



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217783 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100133286

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl. : **G01N33/50 (2006.01)**

**G01N33/52 (2006.01)**

(30)優先權：2010/09/15	美國	61/383,150
2010/10/11	美國	61/391,909
2010/10/11	美國	61/391,911
2011/02/02	美國	61/438,864
2011/03/29	美國	61/468,650
2011/03/29	美國	61/468,659
2011/03/31	美國	61/469,954
2011/07/07	美國	61/505,421

(71)申請人：MB I O 診療公司 (美國) MBIO DIAGNOSTICS, INC. (US)  
美國

(72)發明人：羅奇海德 麥可 J LOCHHEAD, MICHAEL J. (US)；艾維斯 傑佛瑞 IVES, JEFFREY (US)；托杜洛夫 凱薩琳 TODOROF, KATHRYN (US)；格瑞夫 察爾斯 GREEF, CHARLES (US)；狄蘭尼 瑪麗 J DELANEY, MARIE J. (DK)；莫爾 凱文 D MOLL, KEVIN D. (US)；威格爾 卡夫 R VOGEL, KURT R. (US)；勞利 柯根 B ROWLEY, KEAGAN B. (US)；伍德洛夫 伊芙琳 S WOODRUFF, EVELYN S. (US)；唐 約翰 S DUNN, JOHN S. (US)；麥特 克里斯多夫 J MYATT, CHRISTOPHER (US)；紐華蘭德 丹尼爾 T NIEUWLANDT, DANIEL T. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：49 共 134 頁

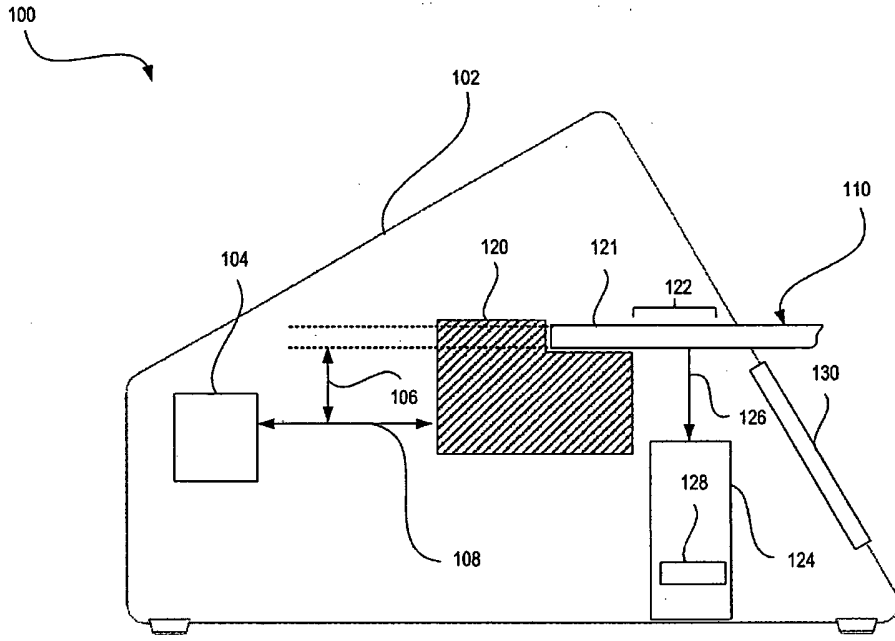
(54)名稱

用於在一次分析中偵測多個分子之系統及方法

SYSTEM AND METHOD FOR DETECTING MULTIPLE MOLECULES IN ONE ASSAY

(57)摘要

本發明闡述一種使用少量血液、血清或血漿遞送一組血清學分析結果之快速診斷系統。該系統包括一一次性匣及基於平面波導成像技術之一讀取器儀器。該匣在一流體通道中併入有重組抗原及抗體對照之一微陣列，從而提供一單個樣品之多個並行螢光分析結果。



- 100：讀取器儀器
- 102：外殼
- 104：雷射照射模組
- 106：雙箭頭
- 108：雙箭頭
- 110：匣
- 120：折射體積
- 121：平面波導
- 122：分析區
- 124：成像系統
- 126：光信號
- 128：感測器
- 130：使用者介面



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217783 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100133286

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl. : **G01N33/50 (2006.01)**

**G01N33/52 (2006.01)**

(30)優先權：2010/09/15	美國	61/383,150
2010/10/11	美國	61/391,909
2010/10/11	美國	61/391,911
2011/02/02	美國	61/438,864
2011/03/29	美國	61/468,650
2011/03/29	美國	61/468,659
2011/03/31	美國	61/469,954
2011/07/07	美國	61/505,421

(71)申請人：MB I O 診療公司 (美國) MBIO DIAGNOSTICS, INC. (US)  
美國

(72)發明人：羅奇海德 麥可 J LOCHHEAD, MICHAEL J. (US)；艾維斯 傑佛瑞 IVES, JEFFREY (US)；托杜洛夫 凱薩琳 TODOROF, KATHRYN (US)；格瑞夫 察爾斯 GREEF, CHARLES (US)；狄蘭尼 瑪麗 J DELANEY, MARIE J. (DK)；莫爾 凱文 D MOLL, KEVIN D. (US)；威格爾 卡夫 R VOGEL, KURT R. (US)；勞利 柯根 B ROWLEY, KEAGAN B. (US)；伍德洛夫 伊芙琳 S WOODRUFF, EVELYN S. (US)；唐 約翰 S DUNN, JOHN S. (US)；麥特 克里斯多夫 J MYATT, CHRISTOPHER (US)；紐華蘭德 丹尼爾 T NIEUWLANDT, DANIEL T. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：49 共 134 頁

(54)名稱

用於在一次分析中偵測多個分子之系統及方法

SYSTEM AND METHOD FOR DETECTING MULTIPLE MOLECULES IN ONE ASSAY

(57)摘要

本發明闡述一種使用少量血液、血清或血漿遞送一組血清學分析結果之快速診斷系統。該系統包括一一次性匣及基於平面波導成像技術之一讀取器儀器。該匣在一流體通道中併入有重組抗原及抗體對照之一微陣列，從而提供一單個樣品之多個並行螢光分析結果。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於疾病之診斷。更特定而言，本發明係關於用於快速偵測多個疾病標記之某一系統之製造及使用。本發明揭示一種用於偵測分析物(包括經識別用於免疫診斷法應用之分析物)之系統。該系統包括：一匣，其含有一光波導；及一讀取器儀器，其含有一成像系統及一光源用於自一含有分析物之匣讀取光信號。

本申請案主張於2010年9月15日提出申請之序列號為61/383,150、2010年10月11日提出申請之序列號為61/391,909、2011年2月2日提出申請之序列號為61/438,864、2011年3月29日提出申請之序列號為61/468,650、2011年3月29日提出申請之序列號為61/468,659、2011年3月31日提出申請之序列號為61/469,954及2011年7月7日提出申請之序列號為61/505,421之美國臨時專利申請案之優先權之權利，所有前述申請案皆以引用方式併入本文中。

### 政府利益

本發明係在政府支援下在國家衛生研究院所授予之授予號AI0068543下作出。政府具有本發明之某些權利。

### 【先前技術】

對一疾病之及早偵測通常對成功地控制及治療疾病係關鍵的。提供準確、高速且低成本之血液分析、感染診斷、病原體偵測、或其他生物或化學分析物偵測對衛生提供者

及危險回應隊仍係一重大挑戰。對於定點護理(「POC」)環境此挑戰尤其嚴重，在此等環境下極度或高度變化之環境條件係通常的，測試者可具有有限之培訓，且在測試者之間測試程序之執行可明顯不同。此變化對提供定量或半定量結果之測試尤其重要，而提供定量或半定量結果之測試可關鍵性地取決於標準化之樣品製備及讀出。

一相關情形係對諸如獲得性免疫缺陷綜合症(「AIDS」)之傳染性疾病之診斷，若未及早偵測出該感染，則其可快速在人群當中傳播。部分地由於AIDS患者之受損傷免疫系統，其通常對若干共感染更易受傷害，此佔了與致病率及死亡率相關之人免疫缺陷病毒(「HIV」)之一大部分。在研發大量HIV篩查及診斷技術上已投入了大量時間及資源。然而，仍存在對如何快速識別HIV感染及各種共感染之一次次挑戰。針對多個共感染之現有診斷通常需要使用若干不同血清診斷工具，此致使對於一POC背景而言該等測試過於昂貴及複雜。此問題在其中資源有限且HIV流行程度高之國家嚴重化。

作為一實例，在定點護理處同時診斷HIV及機會性感染之能力應導致更有效之治療決策及經改良之護理聯接。使用臨床樣品收集之一組合針對一多重HIV-1/梅毒/丙型肝炎病毒(「HCV」)分析來演示系統效用。所揭示之系統提供定量讀出之能力亦可引起在各種護理提供者、商業賣主、政府實體與非營利性組織當中更有效之資料共用。

針對AIDS及其共感染之多分析物測試對於對HIV-1感染

及其共同共病原體之個別化管理之研發係重要的。在HIV診斷時，標準護理可包括諸如HCV、乙型肝炎病毒(「HBV」)、弓形體(「*T. gondii*」)、蒼白密螺旋體(「*T. pallidum*」，梅毒之致病微生物)及細胞巨化病毒(「CMV」)之共同共感染之判定。共感染資訊可用於治療(如在蒼白密螺旋體之情形中)、接種(如在HBV之情形中)及預防(在*T. gondii*之情形中)。此處所闡述之多重系統具有在一單個分析中提供偵測多個病原體之臨界測試之一組合之潛力。

所增加之抗逆轉錄病毒治療之利用在資源有限背景中且尤其在撒哈拉以南的非洲已對源於AIDS之致病率及死亡率具有一重大影響。截至2009年結束時，中低收入國家中超過5百萬現存的人接受了抗逆轉錄病毒治療。根據大多數估計，即使在修改治療建議以便以較高CD4細胞數鼓勵抗逆轉錄病毒治療之開始之前，同時代之抗逆轉錄病毒治療亦僅達到彼等需要治療之30%至40%。很可能，在需要抗逆轉錄病毒治療之人之數目與可用於治療其之資源之間將繼續存在一實質差距。為最大化來自可用資源之益處，本質上儘量有效地將抗逆轉錄病毒治療遞送至最可能受益者。提供關於臨界共感染之快速且準確資訊之一多重平臺可幫助區分誰應立即治療之優先次序且亦可提供關於抗逆轉錄病毒藥物選擇之指導。

除基於經改良之共感染資訊之抗病毒治療決策外，同時偵測同一樣品中之多個病原體之標記之能力提供診斷優

點。吾人習知 HIV 感染使 HCV 血清診斷複雜化。一 HIV/HCV 共感染測試可幫助識別在初始篩查時太困難以致無法表徵之感染。

廣泛用於主要定性測試(亦即，識別一分析物是否存在於某一臨限值下)中之一溶液通常稱作一快速診斷測試(「RDT」)。雖然一RDT可提供較低之每一測試成本、簡單之操作及需要使用最少量的或不需要使用儀器之優點，但亦存在明顯限制。RDT通常經組態以僅針對一單個分析物進行測試，因而需要多個裝置來支援共感染測試，此自測試成本、人員培訓及結果管理角度可為花費過高的。諸多RDT係基於色析或側向流動技術，在色析或側向流動技術中將全血或經處理之血液或其他樣品(諸如尿)引入至含有一免疫回應分析物偵測器之一吸收劑測試條中。若該分析物存在，則在測試條之一部分中之一視覺可辨之色彩改變可指示該分析物之存在，且在某些條件中，使用者對色彩改變之觀察或對色彩改變之自動觀察可提供對分析物濃度之一半定量推斷。然而，此等RDT因目檢及一窄讀取時間窗而受對結果判讀之主觀性質限制，此兩者針對結果準確性需要嚴格之人員培訓及品質保證。雖然不需要讀出儀器之RDT可呈現成本及簡單性之優點，但其亦呈現缺點，包括缺少與電子病歷或實驗室資訊管理系統之一鏈接、無自動化品質控制、無未經培訓之使用者鎖定及無到期批次拒絕。

RDT在最近十年中對世界範圍之傳染性疾病篩查程式具

有一巨大影響，且係HIV篩查成就之支柱。全球衛生領域中之某些人反對在一定點護理背景中之任何形式之儀器化測試。反對儀器使用之論點關鍵主要在於儀器採購成本及維護要求，而此等在視覺讀取測試中並不係一因素。然而，雖然RDT提供低成本、簡單操作及無需使用儀器之優點，但RDT亦具有明顯限制。舉例而言，大多數RDT需要廣泛之人員培訓且無鏈接至電子病歷之能力。在不同RDT方案之間切換之細微差別對護理提供者而言亦係一挑戰。

雖然更複雜之分析物偵測系統係可供使用的，但其可係龐大的、昂貴的且需要廣泛培訓來進行校準、操作及保養。舉例而言，雖然已揭示使用微流體之POC分析物測試機器，但諸多此種機器具有大量移動部件及複雜結構(包括微型幫浦或壓力源)，需要昂貴且不同之樣品製備及校準或具有低生產量。另外，此種系統可需要多個感測器、雷射或高度熟練之技術操作員，所有此等皆大大增加分析物偵測系統之操作成本。

### 【實施方式】

該等目前手段藉由提供解決該領域中之諸多問題之一簡單診斷系統而推進該技術。該系統能夠使用包括但不限於全血、血清或血漿之少量樣品來快速遞送一組血清學分析結果。

在一項實施例中，該系統可含有諸如一匣之一裝置及能夠自該匣讀取且處理自該匣獲得之資料之一讀取器儀器。在另一實施例中，所揭示裝置及系統可使用一單個樣品自



多個螢光分析產生結果。該裝置(例如，匣)可含有一或多個捕獲分子，諸如抗原或抗體。該裝置可進一步含有一流體通道以達成樣品與捕獲分子之間的流動及接觸。在將一樣品載入至該裝置上之後，該樣品中之該(等)分析物可與該等捕獲分子接觸。可將結合至該(等)分析物之偵測分子添加至該裝置以產生信號，藉由讀取器儀器偵測及/或量化該等信號。在一個態樣中，該樣品可係來自一人、一動物或自環境或自一工業過程以其他方式獲得之一流體樣品。在另一態樣中，可採用本文中所示之系統及方法以使用來自一人或一動物之一滴血液、血清或血漿樣品快速遞送一組血清學分析結果。出於本發明之目的，一蛋白質可係天然的、合成的或重組的。出於本發明之目的，適合之樣品可係全血、血清或血漿。

本文中亦揭示用於分析具有一或多個分析物之一樣品之一方法，該方法可包括：(a)如本文中所闡述將該樣品或其一部分添加至該裝置；(b)使該樣品能與在第一表面上之複數個捕獲分子一起培養；(c)將一偵測試劑(諸如一抗體)添加至該裝置，其中已用一能激發標籤標注該偵測試劑；及(d)使該偵測試劑能與該第一表面一起培養。在另一態樣中，該方法可進一步包括(e)自一光源提供光以照射該裝置之折射體積，其中該光藉由該折射體積而耦合至該平面波導。在另一態樣中，該方法可進一步包括(f)偵測該能激發標籤所發射之光信號。該偵測試劑可係(舉例而言)一抗人IgG抗體或一抗人IgM抗體。所揭示裝置之一有利特徵係每

一分析僅需要少量樣品。舉例而言，約30微升或少量血液樣品就足以確保樣品與該裝置之所有反應位點之間的全面接觸。

在另一實施例中，揭示用於分析具有一或多個分析物之一樣品之一方法，其中該方法可包括如下步驟：(a)將該樣品或其一部分添加至一偵測試劑且使該偵測試劑能結合至目標分析物(若存在)；然後(b)使該樣品-偵測試劑混合物能與第一表面上之複數個捕獲分子一起培養。視情況，(c)可使用施加一洗滌劑以自該第一表面移除未結合之材料。在另一態樣中，該方法可進一步包括(d)自一光源提供光以照射該裝置之折射體積，其中該光經由該折射體積耦合至平面波導。在另一態樣中，該方法可進一步包括(e)偵測該能激發標籤所發射之光信號。該偵測試劑可係(舉例而言)一經螢光標注之重組抗原、肽、蛋白質、抗體或適體。

在另一實施例中，揭示用於分析具有一或多個分析物之一樣品之一裝置。該裝置可呈現一滑面之形式、一匣或其他形式之固體支撐。該裝置可含有一平面波導及一折射體積。可將該平面波導及該折射體積整合成一件，其中該折射體積經組態用於將一光源提供之光光學地耦合至該平面波導中。在一實施例中，該折射體積包括一透鏡。該平面波導可由係光學透明且另外展現低自發螢光之一塑膠材料製成。此種光學透明塑膠材料之實例包括但不限於：環狀烴基聚合物、環狀烴基共聚物、聚烯烴、聚苯乙烯、丙烯酸樹脂、聚甲基丙烯酸甲脂、聚碳酸酯及其組合。

在另一態樣中，該平面波導可具有至少兩個表面：一第一表面及一第二表面，其中該第二表面與該第一表面對置。可將該複數個捕獲分子固相化至該平面波導之第一表面。該裝置可具有用於將樣品添加至該裝置上之一入口埠及用於放出該樣品之一出口埠。該裝置及該平面波導可經組態以使得在透過該入口埠將該樣品裝載至該裝置上之後，該第一表面與該樣品接觸。

在另一實施例中，該裝置具有一通道，以使樣品能流入其中且與反應位點及對照位點接觸。該裝置可進一步含有一組態，用於使樣品能與所有反應位點及對照位點接觸。

在另一態樣中，可修改該第一表面之至少一部分以改良捕獲分子至第一表面之附接。在另一態樣中，該修改可提供用於將捕獲分子共價附接至該第一表面之手段；實例性附接化學品包括但不限於：有機矽烷或提供環氧基、醛基、胺基、硫醇基、硫醇反應基之聚合物成分或琥珀醯亞胺酯。在另一態樣中，該修改可提供用於藉由疏水相互作用來固相化捕獲分子之一手段；實例性附接化學品包括與長鏈烴之自組合單層。在另一態樣中，該修改可提供用於藉由離子相互作用而固相化捕獲分子之手段；實例性附接化學品包括聚陽離子聚合物，諸如多聚賴氨酸。在另一態樣中，該修改可提供用於藉由氫鍵結合或凡德瓦相互作用來固相化捕獲分子之手段。在另一態樣中，該修改可提供用於藉由配體結合相互作用來固相化捕獲分子之手段；一實例性配體結合系統係抗生物素蛋白-生物素。在另一態

樣中，該修改可提供用於藉由包括如下一或多個機制之一組合達成捕獲分子之改良之附接之手段：共價附接、疏水相互作用、離子相互作用、氫鍵結合、凡德瓦相互作用或配體結合機制。在另一態樣中，該修改幫助提供在該經修改第一表面上介於60度與75度之間的一水接觸角。可藉由使用若干不同製程執行對該第一表面之修改，諸如：電漿活化、化學氣相沈積、液相沈積或一活化化學品之表面聚合。可使用諸多不同化學品來修改平面波導之第一表面。此等化學品之實例包括但不限於：有機矽烷、烷氧矽烷、氯矽烷、烷基矽烷、環氧矽烷、縮水甘油氧基矽烷、醛矽烷、胺基矽烷或其一組合。具體而言，可將縮水甘油醚氧基丙基三乙氧基矽烷或縮水甘油丙基三甲氧基矽烷用作修改化學品。實例性聚合物表面修改包括基於聚乙二醇、丙烯酸酯聚合物、葡萄聚糖及其組合之修改。

本文中使用的術語「捕獲分子」來闡述可附接至第一表面用於執行一有用分析之各種分子中之任一種。捕獲分子可係一肽、一多肽、一蛋白質、一抗體、一抗原、一適體、一多糖、一糖分子、一碳水化合物、一脂質、一寡核苷酸、一多核苷酸、一合成分子、一無機分子、一有機分子及其組合。術語「多肽」、「肽」與「蛋白質」在本發明中可互換使用。術語「寡核苷酸」與「多核苷酸」在本發明亦可互換使用。出於本發明之目的，當提及一多肽或一多核苷酸分子時，意欲可使用全長分子或全長分子之一片段。此外，一多肽(抗原)或編碼此一多肽之DNA分子之任

何突變形式亦在本發明之範疇內，即使此或此等突變不存在於多肽(抗原)之任一表位內，或即使該或該等突變不實質上減小多肽(抗原)與對抗多肽或其一段之一特定抗體之間的結合親和力。除非在本發明中另有規定，否則一名詞之複數形式或單數形式可互換使用。捕獲分子亦可呈一分子混合物之形式。舉例而言，可將含有一分子混合物之一細胞裂解物製劑附接至第一表面。

在一項實施例中，平面波導之第一表面可含有至少一個反應位點(例如，點或條紋)，其中可藉由將一組合物印刷(亦即，打點或沈積)於該第一表面上來形成每一反應位點。在另一實施例中，平面波導之第一表面可具有兩個或兩個以上反應位點之一陣列(亦稱作一「微陣列」)。在另一態樣中，第一表面可含有具有四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個反應位點之一陣列。在又另一態樣中，第一表面可含有具有在兩個與三十個反應位點之間的一陣列。在又另一態樣中，第一表面可含有具有在兩個與五十個反應位點之間的一陣列。在又另一態樣中，第一表面可含有具有在兩個與三百個反應位點之間的一陣列。該陣列上之每一反應位點可藉由將一組合物印刷於該第一表面上形成。印刷於每一反應位點上之每一組合物可含有一或多個捕獲分子。通常，不同反應位點具有不同捕獲分子。然而，出於具有重複讀取之目的，多個反應位點可含有相同捕獲分子。

出於本發明之目的，所闡述方法及系統基於使用螢光信

號來量化存在於一樣品中之分析物之分析。然而，本文中所述之實施例適用於除基於螢光信號轉導之外的分析。另外，該方法及系統亦可與發冷光、磷光及基於光散射之信號轉導相容。在實例性實施例中，可將能激發標籤用作分析方案中之偵測試劑。實例性標籤包括但不限於螢光有機染料，諸如螢光素、若丹明及商業性導出物(諸如 Alexa 染料(生命技術)及 DyLight 產品)；螢光蛋白質，諸如 R-藻紅蛋白及商業性類似物(諸如 SureLight P3)；螢光矽系螯合物；螢光半導體奈米顆粒(例如，量子點)；磷光材料；及併入此等能激發標籤之微顆粒。出於本發明之目的，術語「螢光團」一般用於闡述以上所列之所有能激發標籤。

另外，波導之第一表面可包括一預形成之特徵以充當(舉例而言)一反應位點，諸如一分析物偵測位點、一陰性對照位點、一陽性對照位點或一參考位點。當存在兩個或兩個以上反應位點時，該陣列可經配置以使得該等反應位點以列及行之形式攤開在第一表面上，其中相鄰行之間的距離及相鄰列之間的距離在該陣列內相對恆定。

應認識到，每一裝置可具有一或多個陣列，且某些反應位點可放置於與除該陣列之外的陣列相同之表面上。舉例而言，出於定位目的，可將某些參考位點或基準特徵放置於正常陣列配置之外。在另一態樣中，平面波導之第一表面可亦含有一參考位點，用於校準自光源提供至平面波導中之光之強度或均勻性。該參考位點可含有固相化於第一表面之一部分上之一能激發分子且可接近該陣列定位或係

該陣列之一部分。在另一態樣中，參考位點可在一分析之執行期間形成。舉例而言，在將經螢光標注之抗人IgG用作偵測試劑之一分析中，印刷於第一表面上之一人IgG點可充當參考位點。

在本發明之另一實施例中，波導之第一表面上之陣列含有一或多個陰性對照位點，其中此等陰性對照位點中之至少一者係藉由將不含有可偵測地結合至該樣品中之任一分析物之任一分子之一組合物印刷於該第一表面上來形成。在一個態樣中，可將僅含有緩衝劑或溶劑之一組合物印刷至第一表面上以形成一陰性對照位點。在另一態樣中，一陰性對照位點可含有已知不與樣品中之相關分析物相互作用之一分子。舉例而言，為偵測一人血液樣品中對抗HIV之抗體，可將不含有已知直接或間接地與人抗-HIV抗體相互作用之任何分子之一組合物印刷至該第一表面上以形成陰性對照位點中之一者。注意，用於陰性對照位點之組合物亦應不含有與偵測試劑相互作用之分子。在一實例中，該等陰性對照位點中之至少一者位於最靠近於該入口埠的陣列之一近端處。

在本發明之另一實施例中，波導之第一表面上之陣列含有一或多個陽性對照位點，其中此等陽性對照位點中之至少一者係藉由將含有可偵測地結合至該樣品中之一或多個分析物之一分子之一組合物印刷於該第一表面上來形成。在一個態樣中，用於陽性對照位點之組合物含有穩定地結合至該樣品中之一或多個分析物之一分子。在另一態樣

中，用於陽性對照位點之組合物含有結合至偵測試劑之一分子。在另一態樣中，該等陽性對照位點中之至少一者含有對抗人免疫球蛋白之一抗體。在又另一態樣中，該等陽性對照位點中之至少一者含有一人免疫球蛋白。在又另一態樣中，該等陽性對照位點中之至少一者含有以一能激發標籤標注之一蛋白質。在一實施例中，該等陽性對照位點中之至少一者位於距入口埠最遠的陣列之一遠端處。

在另一實施例中，該陣列可具有兩個或兩個以上反應位點，且該等反應位點中之某些可出於複製讀取目的而含有選自複數個捕獲分子之相同分子。在一個態樣中，該等反應位點中之每一者可含有選自該複數個捕獲分子之一不同捕獲分子。

在另一實施例中，該複數個捕獲分子係複數個抗原，其中該等抗原係肽、多肽或蛋白質。在一個態樣中，不同反應位點上之不同分子中之每一者可結合不同疾病之不同標記特性。因此，存在或不存在來自每一反應位點之信號可指示該樣品針對該特定疾病是否為陽性。舉例而言，一個反應位點可載有結合至抗HIV抗體之一HIV抗原，而另一反應位點可載有結合至抗HCV抗體之一HCV抗原。來自此兩個反應位點之信號可指示該樣品是否分別含有對抗HIV及HCV之抗體。

另一選擇係，由於一種疾病、病原體或其他指示可具有多於一個標記，因而不同反應位點可載有結合至同一疾病、病原體或指示之此等不同標記特性之捕獲分子。舉例



而言，糖蛋白 41(「gp41」)p24、gp31、gp160及gp36(針對 HIV-2)係通常用於 HIV-1/2 抗體分析中之抗原。陣列反應位點可個別地載有抗原，例如，一個位點載有 gp41，另一位點載有 gp120 等。另一選擇係，一反應位點可含有抗原之一組合，諸如一個位點載有 gp41 及 gp160 兩者。來自反應位點之信號可經偵測及處理以指示該樣品是否含有抗 HIV 抗體。反應位點信號可進一步經處理以界定針對 HIV 感染之整體反應狀態。

在另一實施例中，可在分析系統內界定反應位點分析演算法以界定樣品狀態。舉例而言，若若干反應位點中之任一者產生一信號，則可使用一分析演算法針對一給定疾病、病原體或指示提供「反應的」或「陽性的」之一判定。另一選擇係，該分析演算法可針對一給定疾病、病原體或指示使用多個反應位點上之信號之某一組合來提供「反應的」或「陽性的」之一判定。

在一個態樣中，可將來自每一反應位點之信號視為二元值，諸如關於所量測信號之一預界定截斷值之正或負。在另一態樣中，可按一定量信號值量測來自每一反應位點之信號。

在另一實施例中，可在與讀取器儀器相關聯之韌體或軟體中預界定用於判定一特定疾病、病原體或指示之樣品狀態之分析演算法。在另一實施例中，該分析演算法可係可根據一給定分析裝置(例如，匣)上所載有之資訊而組態的。舉例而言，一匣可載有界定欲針對彼給定匣使用之特

定分析演算法之資訊(例如，黏貼至該匣之一條形碼)。在另一實施例中，一給定匣可載有用於選擇已預裝載至讀取器儀器軟體上之一特定分析演算法之一碼。

在另一實施例中，該分析演算法可係基於已藉由在該反應位點陣列上實施多個已知樣品而界定之一反應性標注或圖案。舉例而言，可將已知樣品之一統計性有效收集視為用於界定一分析演算法之一「訓練集」。

在另一實施例中，所揭示系統可用於藉由至少一個微生物(例如，病毒、細菌、真菌、寄生蟲等)來偵測感染，其中該微生物係選自由AIDS、梅毒、肝炎、肺結核及其組合組成之群組之至少一種疾病之致病因子。在一個態樣中，可將來自同一微生物之兩個以上抗原固相化至波導之第一表面以形成兩個或兩個以上反應位點。該固相化抗原可結合至動物宿主或人宿主所產生之對抗同一抗原之抗體。因此，來自該兩個或兩個以上反應位點之信號可藉由該一個微生物來指示傳感染之存在或不存在。在另一態樣中，可將來自不同微生物之兩個以上抗原固相化至波導之第一表面以形成兩個或兩個以上反應位點。來自該兩個或兩個以上反應位點之信號可藉由該等不同微生物來指示感染之存在或不存在。

在另一實施例中，該第一表面可含有兩個或兩個以上反應位點，且該等反應位點中之至少一者可含有一固相化抗原，而該等反應位點中之至少另一者可含有固相化抗體。該抗原與該樣品中之分析物之間的可偵測相互作用之存在

或不<sup>存</sup>在可指示該樣品是否含有對抗此抗原之一抗體之可偵測量。同時，該抗體與該樣品中之分析物之間的可偵測相互作用之存在或不<sup>存</sup>在可指示該樣品是否含有可結合該固相化抗體之一抗原之可偵測量。在同一陣列中抗原與抗體之組合可提供改良之準確度水準及信賴水準之一分析。舉例而言，在HIV-1/2篩查分析中量測抗體反應及存在或不<sup>存</sup>在病毒抗原(諸如p24抗原)兩者可係有益的。抗體反應可用於識別已血清轉化為HIV感染之個體。病毒抗原偵測可用於識別處於HIV感染之血清轉化之前「窗口期」(亦稱作急性感染期)中之個體。

在另一實施例中，該陣列可具有兩個或兩個以上反應位點，且該兩個或兩個以上反應位點中之每一者含有選自由如下組成之群組之一不同捕獲分子：HIV-1之gp41、p24、gp120及gp160抗原；HIV-2之gp36、gp120及p24抗原；對抗HIV之p24之抗體；蒼白密螺旋體之p17、p47、p15及TnpA；HCV及其片段之核心抗原、NS3、NS4及NS5；對抗肝炎B表面抗原(「HBsAg」)之抗體；HBV之核心抗原及表面抗原；人皰疹病毒8(「HHV-8」)之抗原；及其組合。

在另一實施例中，第一表面上之陣列含有一第一反應位點及一第二反應位點，其中該第一反應位點含有HIV-1之gp41抗原，而該第二反應位點含有HIV-1之p24抗原。在另一實施例中，該陣列進一步含有一第三反應位點及一第四反應位點，其中該第三反應位點含有蒼白密螺旋體之p47，且該第四反應位點含有白密螺旋體之P17。在又另一

實施例中，該陣列進一步含有一第五反應位點及一第六反應位點，其中該第五反應位點含有HCV核心抗原，且該第六反應位點含有選自由如下組成之群組之一HCV抗原：HCV NS3、HCV NS4、HCV NS5及其組合。在另一實施例中，該陣列可含有至少五個反應位點，其中每一反應位點含有選自由如下組成之群組之一不同捕獲分子：HIV-1之p41抗原、HIV-1之p24抗原、蒼白密螺旋體之p17、蒼白密螺旋體之p47、HCV核心抗原及其組合。

作為視覺讀取RDT之一替代，可考量經設計以插入至提供定量、半定量或全定量結果之一讀取器儀器中之一一次性匣。此一匣可具有一經界定之通道體積，一樣品流體可流動穿經該通道體積，且在某些實施例中，可藉由匣中之反應之螢光性質之改變判定分析物之存在。該匣可進一步經組態以支援識別能夠在與螢光分析物位點之視域相同之視域中被讀取之指示。讀取器儀器之景深可係使得可同時讀取螢光位點及識別指示(例如，條形碼或字母數字符號)之景深。

