



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209880 B

(45)授权公告日 2020.03.17

(21)申请号 201480027545.X
 (22)申请日 2014.03.15
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 105209880 A
 (43)申请公布日 2015.12.30
 (30)优先权数据
 61/786,351 2013.03.15 US (续)
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2015.11.12
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2014/030070 2014.03.15
 (87)PCT国际申请的公布数据
 WO2014/145330 EN 2014.09.18
 (73)专利权人 赛拉诺斯知识产权有限责任公司
 地址 美国加利福尼亚州
 (72)发明人 D·斯隆 E·A·霍姆斯 P-J·寇
 E·赖
 (74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
 司 31100
 代理人 丁晓峰
 (51)Int.Cl.
 G01N 1/10(2006.01) (续)
 (56)对比文件
 US 5100626 A,1992.03.31,
 US 5249584 A,1993.10.05,

US 5505721 A,1996.04.09,
 CN 102814065 A,2012.12.12,
 CN 101454664 A,2009.06.10,
 WO 03/066191 A1,2003.08.14,
 US 2006/0228259 A1,2006.10.12,
 CN 1190464 A,1998.08.12,
 CN 102872723 A,2013.01.16,
 CN 1993611 B,2010.04.14,
 US 2004089057 A1,2004.05.13,
 CN 202376524 U,2012.08.15,
 US 5569210 A,1996.10.29,
 EP 0336483 B1,1994.06.29,
 JP 特開2004-184099 A,2004.07.02,
 US 2010224551 A1,2010.09.09,
 CN 101883634 A,2010.11.10,
 JP 特開2003-75434 A,2003.03.12,
 US 4894146 A,1990.01.16,
 US 2004245102 A1,2004.12.09,
 JP 特表2003-527616 A,2003.09.16,
 CN 102665847 A,2012.09.12,
 US 6207066 B1,2001.03.27,
 WO 2005079985 A1,2005.09.01,
 US 4261829 A,1981.04.14,
 WO 2005/065126 A3,2005.12.08,
 CN 103293050 A,2013.09.11,
 CN 100494360 C,2009.06.03, (续)

审查员 李婷

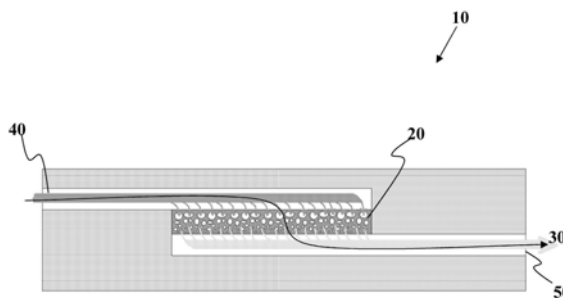
权利要求书1页 说明书38页 附图42页

(54)发明名称
 用于样品收集和样品分离的方法和装置

(57)摘要

本发明提供了用于样品收集和样品分离的方法和装置。在一个实施方式中,提供了用于与成形组分液体样品一起使用的装置,所述装置包括用于接收所述样品的至少一个样品入口;用于仅输出所述成形组分液体样品的液体部分的至少第一出口;用于输出在其中混有至少第一材料

的所述成形组分液体样品的至少第二出口。



CN 105209880 B

[接上页]

(30) 优先权数据

61/799,221 2013.03.15 US

61/948,542 2014.03.05 US

61/952,112 2014.03.12 US

(51) Int.Cl.

G01N 1/28(2006.01)

(56) 对比文件

EP 0552014 A1,1993.07.21,

US 7060183 B1,2006.06.13,

JP 昭61-61172060 A,1986.08.02,

US 4150089 A,1979.04.17,

CN 101505811 B,2012.05.23,

CN 102302898 A,2012.01.04,

CN 2566803 Y,2003.08.20,

CN 2197071 Y,1995.05.17,

CN 102239409 A,2011.11.09,

CN 102004046 A,2011.04.06,

1. 一种用于收集体液样品的装置,所述装置包括:

第一部分,其包括通向至少两个样品收集通路的至少一个流体收集位置,所述样品收集通路被配置用于经由第一型动力将流体样品吸入其中;

第二部分,其包括用于接收被收集于所述样品收集通路中的所述体液样品的多个样品容器,所述样品容器可以可操作地接合以与所述样品收集通路流体连通,于是当建立了流体连通时,提供不同于所述第一型动力的第二型动力以将所述体液样品的大部分从所述通路移动至所述容器中;

沿着所述样品收集通路之一的分离材料,该材料被配置用于在将样品输出至所述样品容器中的至少一个时从所述样品中移除成形组分;

其中所述样品收集通路中的至少一个包括填充指示器,该填充指示器用于指示何时达到最小填充水平并且可以接合所述样品容器中的至少一个以与所述样品收集通路中的至少一个流体连通;

其中所述分离材料和分配器被配置成具有接口,所述分配器通过所述样品收集通路连接至所述流体收集位置,该接口提供多模式样品传播模式,其中至少第一部分在所述分离材料内横向传播而第二部分在所述分离材料上通过所述分配器的通道传播。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中每30 uL样品有至少50 mm²用以过滤的分离器表面积。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中每30 uL样品有至少60 mm²用以过滤的分离器表面积。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中每30 uL样品有至少70 mm²用以过滤的分离器表面积。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置包括入口,所述入口引导所述样品以主要接触分离器表面的平面部分,而不是该分离器的横向边缘。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置包括第一通路,所述第一通路包括在过滤材料上以分布式通道模式配置的部分,以按照预定的配置在所述分离材料的表面上优先引导所述样品。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中所述样品容器具有真空压强下吸取样品的内部。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料在压缩下被保持于所述装置中。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料包括非对称多孔膜。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中分离材料是筛。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料的至少一部分包括聚醚砜。

12. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料的至少一部分包括非对称聚醚砜。

13. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料的至少一部分包括聚芳醚砜。

14. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料的至少一部分包括非对称聚芳醚砜。

15. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料的至少一部分包括聚砜。

16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料包括非对称聚砜。

17. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分离材料包括聚砜膜。

用于样品收集和样品分离的方法和装置

[0001] 发明背景

[0002] 用于实验室检测的血液样品通常是通过静脉穿刺的方式而获得的,静脉穿刺通常涉及将皮下注射针插入到受试者的静脉中。由皮下注射针抽取的血液可被直接吸入到注射器中,或者吸入到一个或多个密封小瓶中,以供后续处理。当静脉穿刺可能难以进行或不切实际时,例如在新生儿身上,可以使用诸如足跟刺破或其他替代部位穿刺等非静脉穿刺来抽取血液样品以供检测。在收集到血液样品之后,通常将抽取到的样品包装并转移至处理中心以供分析。

[0003] 遗憾的是,体液样品的常规样品收集和检测技术存在缺点。例如,除了最基本的检测以外,目前可用的血液检测通常要求从受试者身上抽取相当大体积的血液。由于血液的大体积,从受试者身上的替代采样部位抽取血液(可以痛苦较少和/或侵入性较少)往往是不利的,这是因为其不产出常规检测方法所需的血液体积。在一些情况下,与静脉穿刺相关联的患者忧虑可能降低对检测方案的患者依从性。此外,传统收集技术在试图将单一血液样品分离到不同的容器中以供不同的分析前处理时增添了不必要的复杂度。

发明内容

[0004] 本文所描述的装置、系统或方法中的一个或多个实施方式克服了与现有技术相关联的至少一些缺点。

[0005] 在一个实施方式中,提供了用于与成形组分液体样品一起使用的装置,所述装置包括用于接收所述样品的至少一个样品入口;用于仅输出所述成形组分液体样品的液体部分的至少第一出口;用于输出在其中混有第一材料的所述成形组分液体样品的至少第二出口。

[0006] 应当理解,以下特征中的一个或多个可适于与本文所描述的任何实施方式一起使用。举非限制性示例而言,所述主体可以是使所述样品入口与所述第一出口流体耦合的第一通路。可选地,第二通路使所述样品入口与所述第二出口流体耦合。可选地,沿着所述第一通路的分离材料被配置用于在所述第一出口处进行输出之前将所述成形组分从所述样品中移除。可选地,所述分离材料和分配器被配置成具有接口,该接口提供多模式样品传播模式,其中至少第一部分在所述分离器内横向传播而第二部分在所述分离器上通过所述分配器的通道传播。可选地,每30 μ L样品有至少50 mm^2 用以过滤的分离器表面积。可选地,每30 μ L样品有至少60 mm^2 用以过滤的分离器表面积。可选地,每30 μ L样品有至少70 mm^2 用以过滤的分离器表面积。可选地,所述入口引导所述样品以主要接触分离器表面的平面部分,而不是该分离器的横向边缘。可选地,样品填充所述第一通路并且到达所述第一出口的时间量基本上等于样品填充所述第二通路并且到达所述第二出口的时间。可选地,所述第一通路包括在过滤材料上以分布式通道模式配置的部分,以按照预定的配置在所述分离材料的表面上优先引导所述样品。可选地,所述分离材料的至少一部分耦合至排放孔,所述排放孔以一种仅可以通过穿过所述分离材料而流体流入该排放孔的方式接触膜。可选地,容器具有在其中吸取样品的、真空压强下的内部。可选地,所述分离材料在压缩下被保持于所述装置

中。可选地,所述分离材料包括非对称多孔膜。可选地,所述分离材料是筛。可选地,所述分离材料包括聚乙烯(涂覆有乙烯乙醇共聚物)。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括非对称聚醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚芳醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括非对称聚芳醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚砜。可选地,所述分离材料包括非对称聚砜。可选地,所述分离材料包括纤维素或纤维素衍生物材料。可选地,所述分离材料包括聚丙烯(PP)。可选地,所述分离材料包括聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。在一个非限制性示例中,所述分离材料包括高分子膜,其中所述膜的滤液离开表面包括相对敞开的孔结构而相对表面包括更加敞开的孔结构,并且其中所述支撑结构包括穿过该支撑结构的至少50%但不超过该支撑结构的95%的非对称性,所述膜在平均直径为至少约1微米的极小曲面上具有表面孔并且具有大于约4cm/min/psi的流速。可选地,在没有外部辅助的情况下,所述材料的流速在1cm/min/psi与4.32cm/min/psi之间。

[0007] 在本文所描述的一个实施方式中,提供了一种用于收集来自受试者的体液样品的装置,包括:至少两个样品收集通路,其被配置用于将所述体液样品从与所述受试者相接触的所述装置的单一端吸入至所述装置中,从而将流体样品分离成两个分离的样品;第二部分,其包括用于接收被收集于所述样品收集通路中的所述体液样品的多个样品容器,所述样品容器可以可操作地接合以与所述样品收集通路流体连通,于是当建立了流体连通时,所述容器提供动力以将所述两个分离的样品的大部分从所述通路移动至所述容器中。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通路中之一的分离材料,该材料被配置用于在将样品输出至所述样品容器中的至少一个时从所述样品中移除成形组分。

[0008] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了用于收集体液样品的装置,包括:第一部分,其包括通向至少两个样品收集通路的至少一个流体收集位置,所述样品收集通路被配置用于经由第一型动力将流体样品吸入其中;第二部分,其包括用于接收被收集于所述样品收集通路中的所述体液样品的多个样品容器,所述样品容器可以可操作地接合以与所述样品收集通路流体连通,于是当建立了流体连通时,所述容器提供不同于所述第一动力的第二动力以将所述体液样品的大部分从所述通路移动至所述容器中;其中所述样品收集通路中的至少一个包括填充指示器,该填充指示器用于指示何时达到最小填充水平并且可以接合所述样品容器中的至少一个以与所述样品收集通路中的至少一个流体连通。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通路中之一的分离材料,该材料被配置用于在将样品输出至所述样品容器中的至少一个时从所述样品中移除成形组分。

[0009] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了用于收集体液样品的装置,包括:第一部分,其包括至少两个样品收集通道,所述样品收集通道被配置用于经由第一型动力将流体样品吸入到所述样品收集通道中,其中所述样品收集通道中之一具有设计用于与流体样品相混合的内部涂层,而所述样品收集通道中的另一个具有化学上不同于所述内部涂层的另一内部涂层;第二部分,其包括用于接收被收集于所述样品收集通道中的所述体液样品的多个样品容器,所述样品容器可以可操作地接合以与所述收集通道流体连通,于是当建立了流体连通时,所述容器提供不同于所述第一动力的第二动力以将所述体液样品的大部分从所述通道移动至所述容器中;其中布置容器以使得所述容器之间流体样品的混合不会发生。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在

将样品输出至所述样品容器中的至少一个时从所述样品中移除成形组分。

[0010] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了用于收集体液样品的装置,包括:第一部分,其包括多个样品收集通道,其中所述通道中的至少两个被配置用于经由第一型动力同时将流体样品吸入到所述至少两个样品收集通道中的每一个中;第二部分,其包括用于接收被收集于所述样品收集通道中的所述体液样品的多个样品容器,其中所述样品容器具有第一情况和第二情况,在所述第一情况中所述样品容器不与所述样品收集通道流体连通,而在所述第二情况中所述样品容器可以可操作地接合以与所述收集通道流体连通,于是当建立了流体连通时,所述容器提供不同于所述第一动力的第二动力以将体液样品从所述通道移动至所述容器中。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器中的至少一个时从所述样品中移除成形组分。

[0011] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了样品收集装置,其包括:(a) 收集通道,其包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液样品;以及(b) 用于接收所述体液样品的样品容器,所述容器可与所述收集通道相接合,具有在其中具有真空的内部,并且具有被配置用于接收通道的帽;其中所述第二开口由所述收集通道的一部分所限定,所述部分被配置用于穿透所述样品的所述帽,以及提供所述收集通道与所述样品容器之间的流体流路,并且所述样品容器具有不大于所述收集通道的内部容积的十倍的内部容积。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0012] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了样品收集装置,其包括:(a) 收集通道,其包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液样品;(b) 用于接收所述体液样品的样品容器,所述容器可与所述收集通道相接合,具有在其中具有真空的内部,并且具有被配置用于接收通道的帽;以及(c) 适配器通道,其被配置用于提供所述收集通道与所述样品容器之间的流体流路,其具有第一开口和第二开口,所述第一开口被配置用于接触所述收集通道的所述第二开口,所述第二开口被配置用于穿透所述样品的所述帽。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0013] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了样品收集装置,其包括:(a) 主体,其包含收集通道,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液;(b) 基座,其包含用于接收所述体液样品的样品容器,所述样品容器可与所述收集通道相接合,具有在其中具有真空的内部,并且具有被配置用于接收通道的帽;以及(c) 支架,其中,所述主体和所述基座连接至所述支架的相对端,并且被配置成可相对于彼此移动,以使得样品收集装置被配置成具有伸展状态和压缩状态,其中所述基座的至少一部分在所述装置的所述伸展状态中比在所述压缩状态中更靠近所述主体,所述收集通道的第二开口被配置用于穿透所述样品的所述帽,在所述装置的所述伸展状态中,所述收集通道的所述第二开口不与所述样品的所述内部相接触,并且在所述装置的所述压缩状态中,所述收集通道的所述第二开口穿过所述容器的所述帽,

延伸至所述样品容器的所述内部中,从而提供所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0014] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了样品收集装置,包括:(a) 主体,其包含收集通道,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液;(b) 基座,其包含用于接收体液样品的样品容器,所述样品容器可与所述收集通道相接合,具有在其中具有真空的内部,并且具有被配置用于接收通道的帽;(c) 支架,以及(d) 适配器通道,其具有第一开口和第二开口,所述第一开口被配置用于接触所述收集通道的所述第二开口,并且所述第二开口被配置用于穿透所述样品容器的所述帽,其中,所述主体和所述基座连接至所述支架的相对端,并且被配置成可相对于彼此移动,以使得样品收集装置被配置成具有伸展状态和压缩状态,其中所述基座的至少一部分在所述装置的所述伸展状态中比在所述压缩状态中更靠近所述主体,在所述装置的所述伸展状态中,所述适配器通道不与所述收集通道以及所述样品容器的所述内部中之一或全部两者相接触,并且在所述装置的所述压缩状态中,所述适配器通道的所述第一开口与所述收集通道的所述第二开口相接触,并且所述适配器通道的所述第二开口穿过所述容器的所述帽,延伸至所述样品容器的所述内部中,从而提供所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0015] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种用于收集来自受试者的流体样品的装置,包括:(a) 主体,其包含收集通道,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液;(b) 基座,其可与所述主体相接合,其中所述基座支撑样品容器,所述容器可与所述收集通道相接合,具有在其中具有真空的内部,并且具有被配置用于接收通道的帽;其中所述收集通道的所述第二开口被配置用于穿透所述样品容器的所述帽,以及提供所述收集通道与所述样品容器之间的流体流路。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0016] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种用于收集来自受试者的流体样品的装置,包括:(a) 主体,其包含收集通道,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液;(b) 基座,其可与所述主体相接合,其中所述基座支撑样品容器,所述样品容器可与所述收集通道相接合,具有在其中具有真空的内部,并且具有被配置用于接收通道的帽;以及(c) 适配器通道,其具有第一开口和第二开口,所述第一开口被配置用于接触所述收集通道的所述第二开口,并且所述第二开口被配置用于穿透所述样品容器的所述帽。可选地,所述装置包括沿着所述样品收集通道中之一的分离器,该分离器被配置用于在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0017] 应当理解,以下特征中的一个或多个可适于与本文所描述的任何实施方式一起使用。举非限制性示例而言,所述主体可包括两个收集通道。可选地,一个或多个所述收集通道的内部涂覆有抗凝剂。可选地,所述主体包括第一收集通道和第二收集通道,并且所述第一收集通道的内部涂覆有与所述第二收集通道的内部不同的抗凝剂。可选地,所述第一抗

凝剂是乙二胺四乙酸 (EDTA), 而所述第二抗凝剂不同于EDTA。可选地, 所述第一抗凝剂是柠檬酸盐, 而所述第二抗凝剂不同于柠檬酸盐。可选地, 所述第一抗凝剂是肝素, 而所述第二抗凝剂不同于肝素。可选地, 一种抗凝剂是肝素, 而所述第二抗凝剂是EDTA。可选地, 一种抗凝剂是肝素, 而所述第二抗凝剂是柠檬酸盐。可选地, 一种抗凝剂是柠檬酸盐, 而所述第二抗凝剂是EDTA。可选地, 所述主体由光透射材料形成。可选地, 所述装置包括与收集通道数目相同的样品容器。可选地, 所述装置包括与收集通道数目相同的适配器通道。可选地, 所述基座包含光学指示器, 所述光学指示器提供对于所述样品是否到达所述基座中的所述样品容器的视觉指示。可选地, 所述基座是窗口, 其允许用户查看所述基座中的所述容器。可选地, 所述支架包括弹簧, 并且弹簧施加力以使得当所述装置处于其自然状态时, 所述装置处于所述伸展状态。可选地, 所述收集通道或所述适配器通道的第二开口由套筒所封盖, 其中所述套筒不防止体液经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口的移动。可选地, 所述套筒包含排放孔。可选地, 每个收集通道可容纳不大于500uL的体积。可选地, 每个收集通道可容纳不大于200uL的体积。可选地, 每个收集通道可容纳不大于100uL的体积。可选地, 每个收集通道可容纳不大于70uL的体积。可选地, 每个收集通道可容纳不大于500uL的体积。可选地, 每个收集通道可容纳不大于 30uL的体积。可选地, 每个收集通道的横截面的内周长不大于16mm。可选地, 每个收集通道的横截面的内周长不大于8mm。可选地, 每个收集通道的横截面的内周长不大于4mm。可选地, 所述内周长是圆周。可选地, 所述装置包括第一收集通道和第二收集通道, 并且所述第一通道的开口相邻于所述第二通道的开口, 并且所述开口被配置用于同时从单滴血液采血。可选地, 所述第一通道的所述开口与所述第二通道的所述开口具有小于或等于约5mm的中心至中心间距。可选地, 每个样品容器具有不大于其可接合的所述收集通道的内部容积的二十倍的内部容积。可选地, 每个样品容器具有不大于其可接合的所述收集通道的内部容积的十倍的内部容积。可选地, 每个样品容器具有不大于其可接合的所述收集通道的内部容积的五倍的内部容积。可选地, 每个样品容器具有不大于其可接合的所述收集通道的内部容积的两倍的内部容积。可选地, 所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通的建立导致所述收集通道中的所述体液样品的至少90%向所述样品容器中的转移。

[0018] 应当理解, 以下特征中的一个或多个可适于与本文所描述的任何实施方式一起使用。可选地, 所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通的建立导致所述收集通道中的所述体液样品的至少95%向所述样品容器中的转移。可选地, 所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通的建立导致所述收集通道中的所述体液样品的至少98%向所述样品容器中的转移。可选地, 所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通的建立导致所述体液样品向所述样品容器中的转移, 并且导致不超过10uL的体液样品保留在所述收集通道中。可选地, 所述收集通道与所述样品容器之间的流体连通的建立导致所述体液样品向所述样品容器中的转移, 并且导致不超过5uL的体液样品保留在所述收集通道中。可选地, 所述收集通道与所述样品容器的接合导致所述体液样品向所述样品容器中的转移, 并且导致不超过2uL 的体液样品保留在所述收集通道中。

[0019] 在本文所描述的另一实施方式中, 提供了一种方法, 包括: 使样品收集装置的一端接触体液样品, 以通过经由第一型动力向所述样品收集装置的至少两个收集通道中吸入所述样品, 来将所述样品分成至少两个部分; 在已经确认期望量的样品流体处于所述收集通

道中的至少一个中之后,在所述样品收集通道与所述样品容器之间建立流体连通,于是所述容器提供不同于所述第一动力的第二动力,以将体液样品的每一部分移动至其相应的容器中。

[0020] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种方法,包括:通过使用样品收集装置来将最少量的样品计量到至少两个通道中,所述样品收集装置具有样品收集通道中的至少两个,所述至少两个样品收集通道被配置用于经由第一型动力同时将流体样品吸入到所述至少两个样品收集通道中的每一个中;在已经确认期望量的样品流体处于所述收集通道中之后,在所述样品收集通道与所述样品容器之间建立流体连通,于是所述容器提供不同于用以收集样品的所述第一动力的第二动力,以将体液样品从所述通道移动至所述容器中。

[0021] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种收集体液样品的方法,包括:(a)使体液样品与包括收集通道的装置相接触,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液,以使得所述体液样品从所述第一开口穿过所述第二开口填充所述收集通道;(b)在所述收集通道与样品容器的内部之间建立流体流路,所述样品容器具有不大于所述收集通道的内部容积的十倍的内部容积,并且在所述收集通道与所述样品容器的所述内部之间的流体流路的建立之前具有真空,以使得所述收集通道与所述样品容器的所述内部之间的流体流路的建立在所述收集通道的所述第二开口处生成负压,以及将流体样品从所述收集通道转移至所述样品容器的所述内部。

[0022] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种收集体液样品的方法,包括:(a)使体液样品与如本文所述的任何收集装置相接触,以使得所述体液样品从所述装置中的一个或多个收集通道中的至少一个的第一开口穿过第二开口填充所述收集通道;以及(b)在所述收集通道与所述样品容器的内部之间建立流体流路,以使得建立所述收集通道与所述样品容器的所述内部之间的流体流路在所述收集通道的所述第二开口处生成负压,以及将流体样品从所述收集通道转移至所述样品容器的所述内部。

[0023] 应当理解,以下特征中的一个或多个可适于与本文所描述的任何实施方式一起使用。可选地,不使所述收集通道与所述样品容器的所述内部流体连通,直到体液到达所述收集通道的所述第二开口。可选地,所述装置包括两个收集通道,并且不使所述收集通道与所述样品容器的所述内部流体连通,直到体液到达全部两个收集通道的所述第二开口。可选地,所述装置中的所述收集通道的所述第二开口被配置用于穿透所述样品容器的所述帽,并且其中通过提供所述收集通道的所述第二开口与所述样品容器之间的相对移动以使得所述收集通道的所述第二开口穿透所述样品容器的所述帽,来建立所述收集通道的所述第二开口与所述样品容器之间的流体流路。可选地,所述装置包括针对所述装置中的每个收集通道的适配器通道,所述适配器通道具有第一开口和第二开口,所述第一开口被配置用于接触所述收集通道的所述第二开口,并且所述第二开口被配置用于穿透所述样品容器的所述帽,并且其中通过提供(a)所述收集通道的所述第二开口,(b)所述适配器通道以及(c)所述样品容器中的两项或更多项之间的相对移动以使得所述适配器通道的所述第二开口穿透所述样品容器的所述帽,来建立所述收集通道与所述样品容器之间的流体流路。

[0024] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种用于收集来自受试者的流体样品的装置,包括:(a)使包括第一通道和第二通道的装置与来自所述受试者的体液流体连通,每

个通道具有输入开口,所述输入开口被配置用于与所述体液流体连通,每个通道具有位于每个通道的所述输入开口下游的输出开口,并且每个通道被配置用于经由毛细作用从所述输入开口朝向所述输出开口吸入体液;(b)通过所述第一通道和所述第二通道中的每一个的所述输出开口,使所述第一通道和所述第二通道相应地与第一容器和第二容器流体连通;以及(c)借助于以下各项,将所述第一通道和所述第二通道中的每一个内的所述体液引导至所述第一容器和第二容器中的每一个:(i)在所述第一容器或所述第二容器中的相对于环境压强的负压,其中所述负压足以产生所述体液穿过所述第一通道或所述第二通道向其对应的容器中的流动,或者(ii)在所述第一通道或所述第二通道上游的相对于环境压强的正压,其中所述正压足以产生所述全血样品穿过所述第一通道或所述第二通道向其对应的容器中的流动。

[0025] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了一种制造样品收集装置的方法,包括:形成具有至少两个通道的样品收集装置的一部分,所述通道被配置用于经由第一型动力同时将流体样品吸入到所述至少两个样品收集通道中的每一个中;形成样品容器,于是所述容器被配置用于耦合至所述样品收集装置,以提供不同于用以收集样品的所述第一动力的第二动力,从而将体液样品从所述通道移动至所述容器中。

[0026] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了计算机可执行指令,用于执行一种方法,所述方法包括:形成具有至少两个通道的样品收集装置的一部分,所述通道被配置用于经由第一型动力同时将流体样品吸入到所述至少两个样品收集通道中的每一个中。

[0027] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了计算机可执行指令,用于执行一种方法,所述方法包括:形成样品容器,于是所述容器被配置用于耦合至所述样品收集装置,以提供不同于用以收集样品的所述第一动力的第二动力,从而将体液样品从所述通道移动至所述容器中。

[0028] 在本文所描述的又一实施方式中,一种用于收集来自受试者的体液样品的装置,所述装置包括:用于从与所述受试者相接触的所述装置的单一端向所述装置中吸入所述体液样品从而将流体样品分成两个分离的样品的装置;用于向多个样品容器中转移所述流体样品的装置,其中所述容器提供动力以将所述两个分离的样品的大部分从所述通路移动至所述容器中。

[0029] 在一个实施方式中,通道表面积相对于在所述分离器的一侧上的该分离器的表面积的期望范围在约35%至70%的范围内。可选地,通道表面积相对于在所述分离器的一侧上的该分离器的表面积的期望范围在约40%至70%的范围内。可选地,通道表面积相对于在所述分离器的一侧上的该分离器的表面积的期望范围在约50%至60%的范围内。

[0030] 在又一实施方式中,提供了一种方法,包括:将体液样品收集至收集通道中,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液;以及使用沿着所述样品收集通道的分离器以在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品中移除成形组分。

[0031] 在又一实施方式中,提供了一种方法,包括:将体液样品收集至具有第一收集通道和第二收集通道的装置中,所述收集通道包括第一开口和第二开口,并且被配置用于经由毛细作用从所述第一开口朝向所述第二开口吸入体液;使用沿着所述第一样品收集通道的分离器以在将样品输出至所述样品容器之前和之时从所述样品上移除成形组分;其中当所

述体液样品是血液时,所述装置从分离的出口同时输出来自被收集至所述装置中的一个样品的血液和血浆。

[0032] 在本文所描述的一个实施方式中,期望在体液上使用分离材料以允许基于血浆的测定。测定的期望列表不仅包括大分子,诸如蛋白质和脂质,而且还包括较小的代谢物,诸如那些完整代谢功能组的一部分以及包括但不限于葡萄糖、钙、镁等的示例。由于血浆分离材料主要不是为了这些测定而是为了用于选择基于测试条带的测定的类型而设计的,因此在这些材料中使用的溶血防止剂可能干扰其他测定化学。

[0033] 在本文所描述的至少一些体液分离材料的情况下,所述分离材料可以具有防护材料的涂层,所述防护材料诸如为但不限于抗溶血材料,例如单烷基链和/或双烷基链叔胺N-氧化物(NTA)。或者,分离材料涂层可构成抗溶血剂(诸如表面活性剂、蛋白质、糖或这些的组合)与抗凝剂(诸如EDTA及其衍生物或肝素)的组合。NTA一般不会干扰若干个大分子测定。然而,NTA是牢固地结合至诸如钙离子和镁离子等二价阳离子的螯合剂。不幸地,这导致在用以测量例如但不限于钙浓度和镁浓度的某些测定中的强干扰并且还导致对其中Ca和Mg是酶(所述酶是反应的一部分)的辅助因子的测定的强干扰。这可以导致针对此类测定的显著错误。

[0034] 本文所描述的一个或多个实施方式不仅提供抗溶血材料的益处而且还提供大大减少的、对浸入体液中并且改变测定结果的抗溶血材料的不利影响。应当理解,在一些实施方式中,涂层可以是以下各项中的一项或多项:抗凝剂、抗溶血剂以及用于表面覆盖的分子。任何这些可以干扰测定。本文所公开的一些实施方式针对具有一个或多个捕捉区域以及一个或多个穿过区域(其具有不同的表面处理)的多区域分离材料结构。

[0035] 可选地,这些分离材料可以是非对称的或对称的分离材料。一些实施方式有双层、三层或其他多层配置。一些实施方式可以是连续非对称的,所述非对称区域从所述材料的上表面延伸至所述材料的下表面。可选地,一些实施方式可以仅具有所述材料的一个或多个非对称的部分而一个或多个其他区域在孔大小方面是各向同性的。一些实施方式可以具有非对称材料,所述非对称材料继而结合至各向同性的至少另一材料以创造期望的孔径大小分布曲线。在这样的实施方式中,所述非对称区域可以具有较大的孔大小并且涂覆有抗溶血材料。一些实施方式可以具有分离材料,所述分离材料在涂层材料厚度和/或覆盖中具有分级,以确定材料(诸如防止溶血的材料)在该材料有可能与由所述分离材料捕捉到的成形组分相接触的区域中的位置。

[0036] 举非限制性示例而言,能够以优先从所述分离材料的至少一个区域(诸如所述分离材料的内部部分,而不是更可能直接与体液的成形组分相接触的外部部分)中移除所述抗溶血材料的方式来冲洗一些分离材料。不排除用以创造具有浸提材料区域和非浸提材料区域的分离材料或过滤器结构的其他变更或备选涂层方案。可选地,分离材料还可以涂覆有至少两种不同的材料,所述材料都可以浸入体液中,但是可浸入流体中的这些材料中的至少一种可以不会影响测定测量并且可用于涂覆其他材料并因此减少所述其他材料对所述体液的表面积暴露。

[0037] 可选地,所述分离材料包括非对称多孔膜。可选地,所述分离材料是筛。可选地,所述分离材料包括聚乙烯(涂覆有乙烯乙二醇共聚物)。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括非对称聚醚砜。可选地,所述分离材

料的至少一部分包括聚芳醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括非对称聚芳醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚砜。可选地,所述分离材料包括非对称聚砜。可选地,所述分离材料包括纤维素或纤维素衍生物材料。可选地,所述分离材料包括聚丙烯(PP)。可选地,所述分离材料包括聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。

[0038] 在一个非限制性示例中,提供了体液分离材料,包括:具有抗溶血表层的成形组分捕捉区域;体液穿过区域,该区域包括穿过开口以及相对于所述捕捉区域而减小量的流体浸提材料,所述开口的尺寸设置成使得成形组分不会进入所述体液穿过区域,其中在分离材料使用期间,体液在进入所述穿过区域之前进入所述捕捉区域。

[0039] 在一个非限制性示例中,提供了体液分离材料,包括:抗溶血的成形组分捕捉区域;体液穿过区域,该区域包括穿过开口并且具有相对于所述捕捉区域而减小量的抗溶血材料,所述开口的尺寸设置成使得成形组分不会进入所述体液穿过区域,其中在分离材料使用期间,体液在进入所述穿过区域之前进入所述捕捉区域。

[0040] 在一个非限制性示例中,提供了体液分离材料,包括:所述分离材料的第一过滤区域,该区域具有抗溶血涂层以及尺寸被设置成约束其中的成形血液组分的孔间距;所述分离材料的第二过滤区域,该区域具有比所述第一过滤区域的孔间距更小的孔间距,所述孔间距的尺寸被设置成使得成形组分不进入所述第二过滤器区域并且被配置成具有少于所述第一区域的抗溶血涂层的量。

[0041] 在一个非限制性示例中,提供了体液分离材料,包括渗透网络,该渗透网络被配置用于捕捉成形血液组分:所述渗透网络的第一区域在该区域中的结构上具有抗溶血涂层,所述网络具有尺寸和间距被设置成允许成形血液组分进入所述第一区域但是约束其中的血液组分完全穿过所述第一区域的开口;所述渗透网络的第二区域在结构上具有减少的抗溶血涂层,所述结构的尺寸和间距被设置成防止成形血液组分进入所述第二区域;其中体液在到达所述第二区域之前穿过所述第一区域。

[0042] 本文所描述的一个或多个实施方式可以包括以下特征中的一个或多个。举非限制性示例而言,分离材料可以是筛。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括非对称聚醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚芳醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括非对称聚芳醚砜。可选地,所述分离材料的至少一部分包括聚砜。可选地,所述分离材料包括非对称聚砜。可选地,所述分离材料上的所述抗溶血材料包括单烷基链和/或双烷基链叔胺N-氧化物(NTA)。可选地,所述第一区域包括第一分离材料层而所述第二区域包括第二分离材料层。可选地,所述分离材料包括耦合至第二分离材料的第一分离材料。可选地,所述分离材料包括至少两个分离的分离材料。可选地,在所述第一区域和所述第二区域之间存在所述分离材料的至少另一区域。可选地,所述第一区域与所述第二区域流体连通。可选地,所述第一区域与所述第二区域间隔开。

