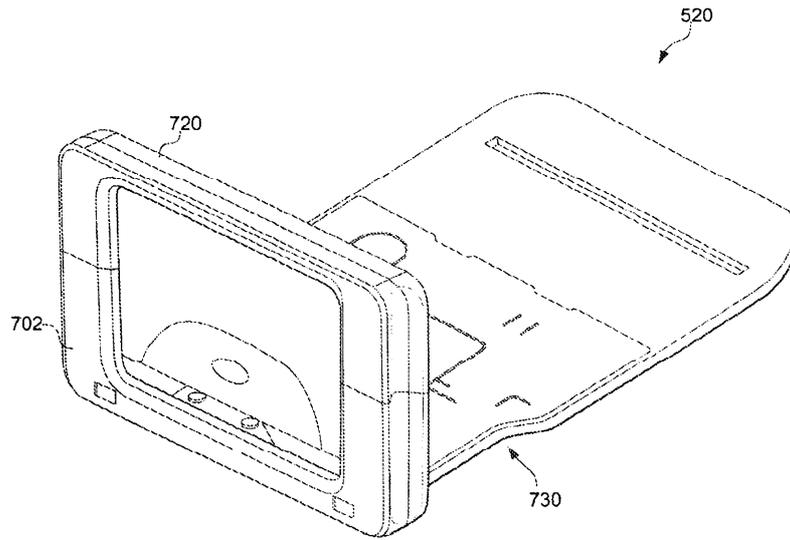
Фиг. 4



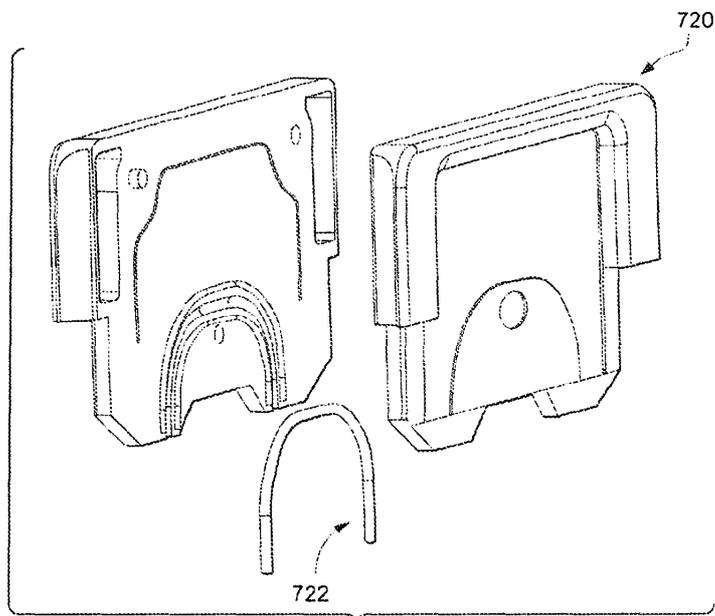
Фиг. 5



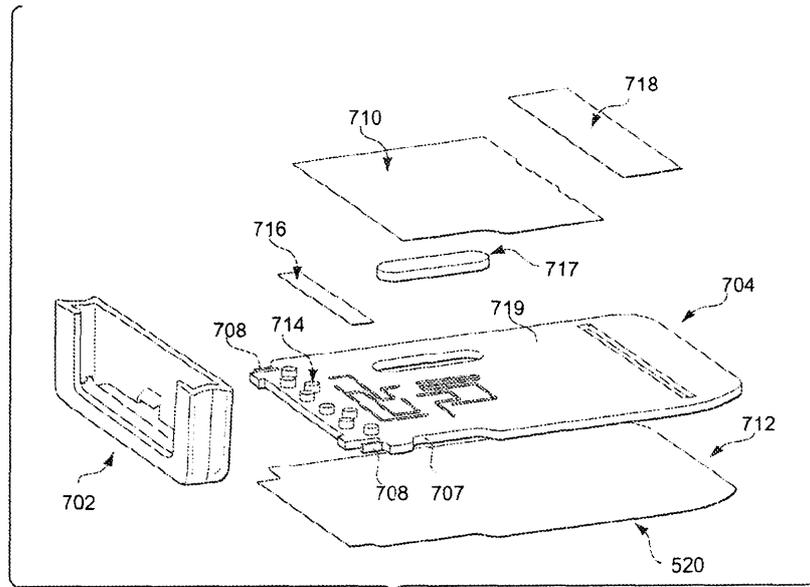
Фиг. 6