在圖1及圖2中示意性地圖解說明用於分析物偵測之一讀取器儀器100。在圖1中示意性地圖解說明將一匣110插入至讀取器儀器100中，如一箭頭101所指示。在2010年10月11日提出申請之標題為「Fluidic Assay Cartridge with Controlled Passive Flow」序號為61/391,911之美國專利申請案以及頒給Herron等人之標題為「Apparatus and Methods for Multi-Analyte Homogeneous Fluoroimmunoassays」之美國專

利第5,677,196號中論述適合匣實施例，其內容皆以引用方式併入本文中。讀取器儀器100可包括(舉例而言)一外殼102、一螢光屏132及用於接納匣110之一孔口150。

讀取器儀器100可用於在各種背景中快速偵測分析物或對分析物定量，該等背景包括但不限於：小醫院中之內科門診、集中實驗室設施、公共衛生實驗室、偏遠背景及低資源背景及在美國及國際間之行動監視單元。讀取器儀器100可係用於迅速且準確地識別一匣110所載有之一樣品中之目標分析物之一快速分析物偵測系統之一組件。該樣品可係潛在地含有一分析物之一生物之或環境遞送之流體、痰、眼淚、尿、動物或人之血液、血清、血漿或任一其他樣品，該樣品在放置於匣110之前或之後經適合處理。亦即，該樣品可係來自一人、一動物之一流體樣品或以其他方式自環境或自一工業過程獲得。雖然展示為一獨立單元，但在某些實施例中，該讀取器儀器可與其他實驗室或處理設備整合，該實驗室或處理設備包括用於自動樣品製備、樣品儲存或保持、或額外實驗室測試之模組。

如在圖2中可見，讀取器儀器100可由含有一經剛性安裝之雷射照射模組104之外殼102形成。雷射照射模組104可視情況自匣110垂直地(如一雙箭頭106所指示)或縱向地(如一雙箭頭108所指示)偏移。匣110包括與一平面波導121耦合之一折射體積120。視情況，折射體積120與平面波導121可作為一單個單元由一種材料整體形成，諸如在2009年3月2日提出申請且標題為「Waveguide with Integrated

Lens」、序號為61/156,586之美國臨時專利申請案及2009年11月12日提出申請且標題亦為「Waveguide with Integrated Lens」、序號為12/617,535之美國專利申請案中所揭示，此兩個申請案以全文引用之方式併入本文中。雷射照射模組104可包括透鏡、折射或反射元件、空間或強度圖案化元件及/或調節及重新引導自雷射照射模組104發射之光之光束擴散器或均勻器。在某些實施例中，雷射照射模組可包括減少斑點且改良讀取器儀器成像效能之一旋轉光束均勻器元件，如在2010年9月15日提出申請且標題為「Uniform Illumination of a Region by Laser Light Guided in a Planar Waveguide Using a Rotating Diffuser in a Target Imaging System」、序號為61/383,150之美國專利申請案中所論述，其揭示內容以引用方式併入本文中。在其他實施例中，可省略光束均勻器元件，或替代地使用減少斑點但無需光學元件之大尺度地旋轉、擺動或隨機運動的壓電、聲學或其他時間及/或空間上變化之光學元件。

在該所圖解說明之實施例中，平面波導121能夠將雷射光直接傳輸至或藉由全內反射將雷射光傳輸至一分析區122。在一項實施例中，匣110在一通道中併入蛋白質(諸如重組抗原及抗體對照)之一微陣列且能夠自一單個樣品提供多個並行螢光分析結果。匣110可包括視情況具有一輸入埠及一輸出埠之一通道，且可形成為一單件或協作以界定該通道之若干單獨件。匣110可視情況包括多個並行通道。舉例而言，可使用同一匣上之多個通道對多個樣品

實施同一分析之重複，從而提供增加之生產量。另一選擇係，可使用同一匣上之多個通道對同一樣品實施不同分析。

讀取器儀器 100 可經組態以使得當將一匣完全插入、部分插入或完全未插入外殼 102 中之一孔口或槽中時，保護一使用者免曝露於雷射照射模組 104 所發射之任何潛在有害光下。讀取器儀器 100 可包括一互鎖開關，該互鎖開關在當未將匣插入或僅將匣部分插入時使發光電路電脫離。讀取器儀器 100 可配備有一不透光門，該門在自致動器完全拔出匣時自動關閉，從而提供一光密外罩。併入至讀取器儀器 100 或匣 110 中之額外折流板及擋光元件可進一步最小化在插入匣時發射至外殼 102 外部之雜散光功率之量。

一成像系統 124 用於捕獲自分析區 122 發射之光信號 126 之影像。一感測器 128 (諸如二維感測器電荷耦合裝置 (「CCD」) 或互補式金屬氧化物半導體 (「CMOS」) 感測器以及任何成像光學組件可相對於雷射照射模組 104 且相對於外殼 102 剛性地安裝。成像系統 124 亦可包括具有足以使整個分析區同時成像之視域及景深之一或多個成像光學器件，諸如透鏡、折射或反射元件、相位修改元件及空間或強度圖案化元件。另一選擇係，可使用一變焦透鏡以使得能夠具有對各個區之可調整聚焦。在某些實施例中，如在圖 2 中所展示，成像系統 124 可係以其光軸垂直於平面波導 121 之平面定向。此外，成像系統 124 可經組態以使得影像分析區 122 穿經平面波導 121。如稍後所闡述，在某些實施

例中，視域可更大於偵測區 122，從而允許捕獲基準標記、匣追蹤資訊或其他期望之匣識別指示(例如，條形碼)。

在該所圖解說明之實施例中，平面波導 121 能夠將雷射光直接傳輸至或藉由全內反射將雷射光傳輸至一偵測區 122。在一項實施例中，匣 110 在一流體通道中併入生物標記(諸如經印刷之蛋白質(例如、天然的、純化的或重組的抗原、抗體及/或對照)之一微陣列且能夠自一單個樣品提供多個並行螢光分析結果。匣 110 可包括視情況具有一輸入埠及一輸出埠之一流體通道，且可形成為一單件或協作以界定通道之若干單獨件。

對於可攜式或半可攜式操作，一輕質、小尺寸且低材料成本之一次性匣係有用的。下文闡述可與一讀取器儀器(諸如在 2011 年 3 月 29 日提出申請之標題為「Improved Cartridge Reader」之序號為 61/468,659 之同在申請中之美國專利申請案中所闡述之讀取器儀器，該申請案之內容以全文引用之方式併入本文中)連合使用的此一可攜式匣之一項實施例之各種態樣。本發明亦涵蓋一較小或較大匣或具有其他設計元件之匣。

在圖 3 中以透視圖、在圖 4 中以俯視圖、在圖 5 中以橫向側視圖且在圖 6 中以仰視圖圖解說明一匣 300。如在圖 3 至圖 5 中可見，一匣 300 包括與一匹配之下部件 312 呈扣入配合、壓入配合、焊接、膠合或其他附接之一上部件 310。分別在上部件 310 及下部件 312 中之帶紋理槽 314 改良手握



之容易性。匣300可由可經色彩編碼或經用追蹤指示予以標記之一低成本可模製塑膠形成。在某些實施例中，可將具有字母數字標號、一維或二維條形碼或其他追蹤指示之黏性條帶黏貼至匣300。上部件310可進一步經組態以提供一入口埠328。如在圖6中所見，下部件312中之一窗320允許經由其之成像存取。

將圖7中所展示之具有一組成透鏡323之一波導322固持於匣300內。如在圖8及圖9中可見，使用雷射焊接、化學或黏性附接或其他適合之流體密封配合配置將具有一樣品入口埠328、軌道350及一輸出埠352之一流動板324與波導322配合以形成一總成360。總成360可位於匣300內且可進一步併入一棉芯墊326用於廢物保持，如在圖10及圖11之俯視及仰視分解透視圖中所見。波導322之一平面表面與流動板324中之一槽370協作以界定用於於其中接納樣品之一空流體通道。較佳地，使用與上部件310及下部件312分離製作之波導322可達成較其中將波導與周邊件(例如，蛤殼或等效保護性元件)製作在一起之實施例減小之總成本及/或增加之設計靈活性。

圖10展示匣300之組件之一分解透視圖，其自該圖之頂部包括上部件310、棉芯墊326、流動板324、波導322及下部件312。圖11係匣300之組件之另一分解透視圖，此次如所見，其中下部件312在該圖頂部處，此處所展示之匣300之組件用以圖解說明該等組件下側上之特徵，諸如平面波導322下側上之組成透鏡323及流動板324下側上之一槽

370。當槽370緊靠平面波導322定位時，其界定一空流體通道，樣品可自入口埠328引入於其中且穿經該流體通道流至出口埠352。

該等組件包括各種各樣之特徵，諸如凹口及突出部以幫助該等組件彼此相對對準。可自圖10及圖11中所展示之此等對準特徵修改該等對準特徵，而仍在本發明之精神內。

在某些實施例中，可在當將模製組件結合在一起時形成在匣中具有入口埠及出口埠之流體通道。實例性結合方法包括但不限於雷射焊接、超聲波焊接、溶劑結合、其他化學結合方法或黏性結合。在另一實施例中，該流體通道可在當一經適合切割之黏性墊接合兩個匣組件時形成，如在圖10及圖11中所展示。所形成之流體通道之大小舉例而言可由在該墊中所製作的用於樣品保持之一開孔之寬度以及墊本身之厚度來部分地判定。

可藉由簡化匣構造來改良一匣之有用性及成本有效性。在某些實施例中，可藉由熱熔融、黏性附接、焊接或以其他方式將一平面波導與使一樣品能經由一入口流入一通道中之一密封通道界定件連接來建構該匣。

在某些實施例中，可藉由直接印刷至平面上或藉由印刷有識別資訊之一黏附物或類似物之附接來用識別指示(諸如匣參數、匣類型、印刷幾何形狀及佈局、印刷批次、序號及到期日期)標記該匣。如此做標記達成基於(舉例而言)一維或二維條形碼、RFID讀取器或其他可用追蹤技術之準確匣識別及追蹤。在其他實施例中，可涵蓋黏貼有RFID之

匣或其他追蹤技術。

在某些實施例中，該匣可包括用於接受樣品特定識別資訊之一位置。在另一實施例中，該匣可具有用於接受手寫識別資訊之一區。在另一實施例中，該匣可具有用於施加一簽條之一區，該簽條包括用於識別正在彼匣上被處理之樣品之條形碼或其他樣品特定簽條。

為進一步改良可用性，可進一步將該匣封入一手握殼中。該手握殼可係(舉例而言)由扣入配合在一起之蛤殼元件構成之一低成本塑膠蛤殼。該蛤殼可係遮擋來自匣之光之有害傳輸之一不透明、低成本塑膠。在某些實施例中，該蛤殼可係經色彩編碼或經圖案編碼以區分徵候及/或分析物測試類型。

此處所提供之系統提供優於現有技術之若干潛在技術優點。最重要地係在一實施例中以一成本有效方式在定點護理處對全血樣品執行定量多重免疫分析之能力。雖然某些RDT不提供一定程度之多重化(參見，舉例而言在ChemBio公司研發之五頻帶雙路徑平臺HIV-1/2測試)，但本文中所揭示之系統可易於經組態以同時量測45種或多於45種不同標記。此處所闡述之系統亦可提供在一單個方案中之多個RDT、具有自動品質控制特徵之一次性匣之優點。此外，該系統容許與實驗室分析器或酶免疫分析(「EIA」)更類似之定量輸出

再次參考圖2，在一項實施例中，匣110支援一多重螢光生物分析，該生物分析包括固相化於形成匣110之一部分

之一波導接觸表面(例如，分析區122)上之一經印刷生物標記陣列。通常，在插入至讀取器儀器100中之前，根據一分析方案將樣品及其他分析試劑添加至匣110。在可能花費數分鐘或甚至數個小時之處理之後，然後將經處理之匣插入至讀取器儀器100中，讀取器儀器100以介於自數毫秒至數秒鐘之一或多個不同曝光時間照射該波導。在幾秒鐘或幾分鐘之內光學收集自該等生物標記陣列發射之螢光且予以成像及分析。一嵌入式或外部微處理器可分析該所記錄影像。

較佳地，分離較慢匣處理步驟與較快讀取器儀器成像步驟來達成一高系統生產量，乃因可由一或多個技術員在數個批次或並行處理程序中準備幾十個至幾百個匣，且當準備完畢時，可由操作一個讀取器儀器100之一個技術員相對快速地讀取該等匣。

可藉由一使用者介面130控制讀取器儀器100之整體操作，使用者介面130可包括一觸控螢幕、條形碼讀取器、至具有其自己之介面(未展示)之一單獨電腦之可操作連接、及/或習用按鈕、雙態觸變器、開關、鍵盤、語音/音訊控制件或其他人-機介面。在診斷應用中，可根據被測試匣特定之臨床分析方案用一樣品處理一匣。然後將該匣插入至該讀取器儀器中。可自動讀取匣參數(例如，類型、印刷幾何形狀及佈局、印刷批次、匣序號及到期日期)，乃因匣參數可係以一條形碼或其他資訊指示之形式編碼於匣上。可經由使用者介面130將樣品識別符輸入至

讀取器儀器 100 中。另一選擇係，可自動讀取樣品識別符。舉例而言，一使用者可用手將資訊寫在匣上或將諸如條形碼黏附物等識別符施加至匣，繼而由讀取器儀器使識別符成像或讀取識別符。在一實施例中，讀取器儀器可自動產生鏈接匣參數與樣品識別符資訊之一樣品記錄。在一量測時，在讀取器儀器中同時讀取匣及樣品識別符提供了優於依賴於人工鏈接此資訊之系統之品質保證優點。

在插入時，讀取器儀器可自動獲取並分析來自成像系統 124 及匣 110 之螢光影像。可分析經影像得出之資料以判斷一分析物之定性存在、分析物濃度之半定量或定量評估、或甚至感染/疾病診斷。分析結果可顯示於使用者介面 130 (諸如一前面板顯示器) 上、列印出來、儲存於記憶體中、或傳輸至一資訊管理系統用於以後回顧。

除操作簡單外，讀取器儀器 100 具有基於其設計之其他優點。一般而言，其較易於製造且維持具有很少移動部分或不具有移動部分之裝置。較佳地，讀取器儀器 100 可經建構而具有很少移動部分或不具有移動部分。雷射照射模組 104 及成像系統 124 可由在操作中彼此相對固定之不移動部分建構。藉由限制移動部分之數目亦改良了讀取器儀器 100 之衝擊或跌落效能，從而使讀取器儀器 100 更適合用於現場應用或可攜式應用。

在考量以下非限制性實例之後可更好地理解所闡述之讀取器儀器之各種其他態樣及替代實施例。試劑、化學品及其他材料係作為實例性成分或試劑呈現，且可鑒於前述論

述作出各種修改而仍在本發明之範疇內。

### 實例1-一可攜式讀取器儀器

對於可攜式或半可攜式操作，一輕質、小尺寸且空間有效讀取器儀器係有用的。以下段落闡述此一可攜式讀取器儀器之一項實施例之各種態樣。應理解，此係一非限制性實例，且涵蓋較小或較大獨立讀取器儀器以及整合為一較大樣品處理裝置之組件之讀取器儀器。在圖12及圖13中以透視圖在其外殼被部分地移除之情形下圖解說明一讀取器儀器1200，在圖14中以剖視圖圖解說明一讀取器儀器1200且關於在圖15至圖17中所見之所選組件圖解說明一讀取器儀器1200。

### 大小及外殼

在圖12中圖解說明此一可攜式讀取器儀器之一項實施例，為更好地圖解說明內部組件之佈局，圖12圖解說明其外殼1202被部分地移除之一讀取器儀器1200(類似於圖1之讀取器儀器100)。讀取器儀器1200適合臨床環境之操作需要及約束。該讀取器儀器可重小於10 kg，且其通常重1 kg至3 kg，從而使得其容易地可攜。該讀取器儀器可具有小於5000 cm<sup>3</sup>之體積，且通常具有僅2000 cm<sup>3</sup>至3000 cm<sup>3</sup>之一體積。該讀取器儀器佔用面積同樣小，小於500 cm<sup>2</sup>且通常僅為200 cm<sup>3</sup>至300 cm<sup>2</sup>。該讀取器儀器小得足以容易運輸且可堆疊於其他設備上。為幫助運輸，可形成一組成手柄1260，如在圖14中之剖視圖中所見。外殼1202之外部終飾可係由不銹鋼、保護性塗佈金屬、高耐久性塑膠或能

夠耐受商業可得溶液之常規清潔之其他適合材料建構，該等溶液包括但不限於臨床滅微生物劑（例如，Cavicide™）、70%異丙醇溶液或20%家用漂白劑溶液（亦即，2%次氯酸鈉）。

### 使用者介面

繼續參考圖12，將外殼1202之至少一部分轉變角度以能容易出入一匣插入門及觀看一使用者介面1230。如所展示，使用者介面可包括一平板觸控螢幕顯示器1232、一電力/重設按鈕1234及一聲音產生器（未展示）。一使用者可藉由經由由一門1252保護之一孔口1250插入一匣（諸如圖1之匣110或圖3至圖11之匣300）來將匣啣合至讀取器儀器1200中。雖然在圖12中門1252係展示為一彈簧加載式舌門，但其可替代地實施為一滑動門、一加料盤（人工或自動）、一人工舌門或當讀取器儀器1200不在使用中時用以保護孔口1250及/或當讀取器儀器1200內部之光源在操作中時用以防止光洩漏之任一其他適合機構。另外，雖然圖2及圖17展示在讀取器儀器操作期間匣部分地自讀取器儀器突出，但在某些應用中，可期望當在讀取器儀器內分析匣時，將匣完全封入讀取器儀器內。

一匣固持器總成1254實體地防止匣向後插入。匣固持器總成1254可包括諸如藉由可聽見之聲音、觸覺回饋、顯示信號或以上之某一組合向使用者指示一匣何時被完全插入之機械或電子組件。匣固持器總成1254及經插入之匣以不與觸控螢幕顯示器1232或使用者介面1230之任何其他前面

板組件之操作干擾之一方式定位於觸控螢幕顯示器1232上方。

一使用者可藉由使用觸控螢幕顯示器1232來與讀取器儀器1200互動。觸控螢幕顯示器1232可向使用者顯示分析結果，允許將樣品及使用者識別符輸入至讀取器儀器，且允許使用者藉由選擇呈現於顯示器上之選項來組態讀取器儀器之操作。該顯示器可進一步向使用者顯示狀態及故障資訊。該觸控螢幕可與不戴手套(裸手指)、戴單層手套、戴雙層手套、戴腓手套或戴醫用手套或戴可供一使用者使用的任一其他手保護物之一使用者相容。

在某些實施例中，顯示器大小(對角量測)係介於7 cm與11 cm之間。顯示器分析度可係景觀模式上之QVGA(240 x 320像素)或更大。顯示器可包括具有16至24個位元深度之RGB色彩。顯示器可係藉助發白光二極體(「LED」)、冷陰極螢光管照明之背部照明式，或可係使用有機LED顯示器之內部照明式或使用電子墨水、微機電系統(「MEMS」)干涉顯示器或被動照明之顯示螢幕之外部照明式。使用者可藉由推動位於前面板上之一按鈕1234控制讀取器儀器之電力狀態。舉例而言，短暫地按壓按鈕1234可給讀取器儀器電力來達到其正常操作狀態。若讀取器儀器處於一低電力「休眠」狀態中則可喚醒讀取器儀器，或若讀取器儀器已接通電源，則什麼也不做。按壓按鈕1234達大於連續五秒鐘可致使讀取器儀器安全斷開電源。按鈕可經定位以使得其不干擾觸控螢幕顯示器或任何其他前面



板組件之操作。

為增加生產量，在一實例性實施例中，讀取器儀器可經組態以在自匣插入約30秒鐘之後產生分析結果以將分析結果遞送至使用者。此等結果可全部或部分地顯示於觸控螢幕顯示器1232上。另外，讀取器儀器可在內部記憶體儲存器上儲存兩千個或多於兩千個分析結果。此分析結果可包括(舉例而言)患者或樣品識別符、匣批次號、測試日期及時間、一鏈接品質控制操作之日期及時間、所有生物標記之信號與截斷值比、及所有被測試分析物之分析結果(例如，針對樣品中之抗體之存在之陽性/陰性/不確定、及一定量輸出)。最後，使用者具有儲存及下載量測結果之選項，該等量測結果包括匣微陣列之全影像序列及任一相關聯匣識別資訊。

由於一使用者可期望使用其他輸入裝置或可期望支援讀取器儀器之遠端使用，因而可啟用與外部周邊裝置之通訊。讀取器儀器可具有(舉例而言)一USB型A埠，該USB型A埠支援用於輸入樣品識別符或使用者編碼之一可選條形碼讀取器(與標準一維及二維編碼中之一者或兩者相容)。一USB型A連接器可位於一後面板1262(圖14)上以作為一從裝置支援電腦至電腦通訊。該讀取器儀器亦可允許與藉由乙太網連接之其他電腦系統之網路化通訊，且因此包括位於後面板上之一個RJ45乙太網連接器。

#### 匣固持器總成

讀取器儀器之正確操作可需要一匣與讀取器儀器1200之

精確定位及可靠嚙合。在圖 15 至圖 17 中圖解說明匣固持器總成 1254 相對於外殼 1202 之定位。雖然在圖 12 展示相對於外殼之匣固持器總成，但在圖 15 中以透視圖指示經隔離之匣固持器總成 1254，且在圖 16 及圖 17 中分別可見無匣及完全插入匣之匣固持器總成之側面剖視圖。

匣固持器總成 1254 可藉由一前托架 1253 及一側托架 1259 至少部分地附接至外殼 1202。匣固持器總成 1254 可包括一門 1252，該門可係用於在處於一正常閉合位置時阻擋孔口 1250 之具有一彈簧 1255 之彈簧加載式，從而保護使用者免於因疏忽而曝露於潛在地自讀取器儀器 1200 散發出之雷射光下，且限制灰塵、塵土或其他污染物進入讀取器儀器 1200 中。

在圖 15 及圖 16 至圖 17 中圖解說明幫助一匣正確定位之元件。一匣可藉由門 1252、彈簧加載式杆 1256 及輓子 1278 之協作以機械方式固持於正確位置中。來自彈簧加載式杆 1256 之彈簧壓力與輓子 1278 將一匣緊靠雷射照射模組 1204 固持就位。在圖 15 中所展示之實例性實施例中，匣固持器總成 1254 係由一杆板 1272、一導引板 1274 及一底板 1276 形成，其中門 1252、彈簧加載式杆 1256 及輓子 1278 安裝於杆板 1272 上，導引板 1274 包括用於將一插入之匣導引至正確位置中之特徵，雷射照射模組 1204 及導引板 1274 係緊固至一底板 1276 上。導引板 1274 及底板 1276 經組態而於其中具有開孔，以共同界定可經由其觀看所插入之匣及使所插入之匣成像之一孔口 1280。

匣在讀取器儀器內之正確定位啟動一安全互鎖開關1258，此使能啟動雷射照射模組1204中之雷射。換言之，安全互鎖開關1258(圖13及圖15)監視何時一匣正確插入至讀取器儀器1200中，藉此使能夠發生雷射照射。可藉由(舉例而言)一可聽見及/或可觸知之一銷1266(圖14及圖16)所產生之「啞啞」聲向使用者指示匣之正確就位，銷1266經組態以在當受到放置於其上之一匣之壓縮時產生「啞啞」聲。當拔出匣時，開關1258實體上停用雷射照射電路，從而防止可能之意外雷射輻射曝露至操作員。在移除匣時，門1252旋轉回至一閉合位置。

#### 雷射照射模組及光傳輸模組

精確且準確之照射控制件係讀取器儀器1200操作之一重要元件。在關於圖12至圖14之部分中所圖解說明之一項實施例中，雷射照射模組1204產生能夠在穿經光傳輸模組之後光學耦合至匣之波導之照射光，該光傳輸模組係由安裝在外殼上之光學元件及安裝在匣上之組成透鏡元件之協作構成。

雷射照射模組1204可提供具有適合光學功率之光，舉例而言在10毫瓦與100毫瓦之間。為維持校準及期望之讀取器儀器靈敏性，較佳地，該光學功率具有好於每月15%之偏移之長期穩定性以及好於在5秒鐘之積分時間內之1% RMS變化之一短期穩定性。在某些實施例中，雷射光可具有等於 $660 \pm 5$  nm之波長。可改變此波長規格(例如，改變為 $642 \text{ nm} \pm 5 \text{ nm}$ )以適應不同螢光標籤系統，且在某些高級

讀取器儀器實施例中，可使用多個或可調諧雷射光波長。

在一實施例中，可正交於匣波導之平面將雷射光偏振為好於10%之偏振消光比。可將雷射光朝向匣引導以使得其在波導內在一方向上傳播，該方向在平行於波導之分析表面之平面中之縱軸線(中心線)之 $1^\circ$ 內且較佳地在 $0.10^\circ$ 與 $0.25^\circ$ 之間。該雷射光通常沿波導之中心線傳播。理想上，距中心線等距之波導表面位置之間的相對平均功率差小於10%，且較佳地介於約1%與5%之間。當將一匣完全插入至讀取器儀器中時，雷射光可相對於波導之頂部表面以最佳化分析效能之一高度及角度進入匣波導之耦合透鏡。將該雷射光準直(例如，以小於2度至5度遠場發散角)，以確保穿越波導長度之照射之均勻性，尤其係在分析區中。另外，對雷射光之準直可進一步減小讀取器儀器對波導相對於雷射照射模組1204之縱向位移(亦即，在圖2中之雙箭頭108所指示之一方向上)之靈敏性。光束寬度( $1/e^2$ 全寬)平行於偏振軸線且經選擇係約 $1.7 \pm 0.2$  mm(影響縱向均勻性)。垂直於偏振軸線之光束寬度( $1/e^2$ 全寬)可係(舉例而言) $9 \pm 1$  mm(此參數影響橫向均勻性)。在操作上，成像區中之遠場空間偏差不利地影響分析之位點至位點變化。在 $60 \mu\text{m}$ 之一平均窗下，在波導表面處之光學功率之RMS變化可小於10%。最後，在 $600 \mu\text{m}$ 之一平均窗下，在波導表面處之光學功率之RMS變化可小於10%(通常在1%與5%之間)。

當將匣插入至讀取器儀器中時，可使用額外光源照射匣之部分。舉例而言，可使用一LED 1268照射安置於匣之一

底部部分上之諸如一條形碼或一基準標記之特徵。

在一實施例中，可使用一旋轉擴散器系統來進一步改良雷射光照射之均勻性。舉例而言，一擴散器(諸如圖16及圖17之旋轉擴散器1270)可在旋轉下使用，其中擴散器本身圍繞平行於但偏移於雷射光束傳播方向之一軸線旋轉。以此方式，省略了對用於擴散器1270之位置周圍之雷射光束之任何楔形透鏡及/或聚焦透鏡之需要，因此與現有技術相比大大簡化了光學路徑(參見，舉例而言，Hard等人之「Phase-randomized laser illumination for microscopy」，細胞科學雜誌，1977年，第23期：335頁-343頁)。

應認識到，本文中所揭示之方法消除平面波導照射之不期望之不均勻性，且因此消除經插入至平面波導之雷射光束照射之微陣列(包括一或多個反應位點)之螢光影像之不期望之不均勻性，藉此形成數個正面益處：1)經改良之影響品質；2)經減小之位點內變化係數(「CV」)；及3)經減小之位點間CV。經改良之影像品質係由於如下因素：無斑點、螢光影像給出反應位點之形態之一極清晰圖片。位點內強度變化可被明顯減小，且更好地反映實際反應位點形態，因此省略對在一大空間區域上平均以獲得一可靠平均反應位點信號強度之需要。因此，可減小反應位點之大小且將更多特徵填充至微陣列中而不受斑點所致的資料品質降級之困擾。此外，在所捕獲影像中存在斑點之情形下，一受斑點影響之經成像螢光中之空間平均化不理想，即使在 $\sim 0.6$  mm之一反應位點點直徑下。在於一列內具有

重複特徵之一陣列中，斑點因此作用於位點間CV。旋轉擴散器1270可實質上消除斑點所致之作用，從而形成一經改良之位點間CV。

再次參考圖15至圖17，將擴散器1270放置於上述目標成像系統中之激發光束中。舉例而言，可使用一馬達1271旋轉擴散器1270。在一實例中，擴散器具有藉由繞射將結構強加於雷射光束之隨機結構。該擴散器不顯著降級雷射光束之相干性。然而，若雷射光束穿經旋轉擴散器1270(在擴散器之平面中圍繞偏移於光束軸線之一軸線旋轉)，來自雷射光束輪廓之斑點效應當在一充分長時間週期上按時間平均時幾乎被消除。因此，當微陣列成像曝光時間遠大於擴散器結構取樣時間時，激發光中之所有斑點跡象皆消失。此提供微陣列之均勻激發，而微陣列之均勻激發又產生無斑點螢光影像。

特定地參考圖18，其根據一實施例展示對一實例性基於波導之樣品成像系統1800之一概略圖解說明。一雷射二極體1802發射一發散光束1804，該發散光束穿經一準直透鏡1806以使得變換成一經準直光束1808。經準直光束1808穿經圍繞平行於經準直光束1808之傳播方向之一軸線旋轉之一擴散器1820，以便產生一均勻光束1810。將均有光束1810朝向一波導配置1830引導。波導配置1830包括一經整合透鏡1832、一平面部分1834及一分析區1836，分析區1836包括複數個反應位點1838。反應位點可包括固相化生物分子，諸如抗原、抗體、蛋白質、肽、聚糖、核酸。包

括接觸印刷、噴墨印刷、壓電印刷及電磁閥噴射印刷之各種製備經印刷微陣列之方法係可供使用的。

繼續參考圖 18，經由經整合透鏡 1832 將均勻光束 1810 耦合至波導配置 1830 中，以使得藉由全內反射導引均勻光束 1810 穿經平面部分 1834。因此，經如此導引穿經平面部分 1834 之均勻光束 1810 之消逝波部分照射分析區 1836。在一感測器 1840 處捕獲任一形成之信號，諸如螢光。此方法可適用於具有一經整合耦合透鏡之一波導(如在圖 18 中所展示)及具有與波導配置之平面部分分離之耦合光學器件之一波導兩者。

旋轉擴散器之位置在經準直光束 1808 之路徑中係較佳地，乃因旋轉擴散器 1820 可經選擇以僅將少量發散分給經準直光束 1808，同時通常保持經準直光束 1808 之相干性。換言之，可按靠近平面部分 1834 之方式安置該擴散器，以使得由擴散器 1820 產生之經準直光束 1808 之任何少量潛在地不可避免之發散在波導配置 1830 之範圍上具有最小影響。而且，對於一小雷射二極體與一廉價準直透鏡之組合，空間約束可阻礙在發散光束 1804 之路徑中插入一擴散器之可能性。

### 成像系統

再次參考圖 12 至圖 14，可將一成像感測器(諸如二維 CMOS 或 CCD 感測器)用於讀取器儀器 1200 中。在關於圖 12 至圖 14 之部分中所圖解說明之一項實施例中，可將感測器 1212 安裝於讀取器儀器 1200 中。可將成像光學器件定位於

該成像感測器上方。使用相對於成像感測器固定之成像光學器件可降低讀取器儀器成本，省略對潛在昂貴之自動聚焦電路之一要求且增加感測器之衝擊容限。

該感測器可係舉例而言來自 Micron(Aptina) 之 MT9M001，其係 1/2 吋、130 萬像素、具有 1280 x 1024 個像素之單色感測器（像素大小：5.2  $\mu\text{m}$  x 5.2  $\mu\text{m}$ ）。物鏡系統可係（舉例而言）來自廈門力鼎光電技術有限公司(Xiamen Leading Optics)之 V13VM615，其係具有可變焦點/變焦距/f/1.4 之光圈及 6 mm 至 15 mm 之焦距之一閉路電視（「CCTV」）透鏡。可原樣使用該物鏡系統，或另一選擇係將物鏡系統分離成若干組件且安裝進一用戶定製圓匣中。由於成像系統在執行分析物偵測時產生一縮小影像之事實，因而對準系統之景深係約 2 mm。物體與影像間距離可係舉例而言小於 100 mm。在一實施例中，可將一螢光發射濾波器放置於成像系統內。該螢光發射濾波器用於阻擋具有約與照射平面波導之雷射光相同之波長之光，同時傳輸來自分析區之螢光信號。舉例而言，可將螢光發射濾波器定位於物鏡系統與匣之間或定位於物鏡系統內之分離之組件之間。由該成像系統提供之所形成之放大倍率係約 1/7。在物體空間中所形成之像素大小係約 35  $\mu\text{m}$  x 35  $\mu\text{m}$ 。防止該光信號沿感測器之一個側到達一垂直帶（短尺寸），以使得感測器之此部分然後給出對暗雜訊（亦即，讀出雜訊）之一量測。此外，在成像過程中使用一系列曝光時間以將動態範圍延伸至約 4 個數量級，如藉由暗雜訊減少所賦能。