[0043] 在一个非限制性示例中,提供了一种形成体液分离材料的方法,包括:在所述分离材料的第一区域和第二区域上用抗溶血涂层来涂覆所述分离材料;相对于所述第一区域,减少所述分离材料的所述第二区域的抗溶血作用,其中当所述分离材料起作用时,体液在到达所述第二区域之前穿过所述第一区域。

[0044] 在一个非限制性示例中,提供了一种形成体液分离材料的方法,包括:用抗溶血涂

层来涂覆所述分离材料的至少第一区域;不用所述抗溶血涂层来涂覆所述分离材料的至少第二区域。

[0045] 本文所描述的一个或多个实施方式可以包括以下特征中的一个或多个。举非限制性示例而言,减少所述抗溶血作用可以包括冲洗所述第二区域上的所述抗溶血涂层的至少一部分。可选地,冲洗包括引导溶剂通过所述分离材料。可选地,冲洗包括仅将所述分离材料的一部分浸泡在溶剂中。可选地,所述抗溶血作用包括在所述第二区域的抗溶血涂层上添加具有不同材料的另一涂层。可选地,减少所述抗溶血作用包括处理所述分离材料以使其电荷状态为中性状态并因此减少增加所述抗溶血作用的离子吸引。

[0046] 在一个非限制性示例中,提供了一种用于收集来自受试者的样品并且输出来自该样品的滤液的装置。

[0047] 在一个非限制性示例中,提供了一种用于收集来自受试者的样品并且由该样品的至少一部分形成滤液的装置。

[0048] 在一个非限制性示例中,提供了一种使用用于收集来自受试者的样品并且输出来自该样品的滤液的装置的方法。

[0049] 在一个非限制性示例中,提供了一种处理成形组分分离膜的方法。

[0050] 在一个非限制性示例中,提供了一种处理成形组分分离材料的方法。

[0051] 提供本发明内容来以简化形式介绍概念的选择,这些概念在以下具体实施方式中进一步描述。本发明内容并不旨在确定请求保护的主题的关键特征或主要特征,也不旨在用于限制请求保护的主题的范围。

[0052] 援引并入

[0053] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用而并入于此,程度犹如具体地和个别地指出要通过引用而并入每一个别出版物、专利或专利申请。然而,在本文明确公开的内容与通过引用并入于此的文档内容之间出现冲突的情况下,以本文明确公开的内容为准。

[0054] 版权

[0055] 本文档包含受到版权保护的材料。版权所有(本文的申请者)不反对对专利文件和公开内容的摹本复制,因为它们出现于美国专利商标局专利文件或记录中,但除此之外保留任何所有的版权。以下声明应当适用:版权2013-14赛拉诺斯股份有限公司。

附图说明

[0056] 图1示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置的示意图。

[0057] 图2至图4示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0058] 图5A-图5B示出了根据本文所描述的实施方案的装置的俯视平面图。

[0059] 图6-图7示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0060] 图8-图9示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0061] 图10-图11示出了根据本文所描述的一个实施方式的、具有至少两个样品通路的装置各个视图。

[0062] 图12-图13示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0063] 图14-图19示出了根据本文实施方式的、针对样品入口开口和通道的各种配置的

剖视图。

[0064] 图20-图21示出了根据本文实施方式的、针对样品入口的各种配置的视图。

[0065] 图22-图28示出了根据本文实施方式的、针对样品分配通路的各种图案。

[0066] 图29-图30示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0067] 图31-图32示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0068] 图33-图34示出了根据本文所描述的一个实施方式的装置各个视图。

[0069] 图35示出了根据本文所描述的、针对所述分离器的几何配置各个视图。

[0070] 图36-图38示出了根据本文所描述的、所述分离器上的样品入口流量的一个非限制性示例。

[0071] 图39-图42示出了根据本文所描述的、来自所述分离器的样品出口流量的一个非限制性示例。

[0072] 图43-图44示出了根据本文所描述的、所述分离器的侧剖视图。

[0073] 图45-图46示出了根据本文所描述的、所述分离器的排放孔的俯视平面图。

[0074] 图47A-图48B示出了根据本文所描述的、所述分离器的样品润湿的各个视图。

[0075] 图49-图51示出了根据本文所描述的、所述分离器上的各种分布通道图案的俯视平面图。

[0076] 图52示出了根据本文所描述的、所述分离器之上和之下的各种通道图案和形状的剖视图。

[0077] 图53-图55示出了根据本文所描述的、所述分离器的各种长宽比的非限制性示例。

[0078] 图56示出了根据本文所描述的、离开通路的一个非限制性示例的侧剖视图。

[0079] 图57-图59示出了根据本文所描述的、具有至少两个样品通路的装置的非限制性示例的视图。

[0080] 图60示出了根据本文实施方式的装置的又一配置。

[0081] 图61示出了根据本文实施方式的、具有样品收集器和样品分离器的筒匣的一个非限制性示例。

[0082] 图62至图77示出了如本文所描述的进一步实施方式。

[0083] 图78示出了根据本文所描述的一个实施方式的分离材料的侧视图和剖视图。

[0084] 图79示出了根据如本文所描述的一个实施方式的分离材料的分解侧视图和剖视图。

[0085] 图80是根据本文所描述的一个实施方式的多层分离材料的示意图。

[0086] 图81和图82图示了根据本文所描述的、所述分离器的冲洗方法。

具体实施方式

[0087] 应当理解，前文的概括描述和以下的详细描述都仅仅是示例性的和解释性的，并且不对所要求保护的发明构成限制。可以注意到，如本说明书和所附权利要求书中所使

用,单数形式“一个”、“一种”和“该”等包括复数指代对象,除非上下文另有明确规定。因此,举例而言,提到“一种材料”可包括多种材料的混合物,提到“一种化合物”可包括多种化合物等。本文引用的参考文献通过特此引用而全文并入于此,除非它们达到与本说明书中明确阐述的教导相冲突的程度。

[0088] 在本说明书中以及在随后的权利要求书中,将会提到若干术语,这些术语应被定义为具有以下含义:

[0089] “可选的”或“可选地”意指随后描述的事件可能发生或者可能不发生,从而该描述包括发生该事件的情况和不发生该事件的情况。例如,如果设备可选地包含针对样品收集单元的特征,这意味着该样品收集单元可能存在或者可能不存在,并且因此,该描述同时包括其中设备具有该样品收集单元的结构和其中不存在该样品收集单元的结构。

[0090] 本文所使用的术语“基本上的”意指多于最小的或不显著的量;并且“基本上地”意指多于最小地或不显著地。因此,举例而言,本文所使用的短语“基本上不同的”表示两个数值之间足够高的差异程度,以至于本领域技术人员将会认为这两个值之间的差异在由所述值所测量的特性的背景内具有统计显著性。因此,作为基准值或比较值的函数,两个基本上不同于彼此的值之间的差异通常大于约10%,并且可大于约20%,优选大于约30%,优选大于约40%,优选大于约50%。

[0091] 本文所使用的“样品”可以是但不限于血液样品或血液样品的一部分,可以是任何合适的尺寸或体积,并且优选地是小尺寸或体积。在本文公开的测定和方法的一些实施方式中,可以使用小体积血液样品或者不超过血液样品小体积的部分来进行测量,其中小体积包括不超过约5mL;或者包括不超过约3mL;或者包括不超过约2mL;或者包括不超过约1mL;或者包括不超过约500 μ L;或者包括不超过约250 μ L;或者包括不超过约100 μ L;或者包括不超过约75 μ L;或者包括不超过约50 μ L;或者包括不超过约35 μ L;或者包括不超过约25 μ L;或者包括不超过约20 μ L;或者包括不超过约15 μ L;或者包括不超过约10 μ L;或者包括不超过约8 μ L;或者包括不超过约6 μ L;或者包括不超过约5 μ L;或者包括不超过约4 μ L;或者包括不超过约3 μ L;或者包括不超过约2 μ L;或者包括不超过约1 μ L;或者包括不超过约0.8 μ L;或者包括不超过约0.5 μ L;或者包括不超过约0.3 μ L;或者包括不超过约0.2 μ L;或者包括不超过约0.1 μ L;或者包括不超过约0.05 μ L;或者包括不超过约0.01 μ L。

[0092] 本文所使用的术语“服务点位置”可以包括受试者可在其中接受服务(例如,检测、监控、治疗、诊断、指导、样品收集、ID验证、医疗服务、非医疗服务等)的位置,并且可以包括但不限于受试者的住所、受试者的工作场所、医疗保健提供者(例如,医生)的位置、医院、急诊室、手术室、诊所、医疗保健专业人员的办公室、实验室、零售商[例如药房(例如,零售药房、临床药房、医院药房)、药店、超市、杂货店等]、交通工具(例如,轿车、舟船、卡车、公共汽车、飞机、摩托车、救护车、移动单元、消防车/救火车、应急车辆、执法车辆、警车或者被配置用于将受试者从一个点传送到另一点的其他运载工具等)、巡回医护单元、移动单元、学校、日托中心、安检地点、作战地点、医疗辅助生活住所、政府机关、办公建筑、帐篷、体液样品采集地点(例如,血液采集中心)、受试者可能希望进入的地点的入口处或其附近的场所、受试者可能希望访问的设备处或其附近的场所(例如,计算机的位置——如果受试者希望访问计算机)、样品处理设备接收样品的位置,或者本文其他各处所描述的任何其他服务点位置。

[0093] 本文所使用的术语“分离器”可以包括筛、过滤器、膜、多孔膜、非对称多孔膜、半渗透性中空纤维膜、渗透网络结构,可用于排除尺寸大于某一尺寸的物体的材料或者其他过滤材料。对分离材料的制备有用的材料可以选自包括以下各项在内的组中,这些项为:聚乙烯(涂覆有乙烯乙二醇共聚物)、聚丙烯酸酯、聚苯乙烯、聚环氧乙烷、纤维素、纤维素衍生物、聚醚砜(PES)、聚丙烯(PP)、聚砜(PSU)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚碳酸酯(PC)、聚丙烯腈(PAN)、聚酰胺(PA)、聚四氟乙烯(PTFE)、乙酸纤维素(CA)、再生纤维素以及前述的混合物或共聚物,或者与亲水聚合物(包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚环氧乙烷(PEO)的混合物或共聚物)。此类材料和/或膜的供应商包括但不限于BASF、Advanced Microdevices P.Ltd.、International Point of Care Inc.、Gambro Lundia AB、Asahi Kasei Kuraray Medical Co.,Ltd.、GE Healthcare(Whatman division)等。

[0094] 本文所使用的术语“样品”和“生物样品”是指血液、尿液、唾液、泪液、来自鼻拭子、咽拭子、脸颊拭子或其他体液的一种或多种材料、排泄物、分泌物或者从受试者获得的组织。这些术语包括整个样品和样品的一部分。如本文所使用的,对流体样品的参考包括对样品和生物样品的参考。此类样品可以包括材料已经存放至其中的流体,其中不管连同还是不连同天然流体,此类材料可以从鼻拭子、咽拭子、脸颊拭子或其他可包括固体材料或半固体材料的样品中取得。此类流体和样品包括流体样品和样品溶液。

[0095] 本文所使用的术语“成形组分”可以包括固体、半固体或细胞状结构,诸如但不限于红细胞、白细胞、血小板或者可在样品、生物样品、体液或天然流体中发现的其他组分。

[0096] 本文所使用的术语“填充”和“被填充”以及它们的语法等效,(例如,如词组中所使用的,诸如“器皿可以用样品溶液填充”)是指任何量的转移,包括部分填充和完全填充。本文所使用的这些术语不要求此类填充完全填充容器,但是也包括任何较小量的填充。

[0097] 应当理解,本文的装置可被配置用于与适用于该装置的样品、通过毛细力而吸入该装置中的样品,通过静脉穿刺的方式而递送至该装置中的样品,通过动脉穿刺的方式而递送至该装置中的样品、鼻拭子、泪液收集、来自任何开放性创伤的收集、活组织检查或其他样品递送和获取技术一起使用,并且不限于本文所描述的任何特定样品。

[0098] 参考图1,现将描述成形组分分离装置的一个实施方式。图1示出了装置10的侧剖视图,该装置具有沿着如箭头30所指示的通路定位的成形组分分离器20。在该非限制性示例中,装置10具有用于接收在其中具有成形组分的液体样品的至少一个样品入口40以及用于仅输出成形组分液体样品的液体部分的至少第一出口50。如图1中所见,通路30使样品入口与第一出口流体耦合。图1还示出诸如但不限于血液等样品从入口40流入成形组分分离器20中以及/或者在成形组分分离器20上流动。在该非限制性示例中,血液进入成形组分分离器20,其中基于尺寸排阻的原理而捕陷血细胞。在一个实施方式中,成型组分分离器20可以具有多个孔,其中那些在一个表面上的孔显著地小于那些在分离器20的另一表面的孔。以这种方式,血液中的细胞可以通过较大的孔而进入分离器20,但是由于分离器20的输出侧上更小的孔而不能完全穿过该分离器。

[0099] 随着样品在分离器20中流动,样品的液体部分(诸如但不限于血浆)经由毛细作用和/或施加的压差的组合而从分离器20的背部拉离。血浆如箭头30所指示的流动远离分离器20。在一个实施方式中,装置10内的壁可以涂覆有诸如但不限于抗凝剂等材料,用于在填充期间与样品混合。

[0100] 参考图2,现将描述成形组分分离装置的另一实施方式。在该非限制性示例中,装置100具有朝向装置100的顶部表面而敞开的入口102。入口102通过通道104连接至分配器110,该分配器优先使样品分散在分离器20上。样品的液体部分输出至收集器120,该收集器可被引导至外部通道130,诸如针或适配器通道。应当理解,分配器110不限于任何特定的结构或材料并且可以是将样品分配在膜上的多个毛细通道或毛细管。在一些实施方式中,其可以是亲水涂层,所述涂层可以是连续的涂层或者有图案的涂层,以吸取样品在膜上流动。

[0101] 现参考图3,装置100的一个部分(如图2中的箭头3-3所指示)的剖视图示出了关于分配器110和收集器120的实施方式的一些细节,所述分配器110优先使样品分散在分离器20上,并且所述收集器120吸引液体远离分离器20。样品将按照箭头122所指示地在分离器20中流动。在该非限制性示例中,导入通道130从入口102芯吸入血液并且经由毛细作用将其运送至分配器110的分配通道网络中。分配通道网络包位于分离器20的血液侧上的毛细管的网络。该分配器110将样品拉离导入通道并且将其均匀地分配在膜上。在一个实施方式中,分离器20经由两步处理法使血浆从全血中分离开。一个处理使用被动机制:重力梯度和毛细力梯度。第二个处理使用主动机制:压差的施加。这些处理能够以顺序方式或同步方式起作用。在施加压差时,收集器120的毛细管还将样品的液体部分沿路线送至抽端口。箭头140指示出通过装置100的样品流动。

[0102] 参考图5A和5B,现将描述收集装置的各种实施方式。图5A示出了具有长宽比的样品分离装置150,所述长宽比提供较少数量的通道但是增加每个通道的长度。沿着装置的纵轴的膜的长度相对于宽度可以是在约3:1至约5:1的范围内。图5B示出了具有不同的长宽比的分离装置160的另一实施方式,该长宽比提供增加数量的毛细管通道但是针对每个毛细管通道的长度减小。沿着装置的纵轴的膜的长度相对于宽度可以是在约1:1至约1:3的范围内。还应当理解,分离器20之上的通道以及分离器20之下的那些通道的横截面大小也可以是不同的。在一个实施方式中,在分离器20之下的收集器120中的通道的横截面积比在所述分离器之上的通道横截面积至少小2倍。在一个实施方式中,在分离器20之下的收集器120中的通道的横截面积比在所述分离器之上的通道横截面积至少小5倍。在一个实施方式中,在分离器20之下的收集器120中的通道的横截面积比在所述分离器之上的通道横截面积至少小10倍。减小尺寸的通道将增加毛细管压并因此将样品的液体部分引导朝向装置的输出。

[0103] 现参考图6和图7,示出了样品分离装置170的又一实施方式。图6示出了分离装置170的底部部分的俯视图,该分离装置170示出为具有排放孔172、排放孔入口通道173以及收集器176,该收集器示出为具有多个通道以从分离器20的下侧吸取样品(在图7中更清晰的示出)。出口管178(诸如但不限于针)可用于接合容器,诸如但不限于具有可刺穿隔片或帽的密封容器,其中所述容器的内部在真空压强下,从而当液体样品由出口管178的针流体接合时将该液体样品拉入所述容器中。可选地,容器可采取试管状装置的形式,具有由新泽西州East Rutherford的Becton-Dickinson Company以“Vacutainer”商标销售的那些装置的性质。

[0104] 图7示出在一个实施方式中的装置170的侧剖视图。可以看出,分离器20“夹在”分配器174与收集器176之间。沿着第一通路的分离材料被配置用于在与第一出口处进行输出

之前将成形组分从样品中移除。经处理的样品将通过出口管178输出至容器或其他贮器。本文所示的一些实施方式可以在收集器176中具有漏斗状部分以将经处理的样品引导朝向出口管 178。通过示例而非限制的方式而言,样品可被直接应用于分配器174或者直接应用于分离器20。

[0105] 参考图8和图9,现将描述进一步实施方式。图8是样品分离装置190 的透视图。样品分离装置190的该实施方式被配置用于允许通过分离器上的开口192的方式将样品直接应用在分离器上。经处理的液体将由收集器 194吸入以通过出口196输出。

[0106] 参考图10,现将描述根据本文的一个实施方式的样品收集装置200。在该非限制性示例中,样品收集装置200包括第一通路202,所述第一通路被配置用于将样品引导至分离器204。样品收集装置200还包括第二通路 206,所述第二通路收集样品但是不引导其穿过成形组分分离器204。通路 202和206都具有开口,所述开口是协同定位的、毗邻的、同轴的,或者以其他方式紧密地定位在将与受试者接触的装置200的末端208上。可选地,一些实施方式可以共享公共通路,该公共通路在末端208处具有单一开口。收集到的样品可以从一个或多个适配器通道210离开,到达一个或多个样品容器(为了易于说明而没有示出)。图10示出分配器212可具有延伸超出分离器204的区域之外的特征。这些离膜特征有助于朝向膜并且在膜之上吸取样品,特别是当通道变宽以适应膜时。

[0107] 图11是如图10中的箭头11-11所指示的、分离器204上的分配器212 的一个实施方式的剖视图。如图11中所见,分离器204的至少一部分可以具有减小的厚度区域214,其中材料可以是较薄的,或者可选地,其中材料从其正常厚度压缩以使该材料保持就位。在一个非限制性示例中,该压缩区域的一个目的是压缩膜中的孔并从而创造成形组分不可通过的密封。在一个非限制性示例中,正常的分离器厚度可以在约100微米至约1000微米的范围内。可选地,正常的分离器厚度可以在约200微米至约900微米的范围内。可选地,正常的分离器厚度可以在约200微米至约500微米的范围内。可选地,正常的分离器厚度可以在约300微米至约500微米的范围内。可选地,正常的分离器厚度可以在约300微米至约800微米的范围内。可选地,正常的分离器厚度可以在约400微米至约700微米的范围内。可选地,正常的分离器厚度可以在约500微米至约600微米的范围内。图11 还示出收集器216可以是具有V型横截面的多个毛细管通道。这些毛细管通道用于将仅液体样品吸取至装置在适配器通道210处的输出。

[0108] 参考图12和图13,现将描述样品收集和分离器装置220的进一步实施方式。图12示出装置220具有接收样品(如箭头224所指示)的入口222。在入口222处接收的样品进入通道226,该通道沿着轴对准以与分离器228 所在平面相交。以这种方式,当样品接触分离器228时,该样品可被主要放置在分离器228的平面上。在一个实施方式中,压缩分离器228的外围部分230以使分离器保持就位并且防止样品沿着膜的边缘而不是通过后部离开并进入收集器232中。

[0109] 在样品正要与分离器228和通道226的端相接触时,该样品同时接触分离器228和分配器236的通道234。以这种方式,如本文其他处更详细地讨论,样品可由分离器和分配器236同时吸取,以分配在分离器之上和/或通过该分离器。可选地,这可有益于防止在分离器上的任一位置或联结点处的样品堵塞。可选地,分配器可以用于促进样品相对于该样品的液体部分中成形组分的浓度的纵向均匀。可选地,分配器236的使用还可以加快填充步骤的

速度。通道234可以耦合至一个或多个排放孔,所述排放孔允许在样品进入分配器236时排出气体或空气。图12示出每个通道234可以具有其自身的单独排放孔238。可选地,一些实施方式可以具有两个或多个通道234,所述通道相耦合以通过公共的多支管配置等方式共享排放孔。如图所见,排放孔定位在通道234的端处以允许通道得到完全填充。

[0110] 图13示出了装置220的一个实施方式的横向剖视图,其中分配器236的通道234示出为位于收集器242的毛细管收集通道240之上。图13还示出收集器242中不是每个通道都具有相同的横截面形状。举非限制性示例而言,沿着收集器242的周长的通道244可以具有不同的形状,诸如但不限于与收集器242中的其他通道不同的矩形横截面。

[0111] 参考图14,现将描述样品入口通道的一个实施方式的剖视图。如图14所见,入口通道226从入口222朝向分离器232引导样品。通道226相对于分离器232的平面的成角度定向允许将样品放置在分离器的平面上而且不纯粹地依赖于横向拉动。成角度的横截面形状还增加样品接触的面积至仅大于通道的横向截面。

[0112] 图15和图16还示出了其他实施方式,其中样品入口通道250和252具有样品通道过渡特征254和256,所述特征使由于通道尺寸的改变而造成的有害影响降到最低。这些过渡特征可被配置用于减少一个轴中的尺寸(特征254)或者通过使更长区域和/或更宽区域上的尺寸改变逐步过渡而使尺寸的改变降到最低(特征256)。应当理解,一些实施方式可以结合特征254和256的使用。本文的其他实施方式还可以具有这些特征或其他特征,其特征使用或包含本文所描述的概念从而使某些通道特征的有害影响降到最低。入口通道期望地导致与膜的直接接触,在一个非限制性示例中,所述膜不具有可阻止血液流动并妨碍分配的毛细力的中间减少。

[0113] 参考图17至图19,现将描述根据本文实施方式的、针对样品入口通道的其他配置。图17示出了成角度的样品入口通道260,该入口通道具有“分流器”配置,其中通道262的至少一个开口与入口通道260耦合以将部分样品引导至通道262。这在诸如但不限于图10中所示的配置等配置中可以是特别有用的,其中样品的一个部分将得到处理以从样品的液体部分中分离成形组分,而样品的其他部分不以相同的方式得到处理并因此沿着一个或多个其他通路行进。

[0114] 在该非限制性示例中,如果通道260的开口不大于入口通道260的横截面形状,则该通道的开口至少与入口通道260的横截面形状一样大。样品继续留在入口通道260的第二部分264中以到达分离器232。分配器针对分离器232的开口266可以位于通道260的末端部分。如该非限制性示例中所见,通道260的第二部分264的横截面积比通道260的初始部分的横截面积更小。图17还示出通道260在通道轮廓的上部将样品引导至第二部分264,同时通道262的开口至少收集通道轮廓下部中的样品。当样品流入分配体积中时,更高的进入点可以通过延迟并减少所述样品对分离器的初始穿透而有助于沿着该分离器的长度的纵向血液分配。

[0115] 图18示出了样品入口通道的又一实施方式,其中通道263的开口现被配置用于仅通道260的较小部分相接合。如图18中所见,通道的开口263仅与通道260的通道轮廓的下部相交。这可以用于定制被引导朝向每个通道的样品的体积。

[0116] 图19示出了又一实施方式,其中入口通道270连接至第二通道272并且具有相对于入口通道的第二部分274而言明显更大的横截面轮廓。第二部分274被配置用于从入口通道

的横截面轮廓的上部吸引样品。样品分配器的开口276从所述部分274的下部进行吸取以将样品分配在分离器232上。收集器278将从分离器232中吸取液体样品。至少一个排放孔280可以耦合至分离器232以提供外部大气的受控入口从而促进液体装置的拉动。在一个非限制性示例中,排放孔280可以允许在抽取的动态阶段期间发生一些排放,其中施加压差或其他动力以将样品的液体部分吸入至少一个收集容器中。可选地,排放孔280可以通过分离器232而与收集器278分离开来以提供受控的入口。排放孔280可以耦合至分离器232的压缩部分。排放孔280可以耦合至分离器232的正常部分。

[0117] 现参考图20和图21,根据本文的实施方式,各种形状可被配置用于使受试者参与样品收集。图20和图21都示出了用在本文所描述的收集装置上的凸起。图20示出了形状为铲形或勺形配置的凸起290,所述配置具有用户可接近以收集样品的、位于凸起中的开口292的垂直部分和水平部分。开口292可以通向装置中的单个或多个通路。

[0118] 图21示出了凸起294的一个实施方式,该凸起远离装置的主体而延伸,从而向用户提供关于装置在何处接触受试者以收集样品的视觉提示。开口可以是漏斗形的,以协助样品收集以及与患者皮肤的接合。凸起294具有可通向装置中的单个或多个通路的开口。应当理解,一些实施方式可具有凸形或凹形的凸起,以促进装置凸起与受试者身上的体液样品的微珠或微滴的接合。凸起可以涂覆有亲水材料和/或疏水材料,以按期望的方向来推动或拉动样品。

[0119] 现参考图22至图24,还应当理解,根据本文的至少一个实施方式,样品可被递送至样品分离器上的一个或多个不同的位置。如图19至图21中所见,一些实施方式可以将样品递送至分离器的一端,该端远离分离器的中心部分。可选地,如图22至图23中所见的一些实施方式将样品从一端处的入口递送至距离分离器的中心较近的一个或多个开口。既可以在一端处又可以在距离中心较近的位置处递送样品。

[0120] 例如,图22示出了入口管310、312和314的实施方式,所述入口管用于将样品从装置外围的入口递送至沿着分离器316的中心区的一个或多个位置。位置320、322和324可以是开口或者允许入口管310、312和314将样品递送至分离器316上的期望位置的其他结构。图22示出这些位置可以分布在分离器316的各个位置上。图23示出了其中位置330、332和334定位在靠近分离器中心区的线中的实施方式。可选地,一些实施方式可以使用图19至图24中的一个或多个结构的单个组合或多个组合以在分离器上提供期望的样品分配图案。应当理解,本文的实施方式可以将样品直接递送至分离器上、分离器之上的分配器通道的网络上或者前述的组合上。

[0121] 图24示出了进一步的实施方式,其中入口不是位于收集装置的任何一端上,而是具有如图24中所见的基本上位于中心的入口。该实施方式示出入口340通向供给分离器344的中心部分的通道342。图24是仅主要示出了分离器344和出口端口346的简化图,所述出口端口346在处理之后将样品的液体部分吸取离开分离器。

[0122] 现参考图25和图26的实施方式,应当理解,分配器的通道的分配不限于先前图片中公开的图案、尺寸或形状。如图25中所见,一个实施方式可以使正交于装置和/或分离器的纵轴的全部通道350对准。在图25的一个实施方式中,这导致更多数量的通道350,但每个通道具有较短的长度。可选地,通道的定向不限于与装置的纵轴正交。不排除相对于装置和/或分离器的纵轴的其他角度。可选地,一些实施方式可以在分离器的不同部分上使用不

同的图案。可选地,一些实施方式可以在相同的区域上使用图案的组合。

[0123] 还应当理解,通道的这种相同或相似的图案还可以在收集器上实现,所述收集器用于分离器的相对面上。可选地,分配器可以使用一个通道图案而收集器可以使用不同的通道图案。

[0124] 可选地,收集器上的一些侧向毛细管350使用无排放孔的配置。这些侧向毛细管350中的一些演示了随着血液分离的不同抽取行为。纵向毛细管趋向于首先从装置的背部进行抽取,然后朝向前部进行抽取。侧向毛细管350首先朝向分离器的中部进行抽取然后向外朝向装置的前部和背部进行抽取,这可用于创造分离器中的更均匀的抽取过程。

[0125] 如图26中所见,一些实施方式还可以使用具有多支管360的配置,所述多支管具有可将样品分配在分离器之上以及/或者将样品分配在分配器之中的多个出口362。一些实施方式可以具有较短的或较长的出口362,其取决于期望将样品递送至分离器和/或分配器的图案。还应当理解,一些实施方式可以具有不止一个将样品递送至分离器和/或分配器的多支管360。例如,一个实施方式可以具有沿着分离器的其他纵向边缘递送样品的另一多支管360。

[0126] 图26还以虚影示出了在分离器的相对侧上使用以供样品收集的收集多支管364的可能图案。这种多支管364通常不用在与分配多支管360相同的一侧上,而是用在分离器的相对侧上。

[0127] 现参考图27,示出了具有图案化多支管370的进一步实施方式,该多支管具有沿着分离器372上的各个位置而分配样品的通道。图27示出可以存在多个排放孔,所述多个排放孔允许分离器372或多支管的其他部分中的气体或空气在样品填充区域时逸出。还应当理解,尽管多支管370示出为具有基本上相同长度通道374的分配图案,但是这样的通道可以是具有相同的、不同的、重复的图案或者具有其他大小、长度、与分离器的接触面积或者其他尺寸的图案,以提供期望性能。还应当理解,多支管370可用于直接将样品分配至分离器上或者其可以选择以一种图案递送样品至分配器,该分配器继而进一步将样品分配在分离器上。多支管370的一些实施方式使用在选择位置处具有开口的管以允许样品离开。一些实施方式可以使用具有至少一个敞开侧的通道以沿着一定长度的分离器和/或分配器来分配样品。

[0128] 现参考图28,示出了多支管380的又一实施方式。这可以作为分配器,该分配器具有在分离器上分配样品的十二个通道。如图所见,多支管380的通道图案最初具有远离单一入口通道的六个通道,并且那六个通道各自分流以获得十二个通道。

[0129] 现参考图29至图34,示出图示了入口通道和分配器的不同组合的其他实施方式。图29和图30示出了具有圆形横截面形状的单入口390,该入口通向具有通道394的多通道分配器392,并且所述通道394中的每一个耦合至其自身的排放孔396,类似于图12中所示。然而,应当理解,不排除共享排放孔的实施方式。图30示出了通道394的横截面形状以及它们相对于液体样品收集器的毛细管通道398的尺寸。

[0130] 图31和图32示出了在通道高度与宽度的方面具有较低高宽比的入口通道400的至少一个实施方式。高度狭窄的宽入口通道400通向多通道分配器402,其中通道404还具有较低的高宽比并且还具交叉连接器406,该连接器在通道之间提供连接器通路以形成网格或其他图案。在该特定实施方式中,连接器406是具有比通道404的横截面更狭窄的横截面

的通路。每个通道404耦合至其自身的排放孔408,但应当理解,不排除共享排放孔的实施方式。图32中更清晰地示出了通道404的低高宽比,连同示出了它们相对于收集器的通道409的横截面积的横截面积。

[0131] 图33和图34示出了具有入口420的实施方式,所述入口包括与入口420协同定位的多个单独通道422。一旦收集到样品,每个入口通道422将其样品的一部分引导至分配器424,在这种情况下,所述分配器是多通道分配器,其中通道426具有交叉连接器428,该连接器在通道之间提供连接器通路以形成网格或其他图案。在该特定实施方式中,连接器428是至少具有与通道426的横截面积相同的或者比通道426的横截面积更大的横截面积的通路。每个通道426耦合至其自身的排放孔429,但应当理解,不排除共享排放孔的实施方式。图34中更清晰地示出了通道426的低长宽比,连同示出了它们相对于收集器的通道430的横截面积的横截面积。如图29-图34中所见,分离器示出为具有在位置427处与装置的壁表面相接触以使得没有间隙的上表面。一些实施方式可具有压缩下的分离器,以保持这种接触并将由于制造公差而造成的任何变化纳入考虑。这种接触还可以对分离器之下的表面适用。举非限制性示例而言,用以克服任何制造公差的分离器的这种垂直压缩可以适用于本文所讨论或提议的任何实施方式。

[0132] 现参考图35,应当理解,到目前为止的实施方式中示出的分离器是矩形的、跑道形的、椭圆形的或者前述的一些组合。图35示出不排除其他形状并且分离器可以是成某种形状的材料,所述形状诸如为但不限于椭圆形、三角形、四边形(例如,正方形、矩形、梯形、平行四边形)、五边形、六边形、七边形、八边形、方形、圆形、星形、其他二维图案或者前述的单个组合或多个组合。还应当理解,分离器可被配置成处于某些三维配置中,所述三维配置诸如为但不限于管状、圆柱形、圆盘、角锥体、台面或者其他也可适于本文中使用的三维配置。举非限制性示例而言,针对一些实施方式而示出了用于样品分配的一些入口位置440。这些仅仅是示例性的而不排除入口440的数目和位置的其他定位。

[0133] 分离器上的样品流动

[0134] 现参考图36至图38的非限制性示例,应当理解,其中通道234在一侧上对分离器232敞开的配置允许多模式样品传播模式,其中至少第一部分在分离器内横向传播而第二部分在分离器上通过分配器232的通道234传播。在该非限制性示例中,多模式样品传播示出了在填充表面452处的通道中的样品之前的前缘450,其可以展现出如图36中所见的弯月面类型的形状。如图37中所见,样品继续以多模式样品传播模式来填充分离器232,直到填充完成,如图38中所见,这时,通道中填充的样品到达排放孔238。在一些实施方式中,通道中样品的体积大于分离器232中样品的体积,而这可以对分离器232中的前缘可以在通道234中的前缘之前移动的部分原因作出解释。

[0135] 从分离器收集样品

[0136] 参考图39至图42的非限制性示例,现将描述分离期间样品流动的至少一个非限制性示例。尽管插图中未示出,但是当装置处于如图39所示的最小填充条件时,样品准备好通过力来接合以更完全地吸引样品通过分离器232。在非限制性示例中,已经存在一些液体样品,该液体样品已经横贯分离器232的厚度并由毛细管压从收集器242的毛细管通道240拉动,以填充那些通道的至少一些并且利用继而可用作系统的一部分的液体来“灌装”通道,从而在分离器232之上完成对保持在分配器通道中的留样的处理。如箭头460所指示的,拉

