

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038479**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.09.03**

(51) Int. Cl. **B01L 3/00** (2006.01)  
**G01N 35/08** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201791300**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.12.11**

---

(54) **УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА ПРОБЫ И СПОСОБ ЭКСПЛУАТАЦИИ  
УКАЗАННОГО УСТРОЙСТВА**

---

(31) **62/091,187; 62/131,357**

(32) **2014.12.12; 2015.03.11**

(33) **US**

(43) **2017.11.30**

(86) **PCT/US2015/065187**

(87) **WO 2016/094766 2016.06.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ОПКОУ ДАЙАГНОСТИКС, ЛЛК (US)**

(72) Изобретатель:  
**Диркс Мэтью, Тейлор Джейсон,  
Линдер Винсент (US)**

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

(56) **WO-A1-2013154946  
US-B2-8202492  
US-A1-20060257991  
US-B2-8591829  
WO-A1-0114865**

---

(57) Предусмотрены флюидные устройства и способы, включающие в себя инкубацию и/или смешивание компонентов анализа. В некоторых вариантах осуществления может быть выполнен биологический и/или химический анализ во флюидном устройстве. Флюидное устройство может быть выполнено с возможностью обеспечивать контролируруемую инкубацию и/или смешение двух или более компонентов анализа. В некоторых таких вариантах осуществления флюидное устройство может содержать канал инкубации, имеющий относительно большой размер поперечного сечения, сообщающийся по текучей среде с каналом обнаружения. Канал инкубации может обеспечить адекватное смешивание и/или инкубацию двух или более компонентов анализа перед анализом данных анализа. В некоторых вариантах осуществления канал обнаружения используют для обеспечения обратной связи по степени инкубации и/или смешивания. На основании обратной связи один или несколько компонентов флюидной системы регулируют для обеспечения необходимой степени смешивания и/или инкубации. В некоторых вариантах осуществления контролируемая инкубация и/или смешение компонентов анализа в канале инкубации, как описано здесь, может обеспечить улучшенные характеристики анализа.

---

**B1**

**038479**

**038479**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящие варианты осуществления в целом относятся к способам истечения текучих сред во флюидных устройствах и более конкретно к способам, которые содержат инкубацию и/или смешивание текучих сред.

### **Уровень техники**

Манипулирование текучими средами играет важную роль в таких областях, как химия, микробиология и биохимия. Эти текучие среды могут включать в себя жидкости или газы и могут быть реагентами, растворителями, реактивами или растворами для промывки для химических или биологических процессов. Хотя различные флюидные (например, микрофлюидные) способы и устройства, такие как микрофлюидные анализы, могут обеспечивать недорогие, точные и достоверные аналитические платформы, манипулирование текучими средами, такими как смесь нескольких текучих сред, ввод пробы, ввод реагентов, хранение реагентов, разделение флюидов, сбор отходов, извлечение текучих сред для внекристального анализа и перенос текучих сред с одного кристалла на другой - могут увеличить стоимость и уровень сложности. Соответственно, были бы полезны преимущества в этой области, которые могли бы снизить затраты, упростить способ использования и/или улучшить способ манипуляции текучими средами в микрофлюидных системах.

### **Сущность изобретения**

Представлены способы истечения текучих сред во флюидных устройствах и связанных с ними компонентах, устройствах и системах. Предмет этой заявки включает в себя в некоторых случаях взаимосвязанные способы, альтернативные решения конкретной технической задачи и/или множество различных способов применений текучих сред и устройств.

В одном наборе вариантов осуществления предлагаются способы. В некоторых вариантах осуществления способ содержит ввод пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник и соединение пробоотборника с впускным отверстием изделия для пробы, в котором изделие содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации. Способ включает в себя истечение при первой скорости потока по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации, истечение по меньшей мере части пробы в часть, но не в весь, канала обнаружения и уменьшение скорости потока пробы до второй скорости потока, в котором вторая скорость потока меньше, чем первая скорость потока и/или равна нулю. Способ также включает в себя модуляцию скорости потока пробы до третьей скорости потока, которая больше или меньше второй скорости потока, и истечение пробы через оставшиеся части канала обнаружения.

В другом варианте осуществления способ содержит истечение при первой скорости потока по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации; истечение по меньшей мере части пробы в часть, но не в весь, канала обнаружения, обнаружение по меньшей мере части пробы в канале обнаружения; уменьшение скорости потока пробы до второй скорости потока, в котором вторая скорость потока меньше первой скорости потока и/или равна нулю; модуляцию скорости потока пробы, в котором третья скорость потока может быть больше или меньше, чем первая или вторая скорость потока; и истечение пробы через оставшиеся части канала обнаружения.

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя ввод пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник и соединение пробоотборника с впускным отверстием изделия пробы, в котором изделие содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации. Способ может дополнительно содержать истечение при первой скорости потока по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации; истечение по меньшей мере части пробы в часть, но не во весь, канала обнаружения, обнаружение по меньшей мере части пробы в канале обнаружения; уменьшение скорости потока пробы до второй скорости потока, в котором вторая скорость потока меньше первой скорости потока и/или равна нулю; и истечение пробы через оставшиеся части канала обнаружения.

В другом варианте осуществления способ содержит ввод пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник и соединение пробоотборника с впускным отверстием изделия для пробы, в котором изделие содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержат канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации. Способ может дополнительно содержать контактирование жидкости с реагентом, осажденным на поверхности пробоотборника или поверхности изделия, и удаление по меньшей мере части реагента с поверхности таким образом, чтобы реагент растворился или находился во взвешенном состоянии в жидкости; смешивание компонента пробы с реагентом по меньшей мере в части жидкости в канале инкубации; и истечение жидкости, содержащей компонент пробы и реагент, по меньшей мере через часть канала обнаружения.

В одном варианте осуществления способ содержит ввод пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник и соединение пробоотборника с впускным отверстием изделия для пробы, в котором изделие содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержат канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации. В таких случаях канал инкубации имеет ширину по меньшей мере около 100 мкм и менее или равную около 2 мм, высоту по меньшей мере около 50 мкм и менее или равную около 2 мм, и объем по меньшей мере 5 мкл. Канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере около 50 мкм и меньше или равную около 300 мкм, и высоту по меньшей мере около 10 мкм и меньше или равную около 300 мкм, и канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения. Способ может дополнительно содержать истечение по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации; смешивание компонента пробы с реагентом в жидкости в инкубационном канале и истечение жидкости, содержащей компонент пробы и реагент, по меньшей мере через часть канала обнаружения. В другом наборе вариантов осуществления предусмотрены флюидные системы. В одном варианте осуществления флюидная система содержит изделие, содержащее первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит канал обнаружения, и в котором первый промежуточный канал проходит через изделие и расположен между каналом инкубации и каналом обнаружения. Канал инкубации имеет ширину по меньшей мере около 100 мкм и менее или равную около 2 мм, высоту по меньшей мере около 50 мкм и менее или равную примерно 2 мм, и объем по меньшей мере 5 мкл. Канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере около 50 мкм и меньше или равную около 300 мкм, а высоту по меньшей мере около 10 мкм и менее или равную около 300 мкм, и канал обнаружит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения. В таких случаях отношение высот канала инкубации к каналу обнаружения составляет по меньшей мере 2:1. Флюидная система может дополнительно содержать впускное отверстие для пробы, сообщающееся по текучей среде с каналом инкубации, и выпускное отверстие, сообщающееся по текучей среде с каналом обнаружения.

В другом варианте осуществления флюидная система содержит изделие, содержащее первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, в котором первая сторона и/или вторая сторона содержат канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации. Канал инкубации имеет ширину по меньшей мере около 100 мкм и менее или равную около 2 мм, высоту по меньшей мере около 50 мкм и менее или равную около 2 мм, и объем по меньшей мере 5 мкл. Канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере около 50 мкм и меньше или равную около 300 мкм, высоту по меньшей мере около 10 мкм и менее или равную примерно 300 мкм, и канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения. В таких случаях отношение высот канала инкубации к каналу обнаружения составляет по меньшей мере 2:1. Флюидная система может дополнительно содержать впускное отверстие для пробы, сообщающееся по текучей среде с каналом инкубации; выпускное отверстие, сообщающееся по текучей среде с каналом обнаружения; и пробоотборник, выполненный с возможностью соединения с впускным отверстием изделия для пробы.

Другие преимущества и новые признаки настоящего изобретения станут очевидными из последующего подробного описания различных неограничивающих вариантов осуществления изобретения, которые рассматривают вместе с прилагаемыми чертежами. В тех случаях, когда настоящая спецификация и документ, включенные посредством ссылки, содержат противоречивое и/или несогласованное описание, настоящая спецификация имеет приоритет. Если два или более документов, включенных посредством ссылки, содержат противоречивое и/или несогласованное описание относительно друг друга, тогда документ, имеющий более позднюю действительную дату, должен иметь приоритет.

#### **Краткое описание чертежей**

Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны в качестве примера со ссылкой на прилагаемые чертежи, которые являются схематическими и не предназначены для иллюстрации в масштабе. На чертежах каждый идентичный или почти идентичный проиллюстрированный компонент обычно представлен одной позицией. Для ясности не каждый компонент отмечен в каждом чертеже, и каждый компонент каждого из вариантов осуществления изобретения не показан, где иллюстрация не является необходимой, чтобы позволить специалистам в данной области техники понять изобретение. На чертежах

фиг. 1А-1В показывают примерные флюидные устройства в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 2 показывает флюидное устройство в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 3 представляет собой изображение соединения в обычном флюидном устройстве в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 4А-Д являются изображениями процесса истечения текучей среды в соединении обычного флюидного устройства в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 5А-С показывают (А) флюидное устройство, (В) детали, используемые для образования опре-

деленных флюидных устройств, и (С) флюидное устройство в соответствии с некоторыми вариантами осуществления;

фиг. 6 является поперечным сечением флюидного устройства, содержащего промежуточный канал, в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 7А-7D показывают схемы анализа, содержащие этап инкубации во флюидном устройстве, содержащем канал инкубации в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 8А-8D являются схемами анализа, содержащие этап инкубации во флюидном устройстве, в котором отсутствует канал инкубации в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 9А-9D показывают схемы анализа, содержащие этап инкубации во флюидном устройстве, содержащем канал инкубации в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 10А-10D показывают схемы анализа, содержащие этап инкубации во флюидном устройстве, в котором отсутствует канал инкубации, в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 11А-11Е показывают способы смешивания текучих сред в канале инкубации в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 12А-12Е показывают способы смешивания текучих сред в канале инкубации в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 13 является графическим изображением результата оптического считывания по времени для детектора во флюидном устройстве в соответствии с одним набором вариантов осуществления;

фиг. 14А-В показывают графики дозозависимого эффекта тестостерона в соответствии с некоторыми вариантами осуществления;

фиг. 15 показывает временной ряд оптических считываний в двух областях анализа флюидного устройства, используемые для проведения анализа на тестостерон цельной крови по примеру 2;

фиг. 16А и 16В показывают дозозависимый эффект для анализа на тестостерон, выполненного во микрофлюидном устройстве, по примеру 2;

фиг. 17 показывает временной ряд оптических считываний в двух областях анализа флюидного устройства, используемого для проведения анализа на тестостерон цельной крови по примеру 3;

фиг. 18А и 18В показывают дозозависимый эффект для анализа на тестостерон, выполняемого во микрофлюидном устройстве по примеру 3.

#### **Подробное описание**

Приводятся описания флюидных устройств и способов, содержащие инкубацию и/или смешивание компонентов анализа. В некоторых вариантах осуществления может быть выполнен биологический и/или химический анализ во флюидном устройстве. Флюидное устройство может быть выполнено с возможностью обеспечивать контролируемую инкубацию и/или смешивание двух или более компонентов анализа (например, пробы и реагента). В некоторых таких вариантах осуществления флюидное устройство может содержать канал инкубации, имеющий относительно большой размер поперечного сечения, сообщающийся по текучей среде с каналом обнаружения. Канал инкубации может обеспечить адекватное смешивание и/или инкубацию двух или более компонентов анализа перед анализом данных анализа. В некоторых вариантах осуществления канал обнаружения может быть использован для обеспечения обратной связи, например, на наличие компонента пробы в канале инкубации и/или степени инкубации и/или смешивания. На основании обратной связи один или несколько компонентов флюидной системы, такой как источник потока текучей среды, могут регулироваться, чтобы обеспечить необходимую степень смешивания и/или инкубации. В некоторых вариантах осуществления контролируемая инкубация и/или смешивание компонентов анализа в канале инкубации, как описано здесь, может обеспечить улучшенные характеристики анализа (например, чувствительность, специфичность и/или воспроизводимость) и упрощение конструкции и эксплуатации флюидных устройств для выполнения анализа, которые основаны на инкубации и/или смешении компонентов анализа.

Хотя существуют флюидные устройства для проведения биологических и/или химических анализов, некоторые анализы не могут быть легко и/или точно выполнены в обычных флюидных устройствах из-за неадекватного смешивания и/или инкубации компонентов анализа. Например, надлежащая инкубация является важной частью анализов, которые требуют, чтобы целевое анализируемое вещество было высвобождено из естественного партнера по связыванию в пробе, чтобы выявить целевое анализируемое вещество. В некоторых таких вариантах осуществления количество высвобожденного целевого анализируемого вещества и, соответственно, обнаруженного зависит от времени инкубации и недостаточного контроля над инкубацией, что приводит к неточным результатам и/или невоспроизводимости анализа. В некоторых вариантах осуществления чувствительность анализа может зависеть от продолжительности и/или температуры инкубации. Например, количество анализируемого вещества, связанного с детектором партнера по связыванию (например, антитело), может быть увеличено за счет длительного контакта и/или инкубации при повышенных температурах. Предпринимались попытки с помощью обычных флюидных устройств решить эту техническую задачу посредством изменения конструкции флюидного устройства и способа обработки текучей среды во флюидном устройстве. Однако многие из этих традиционных устройств имеют такие недостатки, как засорение, сложные конструкции устройств, которые усложняют процесс изготовления и/или основываются на сложных способах анализа, которые могут быть

реализованы со значительными сложностями, например, по месту лечения. Описанные здесь флюидные устройства могут обеспечивать достаточное смешивание и/или инкубацию без недостатков, присущих многим обычным флюидным устройствам и могут быть использованы для проведения анализов, которые не могут быть легко и/или точно выполнены в обычных флюидных устройствах.

В некоторых вариантах осуществления биологический и/или химический анализ, содержащий этап инкубации и/или этап смешивания, может выполняться во флюидном устройстве. Как описано здесь, флюидное устройство может быть выполнено с возможностью обеспечивать контролируемую инкубацию и/или смешивание двух или более компонентов анализа (например, компонента пробы и реагента, реагента и дилуэнта; реагента и буфера). В одном иллюстративном варианте осуществления флюидное устройство 10 содержит канал 15 инкубации, как показано на фиг. 1А. Канал инкубации может сообщаться по текучей среде с каналом 20 обнаружения. Как показано на фиг. 1А, канал обнаружения расположен между каналом инкубации и зоной 25 обнаружения. Зона обнаружения может включать в себя несколько областей 26 анализа. Однако в других вариантах осуществления канал обнаружения может быть частью зоны обнаружения (например, канал обнаружения может быть каналом зоны обнаружения, ассоциированным с одним или несколькими детекторами).

В других вариантах осуществления часть канала инкубации может быть частью зоны обнаружения (например, области, ассоциированной с одним или несколькими детекторами). Такая конфигурация может допускать обнаружение пробы в канале инкубации, например, для обеспечения того, чтобы передняя кромка пробы (например, интерфейс пробы/воздуха) была помещена в канал инкубации во время этапа инкубации. Например, как показано на фиг. 1В, часть канала 15 инкубации содержит зону 27 обнаружения, тогда как части канала 20 обнаружения содержат другие зоны 26 обнаружения. После обнаружения пробы в зоне 27 обнаружения проба может быть остановлена или скорость потока снижена для инкубации всех или части пробы в канале инкубации. В некоторых вариантах осуществления, по существу, в канале инкубации в зоне 27 обнаружения отсутствует связывание пробы.

В некоторых вариантах осуществления проба, которая находится в канале инкубации, во время инкубации, находится в форме пробки текучей среды. Например, проба текучей среды может находиться на обоих концах воздушных пробок, так что в канале инкубации во время инкубации помещается первая воздушная пробка, проба текучей среды и вторая воздушная пробка.

В некоторых вариантах осуществления размеры (и/или площадь поперечного сечения) канала в зоне 27 обнаружения одинаковы или аналогичны размерам (и/или площади поперечного сечения) канала инкубации выше по потоку от зоны 27 обнаружения, например, как описано здесь. Соответственно, размеры (и/или площадь поперечного сечения) канала инкубации в зоне обнаружения могут быть больше размеров (и/или площади поперечного сечения) каналов в зоне 25 обнаружения, где может иметь место связывание компонента пробы.

Один или несколько каналов инкубации, каналов обнаружения и/или зоны обнаружения могут быть соединены с системой обратной связи, которая может быть использована для управления одним или несколькими аспектами этапа инкубации и/или смешивания. Например, в некоторых вариантах осуществления зона обнаружения может быть использована для обнаружения компонента пробы до поступления по меньшей мере части пробы (например, по меньшей мере около 80% пробы) в зону реакции ниже по потоку. Могут быть сгенерированы один или несколько сигналов или данных, соответствующих компоненту пробы. Используя эти данные, система управления может модулировать последующий поток текучей среды во флюидном устройстве. Например, на основании данных система управления может уменьшить скорость потока пробы до скорости потока ниже начальной скорости потока и/или до нуля, чтобы обеспечить дополнительную инкубацию или смешивание. В некоторых вариантах осуществления способ модуляции потока текучей среды для контроля инкубации и/или смешивания во флюидном устройстве, показанном на фиг. 1А, может содержать ввод пробы в пробоотборник (например, устройство для забора крови). Подходящие пробоотборники описаны ниже и в патенте США № 8202492, выданном 19 июня 2012 г. (подан 1 мая 2008 г.) и озаглавленном "Флюидные соединители и микрофлюидные системы" [С1256.70000US01], который включен здесь посредством ссылки в полном объеме. Пробоотборник (например, устройство для забора крови) может содержать один или несколько каналов. В некоторых вариантах осуществления пробоотборник может содержать один или несколько реагентов, например, осажденных внутри и/или по меньшей мере на части по меньшей мере одной поверхности канала пробоотборника. В некоторых таких случаях проба может удалять по меньшей мере часть реагента (реагентов) и растворять или суспендировать реагент(ы). Однако в других вариантах осуществления пробоотборник не содержит реагент.

Как показано на фиг. 1А и 1В, пробоотборник, содержащий пробу, затем может быть подключен к впускному отверстию 30 для пробы флюидного устройства. В некоторых вариантах осуществления пробоотборник может быть флюидным соединителем. В некоторых вариантах осуществления пробоотборник может обеспечивать сообщение текучей среды между двумя каналами на флюидном устройстве, которое до соединения пробоотборника не сообщались по текучей среде друг с другом. Например, в некоторых вариантах осуществления пробоотборник, содержащий канал, используют для соединения двух независимых каналов во флюидном устройстве, чтобы обеспечить возможность флюидного сообщения

между двумя независимыми каналами. Один или оба независимых канала, возможно, могут быть предварительно заполнены реагентами (например, растворами антител, промывочными буферами и реагентами усиления), которые могут быть использованы для проведения анализа. Эти реагенты могут храниться (например, запечатываться) в каналах подложки в течение длительных периодов времени (например, 1 год) перед использованием. До подключения пробоотборника и флюидного устройства канал пробоотборника может быть заполнен пробой (например, кровью).

Проба может быть получена, например, путем прокола пальца пользователя до тех пор, пока кровь не будет забрана из пальца в канал (например, капиллярными силами). При соединении пробоотборника и каналов флюидного устройства проба может проходить через зону обнаружения и/или области анализа внутри флюидного устройства.

В вариантах осуществления, в которых пробоотборник соединен с флюидным устройством, источник объема или давления может быть подключен к порту 35 источника потока текучей среды (например, выводное отверстие) и приложенное усилие (например, вакуум или уменьшение давления) может обеспечить течение пробы во флюидном устройстве. В некоторых вариантах осуществления проба может течь непосредственно в канал инкубации после ввода во впускное отверстие пробы. В других вариантах осуществления проба может быть введена в другую структуру (например, канал) до ввода в канал инкубации. В некоторых случаях канал инкубации может иметь один или несколько измерений (например, длину, ширину, высоту) и/или объем, который позволяет каналу инкубации содержать, по существу, всю пробу (например, по меньшей мере около 80% объема пробы; по меньшей мере около 95% объема пробы всей пробы). Например, инкубационная камера может быть выполнена с возможностью содержать пробы, имеющие объем по меньшей мере около 0,0005 мл, по меньшей мере около 0,001 мл, 0,005 мл, по меньшей мере около 0,01 мл, по меньшей мере около 0,02 мл, по меньшей мере около 0,03 мл, по меньшей мере около 0,05 мл, по меньшей мере около 0,08 мл или по меньшей мере около 0,01 мл и по меньшей мере или равно около 1 мл, меньше или равно около 0,75 мл, меньше или равно около 0,5 мл, меньше или равно около 0,25 мл или меньше или равно около 0,1 мл. Возможны все комбинации вышеуказанных диапазонов. В некоторых случаях объем канала инкубации может быть аналогичен объему пробы. Например, в некоторых вариантах осуществления отношение объема канала инкубации к объему пробы может быть меньше или равно примерно 3:1, меньше или равно около 2,5:1, меньше или равно около 2:1, меньше или равно около 1,5:1 или меньше или равно примерно 1:1 и по меньшей мере около 0,6:1, по меньшей мере около 0,7:1, по меньшей мере около 0,8:1 или по меньшей мере около 0,9:1. Возможны все комбинации вышеуказанных диапазонов. В некоторых вариантах осуществления канал инкубации может иметь большую площадь поперечного сечения, чем другой канал (например, канал обнаружения) во флюидном устройстве. В других вариантах осуществления канал инкубации выполнен с возможностью иметь меньшим объем, чем объем пробы, например, так, чтобы он не мог содержать относительно большой процент пробы.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть пробы (или реагента) инкубируют в канале инкубации в течение определенного периода времени. Как описано здесь, истечение пробы может быть остановлено или скорость потока снижена во время этапа инкубации. Например, в некоторых вариантах осуществления проба или реагент может быть инкубирован (например, в канале инкубации и/или части канала обнаружения, описанном здесь) в течение по меньшей мере 1 мин, по меньшей мере 3 мин, по меньшей мере 5 мин, по меньшей мере 7 мин, по меньшей мере 9 мин, по меньшей мере 11 мин, по меньшей мере 13 мин, по меньшей мере 15 мин, по меньшей мере 17 мин, по меньшей мере 19 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин. Период времени может быть меньше или равным 60 мин, меньшим или равным 50 мин, меньшим или равным 40 мин, меньшим или равным 30 мин, меньшим или равным 20 мин, меньшим или равным 19 мин, меньшим или равным 17 мин, меньшим или равным 15 мин, меньшим или равным 13 мин, меньшим или равным 12 мин, меньшим или равным 11 мин, меньшим или равным 10 мин, меньшим или равным 9 мин, меньшим или равным 7 мин, меньшим или равным 5 мин, меньшим или равным 3 мин или меньшим или равным 1 мин. Возможны также комбинации указанных выше диапазонов (например, не менее 5 мин и меньше или равной 15 мин). Возможны и другие диапазоны.

Проба или реагент можно инкубировать при любой подходящей температуре. В некоторых вариантах осуществления проба или реагент может быть инкубирован (например, в канале инкубации и/или части канала обнаружения, описанном здесь) при температуре (например, температуре инкубации), составляющей по меньшей мере 15°C, по меньшей мере 20°C, по меньшей мере 25°C, по меньшей мере 30°C, по меньшей мере 35°C, по меньшей мере 40°C, по меньшей мере 45°C, по меньшей мере 50°C, по меньшей мере 55°C или по меньшей мере 60°C. Температура может быть меньше или равна 65°C, меньше или равна 60°C, меньше или равна 55°C, меньше или равна 50°C, меньше или равна 45°C, меньше или равна 40°C, меньше или равна 35°C, меньше или равна 30°C или меньше или равна 25°C. Возможны также комбинации указанных выше диапазонов (например, по меньшей мере 45°C и менее или равна 55°C). Возможны и другие диапазоны.

В некоторых вариантах осуществления источник давления или объема может быть модулирован до заданной установки в течение заданного периода времени, так что по меньшей мере часть пробы втекает

в канал инкубации. В некоторых таких вариантах осуществления детектор, например, для определения того, был ли канал инкубации наполнен пробой, не требуется или присутствует в канале инкубации. Вместо этого заполнение канала инкубации, включающее в себя заданные параметры источника давления или объема и времени (например, уровень вакуума и время применения вакуума), может быть определено и скорректировано в зависимости от типа пробы и свойств его потока (например, цельная кровь капиллярной крови, взятая из прокола пальца, венозная цельная кровь, плазма, сыворотка, моча, слюна и т.д., включающие в себя ее вязкость), а также размеры канала, ведущие к каналу инкубации и включающие в себя (например, ширину, высоту, длину и, тем самым, сопротивление потоку текучей среды). Уровень источника давления и время применения источника давления могут быть адаптированы для конкретного применения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть, но не вся, пробы поступает в канал инкубации на этапе инкубации. В некоторых случаях проба поступает в канал инкубации, но не проходит в нисходящие каналы, такие как канал обнаружения, зона обнаружения, зона отходов или выпускное отверстие устройства. В других вариантах осуществления по меньшей мере часть пробы поступает в канал инкубации, но передняя кромка пробы (например, интерфейс воздуха/пробы) не поступает или останавливается на канале ниже по потоку от канала инкубации в пределах диапазона областей поперечного сечения. Например, проба может быть остановлена или скорость потока снижена для инкубации, когда передняя кромка пробы достигает канала, имеющего относительно большую площадь поперечного сечения, так что проба не забивает канал во время и/или после инкубации. В общем, наблюдается повышенная тенденция к тому, что некоторые пробы (особенно на интерфейсе пробы/воздуха) забивают каналы, имеющие относительно небольшую площадь поперечного сечения из-за высыхания, свертывания и/или коагуляции пробы, что может увеличить сопротивление потоку текучей среды при возобновлении истечения пробы.