## 實例2-具有周邊件之自動匣識別

對於商用讀取器儀器，準確之匣識別及追蹤係有用的。涵蓋基於一維或二維條形碼、RFID讀取器或其他習用追蹤技術之周邊追蹤模組。如在圖19中可見，舉例而言，一周邊裝置1980。周邊裝置1980可係舉例而言USB上所附接之電腦、列印機、鍵盤、滑鼠、條形碼讀取器或幫助資訊輸入或自讀取器儀器輸出之其他裝置。如所期望，周邊裝置1980可經組態以讀取條形碼、色彩編碼、字母數字標號、RFID標籤或任一其他適合匣識別機構。在其他實施例中，涵蓋經內部安裝之條形碼、RFID或其他讀取器。

## 實例3-具有內部成像系統之自動匣識別

如前文所提及，準確之匣識別及跟蹤在某些應用中可係有用的。在一項實施例中，亦可使用影像感測器來識別匣。此規格進一步最小化人為錯誤之機會，且省略對輔助條形碼、RFID或其他昂貴之經附接或經分離安裝之匣識別機構之需要。在一實施例中，代替如關於圖19所論述讓一使用者使用一周邊裝置來掃描一匣之光學編碼，讀取器儀器可在匣插入至該分析槽中之後自動掃描光學編碼。在圖20中示意性地圖解說明此過程，圖20展示含有毗鄰反應位點2021之資訊指示符2023之一匣2020，藉由具有一視域2070之一成像系統2012使該等指示成像。資訊指示符2023可係(舉例而言)經印刷之二維條形碼。為清晰地圖解說明，自圖20省略匣2020之各種其他特徵，諸如一外罩(例如，圖3之匣300)。可將反應位點印刷於該匣上與資訊指

示符 2023 相同之成像系統 2012 之視域 2070 中。為最大化可印刷資訊量，成像系統 2010 之視域 2070 可包括匣之邊緣及圍繞反應位點 2021 之匣的條形碼可印刷部分。在某些其他實施例中，可將條形碼或其他資訊分離地印刷及附接至一匣。

在圖 21 中展示在一匣上之特徵之一實例性佈局。一匣 2120 (同樣，為清晰地圖解說明省略各種特徵) 包括複數個反應位點 2121 和小資訊指示符 2123 及一大資訊指示符 2125。反應位點 2121 及小資訊指示符 2123 係展示為在一成像系統 (未展示) 之一視域 2170 內，而大資訊指示符 2125 在視域 2170 之外。因此，小資訊指示符 2123 可由用於執行分析物偵測之成像系統內之同一感測器成像及解碼，而大資訊指示符 2125 可由另一感測器、一周邊裝置或由一使用者單獨讀取。小資訊指示符 2123 及大資訊指示符 2125 可分別係經印刷之條形碼。大資訊指示符 2125 可係 (舉例而言) 由一使用者手寫之一條或一 ID 編碼或黏附物。

在一實施例中，可將具有識別資訊之一經準備之匣插入讀取器儀器中用於分析。在分析發生之前，該成像系統使位於匣下側之光學編碼 (條形碼、經編碼點圖案、經 OCR 評估之文本或其他適合資訊符號) 成像。將所讀取資料儲存於一日誌檔案中且可視情況與額外校準或追蹤材料動自相關聯，將所讀取資料內部儲存於讀取器儀器中或可藉由有線、無線或網際網路連接而可供使用。該讀取器儀器繼續自動分析該樣品且亦儲存彼等結果。在測試完成之後，

讀取器儀器向使用者指示測試完成且將匣自動噴射出或為人工拆除做好準備。較佳地，使用此程序及設備，每當分析一匣時就準確地讀取及儲存經光學編碼於匣上之有關資訊，而無需一額外內部掃描或額外人工步驟。視情況，在成像期間可使用一LED(諸如圖14、16及17之LED 1268)或讀取器儀器內部之某一其他類型之光源來照射條形碼。

#### 實例4-自動反應位點識別及佈局辨認

圖22及圖23圖解說明固相化至一波導2220上之分析物偵測分子之位點佈局圖案。可將反應位點印刷至一波導2220上。舉例而言，如在圖22中所展示，反應位點2221可經印刷而呈一矩形佈局。另一選擇係，如在圖23中所展示，反應位點2323可經印刷而呈一錯列、對角佈局。本發明可涵蓋其他幾何佈局組態。在任一佈局中，該等反應位點皆位於讀取器儀器(未展示)內之成像系統之一視域2270內。當定位一所捕獲影像中之反應位點時，讀取器儀器可使用韌體所含有之、匣上所界定之或經網際網路下載之資訊來使反應位點位置與辨認相關。在某些實施例中，可作為為了判定反應位點身份之一個步驟，將識別一特定柵格佈局之讀取器儀器演算法程式化。舉例而言，可使用圖22中之虛線所指示之一柵格圖案2280或圖23中所指示之傾斜柵格圖案2382作為一找圓演算法之一基礎來定位及分析波導2220上之複數個反應位點。讀取器儀器根據自對識別指示之讀取所抽取之印刷佈局資訊來識別柵格圖案(諸如柵格圖案2280及2382)允許在分析偵測處理程序中與各種反應位點

圖案相容。另外，在柵格佈局或影像視圖係歪斜之情況下(例如，由於匣之旋轉或反應位點印刷未對準)，如此執行之演算法可藉由判定實際柵格圖案及作出一「最適合」匹配來補償歪斜影像以識別反應位點。

#### 實例5-反應位點圖案及大小變化

圖24及圖25圖解說明固相化至一波導上之反應位點之替代反應位點佈局圖案。圖24展示密集地印刷於一波導2420上且在一成像系統(未展示)之一視域2470內之大量小反應位點2421。圖25展示分別印刷於波導2520上且在視域2570內之複數個小反應位點2523及複數個大反應位點2525。在某些實施例中，五十或五十個以上反應位點可同時在一單個視域中成像，若如在圖20及圖21中所展示不要求條形碼或其他識別指示位於同一視域中，則更可能如此。

#### 實例6-對匣中表面之電漿處理

用於某些應用之一個有用技術涉及藉由離子轟擊及物理消融污染物來清潔一表面(特定而言係用於消除有機污染物)之電漿處理。另外，可使用電漿處理來針對官能團之附接或吸收(諸如針對反應位點之印刷)修改表面。此外，對一表面之電漿處理可修改接觸到彼表面之流體之流動性質。

在一項實施例中，可藉由使用一氫/氧電漿清潔來使一波導為期望之反應位點之附接做好準備。在清潔之後，可在波導之經清潔表面中沈積環氧矽烷以將波導職能化且為進一步處理做好準備。

另外，可藉由對流動板及波導兩者之適合塗佈或處理來增強在匣內之毛細流動。在一項實施例中，流動板及波導兩者皆經受一電漿清潔步驟。當經組合時，相對於具有未經受一電漿處理之一流動板之匣，毛細流動速率大大增強。因此，執行分析物偵測處理程序可需要較小樣品體積(例如，50微升或更少)。

#### 實例7-一次性分析匣及分析系統

圖26展示根據一實施例對一實例性一次性分析匣及一多重螢光分析之一示意性表示。將一蛋白質微陣列印刷至一塑膠平面波導，該塑膠平面波導結合至一塑膠上部組件以界定一流動通道。可經由一入口埠引入諸如樣品、洗滌劑及偵測試劑等流體。可藉由沿多模式波導之長度產生之一消逝場照射分析表面。使該陣列在穿經該波導之平面之一單個視域中成像。

在TIR介面處，產生以指數方式衰變成水介質之一消逝場。該消逝場之衰變長度針對可見光係在一百奈米之數量級上。對於螢光分析應用，優點係照射源精確地定位於固體-液體分析介面處，從而限制諸如本體溶液、視線角、光散射之負面效應。

該匣係基於藉由將一低自發螢光塑膠(例如，環狀烴基聚合物)噴射成型而製作之一厚(~1 mm)多模式平面波導。此匣組態之主要優點中之一者係將一耦合透鏡併入經模製波導中(圖27)。此透鏡設計克服在先前設計中可複製光耦合至波導之根本挑戰。該透鏡設計產生一發散光束以使得

各模式沿波導之長度混合，從而最終沿波導之軸線長度產生一空間均勻照射域。

用一表面化學處理激活該等塑膠波導以使其獲得胺基反應性。該表面激活之細節類似於該文獻中所闡述之方法，但具有所有權修改及改良。

在將平面波導組合至匣中之前，將一蛋白質陣列印刷至平面波導之經激活表面。下文提供陣列特徵及佈局之細節。該等陣列可係用一商用陣列儀印刷，諸如配備有分配28個毫微升小滴之Bio-Jet列印頭之Bio-Dot AD3200機器人陣列儀。所得反應位點直徑係約0.5 mm，且該等陣列以1.25 mm中心印刷於一柵格上。30特徵(亦即，本實例中之2列乘15行)陣列之長度係約17.5 mm。在印刷之後，用一基於蛋白質之阻滯劑沖洗該等波導陣列、將該等波導陣列甩幹，且然後用一基於糖之穩定劑進行塗佈用於儲存。

將經印刷之波導組合進一經噴射模製匣中以形成具有約30微升之一體積之一2 mm至5 mm寬之流體通道。匣入口埠提供用於引入分析流體之一貯存器。出口埠提供與充當一廢物貯存器之一吸收墊之一流體接觸。該匣經組態以提供藉由毛細管作用及液體靜壓力之一組合來驅動之可複製被動流體流，如舉例而言在2010年10月11日提出申請之序號為61/391,911且標題為「Fluidic Assay Cartridge with Controlled Passive Flow」之美國臨時專利申請案中所闡述。在完成分析程序時，所有流體皆停留在匣上，因此最小化生物危害。以此方式，可使用經印刷之抗原、對照及

放置於液體通道中之一樣品之一組合來執行一分析，如在圖27中示意性地展示。

返回至圖26，闡述匣及分析系統之進一步細節。圖26圖解說明包括一匣2602之一分析系統2600之一剖視圖。匣2602根據該實施例包括適合用於圖27之經標注抗原分析之具有一經整合透鏡2610之一平面波導2605(亦參見序號為12/617,535之美國專利申請案，該申請案以引用方式全文併入本文中)。藉由經整合透鏡2610將一照射光束2615引入平面波導2605中。可由(舉例而言)具有一適合波長之一雷射提供照射光束2615以激發在一分析表面2620處之螢光標籤。亦可將其他適合形式之經準直或未經準直之照射與分析系統2600一起使用。經整合透鏡2610經組態以與平面波導2605協作以使得如此引入之照射光束2615經導引穿經平面波導2605且可藉由消逝光耦合來照射分析表面2620。分析表面2620、包括一入口埠2630及一出口埠2635之一上部組件2628協作以界定一流體樣品室2640。分析表面2620與上部元件2628可經由一界定通道之黏性墊2625或經由諸如雷射焊接、超聲波焊接或熔劑結合等直接結合方法來結合。將適合化學品化合物(諸如一經印刷之抗原)結合至分析表面2620，以使得當將一生物樣品及經標注之偵測試劑添加至流體樣品室2640時，一目標分析物(若存在)在其特定經標注偵測試劑與其固相化於分析表面2620上之特定化學品化合物之間形成一夾層。若在分析表面2620處形成特定複合物，則在固相化化合物位置處之螢光信號指示在該

生物樣品內存在目標分析物。作為一實例，可使用收集及濾波光學器件2645捕獲來自分析表面2620之螢光信號。可將對應於如此捕獲之螢光之一信號引導至一成像裝置2650，諸如一CCD或CMOS感測器。

在另一實施例中，可將分析系統2600用於對一單個生物樣品中之多個目標抗體之快速、簡單偵測。可使用印刷技術將多種不同抗原固相化在分析表面上(諸如)呈陣列格式之條紋或點之形式之反應位點處，藉此產生一空間定位式並行分析位置集。一生物樣品、經標注之對抗人IgG之抗體與分析表面2620上之固相化抗原之組合可導致在分析表面上形成多個實體分離之抗原-抗體複合物。對分析表面2620之照射形成了可用一偵測系統2660讀取之經空間定位之螢光信號，偵測系統2660包括收集及濾波光學器件2645、成像裝置2650及電腦2670。電腦2670可整合至偵測系統儀器中(例如，單板電腦)。另一選擇係，電腦2670可係一外部裝置，諸如圖19之周邊裝置1930。

#### **實例8-多重HIV/梅毒/HCV小組分析**

除非在本發明中另有規定，否則，用於該系統及分析中之成分、試劑、方案及其他方法如在實例之材料及方法章節中所闡述且僅用於圖解說明之目的。

本實例演示針對82個HIV抗體-陽性樣品與142個HIV抗體-陰性樣品之一集合(包括HCV與梅毒共感染之多個樣品)與已知血清反應100%一致之一HIV-1抗體分析。本發明亦演示正確地識別68個蒼白密螺旋體抗體陽性樣品中之67個



樣品及102個蒼白密螺旋體抗體陰性樣品中之100個樣品之一密螺旋體特定梅毒抗體分析。該HCV分析正確地識別60個HCV抗體-陽性樣品中之59個樣品及121個HCV抗體-陰性樣品中之120個樣品。亦演示針對全血樣品之多重分析效能。

#### 材料及方法

生物試劑。現代對傳染性疾病之血清分析通常基於重組蛋白質、多表位融合蛋白質及抗原肽。對固相化抗原之選擇、篩選及最佳化係分析研發之一重要態樣。出於本發明之目的，使用市場上可購得且通常使用之蛋白質。然而，應認識到，亦可使用其他商用或經定製抗原或抗體。

HIV-1分析演示利用兩種市售純化重組蛋白質：包膜gp41及衣殼抗原p24。對於梅毒密螺旋體分析，使用市售重組蛋白質Tp47及Tp17。Tp47與Tp17通常用於密螺旋體特定梅毒免疫分析中。注意，密螺旋體特定分析不容易區分活性、潛伏與經治療梅毒感染。然而，此處所闡述之平臺如在本文獻中所闡述適合於添加一無密螺旋體抗體偵測成分。

由於與HCV相關聯之高水準之染色體及抗原變化，因而抗HCV抗體篩查通常取決於多個抗原目標。舉例而言，若干經FDA批准之酶免疫分析依賴於重組蛋白質與肽之組合。與對HCV抗原多重化之需要一致，在此演示中使用4個市場上可購得之HCV重組蛋白質，其包括：重組核心蛋白質(核衣殼、p22融合蛋白質)；全長NS3(c33c)；包括

NS4免疫顯性區之一嵌合重組體；及含有HCV核衣殼、NS3、NS4及NS5免疫顯性區之一重組體，其在本發明中亦稱作多表位抗原。

分析試劑。其他生物試劑包括純化人IgG(聖路易斯之西格瑪(Sigma, St. Louis, MO))、羊抗人IgG(羅克福德之賽默飛世爾科技(Thermo Scientific, Rockford, IL))及與螢光染料(KPL公司之DyLight649)偶聯之羊抗人IgG。分析試劑包括牛血清白蛋白(「BSA」, 密蘇裏州聖路易斯的西格瑪生命科學公司(Sigma Life Science, St. Louis, MO))、磷酸鹽緩衝鹽水(「PBS」, 羅克福德之賽默飛世爾科技(Fisher Scientific, Rockford, IL))、存在於PBS中之封阻劑酪蛋白(羅克福德之賽默飛世爾科技(Thermo Scientific, Rockford, IL))及Tween20(羅克福德之賽默飛世爾科技(Thermo Scientific, Rockford, IL))。

臨床樣品。使用五組臨床樣品來表徵該系統。在此實例中處理總共251個不同臨床樣品。

商業控制。市面有售針對該三種病原體中之每一者具有已知抗體反應之經良好表徵之人血漿及血清樣品。此等樣品包括具有已知HIV-1抗體反應之四種樣品、具有已知蒼白密螺旋體抗體反應之四種樣品及具有已知HCV抗體反應之四種樣品。

HIV-1抗體反應樣品。加利福尼亞大學聖地亞哥醫療中心(UCSD)根據一機構審查委員會(「IRB」)批准之一方案獲得總共25個具有已知HIV-1西方墨點反應性之人血清樣

品。對於大多數此等樣品，在本文中所闡述之分析的時間並不知曉共感染狀態。

**梅毒樣品。**自 Colorado 公共衛生與環境部門 (丹佛 (Denver, CO) 之 CDPHE) 獲得已知針對梅毒感染呈陽性之 30 個經去識別血清之一集合。使用快速血漿反應素 (「RPR」) 及蒼白密螺旋體顆粒凝集 (「TPPA」) 在 CDPHE 實驗室判定梅毒反應性。在自 CDPHE 接受時，不知曉此等樣品中之每一者之 HIV 血清狀態。亦用一經 FDA 批准之 HIV-1/2 RDT (Trinity Uni-Gold™ Recombigen® HIV) 來表徵所有 30 個血清。

**共感染樣品。**UCSD 來自現有樣品存檔之經去識別臨床樣品之一集合與 IRB 批准協調。針對可能之 HIV、HCV、乙型肝炎病毒及 / 或梅毒感染選擇樣品。在一 Siemens Centaur™ 臨床分析器上皆針對 HIV 及 HCV 感染表徵 UCSD 臨床樣品。藉由 TPPA 確認之 PRP 測試梅毒樣品。UCSD 共感染集合包括大量高度複雜之病原體抗體及抗原反應性，如在受 HIV 及 HCV 感染之個體中通常所遇到。除 HIV、HCV、HBV 及 / 或梅毒感染外，此等樣品中之諸多樣品針對弓形體、CMV、愛潑斯坦-巴爾病毒及各種人皰疹病毒具有陽性反應。

**陰性對照血清。**人血清對照係市面有售的且經廠商註冊為 HIV、HCV 及 RPR 陰性。廠商不針對此集合提供蒼白密螺旋體抗體反應。如果使用本系統及方法發生一陽性蒼白密螺旋體抗體結果，則對彼等特定樣品執行參考測試。針

對蒼白密螺旋體之參考測試包括TPPA(賓夕法尼亞州的莫爾文之富吉瑞必歐(Fujirebio, Malvern, PA))、一梅毒RDT(韓國之(SD Bioline, Korea))及密螺旋體酶聯免疫吸附分析(「ELISA」, 加拿大安大略之鳳凰生物技術之(TrepSure, Phoenix Biotech, Ontario, CA))。不對藉由RPR呈陰性且使用本系統呈陰性之樣品執行蒼白密螺旋體參考測試。

全血樣品。由於本系統及方法之重要用途之一係在定點護理背景下, 因而評估該系統針對全血樣品之效能係重要的。可按照經IRB批准之一方案自UCSD抗病毒研究中心(「AVRC」)處之HIV呈陽性之捐獻人獲得全血。將靜脈穿刺樣品收集於乙二胺四乙酸(「EDTA」)血液收集管(Lavender Cap BD Vacutainer®)中且連夜運送至在接受樣品兩個小時內(亦即, 在抽取之24小時內)實施分析之地點。在全血樣品經處理之後, 將該等管離心且亦分析血漿部分。

如該等實例中所展示, 該HIV-1分析針對82個HIV抗體-陽性樣品與142個HIV抗體陰性樣品之一集合(包括具有HCV與梅毒共感染之多個樣品)與已知血清反應性100%一致。該密螺旋體特定梅毒分析正確地識別68個蒼白密螺旋體抗體陽性樣品中之67個樣品及102個蒼白密螺旋體抗體陰性樣品中之100個樣品。該HCV分析正確地識別60個HCV抗體-陽性樣品中之59個樣品及121個HCV抗體-陰性樣品中之120個樣品。亦演示針對全血樣品之多重分析效

能。

分析匣及儀器。此處實例中所闡述之系統將單次用一次性分析匣與一讀取器儀器組合。使用一多模式平面波導技術照射螢光分析且使其成像。幾十年來，已將各種類型之平面波導用於生物感測器及免疫分析應用中，且該等平面波導經受著數種技術檢查。簡而言之，將一光源(通常一雷射)引導至一波導基板中，在此處光藉由全內反射(「TIR」)在高折射率之波導(玻璃或塑膠)與周圍介質(空氣或水溶液)之間的介面處傳播。本系統使用如(舉例而言)在前述序號為12/617,535之美國專利申請案中所揭示之一平面波導系統。

分析程序。在環境溫度下(在此研究中其係約20°C至25°C)在臺式匣中處理樣品。由於可獨立於讀取器儀器執行分析程序，因而可批處理樣品匣，舉例而言，最多並行實施30個。若期望，可在分析期間使用一傾斜架(諸如下文關於圖47至圖49所論述)以促進批處理。一次性匣之樣品體積係6微升血清或血漿或12微升全血，從而使得該匣與手指刺針毛細管樣品相容。咸信需要較大體積之全血樣品來補償細胞體積。

此處所呈現之結果係基於以下樣品處理程序。將6微升血清或血漿等分樣品稀釋於194微升之一稀釋劑(PBS、0.5%酪蛋白、0.05% Tween20)中。然後藉由移液管將175微升之此經稀釋之樣品混合物裝載至匣輸入埠中。在15分鐘培養期間獨立於任何使用者之互動發生被動流穿經該

匣。然後將175微升之洗滌緩衝劑(PBS、0.1% Tween20)添加至該輸入埠且使其能流動穿經該匣達3分鐘，後跟在第一稀釋劑(PBS、1 mg/mL BSA及0.05% Tween20)中之175微升之經染料偶聯之抗人IgG且使其能培養達10分鐘。在本實例中，總共之每一匣分析時間係約28分鐘。雖然在匣分析區處所產生之螢光信號可隨時間改變，但可在一小時之樣品處理內隨時在讀取器儀器上讀取該匣而不影響最終測試結果。在讀取器儀器中之讀取時間及資料處理係約每匣30秒。

已針對反應位點查找、位點內螢光信號強度量測及正規化而研發了用戶影像處理軟體。在結果報告之後，自讀取器儀器拆除該匣且作為生物危害廢物處理，且可將下一經處理匣插入至讀取器儀器中。並行匣處理、大讀取窗及快速分析之組合使能在每一工作班次處理100個以上樣品。

**結果：對同一匣上之HIV、梅毒及HCV之多重分析**

圖28至圖29展示該多重HIV/梅毒/HCV分析之一實例性陣列佈局及代表性影像。

圖28提供HIV-1/梅毒(蒼白密螺旋體)/HCV陣列圖之一實例性佈局連同來自一代表性臨床樣品集之影像。呈陣列之對照特徵包括經印刷之人IgG、抗人IgG及印刷緩衝劑對照。此等特徵必須產生視為有效之一測試之一可接受範圍中之螢光信號，從而確保將樣品及經螢光標注之偵測抗體添加至該匣且確保正確地照射該匣。特定而言，本實例之30特徵陣列(2列乘15行)包括病原體特定之經印刷抗原以及

多個分析中對照。經染料標注之牛血清白蛋白(「BSA」)位點充當成像之角標記(C1)。在此實施例中在該分析中不使用此等位點。經印刷人IgG(C2)充當用於經染料標注之偵測抗體之一程序對照。經印刷抗人IgG(C3)充當一樣品對照。印刷緩衝劑位點充當陰性對照，且監視有無任何異常非特定結合。陰性對照點位點上之過量螢光信號產生一無效測試結果。

人IgG及抗人IgG對照位點經設計而給出與一典型血清反應陽性樣品相當之螢光信號。顯然，總人IgG及羊抗人IgG螢光偶聯物兩者相對於與該等抗原位點中之每一者反應之特定抗體皆顯著過量。調整IgG印刷濃度以使得陽性對照信號歸屬於一適當範圍。

在圖29中展示來自四個臨床血漿樣品之影像連同病原體特定抗原之扣除背景之反應位點信號強度。圖29中之臨床樣品影像係在28分鐘匣分析中所產生之一代表性影像取樣。在此等實例性分析中呈現陽性對照及陰性對照，且經印刷之抗原位點針對不同個別樣品展示不同強度。基於參考測試方法，樣品(A)至(C)各自針對一個病原體係反應的且針對另兩個病原體係陰性的。樣品(D)針對所有病原體皆係抗體反應的，如所有陣列抗原位點產生陽性信號所指示。特定而言，樣品(A)至(C)各自係經單一感染，與HIV抗體(A)、蒼白密螺旋體抗體(B)及HCV抗體(C)具有反應。樣品(D)如在本文中所闡述在參考方法及分析系統兩者中與所有三種病原體皆具有抗體反應。

該等螢光陣列亦係定量的。圖30中之表提供與每一反應位點相關聯之定量抗體-抗原信號強度。該陣列中每一反應位點之結果係報告為扣除背景且正規化之螢光信號強度。背景信號係毗鄰於相關抗原位點之陰性參考位點上之信號之一平均。利用經印刷人IgG位點信號之強度達成正規化，且所報告強度因此係一無量綱數。當抗原位點上之信號低於毗鄰陰性對照時，形成有點呈陰性之數。所遇到之所有陰性數總是接近於零。當前讀取器儀器之動態範圍約係3.5 logs。抗人IgG點之信號之正規化補償了不同儀器或匣之間的所耦合及所收集之光之位差以及螢光偶聯溶液之可能改變。關於一樣品與每一病抗原之反應性之決定係基於經正規化抗原信號與一預定截斷值之比較。對於每一抗原，藉由研究自對已知針對每一疾病呈陽性及陰性之樣品之大量分析所獲得之信號來建立截斷值。截斷值可經選擇用以準確地區分特定抗原之陽性信號與陰性信號。抗原及印刷或分析條件之明顯改變可需要針對分析中之各種抗原建立新截斷值。

圖31及圖32圖解說明用於計算概述於圖30中之表中之結果之一實例性軟體處理之細節。圖31展示一流程圖，其根據一實施例圖解說明用於操作一讀取器儀器之一處理程序3100。處理程序3100係藉由一開始步驟3102起始，開始步驟3102可係藉由(舉例而言)將匣3110插入至讀取器儀器100中來啟動。一相機(或另一適合成像裝置，例如圖2之感測器128)係連接於讀取器儀器100內且在一步驟3110中使其



在線。在步驟3112中，校準該相機。可藉由(舉例而言)讀入外部供應之校準資料且根據需要調整相機設定來執行對相機之校準。在一決定3120中，作出關於一樣品是否在讀取器儀器100內準備好之一判定。若(舉例而言)將匣110錯誤地插入讀取器儀器100內而使得相機無法使匣110正確地成像，則決定3120之結果係「否」，即樣品未準備好，且處理程序3100繼續至一步驟3130以退出該程式，且該處理程序在一結束步驟3132中結束。

繼續參考圖31，若決定3120之結果係「是」，則樣品在讀取器儀器100內準備好，且處理程序3100繼續至一步驟3142，在該步驟中啟用一光源。該光源可係(舉例而言)用於照射正被評估之樣品之具有一適當波長及輸出功率之一雷射或一發光二極體(LED)。另外，可啟動一「監視電路」，以使得在如果發生任何故障時安全地將該光源關閉電源。在一步驟3144中，設定光源之曝光時間。舉例而言，在處理程序3100中可預設一定數目個曝光時間及曝光時間之持續時間。在一步驟3146中獲取一影像圖框，且在一步驟3148中將所獲取影像保存至記憶體。在一決定3150中，作出關於是否已在所有預設曝光時間下拍攝影像之一決定。若決定3150之結果係「否」，則並非所有曝光時間被使用，則處理程序3100返回至步驟3144，且重複曝光時間設定及影像獲取步驟。若決定3150之結果係「是」，則已在所有預設曝光時間下獲取影像，然後在一步驟3152中停用該光源。然後在一步驟3154中分析所獲取且經保存之

影像，且在一步驟3156中將分析結果保存至記憶體。作為一替代，可在圖19之周邊裝置1980(諸如一外部電腦而非整合至讀取器儀器100上之電腦)處執行步驟3154及3156。跟隨步驟3156，處理程序3100返回至決定3120。若已插入一新樣品匣，則重複步驟3142至3156。否則，以退出程式步驟3130及結束步驟3132來結束處理程序3100。

現在參考圖32，其闡述圖31之步驟3154之進一步細節。在一開始步驟3202處起始步驟3154，然後在一步驟3204處，一使用者人工將一匣識別號(「匣ID」)輸入至讀取器儀器100中。另一選擇係，讀取器儀器100可包括一條形碼讀取器配置。在此情形中，在一步驟3210中啟用一條形碼照射，且將包括匣ID且已放置於匣110上之一條形碼讀取進讀取器儀器100中。基於匣ID，將適當匣組態資訊讀取進讀取器儀器100中。匣組態可包括(舉例而言)用於匣110上之特定試劑、所有經印刷蛋白質陣列位點之佈局及可影響影像分析之任何其他因素。一旦在步驟3220中讀取匣組態資訊，就在一步驟3222中在記憶體中之所有所保存影像中定位反應位點。舉例而言，對於具有圓形經印刷抗原位點之匣，步驟3222可涉及找圓例程。在一步驟3224中，比較在各曝光時間每一反應位點之所獲取影像，且識別每一反應位點之「最佳」所獲取影像。舉例而言，所選擇反應位點可對應於未使相機飽和之最長曝光時間。然後，在一步驟3226中，定位對應於經印刷蛋白質陣列(諸如在圖22及圖23中所展示)之一柵格。舉例而言，步驟3226可包括

識別在步驟3222中所找到之圓之中心，將此資料與匣組態中所包括之幾何形狀資訊組合，然後根據匣組態中之預界定參數之一最小平方擬合來提煉該分析。

仍參考圖32，在一步驟3228中，針對經印刷蛋白質陣列中之每一反應位點計算一反應位點信號。特定而言，作為一實例，按所找到之反應位點之一平均數計算每一反應位點之半徑，在該等反應位點上積分原始信號，然後按反應位點信號計算(在相機處之)每一像素平均數。在一步驟3230中，使用(舉例而言)一功率正規化演算法實施一正規化處理程序以計算反應位點之經正規化信號。在一步驟3232中，判定每一抗原位點處之信號以計算抗原信號。舉例而言，步驟3232可涉及識別抗原位點(根據匣組態)，然後平均抗原位點處之信號。另外，可使用一「查找」表作為錯誤對照，諸如在雜訊信號、高度波動之信號強度等之情形中。最後，在一步驟3234中，對照經預定之截斷值比較經計算之抗原信號以判定各種抗原之疾病狀態。在一結束步驟3240中結束該影像分析步驟，且該處理程序繼續至圖31之步驟3156。

如前文所闡述，圖32中所展示之處理程序3154之特定步驟可在讀取器儀器100上或在圖19之周邊裝置1980處執行。

### 臨床結果

在組合商用陽性對照之情形下，在此臨床結果章節中呈現UCSD HIV-1樣品、CDPHE梅毒樣品、UCSD共感染樣品

及陰性對照總共251個不同樣品(血清及血漿)。應強調，針對每一樣品同時量測對抗圖33及圖34中所有抗原之抗體反應。

**HIV-1抗體分析結果。**該集合中總共224個樣品具有已知HIV-1血清反應狀態，其中82個HIV-1抗體陽性樣品及142個HIV-1抗體陰性樣品。將對抗該陣列(gp41及p24)中之兩個HIV抗原之抗體反應(上文所闡述之信號)鏈接至已知HIV抗體反應狀態且繪製於圖33(a)中。反應位點信號強度繫扣除背景之經正規化強度，如上文所論述。每一框中之水平實條表示中值；框之上部邊界與下部邊界係第75及第25百分位數，且上部觸鬚條及下部觸鬚條分別係第90百分位數及第10百分位數。開圓表示值高於第90百分位數之樣品及低於第10百分位數之樣品。虛線係以經驗為根據得出之截斷值。圖33(a)展示具有已知HIV-1抗體反應狀態之總共224個樣品(82個陽性及142個陰性)之抗體反應結果。

