



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110337331 B

(45) 授权公告日 2022.04.26

(21) 申请号 201880014058.8

(22) 申请日 2018.02.01

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110337331 A

(43) 申请公布日 2019.10.15

(30) 优先权数据  
62/456,557 2017.02.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/016507 2018.02.01

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/148098 EN 2018.08.16

(73) 专利权人 贝克顿·迪金森公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 拉赫纳·塞加尔  
玛格利特·伊诺库玛 赫马·沙哈

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11413

代理人 王春伟 刘继富

(51) Int.Cl.  
B01L 3/00 (2006.01)  
G01N 33/532 (2006.01)  
G01N 33/543 (2006.01)  
G01N 33/58 (2006.01)  
G01N 15/14 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 106029863 A, 2016.10.12  
CN 105358977 A, 2016.02.24  
CN 1475805 A, 2004.02.18  
CN 101107680 A, 2008.01.16  
CN 101189520 A, 2008.05.28  
CN 102265155 A, 2011.11.30  
US 2012252986 A1, 2012.10.04

审查员 周宏伟

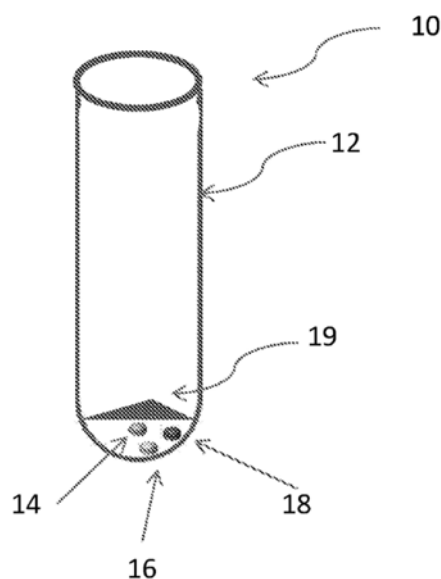
权利要求书1页 说明书29页 附图4页

### (54) 发明名称

干染料试剂装置以及制造和使用所述干染料试剂装置的方法

### (57) 摘要

提供了干染料试剂装置。所述装置的各方面包括容器,所述容器在其中定位有一种或多种干染料组合,所述一种或多种干染料组合包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料。本发明的各方面还包括制造所述装置和例如在分析物检测应用中使用所述装置的方法,以及含有所述装置的套件。



1. 一种试剂装置,其包括:  
容器;以及  
存在于容器中的不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物,其中:  
所述第一干染料组合物包含与第一高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料;  
所述第二干染料组合物包含与第二高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料;并且  
所述染料配置为在向容器中加入液体后与第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物分离。
2. 根据权利要求1所述的试剂装置,其中所述第一干染料组合物包含单一染料。
3. 根据权利要求1所述的试剂装置,其中所述第一干染料组合物包含两种或更多种染料。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中第一干染料组合物和第二干染料组合物不与容器的任何表面稳定地缔合。
5. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中所述第二干染料组合物包含单一染料。
6. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中所述第二干染料组合物包含两种或更多种染料。
7. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中所述第一干染料组合物和所述第二干染料组合物包含不同的聚合物染料。
8. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中所述容器是小瓶。
9. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中所述容器是多孔板的孔。
10. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂装置,其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物是使用Vertex系统所确定的表面积为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的固体支撑物。
11. 一种方法,所述方法包括:  
将一定体积的液体定位到根据权利要求1至9中任一项所述的试剂装置中以产生复溶的染料组合物;以及  
从所述容器移除所述复溶的染料组合物。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述液体包括生物样品。
13. 根据权利要求11至12中任一项所述的方法,其中所述方法还包括测定所述复溶的染料组合物。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述测定包括用流式细胞术分析所述复溶的染料组合物。
15. 一种制造根据权利要求1至10中任一项所述的试剂装置的方法,所述方法包括将干染料组合物定位到容器中,所述干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料。
16. 一种套件,所述套件包括根据权利要求1至10中任一项所述的试剂装置。