В некоторых вариантах осуществления эта тенденция к возникновению засорения может быть устранена посредством того, что проба (включающая в себя переднюю кромку пробы, такую же, как интерфейс пробы/воздуха) останавливается или скорость потока уменьшается при достижении пробой канала, имеющего определенную площадь поперечного сечения. Площадь поперечного сечения канала может составлять, например, по меньшей мере  $0,008 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,01 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,02 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,03 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,04 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,05 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,06 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,08 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,10 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,12 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,14 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,16 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,18 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,20 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,30 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,40 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,50 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,60 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,70 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,80 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,90 \text{ мм}^2$  или по меньшей мере  $1,00 \text{ мм}^2$ . В некоторых вариантах осуществления площадь поперечного сечения может быть меньше или равна  $1,00 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,90 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,80 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,70 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,60 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,50 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,40 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,30 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,25 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,20 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,175 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,15 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,1 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,05 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,04 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,02 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,015 \text{ мм}^2$  или меньше или равна  $0,010 \text{ мм}^2$ . Также возможны комбинации указанных выше диапазонов. Возможны и другие диапазоны. В некоторых вариантах осуществления канал инкубации имеет площадь поперечного сечения в одном или более из указанных выше диапазонов.

В некоторых вариантах осуществления канал обнаружения зоны обнаружения (например, где имеет место связывание компонента пробы) имеет площадь поперечного сечения, которая меньше площади поперечного сечения канала инкубации. Канал обнаружения зоны обнаружения может иметь, например, площадь поперечного сечения по меньшей мере  $0,001 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,002 \text{ мм}^2$ ,  $0,004 \text{ мм}^2$ ,  $0,005 \text{ мм}^2$ ,  $0,006 \text{ мм}^2$ ,  $0,008 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,01 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,02 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,03 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,04 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,05 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,06 \text{ мм}^2$ , по меньшей мере  $0,08 \text{ мм}^2$  или по меньшей мере  $0,10 \text{ мм}^2$ . В некоторых вариантах осуществления площадь поперечного сечения может быть меньше или равна  $0,016 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,014 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,012 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,010 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,008 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,006 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,005 \text{ мм}^2$  или меньше или равна  $0,004 \text{ мм}^2$ , меньше или равна  $0,003 \text{ мм}^2$  или меньше или равна  $0,002 \text{ мм}^2$ . Также возможны комбинации указанных выше диапазонов. Возможны и другие диапазоны.

В некоторых вариантах осуществления проба может протекать через канал инкубации, и часть пробы может достигать канала обнаружения. Как описано здесь, в некоторых вариантах осуществления канал обнаружения может иметь значительно меньшую площадь поперечного сечения, чем канал инкубации. Соответственно, скорость потока внутри канала обнаружения и/или объем канала обнаружения может быть значительно меньше скорости потока и/или объема канала инкубации. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть пробы может войти в область обнаружения (например, канал обнаружения и/или зону обнаружения), в соответствии с которой обнаруживают наличие или отсутствие пробы или компонента пробы и/или одну или более характеристик пробы или компонента пробы. В некоторых таких вариантах осуществления часть пробы может входить в часть, но не всю, области обнаружения (например, канал обнаружения, зону обнаружения). В некоторых вариантах осуществления не-

большой процент пробы (например, менее или равный около 10%, менее или равный около 5%) может протекать в область обнаружения, чтобы инициировать такой анализ. Один или несколько сигналов, генерируемых при таком обнаружении, могут быть посланы в систему управления. Например, процесс обнаружения может включать в себя операцию обнаружения присутствия пробы с помощью эффекта светопоглощения или измерения передачи.

В некоторых случаях может быть использована обратная связь с результатами обнаружения для изменения одного или более компонентов флюидной системы для модуляции потока текучей среды. Например, обнаружение пробы, проходящей через зону обнаружения, может инициировать выполнение процесса управления, активировать ли конкретный клапан для модуляции потока жидкости в канале инкубации. В некоторых таких вариантах осуществления один или несколько сигналов, генерируемых при обнаружении пробы, могут сравнивать с одним или несколькими заданными значениями и, основываясь (по меньшей мере частично) на результатах этой обратной связи и сравнения, система управления может модулировать (например, прекратить или уменьшить) поток текучей среды в канале инкубации и/или другого участка флюидного устройства (например, всего флюидного устройства), если измеренные сигналы выходят за допустимые пределы заданных значений. В некоторых случаях поток текучей среды одного участка устройства может регулироваться отдельно от другого участка устройства, используя, например, клапан, такой как вентиляционный клапан. Вентиляционные клапаны для регулирования потока текучей среды описаны в опубликованном патенте США № 2011/0120562, поданном 24 ноября 2010 г., под названием "Перемешивание и доставка текучей среды в микрофлюидных системах" [С1256.70005US01], которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления на основании информации от сигнала источник давления или объема может модулироваться для увеличения или уменьшения скорости потока или в других случаях скорость потока может поддерживаться. В одном примере проба может иметь первую скорость потока перед обнаружением (например, в области обнаружения, такой как зона обнаружения), и проба может иметь вторую скорость потока после обнаружения. Вторая скорость потока может быть значительно меньше, чем первая скорость потока. Например, вторая скорость потока может быть меньше или равна около 50% (например, меньше или равна около 40%, меньше или равна около 30%, меньше или равна около 20%, меньше или равна около 10%, меньше или равна около 5%, меньше или равна около 1%) от первой скорости потока. В некоторых случаях вторая скорость потока может быть равна нулю. Уменьшение скорости потока может обеспечить достаточную инкубацию и/или перемешивание до того, как оставшаяся часть пробы покинет канал инкубации и/или поступит в определенное место по течению потока, такое как область реакции/анализа. В других вариантах осуществления вторая скорость потока может быть больше или равна первой скорости потока.

В некоторых вариантах осуществления для предотвращения части пробы в зоне обнаружения от попадания в область анализа и/или другую зону обнаружения ниже по потоку флюидное устройство может содержать дополнительный канал 55 между зоной 50 обнаружения и признаком ниже по потоку флюидного устройства (например, дополнительные области 56 анализа), как показано на фиг. 2. В результате обнаружения компонента пробы в области 56 анализа поток текучей среды может прекращаться или уменьшаться так, что проба дополнительно инкубируется или смешивается в смесительном канале. После достаточной инкубации или смешивания проба затем может поступать в направлении остальных областей анализа зоны обнаружения, где компонент пробы может быть обнаружен и/или проанализирован.

В некоторых вариантах осуществления, в которых скорость потока корректируют после обнаружения пробы или компонента пробы в области обнаружения, через определенный промежуток времени, который может быть задан на основе анализа или определен путем последующего обнаружения пробы или компонента пробы, скорость потока может быть модулирована до третьей скорости потока, которая больше или меньше, чем вторая скорость потока. Например, после заданного времени инкубации скорость потока может увеличиться до третьей скорости потока, которая больше, чем вторая скорость потока. Третья скорость потока может быть больше, меньше или равна первой скорости потока. В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство может быть выполнено с возможностью обеспечивать значительное замедление потока текучей среды или прекращение потока без отрицательного влияния на последующие операции (например, поток текучей среды) во флюидном устройстве. Например, поток текучей среды может быть остановлен и перезапущен во флюидном устройстве без возникновения закупорки.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать в себя снижение температуры пробы, реагента и/или каналов (например, канала инкубации или каналов в зоне обнаружения) до температуры, меньшей температуры, используемой во время этапа инкубации, после этапа инкубации. Например, температура может быть уменьшена на этапе обнаружения. Такое снижение температуры может в некоторых вариантах улучшить и/или увеличить скорость потока пробы через зону обнаружения. Например, температура может быть уменьшена до менее или равной 60°C, менее или равной 55°C, менее или равной 50°C, менее или равной 45°C, менее или равной 40°C, менее или равной 37°C, менее или равной 35°C, менее или равной 30°C или менее или равной 25°C. В некоторых вариантах осу-



ществления температура может составлять по меньшей мере 15°C, по меньшей мере 20°C, по меньшей мере 25°C, по меньшей мере 30°C, по меньшей мере 35°C, по меньшей мере 40°C, по меньшей мере 45°C, по меньшей мере 50°C или по меньшей мере 55°C. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, по меньшей мере 20°C и менее или равной 55°C). Первая или третья температуры, описанные здесь, могут независимо друг от друга иметь значение в одном или более из указанных выше диапазонов.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способ может включать в себя пробу или реагент (или канал, такой как канал инкубации), имеющий первую температуру (например, температуру в одном или более диапазонах, описанных здесь, включающую в себя температуры, отмеченные выше, для сниженных температур). Затем проба или реагент может быть инкубирована (или канал может подвергаться воздействию) при второй температуре, в которой вторая температура больше, чем первая температура. Вторая температура может иметь значение, как описано здесь, для температуры инкубации. Проба или реагент (или канал) могут затем иметь или подвергаться воздействию третьей температуры, причем третья температура меньше второй температуры. Третья температура может быть температурой в одном или нескольких диапазонах, описанных здесь, включающая в себя температуры, указанные выше для пониженных температур. В некоторых случаях третья температура является такой же, как и первая температура, хотя возможны и различные значения первой и третьей температур. В некоторых случаях, например, третья температура больше первой температуры, но меньше чем вторая температура.

Как отмечено выше, после контролируемого периода инкубации и/или смешения оставшаяся часть пробы может протекать через канал обнаружения, который может быть отделен или от части зоны обнаружения, как описано здесь. В некоторых случаях канал обнаружения может содержать реагент, осажденный по меньшей мере на части по меньшей мере одной поверхности канала обнаружения. Реагент может взаимодействовать (например, связывать, реагировать) с другим реагентом или компонентом пробы в пробе. Из канала обнаружения проба может проходить через другие компоненты ниже по потоку флюидного устройства, включающие в себя одну или несколько областей анализа/зоны реакции. Избыточная проба и/или другие компоненты анализа (например, реагенты) могут собираться в камере 40 для отходов флюидного устройства, как показано на фиг. 1А.

Как описано здесь, флюидное устройство может быть выполнено с возможностью обеспечивать управляемую обработку текучей среды без отрицательного влияния на работу флюидного устройства. Например, поток текучей среды в канале инкубации может быть прекращен и перезапущен без закупорки каналов во флюидном устройстве. Во многих обычных флюидных устройствах переходы в геометрии каналов от большой до небольшой площади поперечного сечения, аналогичные переходам от канала инкубации к каналу обнаружения в некоторых вариантах осуществления, описанных здесь, могут отрицательно влиять на работу флюидного устройства. Например, в некоторых вариантах осуществления, в которых флюидное устройство используют для многофазного потока текучей среды (например, газообразные пробки, смежные с жидкостными пробками), включает в себя переход в площади поперечного сечения канала, где могут возникнуть нежелательные процессы, такие как закупорка, формирование капель и/или улавливание текучей среды. Пример закупорки текучей среды при геометрическом переходе показан на фиг. 3. Фиг. 3 представляет собой изображение соединения канала, имеющего большую площадь поперечного сечения, примыкающего к каналу, имеющему небольшую площадь поперечного сечения. Воздушный пузырь 60 удерживается на соединении и действует как заслонка, предотвращающая поток жидкости 65. Воздушный пузырь 60, захваченный геометрическим сужением, может источать несколько воздушных пузырьков воздуха (с объемом, равным доли захваченного воздушного пузырька 60), что приводит к появлению серии пузырьков после сужения. Каждый воздушный пузырь, присутствующий в нисходящем канале, увеличит сопротивление потоку, и наличие нескольких воздушных пузырьков в некоторых случаях может уменьшить скорость потока почти до нуля (например, они могут вызвать закупорку канала). Изменение геометрии между каналом, имеющим относительно большую площадь поперечного сечения, и каналом, имеющим относительно небольшую площадь поперечного сечения, может быть выполнено таким образом, чтобы воздушный пузырь не был захвачен при изменении геометрии.

На фиг. 4 показана последовательность изображений, которые иллюстрируют образование капель при геометрическом переходе. На фиг. 4А показана жидкостная пробка 70 после газовой пробки 75. Жидкостная пробка вошла в канал с меньшей площадью поперечного сечения, и газовая пробка начала вводить в канал, имеющий меньшую площадь поперечного сечения. Когда жидкостная пробка протекает через это соединение, за которым следует воздушная пробка 75, небольшой объем жидкости 80 захватывается на соединении, как показано на фиг. 4В и 4С. Как показано на фиг. 4D, этот объем жидкости может служить источником капель, образующихся в воздушном потоке, потенциально вызывающих сложности для выполнения анализа вниз по потоку. Кроме того, захваченный объем из нескольких текучих сред может смешиваться на этом соединении и объединяться, образуя капли, которые могут влиять на реакции ниже по потоку.

Флюидное устройство, как описано здесь, может быть выполнено с возможностью не допускать закупорки, захвата одной или нескольких текучих сред, образования пузырьков воздуха и/или освобождать

захваченные текущие среды в ненадлежащее время. В некоторых вариантах осуществления соединение между каналом инкубации и каналом обнаружения может быть выполнено с возможностью предотвращать возникновение подобных недостатков. Например, в некоторых вариантах осуществления флюидное устройство может включать в себя каналы, расположенные с двух сторон изделия. Каналы могут быть соединены промежуточным каналом, например, который проходит через толщину изделия, используемого для образования каналов флюидного устройства. Промежуточный канал относится к каналу, который соединяет два канала, лежащих на двух разных плоскостях. Конкретная геометрия каналов и положения каналов в пределах описанных здесь флюидных устройств могут позволить избежать возникновения закупорки и/или захвата одной или нескольких текущих сред. Например, наличие промежуточного канала (например, проходящего через толщину изделия) может позволить каналу инкубации, имеющему относительно большой размер поперечного сечения, иметь сообщение по текучей среде с каналом обнаружения, имеющим относительно небольшой размер поперечного сечения, без резкого изменения размеров поперечного сечения каналов, что способствует закупорке и/или улавливанию текущих сред, как показано на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления каналы (например, канал инкубации, канал обнаружения), имеющие некруглые поперечные сечения, изготовлены на первой и/или второй стороне изделия. Каналы на первой стороне изделия соединены с каналами на второй стороне изделия через промежуточные каналы, которые в некоторых вариантах осуществления могут иметь круглые поперечные сечения и могут проходить через толщину изделия с первой стороны на вторую сторону. Таким образом, каждый из каналов на первой стороне может иметь сообщение по текучей среде с каналами на второй стороне для формирования единого непрерывного канала. Преимущество такой конфигурации состоит в том, что с точки зрения изготовления, каналы, имеющие некруглые поперечные сечения, могут быть легко изготовлены на плоских поверхностях, и каналы, имеющие круглые поперечные сечения, могут быть легко изготовлены в виде сквозных отверстий между двумя поверхностями изделия.

Более того, в некоторых вариантах осуществления использование промежуточных каналов может также упростить изготовление флюидного устройства, например, путем расширения способов изготовления, которые могут быть использованы. Например, в вариантах осуществления, в которых флюидное устройство образовано, по меньшей мере частично, путем литьевого формования, каналы в формованной части ограничиваются с помощью инструментальной вставки, которая содержит обратные признаки на ее поверхности. Для данного канала на одной поверхности изделия часто предпочтительно, чтобы признаки, которые ограничивают канал, находились на одной монолитной детали (например, на одном компоненте или подложке). Пересечение канала через две детали может быть проблематичным. Например, сложно правильно выровнять признаки, что приведет к формированию некачественного канала. Интерфейс между двумя деталями может привести к облою, когда расплавленный материал (например, пластик), используемый для формирования изделия, втекает в любой крошечный зазор между деталями. Такой облой может привести к утечкам в готовом изделии или иным образом препятствовать функционированию изделия. Промежуточный канал может служить в качестве способа объединения двух или более каналов, каждый из которых изготовлен на разных деталях, избегая при этом возникновения недостатков, связанных с интерфейсом деталей. На фиг. 5А показано флюидное устройство 320, где относительно большие каналы (например, канал 325 инкубации флюидного устройства формируют против одной детали, например детали 355 на фиг. 5В), но относительно небольшие каналы (например, канал 330 обнаружения в зоне 332 обнаружения) на той же поверхности формованы против отдельной детали (например, сформованы внутри детали 350 на фиг. 5В). Таким образом, устройство или подложка могут включать в себя первую деталь 349 и вторую деталь 350, которые выполнены из двух разных форм литьевого формования и прикреплены друг к другу для формирования канальной системы.

Как показано на фиг. 5А, промежуточный канал 335 соединяет канал инкубации с каналом обнаружения. Другой промежуточный канал 340 ниже по потоку от областей анализа соединяет небольшие каналы с большим выпускным каналом, который приводит к зоне 345 отходов. Преимущество этой конструкции заключается в том, что для изготовления двух деталей могут использоваться различные технологии изготовления. Например, некоторые технологии изготовления, такие как литография и травление, могут быть пригодны для небольших признаков, но непрактичны для больших признаков или для признаков с несколькими высотами. И наоборот, такие способы, как механическое фрезерование, могут хорошо подходить для более крупных признаков, но не пригодны для изготовления более мелких деталей. На фиг. 5В показаны такие двухчастные детали литьевого формования, которые использовались для изготовления флюидного устройства, показанного на фиг. 5А.

В некоторых вариантах осуществления канал инкубации и обнаружения не находится на одной стороне изделия флюидного устройства. В некоторых таких вариантах осуществления промежуточный канал может образовывать мост между каналом инкубации (например, сформированным на первой поверхности изделия) и каналом обнаружения (например, сформированным на второй поверхности изделия).

В другом варианте осуществления как канал инкубации, так и канал обнаружения сформированы на одной стороне изделия, как показано на фиг. 5С (например, на первой поверхности изделия), и каналы

соединены промежуточным каналом 335 и каналом, сформированным на второй поверхности изделия. Промежуточный канал и канал, сформированный на второй поверхности изделия, могут выступать в качестве мостиковых каналов, например каналов, которые соединяют канал инкубации и канал обнаружения.

Неограничивающий пример моста показан на фиг. 6, где мост может содержать сквозное отверстие 110 (например, промежуточный канал), который образует ненулевой угол (например, перпендикулярный) относительно плоскости канала 115 инкубации, мостиковый канал 120 на противоположной стороне изделия, по существу, параллелен каналу инкубации, и сквозное отверстие 125 (например, промежуточный канал) от мостикового канала к каналу 130 обнаружения, который находится на той же плоскости/стороне, что и канал инкубации. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько сквозных отверстий (например, промежуточного канала) могут иметь, по существу, круглое поперечное сечение.

В некоторых вариантах осуществления размеры канала инкубации и канала обнаружения играют роль в надлежащей производительности флюидного устройства. В некоторых вариантах осуществления канал инкубации может иметь ширину менее или равную около 2 мм, менее или равную около 3 мм, менее или равную около 1 мм, менее или равную около 750 мкм, менее или равную около 600 мкм, менее или равную около 500 мкм, менее или равную около 300 мкм или менее или равную около 200 мкм. В некоторых случаях канал инкубации может иметь ширину, большую или равную около 100 мкм, большую или равную около 200 мкм, большую или равную около 400 мкм, большую или равную около 600 мкм, большую или равную около 900 мкм, большую или равную около 1 мм или большую или равную около 1,5 мм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 100 мкм и меньше или равно около 2 мм).

В некоторых вариантах осуществления канал инкубации может иметь высоту, меньшую или равную около 2 мм, меньшую или равную около 3 мм, меньшую или равную около 1 мм, меньшую или равную около 750 мкм, меньшую или равную около 600 мкм, меньшую или равную около 500 мкм, меньшую или равную около 300 мкм, меньшую или равную около 200 мкм или меньшую или равную около 100 мкм. В некоторых случаях канал инкубации может иметь высоту, большую или равную около 50 мкм, большую или равную около 75 мкм, большую или равную около 100 мкм, большую или равную около 200 мкм, большую или равную около 400 мкм, большую или равную около 600 мкм, большую или равную около 900 мкм, большую или равную около 1 мм или большую или равную около 1,5 мм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 50 мкм и меньше или равно около 2 мм).

В некоторых вариантах осуществления канал инкубации может иметь объем по меньшей мере около 0,001 мл, по меньшей мере около 0,005 мл, по меньшей мере около 0,01 мл, по меньшей мере около 0,02 мл, по меньшей мере около 0,03 мл, по меньшей мере около 0,05 мл, по меньшей мере около 0,08 мл или по меньшей мере около 0,01 мл. В некоторых случаях канал инкубации имеет объем меньше или равен около 1 мл, меньше или равен около 0,75 мл, меньше или равен около 0,5 мл, меньше или равен около 0,25 мл или меньше или равен около 0,1 мл. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов.

В некоторых вариантах осуществления канал обнаружения может иметь ширину меньше или равную около 300 мкм, менее или равную около 250 мкм, менее или равную около 200 мкм, менее или равную около 150 мкм, менее или равную около 100 мкм или менее или равную около 75 мкм. В некоторых случаях канал обнаружения может иметь ширину, большую или равную около 50 мкм, большую или равную около 75 мкм, большую или равную около 100 мкм, большую или равную около 150 мкм, большую или равную около 200 мкм или большую или равную около 250 мкм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 50 мкм и меньше или равно около 300 мкм).

В некоторых вариантах осуществления канал обнаружения может иметь высоту, меньшую или равную около 300 мкм, менее или равную около 250 мкм, менее или равную около 200 мкм, менее или равную около 150 мкм, менее или равную около 100 мкм, менее или равную около 75 мкм, менее или равную около 50 мкм или менее или равную около 25 мкм. В некоторых случаях канал обнаружения может иметь высоту, большую или равную около 10 мкм, большую или равную около 15 мкм, большую или равную около 25 мкм, большую или равную около 50 мкм, большую или равную около 75 мкм, большую или равную около 100 мкм, большую или равную около 150 мкм, большую или равную около 200 мкм или большую или равную около 250 мкм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 10 мкм и меньше или равно около 300 мкм).

В некоторых вариантах осуществления отношение высоты канала инкубации к каналу обнаружения может составлять по меньшей мере около 1,5:1, по меньшей мере около 2:1 (например, по меньшей мере около 5:1, по меньшей мере около 8:1, по меньшей мере около 10:1, по меньшей мере около 15:1, по меньшей мере около 20:1, по меньшей мере около 30:1, по меньшей мере около 40:1, по меньшей мере около 50:1). В некоторых вариантах осуществления отношение высоты канала инкубации к каналу обнаружения может быть меньше или равно около 1000:1, меньше или равно около 750:1, меньше или равно

около 500:1, меньше или равно около 400:1, меньше или равно около 300:1, меньше или равно около 200:1, меньше или равно около 100:1, меньше или равно около 50:1, меньше или равно около 10:1 или меньше или равно около 7:1. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов.

В некоторых вариантах осуществления отношение ширины канала инкубации к каналу обнаружения может составлять по меньшей мере около 1,5:1, по меньшей мере около 2:1 (например, по меньшей мере около 5:1, по меньшей мере около 8:1, по меньшей мере около 10:1, по меньшей мере около 15:1, по меньшей мере около 20:1, по меньшей мере около 30:1, по меньшей мере около 40:1, по меньшей мере около 50:1). В некоторых вариантах осуществления отношение ширины канала инкубации к каналу обнаружения может быть меньше или равно около 1000:1, меньше или равно около 750:1, меньше или равно около 500:1, меньше или равно около 400:1, меньше или равно около 300:1, меньше или равно около 200:1, меньше или равно около 100:1, меньше или равно около 50:1, меньше или равно около 10:1 или меньше или равно около 7:1. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов.

В некоторых вариантах осуществления канал инкубации, имеющий высоту, которая больше, чем высота канала обнаружения, может увеличивать объем канала инкубации так, чтобы способствовать инкубации и/или смешиванию в канале инкубации по сравнению с таким процессом в канале инкубации, имеющим ту же или меньшую высоту, что и канал обнаружения. Часто сложно изготавливать каналы, имеющие разную высоту внутри одной и той же подложки, особенно с использованием способов изготовления, таких как литьевое формование (например, с использованием одного и того же инструмента для литья под давлением). Одним из вариантов решения этой задачи является отделение канала инкубации от канала обнаружения с использованием одного или более промежуточных каналов, как описано здесь.

В некоторых вариантах осуществления отношение объема канала инкубации к каналу обнаружения составляет по меньшей мере около 2:1 (например, по меньшей мере около 5:1, по меньшей мере около 8:1, по меньшей мере около 10:1, по меньшей мере около 15:1, по меньшей мере около 20:1, по меньшей мере около 30:1, по меньшей мере около 40:1, по меньшей мере около 50:1, по меньшей мере около 100:1 или по меньшей мере около 200:1). В некоторых вариантах осуществления отношение объема канала инкубации к каналу обнаружения меньше или равно около 1000:1, меньше или равно около 750:1, меньше или равно около 500:1, меньше или равно около 400:1, меньше или равно около 300:1 или меньше или равно около 200:1. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов.