力(诸如但不限于密封容器(例如,真空容器)中的全真空或部分真空)可用于开始移动仅液体样品至容器中。只要没有“弯月形”断裂或者如果此类断裂是可恢复的,那么仍然处于分离器 232中或者处于其上的样品将开始被吸引通过所述装置。

[0137] 如图40中所见,在分离器232的下侧以箭头460的方向拉动液体还将创造吸引样品横向朝向和/或向下进入分离器232的拉力。通常期望该流动对捕陷于分离器232中的成形组分不造成破坏性创伤,因为从这些成形组分的内部释放材料至样品中通常是不期望的。图40示出已经将入口222中的一些样品吸取至通道234中。样品已经在离箭头460所指示的拉力附近的边缘最近的通道234中开始流入分离器232中。图41还示出向下并朝着箭头460的方向继续吸取样品,还存在样品进一步远离入口222的移动。图42示出在完成分离过程时,已从样品中大小排阻的成形组分(诸如但不限于红细胞)保持在分离器232上并且在分离器323上留下浅红色。

[0138] 现参考图43和图44,示出了样品收集装置和样品分离装置的各种实施方式的侧剖视图。图43示出最大横穿分离器压强出现在离发生流出460的装置的端最近处。离流出460的区域越远,分离器中的横穿压强就越小。这种梯度可以部分地解释图39-图42中所见的流图案。

[0139] 因为分离器在箭头460处的抽取端附近被成形组分所阻塞,所以流动具有增加的纵向分量。分离器内部的纵向流动增加RBC上的剪切应力,而这种创伤即使在较低的压力下也导致较大的溶血。更短、更宽的分离器以较不显著的方式展现出这种效果,而这种效果在具有更大长度的分离器中更加显著。

[0140] 现参考图44,本文的一个实施方式包括在使过滤从抽取中分离的收集器的后侧/收集器一侧上的至少一个或多个排放孔470。通过提供受控入口,可导致过量的剪切应力的过度受力条件由通路(其不同于由成形组分占用的那些通路)的受控入口缓解,因此将压力从这些组分移走并且仍然允许抽取期间的横向液体流动。在一个非限制性示例中,通过使通路穿过分离器232的一部分到达排放孔470来平衡受控排放。在一个实施方式中,这是未填充样品的分离器232的一部分。可选地,这是未填充样品的分离器 232的压缩部分。以这种方式,将会存在某种程度的排放,如果没有单独的入口,则所述排放通过排放孔的方式为空气创造通路以缓解施加在成形组分上的压力。在一个实施方式中,阻力基本上等于与通过填充有样品的分离器232进行排放相关联的阻力。在一个实施方式中,阻力小于与通过填充有样品的分离器232进行排放相关联的阻力。利用排放孔结构,可以在处理血液样品时提取血浆,伴随以降低的溶血风险。

[0141] 现参考图45和图46的非限制性示例,示出了装置的下半部分中的排放孔结构的俯视图。图45示出在该实施方式中,排放孔480耦合至成某种形状的通路482,该通路被配置用于与收集器242的毛细管通道240连通。一些实施方式可以包括阀、多孔材料、筛网材料、减少直径的通路或其他流动减少材料,以控制空气从排放孔到收集器242的内部的流动。一些实施方式还可以具有成某种形状的通路482,该通路被来自分离器的材料(未示出)压缩以减缓通向收集器242的流动。

[0142] 现参考图46,该实施方式的排放孔484耦合至成某种形状的通路486,该通路被配置成位于分离器材料将其覆盖的区域中。所述覆盖可以按照压缩的方式。可选地,覆盖可以没有大幅的压缩。与收集器的毛细管通道350 的连通由距排放孔中成某种形状的通路486

的距离488分离开。以这种方式,在来自排放孔的空气能够与通道350流体连通之前,通路至少行进通过分离器材料的所述距离488。

[0143] 应当理解,尽管成某种形状的通路482和486示出为连续的通路,但其可以可选地是连接至公共排放孔或者具有其自身的单个排放孔的多个不连续的、离散的排放孔。在一些实施方式中,期望将排放孔定位在装置的末端附近,所述末端远离在其中从装置拉动液体样品的末端。

[0144] 现参考图47和图48的非限制性示例,这些图片示出了分离器的剖视图,所述分离器示出不同百分比的样品饱和度。如图48A中所见,可以选择分离器上的分配器的通道的间距以增加分离器饱和度。图47A示出相比于间距较紧密的较小的通道的组合,间距较远的大通道产生较低的饱和度以在材料中实现更均匀的饱和度模式。

[0145] 如图47B中的俯视图所见,相比于间接润湿区域49,2,直接润湿区域 490可被配置用于增加分离器的整体饱和度。图47B中的直接润湿表面积相对于总表面积约占30%。对于图47B,通道 $SA/V=DWA/V=5.0$ 。

[0146] 图48B示出相比于间接润湿区域496,直接浸湿区域492可被配置用于增加分离器的整体饱和度。图48B中直接润湿表面积相对于总表面积约占 60%。新配置中的通道具有直接浸湿表面积(DWA)与体积V的更大比率,并且直接润湿区域几乎是总表面积(SA)的部分的两倍,其中V是分离器的体积。这导致更有效的膜润湿;每表面积吸收更多液体。对于图48B,通道 $SA/V=DWA/V=6.3$ 。在一个实施方式中,通道表面积相对于分离器一侧上的该分离器的表面积的期望范围在约35%至70%的范围内。可选地,通道表面积相对于分离器一侧上的该分离器的表面积的期望范围在约40%至 70%的范围内。可选地,通道表面积相对于分离器一侧上的该分离器的表面积的期望范围在约50%至60%的范围内。在一个实施方式中,通道 SA/V 也是 DWA/V 的比在约5至8的范围内。可选地,通道 SA/V (亦为 DWA/V)的比率在约6至8的范围内。可选地,通道 SA/V (亦为 DWA/V)的比率在约 5.5至7的范围内。可选地,通道 SA/V (亦为 DWA/V)的比率在约6至7 的范围内。

[0147] 现参考图49-图51的非限制性示例,示出了用于在分离器之上的分配的通道的各种图案。图49示出了其中在分离器20至上不存在通道的实施方式。图50示出了具有十个通道的实施方式。尽管关于分离器的纵轴对称地分配,但应当理解,可以使用其中通道尺寸、分配或长度不关于纵轴对称的其他实施方式。图51示出了具有二十二个分配通道的实施方式。

[0148] 图52示出了装置的多个横截面,其示出了分配器、分离器和收集器。如图所见,分配器的通道500可以是各种横截面形状,诸如但不限于椭圆形、三角形、四边形(例如,正方形、矩形、梯形、平行四边形)、五边形、六边形、七边形、八边形、方形、圆形、星形、其他二维图案、卵形、半卵形、半圆形、多边形或者前述的单个组合或多个组合。纵向通路形状还可被配置成使得在分离器上以期望的方式分配样品。收集器的通道510 可以具有各种横截面形状,诸如但不限于椭圆形、三角形、四边形(例如,正方形、矩形、梯形、平行四边形)、五边形、六边形、七边形、八边形、方形、圆形、星形、其他二维图案、卵形、半卵形、半圆形、多边形或者前述的单个组合或多个组合。在一个实施方式中,分配器和收集器的通道形状可以是相同的或不同的。分配器的一些实施方式可以在该分配器中具有不同形状和/或尺寸的通道以提供某种期望的样品分配图案。收集器的一些实施方式可以在该收集器中具有不同形状

和/或尺寸的通道以提供某种期望的样品收集图案。

[0149] 图53至图55示出了用于与装置一起使用的分离器的不同长宽比的各种非限制性示例。图53和图55还示出了与此类装置一起使用的分配器的不同长宽比。在一个实施方式中,分离器具有一种配置,在该配置中,定义为分离器520的长度(纵向沿着流动的方向、朝向如箭头521所指示的抽取端口)除以其沿着箭头523的宽度的长宽比在约1:1至3:1的范围内。可选地,长宽比可以在1:1至5:1的范围内。可选地,一些实施方式可以具有在5:1至1:1的范围内的长宽比。应当理解,在这些图中,通道500 在分离器520之上示出。图53和图54中示出的公共排放孔530还可适于与本文所描述的其他实施方式一起使用。图55示出了分离器520以及具有通道500的分配器的多个不同长宽比。

[0150] 图56示出了收集器550下方的出口导管540的一个示例,其示出了90 度弯管中的圆形内表面542,该弯管使样品从装置中流出的方向从垂直到流动转变为横向流动。

[0151] 图57至图59示出除了用于从样品中分离成形组分的通路600之外,装置的一些实施方式还被配置用于允许以不同方式收集样品以供处理的其他通路610、620或630。如图中所见,可以设置这些通路的形状和尺寸以便它们可以在其中包含期望量的样品。一些实施方式可被配置以至通路长度针对成形组分分离的样品和未分离的样品的填充时间基本上是相同的。以这种方式,可以使用单一指示器来警告用户——两个通路中都已经得到充足的填充。

[0152] 图57至图59还示出装置的输出可以进入容器660中。在一个非限制性示例中,容器可以是但不限于具有可刺穿隔片或帽的密封容器,其中容器的内部在全真空压强、部分真空压强或某种程度的真空压强下,从而当至少一定体积的液体样品由出口管的针或本文所描述的装置的针流体接合时,将所述至少一定体积的液体样品拉入容器中。可选地,容器可采取试管状装置的形式,具有由新泽西州East Rutherford的Becton-Dickinson Company以“Vacutainer”商标销售的那些装置的性质。一个装置的输出既可以是血液(B)又可以是血浆(P)。可选地,输出可以视为a)分离的仅液体样品以及b)其他样品输出。可选地,输出可以视为a)分离的仅液体样品(和任何小于尺寸排阻限制的成形组分)以及b)其他样品输出。可以处理、涂覆或以其他方式准备一个或多个通路以将材料递送至样品中,所述样品诸如为但不限于抗凝剂、乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸盐、肝素等。一些实施方式可具有利用相同的或不同的材料进行处理的两个或更多个通路。

[0153] 图59示出了进一步的实施方式,其示出了用以使样品分离进入两个通路中的Y形分流。应当理解,尽管这种对一个或多个通路中的填充水平的指示可以通过视觉指示的方式,但还应当理解,可使用其他指示方法诸如音频、振动或其他指示方法,来替代该指示方法或与之组合。所述指示器可以位于收集通路中的至少一个上。可选地,指示器位于所有收集通路上。应当理解,本文的装置可被配置成具有三个或多个通路而限于仅两个通路。

[0154] 对于本文的任何实施方式,可以存在一个或多个容器,诸如但不限于容器660,其用于吸取已经穿过分离器或者将被吸取通过分离器的液体样品。在一些实施方式中,这是两阶段过程,其中初始阶段是使用第一动力将样品填充至分离器中,继而第二阶段使用第二动力来完成样品分离过程。至少两种不同的动力可以对时序敏感,因为可能不期望激活第二动力,直到已经将足够体积的样品计量至一个或多个通路中或者直到足够的填充允许将样品吸入容器中而在该第二动力下的吸取过程期间没有弯月面断裂的情况。合适的方

法、装置、特征、指示器等可以在2013年3月15日提交的美国专利申请序列号61/786,351中找到,上述文献通过引用而全文并入于此用于所有目的。用于多个容器660的统一保持器、运送单元、用于将容器660和/或其保持器附接/滑动/集成至样品收集/分离装置、熔块和其他适配器通道结构的附加零件还可以在2013年3月15日提交的美国专利申请序列号61/786,351中找到。

[0155] 图60示出了进一步实施方式,其中输出管、针、通道或其他结构670 可以定向成从装置的底部离开。其可以与平面正交或者成其他角度。一些实施方式可以具有底面和侧面离开输出结构670。一些实施方式可以在侧面和/或底面中具有多个输出结构670。

[0156] 在一个实施方式中,收集通路和/或分离通路(诸如但不限于通道)还可以具有选定的横截面形状。通路的一些实施方式沿着该通路的全长可以具有相同的横截面形状。可选地,沿着所述长度,横截面形状可以保持相同或者可以变化。例如,一些实施方式可在沿着通路的长度的一个位置处具有一种形状,而在一个或多个不同位置处具有不同的形状。一些实施方式可具有拥有一个横截面形状的一个通路以及不同横截面形状的至少一个其他通路。举非限制性示例而言,一些实施方式可以具有圆形、椭圆形、三角形、四边形(例如,正方形、矩形、梯形)、五边形、六边形、八边形或任何其他横截面形状。对于主体、支架和基座,横截面形状可以相同或者可以变化。一些实施方式可以选择形状以使得对于特定的通路宽度和/或高度,可容纳于通路中的液体体积最大化。一些实施方式可使通路中之一具有一种横截面形状,而使另一通路具有不同的横截面形状。在一个实施方式中,通路的横截面形状可帮助使其中的容积最大化,但是可选地,其还可以优化对血液的毛细拉力。这将会允许最大化的填充速率。应当理解,在一些实施方式中,通路的横截面形状可直接影响毛细管力。举非限制性示例而言,可以将一定体积的样品包含在浅而宽的通路或圆形通路中,两者都含有相同的容积,但对于填充速度、滞留空气的较低可能性或者与通路性能相关的因素而言,一种通路可能比另一种通路更理想。

[0157] 虽然通路可具有任何形状或大小,但一些实施方式被配置成使得通路在与样品流体接触时表现出毛细作用。在一些情况下,所述通路可具有小于或等于约 10mm^2 、 7mm^2 、 5mm^2 、 4mm^2 、 3mm^2 、 2.5mm^2 、 2mm^2 、 1.5mm^2 、 1mm^2 、 0.8mm^2 、 0.5mm^2 、 0.3mm^2 或 0.1mm^2 的横截面积。沿着长度,横截面大小可以保持相同或者可以变化。一些实施方式可以为了沿着某一长度的较大的力以及继而在另一长度上的较小的力而定制。沿着长度,横截面形状可以保持相同或者可以变化。一些通路在配置上是笔直的。一些实施方式可单独地或者与笔直的部分相组合地具有弯曲的或其他形状的路径形状。一些实施方式在装置主体内可具有不同的定向。例如,当装置保持基本上水平时,一个或多个通路在其从装置上的初始收集点带走流体时,可以向下倾斜、向上倾斜或者不倾斜。

[0158] 在一些实施方式中,通路的内表面和/或沿着流体通路的其他表面,诸如但不限于通往样品收集器皿内部的样品入口,可以涂覆有表面活性剂和/或抗凝剂溶液。表面活性剂为流体装置的疏水层提供可润湿表面,并且促进计量通路由例如血液等液体样品的填充。抗凝剂溶液帮助防止例如血液等样品在向流体装置提供时凝结。可以使用的示例性表面活性剂包括但不限于Tween、TWEEN®20、Thesit®、脱氧胆酸钠、Triton、Triton®X-100、Pluronic和/或提供表面活性剂的适当润湿特性的其他非溶血性去污剂。EDTA和肝素是可以使用的非限制性抗凝剂。在一个非限制性示例中,实施方式中溶液

包含在50%甲醇/50% H_2O 中的2%Tween、25mg/mL EDTA,其继而被风干。甲醇/水混合物提供溶解EDTA和Tween的方法,并且还从塑料的表面迅速干燥。可以通过将会确保在表面上涂覆均匀的膜的任何技术(例如,移液、喷射、印刷或芯吸),来将溶液施加到通路或沿着流体流动通路的其他表面。

[0159] 应当理解,对于本文的任何实施方式,通路中的涂层可以沿着通路的整个路径延伸。可选地,涂层可以覆盖通路的大部分但非全部。可选地,一些实施方式在最靠近进入开口的区域中可以不覆盖通路以使得交叉污染的风险最小化,其中通过使所有通路都与目标样品流体同时接触并从而具有连通的流体通路的方式,来自一个通路的涂层材料迁移至附近的通路中。

[0160] 尽管已将本文的实施方式示出为具有位于样品收集装置中的两个分离的通路,但应当理解,一些实施方式可以使用不只两个分离的通路。可选地,一些实施方式可以使用少于两个完全分离的通路。一些实施方式可以仅使用一个分离的通路。可选地,一些实施方式可以使用倒Y形通路,该倒Y形通路初始作为一个通路开始,并继而分成两个或更多个通路。这些概念中的任何概念均可适于随本文所描述的其他实施方式一起使用。

[0161] 可选地,一个或多个通路可以涂覆有要被并入至样品中的材料。可选地,期望相对于其他通路而言尽可能快地填充分离器,以便允许经由上文所描述的被动机制的最大预过滤。因此,在一个实施方式中,在填充未过滤的/分离的通路之前首先填充所述通路中之一。在一个实施方式中,一个通路中的样品体积大于其他通路中的样品体积。在一个实施方式中,一个通路中的样品体积比其他通路中的样品体积大1倍。

[0162] 可选地,帽(为了易于说明而没有示出)可以使用在本领域中已知或今后研发的任何技术而附接至收集装置。例如,所述帽可以卡扣配合、旋接于、摩擦配合、夹合于、具有磁性部分、系至、利用弹性部分以及/或者可以可移除地连接至收集装置主体。帽可与收集装置主体形成不漏流体的密封。帽可由不透明、透明或半透明材料形成。

[0163] 可选地,样品收集和分离装置的收集装置主体可全部或部分地由光透射材料形成。举非限制性示例而言,收集装置主体可由透明或半透明材料诸如但不限于聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、乙二醇改性聚对苯二甲酸乙二酯(PETG或PET-G)等形成。可选地,只有主体的选定部分为透明或半透明的,以使一个或多个流体收集通道可视化。可选地,主体包括不透明材料,但可在主体中形成开口和/或窗口来示出其中的填充水平。收集装置主体可以使用户能够观察该装置主体内和/或穿过装置主体的通道。所述通道可由透明或半透明材料形成,其可允许用户查看样品是否已经行进通过通道。通道可以具有基本上相同的长度。在一些情况下,支架可由不透明材料、透明材料或半透明材料形成。支架可以具有或者可以不具有与收集装置主体相同的光学特性。支架可以由与收集装置主体不同的材料形成,或者由与收集装置主体相同的材料形成。

[0164] 收集装置主体可以具有任何形状或尺寸。在一些示例中,收集装置主体可具有圆形、椭圆形、三角形、四边形(例如,正方形、矩形、梯形)、五边形、六边形、八边形或任何其他横截面形状。沿着收集装置主体的长度,所述横截面形状可以保持相同或者可以变化。在一些情况下,收集装置主体可具有小于或等于约 10cm^2 、 7cm^2 、 5cm^2 、 4cm^2 、 3cm^2 、 2.5cm^2 、 2cm^2 、 1.5cm^2 、 1cm^2 、 0.8cm^2 、 0.5cm^2 、 0.3cm^2 或 0.1cm^2 的横截面积。沿着收集装置主体120的长度,横截面积可以变化或者可以保持相同。收集装置主体可具有小于或等于约20cm、15cm、12cm、

10cm、9cm、8cm、7cm、6cm、5cm、4cm、3cm、2cm、1cm、0.5cm或0.1cm的长度。收集装置主体可具有比帽、支架或基座更大或更小的长度,或者与帽、支架或基座相等的长度。对于本文所描述的实施方式可能存在变化和替代。

[0165] 参考图61,现将描述样品收集和样品分离装置的进一步实施方式。该实施方式示出了筒匣1400,该筒匣具有集成于其中的、具有一个或两个通路700和702的样品收集和样品分离装置1402。应当理解装置1402可以与筒匣一体形成。可选地,其可以是可从筒匣移除的分离单元。可选地,其可以是在已经从受试者收集样品之后增加到筒匣上的分离单元。可选地,其可以是增加和/或附接至筒匣的分离单元,并且在将所述单元添加和/或附接至筒匣之后从受试者收集样品。

[0166] 在该非限制性示例中,存在收集位置1322以及一个或多个样品开口 1325和1329,其中可以继而在位置1322处访问样品收集,诸如但不限于通过移液管尖端(未示出)操作。来自液滴D的样品将会如箭头所指示,沿着通路1326朝向开口1325和1329行进,其中位于开口中以及通向其相应开口1325和1329的通路1324和/或1326中的任何样品被吸入至样品操作系统中,诸如但不限于移液管P。在一些实施方式中,特别是针对具有分离构件和分配器通道500的通路702的实施方式中,可以使用通过样品操作装置的真空或吸力以完全吸取样品通过分离器720并且完成分离过程。如移液管P附近的箭头所指示,移液管P在至少一个轴上可移动以支持样品流体向一个或多个期望位置的运送。尽管在图61中为了易于说明而仅示出单个移液管P,但应当理解,其他实施方式可以使用多个移液管以接合与筒匣相关联的一个或多个物件。在本实施方式中,筒匣1400可具有多个针对试剂、冲洗流体、混合区域、温育区域等的容纳容器1410。可选地,筒匣1400的一些实施方式可以不包括任何容纳容器,或者可选地,仅包括一类或两类容纳容器。可选地,在一些实施方式中,容纳容器可以是移液管尖端。可选地,在一些实施方式中,容纳容器是这样的移液管尖端:其经处理以在尖端表面(通常是尖端内表面,然而不排除其他表面)上包含一种或多种试剂。可选地,筒匣1400的一些实施方式可仅包括样品收集装置 1402而不包括组织穿透构件,或者反之亦然。与筒匣一起使用的合适装置可以在2013年2月18日提交的美国专利申请序列号13/769,798中找到。应当理解,一些实施方式可被配置成在样品收集和/或样品分离装置中仅具有上述通路中之一。一些实施方式可以具有不止两个通路。一些实施方式可以使每个通路具有不止一个分离器。一些实施方式可以多个通路,每个通路具有一个或多个分离器。一些实施方式可以使用样品操作装置诸如但不限于移液管P来吸取样品朝向分离器或者将样品吸取至分离器上,继而在样品已经被或者已经开始分离之后,使用移液管将样品从处理器的下侧或其他侧吸取出来。

[0167] 应当理解,不排除其他筒匣配置。一些实施方式可以直接将分离器和/或分配器和/或收集器并入筒匣主体中并且集成为筒匣主体的一部分。

[0168] 现参考图62,示出了进一步实施方式的透视图,该透视图示出诸如具有抽取端口802和804的流体回路部分800等装置。图62的实施方式使用单一入口806以将部分样品引导至两个不同的通道,其中至少一个部分穿过成形组分分离构件。

[0169] 现参考图63,示出了进一步的实施方式的透视图,该透视图示出具有流体回路部分800、外壳部分822以及样品容器单元824的装置。如图63 中所见,该非限制性示例示出了使流体回路部分800与样品容器单元824 相耦合的外壳部分822。外壳部分822允许样品容

器单元824耦合至相同的流体回路部分800,但是仍然使样品容器单元824可在第一位置(如图63 中所见)与第二位置之间移动。

[0170] 在一个实施方式中,入口端口沿着流体回路的中心而集中,所述流体回路在成形组分分离构件上具有相对于该成形组分分离构件的中线而远离中心的进入点。

[0171] 在一个实施方式中,弯曲配置的排放孔通道耦合至具有弯曲部分和交叉线性(弯的或直的)部分的排放孔通道。在该非限制性示例中,排放孔是位于流体而非成形组分可从中离开膜的分离构件的一侧上的收集特征。

[0172] 现参考图64至图67,示出了毛细管结构的横截面形状的各种实施方式。图64示出了具有尖锐边角890的结构而图65示出了具有弧形或圆润边角892的实施方式。

[0173] 如图67A的非限制性示例中更清晰地所见,圆润边角892的相切和曲率可以提供连续的液体接触,以辅助流体从分离构件(诸如但不限于膜)流出并且流入流体回路的相对部分(诸如但不限于毛细流动结构)。应当理解,圆润边角892创造至少一个过渡区域894,该过渡区可以辅助吸取或浸体来自一个区域的流体朝向装置中的流体收集结构。在一些实施方式中,这种从分离构件吸取或浸提流体可以是期望的。相比之下,具有尖锐边角 890(该尖锐边角直接敞开具有过渡区域的毛细管结构)的实施方式使可能来自间距较小区域的辅助减少,所述间距较小区域与由圆润边角892提供的相切和曲率相关联。可选地,如图67B中所示,一些实施方式可以具有尖锐边角896,但还包括可提供连续的流体接触以辅助流体从分离构件流出的至少一个过渡区域。可选地,一些实施方式可以在在毛细管结构898与过渡区域894之间具有至少一个宽度增加的区域。

[0174] 可选地在一个非限制性示例中,毛细管结构可以由经处理以创造亲水性流体结构的表面形成或者具有经处理以创造亲水性流体结构的表面。在一个非限制性示例中,结构可以由诸如但不限于乙二醇改性聚对苯二甲酸乙二酯(PET-G)等亲水材料制成,所述乙二醇改性聚对苯二甲酸乙二酯(PET-G)具有较小的润湿角并且是可吸引流体朝向膜的背侧的亲水材料。可选地,一些实施方式可以使用乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维或其他合适的材料。

[0175] 血浆收集排放孔:更多没有溶血的血浆;分配器也是;背侧膜上的毛细管结构。在耦合至排放孔915的分离装置的上侧以上示出了其他排放孔(血液侧排放孔/分配器排放孔)。提供了备选的血浆抽取方法,其中使用不同的动力,而不是容器中的真空,来吸引流体远离分离膜。在一个实施方式中,入口流动控制特征可以使用在样品容器中以控制施加在经过滤的样品和/或将要过滤的样品上的动力的速率和/或量。应当理解,溶血将会使用于许多测定的样品恶化,因此其通常是不期望的。可选地,一些实施方式可以缺少双通道入口而使用单一通道。一些实施方式可以在膜上而不是在一端处具有开口,而不是在一端处具有开口。

[0176] 可选地,该实施方式可以具有被动的、一直敞开的排放孔来代替阀。

[0177] 可选地,一些备选的抽取方法可以包括:提供更高的抽取真空(使开口卷曲以计量拉力,其中所述卷曲导致管上5至10微米宽的开口,在切割时几乎导致冷焊以便形成流量调节器)。应当理解,容器中或来自另一源的高真空足够高以收集期望的液体体积,但是来自高真空的初始峰值将会导致成形组分上的额外的拉力,该拉力在样品为血液样品时造成溶血。在一个实施方式中,至少存在70%的理论上的流体回收率。在一个实施方式中,至少存

在80%的理论上的流体回收率。在一个实施方式中,至少存在90%的理论上的流体回收率。

[0178] 对于最后的步骤,通过快速推动样品器皿至保持器中,摩擦量可以提供足够的机械阻力。摩擦可以来自柱塞、外部导引物和/或其他组件,以在第一位置与第二位置之间提供受控的移动。其他力学机制可用于调节用户推动样品器皿的速度。在一个非限制性示例中,在无分离器的一侧上不存在柱塞。一个实施方式可以使用防取芯的并且还提供侧开口针尖的偏点针。在一个非限制性示例中,防取芯对于防止熔块的取芯是期望的,所述取芯可能将不期望的熔块部分引入样品中。所述针刺穿熔块。应当理解,可以设置熔块的尺寸以覆盖或至少大体上覆盖针尖开口。

[0179] 在该非限制性示例中,出于液体密封性能的考虑,柱塞可以在中心具有较硬的部分,而圆周部分较软。

[0180] 可选地,在其中具有流体的毛细管通道在接合以被抽取之前还可以沉降一点。这种无分离器的一侧的延时填充确保分离器一侧已被填充并且在被接合至样品收集单元之前具有一些沉降时间,用于将流体转移至样品收集单元中。在一个实施方式中,80微升的全血导致16至20微升的血浆。

[0181] 现参考图68,示出了一个非限制性示例的剖视图,其中示出入口通道 808穿透了样品容器单元824的一个非限制性示例。如图68中所见,样品容器单元824的柱塞828的移动可以用于创造动力,诸如但不限于至少部分真空,以吸取液体从通道808进入样品容器单元824。在该非限制性示例中,由于柱塞如图68中的箭头831所示那样位移,这增加了在帽部分832 之间的样品容器单元824的内部容积829。应当理解,在一个非限制性示例中,样品容器单元824中可能不存在样品,直到提供动力以克服通道808 的任何固有的毛细力,所述通道808使样品流体流入其中但不使其流出通道808的针尾834。在一个非限制性示例中,从通道808中抽取流体可以涉及使用一个或多个附加的动力。应当理解,本文所描述的这种配置可以类似于反向柱塞。可选地,一些实施方式可以使用常规的柱塞,来替代本文的结构或与之结合,以提供将样品吸入样品容器中的动力。

[0182] 图68还示出,在至少一个实施方式中,通道808可以具有尖锐的末端 834。进一步实施方式可以具有不取芯设计的通道808,以便不将帽832的任何核心部分或碎片引入收集到的流体中。不管是不取芯的、常规的还是其他形状的通道808,应当理解,柱塞828的一些实施方式可以具有硬化的核心部分838,该核心部分可以承受从通道808输入的力。如图68中所见,至少一些实施方式将会在硬化的核心部分838与样品容器的侧壁之间具有顺应性材料以便在将柱塞828从至少第一位置移动至至少第二位置时提供至少足够的流体密封。

[0183] 现参考图69和图70的非限制性示例,入口806的入口设计可以包括导流结构910和912,诸如入口806的两侧中的一个或多个小毛细管通道,所述倒流结构促进流动以进入通向分离构件的通路,而不是进入没有分离构件的通路。如图73中所见,导流结构910和912定位在沿着具有朝向分离组件920而延伸的表面的入口806的位置上。在一个非限制性示例中,导流结构910和912不沿着入口的底面,所述底面可能是其他通道连接至入口的位置。在一个非限制性示例中,导流结构910和912不沿着其他通道连接至入口处的入口表面而定位。尽管图69示出入口806具有至少两个导流结构910和912,但应当理解,一些实施方式可以具有单一导流结构。可选地,一些实施方式可以具有不止两个导流结构。可选地,一些实施方式可以在入口806处具有单一结构,但是当流体流动至入口中较深处时分叉成两个

或多个结构。可选地,一些实施方式可以具有多个导流结构,其中至少两个结构合并在一起以便当流体流动至结构中较深处时存在较少的引导结构。应当理解,一些实施方式可以采取多个引导结构并且使其全部合并成一个引导结构。

[0184] 图71示出了进一步实施方式,其中至少一个止挡结构930(诸如但不限于熔块)包括在至少一个抽取通道808上。在图71的非限制性示例中,止挡结构930包括在耦合至无分离构件通路的通道808上,所述无分离构件通路可以更自由地流动并因此具有不同于穿过分离构件的其他通路的流动阻力。无分离构件通路通道的排放允许经由毛细流动而进行填充。在该实施方式中,通道808通过针的尖端进行排放,其中空气多孔熔块(诸如但不限于Porex或类似的多孔材料中的一种)耦合至针尖,仍然允许空气通过但具有更多的阻力。以这种方式,无分离构件通路的一侧上的填充变慢以便可以首先充充分离构件通路。不排除其他用于沿着一个通路而使流动变慢的技术,并且可以单独地或与本文所讨论的止挡结构930一起使用所述技术。图71还示出在改实施方式中,组合的排放孔915可用于为各种与分离构件的流体进入表面上的样品分配器相关联的排放孔提供排放路径。

[0185] 此外,可以使用无分离构件通路上的指示器950(参见图73)来完成填充计量,这是因为由于其较慢的填充而造成的滞后的指示器特性,所以如果因较慢的填充而在无分离构件通路上达到填充水平,则由于无分离构件通路中较慢的填充,用户可以有把握地断定其他通路已经完成其填充过程。图73还示出装置内存在至少两个如箭头951和953所指示的流体流动路径。图73还示出可以存在引导物955,诸如但不限于狭槽中的导引构件,该构件可以充当表明样品收集单元824的移动已完成的视觉指示器并且可以可选地提供足够的阻力以促进收集单元824的受控移动速率,以使得流动将足以使样品中成形组分的溶血最小化。

[0186] 现参考图72A,应当理解,没有穿透尖端的结构(诸如移液管尖端)也可适于随样品容器的特定实施方式一起使用。图72A还示出在至少一些实施方式中,柱塞828仅在一个器皿中而不是在由样品容器单元所限定的全部器皿中。图72A还可示出移除了顶塞832以允许使用移液管尖端来抽取样品的,该移液管尖端的形状被设定用于到达被清空的器皿的底部内部部分。

[0187] 现参考图72B的非限制性示例,示出了通道808上的止挡结构930的各种初始位置,并且通道808的不取芯尖端已接合容器单元824的柱塞832。

[0188] 现参考图74,该非限制性示例示出了具有一个样品容器的样品容器单元824,将所述样品容器的尺寸设置得更大以调节压降体积,所述压降体积是成形构件分离膜(包括样品容器单元之内)的血浆侧上的空气由于穿过膜的压降而膨胀达到的体积。

[0189] 图75示出了装置的侧视图,其中箭头1010所指示的样品流路示出样品成角度地进入、沿着一个平面流动、向下至不同的平面并且在较低的平面处被横向地吸取出。样品收集单元824的移动如箭头1020所指示,其中在该实施方式中,样品收集单元824的移动提供动力以吸引基本上没有成形组分的样品进入样品收集单元。尽管本文中示出的许多实施方式使用样品收集单元824的线性移动,但应当理解,实施方式使用旋转运动以提供动力或者使用转变为线性运动的旋转运动以提供期望的运动,从而将样品吸取至样品容器中。

[0190] 收集单元的一些实施方式可以具有拥有非对称性、凸起或其他特征的横截面形状,所述特征充当用于将SCU定向于任何接收装置或结构中的楔紧特征。

[0191] 尽管已经通过参考其某些特定实施方式而描述并说明了本发明,但本领域技术人

员将会理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下作出对程序和方案的各种改制、改变、修改、替代、删除或添加。例如,就任何上述实施方式而言,应当理解,一些实施方式可以操作其他类型的样品而并不一定是生物样品。尽管许多插图示出具有单个仅一个入口端口,但应当理解,一些实施方式可以具有至少两个入口端口。在一些实施方式中,两个入口端口都位于装置的同一段上。可选地,一些实施方式可具有位于装置同一表面上的入口端口。可选地,至少这两个入口是彼此相邻的。可选地,存在至少三个入口端口。可选地,至少两个入口端口各自由至少一个毛细管所限定。在每个入口都具有其自身的毛细管的实施方式中,至少一个管将流体引导至无分离通路,而第二个管将流体引导至分离通路。可选地,一些实施方式可以结合由具有一个或多个与非毛细管通路相关联的入口的毛细管所形成的入口。一些实施方式可以具有沿着装置的中心线轴的入口。可选地,一些实施方式可以具有偏离中心线而对准的入口。可选地,一些实施方式可以使入口沿着或者平行于装置的中心线轴而定向。可选地,一些实施方式可以使入口沿着与装置的平面成角度的轴而定向。可选地,应当理解,一些实施方式可以使入口直接位于分离装置的至少一个部分上,而不是使该入口位于分离装置的一端处。以这种方式,开口可以将流体引导至膜上,所述膜在横向管或通路中具有最少量的行进。