理想上，呈已知HIV抗體陰性之樣品應在HIV抗原位點上展示很少強度或不展示強度。如所期望，此等陰性樣品之gp41及p24信號結果係叢集於零附近。注意到gp41位點確實展示某種交叉反應，其中根據此標準正規化信號在0與0.4之間。對於HIV抗體陽性樣品，看到一強度分佈。期望此集合中所呈現之經血清轉化之個體之一強gp41抗體回應，且圖33(a)gp41結果與此期望一致。一份已知HIV抗體陽性樣品在gp41位點上確實展示低信號。此特定樣品在p24位點上產生穩健信號。對於該集合，對抗p24抗原之反

應性係多變的，如在圖33(a)中所見。

使用圖33(a)之資料繪圖建立將用於隨後信號/截斷值(「S/CO」)計算之經驗截斷值。將截斷值設定於該集合中之最高信號陰性樣品附近。增加該截斷值將產生一更特定分析(較少假陽性)。減小截斷值將產生一較敏感分析(較少假陰性)。假定此集合中之樣品之抗體反應狀態係已知的，則根據經驗調整個別抗原截斷值以最佳化「有效」敏感性與特定性。注意到此研究中所獲得之結果係基於一自我參考資料集，亦即，將截斷值應用於用於產生截斷值之同一資料。因此，不報告關於敏感性與特定性之結果。在圖33(a)中所展示之標準上，將gp41及p24截斷值設定在該集合中高於最高信號陰性樣品以上之一值下(截斷值分別係0.45及0.16)。若假定任一抗原之一 $S/CO > 1$ 構成彼樣品之總HIV-1抗體反應性，則所界定之截斷值在本文中所闡述之多重分析與參考結果之間產生100%一致。

梅毒分析結果。在該集合中總共170個樣品具有已知蒼白密螺旋體抗體反應狀態，包括68個密螺旋體陽性樣品及102個密螺旋體陰性樣品。在圖33(b)中提供密螺旋體抗原p17及p47之結果。圖33(b)展示具有已知密螺旋體抗體反應狀態之總共170個樣品之抗體反應結果(68個陽性及102個陰性)。如上文所闡述，根據經驗判定截斷值且指示於該等繪圖中。將此等截斷值應用於170個樣品，報告68個已知密螺旋體抗體反應樣品中之67個樣品之密螺旋體抗體反應(一個假陰性)。該分析正確地識別102個密螺旋體陰性中

之100個(兩個假陽性)。接下來之步驟將改良特定活性且最小化結合至密螺旋體抗原位點之非特異結合。

丙型肝炎分析結果。總共181個樣品具有已知HCV抗體反應，包括60個HCV抗體陽性及121個HCV抗體陰性。在圖34中提供四個重組抗原之結果，其展示在該實例性分析中181個具有已知HCV抗體血清狀態之臨床樣品(60個陽性及121個陰性)之抗體反應。反應位點信號強度係本文中所述之扣除背景之經正規化強度。針對每一樣品同時量測對抗所有抗原之抗體反應。虛線係根據經驗得出之核心抗原及NS3重組抗原之截斷值。合成之NS4\*與Multi\*\*多表位抗原對HCV抗體陰性樣品展示相對較高信號，因而不將此兩種抗原之截斷值用於隨後分析中。

繼續參考圖34，如所期望，觀察到一廣範圍之抗體反應信號。核心抗原與NS3抗原在區分陽性與陰性方面看似提供最佳總效能。該兩種多表位抗原(NS4\*及Multi\*\*)在此分析中不提供優於核心抗原與NS3抗原之一益處。使用此等結果，如上文所述針對核心抗原與NS3抗原設定截斷值。在已選擇截斷值之情形下，該分析正確地識別60個陽性HCV樣品中之59個及121個陰性HCV樣品中之120個。圖34展示大量樣品(陽性及陰性)在截斷值附近。需要抗原選擇及活性改良來改良HCV分析之穩健性。

全血分析結果。由於定點護理係本系統之目標應用，因而該分析系統之全血效能係一重要演示。基於側向流動之RDT通常併入經設計以捕獲紅血球(「RBC」)而不推進溶

血之一樣品墊材料，乃因RBC及血紅蛋白可干擾該裝置之比色讀取。本系統無此要求；亦即在實施上文所闡述之標準分析方案之前可將緩衝劑中之6%之全血直接添加至該裝置而不分離細胞成分。

在圖35至圖37中提供代表性全血分析結果，其在與來自同一采血管之血漿之直接比較中呈現全血效能。圖37展示在實例性系統上全血與血漿效能之比較。在抽血之後約24個小時內處理具有來自同一靜脈穿刺之6%全血或3%血漿之匣。較大體積之全血將約補償細胞體積。陣列佈局如在圖28中。來自此HIV陽性樣品之全血影像與血漿影像本質上相同(如在圖35及圖36中所展示)，從而展示在該系統中無細胞或血紅蛋白所致之干擾。該條形圖提供該等陣列上之gp41、p24及抗人IgG位點之定量輸出，從而展示全血與血漿樣品之相同定量信號輪廓。此特定樣品與gp41抗原具有強烈反應但與p24幾乎無反應。

注意，抗人IgG以極低濃度印刷於該陣列中，其中將活性協調為給出與陽性抗原位點之相同等級之信號。總IgG在該樣品中明顯超量。所呈現資料係每一樣品類型之三個重複匣之平均值。誤差條表示一個標準偏差。

複製性。上文所闡述之且展示於圖6中之全血及血漿分析包括對同一血液或血漿樣品之三重量測(總共6個匣)，從而提供一最初系統複製性評價。按三重量測之標準偏差除以該平均值界定變化係數之百分比(「%CV」)，觀察到以下結果。對於血漿樣品，gp41 S/CO %CV係10%。對於全

血樣品，其係13%。對於抗人IgG位點，血漿樣品得出11% CV且全血得出4%。此等係28分鐘全血分析之合理最初結果；期望CV得以改良，乃因在按比例增加期間增加了製造對照。

### 實例9-簡單之螢光夾層分析

圖38展示呈現一實例性間接螢光分析之步驟之一系列圖。此類分析之目標係偵測及識別一生物樣品中之特定抗體之存在。在一個組態中，將一或多種抗原(「Ag」)固相化於一分析表面(諸如一微孔裝置(例如，一96孔微量滴定板)之壁)上。該抗原可係(舉例而言)一純化天然蛋白質、重組蛋白質、合成肽或表現一免疫目標之其他生物分子。對於經商業製備式免疫分析，此抗原固相化步驟係在免疫分析成套工具之製造期間執行。在使用時，將一生物樣品引入至該井中(亦即，圖38中所展示之步驟「1」)。該生物樣品可潛在地包括目標及非目標抗體(「Ab」)。若存在，則目標抗體在一培養週期期間結合至固相化抗原。通常，使用一洗滌步驟來移除過量生物樣品(亦即，圖38中所展示之步驟「2」)，然後，將一經標注偵測抗體添加至該孔(亦即，圖38中所展示之步驟「3」)。舉例而言，在針對特定人抗體之一分析中，偵測抗體可係與辣根過氧化物酶(「HRP」)偶聯之一羊抗人IgG。該標注可係與比色或化學螢光信號轉導一起使用之一酶(HRP、鹼性磷酸酶、螢光素酶等)。該標注亦可係一螢光染料、鐳系元素、奈米顆粒、微顆粒、光散射顆粒或某一其他標注機構。通常使



用一最終洗滌步驟來移除過量之經標注偵測抗體(亦即，圖38中所展示之步驟「4」)，且用眼(例如在一比色分析中)或藉由某一適當儀器(例如，吸收板讀取器、化學螢光偵測器或螢光偵測器)來讀取該微孔裝置。

在另一組態(未展示)中，可將抗原印刷至一固體基板，然後將該固體基板併入包括一流體輸入埠之一流體匣中。可將抗原印刷成(舉例而言)一點或條紋，且可將多個抗原印刷成一陣列格式。與上文所闡述之微孔方案類似，將一生物樣品添加至該流體匣，且若存在，目標抗體將結合至經印刷抗原。在用以移除過量生物樣品之一洗滌步驟、一標注步驟、然後用以移除過量經標注偵測抗體之另一洗滌步驟之後，可使用一讀取器儀器(參見，舉例而言，Myatt, C.J等人之用於疾病診斷之低成本多重生物感測器(Low-cost, multiplexed biosensor for disease diagnosis)，國際光學工程學會會議錄第7167卷病原體偵測前沿：自奈米感測器至系統，716703(2009)，其全文併入本文中)來使流體匣成像。

雖然間接螢光分析已證明有用，但對於某些應用可不期望多步驟處理程序，尤其係在快速定點護理或定點需要測試之背景中。在該領域中將一潛在較簡單之工作流程方法稱作「雙抗原夾層」方法(參見，舉例而言，Brust等人之美國專利第6,120,990號及Wienhues等人之美國專利第7,629,295號)。雙抗原夾層方法利用免疫球蛋白(「Ig」)分子之多化合價性質。代替上文所闡述之間接螢光分析中所

用之抗免疫球蛋白偵測格式，偵測試劑係包含與固相化抗原相同之一結合表位之一經標注抗原。該抗原可係(舉例而言)一純化天然蛋白質、重組蛋白質、合成肽或表現一免疫目標之其他生物分子。該標注可係與比色或化學螢光信號轉導一起使用之一酶(HRP或鹼性磷酸酶)。該標注亦可係一螢光染料、奈米顆粒、微顆粒、光散射顆粒或某一其他標注系統。在雙抗原組態中，將目標抗體夾在固相化抗原與經標注偵測抗原之表面之間。

該雙抗原夾層方法可存在數個優點。重要地，該格式提供對多個免疫球蛋白類型(IgG及其子類型、IgM等)之偵測。該格式亦適合簡化之工作流程方案，乃因可省略洗滌及偵測試劑步驟。

在該文獻中已闡述雙抗原夾層概念之各種版本且已將該等版本併入包括(舉例而言)用於偵測抗HIV抗體之測試(諸如SD Bioline HIV-1/2 3.0(標準診斷公司(Standard Diagnostics, Inc.))、Uni-Gold™ Recombigen® HIV(三一生物科技公司(Trinity Biotech plc))、ARCHITECT™(雅培公司(Abbott Laboratories))、Determine®(Alere)及COBAS CORE Anti-HIV-1/HIV-2 EIA DAGS(CORE HIV-1/2)羅氏公司(Roche))之市場上可購得之分析中。亦參見Zaaijer等人之刺血針(The Lancet)，1992年，第340卷，770頁-772頁，及Miolini等人之免疫方法雜誌(Journal of Immunological Methods)，1978年第20卷，25頁-34頁)。此技術已被稱作「第三代」HIV抗體偵測，乃因其能夠識別

較先前「第一」及「第二」代測試更廣泛之抗體類型。亦經常將該技術併入至當前「第四」代HIV抗原/抗體組合分析中。

簡單之經標注抗原分析技術如本文中所闡述提供優於現有技術之若干優點。舉例而言，使用雙抗原夾層方法之當前第三代及第四代HIV診斷分析需要整合至需要比色目視判讀之一免疫層析(例如，側向流動)裝置中或整合至具有自動流體處置及光學讀出之一昂貴、經完全整合之自動系統中。在本實施例中，該經標注抗原分析藉由用消逝照射將所捕獲複合物螢光成像來產生信號。如本文中所闡述，經標注抗原、消逝照射與螢光偵測之組合提供簡單(亦即，最少使用者互動)、速度(亦即，時間結果比)、多重化(亦即，一單個樣品之多個分析結果)及與複合物樣品矩陣(例如，全血)之相容性之優點。另外，本文中所闡述之系統提供基於動力學資料來執行分析之一手段，啟用許多分析中對照，且可提供用於自動定時該分析之手段。該方法亦允許在無需洗掉該表面上液體溶劑中之殘餘未經結合螢光標記之前提下在表面上獲取經結合複合物之螢光信號，因此允許自生物樣品引入至信號獲取具有一真正的一個步驟處理程序。雖然在本文中所闡述之經標注抗原分析之某些應用中一洗滌步驟仍可係有用的，但潛在地省略洗滌步驟可提供優於現有分析方案之一明顯優點。

圖39展示根據一實施例之一經標注抗原分析技術之一概略表示，該技術係前述雙抗原夾層技術之一進一步簡化。

如在圖39中所展示，將一抗原固相化至一分析表面上。包括與固相化抗原具有相同抗原表位之一經標注抗原充當偵測試劑。當在生物樣品中存在特定目標抗體時，在分析表面處形成一雙抗原夾層。

圖40展示概述根據一實施例之一實例性經標注抗原分析處理程序流程之一流程圖。以一抗原固相化步驟4005開始一分析處理程序4000，其中將一或多個適當抗原以及潛在陽性對照及陰性對照固相化於一分析表面上，諸如圖26之分析表面2620。可(舉例而言)由分析系統之製造商而非分析系統使用者執行步驟4005。

繼續參考圖40，分析處理程序4000然後繼續至一步驟4010，在步驟4010中，使一生物樣品(諸如一血清樣品)與一經標注抗原混合物反應。經標注抗原混合物可係由分析系統製造商提供或經分析系統使用者定製配製。然後在一步驟4015中，將混合樣品添加至一流體樣品室。視情況，在一可選步驟4018中可自分析表面2620洗掉過量經標注抗原混合物。然後在一步驟4020中藉由該分析系統使該分析表面處之螢光信號成像，且然後在一步驟4025中可分析所捕獲影像。

可將關於此實例所闡述之分析減少為一單步驟分析，其中唯一之使用者互動係將生物樣品引入至分析裝置。在一實施例中，可使用習用方法(諸如凍乾法)將經標注抗原混合物固相化於流體樣品室內。舉例而言，可在分析系統之一入口埠處或附近將一經標注抗原混合物連同基於糖之穩

定劑一起凍乾。在引入生物樣品時，使經標注抗原混合物再水化且形成目標抗體-經標注抗原複合物。然後該等複合物可結合至分析表面上之適當固相化抗原位點，藉此如前文所闡述形成抗原-抗體-抗原複合物。此實施例之另一優點係分析系統2600之敏感性可允許省略隨後之洗滌步驟。特定而言，當使用平面波導照射時，對於可見光照射，將消逝場定位於分析表面之數百個奈米之內。因此，流體樣品室之本體溶液中之螢光染料不影響在偵測系統2660處所量測之螢光信號。該結果係一真正單步驟分析：將一生物樣品添加至匣2602，然後在步驟4080中在偵測系統2660上使該生物樣品成像且隨後在步驟4025中分析該生物樣品。替代地，一最終洗滌步驟4018可潛在地產生在該分析之經改良之信號背景比效能，且可因此用於某些分析應用中。可想像到數個用於最終洗滌步驟之方法。舉例而言，此步驟可係由使用者自一滴瓶引入一單一洗滌緩衝劑之添加。另一選擇係，可將該最終洗滌緩衝劑儲存於該裝置上(諸如在一透明塑料罩中)，以使得由使用者部署或藉由偵測系統中之啟動自動部署該最終洗滌緩衝劑。

注意圖40中略述之工作流程僅係實例性。其他實施例可具有不同步驟順序或額外修改。

#### 實例10-使用血清樣品之經標注抗原分析

陣列印刷：使用一習用列陣機器人(Bio-Dot)在平面波導2605之分析表面2620上按照一經幾何形狀界定之陣列雙份印刷與人體免疫缺陷病毒(「HIV」)及蒼白密螺旋體(梅毒

之致病微生物)相關聯之重組抗原。gp 41及HIV-1 p24蛋白質經印刷用於HIV感染分析，而蒼白密螺旋體蛋白質p17及p47經印刷用於偵測梅毒抗體。

抗原標注及經標注之抗原混合物配方：用螢光染料Alexa-647以共價形式標注印刷至該陣列之抗原之等分樣品且藉由紫外線吸收來測定抗原之等分樣品之數量。根據經驗判定經標注抗原之最佳工作濃度，且配製兩倍於分析緩衝劑之工作濃度之抗原之一經標注抗原混合物(1X=1X磷酸緩衝鹽水(「PBS」)+1%牛血清白蛋白(「BSA」)+0.05% Tween 20(聚(氧乙烯)x-山梨醇酐-單月桂酸酯，經純化用於膜研究且可自Roche購得)。

分析程序：在一微量離心管中混合10微升人血清與10微升經2X標注之抗原混合物。將全部體積引入至一流體樣品室且使其能在室溫下培養20分鐘。經培養樣品在未經任何進一步處理之情形下用成像裝置2650使其成像。根據以下公式獲得所捕獲螢光信號之信雜比(「SNR」)值：

$$SNR = \frac{(SN - BK)}{sdBK}, \quad (\text{方程式 1})$$

其中SN係在讀取器儀器雜訊經移除之按比例調整信號，BK係來自特徵側面之陰性對照位點之按比例調整信號，且sdBK係BK信號之標準偏差。

圖41展示使用上文所闡述之經標注抗原分析方案捕獲之一系列數位影像之一實例。所展示陣列係由一系列經複製特徵形成，其包括作為基準標記之經螢光標注之

BSA(BSA647)、與HIV相關聯之抗原(p24及gp41)、與白密螺旋體相關聯之抗原(p17及p47)及僅由印刷緩衝劑構成之陰性位點(Neg)。將該陣列與一20微升之1:1之經標注抗原混合物與一人血清樣品之混合物培養達20分鐘。在該演示中使用三種人血清樣品：1)Seracare 9148134係對抗HIV-1之抗體一已知陽性樣品；2)Seracare BM217820係對抗蒼白密螺旋體之抗體之一已知陽性樣品；及3)Sigma H4522係對抗HIV-1及蒼白密螺旋體之抗體之一混合人血清樣品陰性樣品。在成像裝置2650處在無一洗滌步驟之前提下記錄所形成之螢光信號。在電腦2670處實施之查找定製反應位點演算法按照所界定區內之平均像素強度之一數字值來界定特徵位置及記錄螢光強度，且根據方程式1計算SNR值。如可在圖41中所見，指示目標抗體(指示HIV-1及梅毒)之存在之適當反應位點根據已知樣品血清狀態產生螢光信號，藉此確認該經標注抗原分析在識別所給定生物樣品之疾病狀態上之準確性。

#### 實例11-一動力學分析之即時信號獲取

在另一實施例中，分析系統2600可與本文中所闡述之經標注抗原分析組合來產生動力學分析資料而非較普通之終點分析法。由於偵測系統對本體溶液中之螢光染料相對較不敏感之事實，因而可在經標注抗原-目標抗體複合物結合至該分析表面上之固相化抗原時使用分析系統2600收集即時資料。即時資料收集使能收集提供數個潛在優點之動力學參數。舉例而言，可使用最初結合速率資訊得出極其

快速之分析。由於最初結合速率與溶液中之目標分析物濃度直接相關，因而動力學分析可潛在地提供其中最初結合速率鏈接至本體溶液濃度之定量資料。對於定性分析，具有一較大目標分析物濃度之一生物樣品將極快地相對於一陰性對照展示信號。在圖42中提供根據下文詳細闡述之一試驗之實例性動力學資料。在此實例中，在生物樣品添加之5分鐘內將兩種目標分析物濃度彼此區分且區分該兩種目標分析物濃度與陰性對照。該經標注抗原分許允許自存在樣品混合物之分析表面即時獲取信號。因此，可即時追蹤一特定抗原特徵之信號之累積速率作為一動力學分析。作為一實例，如同在實例1中一樣地執行一經標注抗原分析，只是在若干固定間隔之時間點下針對人血清濃度變化之兩種生物樣品(分別係50%稀釋及0.58%稀釋)且針對一種具有已知陰性HIV狀態之生物樣品(VBMA90015-01)獲取螢光影像(參見圖42)。信號強度以兩種增加速率變化且最終強度作為血清樣品濃度之一函數，其中HIV陽性樣品較陰性對照樣品展示更多且更快之信號累積。此結果暗示藉由信號獲取速率來分析目標之存在及濃度之一診斷分析之可能性。

#### 實例12-快速分析演示

亦可將實例11中之試驗及資料用作一極快HIV-1抗體偵測分析之一演示。圖42圖解說明動力學資料之收集。另一選擇係，可在(舉例而言)5分鐘內界定一終點分析。回顧圖42中所展示之資料，發現容易根據定量螢光輸出來區分一



高濃度HIV樣品、一較低濃度樣品與一陰性對照。圖42因此係一極快速(亦即,在數分鐘內)HIV-1抗體偵測分析之一演示。

### 實例13-獲得全血結果之經標注抗原分析

在另一實施例中,系統2600可與本文中所闡述之經標注抗原分析組合以便以複合物樣品矩陣執行分析。由於消逝照射方法,該分析對在本體溶液中所遇到的各種成分相對不敏感。舉例而言,諸多免疫分析需要血清或血漿樣本,乃因全血之細胞成分可干擾分析效能。全血分析裝置(諸如免疫層析條)通常需要在讀出帶上游之一細胞分離膜,乃因紅血球與溶血產物可干擾此等裝置上之讀出。根據下文緊接著闡述之一試驗,在圖43至圖44提供實例性全血分析結果。

在一實施例中,使用上文所闡述之經標注抗原分析來分析全血。分析全血之能力可因減少對生物樣品製備之需要及對固有必須之試驗室基礎設施之需要而擴展一定點護理分析之效用。舉例而言,可想像一處理程序流程,其中將來自一手指刺針之全血直接施加至一經標注抗原分析匣,於該匣中單次添加分析試劑來完成該分析程序。為使用上文所闡述之分析系統上之經標注抗原分析來演示此一處理程序流程之可行性,將來自HIV陽性捐獻人之全血樣品抽取進EDTA采血管中以抑制凝結。抽回每一樣品之一部分且經離心以藉由移除紅血球來獲得血漿。然後,使用90%之全血、50%之全血及50%之血漿之濃度執行上文之經標

注抗原分析程序。如自圖43至圖44可見，信雜比結果清晰地演示使用全血或血漿之方法之功效。此外，當使用50%或90%全血時該等結果係相當的。該全血中之細胞成分及其他成分看似不干擾該分析。

在另一實施例中，匣2602中之流體樣品室可經特定設計以藉由控制分析表面上之流體流動速率來改良分析效能。在小流體通道中之靜態培養一般因該系統中之質量運輸限制(例如，擴散)而具有偵測背景限制。藉由設計流體樣品室幾何形狀(亦即，長度、寬度、高度、形狀)及表面能量，可最佳化在分析表面上之樣品流動速率而得到經改良之分析效能。

#### 額外實施例

在某些應用中，諸如當需要將一流體多次添加至該分析匣中時，傾斜放置該分析匣以幫助流體流動可係較佳的，諸如在先前所述之序號為61/391,911之美國臨時專利申請案中所論述。圖45及圖46展示一匣4500之一透視圖及一側視圖，匣4500係圖3至圖11之匣300之一輕微變型。匣4500包括一上部件4510及一下部件4512。上部件4510包括位於距帶紋理槽344之一遠端之一入口埠4528，此與匣300形成對照。下部件4512額外地包括鰭特徵4550。如在圖46中更佳地可見鰭特徵4550包括一第一部分4552及一第二部分4554。第一部分4552及第二部分4554分別經組態以使得當將匣4500擱置於第一部分4552上時，則匣4500內之流動板324(不可見)平行於該擱置表面(亦即，平面)擺放。當將匣

4500擱置於第二部分4554上時，則匣4500內之流動板324相對於該擱置表面以一5度之角度擺放以使得入口埠4528相對於流動板(不可見)之輸出埠略微抬高。引起傾斜之角度可係適合於該分析中所用之特定液體之最佳流動之任一角度。視情況，可顛倒入口之位置及傾斜之方向，亦即，入口埠可位於帶紋理槽344附近，且匣可經傾斜以使得帶紋理槽之端高於遠離帶紋理槽之一遠端擱置。

在另一實施例中，可藉由一架使讀取器儀器與匣伴隨。架之目的可係幫助組織操作員之工作空間。在另一實施例中，該架可經設計以使得當將匣放置於該架上時其傾斜擺放以使得促進流體流經匣。圖47至圖49圖解說明用於促進匣之批處理以及匣以一特定傾斜角放置之一傾斜架及匣系統。

圖47展示一傾斜架4700，傾斜架4700包括可將匣放置於其中之複數個槽4720。槽4720中之每一者包括經組態用於單向放置一相容匣之凹痕4730及凹口4735。傾斜架4700可視情況包括用於識別槽4720之編號4740。傾斜架4700之一個側經設計以高於一對置端以使得傾斜架4700之頂部表面相對於傾斜架於其上擱置之表面處於一角4752下。舉例而言，角4752可係5度或最佳化正實施之特定分析之流體流動之任一適合角度。傾斜架4700可係(舉例而言)由用習用去垢劑及清潔劑容易地清潔之一塑膠或金屬材料模製。

圖48展示經組態以與傾斜架4700相容之一匣4800。匣4800包括一上部件4810及具有用於促進緊握之帶紋理槽

4814之一下部件4812。雖然在該圖中不可見，但根據一實施例，在匣4800內容納一波導及用於界定一流體通道(諸如一墊)之一機構。一輸入埠4828提供通向至匣4800內所界定之流體通道之樣品入口。匣4800經定大小及形狀以使得配合進傾斜架4710之槽4720中之一者中，其中匣4800上之突出部4860經設計以與傾斜架4700之凹口4735嚙合。圖49展示填充有8個匣4800之架4700之一實例。

在另一實施例中，為使用者方便，該架可包括一或多個經整合定時器(例如，秒錶)。在另一實施例中，該架可具有用於起始定時步驟之按鈕或其他使用者介面構件。在另一實施例中，該架可具有向使用者提供回饋之指示構件，諸如燈或警報器。舉例而言，將一匣插入至該架中可起始一內部定時器。在一預定時間量完成後，一燈可變亮(或熄滅)及/或一可聽鐘聲可向使用者指示一步驟已完成。可使用多個燈或指示構件來按級分離多個步驟。在另一實施例中，該架可實體上啟動匣之特徵。舉例而言，該架中之一實體致動器可部署包含於一預載入之透明塑料罩中之一匣上試劑。

注意到以上實施例係根據經標注抗原分析而闡述。然而，本文中所闡述之夾層分析概念並不僅限於經標注抗原分析。本文中所闡述之夾層分析方法及偵測系統可與(舉例而言)基於核酸(例如，DNA、RNA)之分析及基於細胞之分析一起使用。

可以一套工具提供上文所闡述之分析系統。舉例而言，

一功能性成套工具可包括一讀取器儀器、一或多個匣、一傾斜架、一或多個樣品混合管、樣品稀釋溶液、洗滌溶液及螢光偶聯溶液(諸如用一適合染料(諸如 Dylight647 或 Alexa649)標注之抗人IgG)。可將該等匣密封於個別袋中用於在運送及儲存期間之保護。該成套工具中之讀取器儀器可包括用於儀器控制及影像分析之一讀取器儀器上電腦，或另一選擇係，可具有用於控制讀取器儀器及影像分析之軟體及/或可具有裝載有用於控制讀取器儀器及影像分析之軟體之一外部電腦。一可調整移液管亦可作為成套工具之一部分提供或可由最終使用者供應。

本發明涵蓋本系統之各種各樣之實施例，包括但不限於以下實施例：

1. 一種用於分析潛在地包括一分析物之一樣品之裝置，該裝置包括：a)一平面波導；b)一折射體積，其用於將由一光源提供之光光學耦合至該平面波導；及c)複數個捕獲分子，其中該平面波導與該折射體積係整體形成為一單件，且其中該平面波導包括一第一表面及與該第一表面對置之一第二表面，其中該複數個捕獲分子係固相化至該第一表面。

2. 如項1之裝置，其中該複數個捕獲分子包括選自由如下組成之群組之至少一種分子：一肽、一多肽、一蛋白質、一抗體、一抗原、一多糖、糖、一寡核苷酸、一多核苷酸、一合成分子、一無機分子、一有機分子及其組合。

3. 如項1或2之裝置，其中該複數個捕獲分子中之至少

一者能夠特定地結合該樣品中之該至少一種分析物。

4. 如項1、2或3之裝置，其中該平面波導係由一光學透明塑膠材料製成。

5. 如項4之裝置，其中該光學透明塑膠材料係選自由如下組成之群組之一材料：環狀烴基聚合物、環狀烴基共聚物、聚烯烴、聚苯乙烯、丙烯酸樹脂、聚甲基丙烯酸甲脂及聚碳酸酯。

6. 如項1、2、3或4之裝置，其中該平面波導之該第一表面之至少一部分經修改以較未經修改之另一表面提供該等捕獲分子至該第一表面之經改良之附接。

7. 如項1、2、3、4或5之裝置，其中該平面波導之該第一表面之至少一部分經修改以相對於該第一表面提供介於60度與75度之間的一水接觸角。

8. 如項7之裝置，其中使用選自由如下組成之群組之一處理程序修改該平面波導之該第一表面：電漿活化、化學氣相沈積、液相沈積及一活化化學品之表面聚合。

9. 如項8之裝置，其中藉由使用選自由如下組成之群組之一化學品執行該平面波導修改：有機矽烷、烷氧矽烷、氟矽烷、烷基矽烷、環樣矽烷、縮水甘油氧基矽烷、醛矽烷、胺基矽烷及其組合。

10. 如項1、2、3、4、5、6或7之裝置，其中用一塗層覆蓋該平面波導之該第一表面之至少一部分，該塗層包括選自由如下組成之群組之至少一種分子：一聚甲基丙烯醯聚合物、一聚乙二醇聚合物、一聚陽離子聚合物、一抗生素

蛋白、一生物素及其組合。

11. 如項1、2、3、4、5、6、7或10之裝置，其中用一塗層覆蓋該平面波導之該第一表面之至少一部分，用於抑制該平面波導之該第一表面與該至少一種分析物之間的非特定結合。

12. 如項1、2、3、4、5、6、7、10或11之裝置，其中該平面波導之該第一表面包括包括至少兩個反應位點之一陣列，該至少兩個反應位點中之每一者係藉由將一組合物印刷於該第一表面上形成，該組合物包括至少一種捕獲分子。

13. 如項12之裝置，其中該陣列進一步包括至少一個陰性對照位點，該至少一個陰性對照位點係藉由將不含有可偵測地結合至該樣品中之該至少一種分析物之分子之一組合物印刷至該第一表面上來形成。

14. 如項13之裝置，其中該至少一個陰性對照位點位於最靠近一輸入埠的該陣列之一近端，在該輸入埠處將該樣品引入至該第一表面上。

15. 如項13之裝置，其中該陣列進一步包括至少一個陽性對照位點，該至少一個陽性對照位點係藉由將含有穩定地結合至該樣品中之該至少一種分析物之一分子之一組合物印刷至該第一表面上而形成。

16. 如項13之裝置，其中該等陽性對照位點中之至少一者位於距一輸入埠最遠的該陣列之一遠端處，在該輸入埠處將該樣品引入至該第一表面上。

17. 如項13之裝置，其中該平面波導之該第一表面進一步包括用於校準該光源之強度及均勻性中之一者之一參考位點。

18. 如項17之裝置，其中該參考位點包括固相化於該平面波導之該第一表面之一部分上之一能激發分子。

19. 如項18之裝置，其中該能激發分子係選自由如下組成之群組之一螢光團：有機染料、鑷系螯合物、半導體奈米顆粒及及磷光性材料。

20. 如項13之裝置，其進一步包括一流體通道以使該樣品能接觸該陣列。

21. 如項1、2、3、4、5、6、7、10、11或12之裝置，其中該複數個捕獲分析係選自由如下組成之一群組：多肽、抗原及抗體。

22. 如項21之裝置，其中該陣列包括一第一反應位點及一第二反應位點，該第一及第二反應位點含有選自該群組之一不同捕獲分子。

23. 如項21之裝置，其中該陣列包括一第一反應位點及一第二反應位點，該第一反應位點包括HIV-1之gp41抗原之至少一片段，且該第二反應位點包括HIV-1之p24抗原之至少一片段。