Как описано здесь, биологический и/или химический анализ может быть выполнен во флюидном устройстве. В некоторых вариантах осуществления анализ может включать в себя этап инкубации и/или этап смешивания. Например, анализ может потребовать выполнения инкубации и/или смешивания двух или более компонентов анализа (например, пробы и реагента) в определенных условиях (например, температура, концентрация, уровень pH) в течение определенного периода времени. В некоторых таких вариантах осуществления чувствительность и/или специфичность анализа могут зависеть от достижения требуемой степени инкубации и/или смешивания перед другим этапом процесса анализа и/или поступления на другое место во флюидном устройстве. Например, как показано на фиг. 7-10, проба может содержать анализируемое вещество, которое связано или иным образом ассоциировано с молекулой в пробе. Ассоциация между анализируемым веществом и молекулой может мешать процессу обнаружения анализируемого вещества. В некоторых таких случаях анализируемое вещество может подвергаться воздействию определенных реагентов и/или условий, которые вызывают диссоциацию анализируемого вещества и молекулы и/или предотвращают повторную ассоциацию. Время экспозиции может влиять на количество свободного анализируемого вещества, доступного для обнаружения. В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство, предназначенное для контролируемой инкубации, может иметь улучшенную чувствительность и/или специфичность по сравнению с обычными флюидными устройствами.

Неограничивающий пример анализа, содержащий этап инкубации, который может быть выполнен во флюидном устройстве, как описано здесь, показан на фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления проба 150, содержащая анализируемое вещество 155, ассоциированное с молекулой 160, может быть проанализирована во флюидном устройстве 140, содержащем канал 165 инкубации, сообщающийся по текучей среде с областью 170 реакции/анализа, содержащую партнера 175 по связыванию для анализируемого вещества. Анализ может содержать инкубацию пробы с реагентом 180. Реагент может, например, быть способен к диссоциации анализируемого вещества из молекулы. Следует, однако, понимать, что реагент может иметь различные функции в других вариантах осуществления. Например, в некоторых вариантах осуществления реагент может быть компонентом иммунной реакции (например, детекторным антителом), компонентом химической реакции (например, восстановителем для реакции амплификации серебра), буфером, разбавителем, консервантом для одного или нескольких компонентов в пробе (например, антикоагулянт) и/или их комбинаций.

В некоторых случаях реагент может осаждаться по меньшей мере на части поверхности канала 165 инкубации, как показано на фиг. 7A. Реагент может осаждаться на поверхности канала инкубации до введения пробы в устройство и/или может храниться в канале инкубации до первого использования. Введение пробы или другой жидкости в канал инкубации может приводить к тому, что по меньшей мере часть реагента должна быть растворена, восстановлена и/или суспендирована в пробе, как показано на

фиг. 7В. В других вариантах осуществления проба или жидкость могут быть объединены с реагентом во время сбора пробы и/или перед введением пробы или жидкости в канал инкубации флюидного устройства. Например, реагент может содержаться в пробоотборнике, который используется для сбора пробы и/или используется для введения пробы во флюидное устройство (например, осажденное по меньшей мере на части поверхности канала внутри пробоотборника). Независимо от того, когда реагент и проба или другая жидкость объединены, инкубация, например, пробы и/или компонента пробы и реагента может происходить в канале инкубации, как показано на фиг. 7В.

Используемый здесь термин "до первого использования" устройства означает момент времени или моменты времени до того, как устройство впервые используется предполагаемым пользователем после коммерческой продажи. Первое использование может включать в себя любой этап(ы), требующий манипулирования устройством пользователем. Например, первое применение может включать в себя один или несколько этапов, таких как прокалывание герметичного впускного отверстия или удаление крышки из впускного отверстия для введения реагента в устройство, соединение двух или более каналов для обеспечения флюидной связи между каналами, подготовку устройства (например, загрузку реагентов в устройство) перед анализом пробы, загрузку пробы на или в устройство, приготовление пробы в области устройства, проведение реакции с пробой, обнаружение пробы и т.д. Первое использование в этом контексте не включает в себя этап производства или другие подготовительные этапы или этапы контроля качества изготовления, выполненные изготовителем устройства. Специалисты в данной области хорошо осведомлены о значении первого использования в этом контексте и смогут легко определить, действительно ли устройство по изобретению используют или не использовали первый раз. В одном наборе вариантов осуществления устройства по изобретению являются одноразовыми после первого использования, и это особенно очевидно, когда такие устройства впервые используются, поскольку обычно нецелесообразно использовать устройства вообще после первого использования.

В некоторых вариантах осуществления на этапе инкубации необходимо выполнить процесс инкубации реагента с пробой, компонентом пробы или жидкостью в течение определенного периода времени и/или при определенных условиях (например, при температуре). Например, как показано на фиг. 1С, реагент может вызвать высвобождение анализируемого вещества из молекулы путем конкурентной ассоциации с молекулой. В некоторых таких вариантах осуществления, по существу, диссоциация анализируемого вещества из молекулы может потребовать определенного периода времени. В некоторых случаях реагент может быть инкубирован с анализируемым веществом при определенной температуре или уровне рН, чтобы увеличить скорость диссоциации и/или ассоциации. Канал инкубации и/или система обратной связи могут позволять инкубацию в течение контролируемого периода времени и/или температуры до того, как значительная часть пробы достигает канала инкубации и/или вовлечена в последующем этапе анализа, как показано на фиг. 7С. После того как желательная инкубация произошла, проба может протекать в зону реакции, где свободное анализируемое вещество может связываться с его партнером по связыванию.

В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство, имеющее канал инкубации, может иметь большую чувствительность и/или специфичность к анализируемому веществу по сравнению, по существу, с идентичным флюидным устройством, которое не имеет канала инкубации. Например, на фиг. 8 показана схема анализа, описанного выше со ссылкой на фиг. 7, выполненного во флюидном устройстве 190, которое содержит канал 195 и реакционную зону 200, содержащую партнер 205 по связыванию для анализируемого вещества, но не имеет канала инкубации. Реагент 180 может осаждаться по меньшей мере на части поверхности канала, как показано на фиг. 8А. В некоторых таких случаях реагент может быть осажден в месте, которое находится относительно близко к впускному отверстию для пробы. Как и на фиг. 7В, проба может растворять или суспендировать реагент по меньшей мере в части пробы, как показано на фиг. 8В. В некоторых вариантах осуществления из-за отсутствия канала инкубации, соединенного с системой обратной связи, во флюидном устройстве 190 проба может перейти к зоне реакции и достичь ее быстрее, чем во флюидном устройстве, содержащем канал инкубации, как показано на фиг. 8С. В некоторых таких вариантах осуществления незначительное количество или без диссоциации анализируемого вещества и молекулы может происходить к моменту, когда проба достигает зоны реакции, как показано на фиг. 8D. В некоторых вариантах осуществления скорость потока во флюидном устройстве 190 не может быть уменьшена для увеличения продолжительности инкубации из-за, например, закупорки.

Другой неограничивающий пример анализа, содержащий этап инкубации, который может быть выполнен во флюидном устройстве, содержащем канал инкубации, показан на фиг. 9. В некоторых вариантах осуществления проба 215, содержащая анализируемое вещество 220, ассоциированное с молекулой 225, может быть проанализирована во флюидном устройстве 210, содержащем зону 230 реакции, содержащую партнер 235 по связыванию для анализируемого вещества ниже по потоку от канала 212 инкубации.

Ассоциация между анализируемым веществом и молекулой могут препятствовать связыванию анализируемого вещества с партнером по связыванию в зоне реакции. В некоторых таких вариантах осуществления проба может течь в канал инкубации, как показано на фиг. 9В, и подвергаться определенным

условиям, чтобы заставить анализируемое вещество диссоциировать от молекулы. Например, как показано на фиг. 9С, проба или компонент пробы может быть инкубирован при определенном уровне рН и/или температуре, которые вызывают расщепление или денатурирование молекулы и, следовательно, диссоциацию от анализируемого вещества. В некоторых вариантах осуществления, как только необходимая инкубация произошла, по меньшей мере одно условие может быть изменено в канале инкубации или вне его. Например, в вариантах осуществления, в которых инкубируют пробу при определенной температуре, нагрев пробы в канале инкубации может прекратиться после того, как будет достигнута заданная температура или период времени. В вариантах осуществления, в которых по меньшей мере одно условие является химическим свойством, химическое свойство можно изменить после надлежащей инкубации. Например, проба, инкубированная при определенном уровне рН, может быть смешана с кислотой и/или основанием для изменения рН пробы в канале инкубации и/или до поступления пробы в место ниже по течению, такое как зона реакции. Смешивание компонентов анализа в канале инкубации описано более подробно ниже. Независимо от того, изменяются ли условия (состояния), в которых проба подвергается воздействию в канале инкубации, после этапа инкубации свободное анализируемое вещество может течь в зону реакции, где анализируемое вещество может связываться с его партнером по связыванию.

В некоторых вариантах осуществления анализ, описанный выше со ссылкой на фиг. 9, может иметь пониженную чувствительность и/или специфичность при выполнении в практически идентичном флюидном устройстве, в котором отсутствует канал инкубации. Например, на фиг. 10 показана схема анализа, выполненного во флюидном устройстве 240, который содержит канал 245 и зону 250 реакции, содержащую партнер 235 по связыванию для анализируемого вещества, но не имеет канала инкубации. В некоторых таких вариантах осуществления проба 215, содержащая анализируемое вещество 220, ассоциированное с молекулой 215, может подвергаться определенным условиям и протекать по каналу, как показано на фиг. 10В. В некоторых вариантах осуществления из-за перемещения пробы и/или отсутствия канала инкубации воздействие условия на пробу может быть ограничено. Например, подвижность пробы может препятствовать достаточному нагреву пробы из-за невозможности локально нагревать движущуюся пробу. В некоторых вариантах осуществления, в которых по меньшей мере одно из условий является химическим свойством (например, рН, концентрация реагентов), требуемое время воздействия не может быть достигнуто, потому что проба может протекать к зоне реакции и достигать ее относительно быстро по сравнению с флюидным устройством, содержащим канал инкубации, как показано на фиг. 10С. Ограниченное воздействие одного или нескольких условий на пробу может привести к небольшой или к отсутствию диссоциации анализируемого вещества, как показано на фиг. 10D. В некоторых вариантах осуществления длительное воздействие определенных условий и/или поддержание этих условий на протяжении всего анализа может отрицательно влиять на чувствительность и/или специфичность анализа. Например, уровень рН, используемый для диссоциации анализируемого вещества, может отрицательно влиять на связывание анализируемого вещества с партнером по связыванию. В некоторых случаях длительное воздействие анализируемого вещества на определенные уровни рНs может приводить к разложению или денатурации анализируемого вещества.

Как описано здесь, в некоторых вариантах осуществления, например, для некоторых анализов, в которых проба представляет собой капиллярную целую кровь, взятую из пальца, венозную цельную кровь или других матрицах проб, температура и продолжительность инкубации могут привести к тому, что передняя кромка пробы высохнет и/или коагулирует и, тем самым, будет препятствовать возобновлению потока пробы после инкубации. В таких случаях может оказаться желательным разместить пробу в устройстве таким образом, чтобы передняя кромка пробы (например, самая ближняя по потоку проба/воздушный интерфейс) была расположена внутри канала, имеющего относительно большее поперечное сечение, такого как канал инкубации, во время этапа инкубации. В некоторых таких вариантах осуществления относительно большая площадь поперечного сечения (например, канала инкубации) будет создавать меньшее ограничение потоку при возобновлении потока пробы по сравнению с относительно меньшей площадью поперечного сечения. Обращаясь к устройству, показанному на фиг. 1А, передняя кромка пробы может удерживаться в большем канале во время инкубации, например, применяя предварительно определенные уровни вакуума или давления в течение заранее определенного времени, чтобы доставить большую часть пробы в канал 15 инкубации, но не до канала 20 обнаружения или зоны 25 обнаружения, как описано выше. В устройстве, показанном на фиг. 1В, зона 27 обнаружения в канале 15 инкубации позволила бы обнаружить пробу, когда она достигнет этого местоположения, и уровни вакуума или давления могут быть модулированы, как описано ранее, для удержания пробы в канале инкубации, но не для достижения участков канала обнаружения в зоне 25 обнаружения во время инкубации.

В некоторых вариантах осуществления канал инкубации может использоваться для смешивания двух или более компонентов анализа, как показано на фиг. 11. Например, в некоторых вариантах осуществления проба может быть введена в канал 260 инкубации, содержащий реагент 265, осажденный, по меньшей мере, на участке поверхности канала инкубации, как показано на фиг. 11А. Проба 268 может растворять, восстанавливать и/или суспендировать по меньшей мере часть реагента при его протекании по каналу, как показано на фиг. 11В. В некоторых случаях градиент концентрации может существовать в

пределах пробы после растворения, восстановления или суспендирования реагента, как показано на фиг. 11C. Канал инкубации может быть выполнен с возможностью способствовать смешиванию, например, посредством диффузии, когда проба протекает по каналу, как показано на фиг. 11D. В некоторых вариантах осуществления, по существу, гомогенная смесь пробы и реагента может существовать до того, как пробная пробка выходит из канала инкубации, как показано на фиг. 11E.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать в себя смешивание двух или более текучих сред в канале инкубации флюидного устройства. В таких вариантах осуществления смешивание может происходить в дополнение к этапу инкубации, описанной здесь. Смешивание может происходить, когда, по меньшей мере, некоторые из текучих сред находятся последовательно в канале инкубации. Например, текучие среды могут быть в форме, например, по меньшей мере, первой, второй и третьей пробки текучих сред, состоящих из первой, второй и третьей текучих сред соответственно. Вторая текучая среда может быть несмешивающейся с первой и третьей текучими средами. В некоторых вариантах осуществления пробки текучей среды могут проходить последовательно в канале инкубации, например в линейном порядке. Когда первая пробка текучей среды протекает в канале инкубации, по меньшей мере часть первой текучей среды может быть удалена из первой пробки, тем самым, уменьшая объем первой пробки текучей среды. Например, части первой текучей среды (и/или компоненты первой текучей среды) могут осаждаться на поверхности канала инкубации во время этого этапа истечения. По мере того как третья текучая среда течет в канале инкубации, третья текучая среда может смешиваться с частями осажденной текучей среды с образованием смеси первой и третьей текучих сред в третьей пробке текучей среды. Смешение текучих сред в канале, как описано здесь, может обеспечить улучшенные характеристики и упрощение процесса изготовления и эксплуатации флюидных устройств, которые основаны на смешивании текучих сред.

Другой пример способа смешивания текучих сред в канале инкубации показан на фиг. 12A-12E. Как показано на фиг. 12A, канал 270 инкубации, включающий в себя верхний по потоку участок 272 и нижний участок 274, может содержать первую пробку 275 текучей среды, содержащую первую текучую среду 280, вторую текучую пробку 285, содержащую вторую текучую среду 290, и третью текучую пробку 295, содержащую третью текучую среду 300. Как показано на этом чертеже, вторая пробка текучей среды может быть расположена между и непосредственно рядом с первой и третьей пробками текучих сред, хотя в других вариантах осуществления дополнительные пробки текучих сред могут быть расположены между первой и третьей пробками текучих сред. В некоторых вариантах осуществления вторая текучая среда может быть несмешиваемой с первой и третьей текучими средами, тогда как первая и третья текучие среды могут быть, возможно, смешаны друг с другом. Например, вторая текучая среда может представлять собой газ (например, воздух) и первая и третья текучие среды могут быть жидкостями. Другие пробки текучих сред также могут присутствовать в канале, как описано более подробно ниже.

Как используется здесь, когда текучая среда или пробка текучей среды называется "смежной" другой текучей среде или пробке текучей среды, она может быть непосредственно смежной с текучей средой или пробкой текучей среды или может присутствовать промежуточная текучая среда или пробка текучей среды. Пробка текучей среды, которая находится "непосредственно рядом" или "соприкасается" с другой текучей средой или пробкой текучей среды, означает, что нет промежуточной текучей среды или пробки текучей среды.

Как показано на фиг. 12B, текучие среды могут протекать последовательно, например, от восходящего потока вниз по потоку в направлении стрелки 305. Канал инкубации может быть выполнен с возможностью обеспечивать истечение пробок текучей среды, что приводит к уменьшению объема первой пробки текучей среды. Например, по меньшей мере часть первой текучей среды (например, часть 275 текучей среды) может осаждаться на поверхности канала инкубации во время потока текучей среды. Различные конфигурации каналов и способы уменьшения объема первой пробки текучей среды описаны более подробно здесь в публикации патента США № 2014/0272935, поданного 7 февраля 2014 г. под названием "Смешивание текучих сред во флюидных системах" [C1256.70011US01], который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, в которых вторая текучая среда является несмешивающейся с первой текучей средой, часть 275 текучей среды не объединяется со второй пробкой текучей среды по мере того, как вторая текучая среда протекает в канале. В вариантах осуществления, в которых третья текучая среда смешивается с первой текучей средой, первая и третья текучие среды могут объединяться для образования смеси 310 по меньшей мере частей двух текучих сред, как показано на фиг. 12C.

В некоторых случаях, когда первая пробка текучей среды течет, ее объем может продолжать уменьшаться до требуемой величины, например пока смесь 310 не будет включать в себя определенное отношение первой и третьей текучих сред до тех пор, пока конкретный уменьшенный объем первой пробки текучей среды не будет достигнут, до тех пор пока не будет достигнута конкретная концентрация компонента или пока не будет достигнуто определенное физическое или химическое свойство. В некоторых случаях объем первой текучей среды может быть уменьшен, например, по меньшей мере на 50%, как показано на фиг. 12C (или по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на

90%). В других случаях, как показано на фиг. 12D, весь объем первой пробки текучей среды может быть уменьшен, так что остаются только вторая и третья пробки текучей среды. Третья пробка текучей среды затем может смешиваться со всем объемом первой текучей среды, как показано на фиг. 12E.

В некоторых вариантах осуществления первая и третья текучие среды могут содержать первый и второй компоненты, соответственно, для химической и/или биологической реакции. В некоторых случаях первый и второй компоненты одинаковы. В других вариантах осуществления первый и второй компоненты различны. В некоторых случаях химическая и/или биологическая реакция, включающая в себя первый и второй компоненты, может быть выполнена в третьей пробке текучей среды, содержащей смесь первой и третьей текучих сред. Например, первая текучая среда может содержать соль серебра, а третья текучая среда может содержать восстановитель. Смесь первой и третьей текучих сред может взаимодействовать с реагентом (например, коллоидами золота) с образованием детектируемых видов (например, серебряной пленки или частиц, которые могут быть обнаружены, например, оптически), как описано более подробно ниже. Дополнительные примеры химических и/или биологических реакций описаны более подробно ниже. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько пробок текучих сред содержат раствор для полоскания, разбавитель, буфер или буферный реагент. Возможны и другие типы текучих сред.

В некотором варианте осуществления смешивание может происходить между двумя или более компонентами анализа, которые находятся ниже по потоку (или вверх по потоку) пробы. Например, канал инкубации может содержать пробку жидкости и реагент, осажденный, по меньшей мере, на участке поверхности канала инкубации, который был сохранен в канале инкубации перед первым использованием или до добавления пробы в устройство. В некоторых таких вариантах осуществления осажденный реагент может находиться ниже по потоку от жидкой пробки. Жидкая пробка может растворять, восстанавливать или суспендировать осажденный реагент и служить в качестве разбавителя для осажденного реагента. После того как жидкая пробка смешалась с осажденным реагентом, по меньшей мере часть жидкой пробки, содержащей реагент, или сам реагент может быть нанесена, по меньшей мере, на участок поверхности канала инкубации, как описано выше. Следующая жидкая пробка (например, проба) может смешиваться с жидкостью, содержащей реагент, который осаждается на поверхности канала инкубации.

Как описано здесь, реагенты (например, для химической и/или биологической реакции) могут осаждаться в текучей среде и/или в сухой форме на одной или нескольких поверхностях канала (например, канал инкубации, канал обнаружения, пробоотборник). В некоторых вариантах осуществления реагент, осажденный на поверхности пробоотборника или поверхности флюидного устройства, присутствует на поверхности с концентрацией по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%) выше, чем концентрация реагента в другом месте в пределах внутреннего пробоотборника или флюидного устройства. Депонированный реагент может быть ассоциирован с флюидным устройством любым подходящим способом. Например, реагенты могут быть сшитыми, ковалентно связанными, ионно связанными, абсорбированными, адсорбированными (физосорбированными) или иным образом присутствовать на поверхности в пределах флюидного устройства (например, в канале устройства). В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой лиофилизированный реагент, по существу, сухой реагент, меченый реагент, кондиционирующий реагент, модификатор pH, модификатор вязкости, блокирующий реагент и/или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления реагент представляет собой реагент для химической и/или биологической реакции (например, реакции связывания), краситель или иным оптически обнаружимым веществом или мелкими частицами. Неограничивающие примеры реагентов, которые могут быть осаждены на поверхности канала, включают в себя антикоагулянты (например, гепарин, дипиридамол, EDTA, цитрат), поверхностно-активные вещества, буферы, вещества для высвобождения/смещения (например, детергенты, стероиды, такие как 2-бромэстрадиол и даназол), белки, малые молекулы, белки (например, альбумин), многовалентные формы малых молекул (например, большая молекула или белок, меченый более чем несколькими представляющими интерес небольшими молекулами, например, тестостероновый конъюгат бычьего сывороточного альбумина с коэффициентом загрузки 8:1), меченый вариант молекулы, подлежащей анализу в пробе (например, меченые формы тестостерона или другие мелкие молекулы, которые могут быть измерены с помощью конкурентных иммунологических анализов, см. список ниже), меченые многовалентные формы малых молекул (например, конъюгированный бычий сывороточный альбумин с несколькими группами тестостерона и по меньшей мере одной металлической частицей) и антитела, включающие в себя немаркированные и меченые антитела (например, индикатор антитестостерона моноклональные антитела, меченные металлическими частицами (например, золотые наночастицы)). Малые молекулы, которые могут быть измерены с помощью конкурентных иммунологических анализов, включают в себя тестостерон, гидрокситестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон (DHEA), дигоксин, эстрадиол, эстрон, фолат, прогестерон, Т3 или трийодтиронин, Т4 или тироксин, витамины (А, В1, В12, В3, В6, D, 25-ОН-D и/или Е). В некоторых вариантах осуществления могут использоваться блокирующие реагенты, такие как антивидовые блокирующие агенты (включающие в себя блокаторы НАМА), бычий сывороточный альбумин (BSA) или любой другой кар-



кас молекулы (молекула или биохимические виды, которые могут присутствовать в твердой фазе, чтобы представить партнера по связыванию).

В некоторых вариантах осуществления предлагается флюидное устройство для проведения теста на тестостерон. Поскольку тестостерон свободно находится в крови и также связан со связывающим белком, в частности с глобулином, связывающий половые гормоны (SHGB), флюидное устройство может тестировать общий тестостерон, который включает в себя комбинацию как свободного, так и связанного тестостерона. Флюидное устройство может позволить связанному тестостерону в пробе высвободиться из связывающего белка, так что весь тестостерон, оставшийся в пробе, является свободным тестостероном. Этот свободный тестостерон затем может быть измерен с помощью конкурентного анализа в устройстве, при котором тестостерон в пробе конкурирует с тестостероном, прикрепленным к поверхности, чтобы связываться с меченым антителом против тестостерона. После конкуренции пробы смываются, и количество меченого материала, прикрепленного к поверхности устройства (например, в зоне обнаружения), может быть измерено. В целом, чем выше измеряемый сигнал, тем больше меченое антитело было захвачено на поверхности и поэтому менее воспринято тестостероном в пробе, что указывает на более низкую концентрацию тестостерона в пробе. Например, если используется серебряное усиление, можно определить увеличение оптической плотности, соответствующей серебру, образуемому на золоте, прикрепленному к захваченным антителам против тестостерона.

В другом варианте осуществления флюидное устройство может позволить вывести связанный тестостерон в пробе из связывающего белка таким образом, чтобы весь тестостерон, оставшийся в пробе, был свободным тестостероном. Этот свободный тестостерон затем может быть измерен с помощью конкурентного анализа, при котором тестостерон в пробе конкурирует с меченым тестостероном для связывания с антителом против тестостерона, прикрепленным к поверхности устройства. После конкуренции проба смывается, и количество меченого материала, прикрепленного к поверхности устройства (например, в зоне обнаружения), может быть измерено. Чем выше измеряемый сигнал, тем больше помеченный тестостерон был захвачен на поверхности, и поэтому из пробы было взято меньше тестостерона, что указывает на более низкую концентрацию тестостерона в пробе.

В некоторых вариантах осуществления реагент хранится во флюидном устройстве до первого использования и/или до введения пробы в устройство. Реагенты могут быть расположены на одной или нескольких сторонах изделия устройства. Например, реагент может быть осажден в канале инкубации на первой стороне изделия, в то время как другой реагент осажден в канале обнаружения, расположенном на второй стороне изделия. В других вариантах осуществления один или несколько реагентов осаждены, по меньшей мере, на участке промежуточного канала. В некоторых вариантах осуществления один или несколько каналов флюидного устройства включают в себя накопленный жидкий реагент. Некоторые флюидные устройства могут быть выполнены с возможностью включать в себя как жидкие, так и сухие реагенты, хранящиеся в одном изделии, перед первым использованием и/или перед введением пробы в устройство.

В некоторых вариантах осуществления реагент, который присутствует (например, осажден) на поверхности канала, осаждается во время использования устройства. В некоторых вариантах осуществления перед первым использованием устройства и/или перед введением пробы в устройство реагент отсутствует на поверхности устройства. Во время использования текучая среда, содержащая реагент, течет, и акт протекания текучей среды (например, пробки для текучей среды) может привести к осаждению реагента на поверхность, как описано здесь.

В некоторых вариантах осуществления, в которых реагент осаждается перед использованием, до введения пробы или во время использования, способ может содержать осаждение по меньшей мере части пробы на поверхности пробоотборника и/или флюидного устройства и смешивание осажденной пробы с разбавляющим реагентом с образованием смешанной текучей среды, так что концентрация компонента пробы в смешанной текучей среде меньше или равна около 97%, меньше или равна около 95%, меньше или равна около 90%, меньше или равна около 80%, меньше или равна около 70%, меньше или равна около 60%, меньше или равна около 50%, меньше или равна около 40%, меньше или равна около 30%, меньше или равна около 20%, меньше или равна около 10%; и/или по меньшей мере около 0,1%, 1% или 3% от концентрации компонента пробы до этапа осаждения. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов.