[0192] 可选地,一些实施方式可以被配置成具有诸如图76中所示的同轴设计。一个实施方式可以使样品沿着内腔进入,用于如箭头1010所指示的由内而外型过滤。可选地,如果分离膜位于内腔中并且样品流体从箭头1012所指示的表面开口(以虚影示出)或者从装置的一端上的入口进入时,一些实施方式可以使用由外而内型过滤。

[0193] 可选地,如图77中所见,一些实施方式可以具有部分800,诸如包括流体耦合至第二部分1040的分离构件的流体回路部分。可选地,其可被配置成不包括无分离通道。可选地,其可被配置成包括无分离通道。一些实施方式可以在测试条带配置中具有部分800与部分1040的这种组合。一些实施方式可以在横向流动的装置配置中具有部分800与部分1040的这种组合。一些实施方式可以具有被形成以向部分800和部分1040提供支持的一体式结构或其他合并结构。可以提供动力以如箭头1030所指示地移动样品,所述样品从部分800的流体回路中流出,并且所述样品的流体部分(基本上没有成形组分)可以进入第二部分1040,该部分可能是但不限于分析区域。在一些实施方式中,第二区域1040还提供动力,诸如但不限于与第二区域1040的至少一部分中的此类材料相关联的芯吸力。

[0194] 可选地,应当理解,一些实施方式可以具有用于非诊断性装置中的至少一个成形组分分离通路。举非限制性示例而言,装置可以用于样品收集,其中在装置上不发生诊断。可选地,应当理解,一些实施方式可以具有用于非诊断性装置中的至少一个成形组分分离通路和至少一个无分离通路。可选地,应当理解,一些实施方式可以具有用于非诊断性装置中的至少两个成形组分分离通路和至少一个无分离通路。可选地,应当理解,一些实施方式可以具有全都用于非诊断性装置中的至少一个成形组分分离通路和至少两个无分离通路。当然,一些备选实施方式可以具有用于诊断用途的一个或多个通路。可选地,一些实施方式可以使用具有侧流条带的这种类型的分离装置,其中在成形组分分离之后,流体可被移动(诸如但不限于芯吸或其他毛细流动)至第二区域上,诸如但不限于装置上的分析物检测区域(诸如但不限于用于分析的测试条带)。

[0195] 可选地,一些实施方式可以提供振动运动源,诸如但不限于内置到所述装置中和/

或内置在用于处理样品容器的外部装置中的一个振动运动源,以在收集期间或收集后辅助装置内的流体流动。一些实施方式可以在诸如但不限于进行自上而下的填充时使用这种振动来辅助流动或者移除任何可被创造的气袋。可选地,一些实施方式可以提供更多周期性的或脉冲类型的力以辅助流体流动。

[0196] 应当理解,尽管示出本文的许多组件对准在同一平面或平行平面中,但一些实施方式可被配置成在与部分800中的流体收集回路所在平面成角度或正交的平面中具有一个或多个组件。部分800中的流体收集回路无需是平面装置而可以是弯曲的配置。可选地,一些实施方式可以使其为圆锥形配置。可选地,一些实施方式使其为具有多边形横截面形状的装置。如图所见,部分800中的流体收集回路不限于平面形状。

[0197] 应当理解,在许多实施方式中,部分800可以由透明材料制成。可选地,部分800可以由半透明材料制成。可选地,部分800的一部分可以覆盖有涂料或其他不透明材料、由不透明材料形成等,以使得只有可包含流体的部分是透明的或半透明的以便提供填充水平的指示器。这样的实施方式可以使全部流路或仅部分流路对用户可见。在一个非限制性示例中,条形码、颜色编码、视觉信息、说明、使用说明、填充指示器、广告、儿童吸引美学、纹理、用于握紧目的的纹理、轮廓的纹理、用以提供反馈(诸如装置正面的方向)的纹理或者其他可在此使用的涂层。

[0198] 可选地,一些实施方式可以包括部分800中的流体回路与样品收集单元824之间的中间结构。该中间结构可以位于流体通路中并且提供特定功能,诸如但不限于将材料引入收集到的流体(诸如但不限于抗凝剂)中。可选地,流体通路中的中间结构可以提供诸如转换通路或连接通路等另一路线,以将附加样品或其他液体材料添加至收集到的流体中。

[0199] 可选地,一些实施方式可以具有一个或多个一次性部分以及可重复使用的部分,其中可重复使用的部分可以与一个或多个一次性部分相配合以形成另一收集装置。举非限制性示例而言,可重复使用的部分可以是不直接接触样品流体或经过滤的流体的一个部分。

[0200] 尽管本文的实施方式示出了作为手持装置的一部分的分离构件,但应当理解,其他实施方式可以包含作为非手持台式装置、非便携式装置等的一部分的装置并且本文的公开内容不限于手持单元或一次性单元。一些实施方式还可以包括用于收集来自多个样品处理装置中的样品的特征。以这种方式,可以仅仅通过使用用于与更多样品一起使用的更多装置来收集增加量的经过滤样品,在一个实施方式中,所述更多样品可以全部来自一个受试者。可选地,多个装置中的样品可以来自多个受试者。

[0201] 本文所使用的术语“基本的”意指多于最小的或不显著的量;并且“基本上地”意指多于最小地或不显著地。因此,举例而言,本文所使用的短语“基本上不同的”表示两个数值之间足够高的差异程度,以至于本领域技术人员将会认为这两个值之间的差异在由所述值所测量的特性的背景内具有统计显著性。因此,作为基准值或比较值的函数,两个基本上不同于彼此的值之间的差异通常大于约10%,并且可大于约20%,优选大于约30%,优选大于约40%,优选大于约50%。

[0202] 如本文使用的,“表面活性剂”是有效降低液体如水的表面张力的化合物。表面活性剂通常是两亲性化合物,同时具有亲水性和疏水性,并且可以有效地帮助其他化合物的溶解。表面活性剂可以是,例如,亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂或其他化合物,或其

混合物。一些表面活性剂包含长链脂肪族碱或酸的盐,或亲水性部分如糖。表面活性剂包括阴离子型、阳离子型、两性离子型以及非离子型化合物(其中术语“非离子型”是指在溶液中不电离的分子,即,为“电离”惰性的)。例如,在本文公开的试剂、测定、方法、试剂盒中有用的以及在装置和系统中使用的表面活性剂包括,例如,Tergitol™非离子型表面活性剂和Dowfax™阴离子型表面活性剂(DOW Chemical Company, Midland, Michigan 48642);聚山梨醇酯(聚氧乙烯失水山梨醇),例如,聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80,例如,作为TWEEN®表面活性剂(ICI Americas, New Jersey, 08807)销售的;泊洛沙姆(例如,环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物)如Pluronic®化合物(BASF, Florham Park, N.J.);聚乙二醇及其衍生物,包括Triton™表面活性剂(例如Triton™ X-100;Dow Chemical Company, Midland, Michigan 48642)和其他聚乙二醇,包括PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25甘油三油酸酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20甘油月桂酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯、PEG-20甘油硬脂酸酯、PEG-20甘油油酸酯、PEG-30甘油油酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯、PEG-40甘油月桂酸酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸酯/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸酯/辛酸甘油酯、聚甘油基-10-月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物甾醇、PEG-30大豆甾醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40失水山梨醇油酸酯、PEG-80失水山梨醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油-10油酸酯、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG10-100壬基酚系列、PEG15-100辛基酚系列和泊洛沙姆;聚氧化烯烷基醚如聚乙二醇烷基醚;聚氧化烯烷基酚如聚乙二醇烷基酚;聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸双酯;聚乙二醇甘油脂肪酸酯;聚甘油脂肪酸酯;聚氧化烯失水山梨醇脂肪酸酯如聚乙二醇失水山梨醇脂肪酸酯;磷酸胆碱如n-十二烷基磷酸胆碱(DDPC);十二烷基硫酸钠(SDS);n-月桂基肌氨酸;n-十二烷基-N,N-二甲胺-N-氧化物(LADO);n-十二烷基-β-D-麦芽糖苷(DDM);癸基麦芽糖苷(DM)、n-十二烷基-N,N-二甲胺-N-氧化物(LADO);n-癸基-N,N-二甲胺-N-氧化物、1,2-二庚酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DHPC);1,2-二月桂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DLPC);2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC);1-油酰-2-羟基-sn-甘油-3-[二氧磷基-RAC-(1-甘油)](LOPC);1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油-3-[磷酰-RAC-(1-甘油)](LLPG);3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲基铵基]-1-丙磺酸盐(CHAPS);n-辛基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐;n-癸基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐;n-十二烷基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐;n-十六烷基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐;十四烷酰胺基丙基-二甲基铵基-丙磺酸盐;十六烷酰胺基丙基-二甲基铵基-丙磺酸盐;4-n-辛基苯甲酰胺基-丙基-二甲基铵基磺基甜菜碱;聚(马来酸酐-alt-1-十四烯),3-(二甲基氨基)-1-丙胺衍生物;壬基苯氧基聚乙氧基乙醇(NP40)表面活性剂;烷基铵盐;夫西地酸盐;氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂类和氢化卵磷脂类,包括卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸;溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂;磷脂及其衍生物;溶血磷脂

及其衍生物,包括溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸酯的盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸酯;单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;脂肪酸的乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰化单甘油酯、单/二甘油酯的单/二乙酰化酒石酸酯、单/二甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸(cholylsarcosine)、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、十四烷基硫酸酯(teracecyl sulfate)、多库酯、月桂酰肉碱、棕榈酰肉碱、豆蔻酰肉碱及其盐和混合物;烷基麦芽糖苷、烷基硫代葡萄糖苷、月桂基聚乙二醇甘油酯;多元醇与由甘油酯类、植物油类、氢化植物油类、脂肪酸类和甾醇类组成的组中的至少一个成员的亲水性酯交换产物;聚氧化乙烯甾醇类、衍生物及其类似物;聚氧化乙烯维生素类及其衍生物;聚氧化乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;及其混合物;脂肪醇类;甘油脂肪酸酯;乙酰化甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;失水山梨醇脂肪酸酯;聚乙二醇失水山梨醇脂肪酸酯;甾醇类和甾醇衍生物;聚氧化乙烯化甾醇类和甾醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖酯;糖醚;单甘油酯和二甘油酯的乳酸衍生物;多元醇与由甘油酯类、植物油类、氢化植物油类、脂肪酸类和甾醇类组成的组中的至少一个成员的疏水性酯交换产物;油溶性维生素类/维生素衍生物;及其组合。

[0203] 参考图78,现将描述诸如但不限于体液分离材料3100等过滤装置的一个实施方式。图78示出了分离材料3100的侧剖视图,该侧剖视图示出所述分离材料的结构3102的横截面。举非限制性示例而言,分离材料3100 可以是尺寸排阻屏障,诸如但不限于具有尺寸排阻性质的多孔膜。其他实施方式可以使用其他类型的一个或多个尺寸排阻屏障。在本文所描述的一个实施方式中,结构3102是分离材料中的纤维,其具有图78中所示的横截面。可选地,结构3102是分离材料的筛眼部分。可选地,结构3102是分离材料的孔壁或孔限定结构。可选地,结构3102可以是连接纤维、细长构件等的渗透网络。一些实施方式可以结合前述中的一个或多个以形成分离材料。尽管本文的描述是在分离材料的情景下撰写的,但是不排除片状的或其他形状的其他过滤材料或结构。图78示出对于本实施方式,成形组分3106诸如但不限于红细胞、白细胞、血小板或体液中的其他成形组分可以以各种方向进入分离材料3100(包括自上而下的方式),并且将继续穿过分离材料直到所述组分到达尺寸约束区域,在该尺寸约束区域中,间距变得太小以至于成形组分3106不能进行任何进一步的前进。在该实施方式中,在尺寸排阻原则下操作的成形组分3106将会被约束在分离材料3100 中,而液体部分和/或那些未受到尺寸排阻的组分可以继续穿过分离材料。在一个非限制性示例中,箭头3104示出了成形组分通过图78的分离材料 3100的移动。不排除其他移动,诸如但不限于横向移动、侧向移动和/或对角移动。

[0204] 仍参考图78的实施方式,虚线3120示出在该实施方式中,存在至少两个分离材料3100的区域3122和3124。应当理解,其他实施方式可以具有甚至更多的区域。在当前实施方式中,区域3122包括成形组分捕捉区域。在下文将更详细讨论的一些具体实施方式中,其可以是抗溶血剂、成形组分捕捉区域。举非限制性示例而言,区域3124包括穿过区域,该穿过区域具有间隔足够紧密的结构元件以至于体液样品的成形组分不能完全穿过所述区域3124。在至少一些实施方式中,选择元件的尺寸和/或间距以使得分离材料组分的尺寸限制

技术防止成形组分继续通过该分离材料。这将成形组分从体液的液体组分中过滤出来。

[0205] 在一个实施方式中,因为区域3122可被配置为成形组分捕捉区域,相对于第二区域3124中的结构,区域3122中的结构将具有与成形组分3106 直接接触并且与它们接触达更长时间的更大可能性。至少部分地由于更多的物理上的和临时的直接接触,可以期望在本文所描述的至少一些实施方式中处理区域3122的结构3102,以最小化可能由于在区域3122中捕捉到的成形组分而造成的不期望的破裂、损坏或其他有害影响。在一个非限制性示例中,结构3102可以涂覆有抗溶血涂层,以当正在处理的体液是血液时防止红细胞的破裂。抗溶血涂层的一个实施方式可以是NTA涂层。可选地,采取层或其他形式的其他抗溶血处理可以使用材料诸如但不限于正辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷(OG)、细胞脂双层插层材料、包含至少两个包括脂肪烃基团的酯键的磷酸酯、磷酸三-2-乙基己酯、邻苯二甲酸二-2-乙基己酯、对苯二甲酸二辛酯、一种或多种抗溶血表面活性剂、诸如但不限于与任何前述混合在一起的聚山梨酯80等表面活性剂以及/或者其他抗溶血材料。与本文的实施方式一起使用的其他抗溶血材料包括但不限于以下各项中的一种或多种:抗凝剂、蛋白质(诸如但不限于BSA、HSA、肝素、酪蛋白等)、表面活性剂(诸如但不限于Tween、Silwet、SDS等)、糖(诸如但不限于蔗糖、海藻糖等)等。

[0206] 在一个实施方式中,区域3124可被配置成在体液已经穿过区域3122 之后定位的穿过区域。尽管图78图示了区域3124紧邻区域3122,但应当理解,不排除在所述区域之间具有一个或多个中间区域和/或空间的实施方式。举非限制性示例而言,穿过区域3124可被配置成不具有与成形组分的直接接触。可选地,只有限定了区域3124的上部的一部分的结构3108可以与任何成形组分3106相接触。可选地,只有限定了区域3124的上表面的一部分的结构3108可以与任何成形组分3106相接触。在一个实施方式中,区域3124可以具有选定的结构尺寸、间距和/或其他性质,所述性质防止成形组分3106穿过区域3124以便使尺寸限制过滤技术能够用于将成形组分从体液样品中移除。

[0207] 在至少一些实施方式中,因为成形组分不与区域3124直接接触或只与区域3124最小接触,所以区域3124的分离材料可以不涂覆有用在区域3122 上的材料。可选地,区域3124能够以一种方式而选择性地涂覆有用于区域 3122中的材料,所述方式诸如为但不限于只有那些仍可以与成形组分相接触的部分可被涂覆,而区域3122的其他部分不被涂覆。可选地,至少一些实施方式可以使区域3124中的一些或全部涂覆有与区域3122的材料不同的材料。可选地,至少一些实施方式可以使区域3124中的一些或全部覆盖有区域3122的材料并继而在区域3122的材料上添加第二层第二材料。在一个非限制示例中,可以选择所述第二材料以在液体穿过区域3124时防止第一材料浸入或以其他方式进入体液。在至少一些实施方式中,覆盖有区域3122的材料的区域3124的一部分覆盖有第二材料,而区域3124的其他区域基本上或至少部分不被任一种材料覆盖。通过示例而非限制的方式而言,一些实施方式可以使用肝素和/或其他抗凝剂作为用于第二层的材料。可选地,用于第二层的材料可以是已经处于体液样品中的材料。举非限制性示例而言,如果体液样品已经或将会用EDTA进行处理,则所述材料可以是EDTA。可选地,对于第二层,一些实施方式可以单独地或者与本文所述列出的其他材料相结合地使用惰性材料。

[0208] 参考图79,现将描述进一步实施方式。该实施方式示出了第一分离材料3200和第二分离材料3210。尽管仅示出两种分离材料,但应当理解,不排除在如图79中所示的分离材

料之上、之间和/或之下具有附加分离材料的其他实施方式。还应当理解,分离材料200和210中的一种或多种可以位于分离材料自身以内,每种分离材料因为不同的性质而在其中具有附加的区域。

[0209] 如图79的实施方式中所见,分离材料200发挥捕捉区域的功能,该捕捉区域类似于图78的实施方式中的捕捉区域3122。在当前实施方式中,分离材料3210发挥穿过区域的功能,该穿过区域类似于图78的实施方式中的区域3124。

[0210] 现参考图80,该实施方式示出了具有第一层3300、第二层3310和第三层3320的三层过滤组装件。为了易于说明,示出了在厚度类似的层,但不排除其中全部三层具有不同厚度或者仅一层具有不同厚度的配置。也不排除具有附加层的实施方式。层还可以由不同的材料形成。

[0211] 应当理解,层3300、3310或3320中的任一层可被配置为捕捉区域、穿过区域或者两者都不是。在一个非限制性示例中,至少上两层3300和3310是捕捉区域。它们可以具有类似的捕捉能力,或者可选地,一层可被配置成优先捕捉组分而其他层优先捕捉不同尺寸和/或形状流型的组分。在另一非限制性示例中,至少上两层3300和3310是捕捉区域,但是它们中只有一个涂覆有用以防止一个或多个成形组分降解的材料。可选地,它们两者都涂覆有用以防止一个或多个成形组分降解的材料。另一实施方式可以具有均被配置为穿过层的两层,诸如层3310和3320。在一个实施方式中,层3310或3320都不具有涂覆有用以防止一个或多个成形组分降解的材料的结构。可选地,层3310或3320中的至少一层具有涂覆有用以防止一个或多个成形组分降解的材料的结构。可选地,一些实施方式使层3310或3320都具有涂覆有用以防止一个或多个成形组分降解的材料的结构。

[0212] 分离材料处理

[0213] 通过示例而非限制的方式而言,为了能够使用分离材料用于产生适合于更大范围的测定的血浆,已经确定了数种分离材料处理方法。这些技术中的一些可以涉及在形成分离材料之后对该分离材料的处理。这些技术中的一些可以涉及以一种在分离材料形成之后不包含附加处理的方式形成所述分离材料。可选地,一些技术既可以使用分离材料成形又可以使用成形后处理来创造期望的配置。

[0214] 1. 分离材料冲洗:在本文所描述的一个实施方式中,通过用水和/或缓冲溶液对涂覆有血浆的分离材料进行受控冲洗,可以移除大部分溶血防止剂。图81示出冲洗机制,诸如但不限于引导冲洗液朝向目标分离材料3402(如箭头所指示)的管嘴3400,可以用于减少分离材料的至少一些涂层脱落。这可以在分离材料的选定区域中创造涂层量的优先变化,一个示例可以示出移除或至少减少分离材料的一侧上的涂层。可选地,一些实施方式可以引导冲洗液以将涂层从分离材料的内部区域冲洗掉。不排除从其他选择区域中移除部分涂层的其他配置。

[0215] 在本文所描述的一个实施方式中,仔细受控的冲洗是期望的,以便不完全移除溶血防止剂——这会导致溶血。相反,不充分的冲洗将导致足够量的溶血防止剂浸入血浆并引起溶血。因此,在一个非限制性示例中,减小量的涂层或分离材料内部的涂层可以是可接受的。可选地,如图82中所见,一些实施方式还可以使用冲洗液浴3410,其优先从分离材料的某些区域中移除涂层材料。可选地,可以在分离材料上结合使用喷雾冲洗和浴浸泡,或者反之亦然。这种处理可以按顺序地或者同时发生。

[0216] 2. 定制分离材料涂层:在本文所描述的另一实施方式中,血浆分离材料的已涂覆版本和未涂覆版本都可以使用可与测定化学兼容的定制制剂来涂覆。所述涂层可以包含以下各项中的一种或多种:蛋白质、表面活性剂、糖、有机盐和无机盐、抗凝剂等。在一个非限制性示例中,涂层可以应用于初始未涂覆的分离材料上以防止溶血。可选地,初始涂覆的分离材料可被进一步涂覆以防止测定干扰物质从分离材料浸入体液中。

[0217] 3. 电荷中和:在本文所描述的一个实施方式中,可以中和分离材料表面电荷以防止小的、带相反电荷的离子的滞留。例如,具有NTA涂层的分离材料具有带负电荷的表面,其可被中和以防止带正电荷的Ca⁺⁺离子的滞留。可选地,如果涂层具有带正电荷的表面并且转而以有害的方式吸引带负电荷的离子,则所述构件将被处理以中和不期望的电荷状况。

[0218] 4. 其他技术和/或材料也可以用于创造诸如分离材料等过滤器,其在过滤器的捕捉表面上具有抗溶血特性而在过滤器的其他表面上具有非浸提特性的分离材料。一些实施方式可以在分离材料上结合前述技术中的一种或多种。举非限制性示例而言,一个实施方式可以在分离材料上具有已涂覆的和未涂覆的、连同在涂覆之前、期间和/或之后被处理以实现电荷中和的区域。

[0219] 实施例:

[0220] 使用动态冲洗技术,利用高效液相色谱(HPLC)级水来冲洗非对称膜并继而测试该非对称膜。在一个非限制性示例中,每10mm²的膜具有2μL的孔容积。孔负荷定义为血液的总体积与孔容积的比率。对于具有100mm²膜面积的40μL血液体积,这对应于两杯孔载荷。冲洗过程包括将膜预先安置在夹具中,用于过滤。在该特定示例中,将约600μL的水引导通过所述膜继而废弃不用。重复将水引导通过所述膜这一过程,在该特定示例中,这包含重复冲洗五(5)次。在冲洗之后,允许膜变干。继而测试动态冲洗的膜的滤过性。

[0221] 通过浸湿的方式(“静态冲洗”)而非流入式技术(“动态冲洗”)进行冲洗可以造成得到的膜在性能上的差异。在至少一些动态冲洗的膜中,优先从大孔区域中移除抗溶血剂。在至少一些动态冲洗的膜中,优先从小孔区域中移除抗溶血剂。当成形血液组分在孔比较大的位置接触膜而只有血浆接触最小的孔时,涂层材料的这种非对称性可以是期望的。防止溶血仅发生在RBC可进入或可被接触的区域中(例如,大孔区域)。使血浆发生溶血是不可能的,因此用抗溶血剂涂覆小孔区域不会导致显著的性能益处。如本文所指出的,因为测定对过量的抗溶血涂层是敏感的,所以过量的抗溶血剂可能对测定结果具有负面影响。

[0222] 在静态冲洗中,扩散主导抗溶血剂的移除。在膜的一些实施方式中,大孔可以比小孔大50倍。质量扩散率是与横截面流动面积成比例的。因此抗溶血剂在大孔侧上远离膜的扩散率可以比在小孔侧上的扩散率大2500倍。因此,在不局限于任何特定理论的情况下,在RBC接触膜的大孔侧上的完全移除应当会大得多。

[0223] 在动态冲洗中,剪切主导抗溶血剂的移除。随着直径减少,剪切大幅增加。在不局限于任何特定理论的情况下,在剪切是最显著的小孔区域中的完全移除应当会大得多。

[0224] 在又一实施方式中,膜上的涂层可以是提供负电荷的材料。在不局限于任何特定理论的情况下,负电荷排斥具有负极性的成形血液组分,并从而经由过滤期间与膜接触来减少对此类成形血液组分造成的机械性创伤。一些实施方式可以使用具有负电荷物质的制剂来涂覆膜上的全部区域或可选地选择性区域。一个实施方式可以使用0.5%酪蛋白、1.35%Tween 20、5%蔗糖,浸泡15分钟。可选地,一个实施方式可以使用50mg/mL肝素锂、

5%蔗糖。可选地,一个实施方式可以使用50mg/mL肝素锂、1.35%Tween 80、5%蔗糖。可选地,一个实施方式可以使用1.0%酪蛋白、2.70%Tween 20、5%蔗糖。可选地,一个实施方式可以使用100mg/mL肝素锂、2.70%Tween 20、5%蔗糖。

[0225] 尽管已经通过参考其某些特定实施方式而描述并说明了本教导,但本领域技术人员将会明白,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下作出对程序和方案的各种改制、改变、修改、替代、删除或添加。例如,就任何上述实施方式而言,应当理解,流体样品可以是全血、稀释血、组织液、直接收集自患者的样品、位于表面上的样品、经过一些预处理之后的样品等。尽管本文的实施方式是在抗溶血涂层的情景下描述的,应当理解,这些实施方式还可被配置用于与其他类型的涂层一起使用,所述涂层包括但不限于可在持续的流体暴露时不期望地混合至体液中的其他涂层。与本文的实施方式一起使用的其他材料可以包括但不限于以下各项中的一种或多种:抗凝剂、蛋白质(BSA、HSA、肝素、酪蛋白等)、表面活性剂(Tween、Silwet、SDS等)和糖(蔗糖、海藻糖等)。

[0226] 尽管本文的实施方式是在捕捉成形组分(诸如血细胞或血小板)的情景下描述的,但应当理解,这些实施方式还可适于与包含其他固体、半固体或成形组分或颗粒的流体一起使用。尽管本文的实施方式是在分离材料的情景下描述的,但应当理解,这些实施方式还可适于与诸如筛眼、多孔层等其他过滤材料或其他层状材料或结构一起使用。

[0227] 在本文所描述的一个实施方式中,提供了包括成形组分捕捉区域和体液穿过区域的体液分离材料。相对于捕捉区域,穿过区域具有减少了液体浸体特性的结构,其中在分离材料使用期间,体液在进入穿过区域之前进入捕捉区域。可选地,相对于捕捉区域,体液穿过区域具有减小量的液体浸提材料。

[0228] 在本文所描述的另一实施方式中,提供了体液分离材料,包括抗溶血剂和成形组分捕捉区域;以及具有比捕捉区域更少的抗溶血材料的体液穿过区域,其中在分离材料使用期间,体液在进入穿过区域之前进入捕捉区域。

[0229] 在本文所描述的又一实施方式中,提供了体液分离材料,包括:分离材料的第一过滤区域,该区域具有抗溶血涂层以及尺寸被设置为约束其中的成形血液组分的筛眼间距;分离材料的第二过滤区域,该区域具有比第一过滤区域的筛眼间距更小的筛眼间距并且被配置成具有少于第一区域的抗溶血涂层的量。

[0230] 在本文所描述的进一步的实施方式中,提供了体液分离材料,其包括结构的渗透网络,其中该渗透网络的第一区域在区域中的结构上具有抗溶血涂层,所述结构的尺寸和间距被设置成允许成形血液组分进入第一区域但是约束其中的血液组分完全穿过第一区域;以及该渗透网络的第二区域在结构上具有减少的抗溶血涂层,所述结构的尺寸和间距被设置成防止成形血液组分进入第二区域;其中体液在到达第二区域之前穿过第一区域。

[0231] 应当理解,本文的实施方式可适于包括以下特征中的一个或多个。例如,分离材料可以是非对称分离材料。可选地,分离材料上的抗溶血材料包括单烷基链和/或双烷基链叔胺N-氧化物(NTA)。可选地,第一区域包括第一分离材料层和第二区域包括第二分离材料层。可选地,分离材料包括耦合至第二分离材料的第一分离材料。可选地,分离材料包括至少两个分离的分离材料。可选地,在第一区域和第二区域之间可以存在分离材料的至少另一区域。可选地,分离材料的第一区域可以与第二区域流体连通。可选地,第一区域可以与第二区域间隔开。

[0232] 在本文所描述的又一实施方式中,提供了用于形成体液分离材料的方法。所述方法包括在分离材料的第一区域和第二区域上用抗溶血涂层来涂覆该分离材料;相对于分离材料的第一区域,减少第二区域的抗溶血作用,其中当分离材料起作用时,体液在到达第二区域之前穿过第一区域。

[0233] 应当理解,本文的实施方式可适于包括以下特征中的一个或多个。例如,方法可以包括通过冲洗第二区域上的抗溶血涂层中的至少一部分来减少抗溶血作用。可选地,冲洗包括引导溶剂通过分离材料。可选地,冲洗包括仅将分离材料的一部分浸湿在溶剂中。可选地,减少抗溶血作用包括在第二区域的抗溶血涂层上添加具有不同材料的另一涂层。可选地,减少抗溶血作用包括处理分离材料以使其电荷状态为中性状态并因此减少增加抗溶血作用的离子吸引。

[0234] 在本文所描述的又一实施方式中,提供了一种用于形成体液分离材料的方法。该方法包括:用抗溶血涂层来涂覆分离材料的至少第一区域;不用抗溶血涂层来涂覆分离材料的至少第二区域。可选地,一些实施方式具有基于基本上均匀的抗溶血材料涂层的双层结构,反而具有相比于另一区域而言具有更大的孔径大小的区域。当孔径大小由从层的顶部至层的底部的深度来描绘时,尽管材料可以是非对称的,但是其不是线性梯度的,而是在转折点处具有快速改变的孔径大小。

[0235] 此外,浓度、量和其他数值数据可在本文中以范围格式呈现。应当理解,这样的范围格式仅仅是为了方便和简洁而使用的,并且应当被灵活地解释为不仅包括被明确表述为范围界限的数值,而且还包括被包含于该范围内的单个数值或子范围,犹如明确表述了每个数值和子范围。例如,约1 nm至约200nm的大小范围应当解释为不仅包括明确表述的约1nm和约200 nm的界限,而且还包括单个大小诸如2nm、3nm、4nm,以及子范围诸如 10nm至50nm、20nm至100nm等。

[0236] 本文所讨论或阐述的出版物只是为了它们在本申请的申请日之前的公开内容而提供的。本文中的任何事项均不应解释为承认本发明无权凭借在先发明而提前于这样的出版物。此外,所提供的公开日期可能不同于实际公开日期,实际公开日期可能需要独立确认。本文提到的所有出版物均通过引用而并入于此,以便公开和描述与引用的出版物相关联的结构和/或方法。下述申请通过引用而全文并入于此用于所有目的:美国专利8,088,593;美国专利8,380,541;在2013年2月18日提交的美国专利申请序列号 13/769,798;在2013年2月18日提交的美国专利申请序列号13/769,779;在2013年2月18日提交的美国专利申请序列号61/766,113;在2011年9月26日提交的美国专利申请序列号13/244,947;在2012年9月25日提交的PCT/US2012/57155;在2011年9月26日提交的美国申请序列号 13/244,946;在2011年9月26日提交的美国专利申请13/244,949;以及在2011年9月26日提交的美国申请序列号61/673,245,在2013年3月15日提交的美国专利申请序列号61/786,351,在2014年3月5日提交的美国专利申请序列号61/948,542,在2014年3月12日提交的美国专利申请序列号61/952,112,2013年3月15日提交的美国专利申请序列号 61/799,221,在2012年9月6日提交的美国专利申请序列号61/697,797,在2012年12月5日提交的美国专利申请序列号61/733,886,上述专利和专利申请的公开内容全都特此通过引用而全文并入于此用于所有目的。

[0237] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方式,但对于本领域技术人员显而

易见的是,这样的实施方式只是以示例的方式提供的。本领域技术人员现将想到许多变更、变化和替代,而不与本发明相背离。应当理解,在本发明的实践中可以采用本文描述的本发明实施方式的各种备选方案。无论优选与否的任何特征均可与无论优选与否的任何其他特征相组合。所附权利要求书不应被解释为包括装置加功能的限定,除非这样的限定在给定的权利要求中使用短语“用于…的装置”而被明确阐述。应当理解,如本文的描述和随后的权利要求书全文中所使用,“一个”、“一种”和“该”等的含义包括复数指代对象,除非上下文另有明确规定。例如,提到“一种测定”可以是指单个测定或多个测定。此外,如本文的描述和随后的权利要求书全文中所使用,“之中”的含义包括“之中”和“之上”,除非上下文另有明确规定。最后,如本文的描述和随后的权利要求书全文中所使用,“或”的含义同时包括结合的和分离的,除非上下文另有明确规定。因此,术语“或”包括“和/或”,除非上下文另有明确规定。