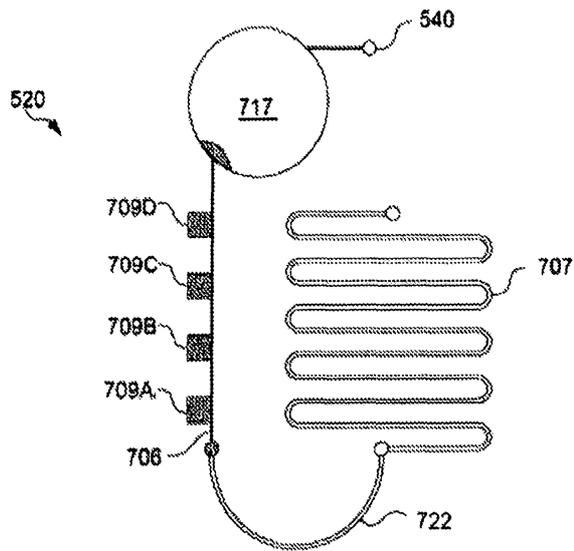
Фиг. 7



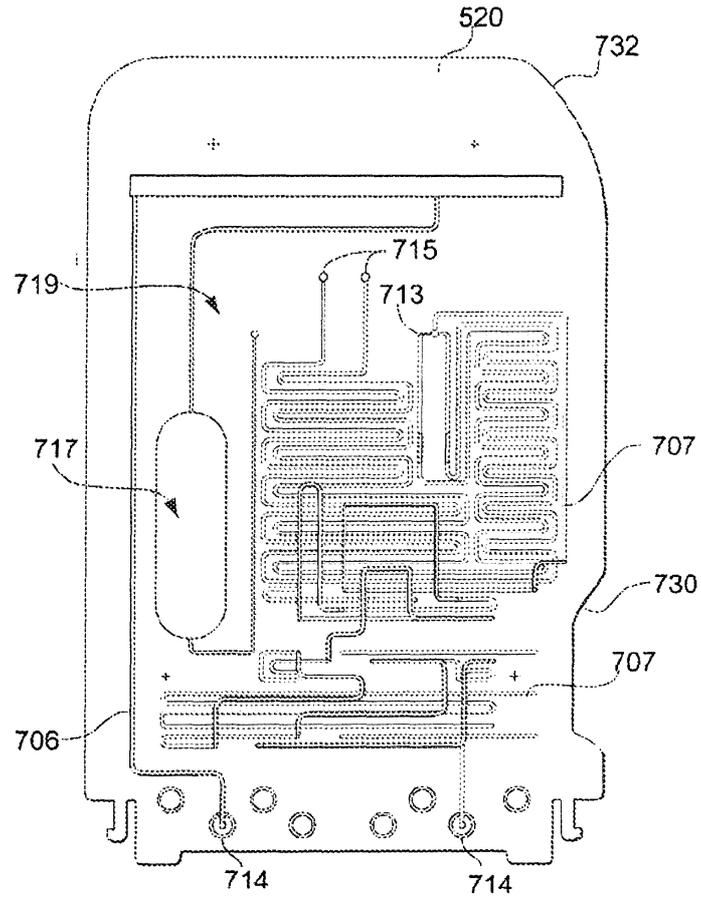
Фиг. 8



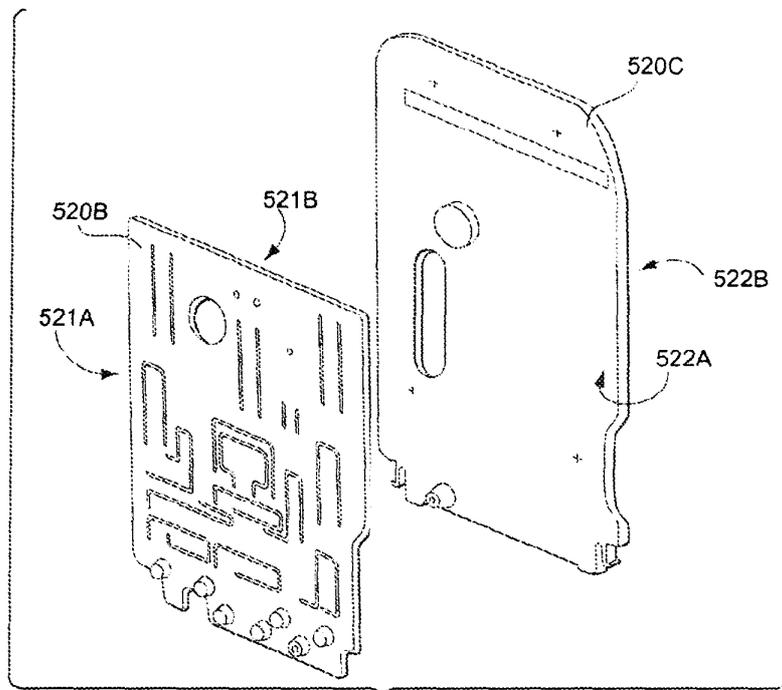
Фиг. 9