В некоторых вариантах осуществления количество смешивания и/или количество пробок текучей среды, которые смешиваются вместе, могут контролироваться определенными характеристиками канала инкубации. Например, геометрию канала можно использовать для управления процессом смешивания. Неограничивающие примеры геометрических признаков канала, которые могут влиять на процесс смешивания, включают в себя форму поперечного сечения, площадь поперечного сечения, соотношение сторон, гидравлический диаметр, радиус кривизны внутренних углов, отклонения в канале (например, повороты, изгибы), радиус кривизны отклонений в канале и постепенные и/или резкие изменения геометрии канала (например, изменения площади поперечного сечения). Например, поперечное сечение канала с более острыми углами может более облегчить удаление текучей среды из пробки текучей среды (например, для того, чтобы текучая среда или реагент осаждалась на поверхности канала) по сравнению

с поперечным сечением канала с тупым углом. В одном примере канал с поперечным сечением, который включает в себя радиус кривизны, существенно меньший, чем полуширина и/или полувысота канала, может облегчить удаление текучей среды из пробки текучей среды по сравнению с поперечным сечением канала, которая не включает в себя такой радиус кривизны, или поперечное сечение канала, имеющее относительно больший радиус кривизны. Радиус кривизны, существенно меньший полуширины и/или полувысоты канала, может быть, например, меньше или равен около 50%, меньше или равен около 40%, меньше или равен около 30%, меньше или равен около 20%, меньше или равен около 10% или меньше или равен около 5% от полуширины и/или половины высоты канала. Дополнительные примеры конфигураций и размеров каналов приведены более подробно ниже.

Длина канала также может использоваться для контроля процесса инкубации и/или смешивания. Например, более длинные каналы могут позволить увеличить значение уменьшения объема флюидной пробки по сравнению с более коротким каналом, при этом все остальные факторы равны. В некоторых случаях канал, который значительно длиннее длины, занимаемой пробкой текучей среды, может обеспечить большее уменьшение объема текучей среды (например, всего объема), чем канал, который существенно не превышает длину, занимаемую пробкой текучей среды. В некоторых случаях процесс смешивания и/или инкубации могут контролироваться с использованием более чем одной характеристики (например, формы и длины поперечного сечения). Возможны и другие способы управления процессом смешивания на основании характеристик канала.

В некоторых вариантах осуществления количество смешивания и/или количество пробок текучей среды, которые смешиваются друг с другом, могут контролироваться определенными характеристиками поверхности канала (например, шероховатость поверхности, текстура поверхности, поверхностная энергия, поверхностная полярность, поверхностный заряд, межфазная поверхность, натяжение между поверхностью канала и текучей средой, локальные изменения характеристик поверхности канала). Например, шероховатость поверхности канала может быть выбрана для облегчения или предотвращения удаления части текучей среды из пробки текучей среды. Поверхность канала с более высокой шероховатостью поверхности может более легко облегчить удаление части текучей среды из пробки текучей среды, чем поверхность канала с более низкой шероховатостью поверхности.

В некоторых случаях флюидное устройство содержит комбинацию из двух или более отдельных компонентов (например, изделий, слоев или флюидных устройств), установленных вместе. Независимые каналные сети, которые возможно могут включать в себя реагенты, хранящиеся и/или запечатанные в нем, перед первым использованием, могут находиться на или в разных компонентах флюидного устройства. Отдельные компоненты могут быть установлены вместе или иным образом связаны друг с другом любыми подходящими средствами, такими как описанные здесь способы, например, для образования единого (составного) флюидного устройства. В некоторых вариантах осуществления две или более каналные сети расположены в разных компонентах, изделиях или слоях флюидного устройства и не связаны физически до первого использования, но при первом использовании сообщаются по флюидной среде, например, с использованием пробоотборника. В некоторых вариантах осуществления две или более каналные сети расположены в разных компонентах, изделиях или слоях флюидного устройства и не сообщаются по флюидной среде до подключения флюидного соединителя (и/или соединителя пробы) к компонентам, изделиям или слоям, включающие в себя флюидную сеть(и) каналов, но при соединении вызывает сообщение по текучей среде между по меньшей мере двумя каналами на разных компонентах, изделиях или слоях устройства.

Предпочтительно каждый из различных компонентов или слоев, которые образуют составное флюидное устройство, может индивидуально настраиваться в зависимости от выполненной функции (функций) этого компонента или слоя. Например, в одном наборе вариантов осуществления один компонент составного флюидного устройства может быть выполнен с возможностью хранить влажные реагенты. Дополнительно или альтернативно, например, в зависимости от количества текучей среды, подлежащей хранению, область(области) хранения этого флюидного устройства может быть изготовлена с большими (или меньшими) размерами поперечного сечения, чем каналы или области других компонентов, не используемых для хранения жидкостей. Материал, используемый для формирования флюидного устройства, может быть совместим со способами изготовления, подходящими для формирования больших (или меньших) размеров поперечного сечения. Напротив, второй компонент, который может быть выполнен с возможностью обнаруживать анализируемое вещество, или второй компонент, который может быть выполнен с возможностью включать в себя канал инкубации для инкубации или смешивания, может в некоторых вариантах осуществления включать в себя участки канала, имеющие относительно меньший (или больший) размеры поперечного сечения. Дополнительно или альтернативно участок канала второго компонента может иметь более низкую (или более высокую) шероховатость поверхности по сравнению с участком канала другого компонента (например, первый компонент, включающий в себя канал, используемый для хранения реагента). Размеры поперечного сечения или шероховатость поверхности участка канала второго компонента могут в определенных вариантах осуществления иметь определенный способ изготовления или инструмент изготовления, отличный от того, который используется для образования другого компонента флюидного устройства. Кроме того, в некоторых конкретных вариантах осуществ-

ления материал, используемый для второго компонента, может иметь характеристики для надежного прикрепления и обнаружения белка. Таким образом, может быть выгодным процесс формирования различных каналов, используемых для разных целей, на разных компонентах флюидного устройства, которые затем могут быть объединены перед использованием предполагаемым пользователем.

В некоторых вариантах осуществления канал включает в себя признак на или в изделии или подложке, который, по меньшей мере частично, направляет поток текучей среды. Например, признак, который сформирован на поверхности или стороне изделия или, по существу, встроен в изделие, может представлять собой канал, если он, по меньшей мере частично, направляет поток текучей среды. Промежуточный канал относится к каналу, который соединяет два канала, лежащих на двух разных плоскостях. В некоторых вариантах осуществления один или несколько каналов являются микрофлюидными.

Микрофлюидное устройство может относиться к устройству, приспособлению или системе, включающим в себя по меньшей мере один флюидный канал, имеющий размер поперечного сечения не менее 1 мм, и отношение длины к наибольшему размеру поперечного сечения по меньшей мере 3:1. Микрофлюидный канал или микрофлюидный канал могут относиться к каналу, отвечающему этим критериям. Хотя в некоторых вариантах осуществления устройства, описанные здесь, могут быть микрофлюидными, в некоторых вариантах осуществления системы и устройства не ограничены микрофлюидными системами и могут относиться к другим типам флюидных систем. Кроме того, следует понимать, что все или большинство описанных здесь каналов могут быть микрофлюидными в определенных вариантах осуществления. Также могут использоваться не микрофлюидные каналы.

Размер поперечного сечения (например, диаметр, высота и/или ширина) канала, описанного здесь, измеряется перпендикулярно направлению потока текучей среды. Примеры размеров поперечного сечения приведены ниже.

Следует понимать, что канал может иметь любой подходящий размер поперечного сечения, который может зависеть, например, от того, где канал расположен в устройстве, как должен использоваться канал (например, для смешивания или для хранения реагентов), от размера флюидного устройства, объема реагентов, предназначенных для потока в устройстве, и т.д. Например, в некоторых вариантах осуществления канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостиковый канал, канал пробоотборника) может иметь максимальный размер поперечного сечения (например, ширину или высоту), меньший или равный около 5 мм, меньший или равный около 3 мм, меньший или равный около 1 мм, меньший или равный около 750 мкм, меньший или равный около 600 мкм, меньший или равный около 500 мкм, меньший или равный около 300 мкм, меньший или равный около 200 мкм, меньший или равный около 100 мкм, меньший или равный около 50 мкм, меньший или равный около 25 мкм, меньший или равный около 10 мкм или меньший или равный около 5 мкм. В некоторых случаях участок канала, один канал или канал может иметь максимальный размер поперечного сечения, больший или равный около 0,1 мкм, больший или равный около 1 мкм, больший или равный около 5 мкм, больший или равный около 10 мкм, больший или равный около 25 мкм, больший или равный около 50 мкм, больший или равный около 100 мкм, больший или равный около 200 мкм, больший или равный около 400 мкм, больший или равный около 600 мкм, больший или равный около 900 мкм, больший или равный около 1 мм, больший или равный около 1,5 мм или больший или равный около 3 мм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больший или равный около 1 мкм и меньший или равный около 1 мм). Возможны и другие значения максимальных размеров поперечного сечения.

В некоторых случаях по меньшей мере один или по меньшей мере два размера поперечного сечения (например, высота и ширина) канала (например, канала инкубации, канала обнаружения, канала, используемого для хранения реагента, промежуточного канала, мостикового канала, канала пробоотборника) может быть меньше или равно около 2 мм, меньше или равно около 1 мм, меньше или равно около 750 мкм, меньше или равно около 500 мкм, меньше или равно около 300 мкм, меньше или равно около 200 мкм, меньше или равно около 100 мкм, меньше или равно около 50 мкм, меньше или равно около 25 мкм, меньше или равно около 10 мкм или меньше или равно около 5 мкм. В некоторых случаях по меньшей мере один или по меньшей мере два размера поперечного сечения канала могут быть больше или равно около 0,1 мкма, больше или равно около 1 мкма, больше или равно около 5 мкм, больше или равно около 10 мкм, более или равно около 25 мкм, больше или равно около 50 мкм, больше или равно около 100 мкм, больше или равно около 200 мкм, больше или равно около 400 мкм, больше или равно около 600 мкм или больше или равно около 700 мкм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 10 мкм и меньше или равно около 500 мкм). Возможны и другие значения.

Канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может иметь определенное отношение ширины к высоте. В некоторых случаях отношение ширины к высоте канала может быть больше или равно около 1:1, больше или равно около 2:1, больше или равно около 5:1, больше или равно около 10:1, больше или равно около 15:1 или больше или равно около 20:1. В некоторых случаях отношение ширины к высоте может быть меньше или равно около 30:1, меньше или равно около 20:1, меньше или равно

около 15:1, меньше или равно около 10:1, меньше или равно около 5:1 или меньше или равно около 2:1. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 1:1 и меньше или равно около 20:1). Возможны и другие значения.

Канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) также может иметь соотношение сторон (длина к наибольшему среднему значению поперечного сечения) по меньшей мере 2:1, более типично по меньшей мере 3:1, 5:1 или 10:1. В некоторых случаях канал имеет очень большие пропорции, например, по меньшей мере 100:1, 500:1 или 1000:1. В некоторых вариантах осуществления канал имеет соотношение длины к наибольшей ширине менее или равное 10, 7, 5, 3 или 2.

Канал может иметь длину и/или объем для смешивания, инкубации и/или хранения, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может иметь объем, больший или равный около 0,001 пкл, больший или равный около 0,01 пкл, больший или равный около 0,1 пкл, больший или равный около 1 пкл, больший или равный около 10 пкл, больший или равный около 100 пкл, больший или равный около 0,001 мкл, больший или равный около 0,01 мкл, больший или равный около 0,1 мкл, больший или равный около 1 мкл, больший или равный около 10 мкл, больший или равный около 25 мкл, больший или равный около 50 мкл, больший или равный около 100 мкл, больший или равный около 150 мкл или больше или равный около 200 мкл. В некоторых случаях канал может иметь объем меньше или равный около 250 мкл, меньший или равный около 200 мкл, меньший или равный около 150 мкл, меньший или равный около 100 мкл, меньший или равный около 50 мкл, меньший или равный около 25 мкл, меньший или равный около 15 мкл, меньший или равный около 10 мкл, меньший или равный около 5 мкл, меньший или равный около 1 мкл, меньший или равный около 0,1 мкл или меньше или равный около 0,01 мкл, меньше или равный около 0,001 мкл, меньше или равный около 100 пкл, меньше или равный около 10 пкл, меньше или равный около 1 пкл или меньше или равный около 0,1 пкл, меньше или равный около 0,01 пкл. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равный около 0,001 пкл и меньше или равный около 200 мкл). Возможны и другие объемы.

В некоторых вариантах осуществления канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может иметь длину, большую или равную около 1 мм, большую или равную около 5 мм, большую или равную около 10 мм, большую или равную около 20 мм, большую или равную около 40 мм, большую или равную около 60 мм или большую или равную около 80 мм. В некоторых случаях длина может быть меньше или равна около 100 мм, меньше или равна около 90 мм, меньше или равна около 70 мм, меньше или равна около 50 мм, меньше или равна около 30 мм или меньше или равна около 10 мм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равна около 1 мм и меньше или равна около 100 мм). Возможны и другие значения длины.

Некоторые флюидные устройства и изделия выполнены таким образом, что размер поперечного сечения промежуточного канала, такого как тот, который проходит от первой поверхности ко второй поверхности изделия, находится в определенном диапазоне поперечного размера непромежуточного канала (например, канала инкубации, канала обнаружения, мостового канала, канала пробоотборника). В одном конкретном варианте осуществления промежуточный канал может иметь один или несколько размеров поперечного сечения (например, наименьшую, самую большую или среднюю ширину или высоту) в пределах определенного процента от поперечного сечения (например, наименьшую, наибольшую или среднюю ширину или высоту) канала, непосредственно соединенного с промежуточным каналом, но который не проходит через изделие с первой поверхности на вторую поверхность.

В других случаях промежуточный канал, такой как один, который проходит от первой поверхности ко второй поверхности изделия, имеет один или несколько размеров поперечного сечения в пределах 40%, 30%, 20% или 10% наименьшей ширины канала, непосредственно соединенного с промежуточным каналом (например, канал инкубации, канал обнаружения, мостовой канал, канал пробоотборника). Канал, который непосредственно соединен с промежуточным каналом, может, возможно, быть сформирован на поверхности изделия. Наличие промежуточного канала с размерами, которые пропорциональны размерам каналов, с которыми непосредственно соединен промежуточный канал, может уменьшить количество и объем реагентов и/или пузырьков воздуха, которые попадают в промежуточный канал во время использования устройства.

В некоторых случаях промежуточный канал имеет объем, меньший или равный одному или более объемам флюидных реагентов, хранящихся во флюидном устройстве до первого использования устройства. Например, промежуточный канал может иметь объем, который меньше или равен 5, 3, 2, 1, 0,75, 0,5 или 0,25 раз больше объема самого большого объема флюидного реагента, хранящегося в устройстве до первого использования. В некоторых случаях такие конфигурации могут облегчать передачу флюидных сред между каналами, чтобы уменьшить или предотвратить текущие среды от захвата в определенных участках каналов (например, на соединении между двумя каналами).

В некоторых случаях канал (например, промежуточный канал), который проходит через устройство

от первой поверхности до второй поверхности изделия (например, по толщине устройства), имеет длину, такую же или, по существу, аналогичную толщине изделия. Толщина изделия может зависеть от множества факторов, таких как материал, в котором формируется изделие, способ изготовления и использование канала (например, для хранения реагентов или для обнаружения). Материал может иметь толщину, например, менее или равную 3 мм, 10 мм, 8 мм, 5 мм, 3 мм, 2 мм, 1 мм или 0,5 мм и/или по меньшей мере 0,5 мм, 1 мм, 2 мм, 3 мм, 5 мм, 8 мм или 10 мм. Соответственно, канал, который проходит через толщину устройства, может иметь такую же длину.

В некоторых вариантах осуществления канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может включать один или несколько углов (например, криволинейные углы), имеющие определенный радиус кривизны. Криволинейный угол может быть, например, выпуклым участком поверхности, которая сопрягается с крышкой. Выпуклый участок поверхности может быть сформирован при изготовлении канала различными способами (например, литьевым формованием). В некоторых вариантах осуществления канал может включать в себя один или несколько углов (например, криволинейные углы), имеющие радиус кривизны, например, меньше или равный около 100 мкм, больше или равный около 50 мкм, меньший или равный около 30 мкм, меньший или равный около 20 мкм, меньший или равный около 10 мкм, меньший или равный около 5 мкм, меньший или равный около 3 мкм, меньший или равный около 2 мкм, меньший или равный около 1 мкм, меньший или равный около 0,5 мкм или меньший или равный около 0,1 мкм. В некоторых вариантах осуществления радиус кривизны криволинейного угла канала может быть, например, больше или равен около 0,1 мкм, больше или равен около 0,5 мкм, больше или равен около 1 мкм, больше или равен около 2 мкм, больше или равен около 3 мкм, больше или равен около 5 мкм, больше или равен около 10 мкм, больше или равен около 20 мкм, больше или равен около 30 мкм, больше или равен около 50 мкм или больше или равен около 100 мкм. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов (например, радиус кривизны больше или равен около 1 мкм и меньше или равен около 20 мкм). Возможны и другие диапазоны. В некоторых вариантах осуществления, в которых желательно осаждать текучую среду или реагент из пробки текучей среды на поверхность канала, криволинейный угол, имеющий относительно меньший радиус кривизны, может увеличивать количество текучей среды, осаждаемой из пробки текучей среды, протекающей вдоль участка канала, по сравнению с пробкой текучей среды, протекающей в канале, имеющем относительно больший радиус кривизны.

Канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника), имеющий, по существу, криволинейный угол (например, выпуклый участок поверхности сопряжения с крышкой) может иметь отношение размера поперечного сечения (например, ширины или высоты) канала к радиусу кривизны, по существу, криволинейного угла (или выпуклой части), по меньшей мере, 1:1, 2:1, 3:1, 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 50:1, 100:1, 200:1 или 500:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение меньше или равно 500:1, 200:1, 100:1, 50:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 3:1, 2:1 или 1:1. Также возможны комбинации указанных выше диапазонов. Возможны и другие значения.

Следует понимать, что канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может иметь любую подходящую форму поперечного сечения и может быть, например, по существу, круглым, овальным, треугольным, искривленным, квадратным, прямоугольным, трапециевидным, полукруглым, полуовальным или т.п.

Канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может иметь любую подходящую конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления канал может быть общим каналом, разветвленным каналом, каналом на стороне устройства, который отделен от другого канала промежуточным каналом (например, канал, проходящий через толщину устройства, как часть двухстороннего устройства) или любой другой подходящей конфигурации. В некоторых случаях каналы или участки канала могут быть отделены друг от друга компонентом (например, вентиляционным клапаном или портом) или могут отличаться друг от друга на основании признака канала или участком (например, шероховатость поверхности, размерность и т.д.). Возможны и другие конфигурации.

Канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал, канал пробоотборника) может иметь покрытие или может не иметь покрытия. В вариантах осуществления, где канал имеет покрытие, по меньшей мере один участок канала может иметь поперечное сечение, которое, по существу, закрыто, или весь канал может быть, по существу, закрыт по всей его длине, за исключением впускного отверстия(й) и выпускного отверстия(й). Одно или несколько впускных и/или выпускных отверстий могут также быть закрыты и/или герметичны. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько крышек выполнены и расположены так, что канал, впускное и/или выпускное отверстие, по существу, закрыты и/или герметизированы перед первым использованием устройства пользователем, но сначала открываются или закрываются при первом использовании. В некоторых вариантах осуществления такая конфигурация может, по существу, предотвращать удаление текучих сред и/или других реагентов, хранящихся в устройстве, из устройства (напри-

мер, из-за испарения) во время изготовления, отгрузки и/или хранения устройства, как описано здесь.

Текущие среды могут течь в устройстве, описанном здесь, с использованием любого подходящего способа. В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство использует один или несколько клапанов (например, вентиляционных клапанов) для контролируемого потока и/или смешивания частей текущей среды внутри системы. Вентиляционный клапан может содержать, например, порт, сообщающийся по текущей среде с каналом, в котором находится текущая среда, и может приводиться в действие путем позиционирования изоляции над отверстием порта или путем удаления изоляции из отверстия порта. В некоторых вариантах осуществления изоляция может включать в себя клапанный механизм, такой как механический клапан, функционально связанный с трубой, сообщаемой по текущей среде с портом. Как правило, открытие вентиляционного клапана позволяет порту функционировать как вентиляционное отверстие. Когда порт функционирует как вентиляционное отверстие, текущая среда, расположенная с одной стороны вентиляционного клапана, течет, и текущая среда, расположенная на противоположной стороне вентиляционного клапана относительно первой жидкости, остается неподвижной. Когда клапан закрыт, то порт больше не функционирует как вентиляционное отверстие, и текущая среда, расположенная с обеих сторон вентиляционного клапана, может проходить через систему к выпускному отверстию. Преимущественно, управление текущей средой как последовательность потока текущей среды и/или изменение скорости потока может быть достигнуто путем открытия и закрытия одного или нескольких вентиляционных клапанов и путем применения одного источника потока текущей среды (например, вакуума), работающего, по существу, при постоянном давлении. Это может упростить работу и использование устройства пользователем. Вентиляционные клапаны более подробно описаны в опубликованном патенте США № 2011/0120562, поданным 24 ноября 2010 г. и озаглавленным "Смешивание и доставка текущей среды в микрофлюидных системах", который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

В некоторых вариантах осуществления, когда источник потока текущей среды активирован, один или несколько каналов во флюидном устройстве могут находиться под давлением (например, до приблизительно -30 кПа), которые могут доставлять текущие среды в канале к выпускному отверстию. В некоторых вариантах осуществления текущие среды могут храниться последовательно в канале выше по потоку от вентиляционного клапана, расположенного вдоль канала, и после закрытия вентиляционного клапана текущие среды могут протекать последовательно к выпускному отверстию канала. В некоторых случаях текущие среды могут храниться в отдельных, пересекающихся каналах, и после закрытия вентиляционного клапана текущие среды могут протекать последовательно. Время доставки и объем текущей среды можно контролировать, например, по времени срабатывания вентиляционного клапана.

Предпочтительно вентиляционные клапаны могут работать без ограничения поперечного сечения микрофлюидного канала, на котором они работают, что может происходить с некоторыми клапанами в предшествующем уровне техники. Такой режим работы может быть эффективным для предотвращения утечки через клапан. Кроме того, поскольку вентиляционные клапаны могут использоваться, некоторые системы и способы, описанные здесь, не требуют использования определенных внутренних клапанов, что может быть проблематичным из-за, например, высокой стоимости, сложности в изготовлении, хрупкости, ограниченной совместимости со смешанным газом и жидкостных систем и/или ненадежность микрофлюидных систем.

Следует понимать, что при описании вентиляционных клапанов могут использоваться другие типы клапанных механизмов с описанными здесь системами и способами. Неограничивающие примеры клапанного механизма, который может быть оперативно ассоциирован с клапаном, включают в себя мембранный клапан, шаровой клапан, задвижку, дроссельный клапан, шаровой клапан, игольчатый клапан, зажимной клапан, тарельчатый клапан или зажимной клапан. Клапанный механизм может приводиться в действие любым подходящим средством, включающий в себя соленоид, двигатель, ручную, посредством электронного приведения в действие или гидравлическим/пневматическим давлением.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько каналов флюидного устройства включают в себя накопленный жидкий реагент (например, в форме пробки текущей среды). В некоторых случаях более, чем один жидкой реагент (например, пробки текущей среды) хранятся в канале. Жидкие реагенты могут быть разделены разделительной текущей средой, которая может быть несмешиваемой с жидкими реагентами. Жидкие реагенты могут храниться в устройстве перед первым использованием перед введением пробы или до образования флюидного соединения между двумя ранее несоединенными каналами (например, с использованием флюидного соединителя). В других вариантах осуществления флюидный реагент может быть введен в устройство при первом использовании. В некоторых случаях жидкие реагенты могут храниться отдельно во время хранения текущих сред (например, в то время как устройство герметично закрыто). Во время использования устройства по меньшей мере части жидкостей могут быть объединены (например, смешаны) с использованием способов, описанных здесь.

Некоторые флюидные устройства могут быть выполнены с возможностью включать в себя как жидкие, так и сухие реагенты, хранящиеся в одном изделии, перед первым использованием и/или перед введением пробы в устройство. В некоторых случаях жидкие и сухие реагенты хранятся в сообщении по текущей среде друг с другом перед первым использованием. В других случаях жидкие и сухие реагенты

не сообщаются по текучей среде друг с другом перед первым использованием, но при первом использовании они сообщаются по текучей среде друг с другом. Например, один или несколько жидких реагентов могут храниться в первом общем канале и один или более сухих реагентах, хранящихся во втором общем канале, причем первый и второй общие каналы не соединены или сообщаются друг с другом по текучей среде до первого использования, перед введением пробы или до образования флюидного соединения между двумя общими каналами (например, с использованием флюидного соединителя). Дополнительно или альтернативно, реагенты могут храниться в отдельных сосудах, так что реагент не сообщается по текучей среде с флюидным устройством до первого использования. Использование хранимых реагентов может упростить использование флюидного устройства пользователем, так как это минимизирует количество этапов, которые пользователь должен выполнить для управления устройством. Эта простота может позволить описанным здесь флюидным устройствам использоваться неподготовленными пользователями, например, в местах обслуживания, в частности, для устройств, предназначенных для проведения иммунологических анализов.