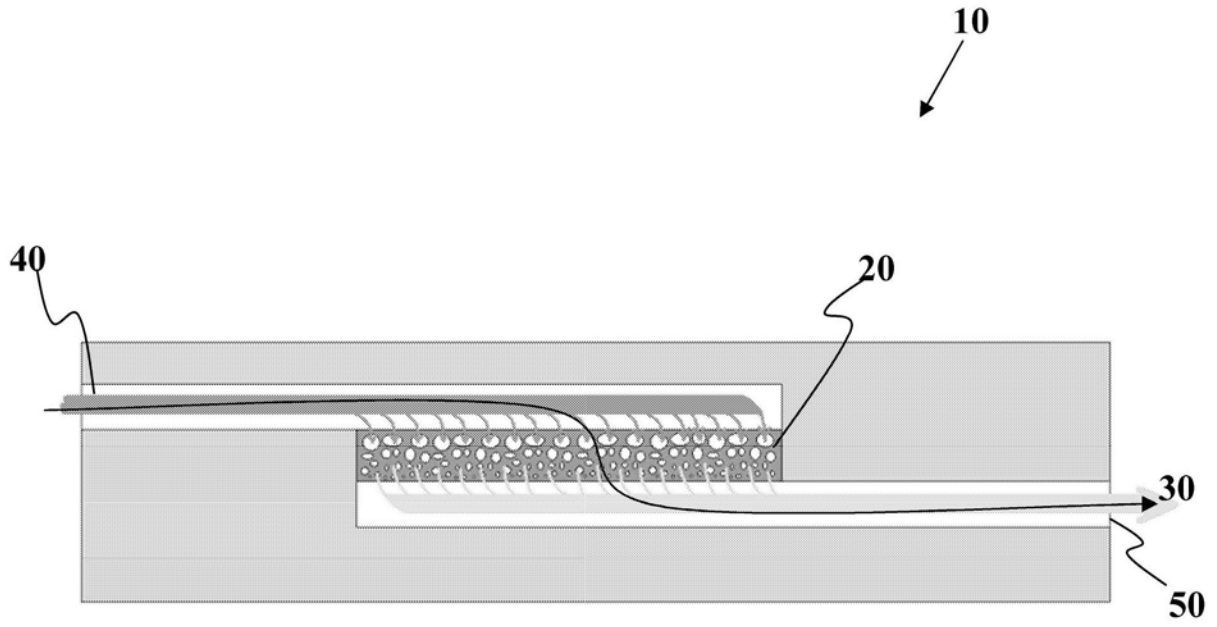


图1

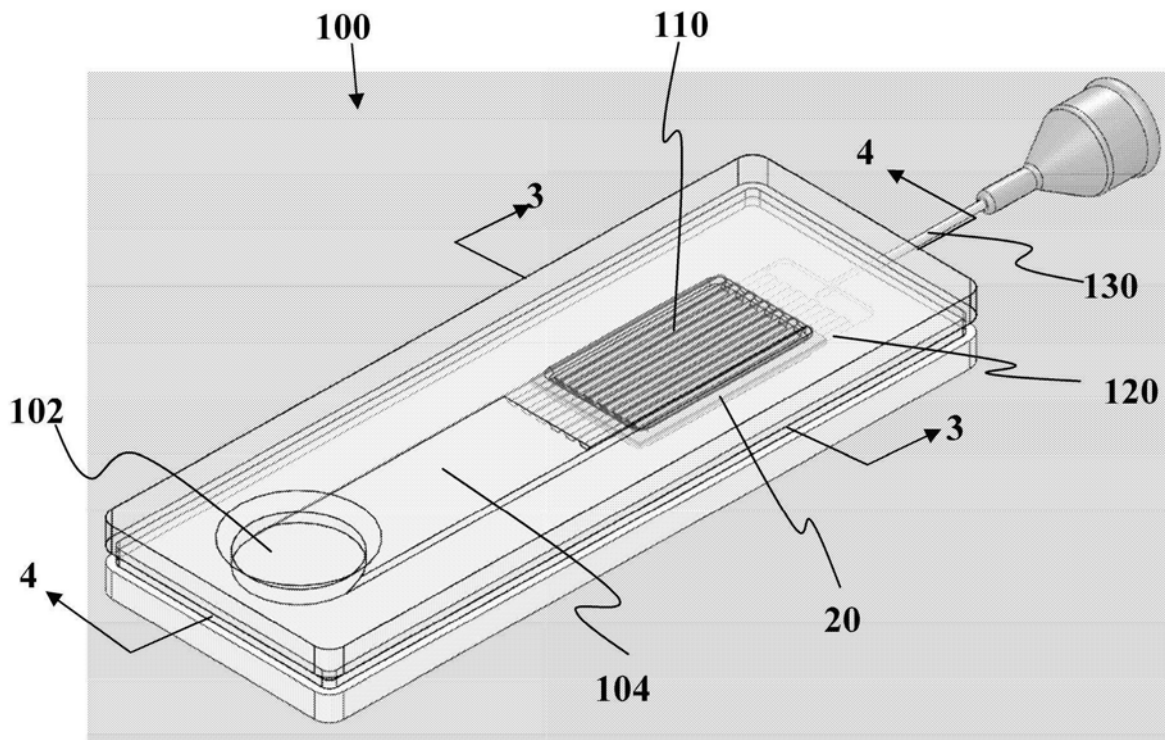


图2

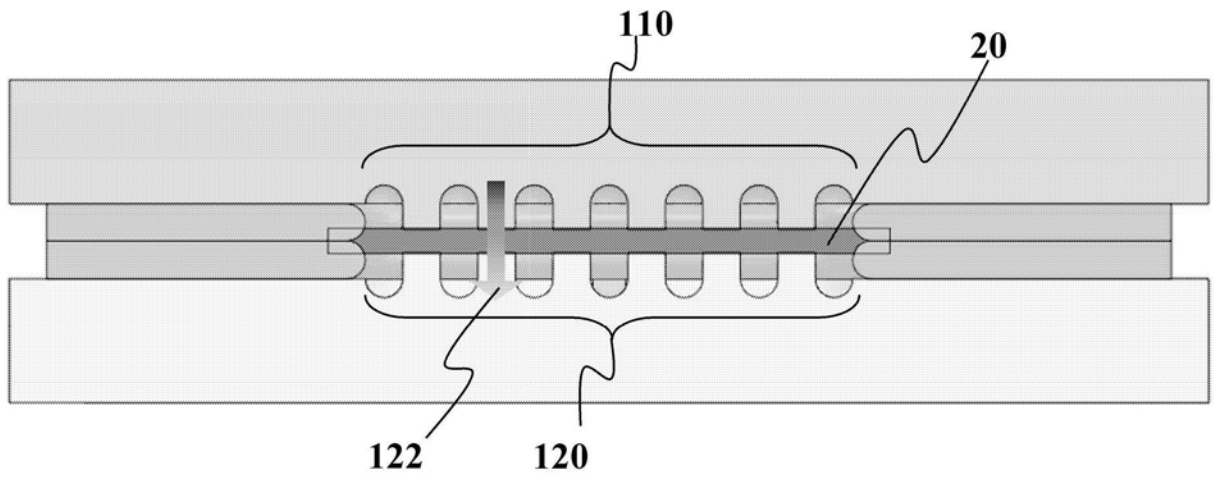


图3

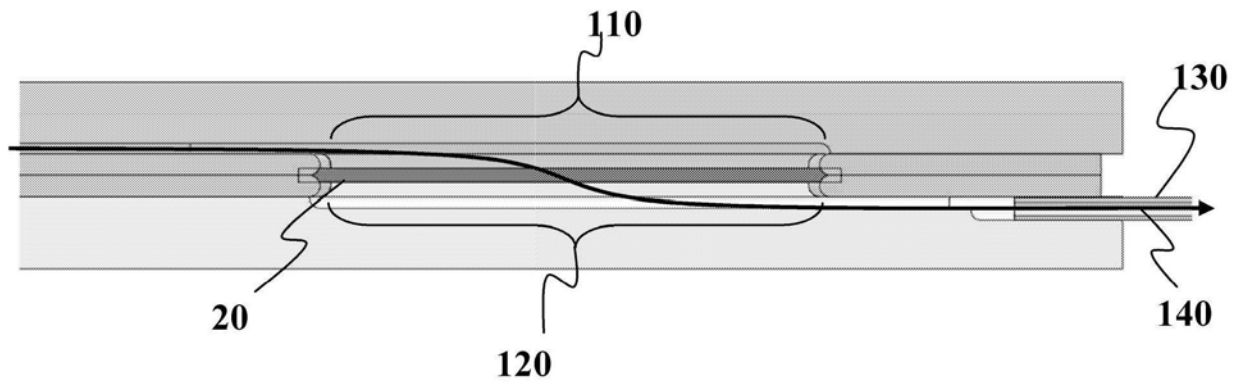


图4

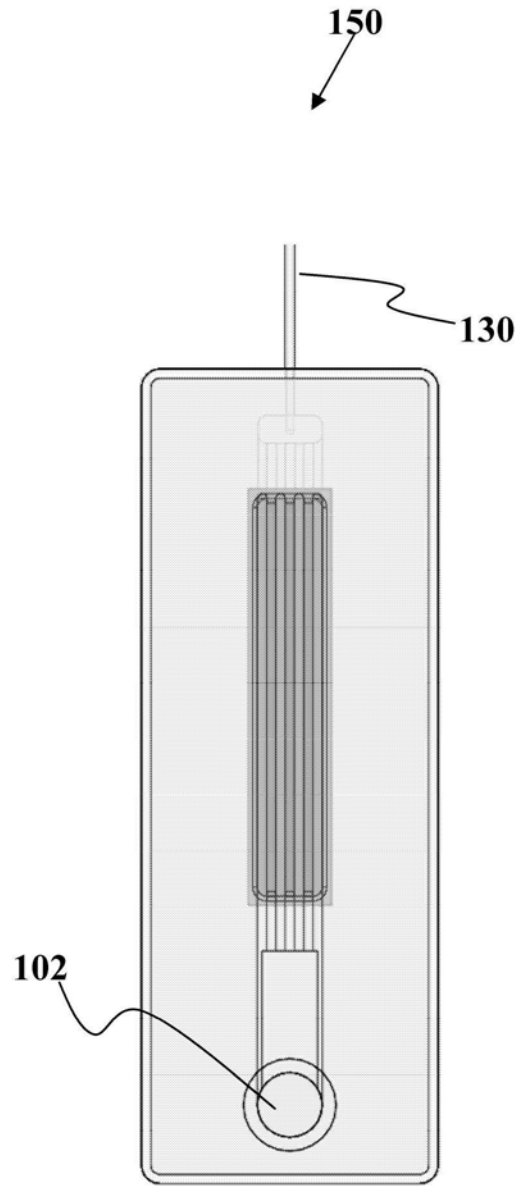


图5A

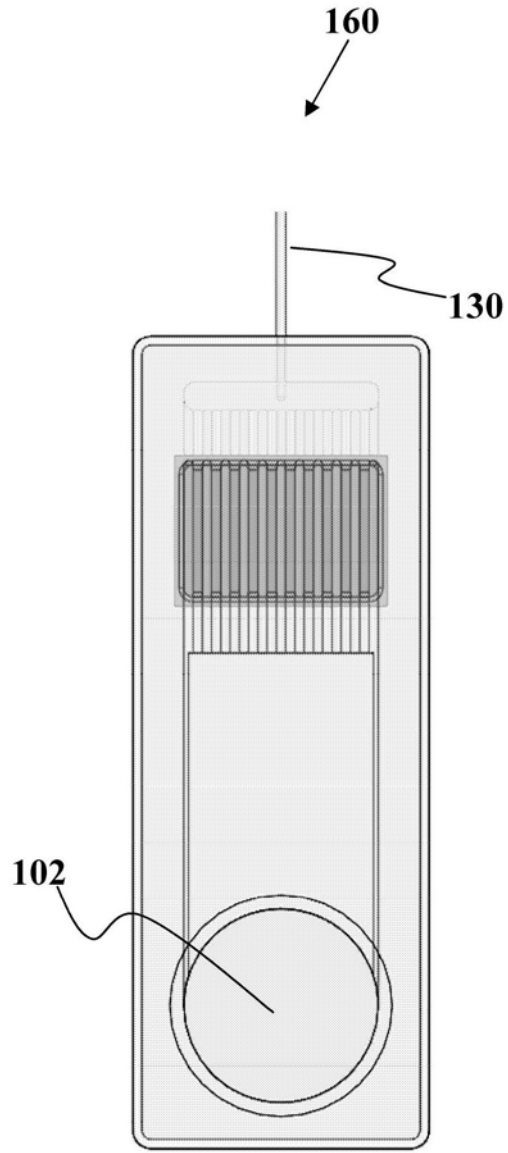


图5B

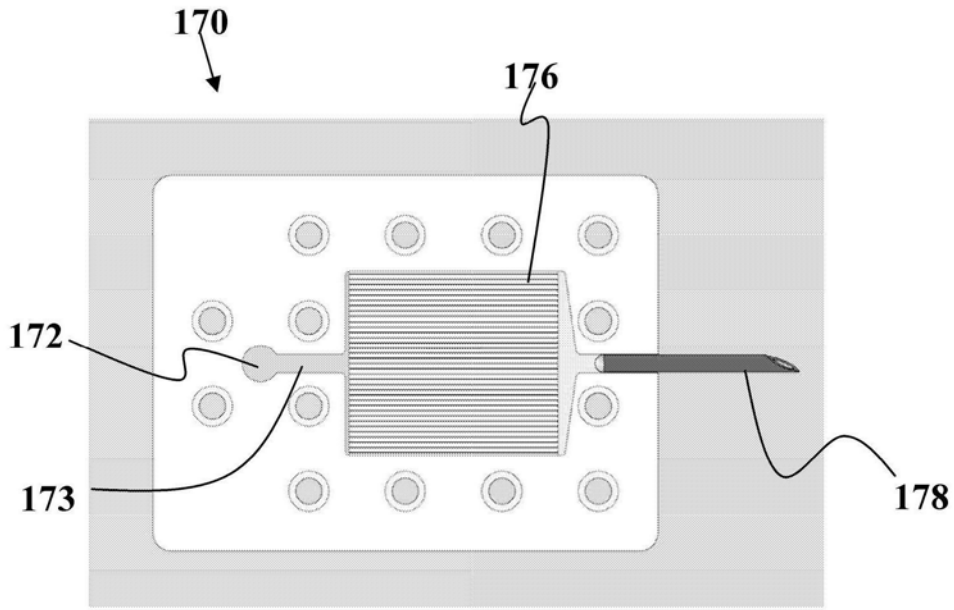


图6

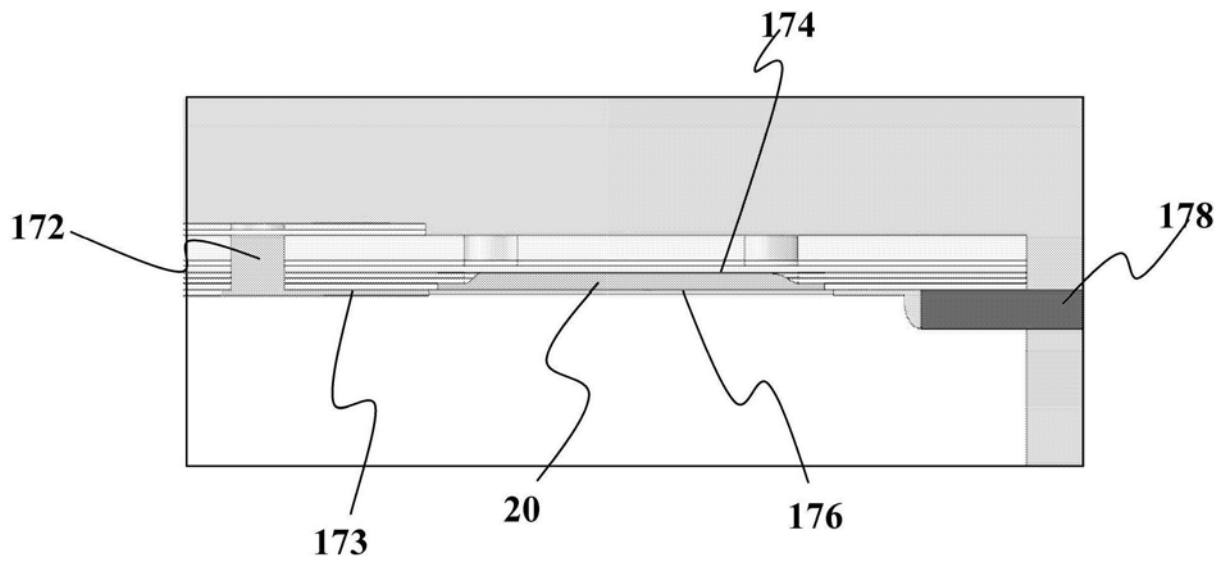


图7

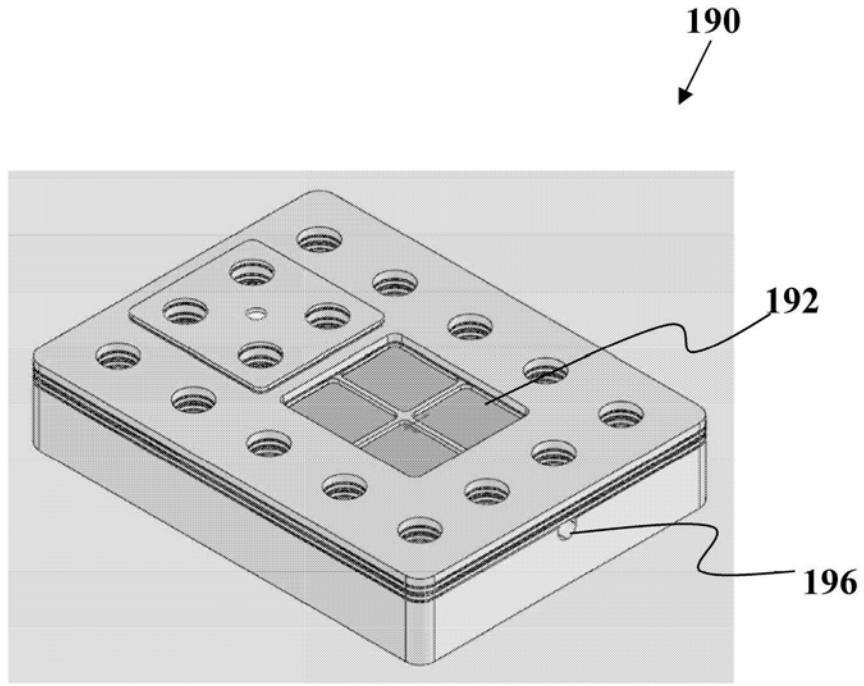


图8

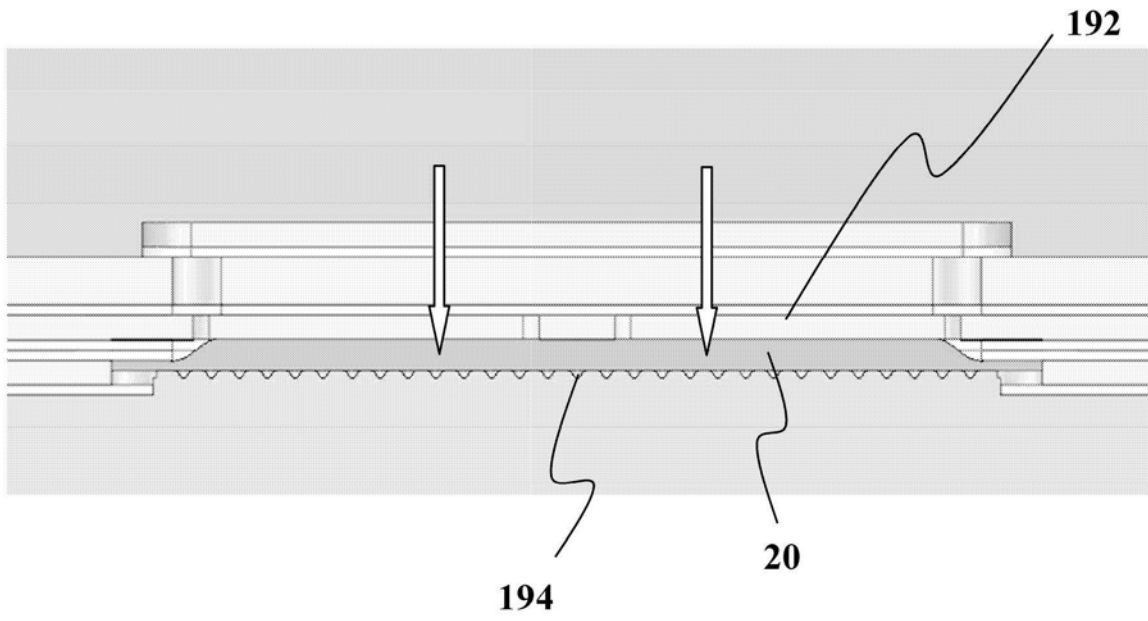


图9

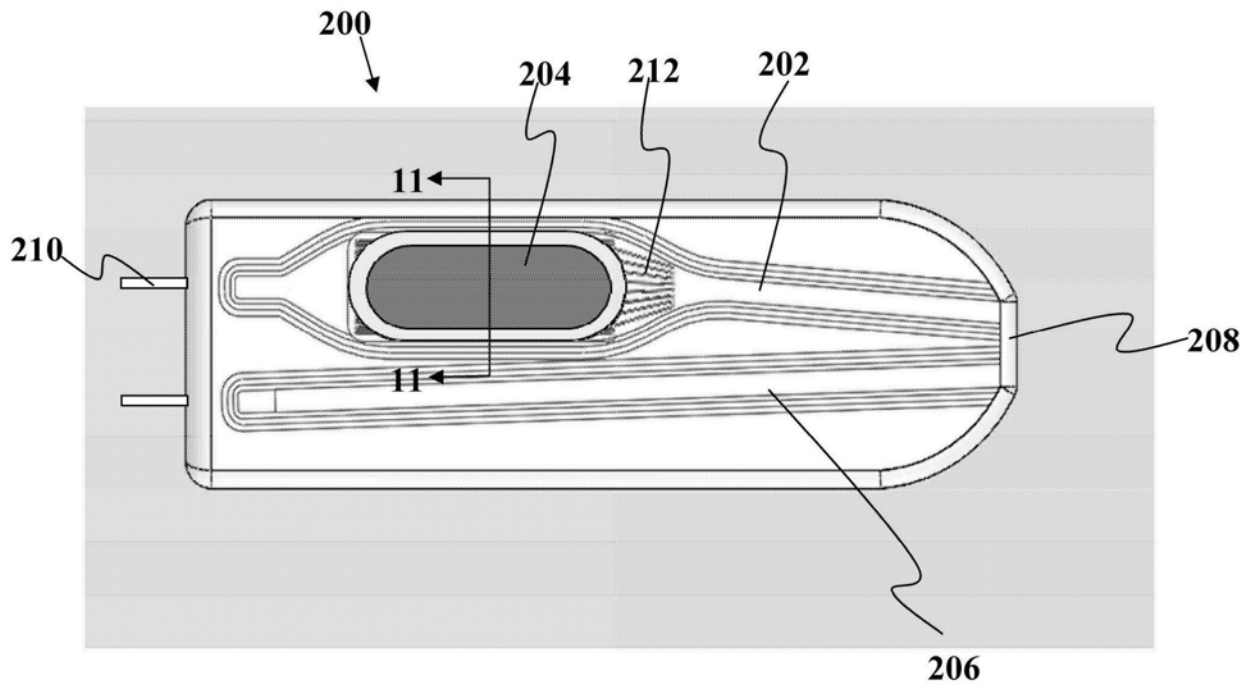


图10

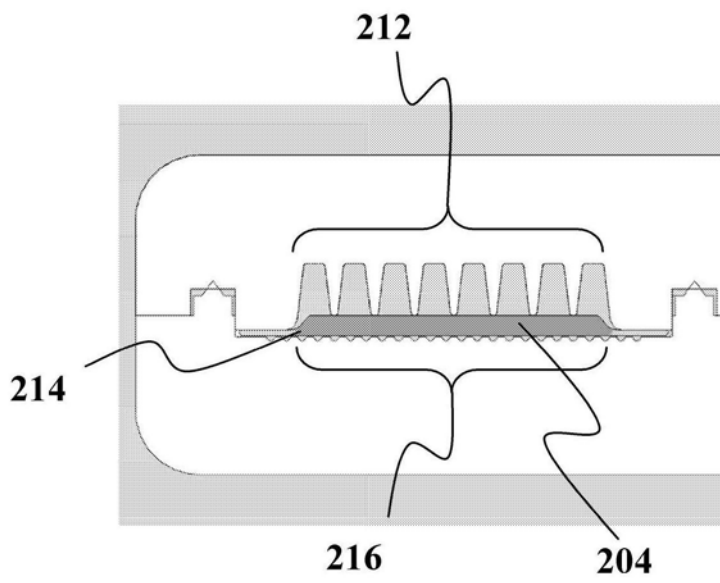


图11

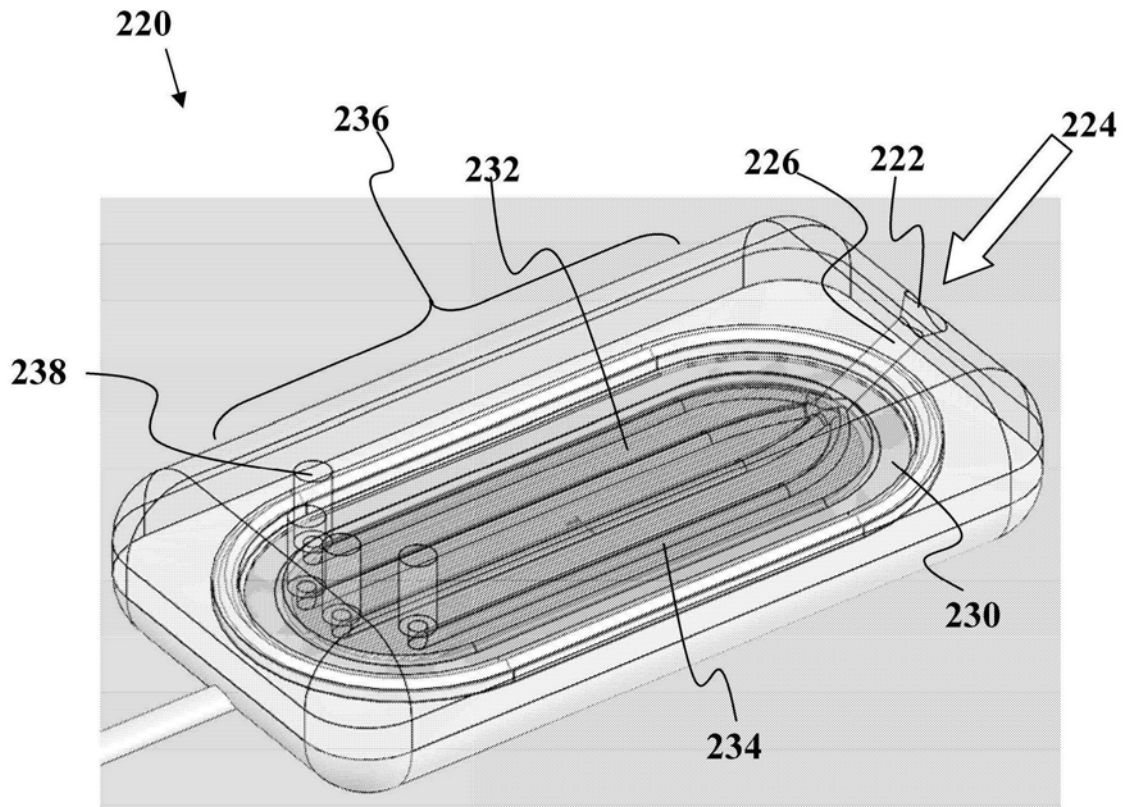


图12

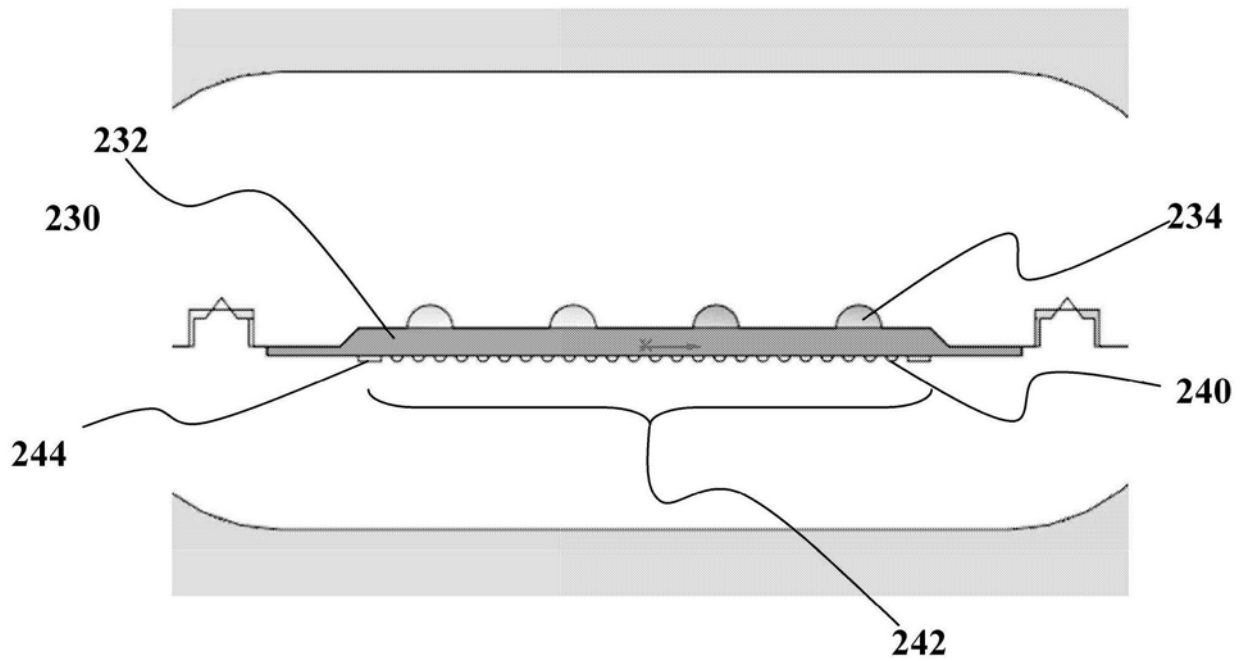


图13

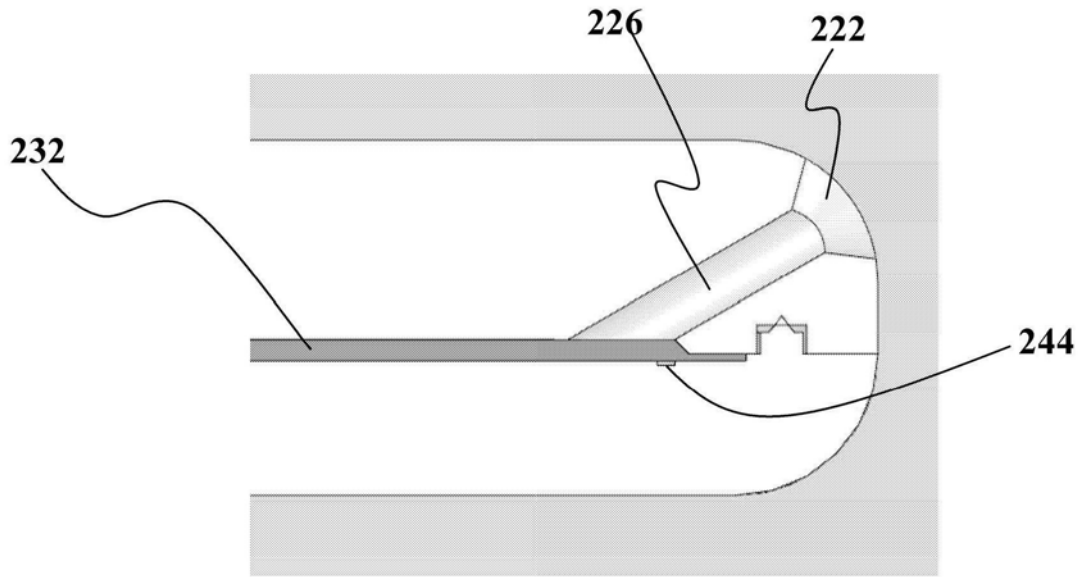


图14

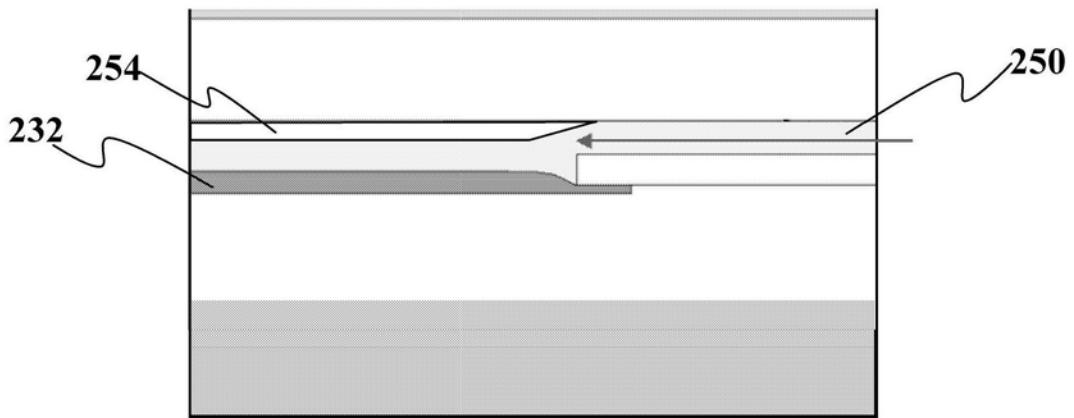


图15

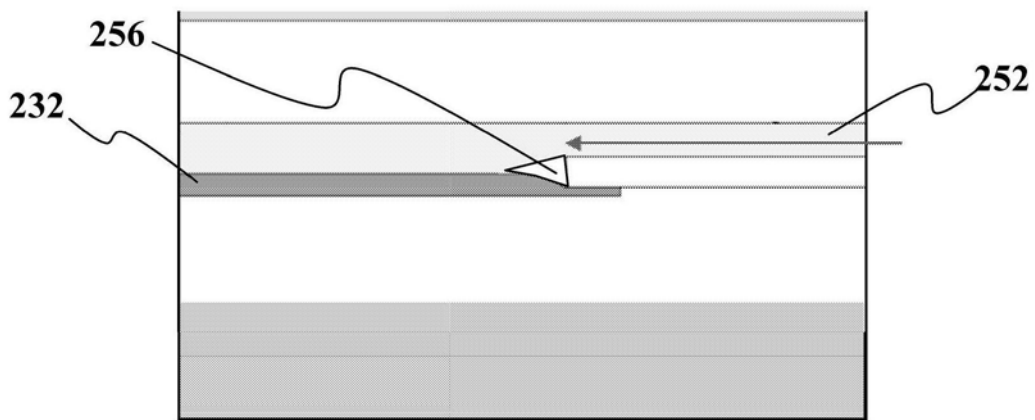


图16

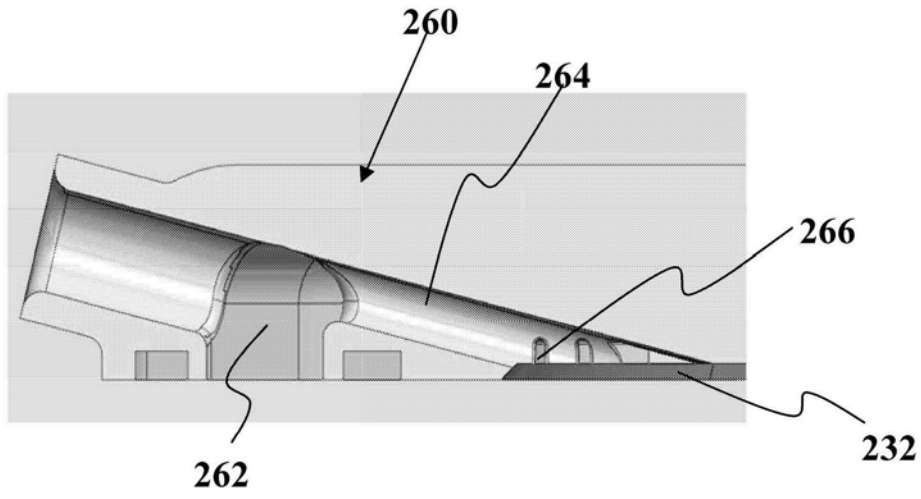


图17

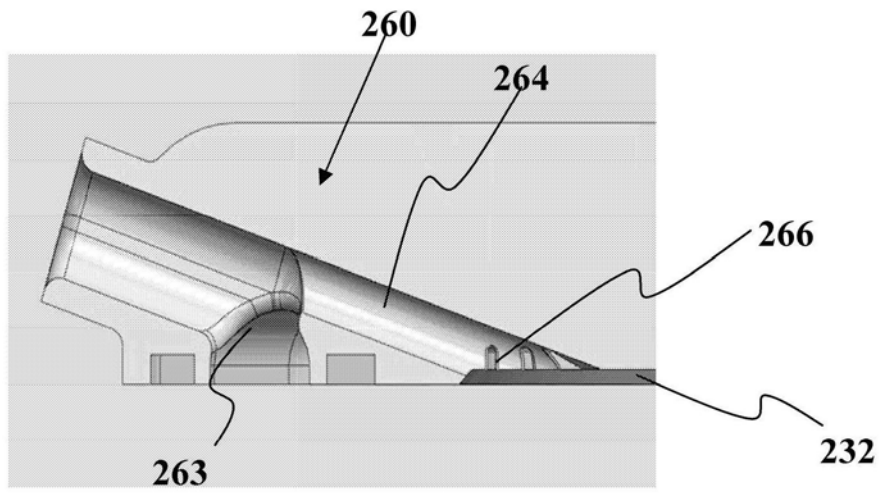


图18

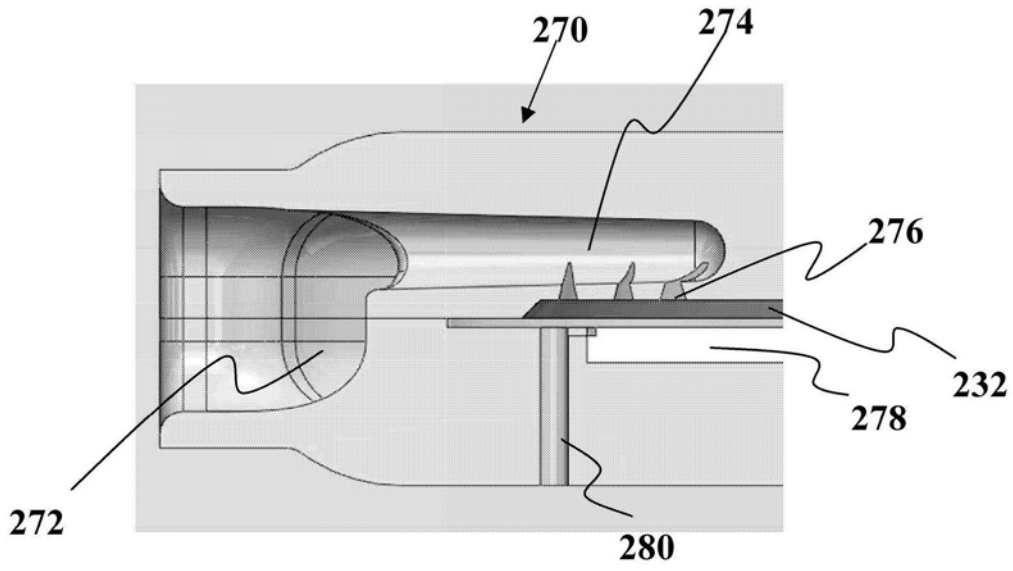


图19

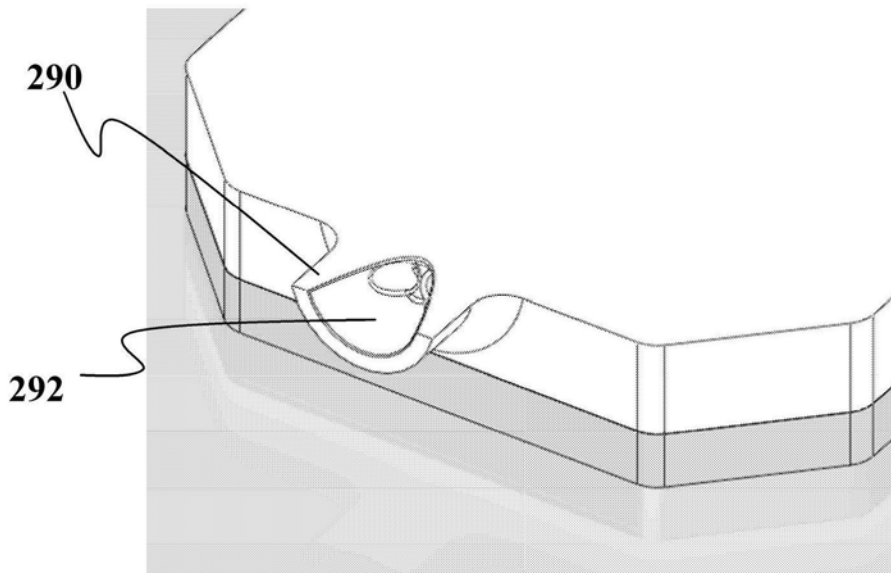


图20

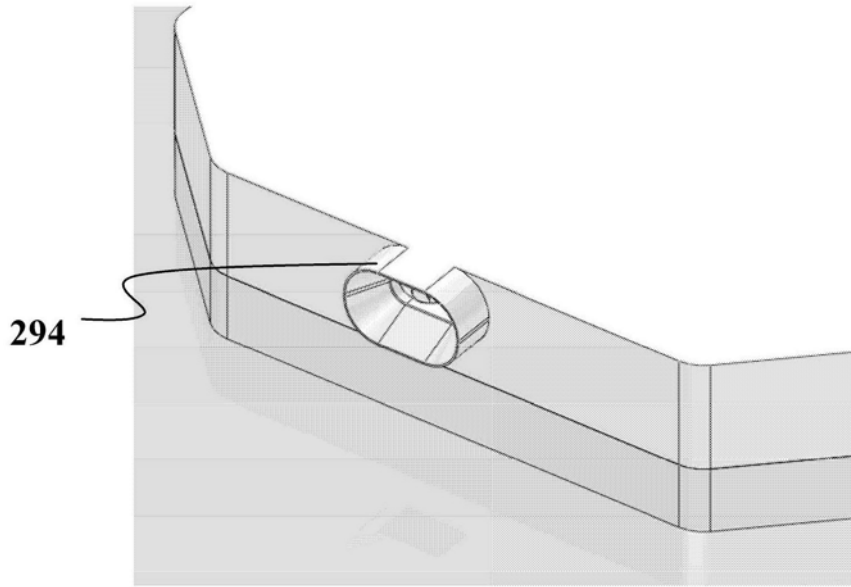