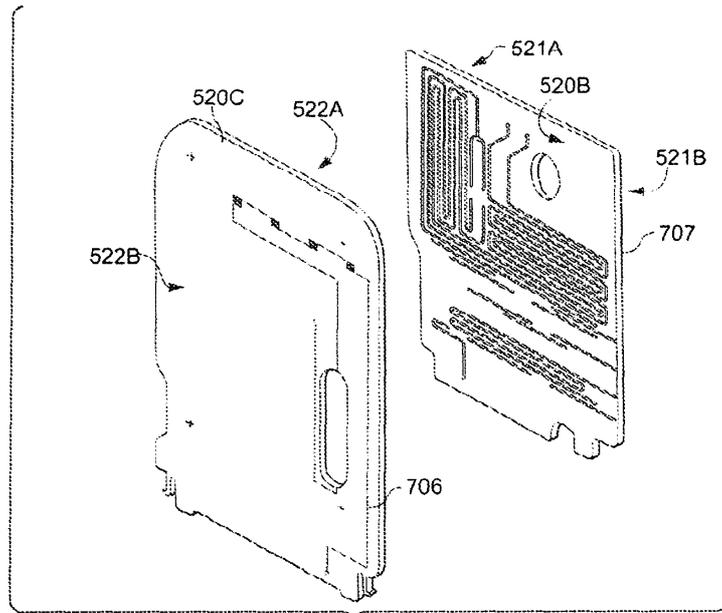
Фиг. 10



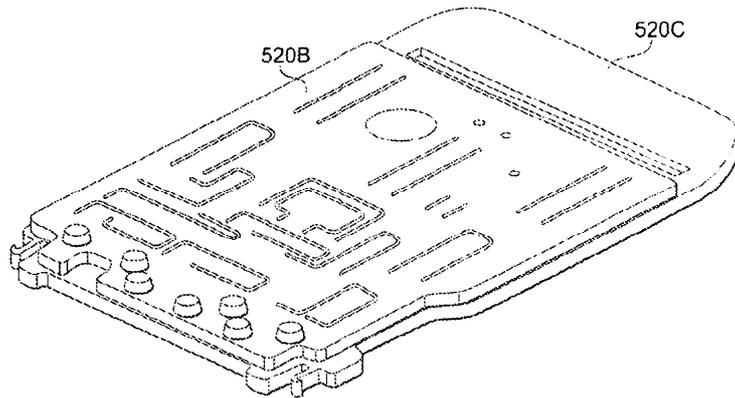
Фиг. 11А



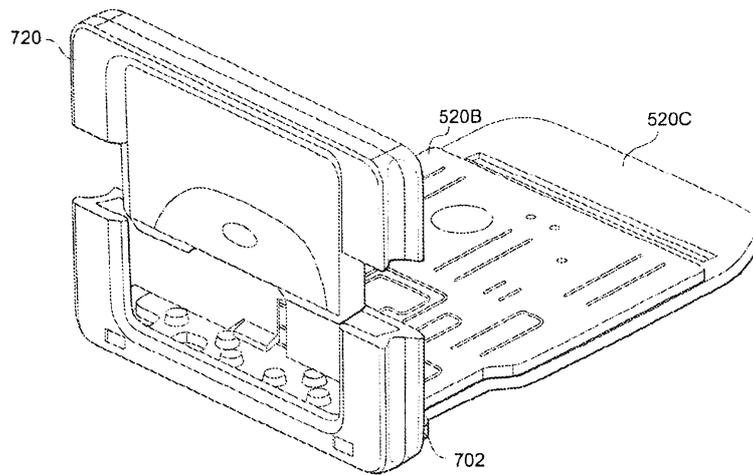
Фиг. 11В