В различных вариантах осуществления, связанных с хранением флюидных (например, жидких) реагентов перед первым использованием, текучие среды могут храниться (и в некоторых вариантах осуществления статически поддерживаться без смешивания) во флюидном устройстве более 10 с, 1 мин, 1 ч, одного дня, одной недели, одного месяца или одного года. Для предотвращения контакта между некоторыми текучими средами, текучими средами, содержащими компоненты, которые обычно реагируют или связываются друг с другом, что может быть предотвращено, например, при хранении в общем канале. Например, в то время как они хранятся, текучие среды (например, в форме пробок текучей среды) могут быть отделены, по меньшей мере частично, несмешивающимися разделительными текучими средами, так что текучие среды, которые обычно реагируют друг с другом при контакте, могут храниться в течение продолжительного времени в общем канале. В некоторых вариантах осуществления текучие среды могут храниться так, что они, по существу, статически поддерживаются и не перемещаются относительно их положения в канале. Несмотря на то, что текучие среды могут слегка сдвигаться или вибрировать, расширяться и контактировать при их статическом поддержании, некоторые описанные здесь флюидные устройства выполнены и устроены так, что текучие среды в общем канале не смешиваются друг с другом во время этих процессов.

Флюидные устройства, которые используются для хранения одного или нескольких реагентов (например, до первого использования), могут храниться при пониженных температурах, таких как менее или равные 10°C, 4°C, 0°C или -10°C. Текучие среды также могут подвергаться повышенным температурам, таким как более 25°C, выше 35°C или выше 50°C. Текучие среды могут перевозиться из одного места в другое по суше или по воздуху, не допуская смешивания текучих сред реагента, содержащихся в канале. Количество разделительной текучей среды может быть выбрано на основании конечного процесса, с которым должны использоваться текучие среды, а также от условия, в которых ожидается, что флюидное устройство будет подвергаться воздействию. Например, если ожидается, что флюидное устройство будет подвергнуто физическому воздействию или вибрации, физические среды могут заполнять только части, но не весь канал. Кроме того, могут использоваться большие пробки несмешивающейся разделительной текучей среды вместе с одной или несколькими конфигурациями каналов, описанными здесь. Таким образом, различные текучие среды внутри канальной системы флюидного устройства могут избежать смешивания.

Флюидное устройство может включать в себя одну или несколько характеристик, которые облегчают управление транспортировкой текучей среды и/или предотвращают смешивание флюидов друг с другом во время хранения. Например, устройство может включать в себя структурные характеристики (например, удлиненное углубление или выступ) и/или физические или химические характеристики (например, гидрофобность против гидрофильности) или другие характеристики, которые могут оказывать воздействие (например, содержащую силу) на текучую среду. В некоторых случаях текучая среда может удерживаться внутри канала с использованием поверхностного натяжения (например, вогнутый или выпуклый мениск). Например, некоторые участки канала могут быть структурированы с гидрофобными и гидрофильными частями, чтобы предотвратить перемещение и/или смешение текучих сред во время хранения. В некоторых случаях общий канал может иметь отсутствие внутренних поверхностей или других разделителей, чтобы удерживать текучие среды в раздельном состоянии, и текучие среды могут быть разделены разделительной текучей средой.

В некоторых вариантах осуществления поверхностное натяжение между текучей средой и поверхностью канала может быть выбрано по желанию. В некоторых случаях смачивающий реагент может быть добавлен к текучей среде или пробке текучей среды для регулирования поверхностного натяжения. Смачивающий реагент может быть добавлен, например, перед смешиванием в результате смешивания или в результате удаления текучей среды из пробки текучей среды. В некоторых случаях смачивающий реагент может быть добавлен к поверхности канала для регулирования поверхностного натяжения, например, во время изготовления устройства до потока текучей среды и/или в результате потока текучей среды. В общем, можно использовать любой подходящий смачивающий реагент при любой желаемой концентрации. Примеры подходящих смачивающих реагентов включают в себя, но не ограничиваются

ими, поливиниловый спирт, неионогенные детергенты (например, производные поли(этиленоксида), такие как Tween 20 и Triton, жирные спирты), анионные детергенты (например, додецилсульфат натрия и связанные с ним детергенты с более короткими или более длинными алкановыми цепями, такими как децилсульфат натрия, додецилсульфат натрия или октадецилсульфат натрия или соли жирных кислот), катионные детергенты (например, катионы четвертичного аммония, такие как цетилтриметиламмонийбромид), цвиттерионные детергенты (например, додецилбетаин), детергенты, включающие в себя карбоновые или аминоксидные головные группы и фторированную или нефторированную углеродную цепь (цепи), перфторопроизводитель (например, Capstone FS-10, перфторгептановую кислоту или перфтороктановую кислоту), жидкости с низким поверхностным натяжением (например, спирты, такие как изопропанол или 1-бутанол) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления для повышения поверхностного натяжения может быть добавлен несмачивающий реагент (например, ионные соединения).

В вариантах осуществления, в которых смачивающий реагент добавляется в текучую среду или пробку текучей среды, процентное соотношение (по массе/объему) смачивающего реагента в текучей среде или пробке текучей среды может быть больше или равно около 0,001%, больше или равно около 0,01%, больше или равно около 0,025%, больше или равно около 0,05%, больше или равно около 0,1%, больше или равно около 0,1%, больше или равно около 0,5%, больше или равно около 1%, больше или равно около 5%, больше или равно около 10%, больше или равно около 20%, больше или равно около 30%, больше или равно около 40%, или больше или равно около 50%. В некоторых случаях процент смачивающего реагента в текучей среде или пробке текучей среды может быть меньше или равен около 75%, меньше или равен около 50%, меньше или равен около 40%, меньше или равно около 30%, меньше или равно около 20%, меньше или равно около 10%, меньше или равно около 5%, меньше или равно около 1%, меньше или равно около 0,5%, меньше или равно около 0,01% или меньше или равно около 0,01%. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 0,01% или меньше или равно около 50%). Возможны и другие диапазоны процентного содержания смачивающего реагента.

В некоторых случаях, как показано на фиг. 12D, весь объем текучей среды (например, первая текучая среда, вторая текучая среда) может быть включен в состав одной или нескольких пробок текучей среды ниже по потоку таким образом, что пробка текучей среды больше не присутствует в канале. В некоторых случаях объем текучей среды в пробке текучей среды может быть уменьшен на определенный процент (например, по сравнению с исходным объемом пробки текучей среды). Например, в некоторых вариантах осуществления объем пробки текучей среды может быть уменьшен более или равен около 50%, более или равен около 60%, более или равен около 70%, более или равен около 80%, более или равен около 90% или более или равен около 95%. В некоторых случаях объем текучей среды в пробке текучей среды может быть уменьшен менее или равен около 100%, менее или равен около 90%, менее или равен около 80%, менее или равен около 70% или менее или равен около 60%. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равно около 50% и меньше или равно около 100%). В некоторых случаях 100% объема текучей среды удаляется из пробки текучей среды, так что пробка текучей среды больше не остается в системе. В таких вариантах осуществления текучие среды, удаляемые из пробки текучей среды, могут полностью осесть или диспергироваться по или внутри канала. В других вариантах осуществления 0% текучей среды удаляется из пробки текучей среды во время потока текучей среды. Возможны и другие значения процента уменьшения объема. Как описано здесь, в некоторых вариантах осуществления объем более чем одной пробки текучей среды уменьшается на количество, указанное выше.

Обнаружение пробы во флюидном устройстве может иметь различные формы. В некоторых случаях обнаружение происходит непрерывно. В других вариантах осуществления обнаружение происходит периодически; и все еще в других вариантах осуществления обнаружение происходит спорадически. В некоторых случаях обнаружение происходит при определенном событии или состоянии.

Как описано здесь, обнаружение может происходить в любом подходящем месте флюидного устройства. В некоторых случаях один или несколько детекторов являются неподвижным средством обнаружения во флюидном устройстве во время использования и/или во время обнаружения. Например, неподвижный детектор может быть расположен рядом с определенной областью флюидного устройства, такой как зона обнаружения/детектирования, где одно или несколько событий (например, химическая или биологическая реакция, введение текучей среды в зону/канал) может иметь место. Детектор может обнаруживать, например, пропускание текучих сред через зону обнаружения и/или область анализа. Дополнительно или альтернативно детектор может обнаруживать связывание или ассоциацию других компонентов в этой области (например, связывание компонента с поверхностью области анализа). В некоторых вариантах осуществления неподвижный детектор(ы) может одновременно контролировать несколько областей анализа в зоне обнаружения. Например, детектор, такой как камера, может использоваться для изображения всего флюидного устройства или большей части устройства, и только определенные области устройства тщательно изучаются. Компоненты, такие как оптические волокна, могут использоваться для передачи света из нескольких областей анализа в один детектор. В других вариантах осуществления множественные детекторы могут быть выровнены с областью анализа в зоне обнаружения, как



более подробно описано в патенте США № 8501416, выданном 06 августа 2013 г. и озаглавленном "Флюидные структуры, включающие в себя меандрирующие и широкие каналы" [H0498.70244US01], который включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Флюидное устройство или его части (например, подложка, изделие, слой, компонент) может быть изготовлено из любого материала, подходящего для формирования канала или другого компонента. Неограничивающие примеры материалов включают в себя полимеры (например, полипропилен, полиэтилен, полистирол, поли(стирол-со-акрилонитрил), поли(стирол-со-бутадиен), поли(акрилонитрил, бутадиен, стирол), поли(стирол-малеиновый ангидрид), поли(стирол-со-акрилат), поли(стирол-со-метилметакрилат), полиметилметакрилат, поликарбонат, поли(диметилсилоксаны), PVC, PTFE, PET, циклоолефиновый сополимер или смеси из двух или более таких полимеров или металлы, включающие в себя никель, медь, нержавеющую сталь, объемное металлическое стекло или другие металлы или сплавы, или керамику, включающую в себя стекло, кварц, диоксид кремния, оксид алюминия, диоксид циркония, карбид вольфрама, карбид кремния или неметаллические материалы, такие как графит, кремний или другие.

В некоторых вариантах осуществления, в которых используется сополимер для образования компонента описанного здесь устройства (например, подложки, изделия, слоя), сополимер может включать в себя первый полимерный компонент, который является, по существу, неактивным (например, стирол-содержащую группу, акрилонитрильную группу, бутадиеновую группу) и второй полимерный компонент. В некоторых вариантах осуществления второй полимерный компонент может быть реакционно-способным (например, включать в себя реакционноспособные функциональные группы) для дополнительной функционализации (например, с биомолекулой (например, белком) или другим объектом, который может быть вовлечен или связан с анализом, который должен быть выполнен). В других вариантах осуществления второй полимерный компонент может быть неактивным (например, не включать в себя реакционноспособные функциональные группы). Неограничивающие примеры вторых полимерных компонентов (например, которые могут быть реакционноспособными) включают в себя ангидридсодержащие группы, такие как maleиновый ангидрид, этилmaleиновый ангидрид; maleимидсодержащие группы; аминогруппы; альдегидсодержащие группы и акрилатные группы. Дополнительные неограничивающие примеры вторых полимерных компонентов (например, неактивных) включают в себя акрилонитрильные группы, бутадиеновые группы и метилметакрилатные группы. Такие материалы могут быть использованы для формирования компонента устройства, включающего в себя, например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал и/или канал пробоотборника.

В вариантах осуществления, в которых сополимер, такой как указанный выше, используется для формирования компонента описанного здесь устройства (например, подложки, изделия, слоя), мас.% от первого полимерного компонента (например, стирола) в сополимере может быть, например, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 60 мас.%, по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 85 мас.%, по меньшей мере 87 мас.%, по меньшей мере 90 мас.%, по меньшей мере 92 мас.%, по меньшей мере 94 мас.%, по меньшей мере 96 мас.% или по меньшей мере 98 мас.%. Массовая доля первого полимерного компонента в сополимере может быть в некоторых вариантах менее 100 мас.%, менее или равна 99 мас.%, менее или равна 95 мас.%, менее или равна 90 мас.%, менее или равна 80 мас.%, менее или равна 70 мас.%, менее или равна 60 мас.% или менее или равна 50 мас.%. Возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, по меньшей мере 90 мас.% и менее или равна 99 мас.%). Возможны и другие диапазоны.

В вариантах осуществления, в которых сополимер, такой как указанный выше, используется для формирования компонента описанного здесь устройства (например, подложки, изделия, слоя), мас.% второго полимерного компонента в сополимере может быть по меньшей мере 2 мас.%, по меньшей мере 5 мас.%, по меньшей мере 8 мас.%, по меньшей мере 10 мас.%, по меньшей мере 12 мас.%, по меньшей мере 15 мас.%, по меньшей мере 20 мас.%, по меньшей мере 25 мас.%, по меньшей мере 28 мас.%, по меньшей мере 30 мас.%, по меньшей мере 35 мас.%, по меньшей мере 40 мас.% или по меньшей мере 50 мас.%. Массовая доля второго полимерного компонента в сополимере может быть в некоторых вариантах осуществления менее или равна 50 мас.%, менее или равна 40 мас.%, менее или равна 30 мас.%, менее или равна 25 мас.%, менее или равна 20 мас.%, менее или равна 15 мас.%, менее или равна 10 мас.%, менее или равна 8 мас.% или менее или равна 5 мас.%. Возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, по меньшей мере 2 мас.% и менее или равна 30 мас.%). Возможны и другие диапазоны.

В некоторых вариантах осуществления, в которых смесь двух полимеров или сополимеров используется для формирования компонента описанного здесь устройства (например, подложки, изделия, слоя), доля первого полимера или сополимера в смеси может быть, например, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 60 мас.%, по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.%, по меньшей мере 92 мас.%, по меньшей мере 94 мас.%, по меньшей мере 96 мас.% или по меньшей мере 98 мас.%. Массовая доля первого полимерного компонента в сополимере может быть в некоторых вариантах осуществления менее 100 мас.%, менее или равна 99 мас.%, менее или равна 95 мас.%, менее или равна 90 мас.%, менее или равна 80 мас.%, менее или равна 70

мас.%, менее или равна 60 мас.% или менее или равна 50 мас.%. Возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, по меньшей мере, 90 мас.% и менее или равна 99 мас.%). Возможны и другие соотношения. Возможны также смеси из более чем двух полимеров или сополимеров.

Материал, образующий флюидное устройство и любые связанные с ним компоненты (например, крышка, подложка, изделие, слой), может быть твердым или гибким. Специалисты в данной области техники могут легко выбрать подходящий материал (материалы) на основании, например, его жесткости, его инертности (например, способность к разложению) к проходящей через него текучей среде, способности функционировать (например, с биомолекулой (например, белок) или другой сущности, которая может быть вовлечена в анализ или быть связана с анализом), его прочности при температуре, при которой должно использоваться конкретное устройство, его прозрачности/непрозрачности для электромагнитных волн (например, свет в ультрафиолетовых и видимых областях, терагерцовые волны, микроволны и т.д.), его проницаемости водяным паром и/или способ, используемый для изготовления признаков в материале. Например, для формованных или экструдированных изделий используемый материал может включать в себя термопластичный (например, полипропилен, полиэтилен, полистирол, поли(стирол-со-акрилонитрил), поли(стирол-со-бутадиен), поли(акрилонитрил, бутадиен, стирол), поли(стирол-со-акрилонитрил), поли(стирол-со-акрилат), поли(стирол-со-метилметакрилат), поли(метилметакрилат), поликарбонат, PVC, PTFE, PET, циклоолефиновые полимеры или сополимеры или смеси двух или более таких полимеров), эластомер (например, полиизопрен, изобутен-изопрен, нитрил, неопрен, этилен-пропилен, гипалон, поли(диметилсилоксаны), силикон), терморезистивный (например, оксидные, ненасыщенные полиэферы, фенолы) или их комбинации. Изделие может быть образовано литьевым формованием в определенных вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления флюидные устройства, включающие в себя два или более компонентов, слоев или подложек, могут быть сформированы посредством разных материалов, чтобы адаптировать компоненты к основной функции(ям) каждого из компонентов, например, на основании описанных здесь факторов.

В некоторых вариантах осуществления материал, используемый для формирования флюидного устройства или его частей (например, подложка, изделие, слой, компонент), может быть выбран, по меньшей мере частично, для его проницаемости для водяного пара. Например, все или участки секции или компонента устройства (например, подложка, изделие, слой) могут иметь проницаемость для водяного пара, например, менее или равную около  $10,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $7,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $5,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $4,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $3,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $2,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $1,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,5 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,3 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,1 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,05 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,03 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,02 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,005 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , менее или равную около  $0,001 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  или менее или равную около  $0,0005 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ . В некоторых вариантах осуществления проницаемость для водяного пара может составлять по меньшей мере  $0,001 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $0,02 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $0,05 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $0,1 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $0,3 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $0,5 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $1,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $2,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $3,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $4,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , по меньшей мере  $5,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  или по меньшей мере  $10,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ . В некоторых случаях проницаемость для водяного пара может составлять, например, между около  $0,001 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  и  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , между около  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  и около  $2,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , между около  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  и около  $1,0 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , между около  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  и около  $0,4 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ , между около  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  и около  $0,04 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  или между около  $0,01 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$  и около  $0,1 \text{ g*mm/m}^2*\text{d}$ . Также возможны комбинации указанных выше диапазонов. Возможны и другие диапазоны. Проницаемость для водяного пара может быть измерена, например, при  $40^\circ\text{C}$  при относительной влажности 90% (RH). Следует понимать, что различные участки устройства (например, подложки, изделия, слои, компоненты) могут иметь различные комбинации диапазонов вышеприведенных значений для проницаемости для водяного пара. В некоторых вариантах осуществления материал, имеющий проницаемость для водяного пара в одном или более из указанных выше диапазонов, может использоваться для формирования компонента устройства, включающего в себя, например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал и/или канал пробоотборника.

В некоторых вариантах осуществления материал, используемый для формирования флюидного устройства или его частей (например, подложки, изделия, слоя, компонента), может быть выбран, по меньшей мере частично, для его оптической прозрачности. Например, все или участки секции или компонента устройства (например, подложка, изделие, слой) могут иметь оптическую прозрачность по меньшей мере 90% между длинами волн от 400 до 800 нм (например, диапазон видимого света). Оптическая прозрачность может быть измерена посредством материала, имеющего толщину, например, по меньшей мере около 2 мм (или в других вариантах осуществления по меньшей мере около 1 мм или по меньшей мере около 0,1 мм). В некоторых случаях оптическая прозрачность может составлять по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере

94% или по меньшей мере 96% между длинами волн 400 и 800 нм. В некоторых вариантах осуществления оптическая прозрачность может составлять менее 100%, меньше или равна 98%, меньше или равна 96%, меньше или равна 94%, меньше или равна 92%, меньше или равна 90%, меньше или равна 85%, меньше или равна 80%, меньше или равна 50%, меньше или равна 30% или меньше или равна 10% между длинами волн света 400 и 800 нм. Возможны комбинации указанных выше диапазонов. Возможны и другие значения. Следует понимать, что различные части устройства (например, подложки, изделия, слои, компоненты) могут иметь различные комбинации диапазонов вышеприведенных ссылок для оптической прозрачности. В некоторых вариантах осуществления материал, имеющий оптическую прозрачность в одном или более из указанных выше диапазонов, может использоваться для формирования компонента устройства, включающего в себя, например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал и/или канал пробоотборника.

В некоторых вариантах осуществления в материале, который делает его более подходящим для обработки при определенных условиях, может быть сформировано флюидное устройство или его части (например, подложка, изделие, слой, компонент). Например, материал может быть выбран частично в зависимости от его температуры плавления, чтобы он мог быть совместим с некоторыми инструментами изготовления и/или способами (например, для формирования каналов определенных размеров), такими как описанные здесь. В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство или его части (например, подложка, изделие, слой, компонент) могут быть сформированы в материале, имеющем температуру плавления по меньшей мере около 80°C, по меньшей мере около 100°C, по меньшей мере около 130°C, по меньшей мере около 160°C или по меньшей мере около 200°C. В некоторых вариантах осуществления материал может иметь температуру плавления меньше или равную около 200°C, меньше или равную около 160°C, меньше или равную около 130°C, меньше или равную около 100°C или меньше или равную около 80°C. Возможны и другие температуры плавления. Следует понимать, что различные части устройства (например, подложки, изделия, слои, компоненты) могут иметь разные комбинации диапазонов вышеприведенных значений для температуры плавления. В некоторых вариантах осуществления материал, имеющий температуру плавления в одном или более из указанных выше диапазонов, может использоваться для формирования компонента устройства, включающего в себя, например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал и/или канал пробоотборника.

В некоторых вариантах осуществления в материале, имеющем определенную температуру ( $T_g$ ) стеклования, может быть сформировано флюидное устройство или его части (например, подложка, изделие, слой, компонент). Например, в некоторых вариантах осуществления температура стеклования материала может быть больше или равна около 75°C, больше или равна около 80°C, больше или равна около 85°C, больше или равна около 90°C, больше или равна около 95°C, больше или равна около 100°C, больше или равна около 105°C, больше или равна около 110°C, больше или равна около 115°C, больше или равна около 120°C, больше или равна около 125°C, больше или равна около 130°C, больше или равна около 135°C, больше или равна около 140°C, больше или равна около 150°C, больше или равна около 160°C, больше или равна около 170°C. В некоторых случаях температура стеклования материала может быть меньше или равна около 170°C, меньше или равна около 160°C, меньше или равна около 150°C, меньше или равна около 140°C, меньше или равна около 130°C, меньше или равна около 120°C, меньше или равна около 110°C, меньше или равна около 100°C, меньше или равна около 90°C, меньше или равна около 80°C или равна около 70°C. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, больше или равна около 80°C и меньше или равна около 140°C). Возможны и другие значения температуры стеклования первого компонента. Температура стеклования материала может быть определена с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), термомеханического анализа (ТМА), динамического механического анализа (DMA) или может быть получена из спецификаций производителя.

В некоторых случаях флюидное устройство состоит из комбинации двух или более материалов, таких как перечисленные выше. Например, каналы флюидного устройства могут быть сформированы в полистироле или других полимерах (например, путем литьевого формования), и для уплотнения каналов может использоваться биосовместимая лента. Биосовместимая лента или гибкий материал могут включать в себя материал, который, как известно, улучшает паронепроницаемые свойства (например, металлическую фольгу, полимеры или другие материалы, которые, как известно, имеют высокие пароизоляционные барьеры), и могут, возможно, обеспечивать доступ к впускным и выпускным отверстиям путем прокалывания или отсоединения ленты. Для герметизации микрофлюидного канала или участков канала можно использовать множество способов или объединить несколько слоев устройства, включающих в себя, но не ограничиваясь ими, использование клеящих веществ, использование клейких лент, склеивание, связывание с растворителем, активированное плазмой термическое склеивание, UV-активированное термическое склеивание, сварка, пайка, ламинирование материалов или механические способы (например, зажимные, механизмы защелкивания и т.д.).

На выбор способа склеивания может влиять температура, при которой устройство будет подвергаться воздействию при хранении и эксплуатации. Адгезивные материалы и клеи могут течь и создавать

помехи в потоке пробы и/или реагентов в устройствах при воздействии повышенных температур, особенно во время работы устройства, когда существует разность давлений между микрофлюидными каналами и условиями окружающей среды. Применение вакуума в каналах может привести к прилипанию клея (или адгезивного материала) к поверхности раздела между двумя поверхностями микрофлюидных каналов и препятствовать потоку. Применение в каналах давления, превышающего давление окружающей среды, может привести к расслоению покрытия вблизи каналов и неустойчивым характеристикам потока. Соответственно, один или несколько из этих факторов могут быть учтены при выборе подходящих материалов и/или способов формирования флюидного устройства. Например, в некоторых вариантах осуществления, включающих в себя нагревание устройства, микрофлюидные каналы могут быть покрыты покрытием/крышкой без адгезива с использованием связывания с растворителем.

В некоторых вариантах осуществления первый материал, используемый для формирования первого участка флюидного устройства (например, подложки, изделия, слоя), может включать в себя канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал и/или канал пробоотборника), имеющий один или несколько углов (например, криволинейные углы), имеющие конкретный радиус кривизны, такой как радиус кривизны в пределах одного или нескольких из отмеченных выше значений. В некоторых вариантах осуществления первый материал может представлять собой описанный здесь сополимер (и, в частности, может включать в себя первый полимерный компонент и второй полимерный компонент, как описано выше) и канал может иметь радиус кривизны в одном или нескольких диапазонах, как отмечалось выше. В некоторых случаях, может использоваться материал, имеющий первый и второй полимерные компоненты, второй полимерный компонент, включающий в себя реакционноспособную группу для дополнительной функционализации первого материала. Второй полимерный компонент может быть функционализирован, например, биомолекулой (например, белком) или другим объектом, который может участвовать в анализе или связан с ним. В некоторых вариантах осуществления первый материал может иметь оптическую прозрачность, как описаны здесь, например, 90% между длинами волн от 400 до 800 нм. В некоторых случаях первый участок флюидного устройства (например, подложка, изделие, слой) образован способом формования (например, литьевым формованием). Первая часть флюидного устройства может соприкасаться с покрытием (например, первым покровным слоем), которое может использоваться для закрытия канала первого участка флюидного устройства. Возможны и другие конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления второй материал, используемый для образования второго участка флюидного устройства (например, подложки, изделия, слоя), может иметь проницаемость для водяного пара менее чем около  $0,05 \text{ g} \cdot \text{mm} / \text{mm}^2 \cdot \text{d}$ . Второй участок флюидного устройства может включать в себя канал (например, канал инкубации, канал обнаружения, канал, используемый для хранения реагента, промежуточный канал, мостовой канал и/или канал пробоотборника), имеющий один или более углов (например, криволинейные углы), имеющих определенный радиус кривизны, такой как радиус кривизны в одном или нескольких диапазонах, отмеченных выше. Второй участок флюидного устройства может соприкасаться с покрытием (например, вторым покровным слоем), которое может быть использовано для соединения канала второго участка флюидного устройства. Возможны и другие конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления первый материал может иметь проницаемость для водяного пара выше, чем проницаемость для водяного пара второго материала.