图21

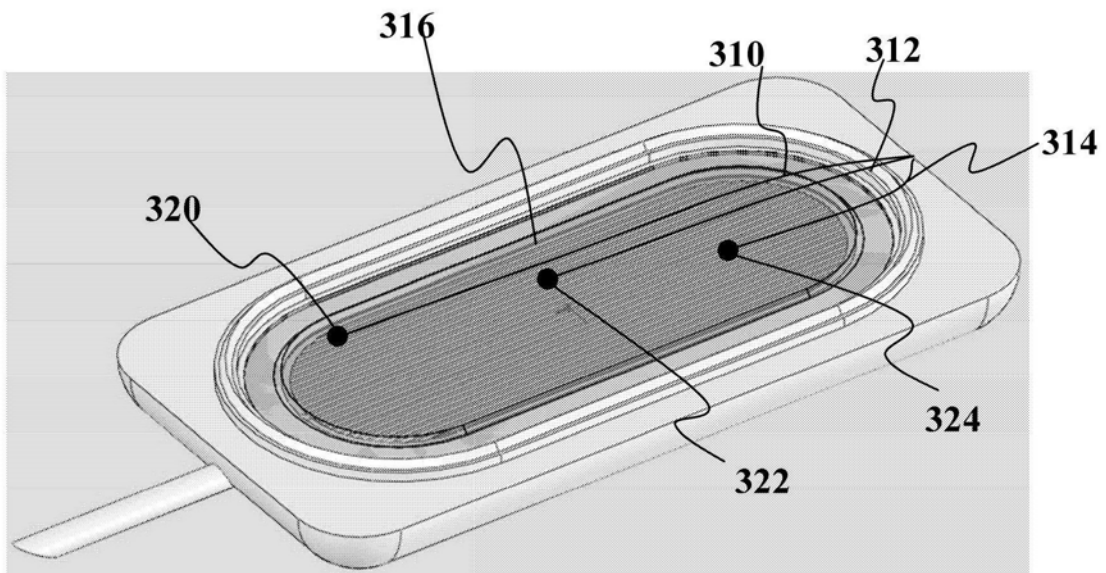


图22

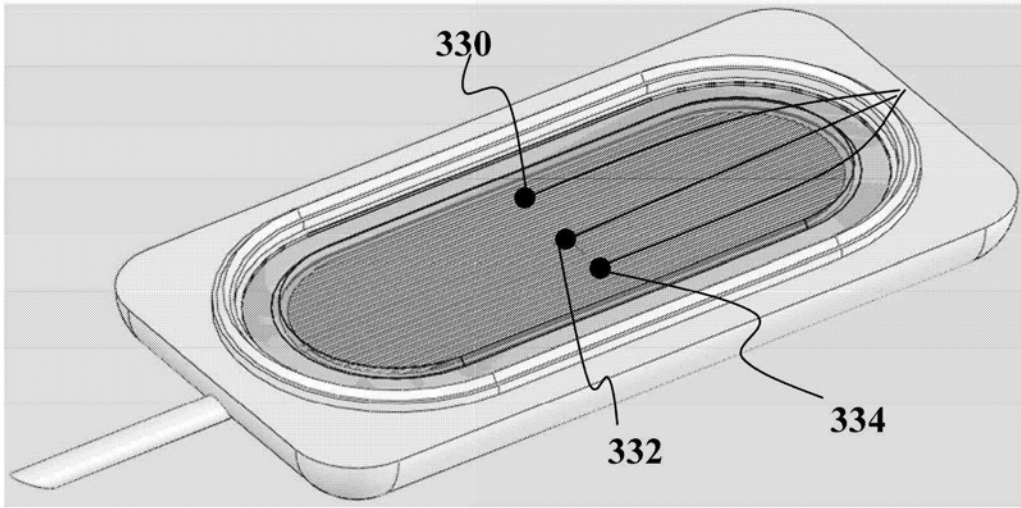


图23

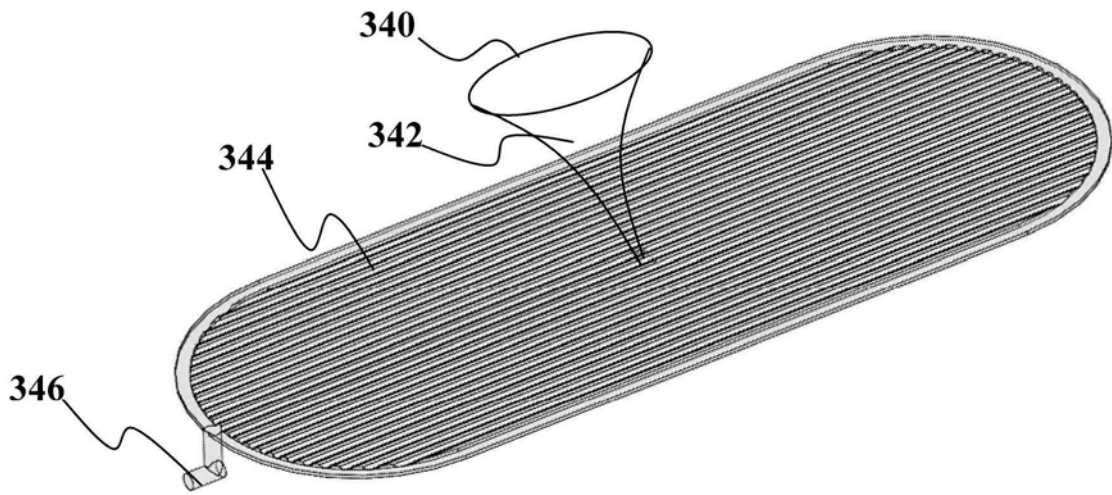


图24

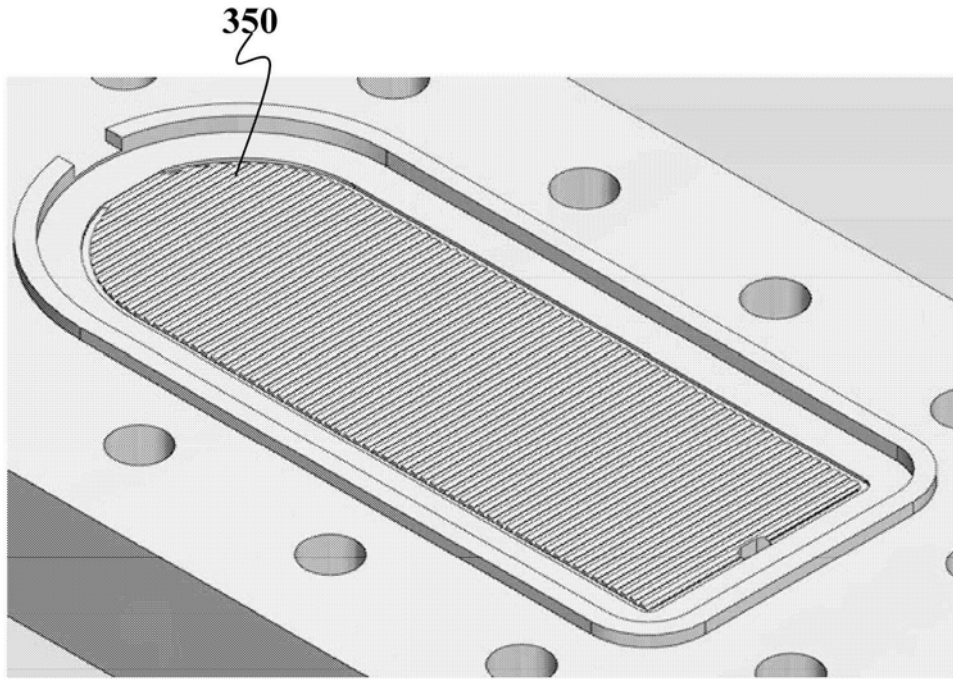


图25

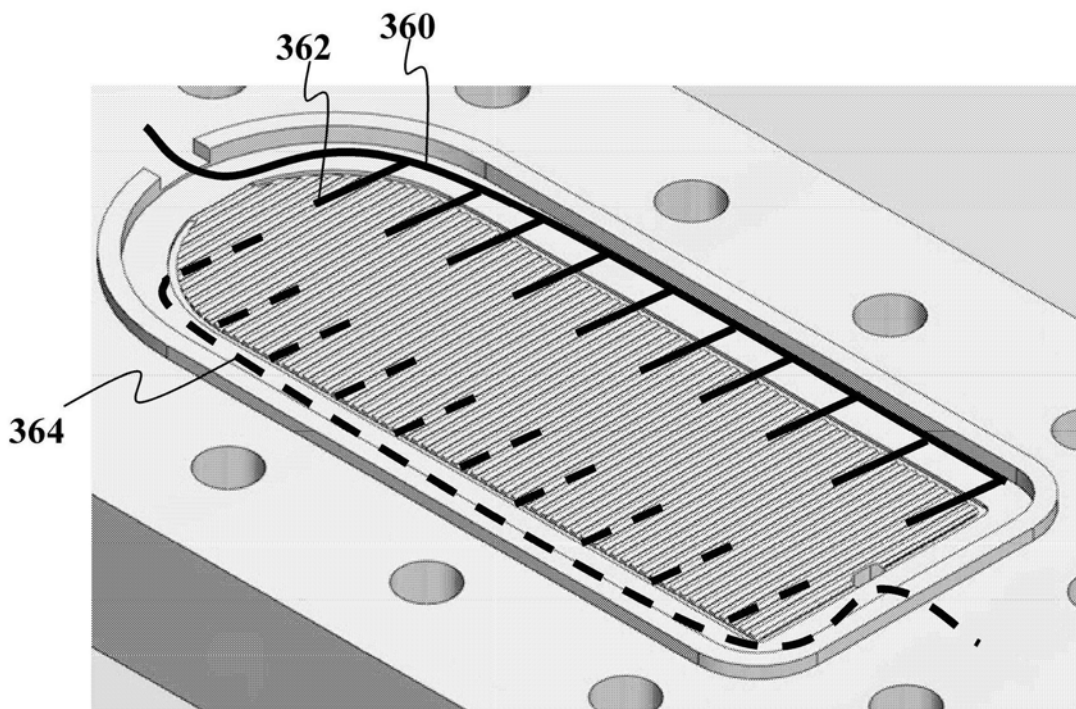


图26

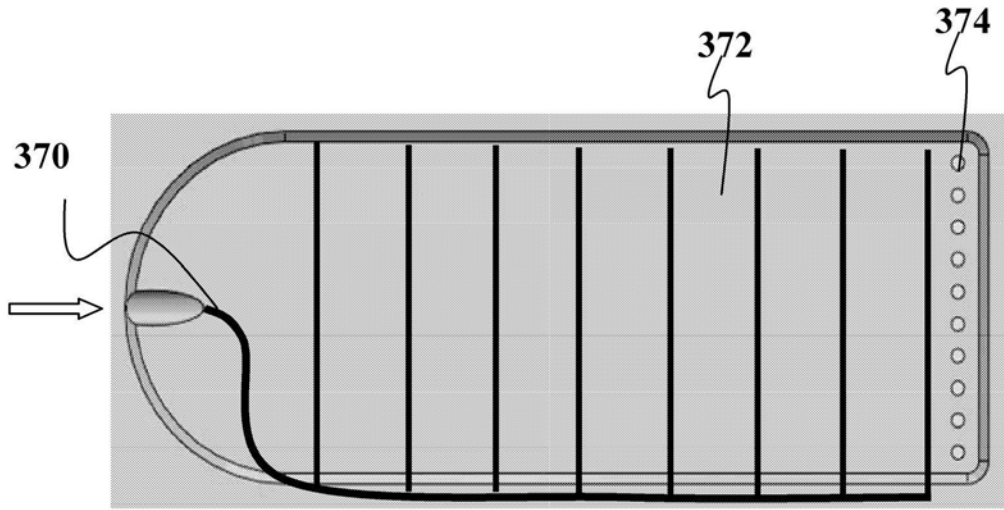


图27

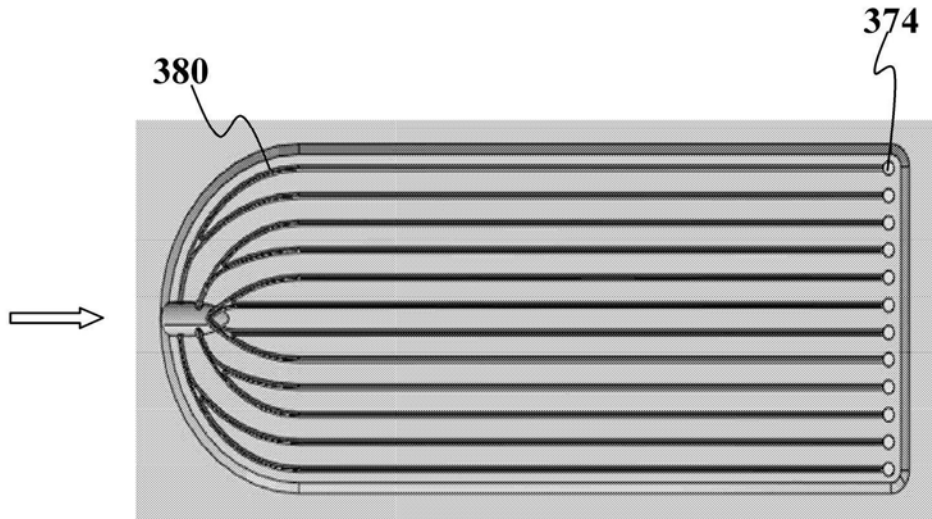


图28

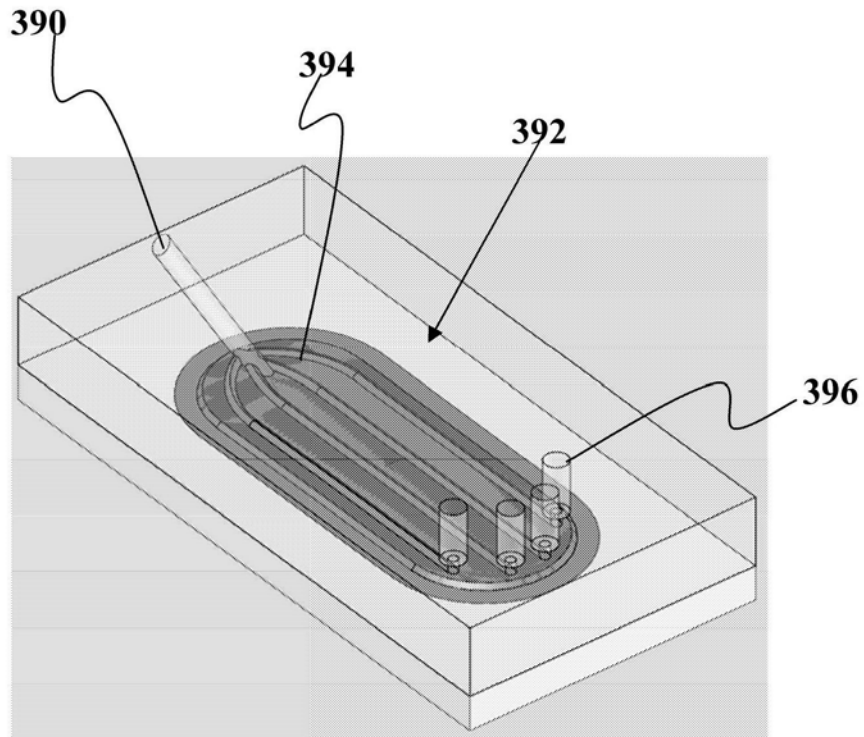


图29

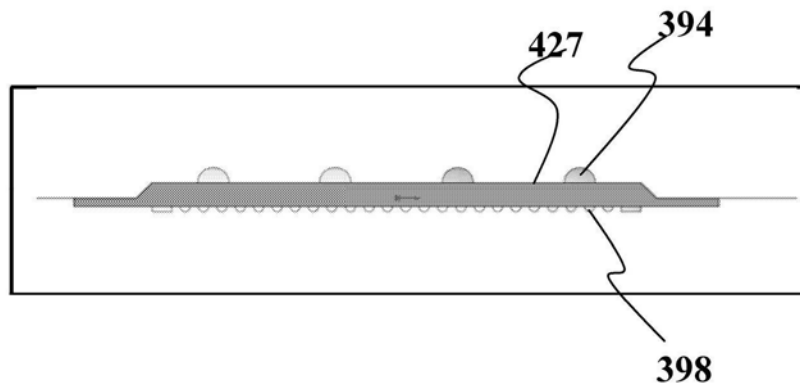


图30

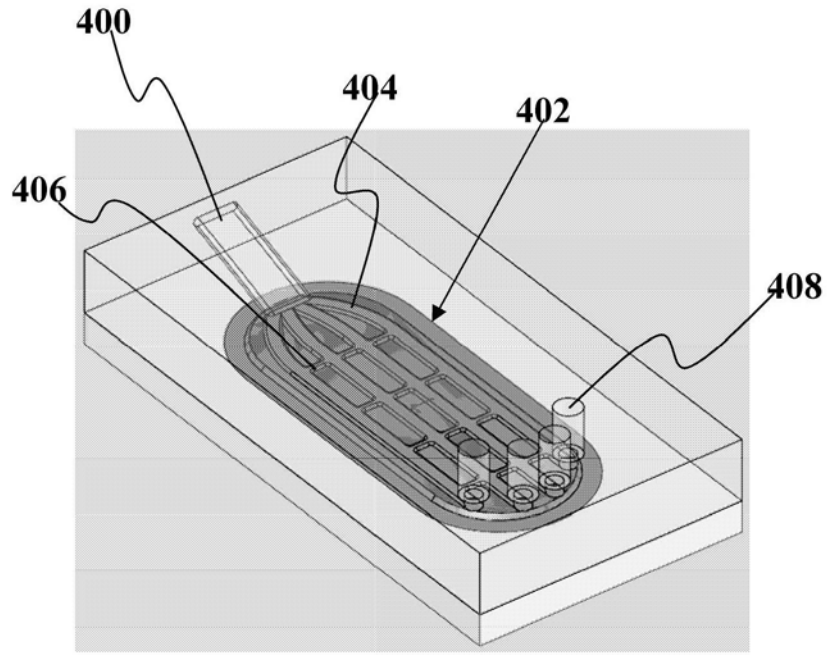


图31

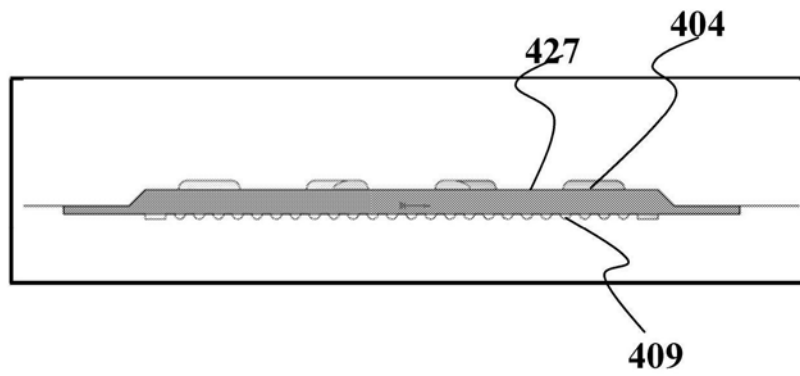


图32

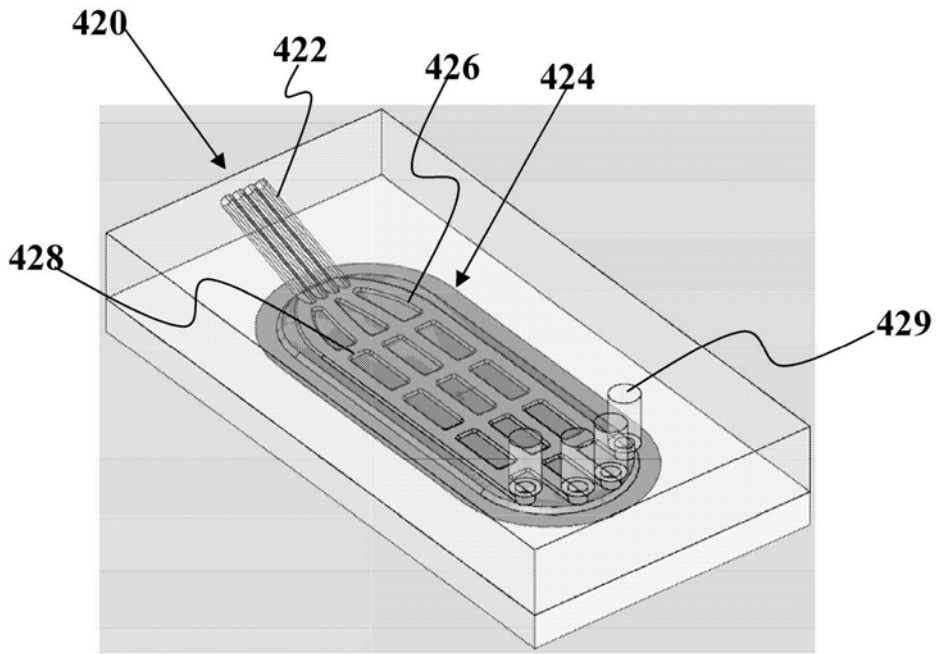


图33

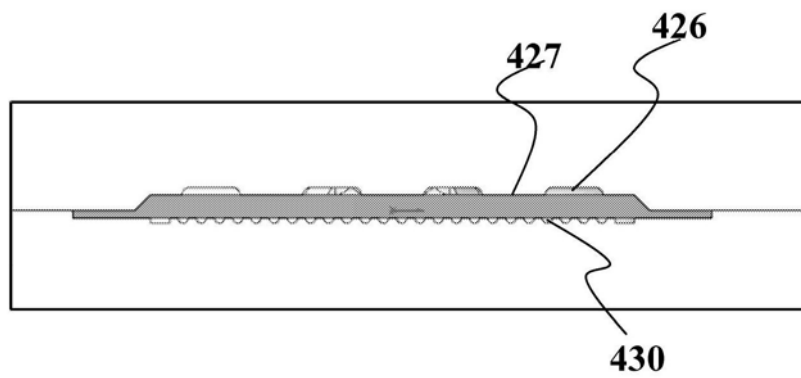


图34

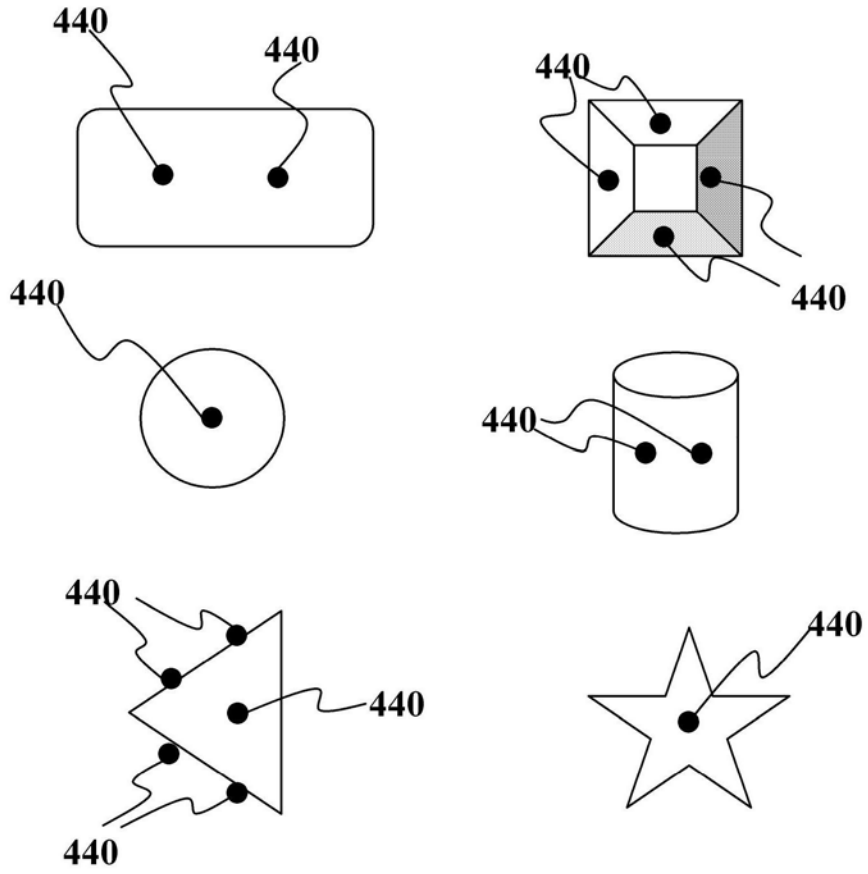


图35

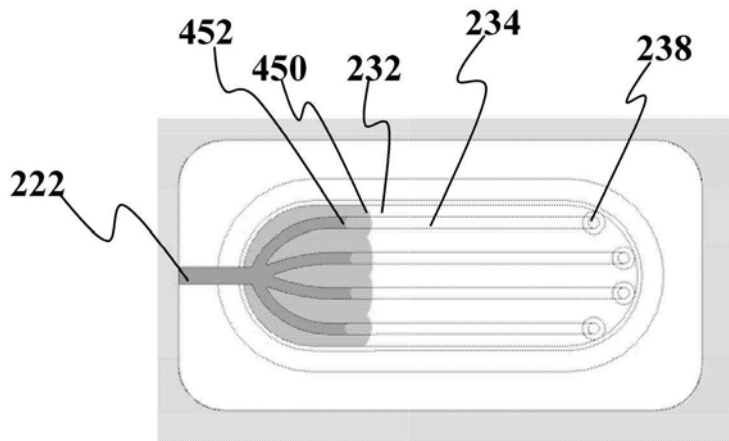


图36

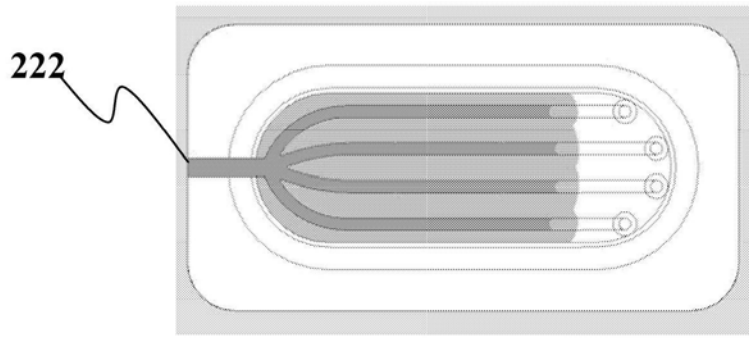


图37

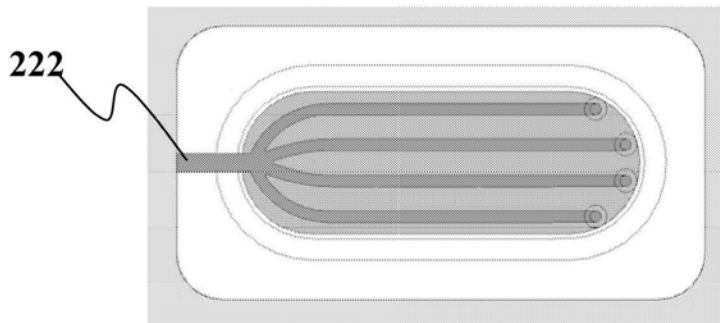


图38

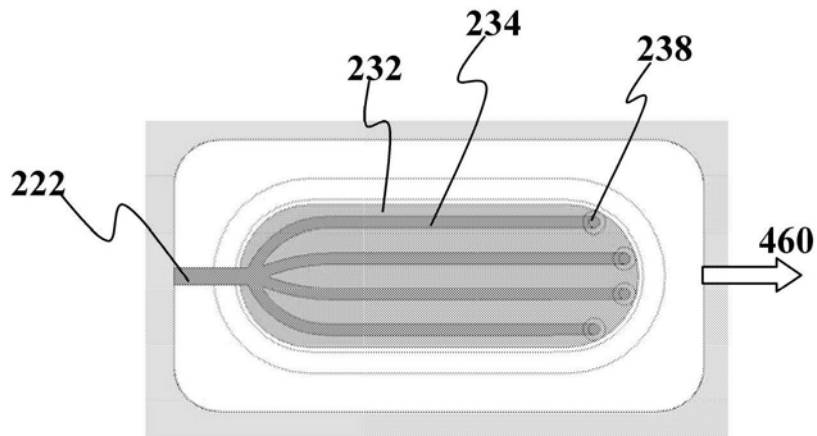


图39

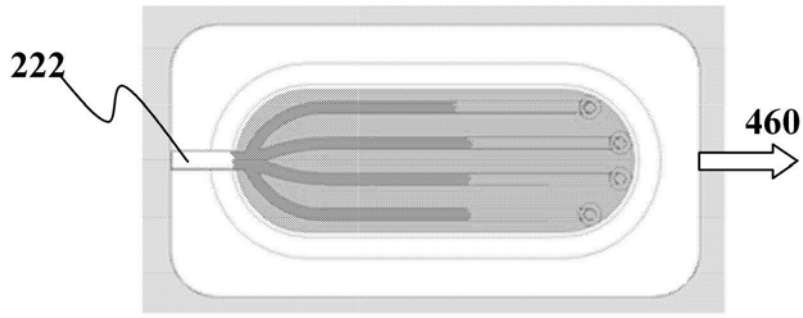


图40

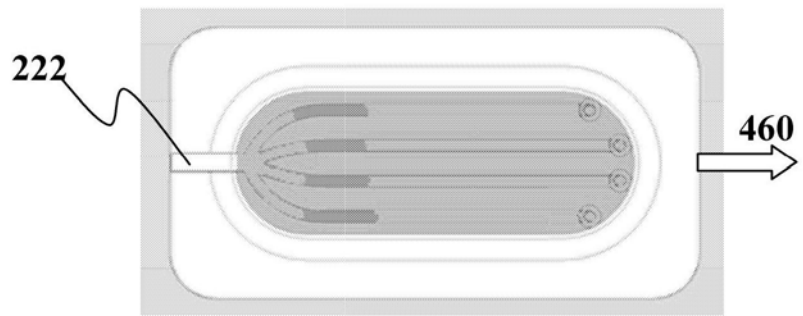


图41

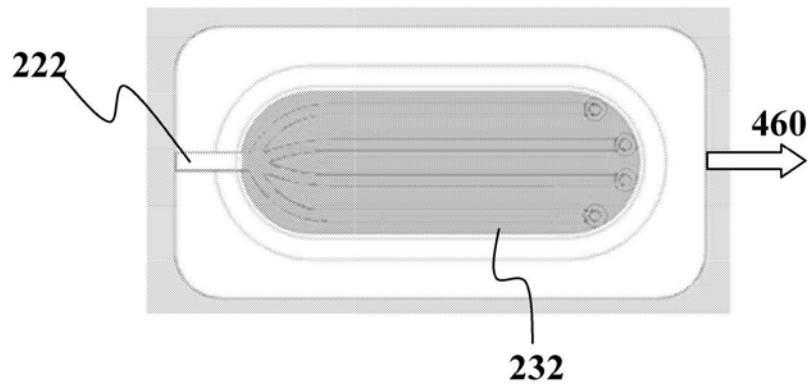


图42



图43