24. 如項23之裝置，其中該陣列進一步包括一第三反應位點及一第四反應位點，該第三反應位點包括蒼白密螺旋體之p47之至少一片段，且該第四反應位點包括蒼白密螺旋體之p17之至少一片段。



25. 如項24之裝置，其中該陣列進一步包括一第五反應位點及一第六反應位點，該第五反應位點包括丙型肝炎病毒(HCV)核心抗原之至少一片段，且該第六反應位點包括選自由如下組成之群組之一HCV抗原：HCV NS3、HCV NS4、HCV NS5、其片段及其組合。

26. 一種用於分析潛在地包括至少一種分析物之一樣品之裝置，該裝置包括：a)一平面波導；b)一折射體積，其用於將由一光源提供之光光學耦合至該平面波導；及c)複數個捕獲分子，其中該平面波導與該折射體積係整體形成為一單件，且其中該平面波導包括一第一表面及對置於該第一表面之一第二表面，該複數個捕獲分子係固相化至該第一表面，該第一表面包括一陣列，該陣列包括一第一反應位點及一第二反應位點，該第一反應位點包括HIV-1之gp41抗原之至少一片段，且該第二反應位點包括HIV-1之p24抗原之至少一片段。

27. 一種用於分析潛在地包括至少一種分析物之一樣品之裝置，該裝置包括：a)一平面波導；b)一折射體積，其用於將由一光源提供之光光學耦合至該平面波導；及c)複數個捕獲分子，其中該平面波導與該折射體積係整體形成為一單件，且其中該平面波導包括一第一表面及對置於該第一表面之一第二表面，該複數個捕獲分子係固相化至該第一表面，該第一表面包括一陣列，該陣列包括一第一反應位點及一第二反應位點，該第一反應位點包括蒼白密螺旋體之p47之至少一片段，且該第二反應位點包括蒼白密

螺旋體之p17之至少一片段。

28. 一種用於分析潛在地包括至少一種分析物之一樣品之裝置，該裝置包括：a)一平面波導；b)一折射體積，其用於將由一光源提供之光光學耦合至該平面波導；及c)複數個捕獲分子，其中該平面波導與該折射體積係整體形成為一單件，且其中該平面波導包括一第一表面及對置於該第一表面之一第二表面，該複數個捕獲分子係固相化至該第一表面，該第一表面包括一陣列，該陣列包括一第一反應位點及一第二反應位點，該第一反應位點包括丙型肝炎病毒(HCV)核心抗原之至少一片段，且該第二反應位點包括選自由如下組成之群組之一HCV抗原：HCV NS3、HCV NS4、HCV NS5、其片段及其組合。

29. 一種用於分析潛在地包括至少一種分析物之一樣品之裝置，該裝置包括：a)一平面波導；b)一折射體積，其經組態用於將由一光源提供之光光學耦合至該平面波導；及c)複數個捕獲分子，其中該平面波導與該折射體積係整體形成為一單件，該平面波導包括一第一表面及對置於該第一表面之一第二表面，該複數個捕獲分子係固相化至該第一表面，該第一表面包括至少兩個反應位點之一陣列，且其中與該陣列上之所有反應位點完全接觸所需之該樣品之一體積小於30微升。

30. 一種用於分析潛在地包括至少一種分析物之一樣品之方法，該方法包括：a)將該樣品之至少一部分添加至一裝置，該裝置包括一平面波導、一光源、經組態用於將由

該光源提供之光光學耦合至該平面波導之一折射體積及複數個捕獲分子，該平面波導與該折射體積係整體形成為一單件，該平面波導包括一第一表面及對置於該第一表面之一第二表面，該複數個捕獲分子係固相化至該第一表面；  
b)使該樣品能與該第一表面上之該複數個捕獲分子一起培養；c)將一偵測試劑添加至該裝置，該偵測試劑已用一能激發標籤予以標注；及d)使該偵測試劑能與該第一表面一起培養。

31. 如項30之方法，其進一步包括偵測該能激發標籤所發射之光信號。

32. 如項30或31之方法，其中該偵測試劑係選自由抗人IgG抗體及抗人IgM抗體組成之群組。

33. 如項30、31或32之方法，其中該能激發標籤係一螢光團。

34. 如項30、31、32或33之方法，其中添加至該裝置之該樣品之該量小於30微升。

35. 一種用於偵測一匣中所含有之分析物之讀取器儀器，該匣包括用於將照射引導至其上之一分析區之一波導，該讀取器儀器包括：a)一外殼，其具有至少一個孔口用於裝納該匣之至少一部分；b)一照射模組，其附接至該外殼，該照射模組經組態用於提供照射；c)成像光學器件，其定位於該照射模組與該匣之間，當將該匣插入至該外殼中時，該成像光學器件經組態用於對該照射進行整形且朝向該匣重新引導該照射；及d)一影像感測器系統，其

容納於該外殼內，該影像感測器系統相對於該照射模組係不可移動地固定，且該影像感測器系統進一步具有實質上覆蓋該分析區之一視域。

36. 如項35之讀取器儀器，其中該匣在一操作位置中部分地伸出該外殼。

37. 如項35或36之讀取器儀器，其進一步包括一門用於阻擋潛在地洩漏出該外殼之照射。

38. 如項35、36或37之讀取器儀器，其進一步包括位於該匣上及匣周圍之光折流板元件用於阻擋在該讀取器儀器之操作期間之照射洩漏。

39. 如項35、36、37或38之讀取器儀器，其中除非將該匣正確地插入至該外殼中，否則，該照射模組係不可啟動的。

40. 如項35、36、37、38或39之讀取器儀器，其中該成像光學器件包括一光束均勻器。

41. 如項35、36、37、38、39或40之讀取器儀器，其中該波導包括由該波導整體形成之一折射體積用於將該照射引導至該分析區。

42. 如項35、36、37、38、39、40或41之讀取器儀器，其中該影像感測器係垂直於該平面波導安置。

43. 如項35、36、37、38、39、40、41或42之讀取器儀器，其中該影像感測器經組態用於讀取安置於該匣上之補充資訊。

44. 一種用於對一樣品執行一生物化學分析之系統，該

系統包括一匣及一讀取器。該匣包括：一平面波導，其具有結合至其一平面表面之複數個捕獲分子；一折射體積，其用於將由一光源提供之一光束光學耦合至該平面波導，該折射體積係由該平面波導整體形成；及一樣品室，其用於接納並容納該樣品，以使得該樣品接觸到該複數個捕獲分子。該讀取器儀器包括：一接納機構，其用於將該匣定位於其中；該光源，其用於提供該光束；一偵測器，其用於偵測來自該複數個捕獲分子結合至其上之該平面表面之一部分之一光信號；及一分析模組，其用於接收並分析來自該偵測器之該光信號。該光束在平行於該平面波導且自該平面波導偏移之一平面中入射於該折射體積上，且該折射體積經組態用於使該光束折射，以使得該光束針對該光束內之所有光相對於該平面表面以一非零內部傳播角聚焦於該平面表面處。

45. 一種用於對一樣品執行一生物化學分析之方法，其包括提供一匣，該匣包括：一平面波導，其具有結合至其一平面表面之複數個捕獲分子；一折射體積，其用於將由一光源提供之一光束光學耦合至該平面波導，該折射體積係由該平面波導整體形成；及一樣品室，其用於接納並容納該樣品，以使得該樣品接觸到該複數個捕獲分子。該方法進一步包括將該樣品引入至該匣之該樣品室中，及提供一讀取器儀器，該讀取器儀器包括：一接納機構，其用於將該匣定位於其中；該光源，其用於提供該光束；一偵測器，其用於偵測來自該複數個捕獲分子結合至其上之該平

面表面之一部分之一光信號；及一分析模組，其用於接收並分析來自該偵測器之該光信號。該方法進一步包括將含有該樣品之該匣插入至該讀取器儀器中；使用該光源照射於其處結合該複數個捕獲分子之該平面波導之一部分。若該樣品包括一目標分析物，則該目標分析物與複數個捕獲分子相互作用以便產生一光信號；捕獲該光信號；及分析該光信號。照射包括將該光束引導於該折射體積處，以使得該光束在平行於該平面波導且自該平面波導偏移之一平面中入射於該折射體積上，且使該光束折射，以使得該光束針對該光束內之所有光相對於該平面表面以一非零內部傳播角聚焦於該平面表面處。

46. 一種用於對一樣品執行一生物化學分析之成套工具，該成套工具包括一匣，該匣包括：一平面波導，其具有結合至其一平面表面之複數個捕獲分子；一折射體積，其用於將由一光源提供之一光束光學耦合至該平面波導，該折射體積係由該平面波導整體形成；及一樣品室，其用於接納並容納該樣品，以使得該樣品接觸到該複數個捕獲分子。該成套工具亦包括一讀取器儀器，該讀取器儀器包括：一接納機構，其用於將該匣定位於其中；該光源，其用於提供該光束；一偵測器，其用於偵測來自該複數個捕獲分子結合至其上之該平面表面之一部分之一光信號；及一分析模組，其用於接收並分析來自該偵測器之該光信號。該成套工具亦包括一或多種處理液。該匣與該讀取器儀器協作以使得該光束在平行於該平面波導且自該平面波

導偏移之之一平面中入射於該折射體積上，且該光束針對該光束內之所有光相對於該平面表面以一非零內部傳播角聚焦於該平面表面處，同時藉此照射包括該複數個捕獲分子之該平面波導之一部分。若該樣品包括一目標分析物，則該目標分析物與該複數個捕獲分子相互作用以產生可由該偵測器捕獲之該光信號。

如項46之成套工具，其中該一或多種處理溶液係選自由如下組成之一群組：樣品稀釋溶液、螢光偶聯溶液及洗滌溶液。

可在以上方法及系統中作出改變而不背離其範疇。因此，應注意，以上說明中所包含或在隨附圖式中所展示之所有內容均應視為例示性的而不具有一限制意義。以下申請專利範圍意欲覆蓋本文中所闡述之一般及特定特徵以及對本方法及系統之範疇之陳述，只是語言的問題，可認為本方法及系統之範疇歸屬於一般特徵與特定特徵之間。舉例而言，本發明可涵蓋與自本文中所闡述之捕獲分子、經印刷蛋白質位點組態及其他表面化學品不同之捕獲分子、經印刷蛋白質位點組態及其他表面化學品。可將除本文中之該等圖中所展示之經整合透鏡設計及材料之外的用於經整合透鏡之額外適合設計及材料併入該平面波導中而不偏離本發明之精神。另外，可使用其他適合類型之照射及偵測達成進一步改良之照射均勻性及偵測敏感性。

雖然已在各組件具有特定各別定向之情形下圖解說明前述實施例及實例中之每一者，但應理解，本發明中所闡述

之系統可呈現其中各組件位於各種各樣之位置中及相互定向中之各種各樣之特定組態且仍保持在本發明之精神及範疇內。此外，可代替各種組件使用或除各種組件外亦使用適合等效物，熟習此項技術者應熟悉此等可行替代組件或額外組件之功能及使用且因此將此等替代組件或額外組件視為歸屬於本發明之範疇內。因此，應將本實例視為說明性而非限制性，且不應將本發明限於本文中所給出之細節而可對其加以修改而仍在隨附申請專利範圍之範疇內。

### 【圖式簡單說明】

圖1係根據一實施例具有一可插入匣之一讀取器儀器之一視圖。

圖2係根據一實施例具有一經插入匣之一讀取器儀器之一視圖。

圖3至圖11係根據一實施例之一匣之各種視圖。

圖12係圖1之一讀取器儀器之一實施例之一視圖，其中部分地移除該外殼以展現組件之定位。

圖13係一讀取器儀器之一實施例之一視圖，其中將更多外殼移除以展現其中之一成像系統之定位。

圖14係用以指示組件之相對定位之一讀取器儀器之一實施例之一側面剖視圖。

圖15係孤立地展示一匣固持器總成之透視圖。

圖16係在未插入匣之情形下圖15之匣固持器總成之一側面剖視圖。

圖17係在將一匣插入於其中之情形下圖15之匣固持器總



成之一側面剖視圖。

圖18展示根據一實施例之一目標成像系統之一示意圖。一雷射二極體之輸出經準直，穿經一旋轉之全息擴散器，然後耦合進一平面波導中。

圖19係根據一實施例包括一周邊裝置之一讀取器儀器之一透視圖。

圖20係根據一實施例展示適合在同一視域內讀取記號及分析物標記兩者之一成像系統視域之一視圖。

圖21係根據一實施例包括各種記號及分析標記的一成像系統之視域之示意性俯視圖。

圖22及圖23分別根據一實施例圖解說明反應位點佈局之矩形柵格圖案及錯列圖案。

圖24及圖25分別根據一實施例圖解說明具有不同大小之反應位點。

圖26根據一實施例圖解說明對一分析系統之一概略圖解說明，該分析系統包括具有具有一經整合透鏡之一波導之裝置、照射系統及成像系統。

圖27係根據一實施例之多重螢光分析及分析匣之一示意性表示。

圖28至圖30展示一實例性多重HIV/梅毒/HCV分析之陣列佈局、代表性影像、陣列佈局及結果概要。

圖31根據一實施例圖解說明用於操作讀取器儀器之一實例性處理程序之一流程圖。

圖32係根據一實施例圖解說明在圖31中所圖解說明之實

例性處理程序中一影像分析步驟之進一步細節之一流程圖。

圖33展示根據一實施例如用一實例性系統所分析具有已知HIV-1及蒼白密螺旋體血清狀態之臨床樣品之抗體反應。

圖34展示根據一實施例如用一實例性系統所分析具有已知HCV抗體血清狀態之181個臨床樣品之抗體反應(60個陽性樣品及121個陰性樣品)。

圖35至圖37根據一實施例展示在一實例性系統上全血與血漿效能之代表性影像及一比較。

圖38展示圖解說明一間接螢光分析之步驟之一系列圖示。

圖39展示根據一實施例圖解說明一經標注抗原分析之一系列圖示。

圖40展示根據一實施例圖解說明該經標注抗原分析處理程序之一流程圖。

圖41展示根據一實施例使用該分析系統獲得之一實例性分析概要。

圖42係展示根據一實施例使用藉助該分析系統之該經標注抗原分析之一分析物之一動力學分析之一即時信號獲取之結果之一圖表。

圖43至圖44展示根據一實施例使用該分析系統及經標注抗原分析將全血或血漿作為生物樣品所獲得之一實例性分析概要。

圖 45 至圖 46 展示根據一實施例具有經整合傾斜機構之一匣。

圖 47 展示根據一實施例用於賦能分析匣之批處理及匣傾斜之一架。

圖 48 展示根據一實施例適合與圖 47 之架一起使用之一匣。

圖 49 展示根據一實施例填充有圖 48 之匣之圖 47 之傾斜架。

應注意，出於清晰地圖解說明之目的，該等圖式中之某些元件可並非按比例繪製。

#### 【主要元件符號說明】

100	讀取器儀器
101	箭頭
102	外殼
104	雷射照射模組
106	雙箭頭
108	雙箭頭
110	匣
120	折射體積
121	平面波導
122	分析區
124	成像系統
126	光信號
128	感測器

130	使用者介面
132	螢光屏
150	孔口
300	匣
310	上部件
312	下部件
314	帶紋理槽
322	波導
323	組成透鏡
324	流動板
326	棉芯墊
328	入口埠
350	軌道
352	輸出埠
360	總成
370	槽
1200	讀取器儀器
1202	外殼
1204	雷射照射模組
1212	感測器
1230	使用者介面
1232	平板觸控螢幕顯示器
1234	電力/重設按鈕
1250	孔口

1252	門
1253	前托架
1254	匣固持器總成
1255	彈簧
1256	彈簧加載式杆
1258	安全互鎖開關
1259	側托架
1260	組成手柄
1262	後面板
1266	銷
1268	發光二極體
1270	旋轉擴散器
1271	馬達
1272	杆板
1274	導引板
1276	底板
1278	輓子
1280	孔口
1800	樣品成像系統
1802	雷射二極體
1804	發散光束
1806	準直透鏡
1808	經準直光束
1810	均勻光束

1820	擴散器
1830	波導配置
1832	經整合透鏡
1834	平面部分
1836	分析區
1838	反應位點
1840	感測器
1980	周邊裝置
2012	成像系統
2020	匣
2021	反應位點
2023	資訊指示
2070	視域
2120	匣
2121	反應位點
2123	小資訊指示符
2125	大資訊指示符
2170	視域
2220	波導
2221	反應位點
2270	視域
2280	柵格圖案
2323	反應位點
2382	傾斜柵格圖案

2420	波導
2421	反應位點
2470	視域
2520	波導
2523	小反應位點
2525	大反應位點
2570	視域
2600	分析系統
2602	匣
2605	平面波導
2610	經整合透鏡
2615	照射光束
2620	分析表面
2625	黏性墊
2628	上部組件
2630	入口埠
2635	出口埠
2640	流體樣品室
2645	濾波光學器件
2650	成像裝置
2660	偵測系統
2670	電腦
4500	匣
4510	上部件

4512	下 部 件
4528	入 口 埠
4550	鰭 特 徵
4552	第 一 部 分
4554	第 二 部 分
4700	傾 斜 架
4720	槽
4730	凹 痕
4735	凹 口
4740	編 號
4752	角
4800	匣
4810	上 部 件
4812	下 部 件
4814	帶 紋 理 槽
4828	輸 入 埠
4860	突 出 部



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100133286

※申請日： 100.9.15

※IPC分類：G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/52 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

用於在一次分析中偵測多個分子之系統及方法

SYSTEM AND METHOD FOR DETECTING MULTIPLE MOLECULES  
IN ONE ASSAY

## 二、中文發明摘要：

本發明闡述一種使用少量血液、血清或血漿遞送一組血清學分析結果之快速診斷系統。該系統包括一一次性匣及基於平面波導成像技術之一讀取器儀器。該匣在一流體通道中併入有重組抗原及抗體對照之一微陣列，從而提供一單個樣品之多個並行螢光分析結果。

## 三、英文發明摘要：

A rapid diagnostic system that delivers a panel of serologic assay results using a small amount of blood, serum, or plasma is described. The system includes a disposable cartridge and a reader instrument, based on planar waveguide imaging technology. The cartridge incorporates a microarray of recombinant antigens and antibody controls in a fluidic channel, providing multiple parallel fluorescence assay results for a single sample.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種用於對一樣品執行一生物化學分析之系統，該系統包含：

一匣，其包括

一平面波導，其具有結合至其一平面表面之複數個捕獲分子，

一折射體積，其用於將由一光源提供之一光束光學耦合至該平面波導，該折射體積係由該平面波導整體形成，及

一樣品室，其用於接納並容納該樣品，以使得該樣品接觸到該複數個捕獲分子；及

讀取器儀器，其包括

一接納機構，其用於將該匣定位於其中，

該光源，其用於提供該光束，

一偵測器，其用於偵測來自該複數個捕獲分子結合於其上之該平面表面之一部分之一光信號，及

一分析模組，其用於接收並分析來自該偵測器之該光信號，

其中該光束在平行於該平面波導且自該平面波導偏移之一平面中入射於該折射體積上，且

其中該折射體積經組態用於使該光束折射，以使得該光束針對該光束內之所有光相對於該平面表面以一非零內部傳播角度聚焦於該平面表面處。

2. 一種用於對一樣品執行一生物化學分析之方法，該方法

包含：

提供一匣，該匣包括

一平面波導，其具有結合至其一平面表面之複數個捕獲分子，

一折射體積，其用於將由一光源提供之一光束光學耦合至該平面波導，該折射體積係由該平面波導整體形成，及

一樣品室，其用於接納並容納該樣品，以使得該樣品接觸到該複數個捕獲分子；

將該樣品引入至該匣之該樣品室中；

提供一讀取器儀器，該讀取器儀器包括

一接納機構，其用於將該匣定位於其中，

該光源，其用於提供該光束，

一偵測器，其用於偵測來自該複數個捕獲分子結合於其上之該平面表面之一部分之一光信號，及

一分析模組，其用於接收並分析來自該偵測器之該光信號；

將含有該樣品之該匣插入至該讀取器儀器中；

使用該光源照射該複數個捕獲分子結合於其處之該平面波導之一部分，以使得在該樣品包括一目標分析物之情形下該目標分析物與該複數個捕獲分子相互作用以便產生一光信號；

捕獲該光信號；及

分析該光信號，

其中照射包括

將該光束引導於該折射體積處，以使得該光束在平行於該平面波導且自該平面波導偏移之一平面中入射於該折射體積上，及

使該光束折射，以使得該光束針對該光束內之所有光相對於該平面表面以一非零內部傳播角度聚焦於該平面表面處。

3. 一種用於對一樣品執行一生物化學分析之成套工具，該成套工具包含：

一匣，其包括

一平面波導，其具有結合至其一平面表面之複數個捕獲分子，

一折射體積，其用於將由一光源提供之一光束光學耦合至該平面波導，該折射體積係由該平面波導整體形成，及

一樣品室，其用於接納並容納該樣品，以使得該樣品接觸到該複數個捕獲分子；

一讀取器儀器，其包括：

一接納機構，其用於將該匣定位於其中，

該光源，其用於提供該光束，

一偵測器，其用於偵測來自該複數個捕獲分子結合於其上之該平面表面之一部分之一光信號，及

一分析模組，其用於接收並分析來自該偵測器之該光信號；及

一或多種處理溶液，

其中該匣與該讀取器儀器協作，以使得該光束在平行於該平面波導且自該平面波導偏移之一平面中入射於該折射體積上，且該光束針對該光束內之所有光相對於該平面表面以一非零內部傳播角度聚焦於該平面表面處，同時藉此照射包括該複數個捕獲分子之該平面波導之一部分，若該樣品包括一目標分析物，則該目標分析物與該複數個捕獲分子相互作用以便產生可藉由該偵測器捕獲之該光信號。