## 干染料试剂装置以及制造和使用所述干染料试剂装置的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C. §119(e), 本申请要求2017年2月8日提交的美国临时专利申请序列号62/456,557的申请日的优先权;所述申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0003] 引言

[0004] 用于确定液体生物样品中的分析物的存在和浓度的测定经常依赖于可检测标记(例如,包含缀合到特异性结合成员,诸如抗体的染料部分)与靶分析物的特异性结合。可检测标记可以是可以通过肉眼可见或通过光谱学,诸如荧光或紫外可见光谱学可检测的标记物。通常,荧光染料可以用作可检测标记,其中荧光染料包括特定的荧光色素。荧光色素可以具有某些性质,诸如其吸收光谱、其在便于激发的波长下的消光系数、其发射光谱以及其量子效率。量子效率是针对每个吸收的光子发射的光子的数量。

[0005] 荧光色素的性质可以取决于其周围环境。例如,诸如荧光素的一些荧光色素对pH敏感。荧光还可以通过另一个分子的相互作用来猝灭,其中染料的发射能量通过非辐射跃迁来消散。在一些情况下,荧光色素的可检测荧光可以通过另一种荧光色素,诸如另一种染料的荧光色素的分子之间的相互作用来猝灭。这种效果可以作为不期望的染料-染料相互作用而被观察到,其中与染料在不存在其他干扰染料的情况下的荧光相比较,染料的荧光明显少于预期。

### 发明内容

[0006] 提供了干染料试剂装置。所述装置的各方面包括容器,所述容器在其中定位有一种或多种干染料组合物,所述一种或多种干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料。本发明的各方面还包括制造所述装置和例如在分析物检测应用中使用所述装置的方法,以及含有所述装置的套件。

### 附图说明

[0007] 图1提供了根据本发明的实施方案的多重干染料试剂装置的图示。

[0008] 图2提供了可以被采用来产生如图1所示的装置的制作方案的图示。

[0009] 图3提供了根据本发明的实施方案的干试剂装置的图示。

[0010] 图4提供了根据本发明的实施方案的干试剂装置的图示。

[0011] 图5提供了根据本发明的实施方案的包括如图3所示的试剂装置的套件的图示。

[0012] 图6提供了根据本发明的实施方案的包括如图4所示的试剂装置的套件的图示。

### 具体实施方式

[0013] 提供了干染料试剂装置。所述装置的各方面包括容器,所述容器在其中定位有一种或多种干染料组合物,所述一种或多种干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料。本发明的各方面还包括制造所述装置和例如在分析物检测应用中使用所述装置的方法,以及含有所述装置的套件。

[0014] 在更详细地描述本公开的实施方案之前,应理解,这些实施方案不限于所描述的特定实施方案,因为这类实施方案可以发生改变。还应理解,本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不意图进行限制,因为本公开的实施方案的范围将仅受所附权利要求的限制。

[0015] 在提供值的范围的情况下,应理解,本公开的实施方案内涵盖这一范围的上限与下限之间的各中间值,准确到下限的单位的十分之一(除非上下文另外明确指明),以及这一所述范围内的任何其他所述值或介入值。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在更小的范围内,并且也涵盖在本公开的实施方案内,服从于所述范围中任何明确排除在外的限值。在所述范围包括所述限值中的一者或两者的情况下,本公开的实施方案中还包括排除那些所包括的限值中的任一者或两者的范围。

[0016] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然与本文描述的那些类似或等效的任何方法和材料也可以用于本公开的实施方案的实践或测试,但是现将描述代表性的说明性方法和材料。

[0017] 本说明书中引用的所有出版物和专利都以引用的方式并入本文,就如同具体地且单独地指出每个单独的出版物或专利以引用的方式并入一样,并且以引用的方式并入本文以公开并且描述引用所述出版物时所涉及的方法和/或材料。对任何出版物的引用是以其在申请日之前的公开为准,并且不应被视为承认本公开的实施方案由于在先发明而无权居先于这类出版物。另外,所提供的出版日期可能不同于实际出版日期,这可能需要单独进行确认。