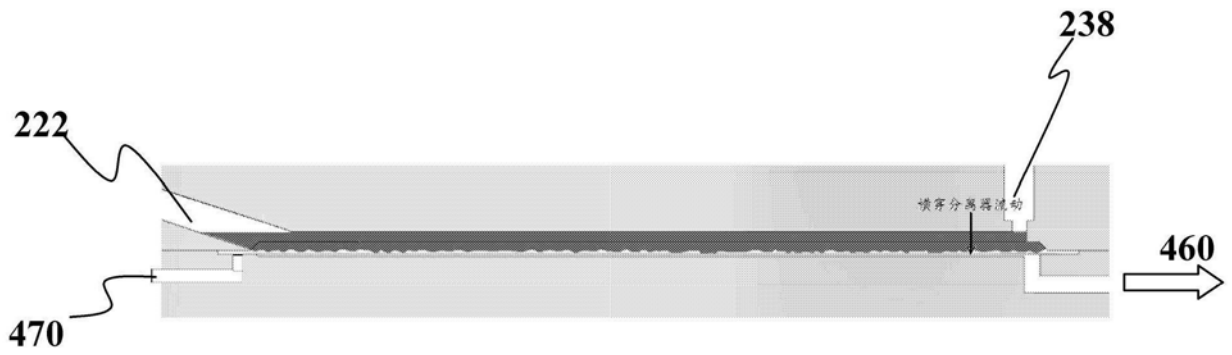


图44

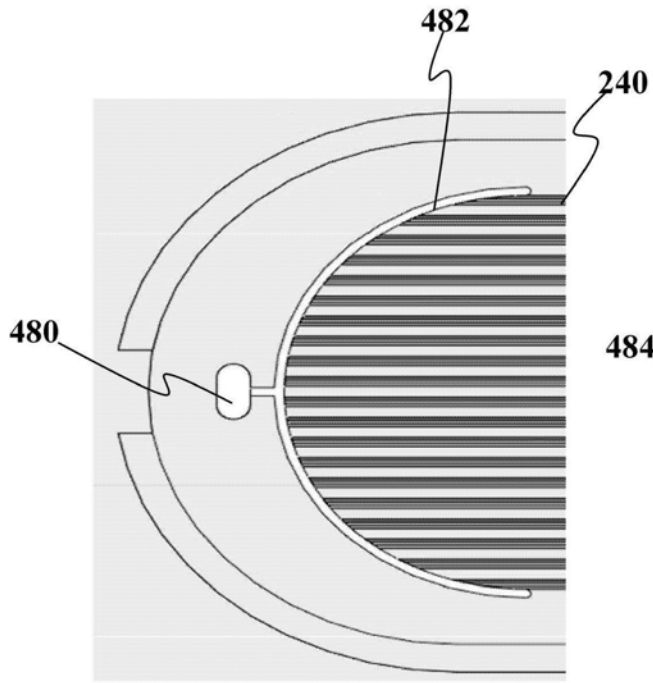


图 45

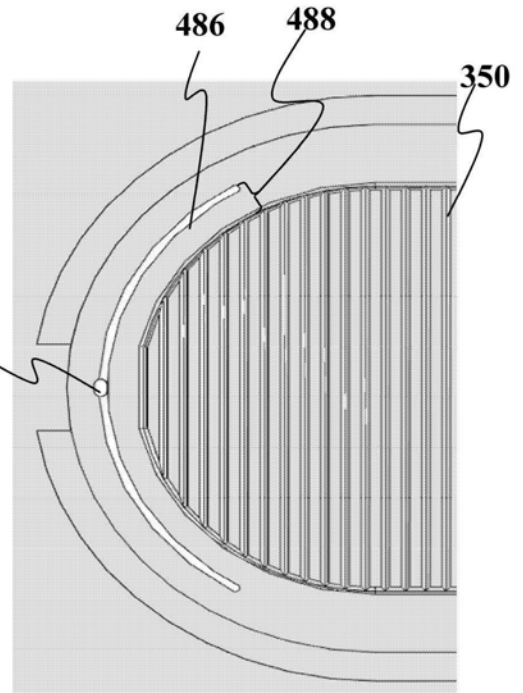


图 46

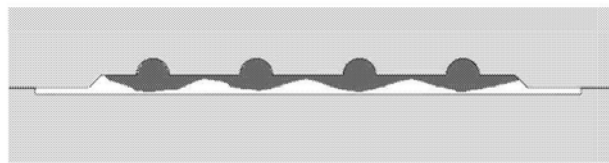


图47A

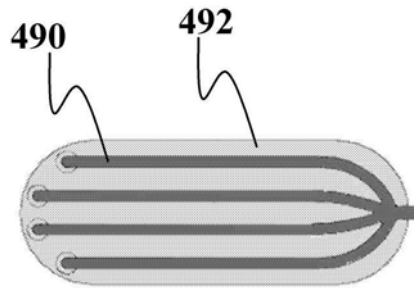


图47B

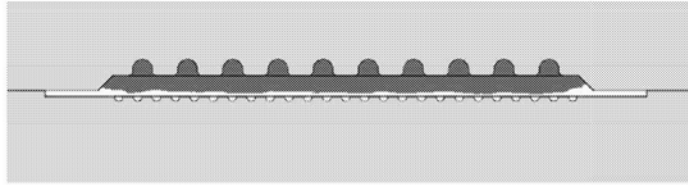


图48A

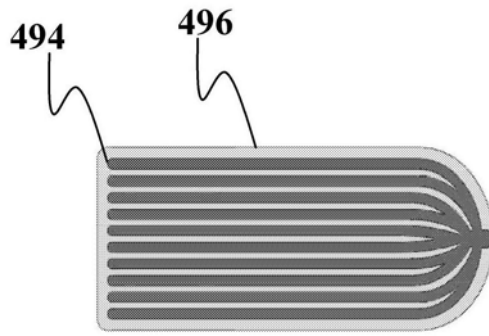


图48B

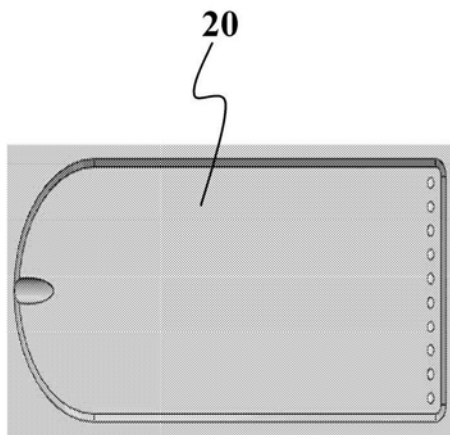


图49

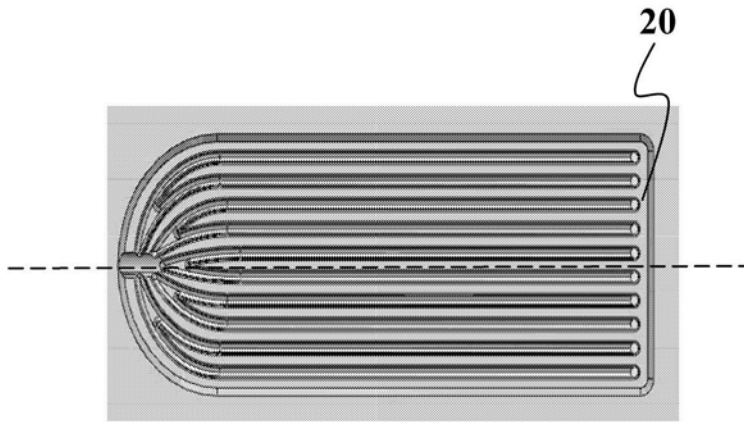


图50



图51

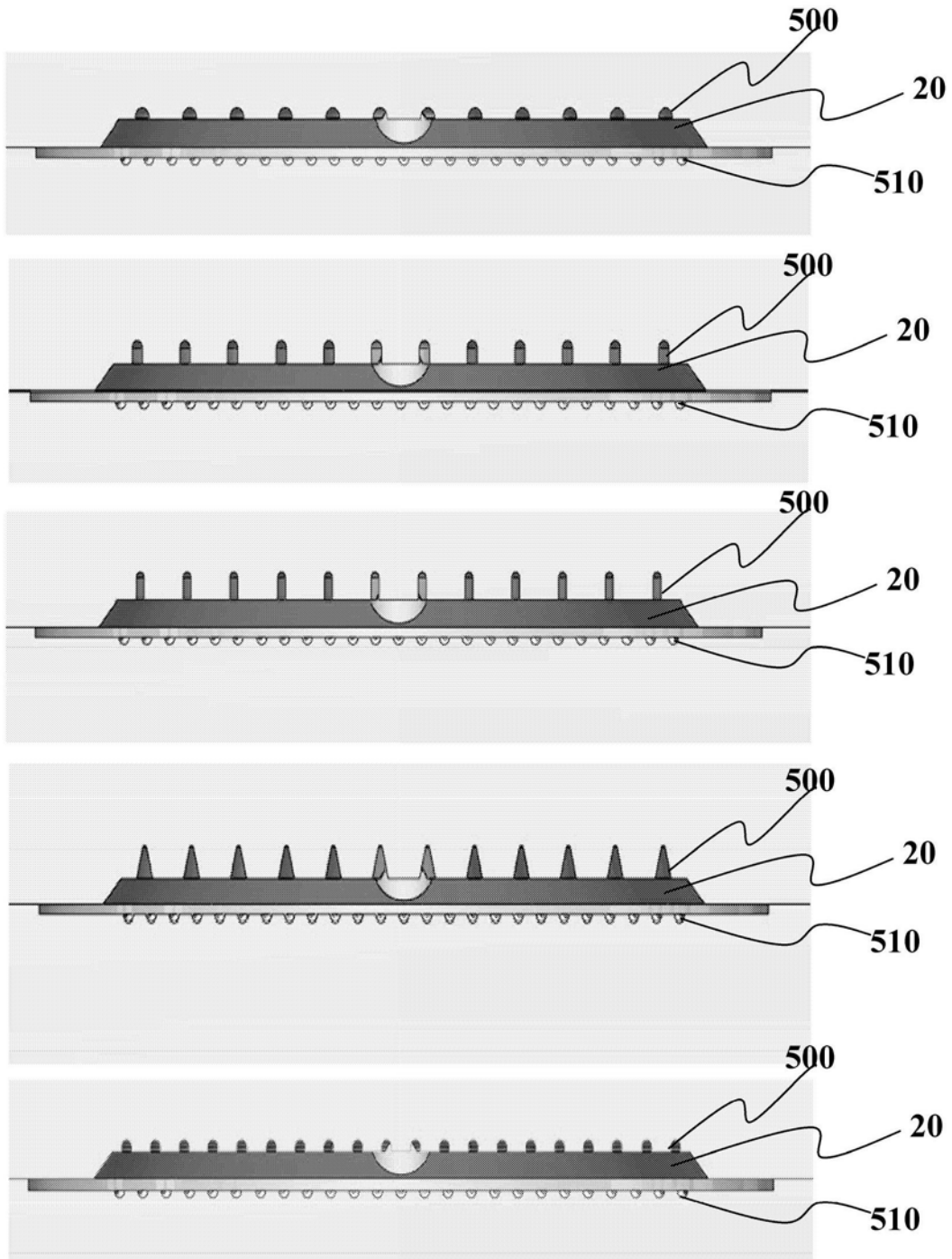


图52

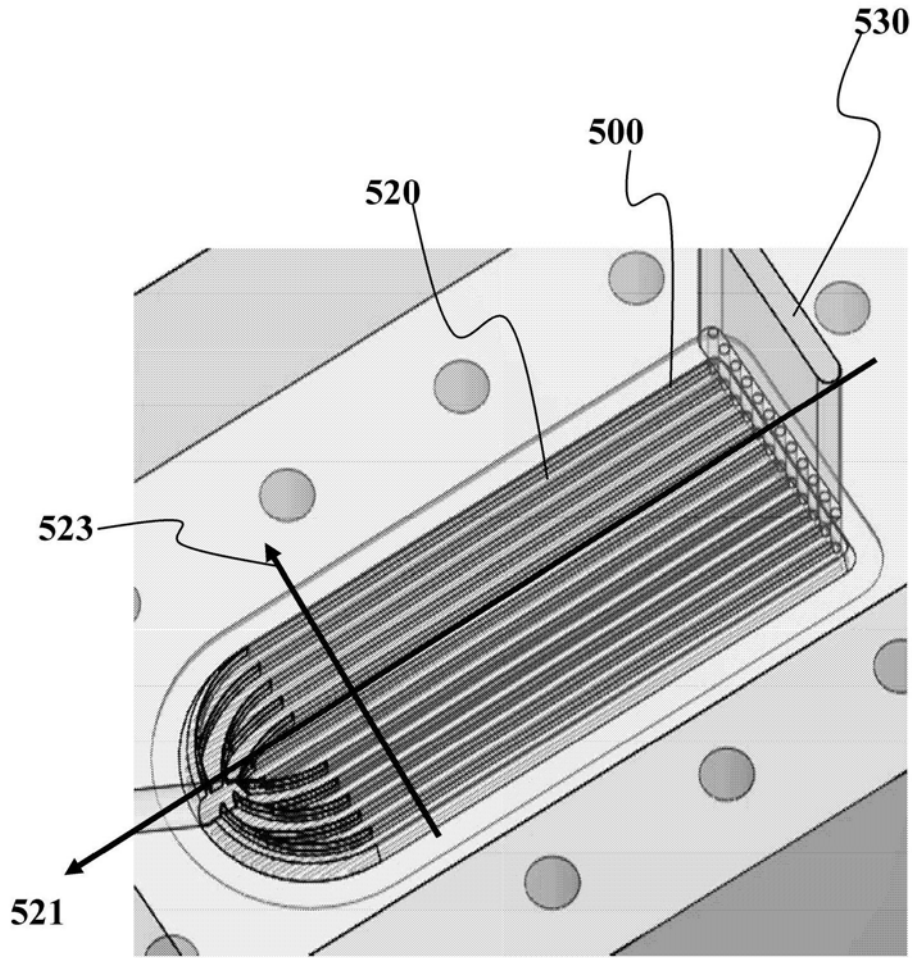


图53

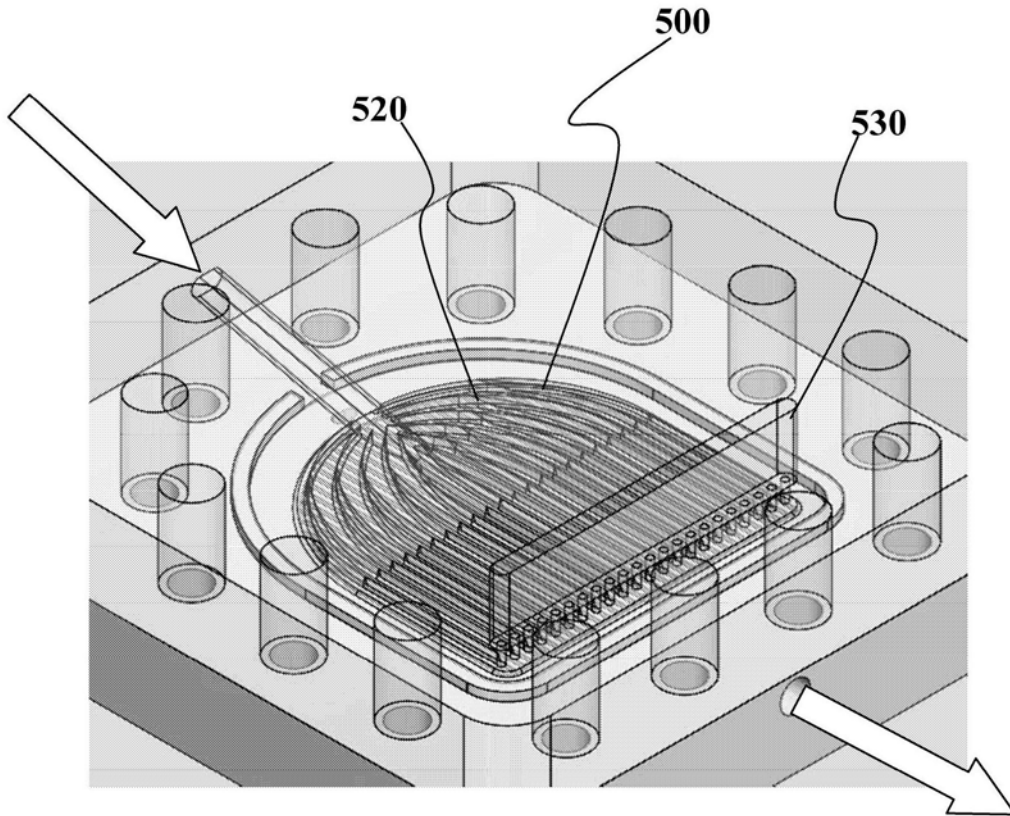


图54

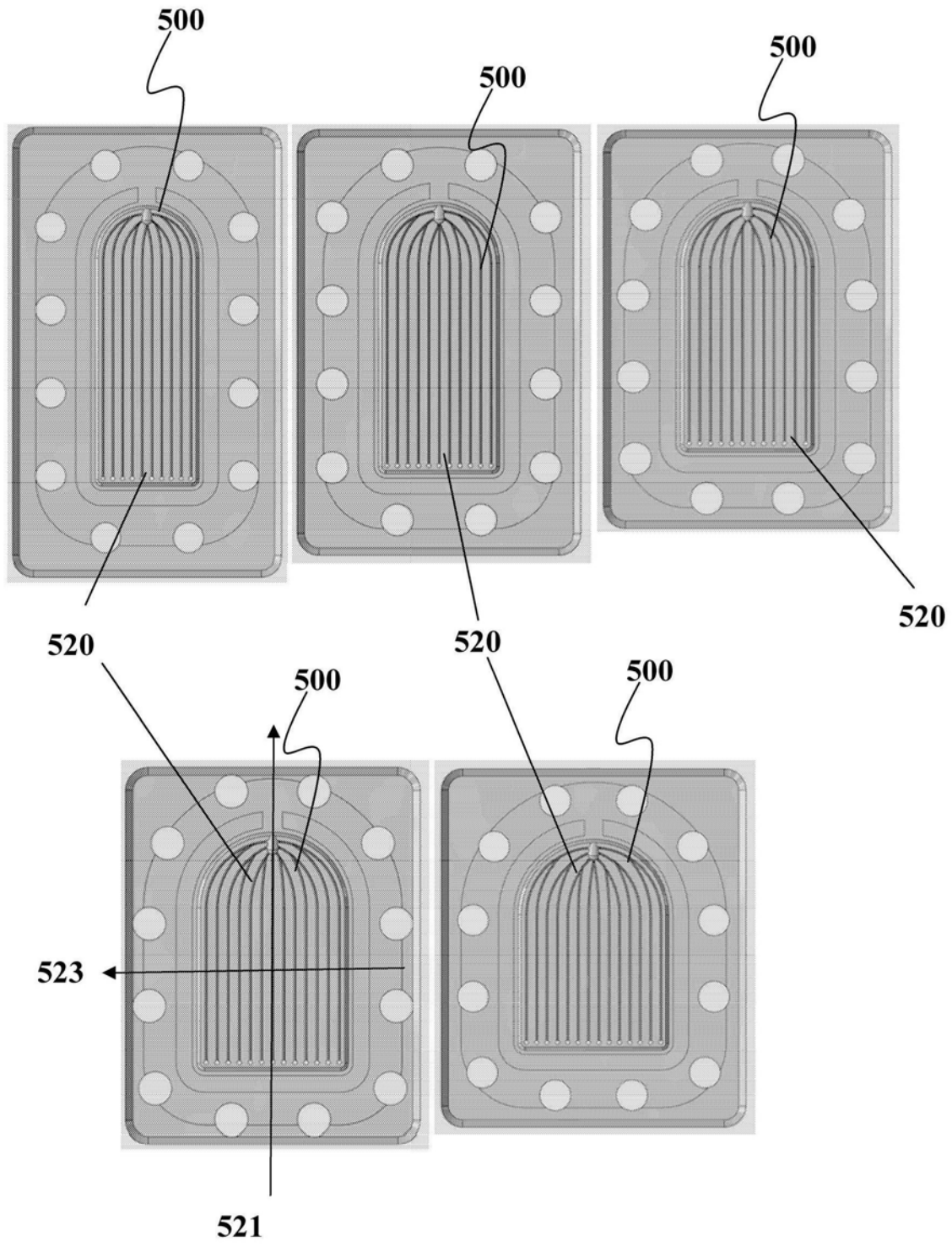


图55

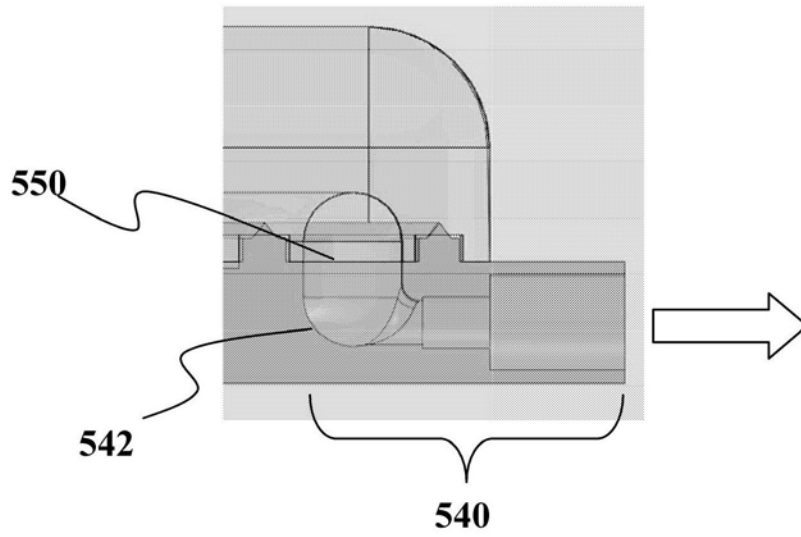


图56

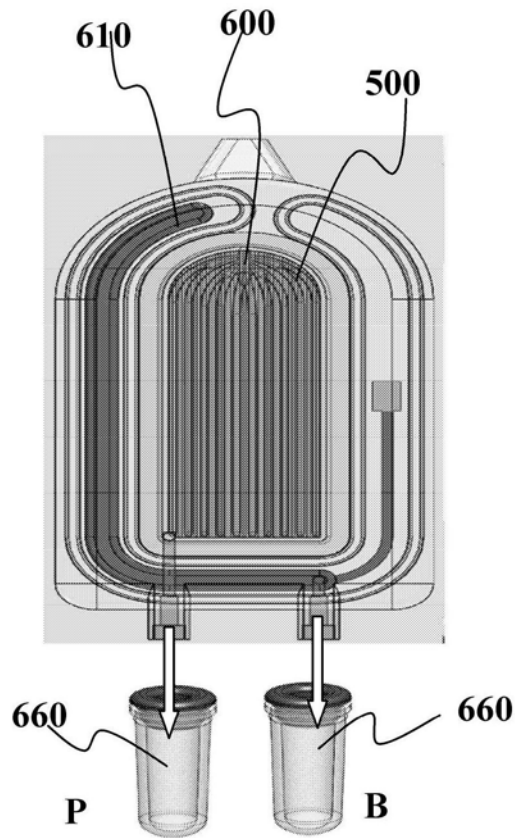


图57

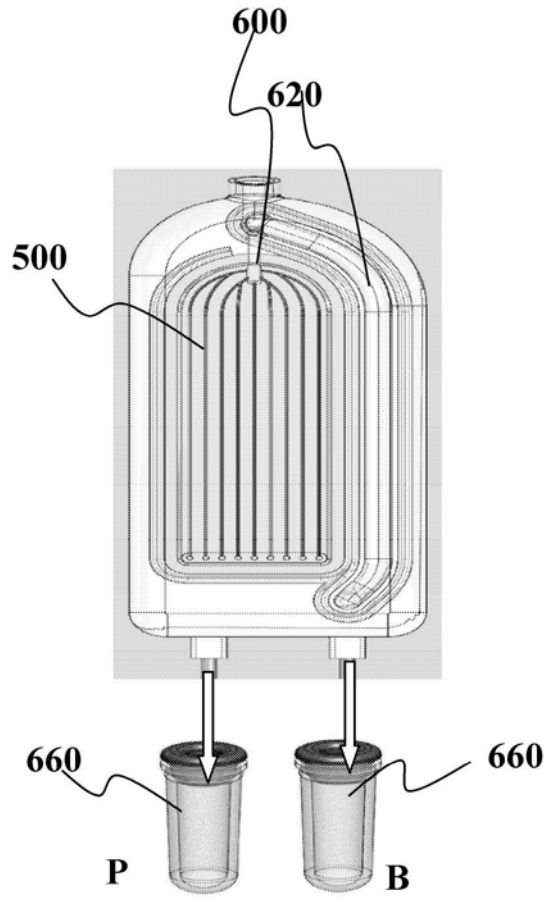


图58

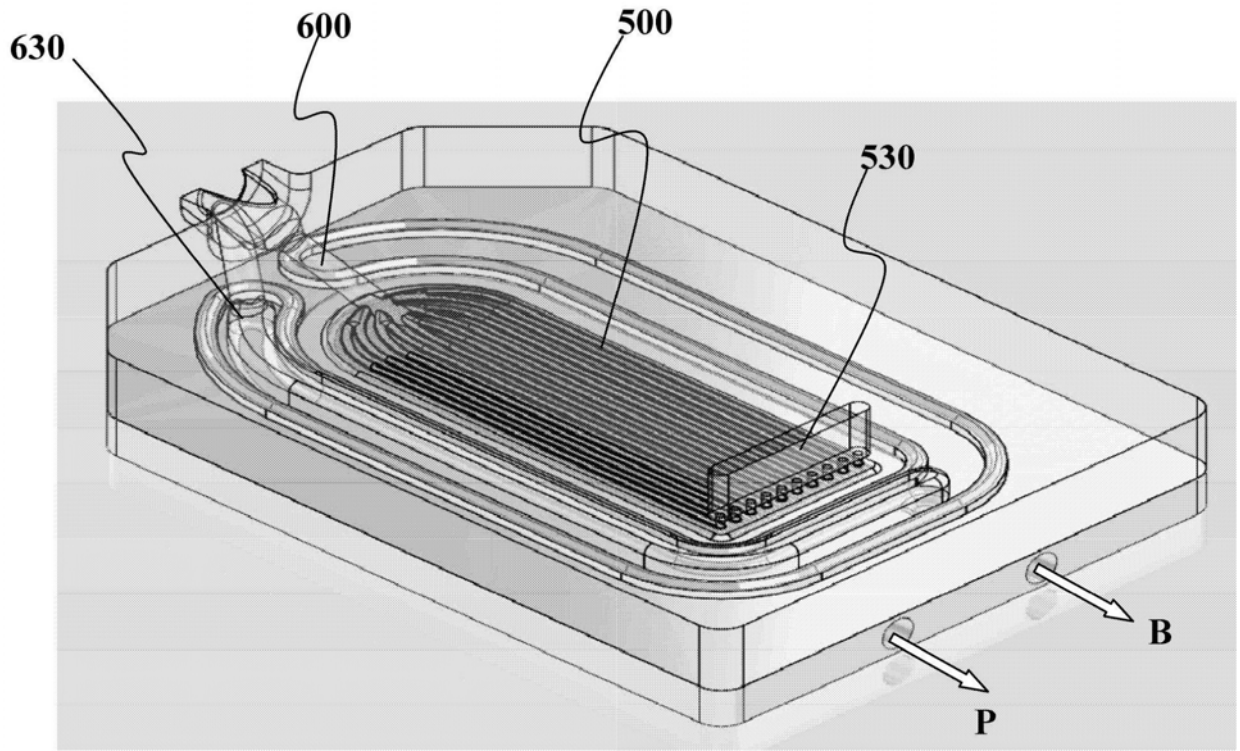


图59

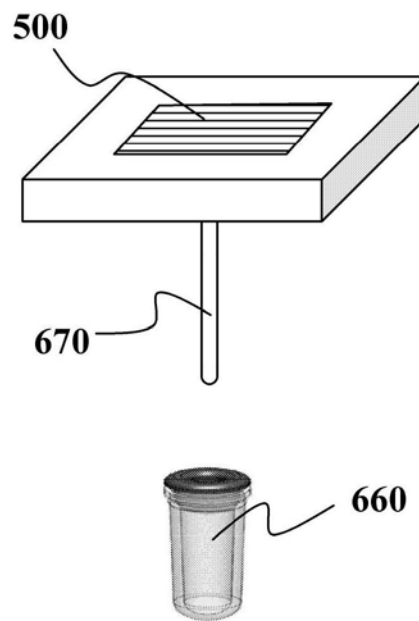


图60

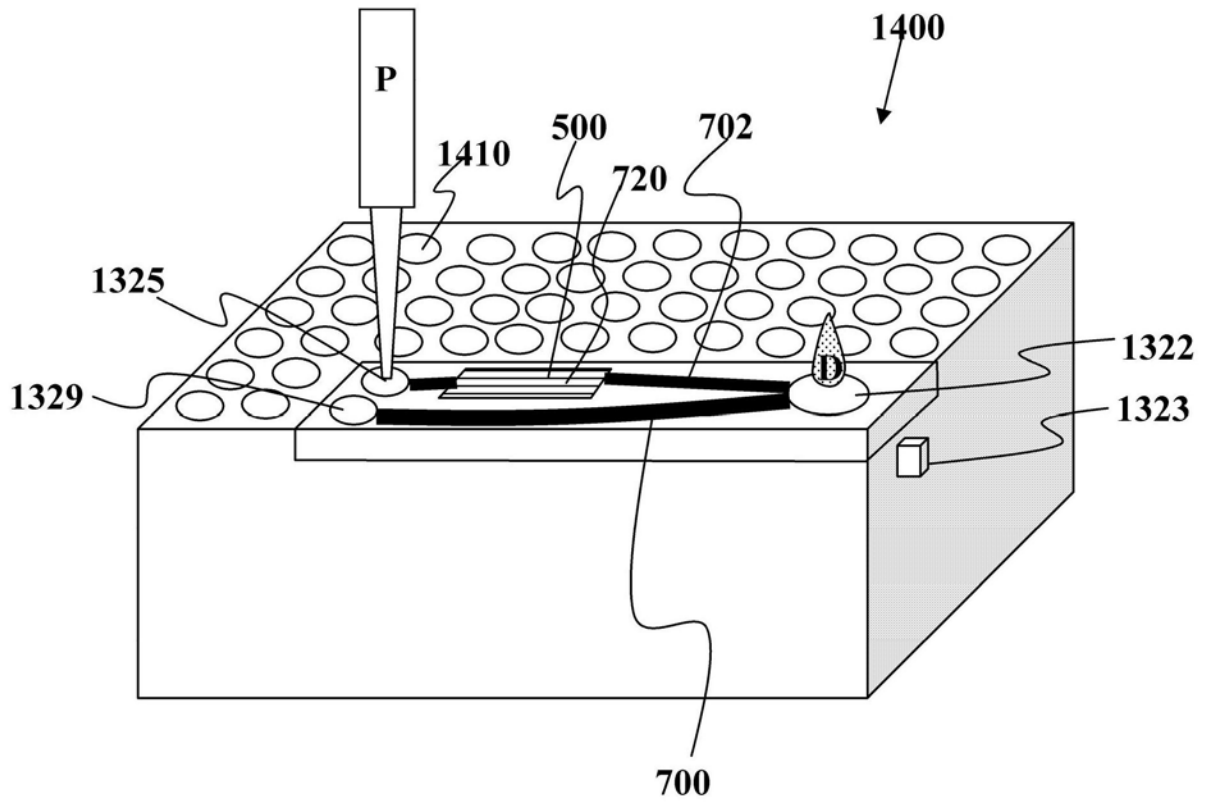


图61

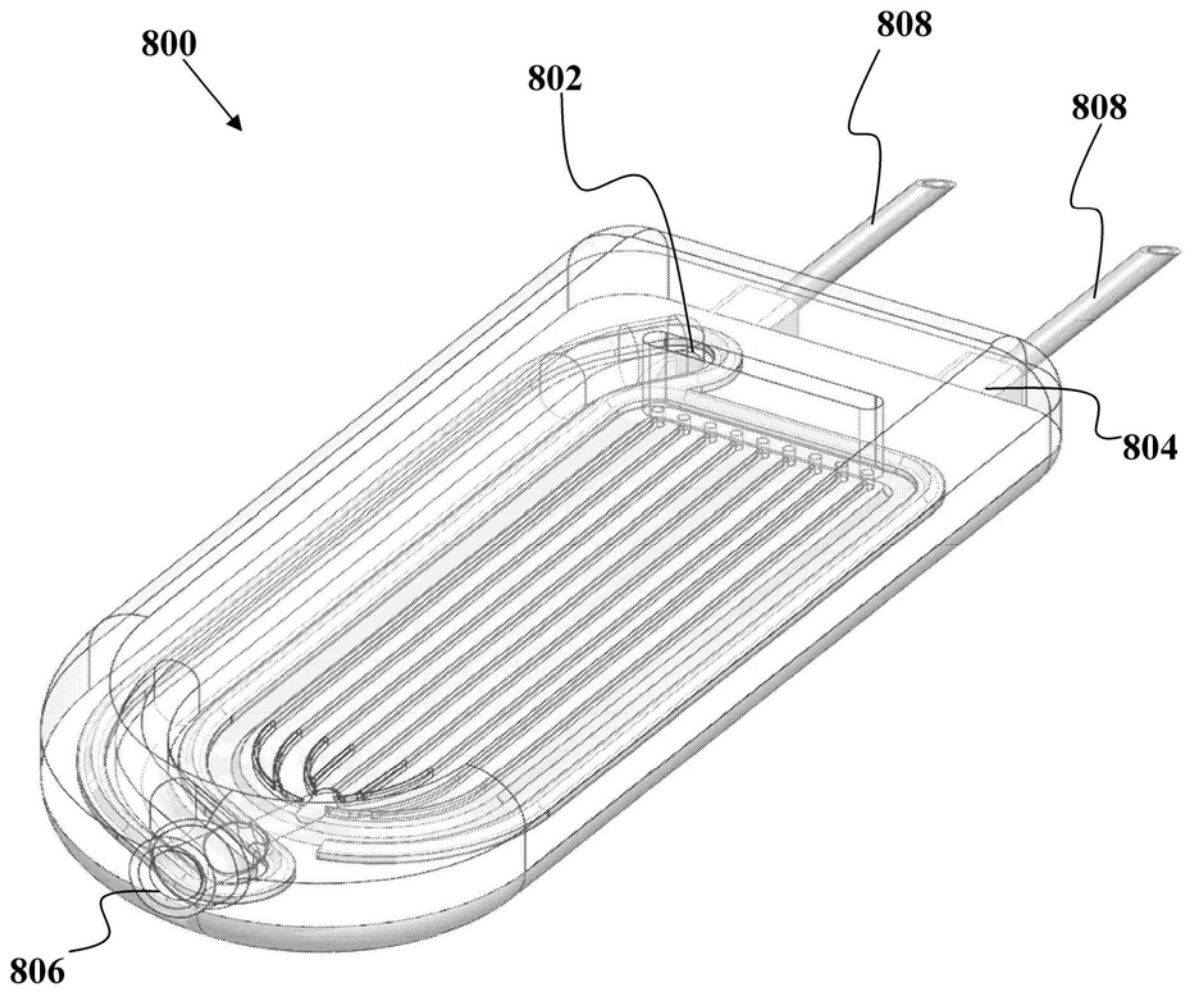


图62

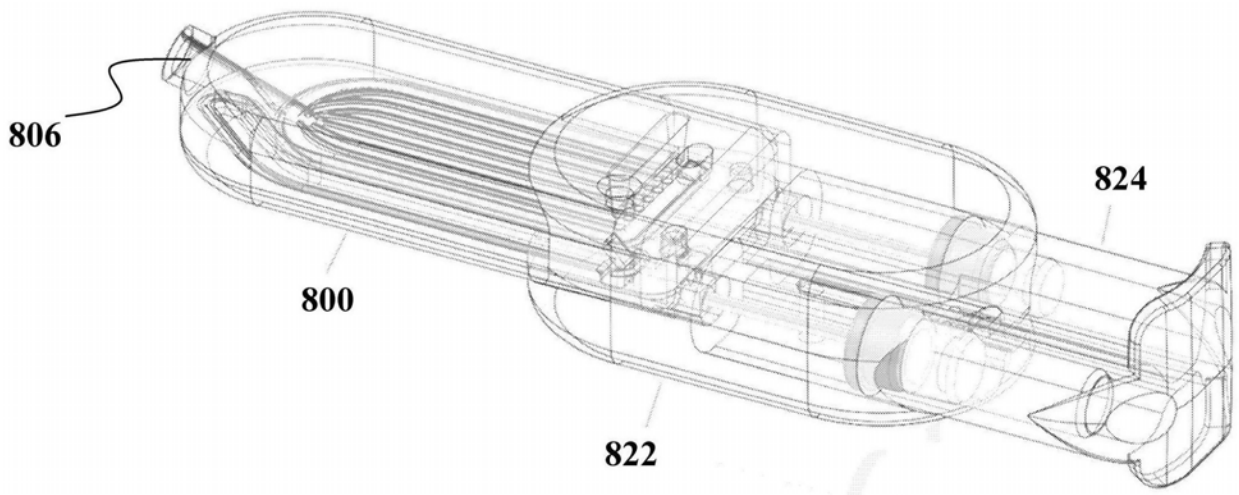


图63