4. 如請求項3之成套工具，其中該一或多種處理溶液係選自由以下各項組成之一群組：樣品稀釋溶液、螢光偶聯溶液及洗滌溶液。

八、圖式：

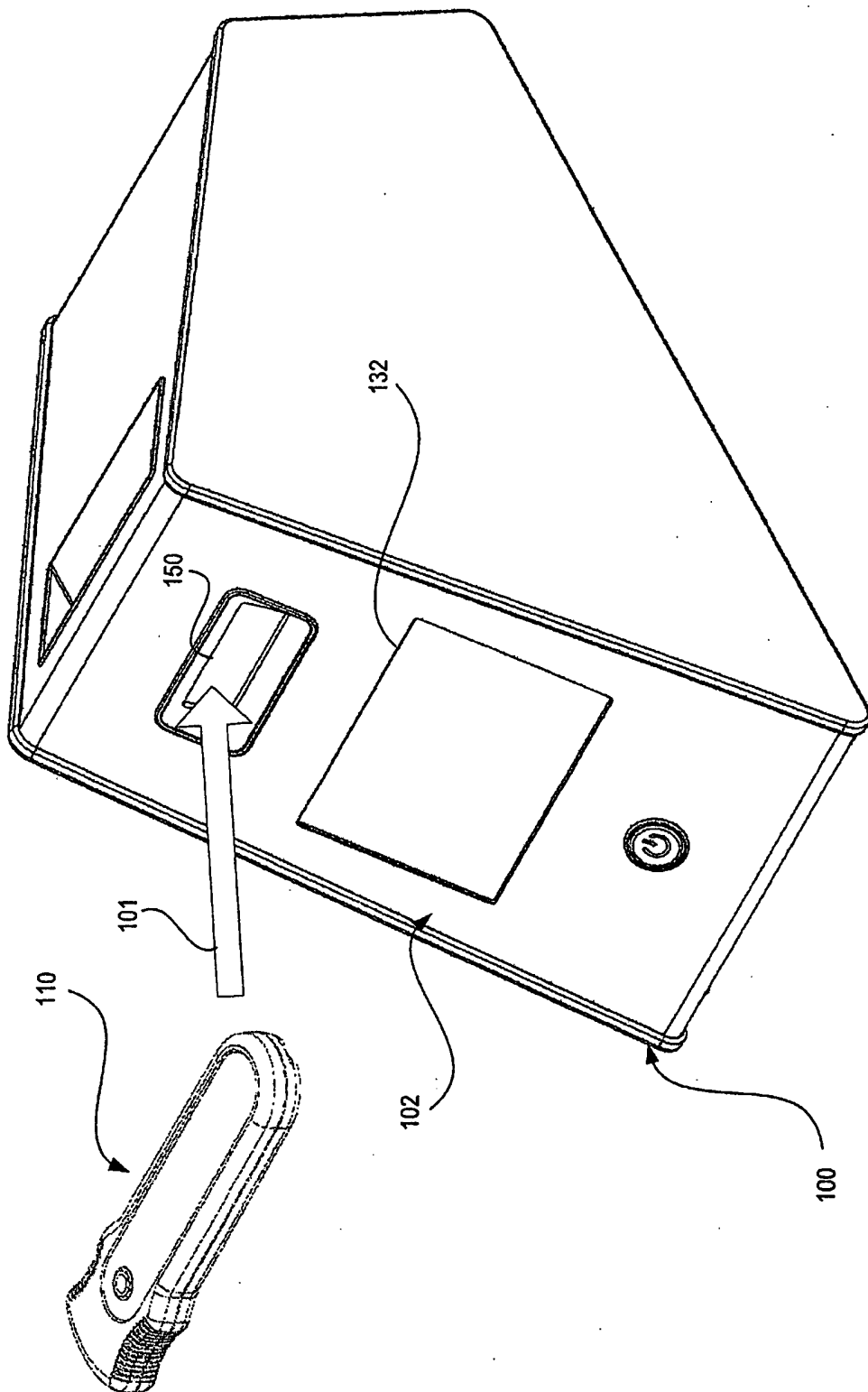


圖 1

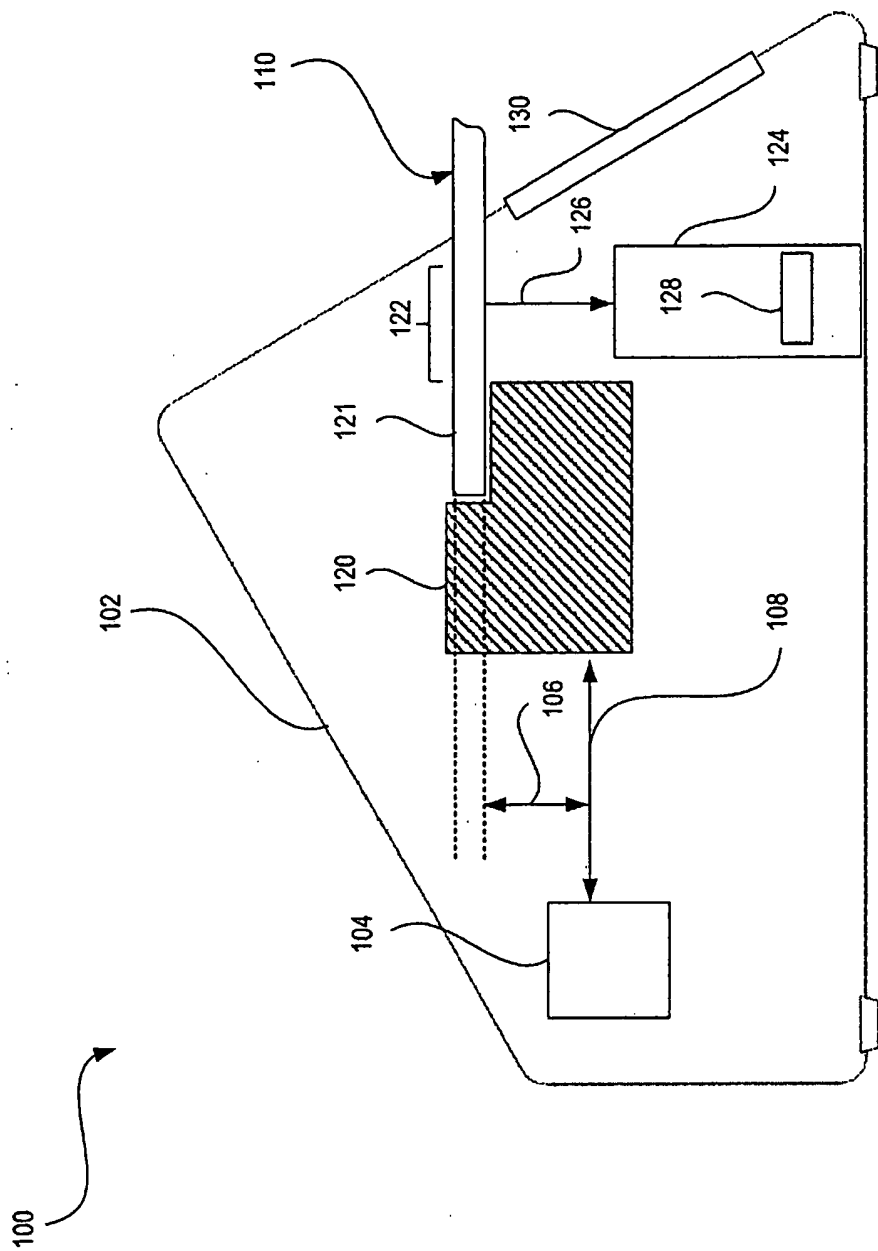


圖 2

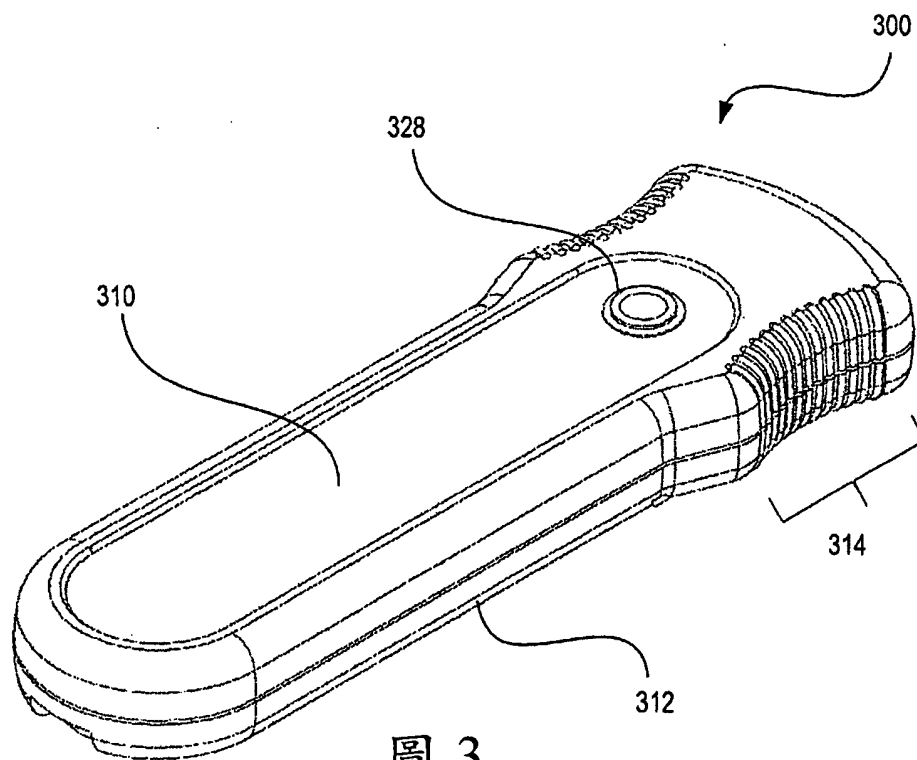


圖 3

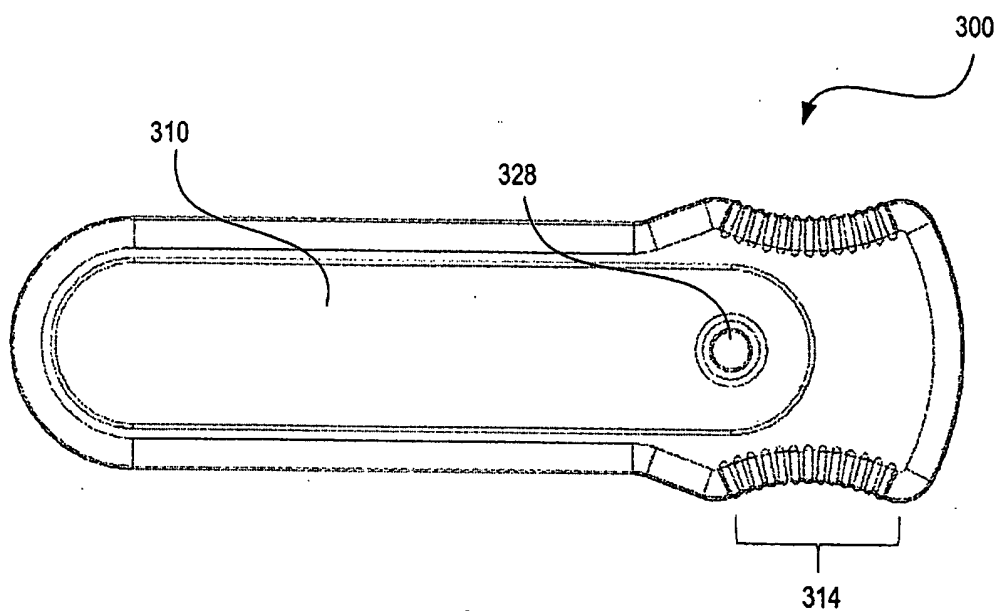


圖 4



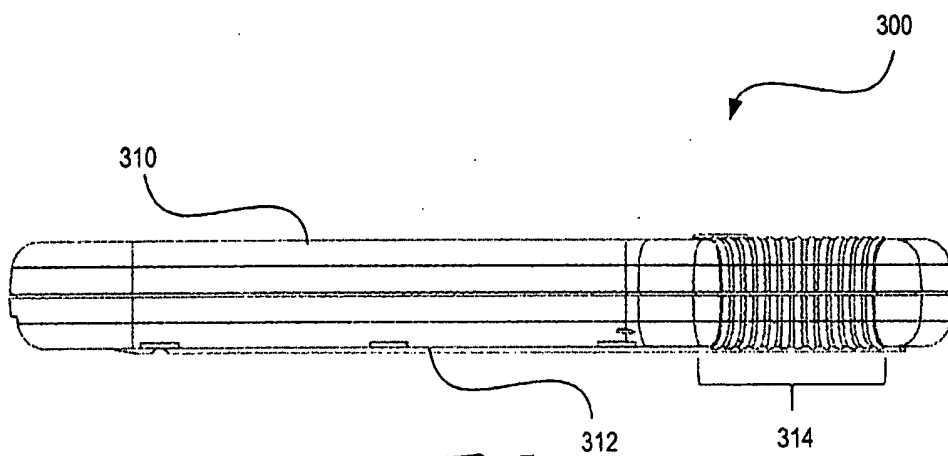


圖 5

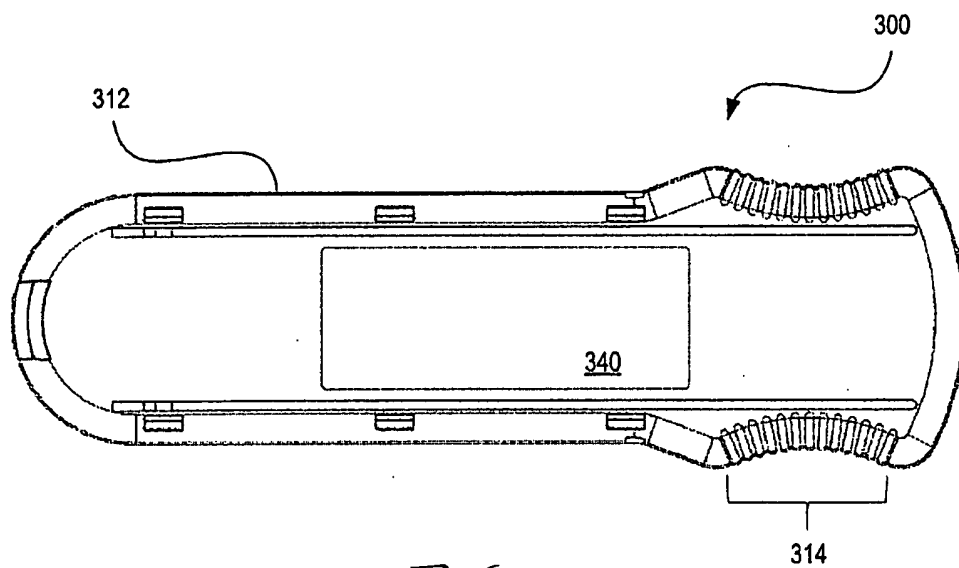


圖 6

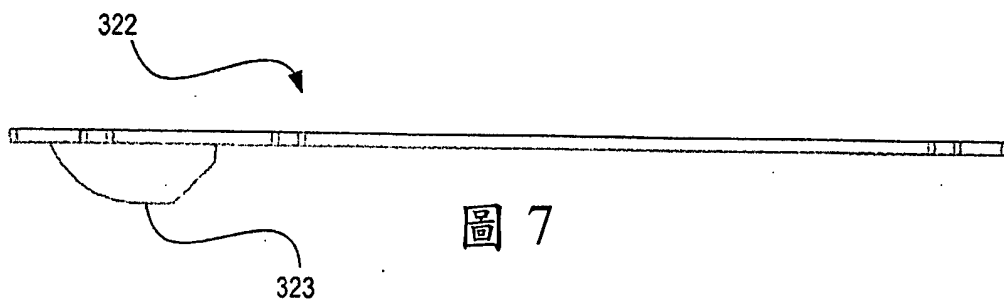


圖 7

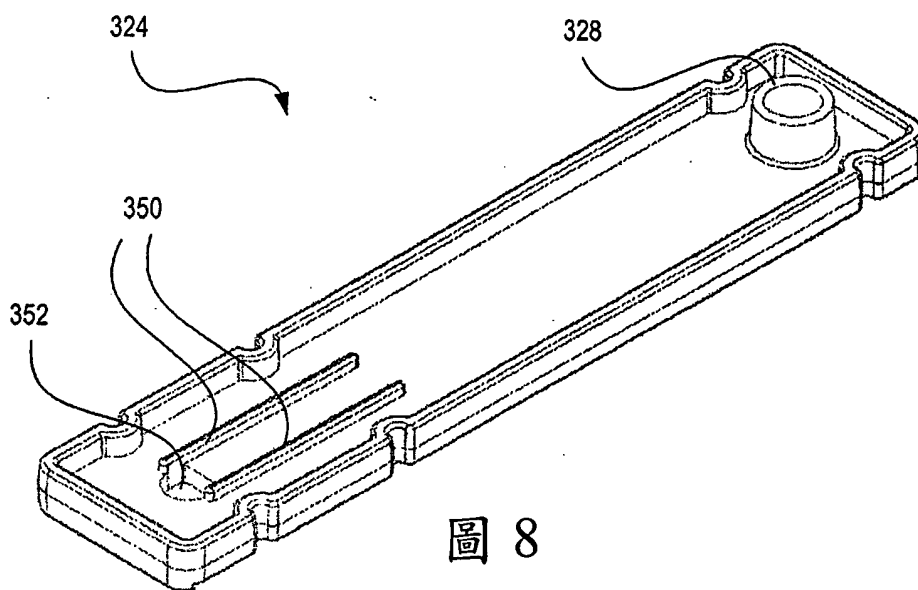


圖 8

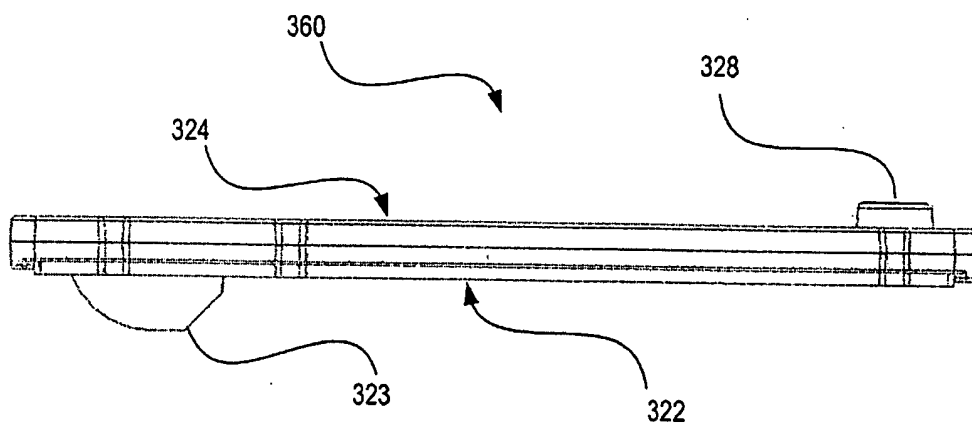


圖 9

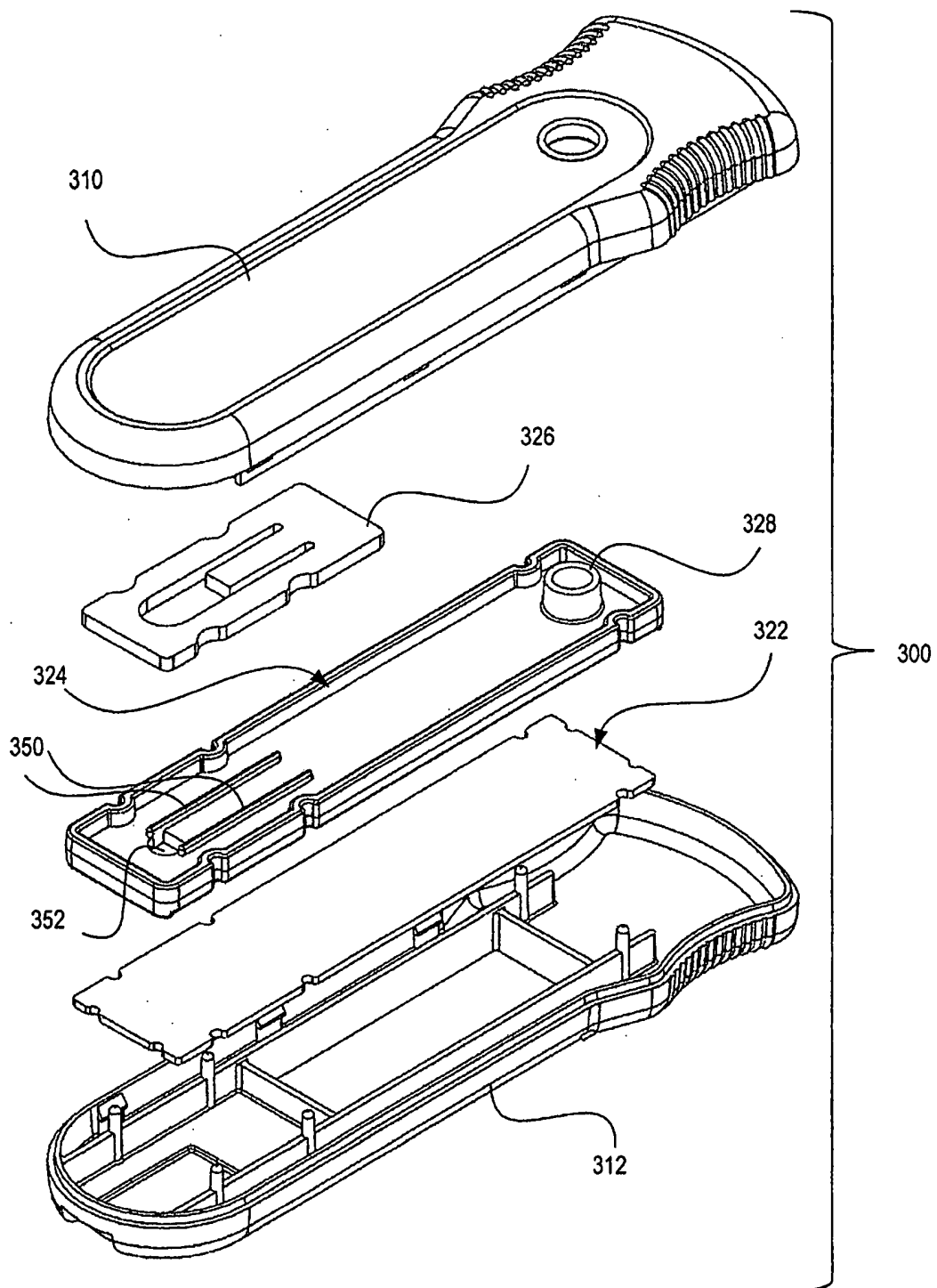


圖 10

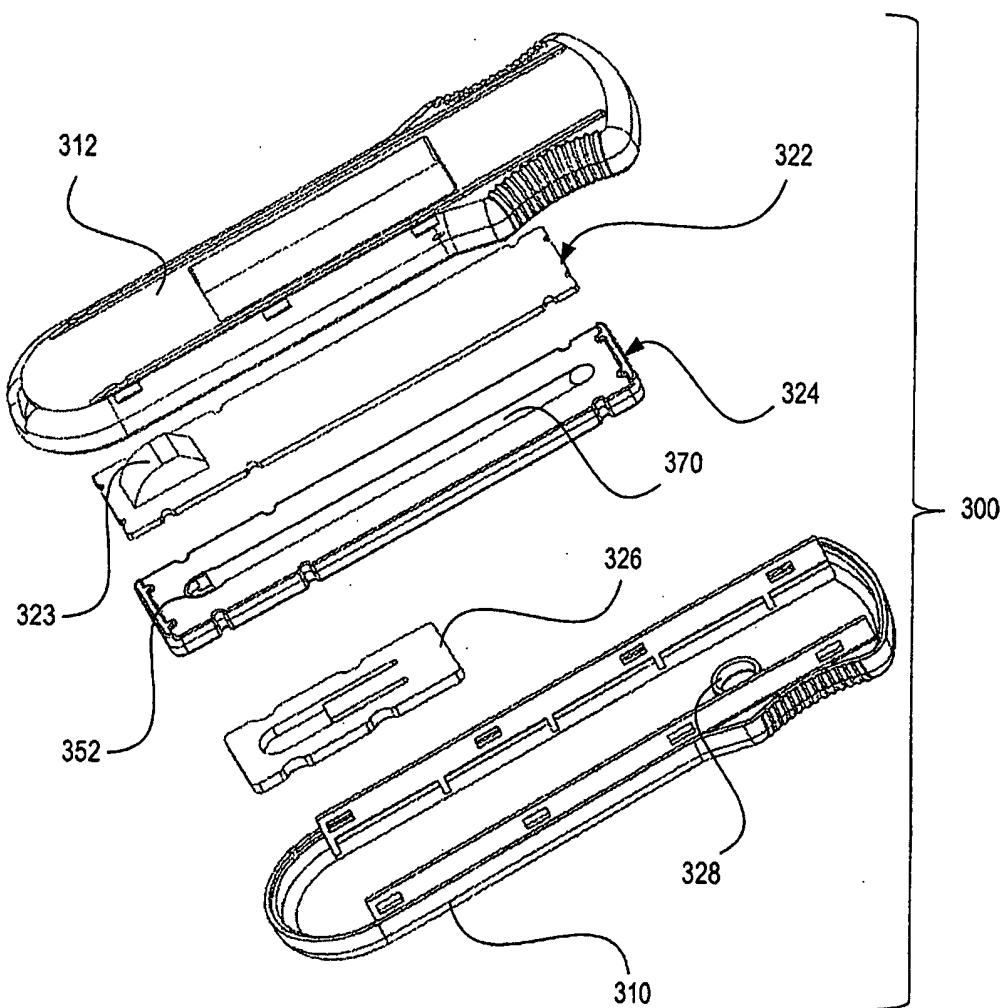


圖 11

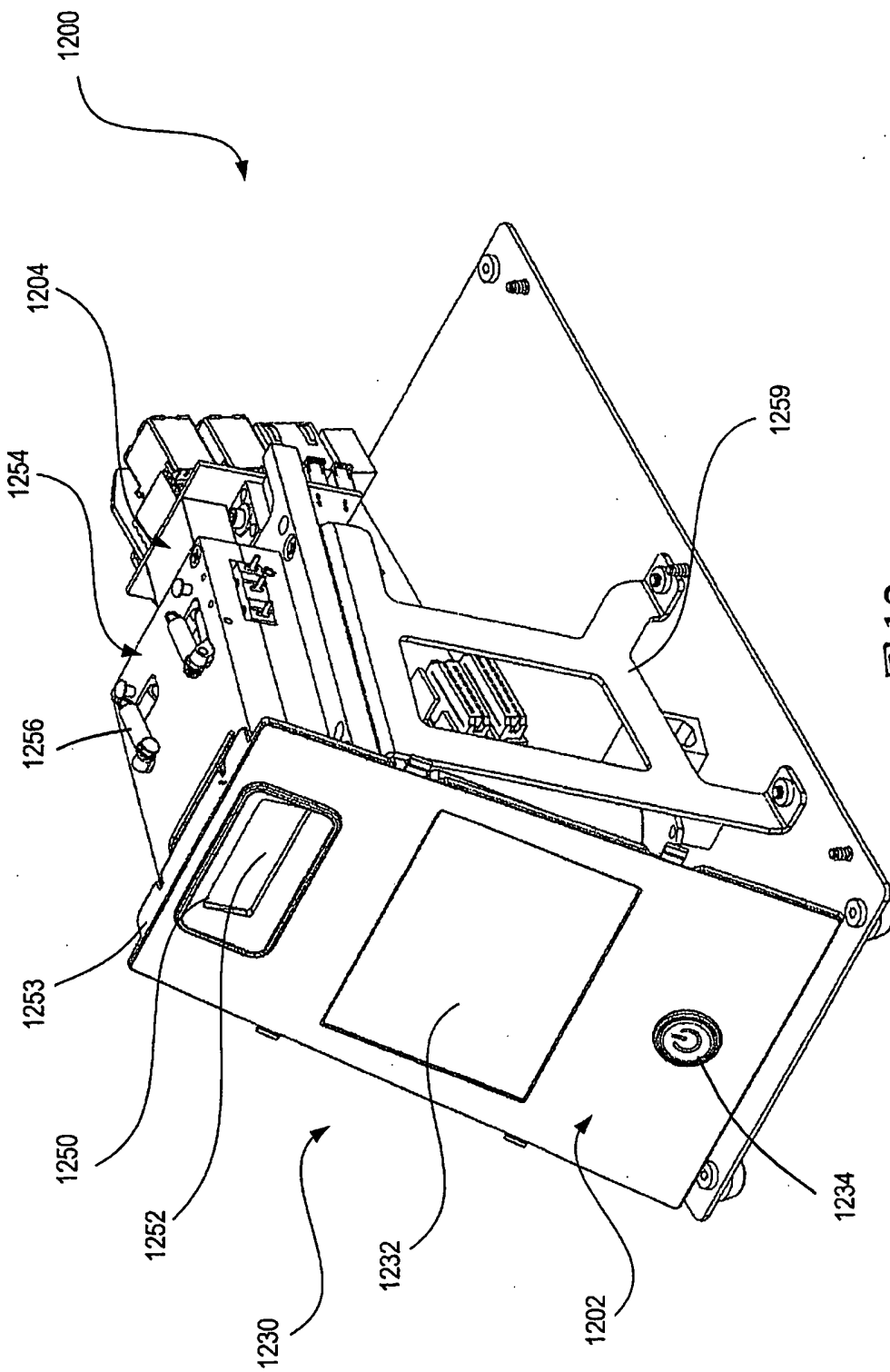


圖12

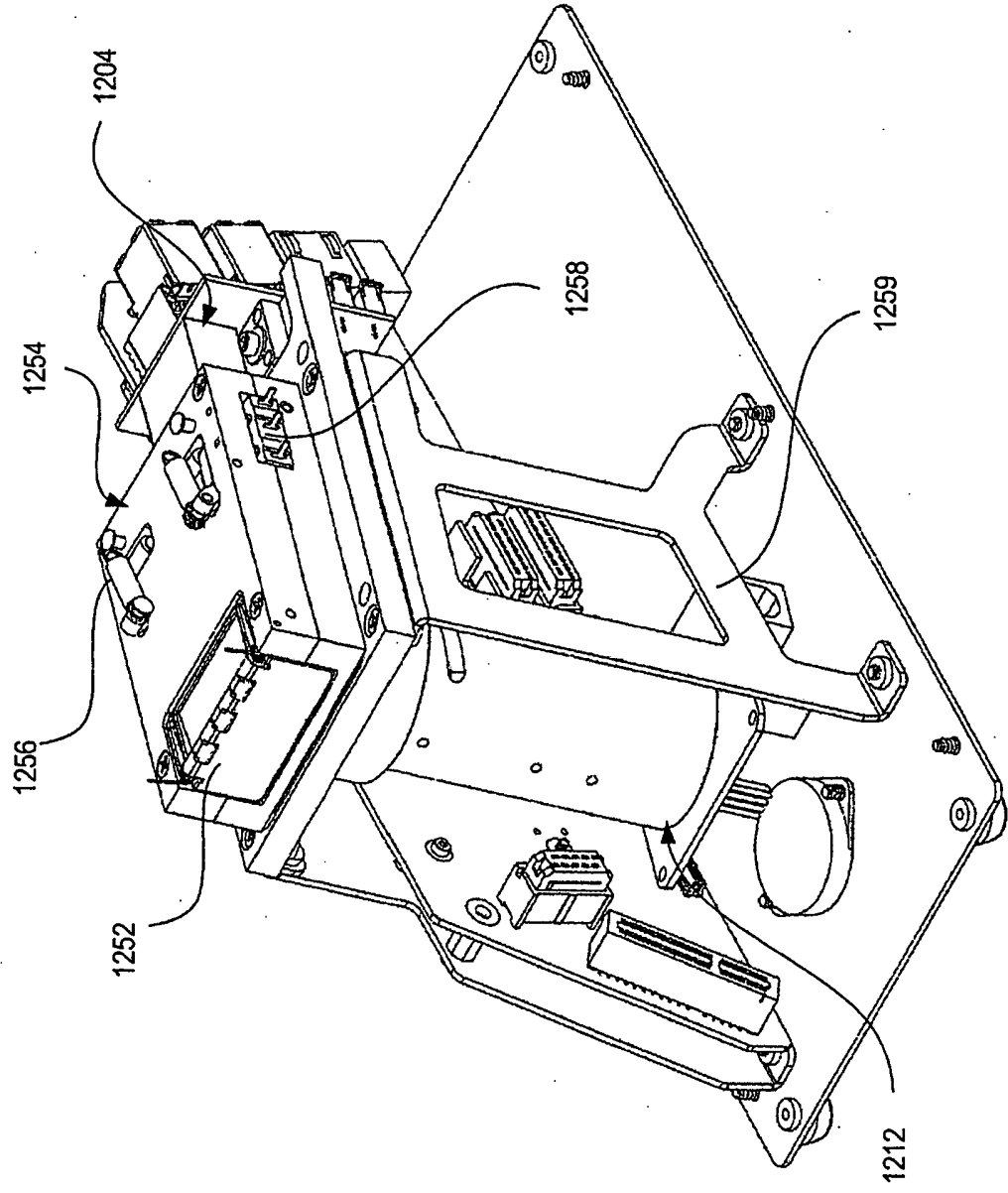


圖 13

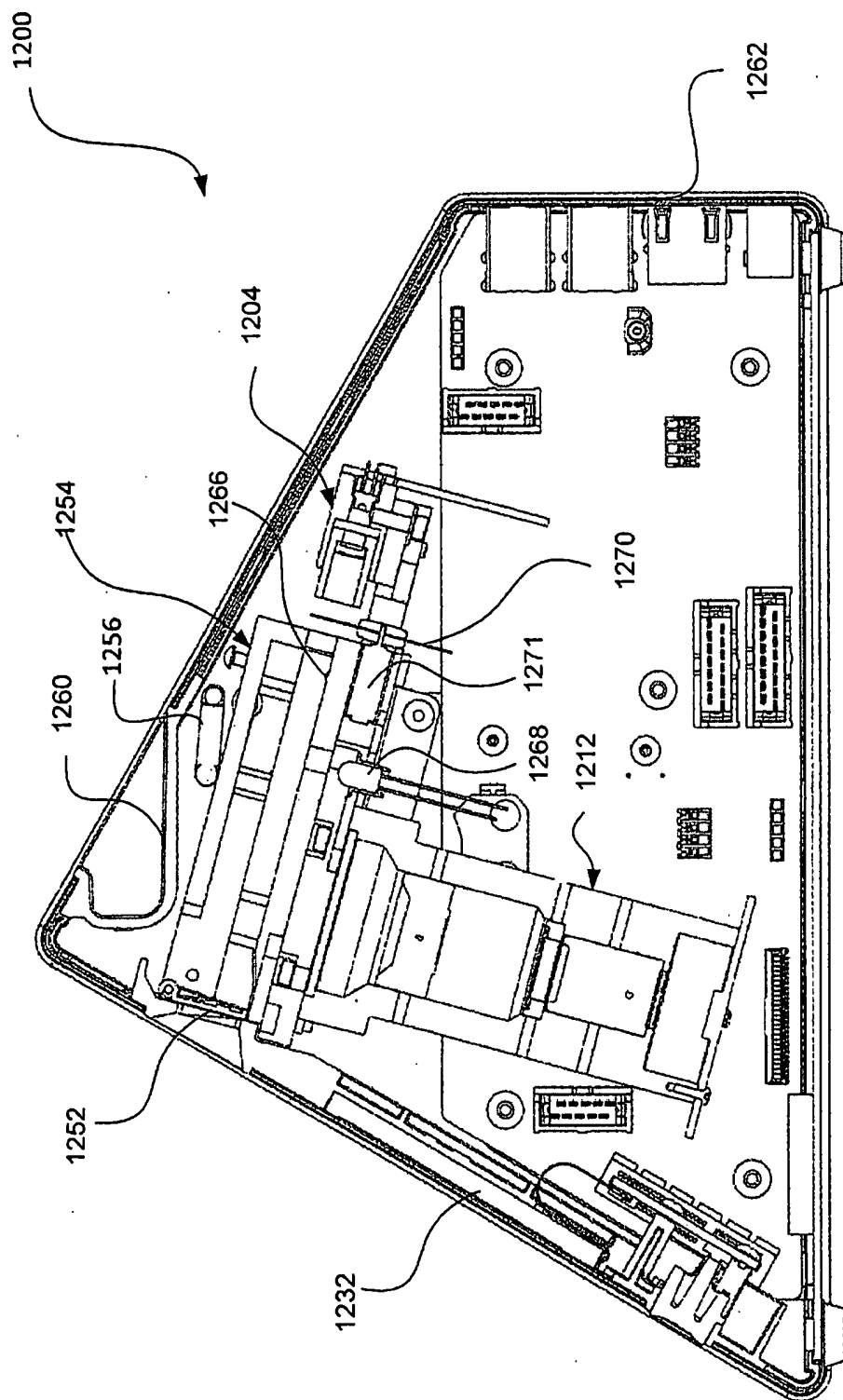


圖14

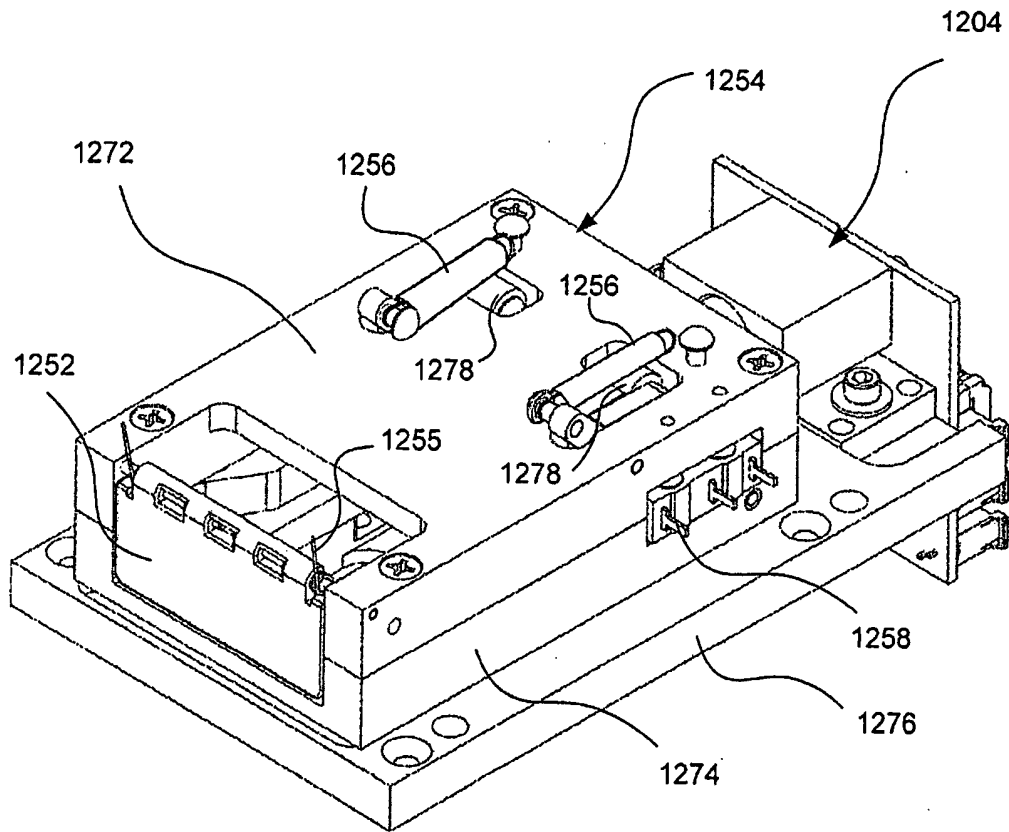


圖 15



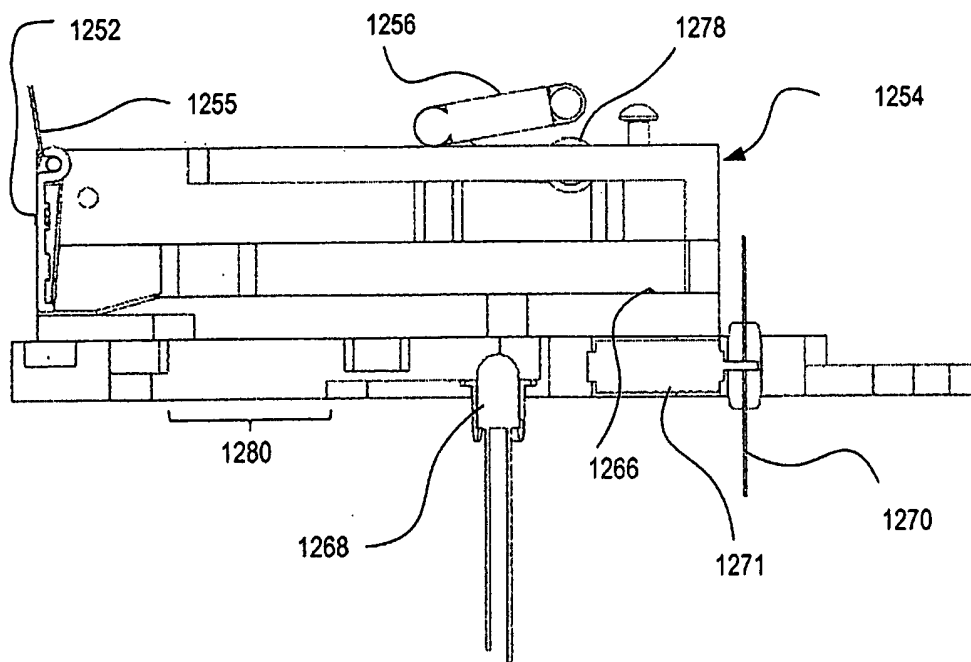


圖 16

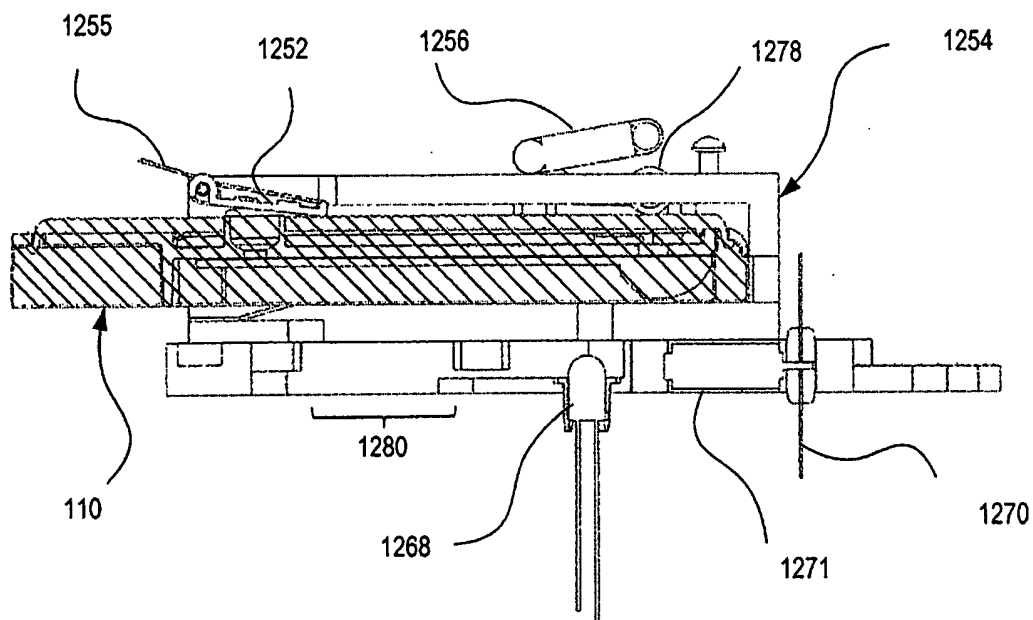


圖 17

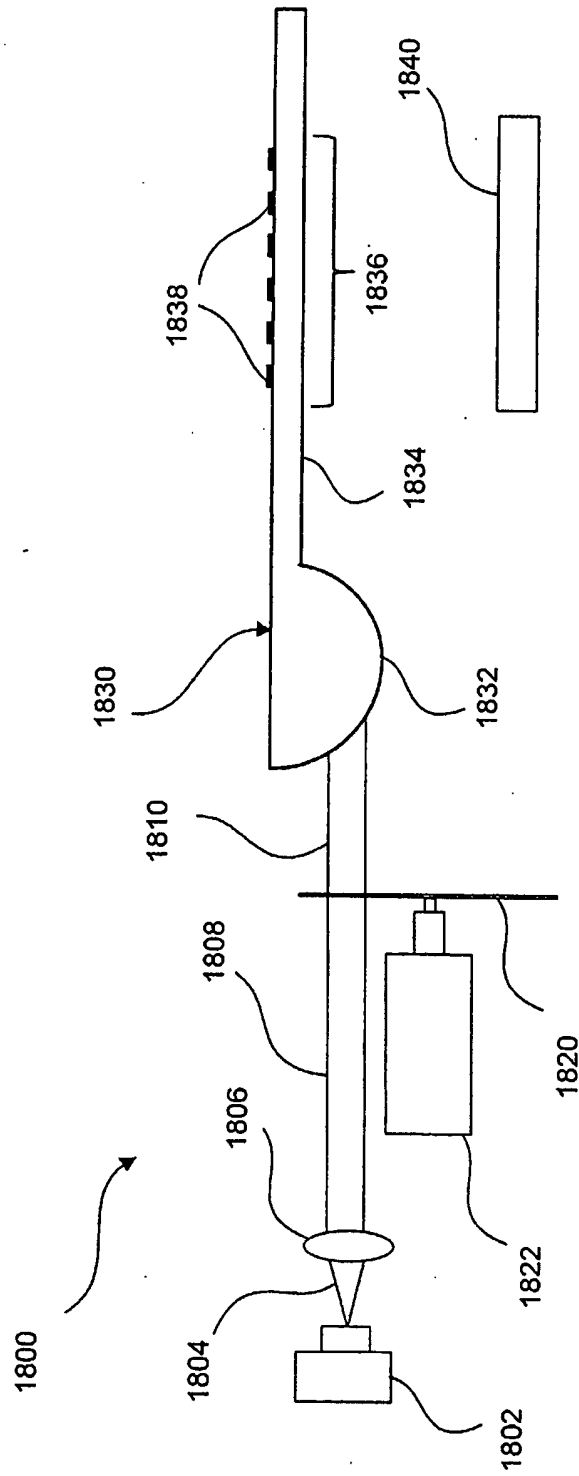