В некоторых вариантах осуществления первый материал может иметь температуру стеклования выше температуры стеклования второго материала. В других вариантах осуществления первый материал может иметь температуру стеклования ниже температуры стеклования второго материала.

В одном конкретном наборе вариантов осуществления первый материал используется для формирования первого слоя флюидного устройства, и второй материал используется для образования второго слоя флюидного устройства. Первый и второй слои могут быть неразъемно соединены друг с другом в некоторых вариантах осуществления. Используемый здесь термин "неразъемно соединены", относящийся к двум или более объектам, означает объекты, которые не отделены друг от друга во время нормального использования, например, не могут быть разделены вручную; разделение требует, по меньшей мере, использования инструментов и/или повреждения по меньшей мере одного из компонентов, например, путем разрыва, отслаивания или разделения компонентов, скрепленных вместе посредством клея или инструментов. Неразъемно соединенные компоненты могут быть необратимо прикреплены друг к другу во время нормального использования, например, с использованием клея или другими способами склеивания. В других вариантах осуществления два или более слоев могут быть обратимо прикреплены друг к другу.

Способы и системы, описанные здесь, могут включать в себя множество различных типов анализов и могут использоваться для определения множества различных проб. В некоторых случаях анализ включает в себя химическую и/или биологическую реакцию. В некоторых вариантах осуществления химическая и/или биологическая реакция включает в себя связывание. Различные типы связывания могут иметь место во флюидных устройствах, описанных здесь. Связывание может включать в себя взаимодействие между соответствующей парой молекул, которые проявляют взаимную аффинность или связывающую

способность, обычно специфическое или неспецифическое связывание или взаимодействие, включающее в себя биохимические, физиологические и/или фармацевтические взаимодействия. Биологическое связывание определяет тип взаимодействия, которое происходит между парами молекул, включающие в себя белки, нуклеиновые кислоты, гликопротеины, углеводы, гормоны и т. Конкретные примеры включают в себя антитело/антиген, антитело/гаптен, фермент/субстрат, фермент/ингибитор, фермент/кофактор, связывающий белок/субстрат, белок-носитель-носитель, лектин/углевод, рецептор/гормон, рецептор /эффектор, комплементарные нити нуклеиновой кислоты, репрессор/индуктор белка/нуклеиновой кислоты, рецептор поверхности лиганда/клетки, вирус/лиганд и т.д. Связывание может также происходить между белками или другими компонентами и клетками. Кроме того, описанные здесь устройства могут использоваться для других анализов текучей среды (которые могут включать в себя или не включать в себя связывание и/или реакции), такие как обнаружение компонентов, концентрации и т.д.

В некоторых вариантах осуществления химическая и/или биологическая реакция включает в себя восстановитель (например, гидрохинон, хлорогидрохинон, пирогаллол, металл, 4-аминофенол и фенидон, Fe(+2), Ti(+3) и V(+2)). В некоторых случаях химическая и/или биологическая реакция включает в себя прекурсор металла (например, раствор соли металла, такой как соль серебра или соль золота).

В некоторых случаях гетерогенная реакция (или анализ) может иметь место во флюидном устройстве; например, партнер по связыванию может быть ассоциирован с поверхностью канала, а дополнительный партнер по связыванию может присутствовать во флюидной фазе. Могут также выполняться другие твердофазные анализы, которые включают в себя аффинность между белками или другими биомолекулами (например, DNA, RNA, углеводы) или неприродными молекулами (например, аптамерами или пептоидами). В некоторых вариантах осуществления партнер по связыванию может включать в себя биомолекулу, такую как антитело, небольшую молекулу, присоединенную к антителу, альбумин бычьей сыворотки или другой белок и/или антиген, такой как белок и пептид поверхностной поверхности, партнер по связыванию может быть прикреплен, в некоторых вариантах осуществления, к поверхности канала, например, путем взаимодействия со вторым полимерным компонентом, описанным здесь. Неограничивающие примеры типичных реакций, которые могут быть выполнены во флюидном устройстве, включают в себя химические реакции, ферментативные реакции, реакции на основе иммунной системы (например, антиген-антитело) и реакции на основе клеток.

Биомолекула или другая сущность могут быть связаны с поверхностью флюидного устройства (например, поверхности канала) любым подходящим способом. Например, биомолекула или другая сущность могут быть сшитыми, ковалентно связанными, ионно связанными, абсорбированными, адсорбированными (физосорбированными) или иным образом присутствовать на поверхности и/или внутри флюидного устройства (например, в канале устройства). В некоторых вариантах осуществления биомолекула или другая сущность представляет собой лиофилизированную молекулу, по существу, сухую молекулу, меченую молекулу, кондиционирующую молекулу, модификатор pH, модификатор вязкости и/или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления биомолекула или другая сущность является реагентом для химической и/или биологической реакции (например, реакции связывания) или линкером для такого реагента.

Неограничивающие примеры анализируемого вещества, которые могут быть определены (например, обнаружены) с использованием флюидных устройств, описанных здесь, включают в себя конкретные белки, вирусы, гормоны, лекарственные средства, нуклеиновые кислоты и полисахариды; в частности антитела, например IgG, IgG, IgM или IgA иммуноглобулины к HTLV-I, HIV, гепатит A, B и non A/non B, краснуха, корь, парвовирус человека B19, свинка, малярия, ветряная оспа или лейкемия; ауто-антитела; гормоны человека и животных, например тиреотропный гормон (TSH), тироксин (T4), витамин D, витамин B12, лютеинизирующий гормон (LH), фолликулостимулирующие гормоны (FSH), тестостерон, прогестерон, хорионический гонадотропин человека, эстрадиол; другие белки или пептиды, например тропонин I, тропонин T, с-реактивный белок, миоглобин, натрийуретический мозг, специфический антиген предстательной железы (PSA), свободный PSA, интактный PSA, комплексный PSA, pro-PSA, EPCA-2, PCADM-1, ABCA5, свободный -hK2, общий hK2, beta-MSP (PSP94), AZGP1, Annexin A3, PSCA, PSMA, JM27, PAP; лекарственные средства, например парацетамол или теофиллин; маркерные нуклеиновые кислоты, например PCA3, TMPRS-ERG; полисахариды, такие как клеточные поверхностные антигены для тканевой печати HLA и материал поверхности бактериальной клетки. Химические вещества, которые могут быть обнаружены, включают в себя взрывчатые вещества, такие как TNT, нервные агенты и экологически опасные соединения, такие как полихлорированные бифенилы (PCBs), диоксины, углеводороды и MTBE. Типичные пробы текучей среды включают в себя физиологические текучие среды, такие как цельная кровь человека или животных, сыворотка крови, плазма крови, сперма, слезы, моча, пот, слюна, спинномозговая жидкость, вагинальные выделения; *in-vitro* текучие среды, используемые в исследовательских или экологических текучих средах, таких как водные жидкости, которые, как предполагается, загрязнены анализируемым веществом.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько реагентов, которые могут быть использованы для определения анализируемого вещества пробы (например, партнера по связыванию анализи-

руемого вещества, подлежащего определению), хранятся и/или герметизируются в канале или камере флюидного устройства, например, перед первым использованием, для проведения конкретного теста или анализа.

В тех случаях, когда анализируется антиген, соответствующее антитело или аптамер может быть партнером по связыванию, ассоциированным с поверхностью микрофлюидного канала. Если антитело является анализируемым веществом, то подходящим антигеном или аптамером может быть партнер по связыванию, связанный с поверхностью. Когда определяется состояние болезни, может быть предпочтительным разместить антиген на поверхности и проверить антитело, которое было получено у субъекта. Такие антитела могут включать в себя, например, антитела к HIV.

В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство выполнено с возможностью выполнять анализ, включающий в себя накопление непрозрачного материала в области канала, экспозицию области к свету и определение величины пропускания света через непрозрачный материал. Прозрачный материал может включать в себя вещество, которое препятствует пропусканию света на одной или нескольких длинах волн. Прозрачный материал не просто преломляет свет, а уменьшает количество пропускания через материал, например, поглощая или отражая свет. Различные непрозрачные материалы или различные количества непрозрачного материала могут обеспечивать пропускание менее, например, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 или 1% света, освещающего непрозрачный материал. Примеры непрозрачных материалов включают в себя молекулярные слои металла (например, элементарный металл), керамические слои, красители, полимерные слои и слои непрозрачного вещества (например, красителя). В некоторых случаях непрозрачный материал может быть металлом, который может быть подвергнут химическому осаждению. Эти металлы могут включать в себя, например, серебро, золото, медь, никель, кобальт, палладий и платину. Прекурсоры этих металлов могут храниться и/или течь в устройствах, описанных здесь.

Прозрачный материал, который образуется в канале, может включать в себя последовательность прерывистых независимых частиц, которые вместе образуют непрозрачный слой, но в одном варианте воплощения представляет собой непрерывный материал, который приобретает обычно плоскую форму. Прозрачный материал может иметь размер (например, ширину длины), например, больше или равный 1 мкм, больше или равный 5 мкм, более 10 мкм, больше или равный 25 мкм или более или равный 50 мкм. В некоторых случаях непрозрачный материал простирается по ширине канала (например, области анализа), содержащей непрозрачный материал. Прозрачный слой может иметь толщину, например, менее или равную 10 мкм, менее или равную 5 мкм, менее или равную 1 мкм, менее или равную 100 нм или менее или равную 10 нм. Даже при этих небольших толщинах может быть получено обнаруживаемое изменение коэффициента пропускания. Прозрачный слой может обеспечить увеличение чувствительности к анализу по сравнению со способами, которые не образуют непрозрачный слой.

В одном наборе вариантов осуществления флюидное устройство, описанное здесь, используется для проведения иммунологического анализа (например, для человеческого IgG или PSA) и, возможно, использует усиление серебра для усиления сигнала. В таком иммунологическом анализе после доставки пробы (например, содержащей человеческий IgG) в реакционный участок или область анализа может происходить связывание между двумя компонентами (например, между человеческим IgG и античеловеческим IgG). Один или несколько реагентов, которые могут быть дополнительно сохранены в канале устройства перед использованием, могут затем протекать через этот комплекс связующих пар. Возможно, один из сохраненных реагентов может включать в себя раствор коллоида металла (например, антитело с конъюгатом золота), которое специфически связывается с детектируемым антигеном (например, человеческим IgG). В других вариантах осуществления коллоид металла может быть связан с пробой до того, как он достигнет места реакции или области анализа. Этот коллоидный металл может обеспечить каталитическую поверхность для осаждения непрозрачного материала, такого как слой металла (например, серебра), на поверхности области анализа. Слой металла может быть образован с использованием двухкомпонентной системы: прекурсора металла (например, раствора солей серебра) и восстанавливающего реагента (например, гидрохинона, хлоргидрохинона, пирогаллола, метала, 4-аминофенола и фенидона, Fe(+2), Ti(+3) и V(+2)), которые могут быть предварительно сохранены в разных каналах перед использованием.

Смешивание и/или инкубация двух реагентов могут быть выполнены с использованием способов, описанных здесь. В некоторых вариантах осуществления в качестве положительного или отрицательного перепада давления применяется система, соль серебра и восстанавливающие растворы могут объединяться и смешиваться (например, из-за диффузии) в канале (например, канал инкубации), и затем протекать в область анализа. Если связывание антитело-антиген происходит в области анализа, то поток раствора прекурсора металла через область может приводить к образованию непрозрачного слоя, такого как слой серебра, из-за присутствия коллоида каталитического металла, ассоциированного с комплексом антитело-антиген. Прозрачный слой может включать в себя вещество, которое препятствует пропусканию света на одной или нескольких длинах волн. Прозрачный слой, который сформирован в канале, может быть обнаружен оптически, например, путем измерения уменьшения пропускания света через часть области анализа (например, область серпентина канала) по сравнению с частью области, которая не

включает в себя антитело или антиген.

Альтернативно, сигнал может быть получен путем измерения изменения коэффициента пропускания света как функции времени, так как пленка формируется в области анализа. Прозрачный слой может обеспечить увеличение чувствительности к анализу по сравнению со способами, которые не образуют непрозрачный слой. Кроме того, различные химические усилители, которые генерируют оптические сигналы (например, поглощение, флуоресценция, свечение или флеш-хемоллюминесценция, электрохемиллюминесценция), электрические сигналы (например, сопротивление или проводимость металлических структур, образованных химическим процессом) или магнитные сигналы (например, магнитные микрометроносители) можно использовать для обнаружения сигнала детектором.

Различные типы текучих сред могут использоваться с описанными здесь флюидными устройствами. Как описано здесь, текучие среды могут быть введены во флюидное устройство при первом использовании и/или сохранены во флюидном устройстве до первого использования. Флюидные среды включают в себя жидкости, такие как растворители, растворы и суспензии. Флюидные среды также включают в себя газы и смеси газов. Флюидные среды могут содержать любые подходящие препараты, такие как компонент для химической и/или биологической реакции, буфер и/или детектирующий агент. Когда несколько флюидов содержатся во флюидном устройстве, текучие среды могут быть разделены другой текучей средой, которая предпочтительно, по существу, не смешивается с каждой из первых двух текучих сред. Например, если канал содержит два разных водных раствора, то разделительная пробка третьей текучей среды может быть, по существу, несмешиваемой в обоих водных растворах. Когда водные растворы должны храниться отдельно, по существу, несмешивающиеся текучие среды, которые могут использоваться в качестве сепараторов, могут включать в себя газы, такие как воздух или азот, или гидрофобные текучие среды, которые, по существу, не смешиваются с водными жидкостями. Текучие среды также могут быть выбраны, по меньшей мере частично, на реакционную способность текучей среды с соседними текучими средами или на основе других факторов, описанных здесь. Например, инертный газ, такой как азот, может быть использован в некоторых вариантах осуществления и может способствовать сохранению и/или стабилизации любых смежных текучих сред. Примером практически несмешиваемой жидкости для отделения водных растворов является перфтордекалин.

Выбор текучей среды сепаратора может быть выполнен на основании других факторов, включающие в себя любой эффект, так что текучая среда сепаратора может иметь поверхностное натяжение соседних пробок текучей среды. В некоторых вариантах осуществления может быть предпочтительным максимизировать поверхностное натяжение в любой пробке текучей среды, чтобы способствовать удерживанию пробки текучей среды в виде единого непрерывного блока при изменяющихся условиях окружающей среды, таких как вибрация, удар и колебания температуры. Другие факторы, имеющие отношение к смешиванию между текучими средами и пробками текучих сред, также могут рассматриваться, как описано здесь.

Текучая среда сепаратора также может быть инертной по отношению к месту реакции (например, области анализа), к которой будет подаваться текучие среды. Например, если место реакции включает в себя партнер по биологическому связыванию, то текучая среда сепаратора, такая как воздух или азот, может оказать небольшое влияние на партнер по связыванию или вообще не повлиять на него. Использование газа (например, воздуха) в качестве текучей среды сепаратора может также обеспечивать пространство для расширения в канале флюидного устройства, если текучие среды, содержащиеся в устройстве, расширяются или сжимаются из-за изменений, таких как температура (в том числе, замораживание) или изменения давления.

В некоторых вариантах осуществления флюидное устройство может использоваться совместно с анализатором, который может включать в себя один или несколько детекторов (например, оптическую систему, которая может включать в себя детектор(ы) и/или источник (источники света)), системы регулирования температуры (например, нагреватель(и)/охладитель(и)), система контроля давления (например, выполненная с возможностью повышать давление по меньшей мере в одном канале в кассете для перемещения пробы, по меньшей мере в одном канале). Например, может использоваться анализатор, как описано более подробно в опубликованной заявке на патент США № 2011/0256551, поданной 15 апреля 2011 г. под названием "Системы и устройства для анализа проб".

Любой подходящий нагреватель можно использовать для нагрева текучей среды во флюидном устройстве. В некоторых вариантах осуществления нагреватель является частью анализатора, как описано здесь, хотя возможны и другие конфигурации. В некоторых случаях нагреватель включает в себя резистивный нагреватель (например, 12-вольтный резисторный нагреватель на 10 Вт), установленный между проводящим кронштейном (например, кронштейном из листового металла) и проводящей пластиной (например, анодированной алюминиевой пластиной). Резистивный нагреватель может быть сконструирован со сквозным отверстием в центре компонента; это сквозное отверстие может позволить устанавливать термистор на анодированную алюминиевую пластину. Проводящая пластина может иметь толщину, например, около 4 мм в области, где расположен нагреватель. Плоская поверхность проводящей пластины над областью, где расположен нагреватель, представляет собой область, в которой кассета для анализа может остыть (например, когда кассета вставлена в анализатор). Например, когда активируется соле-

ноид, он может применить усилие на кассету анализа, которая вставлена в анализатор, что приведет к ее плотному/физическому контакту с плоской поверхностью проводящей пластины. Проводящая пластина проводит и передает тепло от нагревателя к кассете для анализа. Затем тепло переносится через крышку/покрытие (например, крышку СОС) кассеты для анализа (например, сверху или снизу кассеты). Крышка или покрытие могут иметь, например, толщину около 0,004 дюйма (или 100 мкм). Тепло, приложенное к крышке/покрытию, может нагревать пробу, находящуюся внутри канала (например, микрофлюидного канала, канала инкубации) кассеты для анализа.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления нагреватель (например, используемый для нагрева пробы или реагента) включает в себя проводящую пластину, которая находится в прямом (или косвенном) контакте с поверхностью флюидного устройства. Нагреватель можно использовать для нагрева всех или участков устройства. Например, нагреватель может быть расположен над каналом инкубации или рядом с ним, но не над/рядом с другими компонентами или областями устройства (например, зоной обнаружения).

В некоторых вариантах осуществления нагреватель (например, резистивный нагреватель) может включать в себя проводник, содержащийся внутри материала (например, изоляционный материал, такой как силиконовый каучук). По мере прохождения тока через проводящий материал, генерируется тепло. Термистор, установленный на проводящей пластине, может использоваться для измерения температуры пластины. Сопротивление термистора зависит от температуры, на которую он подвергается. Анализатор может использовать PID контур для регулирования температуры этой системы.

Можно использовать различные способы определения (например, измерения, количественного определения, обнаружения и квалификации), например, для анализа компонента пробы или другого компонента или состояния, ассоциированные с описанным здесь флюидным устройством. Способы определения могут включать в себя оптические способы, такие как передача света, светопоглощение, светорассеяние, отражение света и визуальные способы. Способы определения могут также включать в себя способы люминесценции, такие как фотолюминесценция (например, флуоресценция), хемилюминесценция, биолюминесценция и/или электрохемилюминесценция. В других вариантах осуществления способы определения могут измерять проводимость или сопротивление. Таким образом, анализатор может быть выполнен с возможностью включать в себя такие и другие подходящие системы обнаружения.

Различные способы оптического обнаружения предоставляют ряд вариантов для определения результатов реакции (например, анализа). В некоторых вариантах осуществления измерение передачи или поглощения означает, что свет может быть обнаружен на той же длине волны, на которой он излучается источником света. Хотя источником света может быть узкополосный источник, излучающий на одной длине волны, он также может быть источником широкого спектра, излучающим в диапазоне длин волн, поскольку многие непрозрачные материалы могут эффективно блокировать широкий диапазон длин волн. В некоторых вариантах осуществления система может работать с минимумом оптических устройств (например, упрощенным оптическим детектором). Например, устройство определения может не иметь фотоумножителя, селектора длины волны, такого как решетка, призма или фильтр, может не иметь устройства для направления или коллимации света, такого как коллиматор, или может быть свободным от увеличительной оптики (например, линзы). Устранение или уменьшение этих признаков может привести к более дешевому и более надежному устройству.

Дополнительные примеры систем обнаружения более подробно описаны ниже в публикации заявки на патент США 2011/0256551, поданной 15 апреля 2011 г. и озаглавленной "Системы и устройства для анализа проб", которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

Описанные здесь изделия, компоненты, системы и способы могут быть объединены с описанными в публикации международной заявки на патент № WO 2005/066613 (международная заявка на патент № PCT/US 2004/043585), поданной 20 декабря 2004 г. и озаглавленной "Устройство для анализа и способ" [H0498.70211WO00]; публикация международной заявки на патент № WO 2005/072858 (международная заявка на патент № PCT/US 2005/003514), поданная 26 января 2005 г. и озаглавленная "Система и способ доставки текучей среды" [H0498.70219WO00]; публикация международной заявки на патент № WO 2006/113727 (международная заявка на патент № PCT/US 06/14583), поданная 19 апреля 2006 г. и озаглавленная "Флюидные структуры, включающие в себя меандерные и широкие каналы" [H0498.70244WO00]; патент США № 8202492, выданный 19 июня 2012 г. (поданный 1 мая 2008 г.) и озаглавленный "Флюидные соединители и микрофлюидные системы" [C1256.70000US01]; публикация заявки на патент США № 2009/0075390, поданная 22 августа 2008 г. под названием "Сбор жидкости для комплексных анализов" [C1256.70001US01]; патент США № 8222049 выдан 17 июля 2012 г. (подан 25 апреля 2008 г.) под названием "Управление потоком в микрофлюидных системах" [C1256.70002US01]; патент США № 8221700 выдан 17 июля 2012 г. (подан 2 февраля 2010 г.) под названием "Структуры для управления взаимодействиями света с микрофлюидными устройствами" [C1256.70003US01]; публикация патента США № 2010/0158756, поданная 17 декабря 2009 г., озаглавленная "Хранение реагентов в микрофлюидных системах и смежных изделиях и способы" [C1256.70004US01]; публикация патента США № 2011/0120562, поданная 24 ноября 2010 г., озаглавленная "Смешивание и доставка текучей среды в



микрофлюидных системах" [C1256.70005US01]; публикация патента США № 2011/0253224, поданная 15 апреля 2011 г. под названием "Управление обратной связью в микрофлюидных системах" [C1256.70006US01]; публикация патента США № 2011/0256551, поданная 15 апреля 2011 г. под названием "Системы и устройства для анализа проб" [C1256.70010US01]; публикация патента США № 2014/0272935, поданная 7 февраля 2014 г., озаглавленная "Смешивание текучих сред во флюидных системах" [C1256.70011US01], каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте для всех целей.

#### Примеры

##### Пример 1.

Этот пример описывает анализ на тестостерон, выполненный во флюидном устройстве, содержащий канал инкубации.

В крови тестостерон присутствует в свободном и в связанном с белками состоянии, в частности с глобулином, связывающим половые гормоны (SHGB). Анализ на общий тестостерон должен точно измерять комбинацию как свободного, так и связанного тестостерона. Общий формат анализа на тестостерон включает в себя предварительный анализ, на котором весь связанный тестостерон в пробе высвобождается из связывающего белка, так что весь тестостерон, оставшийся в пробе, является свободным тестостероном.

Этот свободный тестостерон затем измеряется конкурентным анализом, при котором тестостерон в пробе конкурирует с тестостероном, прикрепленным к твердой подложке для связывания, с меченым антителом против тестостерона. После конкуренции проба смывается и количество меченого материала, прикрепленного к поверхности, измеряется с помощью любого подходящего способа, такого как флуоресценция, хемилюминесценция, оптическая передача и т.д. Чем выше уровень измеренного сигнала, тем больше меченого антитела было захвачено твердой подложкой и, соответственно, меньшее количество захваченного тестостероном в пробе указывает на более низкую концентрацию тестостерона в пробе.

Анализ на тестостерон был выполнен в микрофлюидном устройстве, имеющим ту же конфигурацию, что и конфигурация, показанная на фиг. 5А. Анализ на тестостерон был выполнен с использованием анализатора, как более подробно описано в публикации патента США 2011/0256551, поданного 15 апреля 2011 г. под названием "Системы и устройства для анализа проб" [C1256.70010US01], и серебра, усиленного способом золотых наночастиц для иммуноанализа, который включает в себя использование пробоотборника. Канал инкубации устройства имел трапецеидальное поперечное сечение с максимальной шириной 500 мкм и минимальной шириной 312 мкм, глубиной 350 мкм и длиной 86,6 мм. Общий объем составил 12,31 мкл. Канал обнаружения имел максимальную ширину 120 мкм и глубину 50 мкм. Промежуточный канал с трапецевидным поперечным сечением (максимальная ширина 550 мкм и минимальная ширина 362 мкм) и глубина 350 мкм отделял канал инкубации от канала обнаружения. Промежуточный канал был соединен с каналами инкубации и обнаружения посредством конических отверстий со средним диаметром приблизительно 500 мкм и глубиной около 0,86 мм.

Ширина, глубина и длина канала инкубации были рассчитаны на объем пробы по меньшей мере 12 мкл (но меньше или равный около 24 мкл). Соотношение глубины канала и ширины канала (0,7) было рассчитано так, чтобы оно было близко к, но меньше чем 1. При увеличении соотношения глубины к ширине части становятся сложнее изготавливать путем литья под давлением. Поскольку соотношение глубины к ширине становится очень малым, каналы могут быть более подвержены разрушению. Например, крышка канала может изогнуться во всю глубину канала. Было выбрано трапецеидальное поперечное сечение, поскольку форма обеспечивает угол конусности отливки, что облегчает извлечение части из формы.

Приблизительно 12 мкл цельной крови из прокола пальца взяли в пробоотборник посредством капиллярного эффекта. Пробоотборник содержал лиофилизированные реагенты, например, осажденные на внутренней поверхности канала пробоотборника. Лиофилизированные реагенты были восстановлены кровью. Лиофилизированные реагенты в пробоотборнике включали в себя антикоагулянты, такие как гепарин, дипиридамол и EDTA, и моноклональные антитела против тестостерона, меченные наночастицами золота. Дополнительно лиофилизированные реагенты также включали в себя 2-бромэстрадиол, обычно используемый высвобождающий агент для тестостерона, для облегчения высвобождения тестостерона в пробе пациента. Лиофилизированные реагенты дополнительно включали в себя буфер для установления желаемого pH в пробе для высвобождения (например, pH 6,5), детергента (Capstone FS-50) для стимулирования потока в микроканалах, противовирусных блокирующих агентов (включающие в себя блокаторы НАМА), и бычий сывороточный альбумин (BSA).