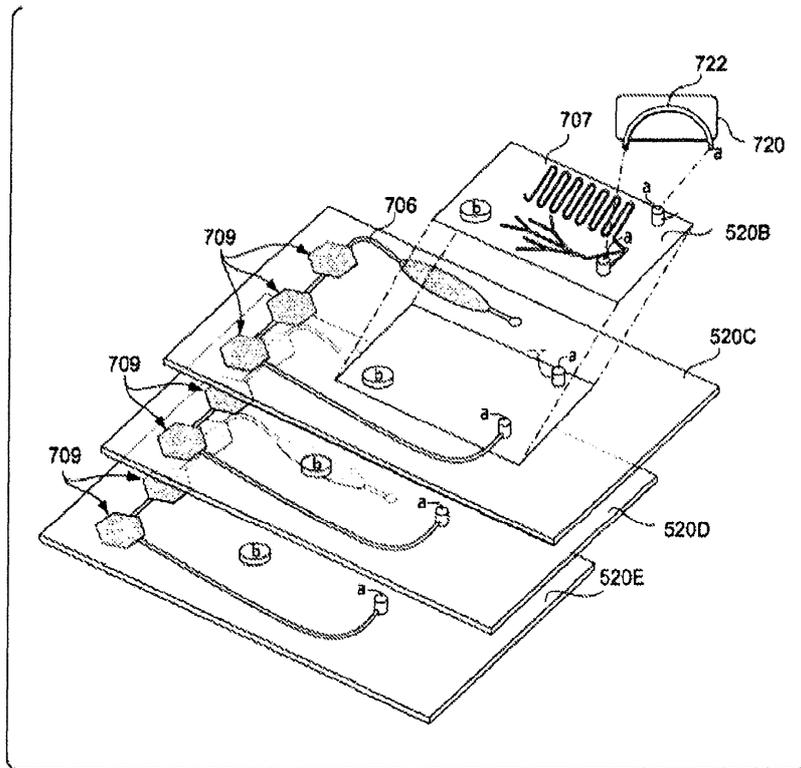
Фиг. 11С



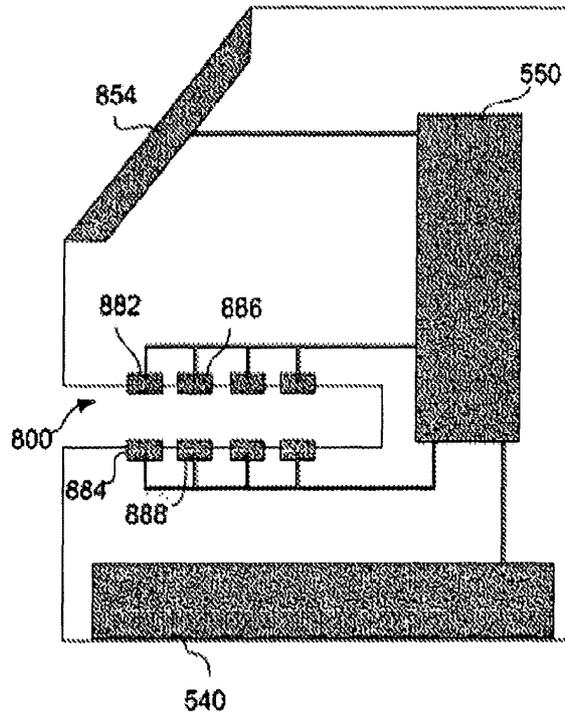
Фиг. 11D



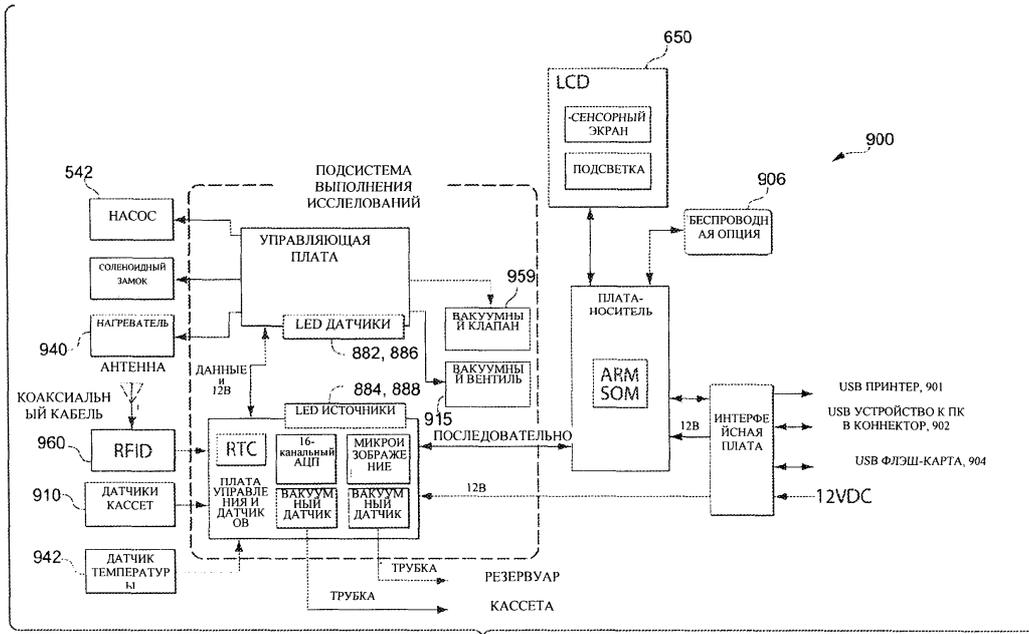