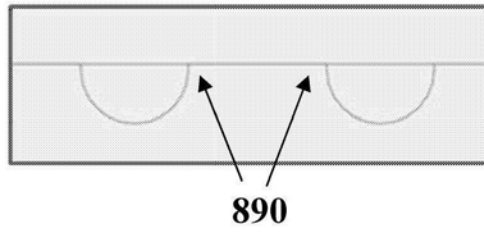


图64

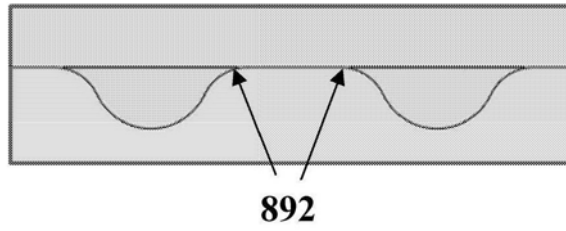


图65

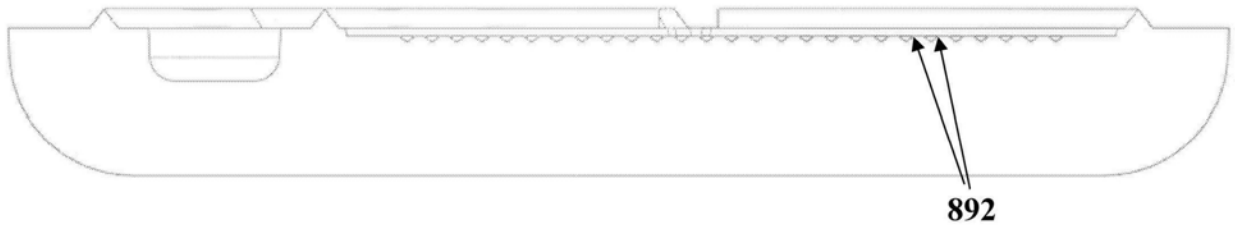


图66

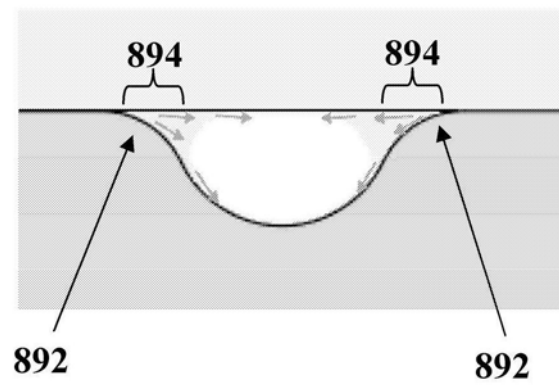


图67A

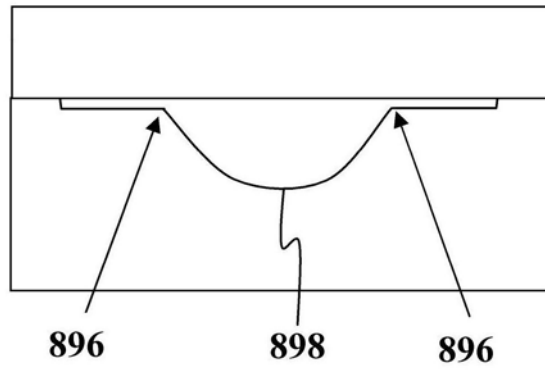


图67B

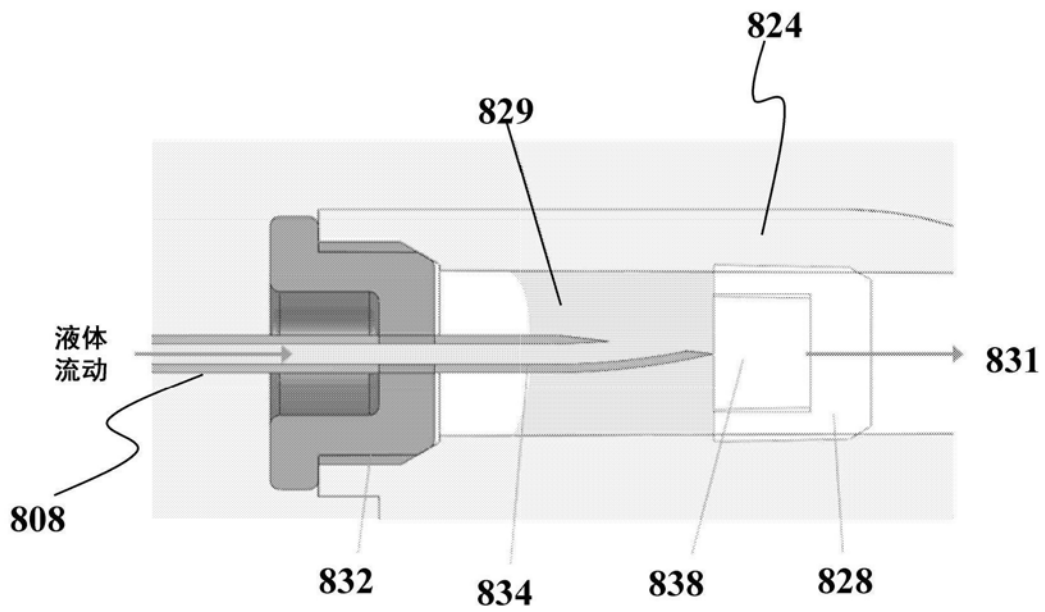


图68

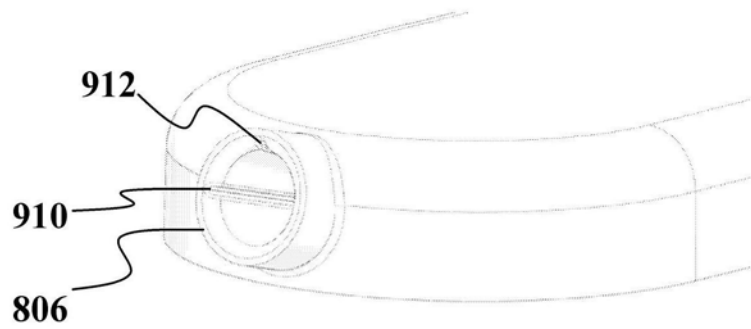


图69

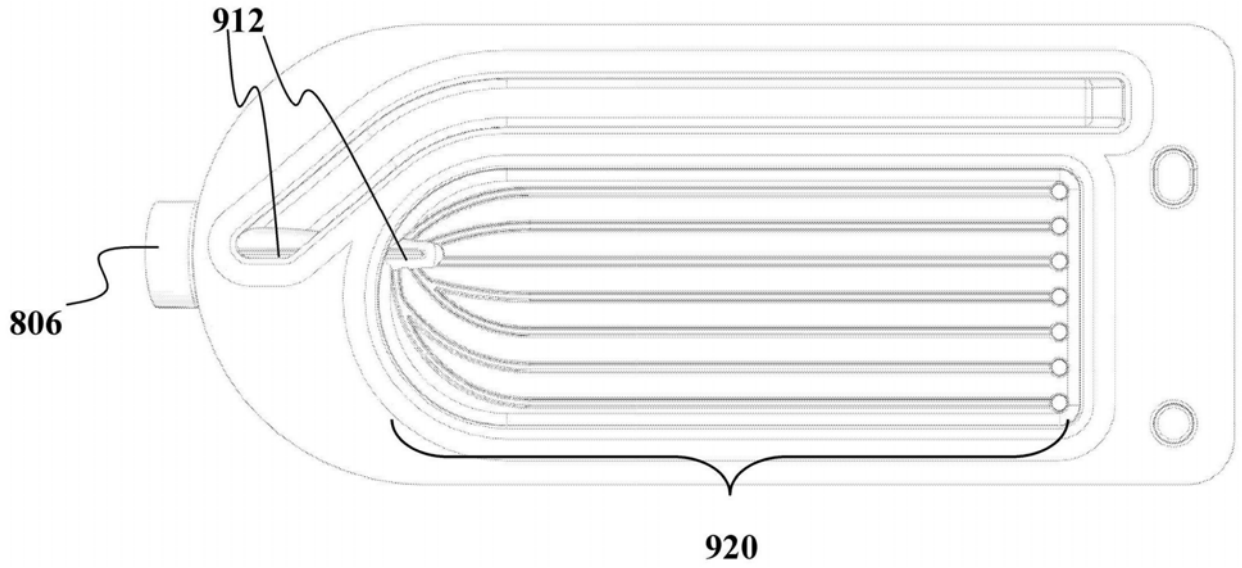


图70

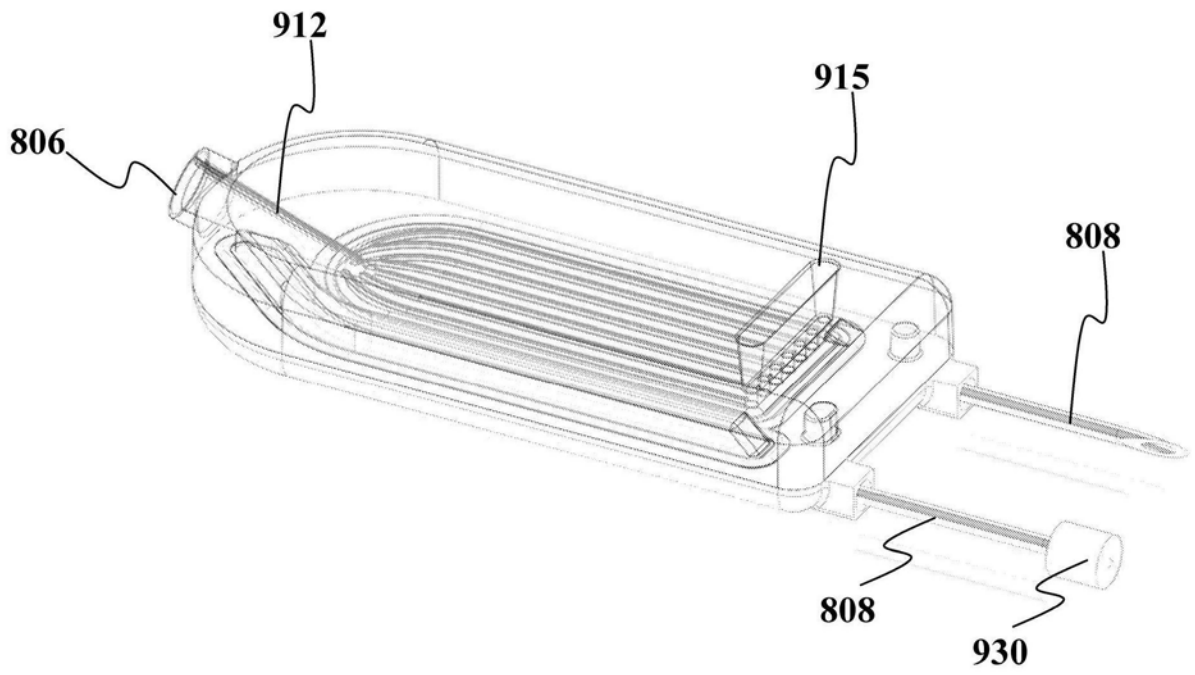


图71

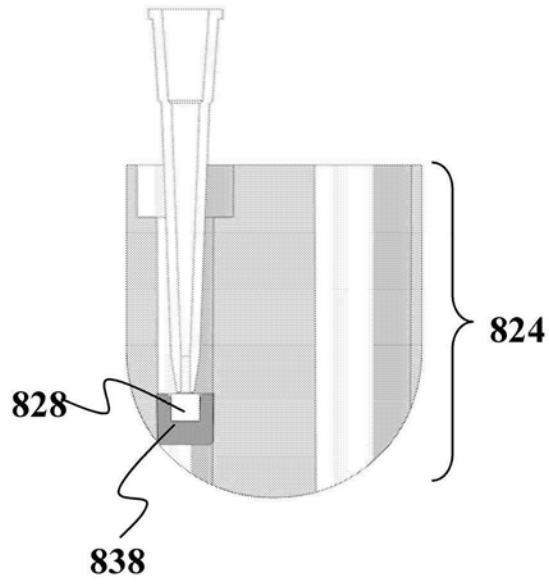


图72A

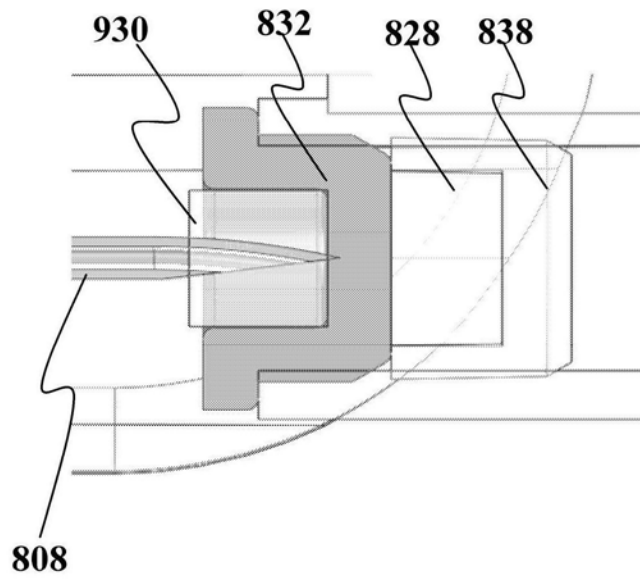


图72B

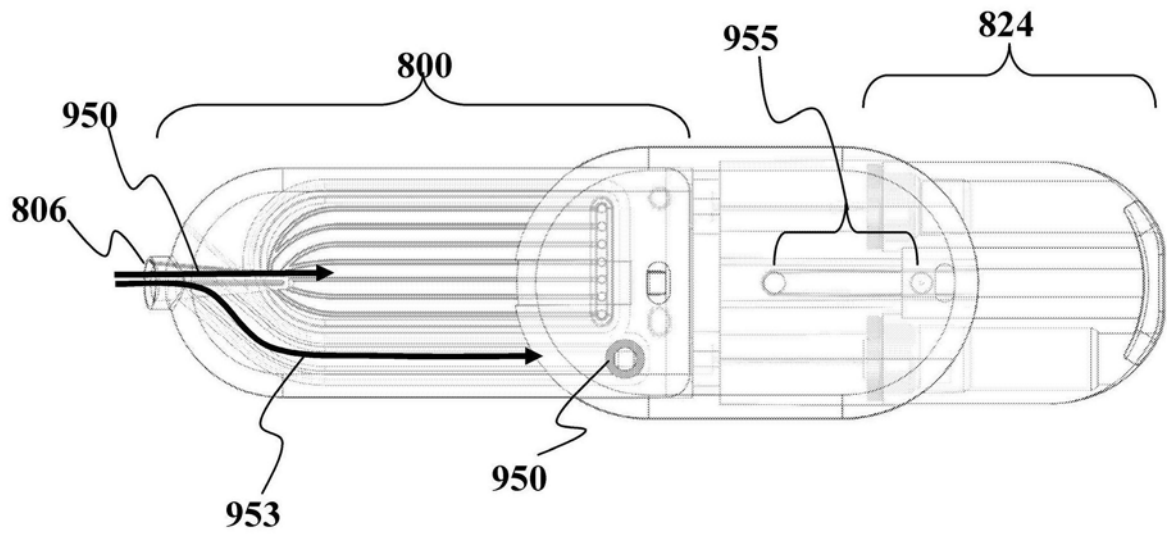


图73

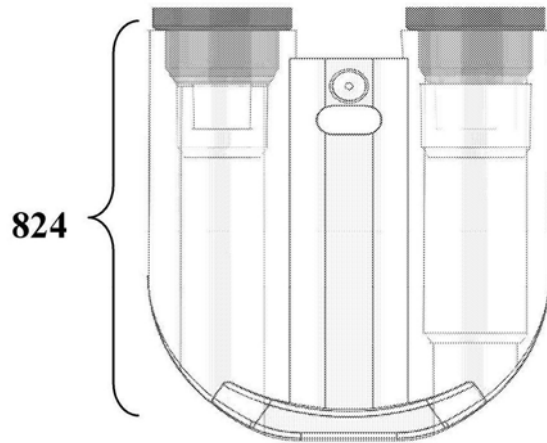


图74

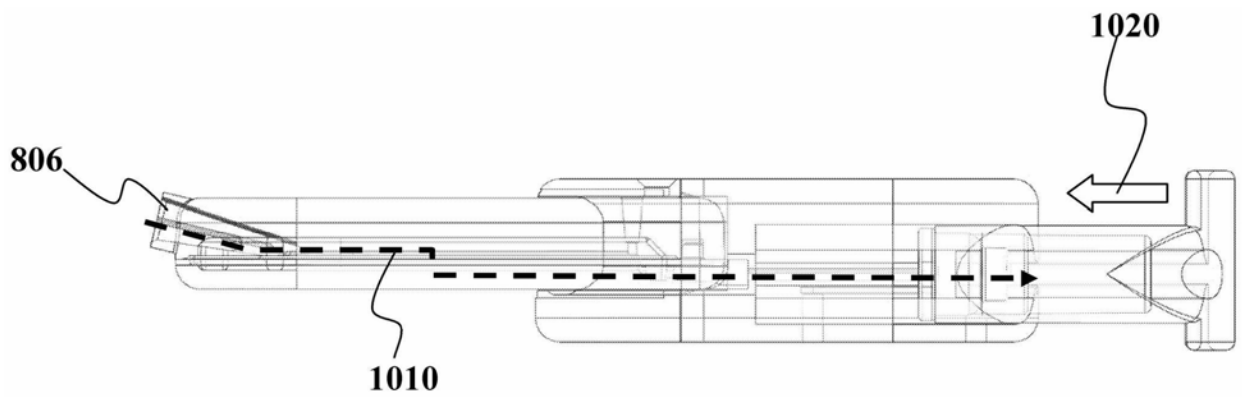


图75

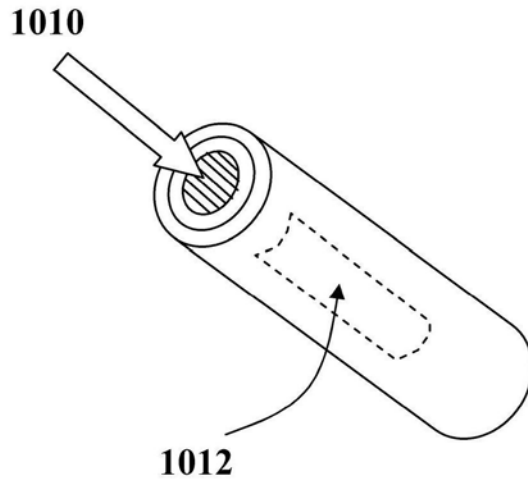


图76

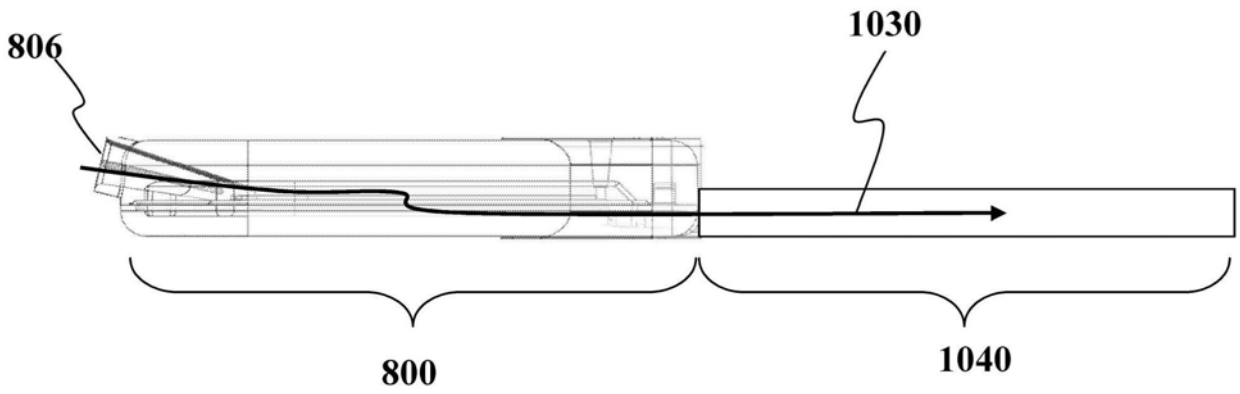


图77

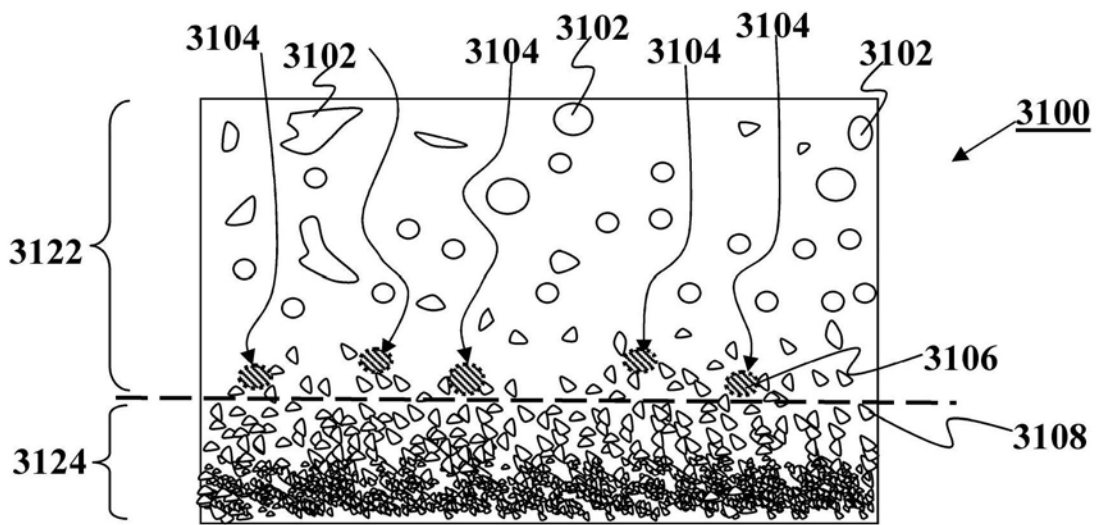


图78

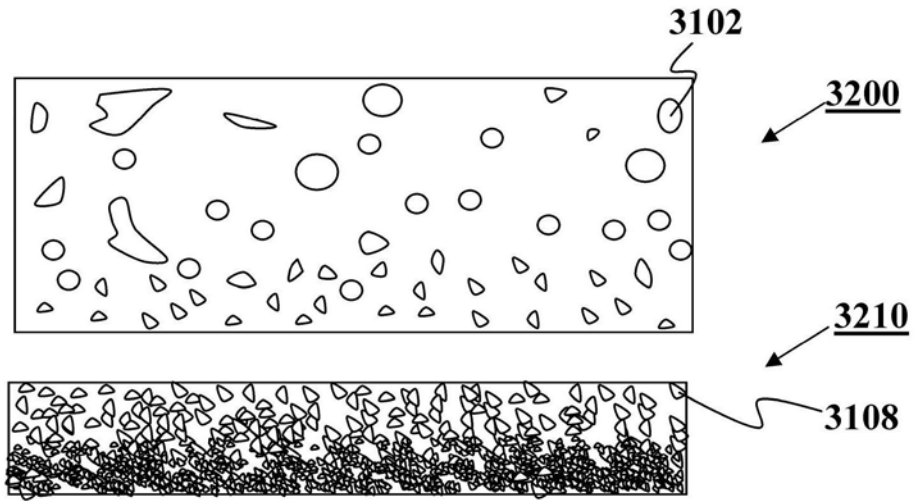


图79

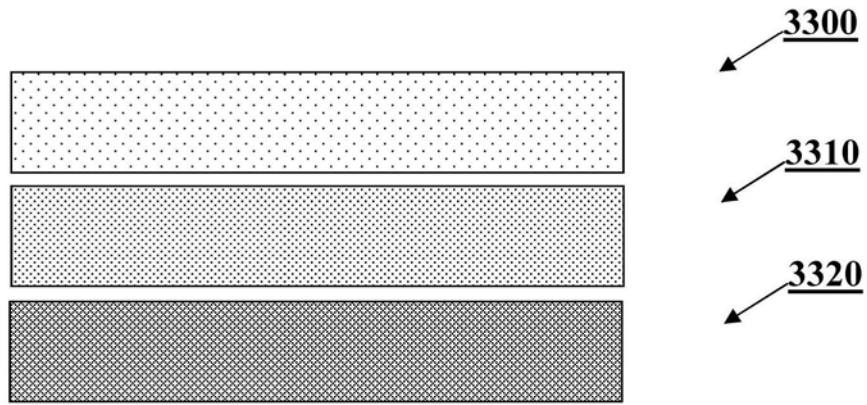


图80

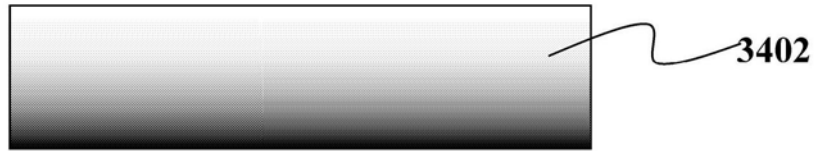
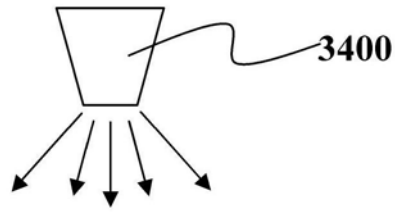


图81

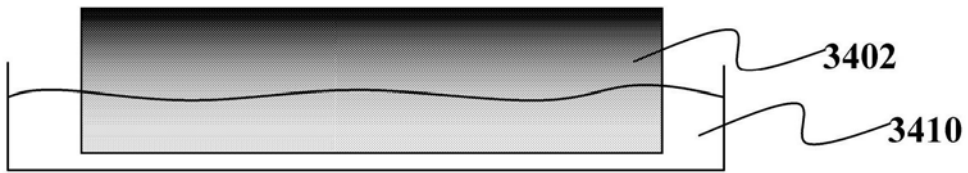


图82