После заполнения пробоотборника пользователь соединил пробоотборник с микрофлюидным устройством. Пробоотборник образовал соединение между расположенными ниже по потоку микроканалами в первой кассете, которые образуют канал инкубации, канал/зону обнаружения и признак сбора отходов, и микроканалами, расположенными выше по потоку, во второй кассете, в которых хранятся жидкие реагенты, необходимые для анализа. Пробки реагентов, включающие в себя реактивы для амплификации (например, нитрат серебра, восстановитель), хранили в канале второй кассеты и разделяли несмешивающейся текучей средой. Пользователь вставил микрофлюидное устройство в анализатор, и затем ввел ин-

формацию о пациенте в анализатор через сенсорный экран и, наконец, инициировал анализ. Все этапы анализа были выполнены автоматически без вмешательства пользователя следующим образом.

Для введения пробы анализатор применял вакуум к микрофлюидному устройству, втягивая смесь пробы из пробоотборника в канал инкубации в микрофлюидное устройство. Ниже по потоку от канала инкубации был канал обнаружения зоны обнаружения микрофлюидного устройства. После того как смесь пробы поступила в часть (но не во весь) этой зоны/канала (максимальная ширина которой составляла 120 мкм и глубина 50 мкм) и наличие пробы было обнаружено оптически посредством уменьшения количества передачи света анализатором, анализатор остановил поток пробы. Это было достигнуто путем выпуска вакуума, который был применен к микрофлюидному устройству.

Инкубация пробы происходила, до момента остановки потока текучей среды, в течение 5 мин. В течение этого времени тестостерон, связанный с SHBG в пробе, высвобождался при помощи pH, высвобождающего агента и температуры. Температуру в области анализатора, прилегающую к каналу инкубации, контролировали при 37°C.

Тестостерон в смеси пробы, связанный с мечеными золотом антителами против тестостерона с образованием меченых комплексов антиген-антитело.

Через 5 мин поток текучей среды возобновлялся путем повторного применения вакуума. Эксперимент проводился несколько раз. Примерно 10% пробегов потока пробы не мог быть повторно инициировано после этапа инкубации из-за закупорки крови на интерфейсе воздух/проба в канале обнаружения. В прогонах, где не наблюдалось закупорки, проба протекала через множество областей анализа зоны обнаружения внутри микрофлюидного устройства, включающая в себя область тестирования, область отрицательного управления и область положительного управления. В тестовой области меченые антитестостероновые антитела связывались с тестостероном, прикрепленные к поверхности поверхностей канала. Чем больше тестостерона первоначально в пробе пациента, тем меньше антител против тестостерона было доступно для связывания с тестостероном, прикрепленным к поверхностям канала.

Несвязанный материал был удален текучими промывочными пробками, которые хранились выше по потоку в микрофлюидном устройстве (например, перед пробоотборником) через пробоотборник и через канал инкубации и канал обнаружения зоны обнаружения. Последовательность операций автоматической промывки по удалению компонентов пробы и реагенты, которые не были специфически связаны с тестостероном в областях анализа зоны обнаружения. Усиление и обнаружение сигнала осуществляли путем пропускания серебра реагента усиления после промывочных пробок через зону обнаружения. Агент усиления реагирует с доступными наночастицами золота. Реакция привела к осаждению видимой серебряной металлической пленки в область анализа, которая блокировала передачу света. Оптическая плотность этой пленки обратно пропорциональна концентрации тестостерона в пробе.

Концентрация тестостерона рассчитывалась на основе данных оптического считывания и калибровки. Результаты испытаний были отображены и сохранены на анализаторе. Все реагенты и проба содержались в зоне отходов в микрофлюидном устройстве. По завершении анализа пользователь выбросил микрофлюидное устройство в контейнер для биологически опасных отходов.

Фиг. 13 показывает временные ряды оптических считываний в двух аналитических областях микрофлюидного устройства анализа на тестостерон цельной крови. Сплошная линия соответствует оптическому считыванию (OD) в первой области анализа.

Пунктирная линия представляет собой оптическое считывание в более поздней зоне, предназначенной для измерения тестостерона, когда тестостерон был связан с поверхностью канала в этой зоне для конкурентного анализа. Как видно, после того как проба была обнаружена в области первого анализа, поток был остановлен на 300 с. В течение этого времени проба не поступала в область анализа тестостерона. Через 5 мин вакуум снова был применен, и проба протекала через все зоны. В конце анализа реагенты серебра для усиления протекали через оставшиеся области анализа. В области анализа тестостерона наблюдалось увеличение оптической плотности, соответствующей серебру, образованному на золоте, прикрепленному к захваченным антителам против тестостерона. Более крутой наклон соответствует более низкой концентрации тестостерона в пробе.

Фиг. 14А-В показывают дозозависимый эффект для анализа на тестостерон, выполняемый в микрофлюидном устройстве.

Пример 2.

Этот пример описывает анализ на тестостерон, выполненный во флюидном устройстве, содержащем канал инкубации.

Анализ на тестостерон был выполнен в микрофлюидном устройстве, имеющем ту же конфигурацию, что показана на фиг. 5А, и как описано в примере 1, за исключением приблизительно 12 мкл EDTA-антикоагулированной венозной цельной крови была забрана в пробоотборник посредством капиллярного эффекта.

Этапы анализа выполнялись автоматически без вмешательства пользователя следующим образом.

Проба была введена посредством того, что анализатор применял вакуум к микрофлюидному устройству, и смесь пробы была втянута из пробоотборника в канал инкубации в микрофлюидном устройстве. Ниже по потоку от канала инкубации был канал обнаружения микрофлюидного устройства. Вакуум

применяли на уровне и в течение определенного времени, чтобы доставить большую часть пробы в канал инкубации (который имел трапецеидальное поперечное сечение с максимальной шириной 500 мкм и минимальной шириной 312 мкм, глубиной 350 мкм и длиной 86,6 мм). Уровень вакуума и время применения вакуума определяли с учетом типа пробы и его свойств течения (например, вязкости пробы) и размеров канала, ведущего к каналу инкубации и содержащий его (например, ширину, высоту, длину и тем самым объем). По прошествии этого времени анализатор снял вакуум и остановил поток пробы, чтобы проба не выходила за пределы канала инкубации (например, не попадала в канал обнаружения или зону обнаружения).

Инкубация пробы происходила до момента, когда поток текучей среды был остановлен в течение 5 мин. В течение этого времени тестостерон, связанный с SHBG в пробе, высвобождался при помощи pH, высвобождающего агента и температуры. Температуру в области анализатора, прилегающую к каналу инкубации, контролировали при 37°C. Тестостерон в смеси пробы, связанный с мечеными золотом антителами против тестостерона с образованием меченых комплексов антиген-антитело.

Через 5 мин поток текучей среды возобновлялся путем повторного применения вакуума. Эксперимент проводился несколько раз. В каждом прогоне в канале инкубации не наблюдалась закупорка крови (например, на интерфейсе воздуха/пробы). Затем проба поступала в канал обнаружения и через множество областей анализа зоны обнаружения внутри микрофлюидного устройства, включающего в себя область тестирования, область отрицательного управления и область положительного управления. В тестовой области меченые антитестостероновые антитела связываются с тестостероном, прикрепленным к поверхности поверхностей канала. Чем больше тестостерона первоначально в пробе пациента, тем меньше антител против тестостерона было доступно для связывания с тестостероном, прикрепленным к поверхностям канала.

Несвязанный материал был удален текучими промывочными пробками, которые хранились выше по потоку в микрофлюидном устройстве (например, перед пробоотборником) через пробоотборник и через канал инкубации и канал обнаружения зоны обнаружения. Последовательность операций автоматической промывки была выполнена для удаления компонентов пробы и реагентов, которые не были специфически связаны с тестостероном в областях анализа зоны обнаружения. Усиление и обнаружение сигнала осуществляли путем пропускания реагента для усиления серебра после промывочных пробок через зону обнаружения. Активатор реагирует с доступными наночастицами золота. Реакция привела к осаждению видимой серебряной металлической пленки в области анализа, которая блокировала передачу света. Оптическая плотность этой пленки обратно пропорциональна концентрации тестостерона в пробе.

Концентрация тестостерона рассчитывалась на основании данных оптического считывания и калибровки. Результаты испытаний были отображены и сохранены на анализаторе.

Все реагенты и проба содержались в зоне отходов в микрофлюидном устройстве. По завершении анализа пользователь выбросил микрофлюидное устройство в контейнер для биологически опасных предметов.

Фиг. 15 показывает временные ряды оптических считываний в двух областях анализа флюидного устройства, используемого для проведения анализа на тестостерон цельной крови. Сплошная линия (обозначенная как зона 1 на фиг. 15) соответствует оптическому считыванию (OD) в первом анализируемом участке зоны обнаружения, где не было связывания компонента пробы. Пунктирная линия (обозначенная тестостероном на фиг. 15) представляет собой оптическое считывание в более поздней зоне, предназначенной для измерения тестостерона, когда тестостерон был связан с поверхностью канала в этой зоне для конкурентного анализа. Как видно, проба не доходила до первой зоны обнаружения до окончания периода инкубации в течение 300 с, в течение которого проба текла в канал инкубации и поток был остановлен. Через 5 мин вакуум снова был применен, и проба протекла через все зоны. В конце анализа реагенты для усиления серебра протекали через оставшиеся области анализа. В области анализа на тестостерон наблюдалось увеличение оптической плотности, соответствующей серебру, образованному на золоте, прикрепленному к захваченным антителам против тестостерона. Более крутой наклон соответствует более низкой концентрации тестостерона в пробе.

На фиг. 16А и 16В показаны дозозависимые эффекты для анализа на тестостерон, выполняемого в микрофлюидном устройстве.

Пример 3.

Этот пример описывает анализ на тестостерон, выполненный во флюидном устройстве, содержащий канал инкубации.

В крови тестостерон присутствует в свободном и в связанном с белками состоянии, в частности с глобулином, связывающим половые гормоны (SHGB). Анализ на общий тестостерон должен точно измерять комбинацию как свободного, так и связанного тестостерона. Общий формат анализа на тестостерон включает в себя предварительный анализ, на котором весь связанный тестостерон в пробе высвобождается из связывающего белка, так что весь тестостерон, оставшийся в пробе, является свободным тестостероном. Этот свободный тестостерон затем измеряется конкурентным анализом, при котором тестостерон в пробе конкурирует с тестостероном, прикрепленным к твердой подложке для связывания, с ме-

ченным антителом против тестостерона. После конкуренции проба смывается и количество меченого материала, прикрепленного к поверхности, измеряется с помощью любого подходящего способа, такого как флуоресценция, хемилюминесценция, оптическая передача и т.д. Чем выше уровень измеренного сигнала, тем больше меченого антитела было захвачено твердой подложкой и, соответственно, меньшее количество захваченного тестостерона в пробе указывает на более низкую концентрацию тестостерона в пробе.

Анализ на тестостерон был выполнен во флюидном устройстве, имеющем ту же конфигурацию, что и показанная на фиг. 5А и, как описано в примере 1, за исключением того, что приблизительно 10 мл цельной крови EDTA-антикоагуляции от женского донора с низким эндогенным тестостероном делили на аликвоты приблизительно 1 мл и маркировали дополнительный тестостерон до уровней приблизительно 250 и 1500 ng/dL. Эти маркированные аликвоты затем смешивали с раствором, содержащим смесь реагентов для анализа. Реагенты в смеси включали в себя антикоагулянты, такие как гепарин, дипиридамол и EDTA, и конъюгат тестостерона-BSA (с молярным соотношением приблизительно 8:1 к стероиду с белком-носителем), помеченным наночастицами золота. Кроме того, реагенты также включали в себя 2-бромэстрадиол, обычно используемый высвобождающий агент для тестостерона, для облегчения высвобождения тестостерона в пробе пациента. Реагенты дополнительно включали в себя буфер для установления желаемого pH в пробе для высвобождения (т.е. pH 6,5), детергента (например, Capstone FS-50 или Pluronic P123 для стимулирования потока в микроканалах, противовирусных блокирующих агентов (в том числе НАМА-блокаторы) и бычий сывороточный альбумин (BSA).

Приблизительно 12 мкл EDTA-антикоагулированной венозной цельной крови, смешанной с вышеуказанными реагентами, собирали в пробоотборник посредством капиллярного эффекта.

После заполнения пробоотборника пользователь соединил пробоотборник с флюидным устройством. Пробоотборник образовал мост между расположенными ниже по потоку микроканалами в первой кассете, которые составляют канал инкубации, канал/зону обнаружения и признаком сбора отходов и микроканалами, расположенными выше по потоку, во второй кассете, в которой хранились жидкие реагенты, необходимые для анализа. Пробки реагентов, включающие в себя реактивы для амплификации (например, нитрат серебра, восстановитель) и промывочные жидкости, хранили в канале второй кассеты и разделялись несмешивающейся текучей средой. Пользователь вставил микрофлюидное устройство в анализатор, и затем ввел информацию о пациенте в анализатор через сенсорный экран и, наконец, инициировал анализ. Все этапы анализа выполнялись автоматически без вмешательства пользователя следующим образом.

Для введения пробы анализатор применял вакуум к микрофлюидному устройству, вытягивая смесь пробы из пробоотборника в канал инкубации в микрофлюидном устройстве. Ниже по потоку от канала инкубации находится канал обнаружения зоны обнаружения микрофлюидного устройства. Вакуум применяли на уровне и в течение определенного времени, чтобы довести большую часть пробы в канал инкубации. По прошествии этого времени анализатор снял вакуум и остановил поток пробы.

Инкубация пробы происходила до момента, когда поток текучей среды был остановлен в течение 5 мин. В течение этого времени тестостерон, связанный с SHBG в пробе, высвобождался при помощи pH, высвобождающего агента и температуры. Температуру в области анализатора, прилегающую к каналу инкубации, поддерживалась на 37°C.

Через 5 мин поток текучей среды возобновлялся путем повторного применения вакуума. Эксперимент проводился несколько раз. В каждом прогоне в канале инкубации не наблюдалось закупорка крови (например, на интерфейсе воздуха/пробы). Затем проба вливалась в канал обнаружения и через множество областей анализа зоны обнаружения внутри микрофлюидного устройства, включающего в себя область обнаружения, область отрицательного управления и область положительного управления. В области обнаружения тестостерон пробы и меченый конъюгат тестостерона-BSA конкурировали, чтобы связываться с антителами против тестостерона, прикрепленными к поверхности канала. Чем больше тестостерона первоначально в пробе пациента, тем меньше меченых конъюгатов тестостерона-BSA можно было связывать с антителами против тестостерона, прикрепленными к поверхностям канала.

Несвязанный материал удаляли текучими промывочными пробками, которые хранились выше по потоку в микрофлюидном устройстве (например, перед пробоотборником) через пробоотборник и через канал инкубации и канал обнаружения зоны обнаружения. Последовательность операций автоматической промывки позволила удалить компоненты пробы и реагенты, которые не были конкретно связаны в областях анализа зоны обнаружения. Усиление и обнаружение сигнала осуществляли путем пропускания реагента серебра для усиления после промывочных пробок через зону обнаружения. Активатор реагировал с доступными наночастицами золота. Реакция привела к осаждению видимой серебряной металлической пленки в область анализа, которая блокировала передачу света. Оптическая плотность этой пленки обратно пропорциональна концентрации тестостерона в пробе.

Концентрация тестостерона рассчитывалась на основании данных оптического считывания и калибровки. Результаты испытаний были отображены и сохранены на анализаторе.

Все реагенты и проба содержались в зоне отходов в микрофлюидном устройстве. По завершении анализа пользователь выбросил микрофлюидное устройство в контейнер для сбора биологически опас-

ных предметов.

На фиг. 17 показаны временные ряды оптических считываний в двух областях анализа микрофлюидного анализа на тестостерон цельной крови. Сплошная линия (обозначенная как зона 1 на фиг. 17) соответствует оптическому считыванию (OD) в первой области анализа зоны обнаружения, где не было связывания пробы. Пунктирная линия (обозначенная тестостероном на фиг. 17) представляет собой оптическое считывание в более поздней зоне, предназначенной для измерения тестостерона, когда тестостерон был связан с поверхностью канала в этой зоне для конкурентного анализа. Как можно видеть, после того как образец был обнаружен в первой области анализа, течение потока было прекращено на 300 с. В течение этого времени проба не поступала в область анализа на тестостерон. Через 5 мин вакуум снова применили, и проба протекла через все зоны. В конце анализа реагенты для усиления серебра протекали через оставшиеся области анализа. В области анализа на тестостерон наблюдалось увеличение оптической плотности, соответствующей серебру, образованному на золоте, прикрепленному к захваченным антителам против тестостерона. Более крутой наклон соответствует более низкой концентрации тестостерона в пробе.

На фиг. 18А-18В показаны дозозависимые эффекты для анализа на тестостерон, выполняемого в микрофлюидном устройстве.

Таким образом, было приведено описание нескольких аспектов по меньшей мере одного варианта осуществления настоящего изобретения, и должно быть понятно специалистам в данной области техники, что возможны различные изменения, модификации и улучшения. Такие изменения, модификации и улучшения предназначены быть частью этого изобретения и должны находиться в пределах сущности и объема изобретения. Соответственно, приведенное выше описание и чертежи приведены только в качестве примера.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Устройство для проведения анализа пробы, содержащее

флюидное устройство, содержащее первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит зону обнаружения, содержащую канал обнаружения, в котором часть канала инкубации является частью зоны обнаружения, так что эта зона обнаружения выполнена с возможностью принимать по меньшей мере часть пробы до того, как проба покинет канал инкубации, и в котором первый промежуточный канал проходит через флюидное устройство и расположен между каналом инкубации и каналом обнаружения;

в котором канал инкубации имеет ширину по меньшей мере 100 мкм и менее или равную 2 мм, высоту по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 2 мм и объем по меньшей мере 5 мкл;

в котором канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 300 мкм и высоту по меньшей мере 10 мкм и менее или равную 300 мкм, причем канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения;

в котором отношение высот канала инкубации к каналу обнаружения составляет по меньшей мере 2:1;

впускное отверстие для пробы сообщено по текучей среде с каналом инкубации; и

выпускное отверстие сообщено по текучей среде с каналом обнаружения.

##### 2. Устройство для проведения анализа пробы, содержащее

флюидное устройство, содержащее первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит зону обнаружения, содержащую канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, в котором часть канала инкубации является частью зоны обнаружения, так что эта зона обнаружения выполнена с возможностью принимать по меньшей мере часть пробы до того, как проба покинет канал инкубации;

в котором канал инкубации имеет ширину по меньшей мере 100 мкм и менее или равную 2 мм, высоту по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 2 мм и объем по меньшей мере 5 мкл;

в котором канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 300 мкм и высоту по меньшей мере 10 мкм и менее или равную 300 мкм, причем канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения;

в котором отношение высот канала инкубации к каналу обнаружения составляет по меньшей мере 2:1;

впускное отверстие для пробы сообщено по текучей среде с каналом инкубации;

выпускное отверстие сообщено по текучей среде с каналом обнаружения; и

пробоотборник выполнен и расположен с возможностью соединения с впускным отверстием флюидного устройства для пробы.

3. Устройство по п.1 или 2, в котором канал инкубации имеет площадь поперечного сечения, большую, чем площадь поперечного сечения канала обнаружения.

4. Устройство по любому из пп.1-3, в котором канал инкубации имеет площадь поперечного сечения, которая равна по меньшей мере  $0,008 \text{ мм}^2$ , и канал обнаружения имеет площадь поперечного сече-

ния, которая равна менее 0,008 мм<sup>2</sup>.

5. Устройство по любому из пп.1-4, в котором канал инкубации имеет ширину по меньшей мере 100 мкм и менее или равную 2 мм, высоту по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 2 мм и объем по меньшей мере 5 мкл.

6. Устройство по любому из пп.1-5, в котором канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 300 мкм и высоту по меньшей мере 10 мкм и менее или равную 300 мкм.

7. Устройство по любому из пп.1-6, в котором канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения.

8. Устройство по любому из пп.1-7, в котором первый промежуточный канал проходит через флюидное устройство и расположен между каналом инкубации и каналом обнаружения.

9. Устройство по любому из пп.1-8, в котором второй промежуточный канал проходит через флюидное устройство и находится между каналом инкубации и каналом обнаружения, причем флюидное устройство дополнительно содержит мостиковый канал между первым и вторым промежуточными каналами.

10. Устройство по любому из пп.1-9, в котором первый и/или второй промежуточный канал имеет, по существу, круглое поперечное сечение.

11. Устройство по любому из пп.1-10, в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит канал обнаружения.

12. Устройство по любому из пп.1-11, в котором мостиковый канал расположен на второй стороне флюидного устройства.

13. Устройство по любому из пп.1-12, содержащее реагент, осажденный на поверхности пробоотборника, поверхности флюидного устройства и/или поверхности канала обнаружения.

14. Устройство по любому из пп.1-13, в котором реагент, осажденный на поверхности пробоотборника или поверхности флюидного устройства, присутствует на поверхности с концентрацией по меньшей мере 50% выше, чем концентрация реагента в другом месте в пределах внутреннего пространства пробоотборника или флюидного устройства.

15. Устройство по любому из пп.1-14, в котором реагент адсорбируют на поверхности.

16. Устройство по любому из пп.1-15, в котором реагент представляет собой лиофилизированный реагент, по существу, сухой реагент, меченый реагент, кондиционирующий реагент, модификатор pH, модификатор вязкости и/или сурфактант.

17. Устройство по любому из пп.1-16, в котором реагент представляет собой реагент для химической и/или биологической реакции.

18. Устройство по любому из пп.1-17, в котором реагент хранят и герметизируют во флюидной системе.

19. Устройство по любому из пп.1-18, в котором реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения, представляет собой первый слой, содержащий первый материал, дополнительно покрытый вторым слоем, содержащим второй материал, в котором второй материал имеет более низкую проницаемость для водяных паров, чем проницаемость для водяных паров первого материала.

20. Устройство по любому из пп.1-19, в котором канал инкубации и/или канал обнаружения сформирован в материале, имеющем оптическую передачу по меньшей мере 90% между длинами волн света от 400 до 800 нм.

21. Устройство по любому из пп.1-20, в котором канал инкубации и/или канал обнаружения образован в материале, содержащем сополимер, и в котором по меньшей мере один полимерный компонент сополимера содержит реакционноспособные функциональные группы.

22. Устройство по любому из пп.1-21, в котором реакционноспособные функциональные группы содержат одну или несколько ангидридсодержащих групп, малеимидсодержащих групп, аминоксодержащих групп, альдегидсодержащих групп и акрилатных групп.

23. Способ эксплуатации устройства по любому из пп.1-22, содержащий

введение пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник;

соединение пробоотборника с впускным отверстием флюидного устройства для пробы, в котором флюидное устройство содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщено по текучей среде с каналом инкубации;

истечение потока на первой скорости по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации;

уменьшение скорости потока пробы до второй скорости потока, в котором вторая скорость потока меньше первой скорости потока и/или равна нулю, для обеспечения инкубации пробы в канале инкубации;

модулирование скорости потока пробы до третьей скорости потока, которая больше или меньше второй скорости потока; и

истечение пробы через канал обнаружения,

в котором до этапа уменьшения скорости потока пробы по меньшей мере часть пробы поступает в канал обнаружения.

24. Способ эксплуатации устройства по любому из пп.1-22, содержащий введение пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник;

соединение пробоотборника с впускным отверстием флюидного устройства для пробы, в котором флюидное устройство содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит зону обнаружения, содержащую канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации;

истечение потока на первой скорости по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации;

истечение по меньшей мере части пробы в часть, но не во всю зону обнаружения;

уменьшение скорости потока пробы до второй скорости потока, в котором вторая скорость потока меньше первой скорости потока и/или равна нулю;

модулирование скорости потока пробы до третьей скорости потока, которая больше или меньше второй скорости потока; и

истечение пробы через канал обнаружения.

25. Способ эксплуатации устройства по любому из пп.1-22, содержащий введение пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник;

соединение пробоотборника с впускным отверстием флюидного устройства для пробы, в котором флюидное устройство содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит зону обнаружения, содержащую канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации;

контактирование жидкости с реагентом, осажденным на поверхности пробоотборника или поверхности флюидного устройства, и удаление по меньшей мере части реагента с поверхности, так что реагент растворяют или суспендируют в жидкости;

смешивание компонента пробы с реагентом по меньшей мере в части жидкости в канале инкубации и

истечение жидкости, содержащей компонент пробы и реагент, по меньшей мере через часть зоны обнаружения,

в котором до этапа смешивания компонента пробы с реагентом по меньшей мере часть пробы истекает в канал обнаружения.

26. Способ эксплуатации устройства по любому из пп.1-22, содержащий введение пробы, содержащей компонент пробы, в пробоотборник;

соединение пробоотборника с впускным отверстием флюидного устройства для пробы, в котором флюидное устройство содержит первую и вторую стороны, в котором первая сторона содержит канал инкубации, и в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит зону обнаружения, содержащую канал обнаружения, сообщающийся по текучей среде с каналом инкубации, и в котором впускное отверстие для пробы сообщается по текучей среде с каналом инкубации;

в котором канал инкубации имеет ширину по меньшей мере 100 мкм и менее или равную 2 мм, высоту по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 2 мм и объем по меньшей мере 5 мкл;

в котором канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере 50 мкм и меньше или равную 300 мкм и высоту по меньшей мере 10 мкм и меньше или равную 300 мкм, причем канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения;

истечение по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации;

смешивание компонента пробы с реагентом в жидкости в канале инкубации и

истечение жидкости, содержащей компонент пробы и реагент, по меньшей мере через часть зоны обнаружения,

в котором до этапа смешивания компонента пробы с реагентом по меньшей мере часть пробы истекает в канал обнаружения.