Фиг. 11Е



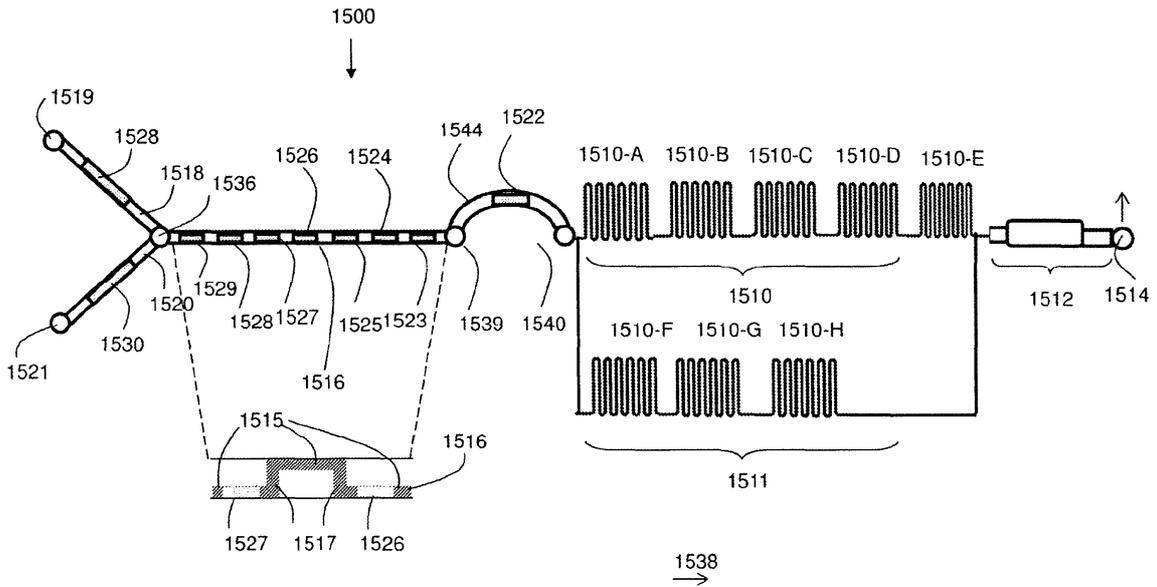
Фиг. 11F



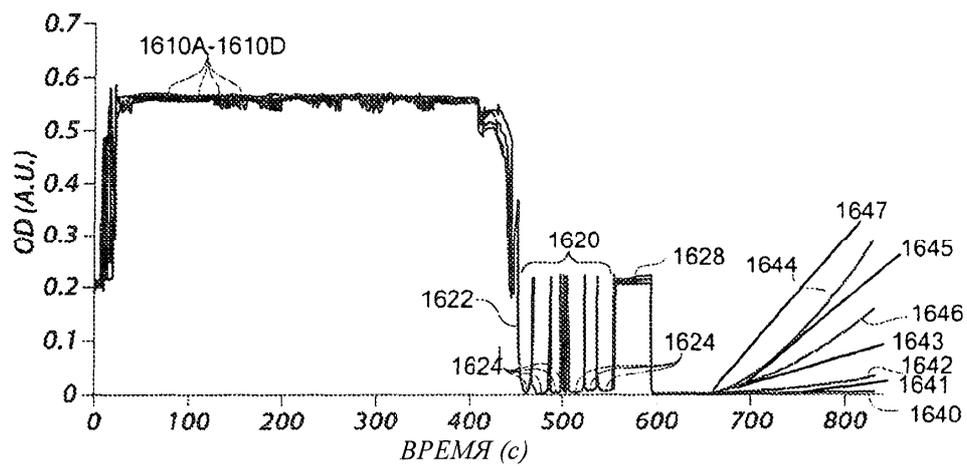
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2