圖18

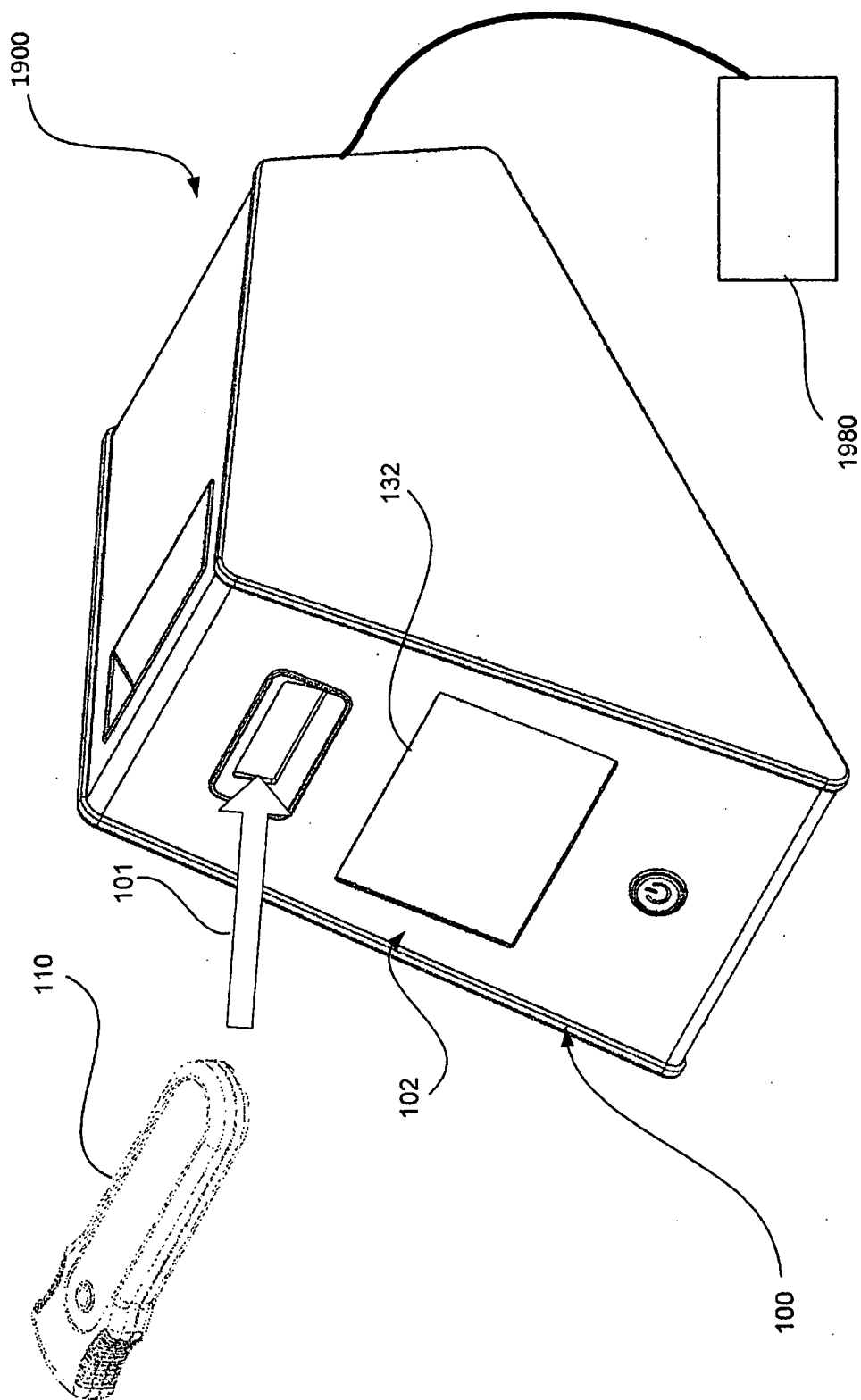


圖19

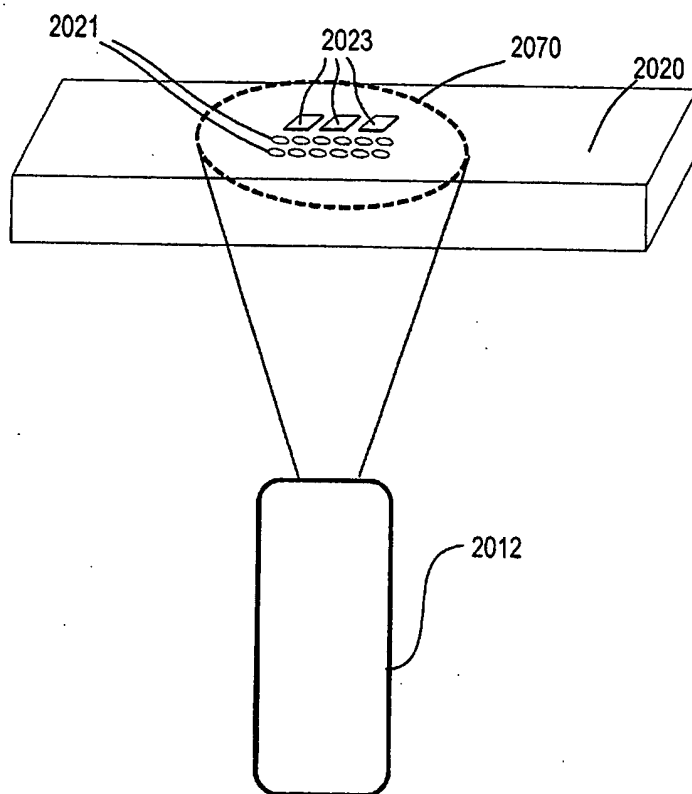


圖 20

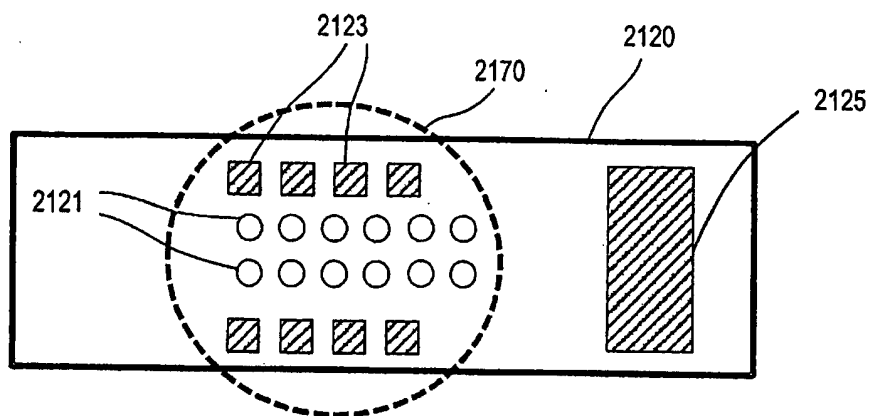


圖 21

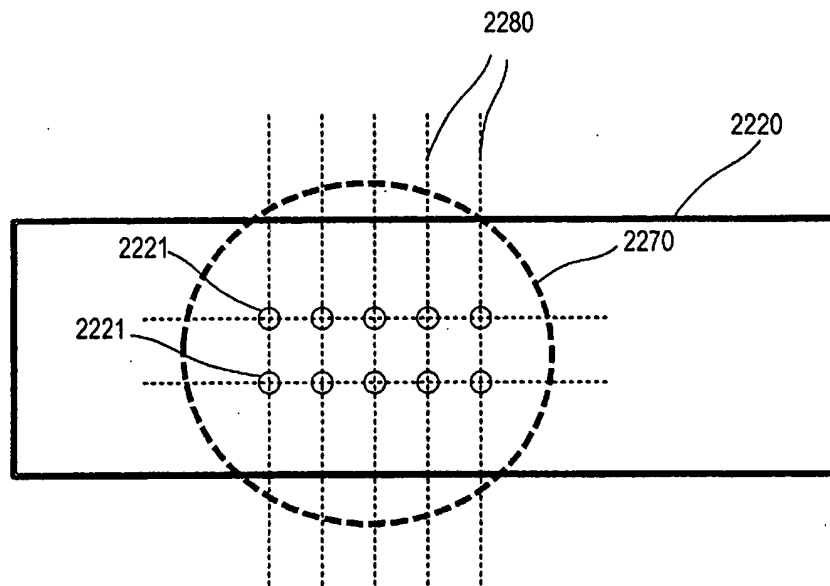


圖 22

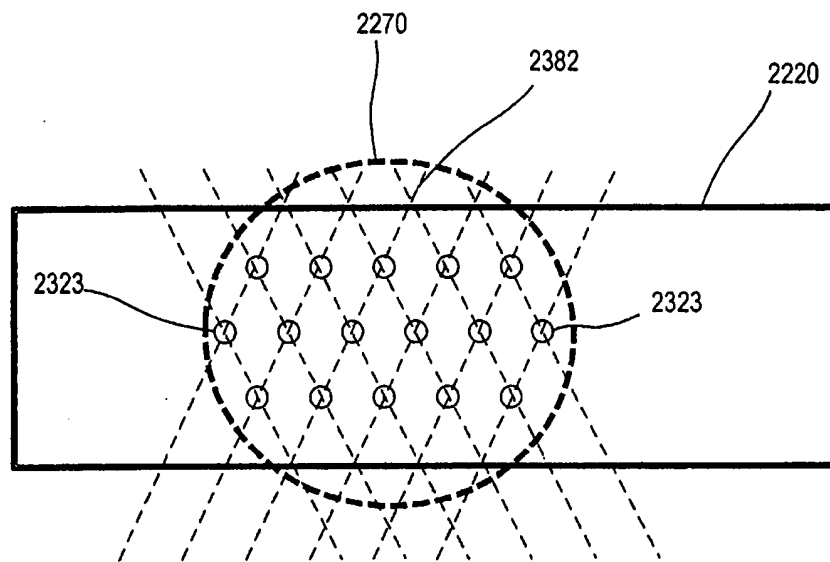


圖 23

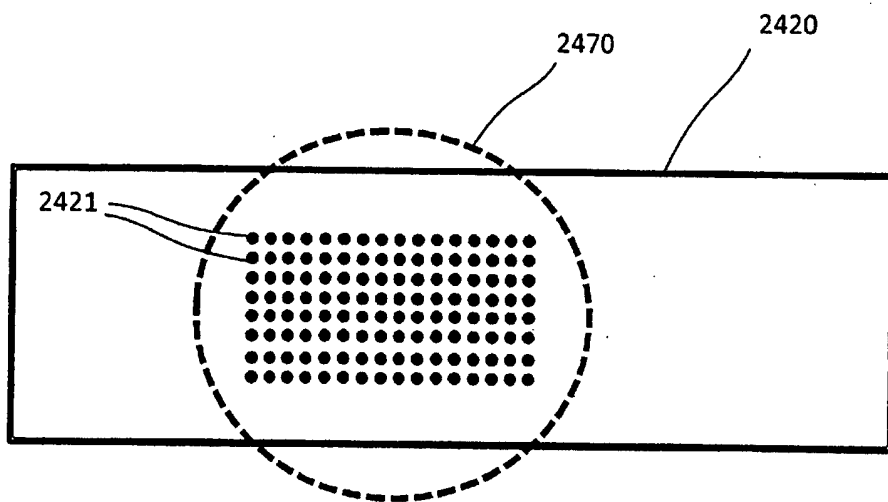


圖 24

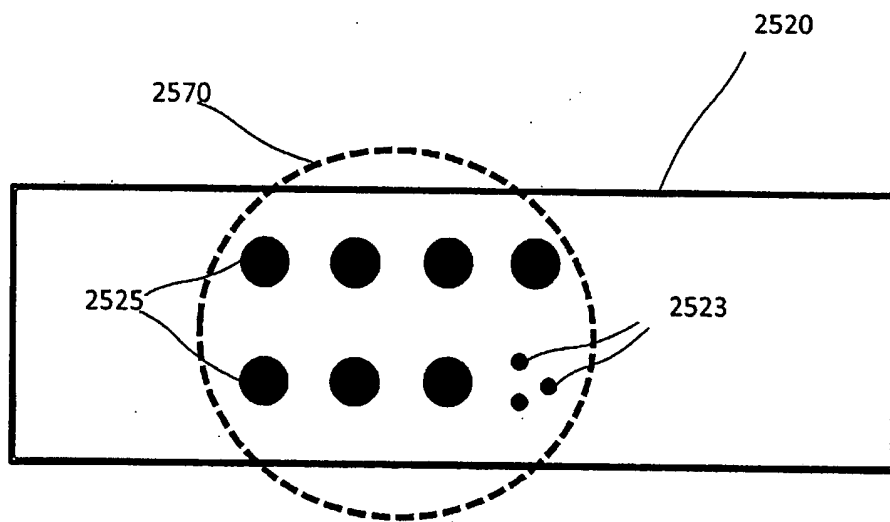


圖 25

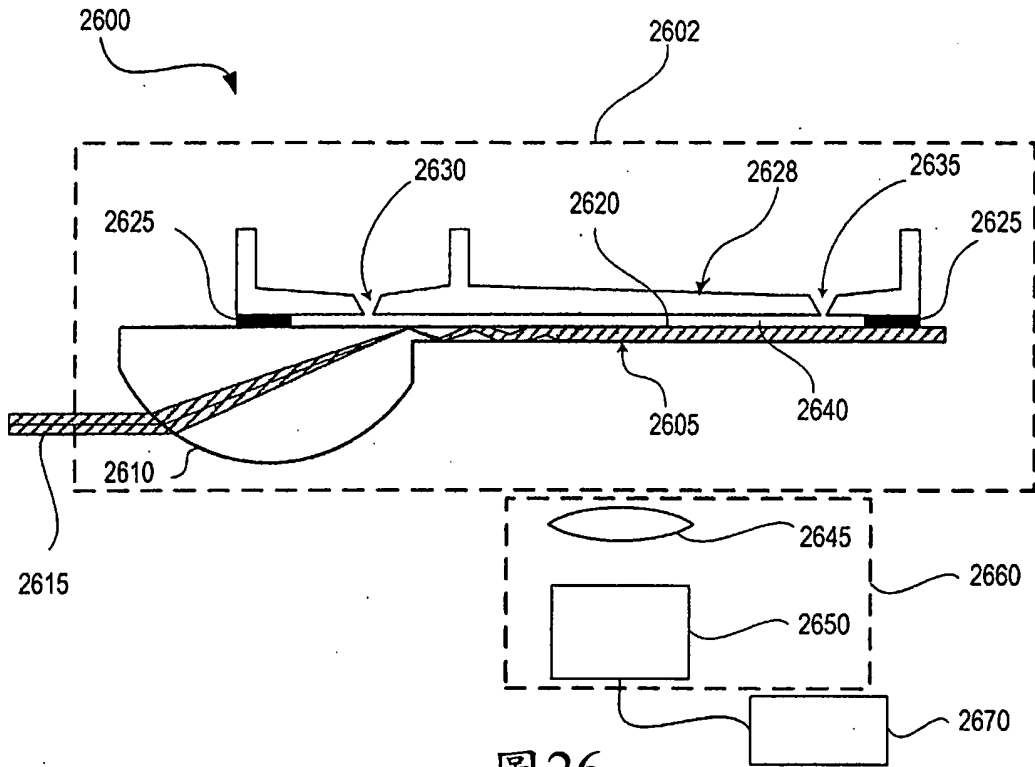


圖 26

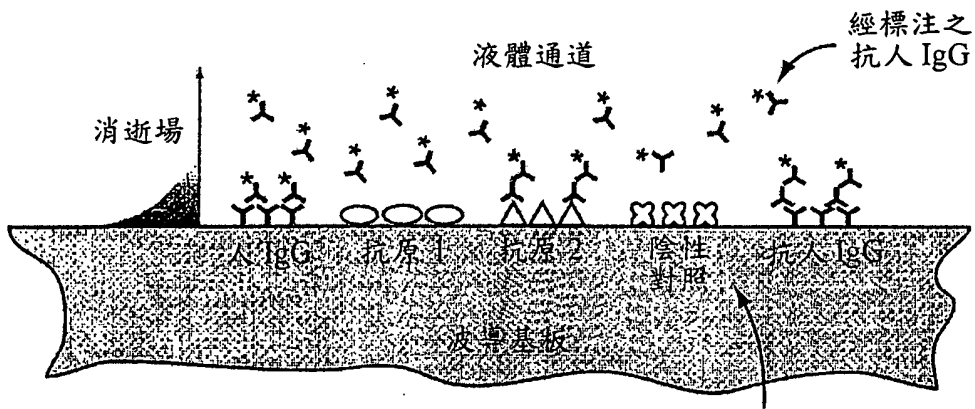
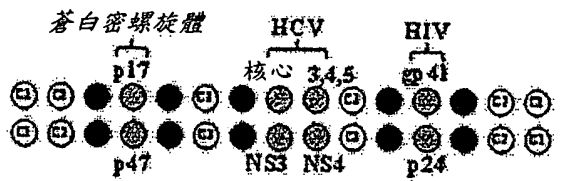


圖 27



- ⊖ 對照 1 (C1): 經印刷之經染料標注之 BSA
- ⊖ 對照 2 (C2): 經印刷之人 IgG
- ⊖ 對照 3 (C3): 經印刷之抗人 IgG
- 陰性對照 (印刷緩衝劑)
- ⊖ 病原體特定之經印刷抗原 (不同)

圖 28

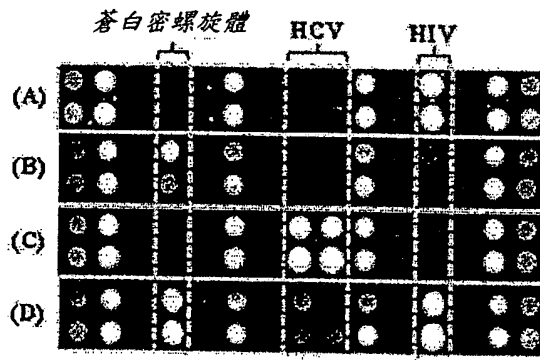


圖 29

扣除背景之經正規化點強度

身份	HIV-1		蒼白密螺旋體		丙型肝炎病毒 (HCV)			多重
	gp41	p24	p17	p47	核心	NS3	NS4	
(A)	3.46	1.47	-0.02	-0.01	-0.01	0.00	0.02	-0.01
(B)	0.07	0.00	0.97	0.22	0.00	0.00	0.02	0.00
(C)	0.03	0.01	0.00	0.01	2.02	2.34	3.43	1.99
(D)	2.82	2.66	2.10	2.09	0.29	0.06	0.11	0.02