27. Способ по любому из пп.23-26, в котором канал инкубации имеет площадь поперечного сечения больше, чем площадь поперечного сечения канала обнаружения.

28. Способ по любому из пп.23-27, в котором канал инкубации имеет площадь поперечного сечения, которая равна по меньшей мере  $0,008 \text{ мм}^2$ , и канал обнаружения имеет площадь поперечного сечения менее  $0,008 \text{ мм}^2$ .

29. Способ по любому из пп.23-28, в котором до этапа уменьшения скорости потока ни одна из частей пробы не истекает в канал обнаружения.

30. Способ по любому из пп.23-29, в котором после этапа истечения по меньшей мере части пробы в часть, но не в весь канал обнаружения, и после этапа уменьшения скорости потока пробы способ содержит обнаружение по меньшей мере части пробы в канале обнаружения.

31. Способ по любому из пп.23-30, в котором канал инкубации имеет ширину по меньшей мере 100

мкм и менее или равную 2 мм, высоту по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 2 мм и объем по меньшей мере 5 мкл.

32. Способ по любому из пп.23-31, в котором канал обнаружения имеет ширину по меньшей мере 50 мкм и менее или равную 300 мкм и высоту по меньшей мере 10 мкм и меньше или равную 300 мкм.

33. Способ по любому из пп.23-32, в котором канал обнаружения содержит реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения.

34. Способ по любому из пп.23-33, в котором первый промежуточный канал проходит через флюидное устройство и расположен между каналом инкубации и каналом обнаружения.

35. Способ по любому из пп.23-34, в котором второй промежуточный канал проходит через флюидное устройство и расположен между каналом инкубации и каналом обнаружения, причем флюидное устройство содержит мостиковый канал между первым и вторым промежуточными каналами.

36. Способ по любому из пп.23-35, в котором первый и/или второй промежуточный канал имеет, по существу, круглое поперечное сечение.

37. Способ по любому из пп.23-36, в котором первая сторона и/или вторая сторона содержит канал обнаружения.

38. Способ по любому из пп.23-37, в котором мостиковый канал расположен на второй стороне флюидного устройства.

39. Способ по любому из пп.23-38, в котором реагент адсорбирован на поверхности.

40. Способ по любому из пп.23-39, в котором реагент представляет собой лиофилизированный реагент, по существу, сухой реагент, меченый реагент, кондиционирующий реагент, модификатор pH, модификатор вязкости и/или сурфактант.

41. Способ по любому из пп.23-40, в котором реагент представляет собой реагент для химической и/или биологической реакции.

42. Способ по любому из пп.23-41, в котором реагент хранят и герметизируют во флюидной системе.

43. Способ по любому из пп.23-42, содержащий контактирование пробы с реагентом, в котором этап контактирования происходит до или после этапа истечения по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации.

44. Способ по любому из пп.23-43, в котором реагент осаждают на поверхности путем истечения жидкости, содержащей реагент, по поверхности и осаждения реагента во время этапа истечения.

45. Способ по любому из пп.23-44, в котором жидкость представляет собой пробу, которая содержит реагент.

46. Способ по любому из пп.23-45, в котором жидкость представляет собой буферный реагент, который содержит реагент.

47. Способ по любому из пп.23-46, в котором текучая среда содержит реагент в форме первой пробки текучей среды и отделен от второй пробки текучей среды по меньшей мере одной текучей средой, не смешивающейся с текучими средами, содержащимися в первой и второй пробках текучей среды.

48. Способ по любому из пп.23-47, содержащий смешивание по меньшей мере части пробы с реагентом, осажденным на поверхности пробоотборника, и дополнительное смешивание пробы с реагентом в канале (например, канале инкубации) флюидного устройства.

49. Способ по любому из пп.23-48, содержащий истечение потока на первой скорости по меньшей мере части пробы из пробоотборника в канал инкубации и уменьшение скорости потока пробы до второй скорости потока, в котором вторая скорость потока меньше или равна 50% от первой скорости потока.

50. Способ по любому из пп.23-49, содержащий осаждение по меньшей мере части пробы на поверхности пробоотборника и/или флюидного устройства и смешивание осажденной пробы с разбавляющим реагентом с образованием смешанной текучей среды так, что концентрация компонента пробы в смешанной текучей среде составляет менее 97% от концентрации компонента пробы до этапа осаждения.

51. Способ по любому из пп.23-50, содержащий смешивание осажденного реагента с разбавляющим реагентом с образованием смешанной текучей среды и последующее смешивание по меньшей мере части смешанной текучей среды с пробой.

52. Способ по любому из пп.23-51, содержащий увеличение скорости потока пробы до третьей скорости потока, которая превышает вторую скорость потока.

53. Способ по любому из пп.23-52, содержащий контактирование пробы с реагентом, осажденным на поверхности пробоотборника или поверхности флюидного устройства, и удаление по меньшей мере части реагента с поверхности так, что реагент растворяют или суспендируют в пробе.

54. Способ по любому из пп.23-53, содержащий смешивание компонента пробы с реагентом в пробе в канале инкубации.

55. Способ по любому из пп.23-54, в котором этап удаления по меньшей мере части реагента с поверхности происходит в пробоотборнике.

56. Способ по любому из пп.23-55, в котором этап удаления по меньшей мере части реагента с поверхности происходит в канале инкубации.

57. Способ по любому из пп.23-56, содержащий контактирование буферного реагента с реагентом,



осажденным на поверхности пробоотборника или поверхности флюидного устройства, и удаление по меньшей мере части реагента с поверхности так, что реагент растворяют или суспендируют в буферном реагенте.

58. Способ по любому из пп.23-57, содержащий смешивание по меньшей мере части буферного реагента, содержащего растворенный или суспендированный реагент по меньшей мере с частью пробы, содержащей компонент пробы.

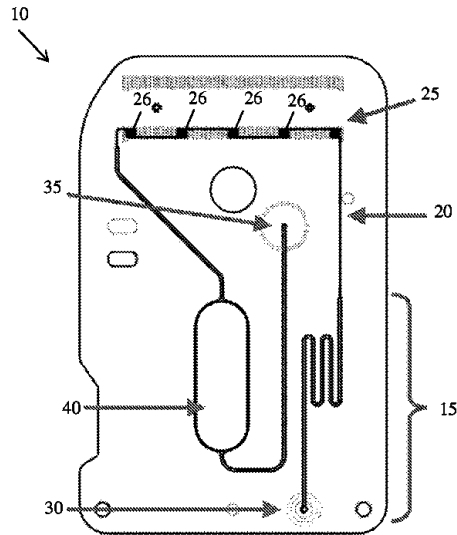
59. Способ по любому из пп.23-58, в котором реагент, осажденный на поверхности канала обнаружения, отличается от реагента, смешанного с компонентом пробы.

60. Способ по любому из пп.23-59, в котором флюидное устройство представляет собой первый слой флюидной системы, содержащий первый материал, причем флюидная система дополнительно содержит второй слой, содержащий второй материал, в котором второй материал имеет более низкую проницаемость для водяных паров, чем проницаемость для водяных паров первого материала.

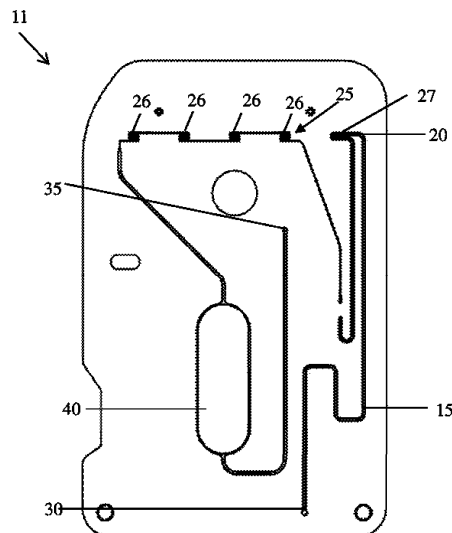
61. Способ по любому из пп.23-60, в котором канал инкубации и/или канал обнаружения сформирован в материале, имеющем оптическую передачу по меньшей мере 90% между длинами волн света от 400 до 800 нм.

62. Способ по любому из пп.23-61, в котором канал инкубации и/или канал обнаружения выполнен в материале, содержащем сополимер, и в котором по меньшей мере один полимерный компонент сополимера содержит реакционноспособные функциональные группы.

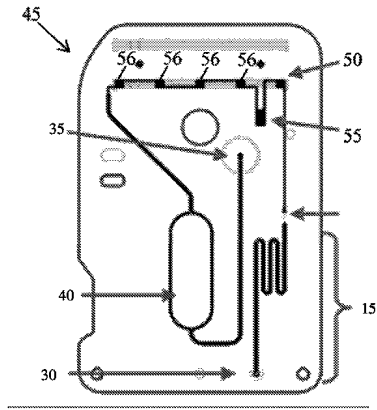
63. Способ по любому из пп.23-62, в котором реакционноспособные функциональные группы содержат одну или несколько ангидридсодержащих групп, малеимидсодержащих групп, аминоксодержащих групп, альдегидсодержащих групп и акрилатных групп.



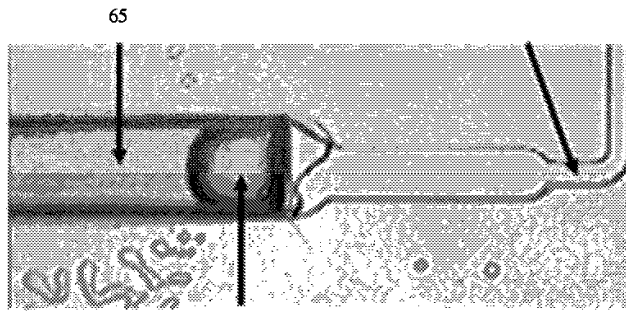
Фиг. 1А



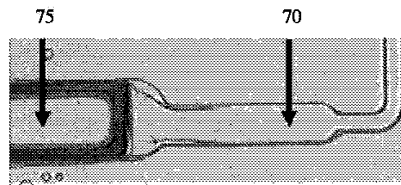
Фиг. 1В



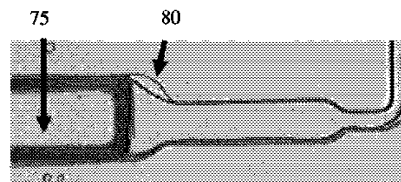
Фиг. 2



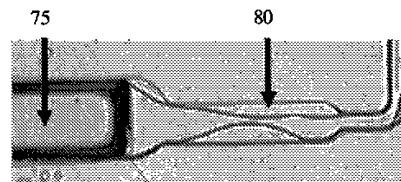
Фиг. 3



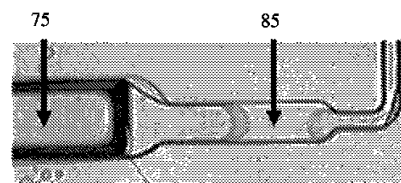
Фиг. 4А



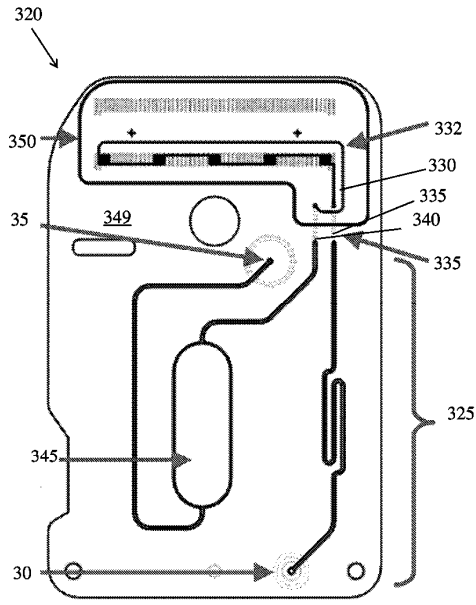
Фиг. 4В



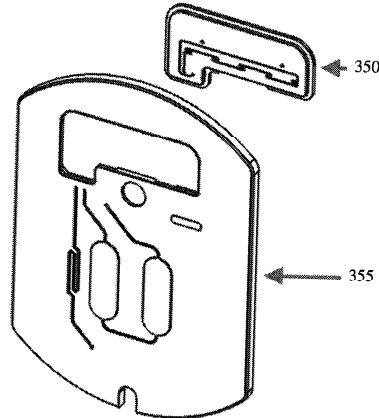
Фиг. 4С



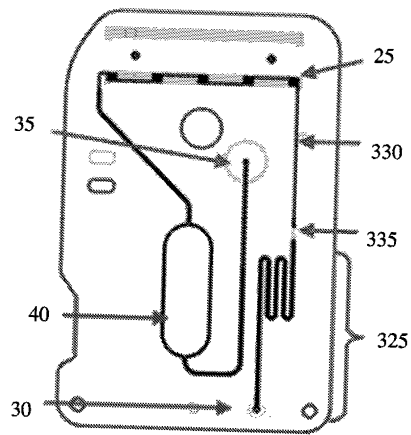
Фиг. 4D



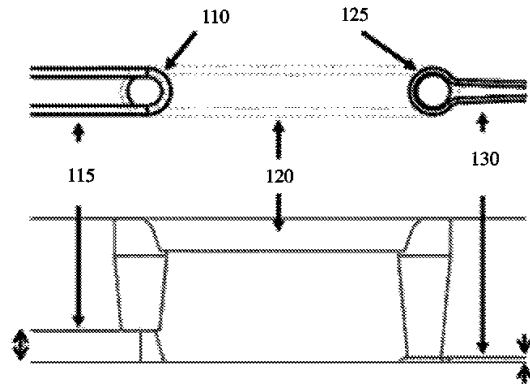
Фиг. 5А



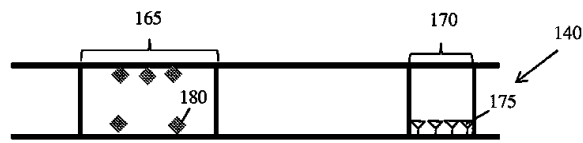
Фиг. 5В



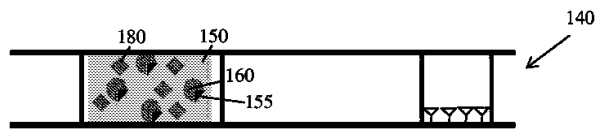
Фиг. 5С



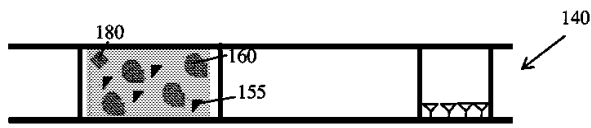
Фиг. 6



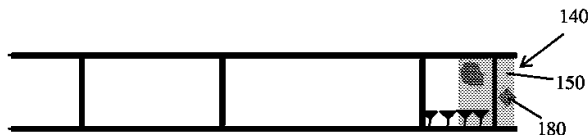
Фиг. 7А



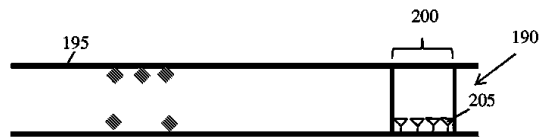
Фиг. 7В



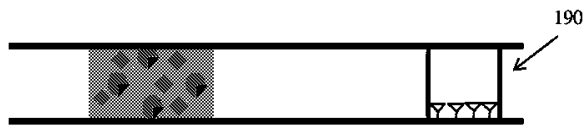
Фиг. 7С



Фиг. 7D



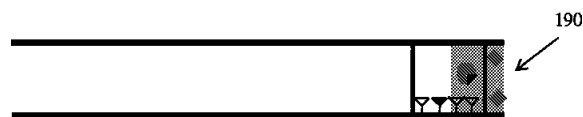
Фиг. 8А



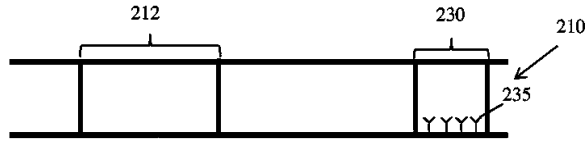
Фиг. 8В



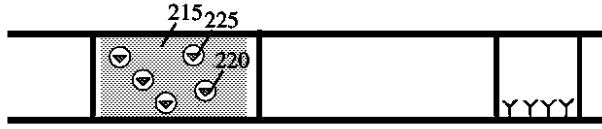
Фиг. 8С



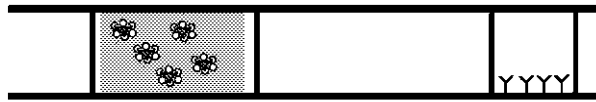
Фиг. 8D



Фиг. 9А



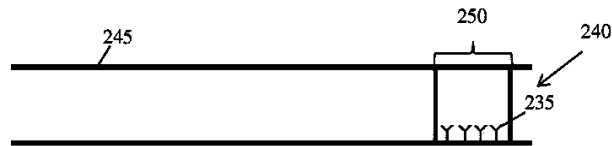
Фиг. 9В



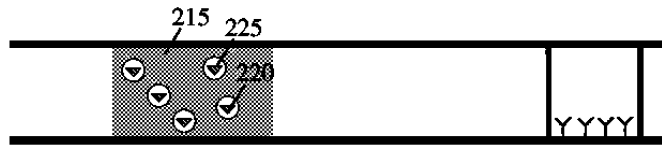
Фиг. 9С



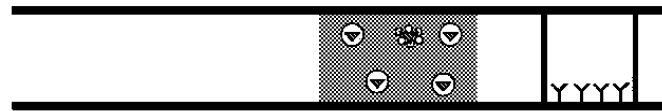
Фиг. 9D



Фиг. 10А



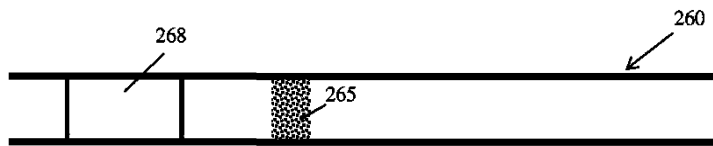
Фиг. 10В



Фиг. 10С



Фиг. 10D



Фиг. 11А



Фиг. 11В



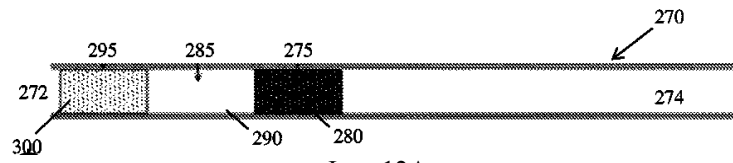
Фиг. 11С



Фиг. 11D



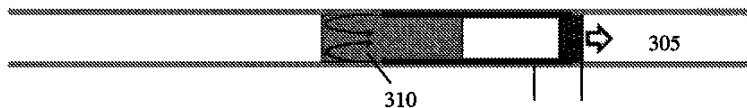
Фиг. 11E



Фиг. 12А



Фиг. 12В



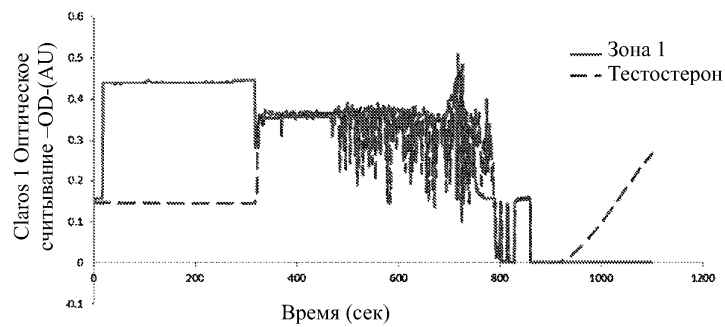
Фиг. 12С



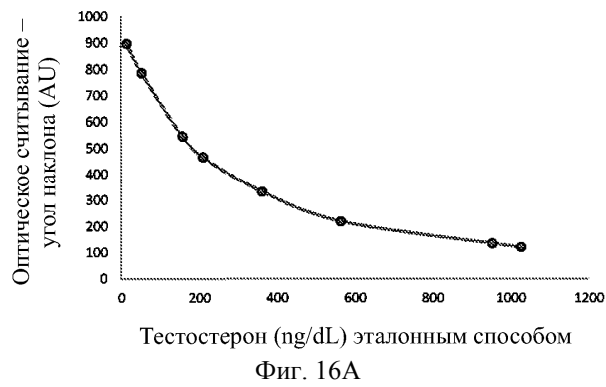
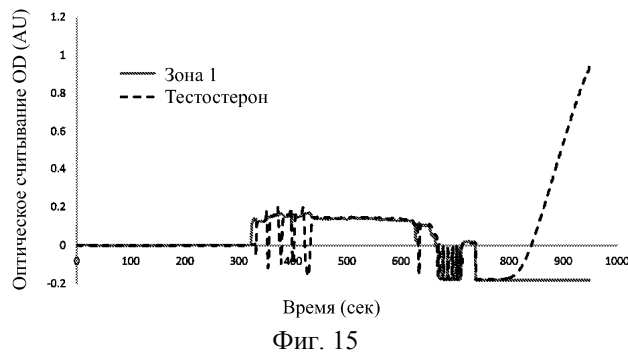
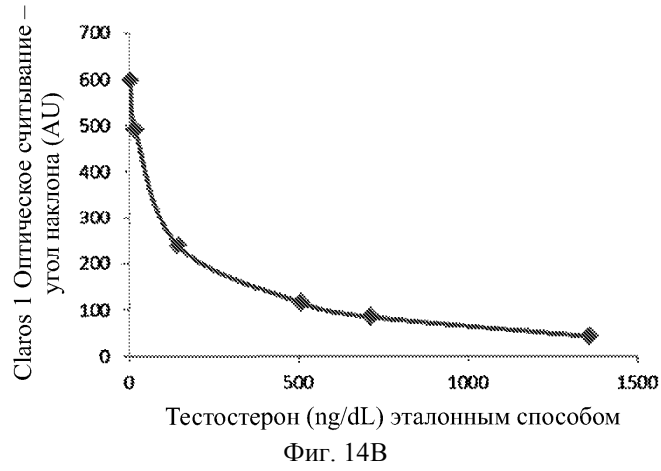
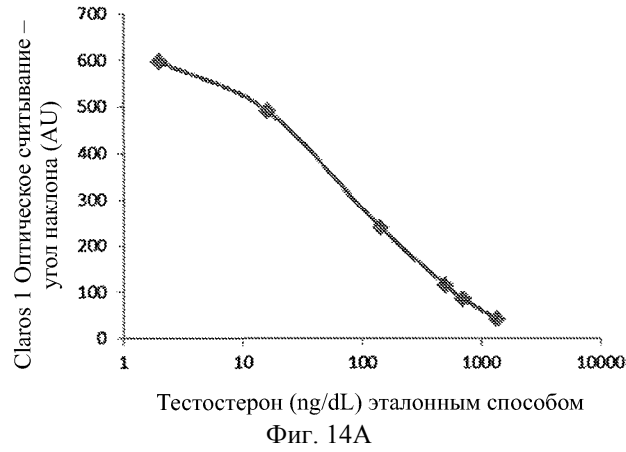
Фиг. 12D

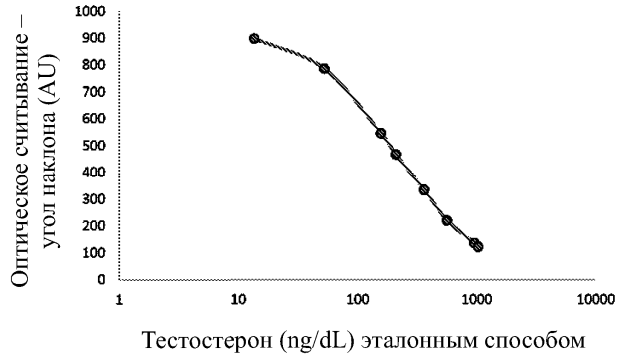


Фиг. 12Е

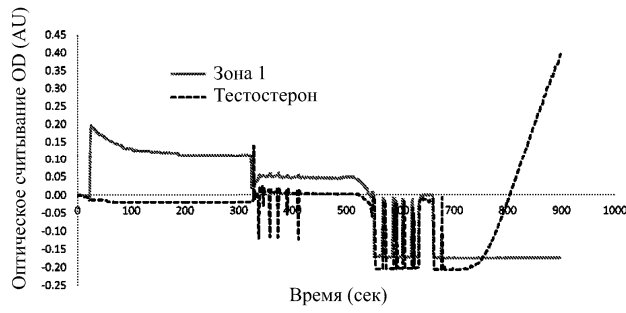


Фиг. 13





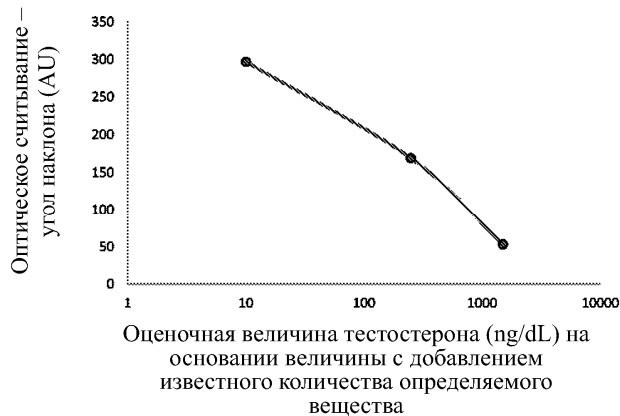
Фиг. 16B



Фиг. 17



Фиг. 18A



Фиг. 18B