圖 30



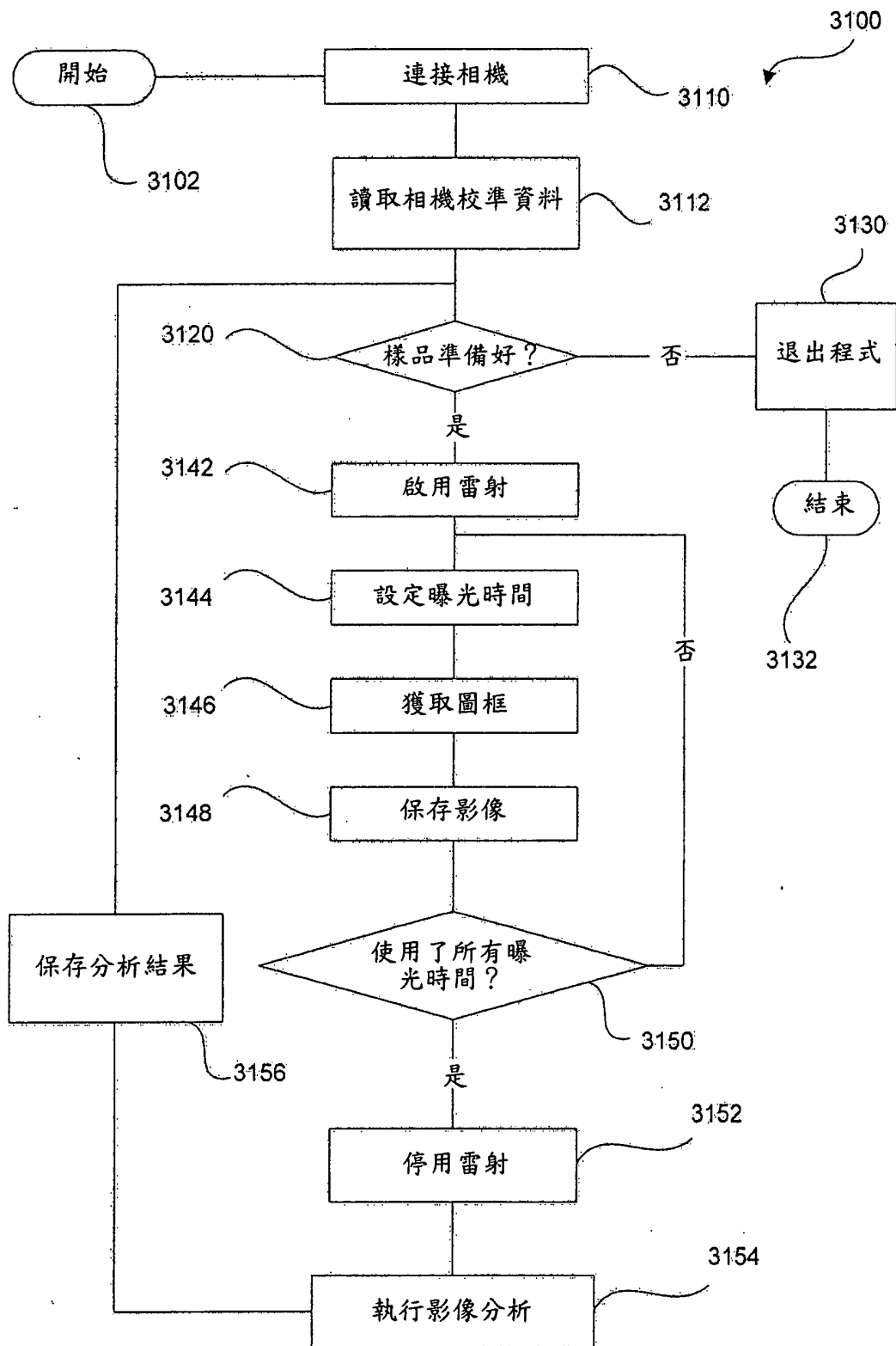


圖31

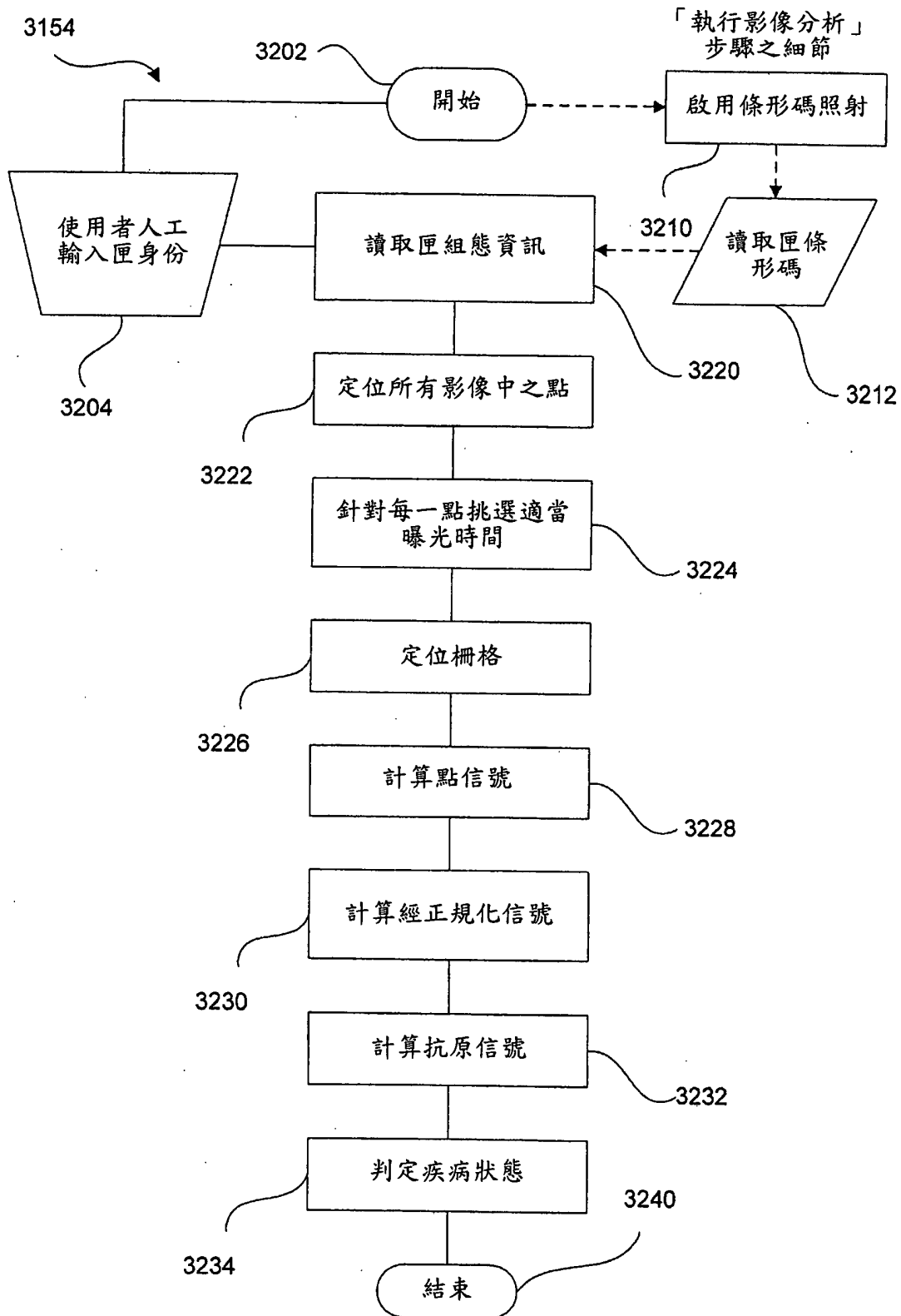


圖32

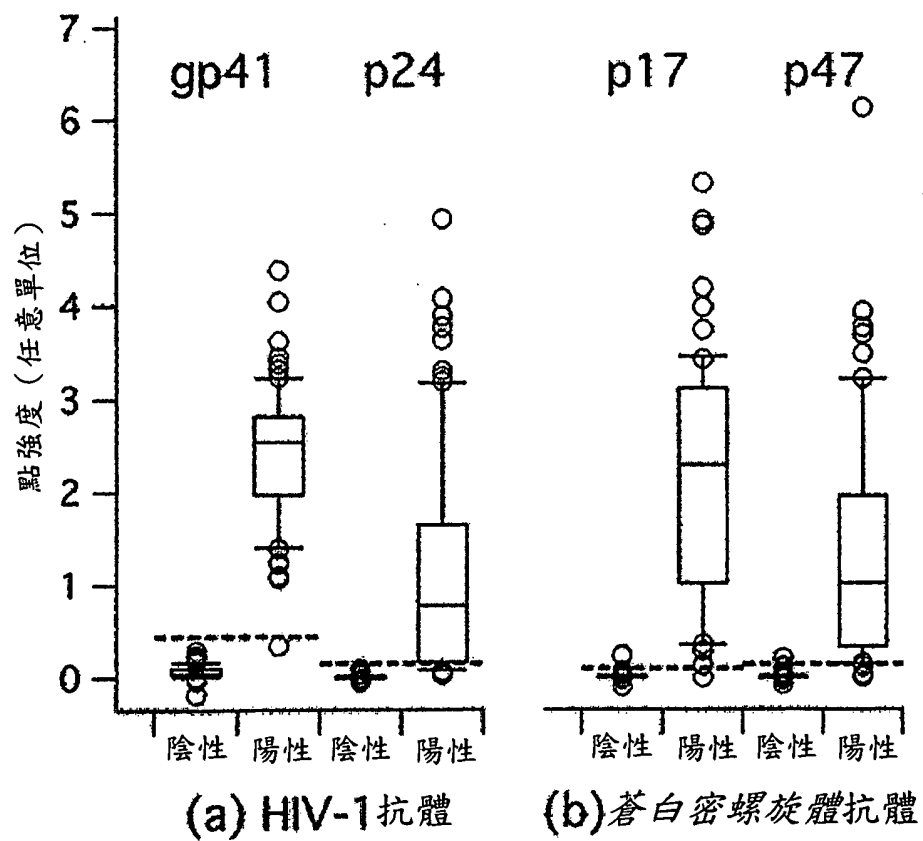


圖33

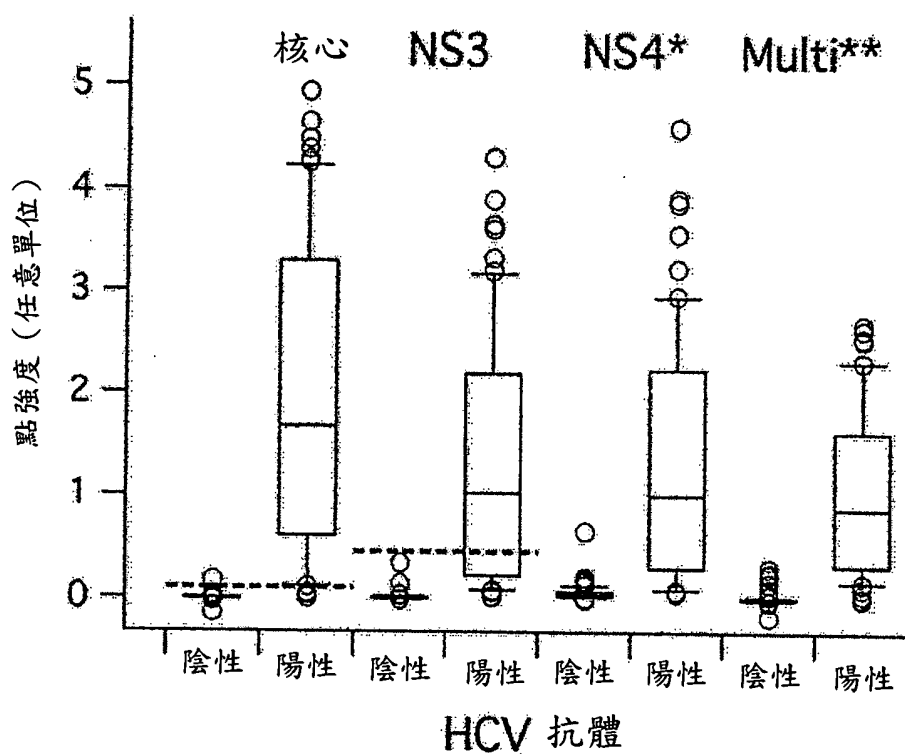


圖34

全血



圖35

血漿



圖36

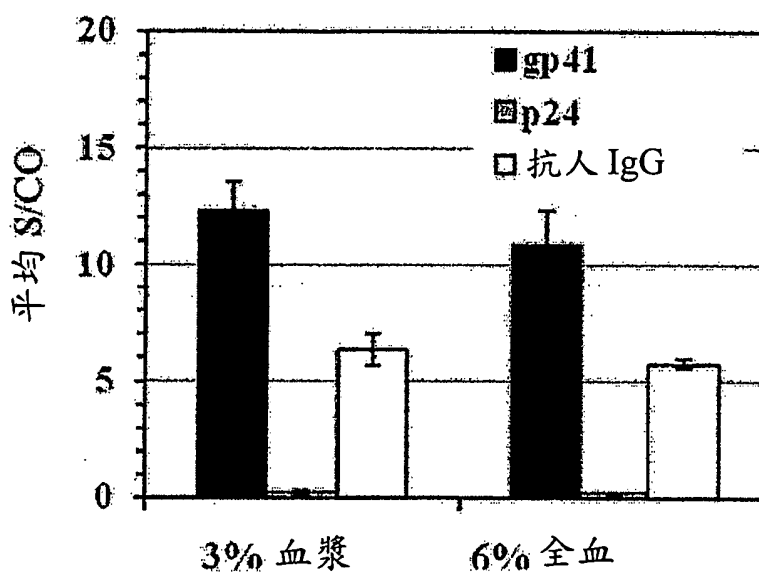


圖37

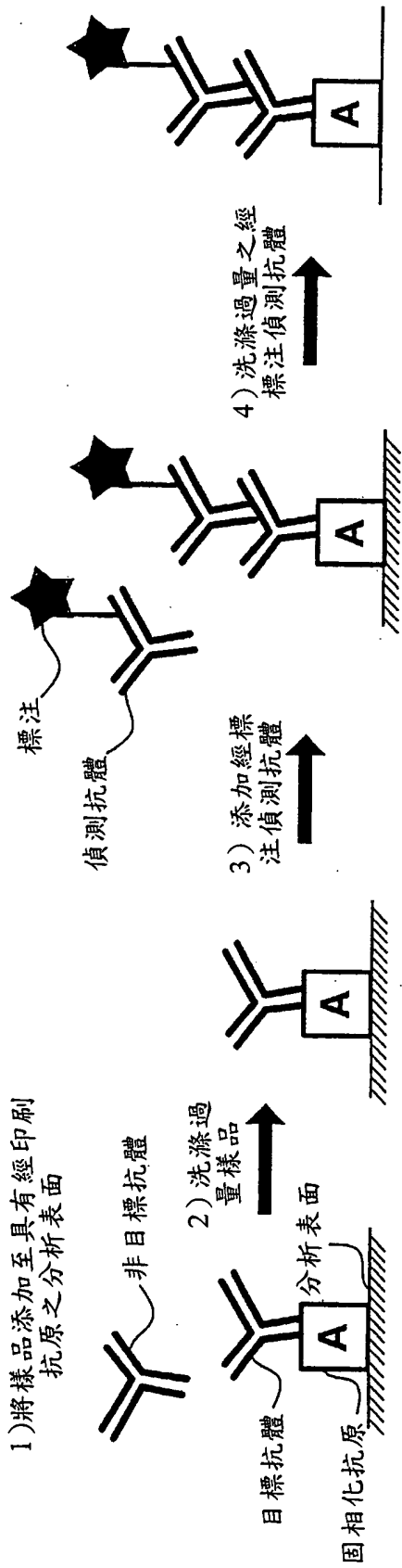


圖38

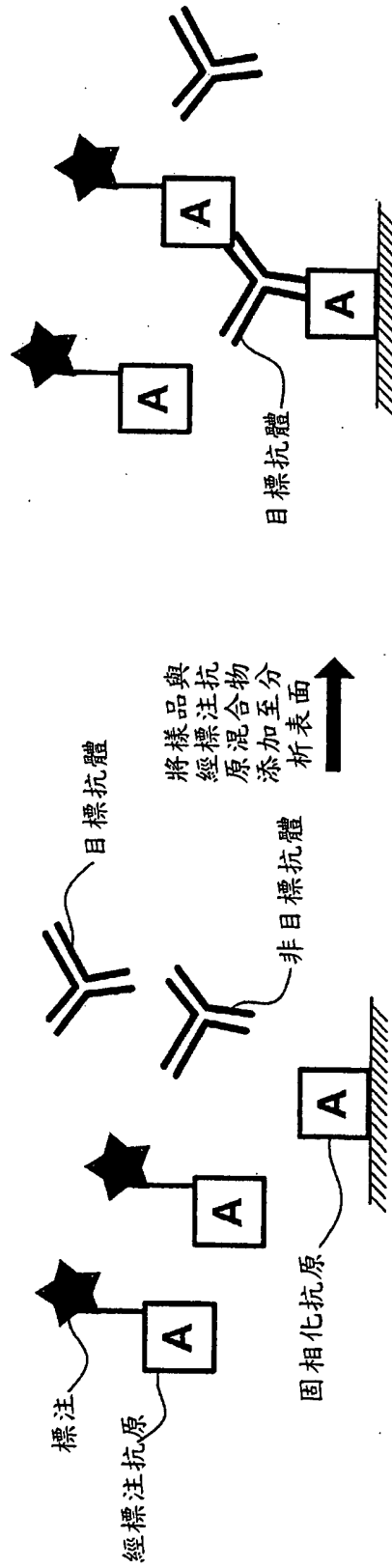


圖39

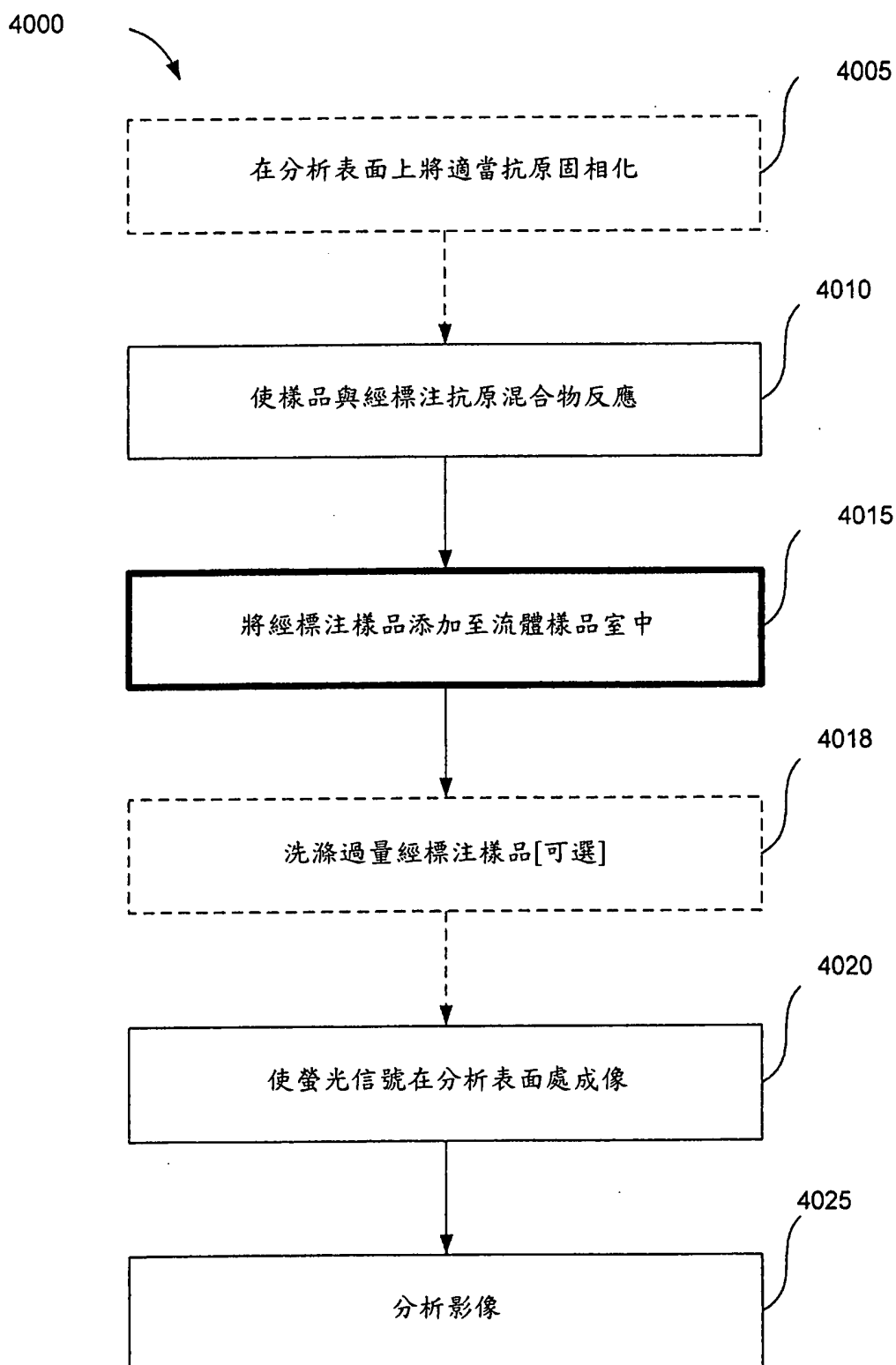


圖 40

微陣列抗原										經標注抗原輸入				已知樣品血清狀態	實驗結果	
BSA647	Neg	Neg	p24	gp41	Neg	p17	p47	Neg	BSA647	人免疫缺陷病毒 p24	人免疫缺陷病毒 gp41	蒼白密螺旋體 p17	蒼白密螺旋體 p47		人免疫缺陷病毒	梅毒
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	+	-	-	-	-
●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	+	-	-	-	-	+	-
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	+	-	-	-	+	-
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	+	-	-	-	+
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	+	-	-	+
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	+	+	-	-	+	-	-
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	+	-	-	+
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	+	-	+	-	+	-	+
●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	+	+	+	+	+	-	+

圖41



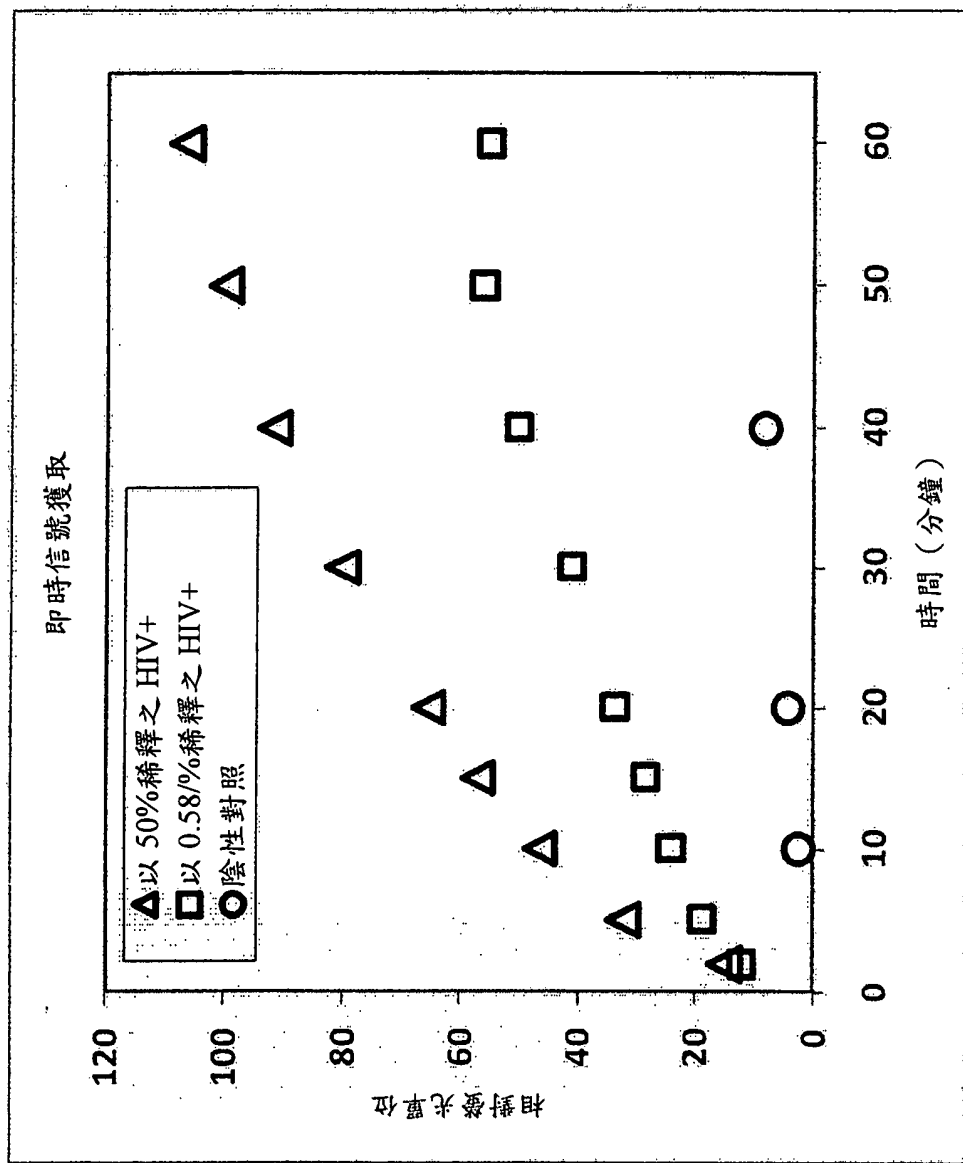


圖42



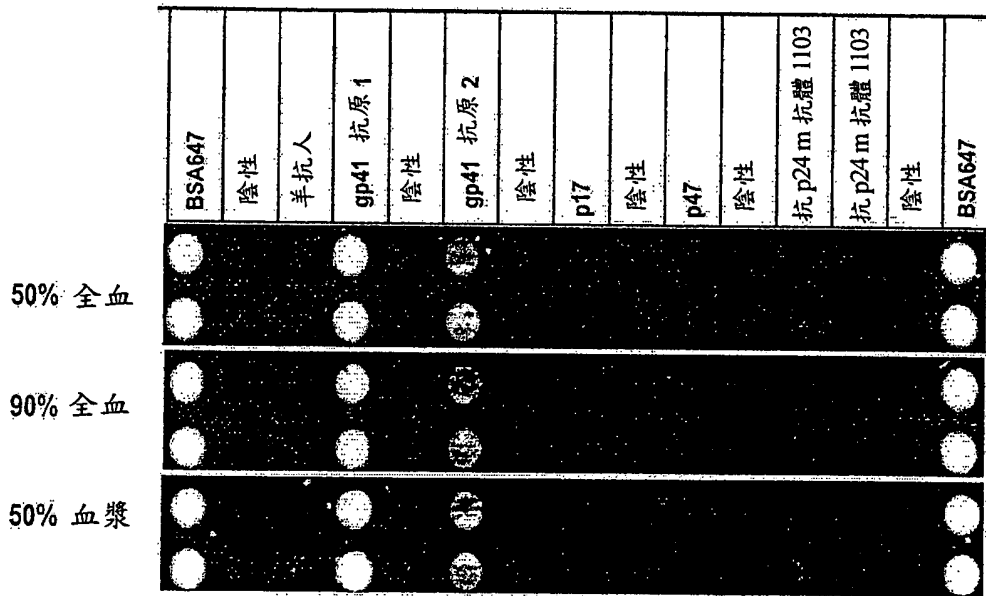


圖43

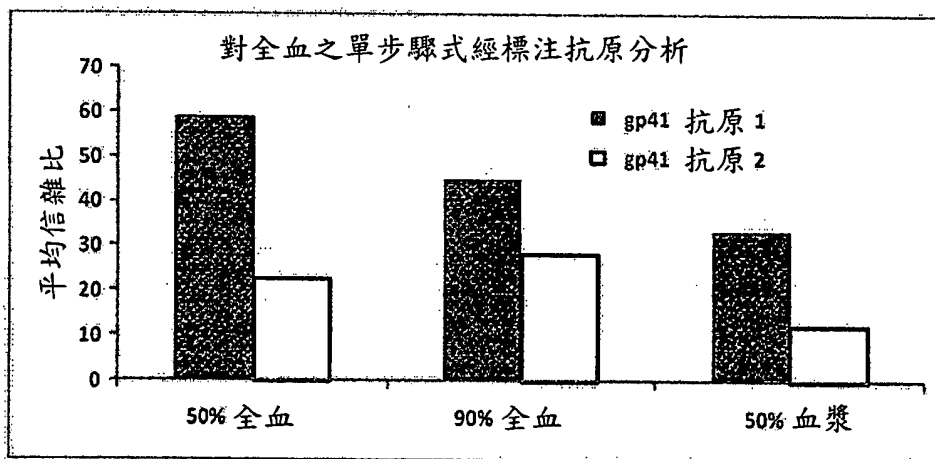


圖44

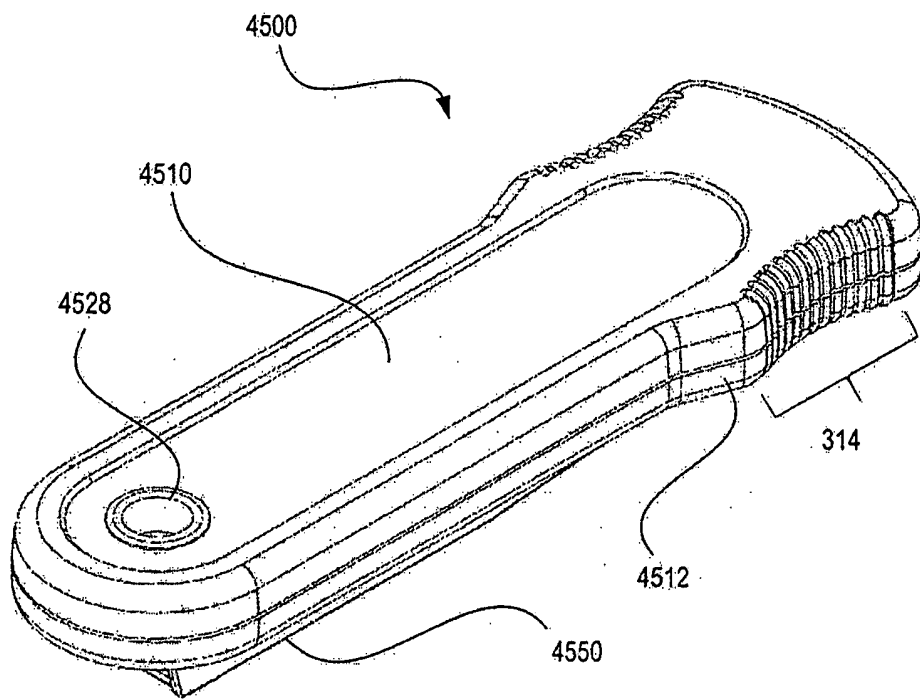


圖 45

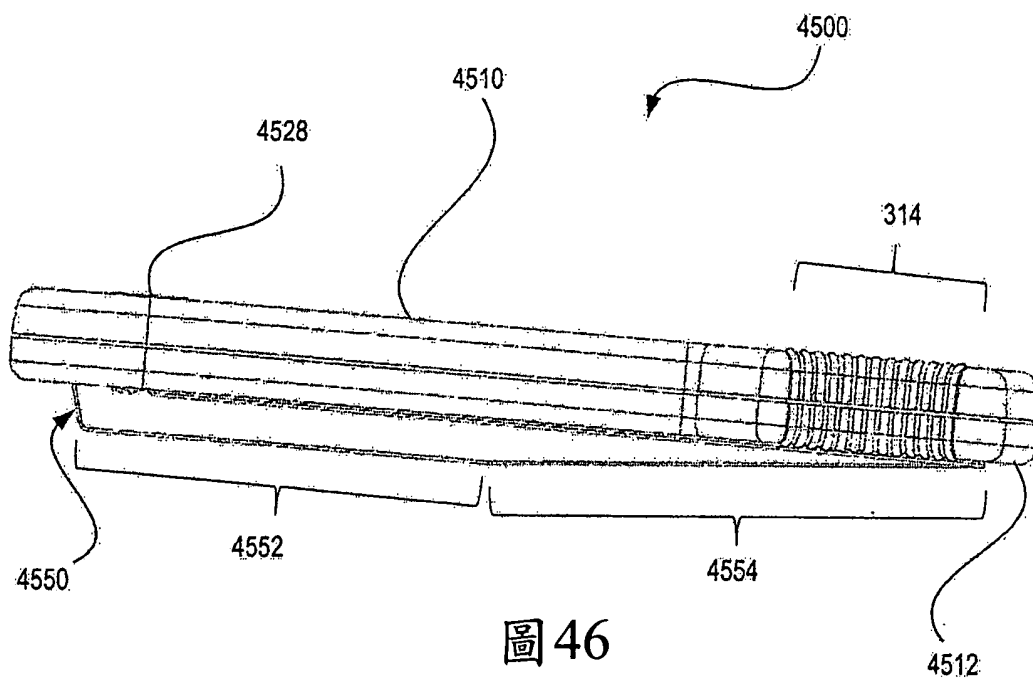


圖 46

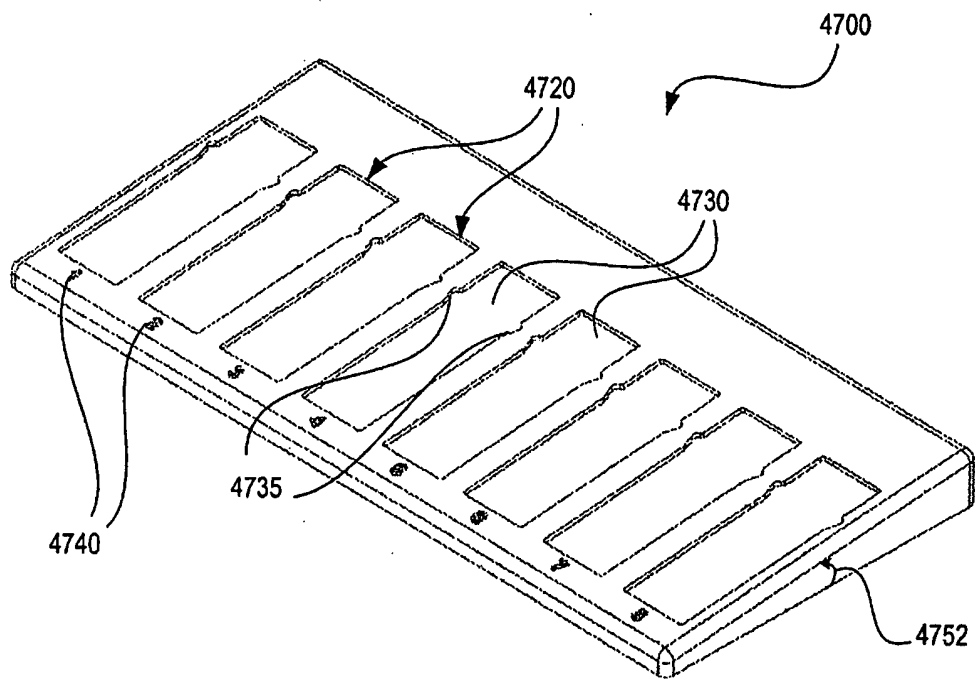


圖 47

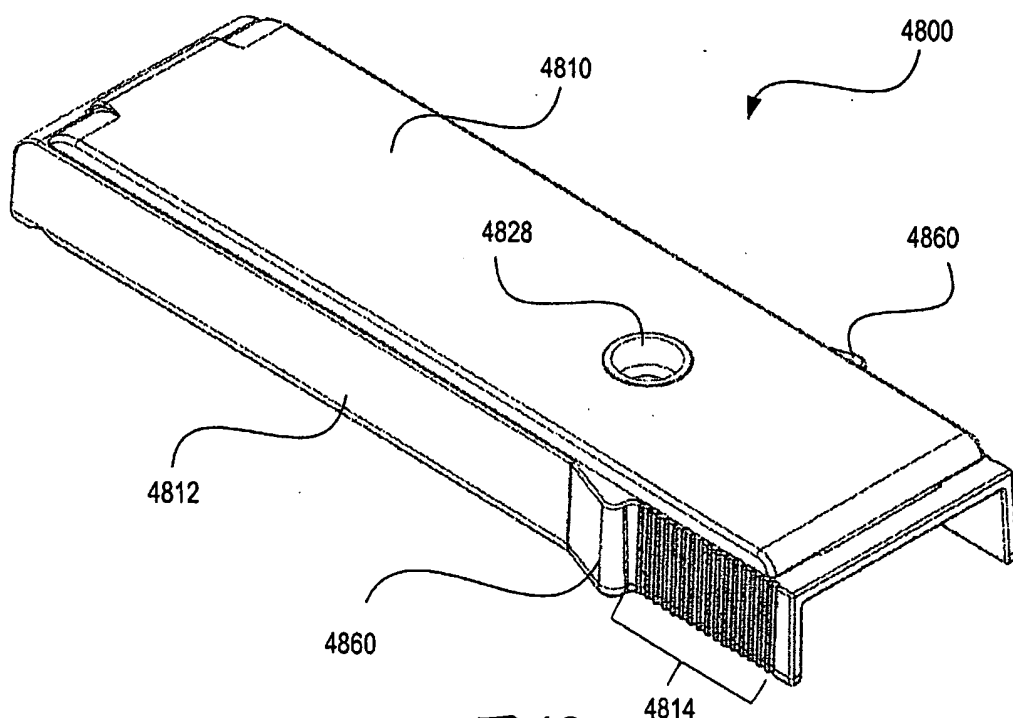


圖 48

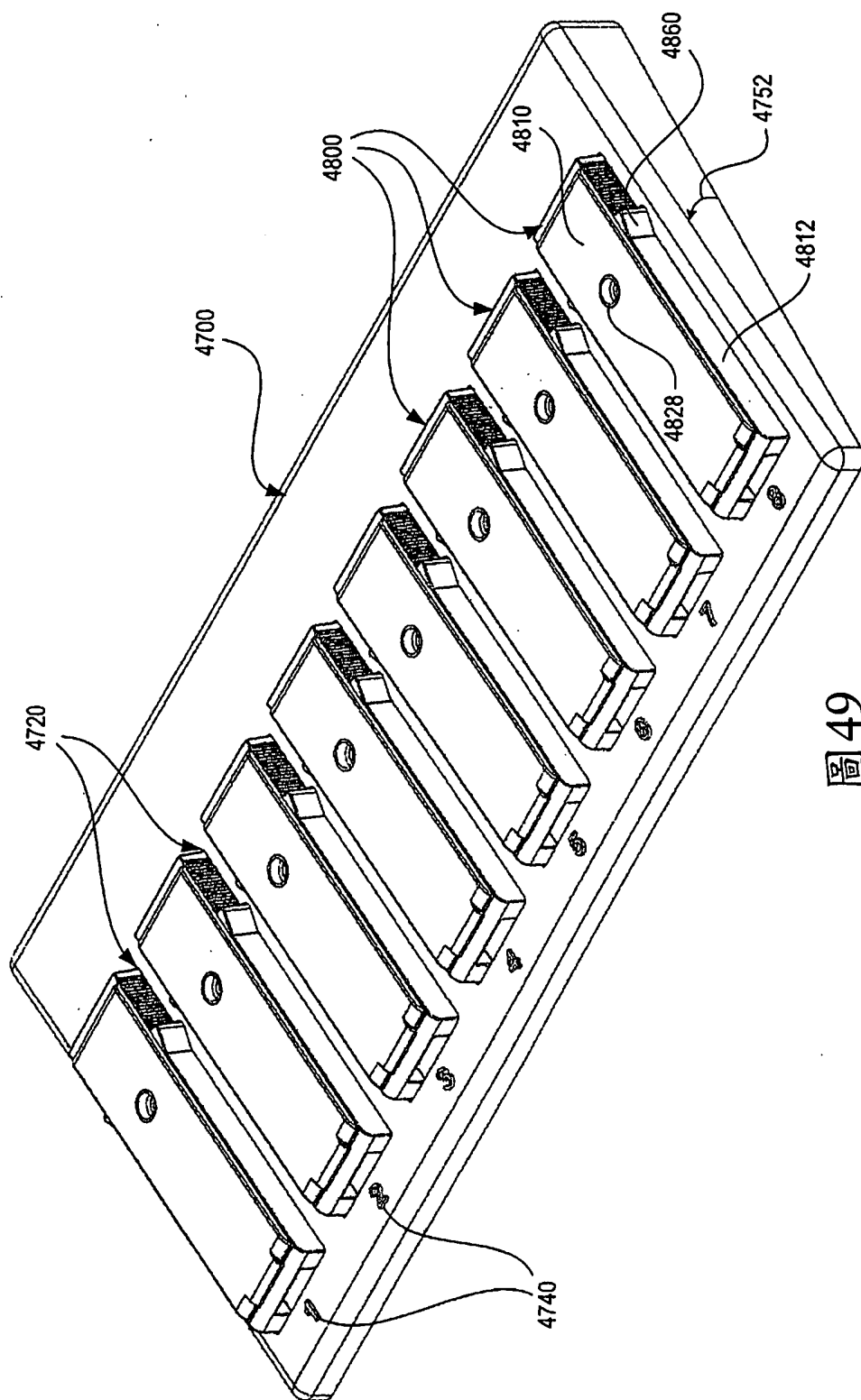


圖49

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100	讀取器儀器
102	外殼
104	雷射照射模組
106	雙箭頭
108	雙箭頭
110	匣
120	折射體積
121	平面波導
122	分析區
124	成像系統
126	光信號
128	感測器
130	使用者介面

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)