[0018] 应注意,如本文中和所附权利要求中所使用,除非上下文另外明确指明,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数个提及物。应进一步注意,权利要求可以撰写成排除任何任选的要素。因此,这种陈述意图充当结合权利要求要素的叙述来使用诸如“仅仅”、“仅”等等的这种排他性术语或使用“否定”限制的前提基础。

[0019] 如本领域技术人员在阅读本公开之后将显而易见的是,本文所述和所示的各个实施方案中的每一个都具有离散部件和特征,所述离散部件和特征可以在不脱离本公开的实施方案的范围或精神的情况下容易地与其他若干实施方案中的任一个的特征分开或与之组合。任何叙述的方法都可以所叙述事件的顺序或以逻辑上可能的任何其他顺序执行。

[0020] 如上所述,本公开提供干染料试剂装置,所述干染料试剂装置包括容器,所述容器在其中定位有一种或多种干染料组合物,所述一种或多种干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。在进一步描述本发明的各种实施方案的过程中,首先更详细地评述了试剂装置。接着,描述使用试剂装置的方法。此外,进一步描述了制造试剂装置的方法,以及包括试剂装置的套件。

[0021] 干染料试剂装置

[0022] 本公开的各方面包括干染料试剂装置。在某些实施方案中,所述装置可用于测定,例如对诸如生物样品的液体样品测定例如所述样品中的一种或多种分析物的存在。根据本公开的某些实施方案的干染料试剂装置包括容器,所述容器在其中定位有一种或多种干染料组合物,所述一种或多种干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。

[0023] 容器可以广泛变化,这取决于具体实施方案和配置容器所依据的用途。液体容器

的尺寸可以。例如,所述容器可以具有以下体积(例如,被配置成保持一定体积的液体):范围为0.1ml至1000ml,诸如0.1ml至900ml、或0.1ml至800ml、或0.1ml至700ml、或0.1ml至600ml、或0.1ml至500ml、或0.1ml至400ml、或0.1ml至300ml、或0.1ml至200ml、或0.1ml至100ml、或0.1ml至50ml、或0.1ml至25ml、或0.1ml至10ml、或0.1ml至5ml、或0.1ml至1ml、或0.1ml至0.5ml。在某些情况下,所述容器被配置成保持范围为0.1ml至200ml的体积(例如,一定体积的液体)。

[0024] 容器的形状也可以变化,并且可以取决于干染料试剂装置的用途。例如,如本文所述,干染料试剂装置可用于测定,诸如液体样品(例如,生物样品)的测定中。在这些情况下,容器可以与测定和/或方法或用于执行测定的其他装置相容的形状进行配置。例如,容器可以用于执行测定的典型实验室设备的形状或以与用于执行测定的其他装置相容的形状进行配置。在一些情况下,容器可以被配置成储存多种干染料组合物,例如,所述容器可以是用于多种干染料组合物的储存容器,其中储存容器可以被配置成使得一种或多种干染料试剂组合物可以在使用时容易地从所述容器移除,例如以执行特定测定。

[0025] 在一些实施方案中,容器是液体容器,诸如小瓶或试管。在某些情况下,液体容器是小瓶。在某些情况下,液体容器是试管。如上所述,液体容器可以被配置成保持一定体积(例如,一定体积的液体)。在液体容器是小瓶或试管的实施方案中,液体容器可以被配置成保持以下体积(例如,一定体积的液体):范围为0.1ml至1000ml,诸如0.5ml至900ml、或0.5ml至800ml、或0.5ml至700ml、或0.5ml至600ml、或0.5ml至500ml、或0.5ml至400ml、或0.5ml至300ml、或0.5ml至200ml、或0.5ml至100ml、或0.5ml至50ml、或0.5ml至25ml、或0.5ml至10ml、或0.5ml至5ml、或1ml至5ml。在某些情况下,小瓶或试管被配置成保持范围为0.5ml至5ml的体积(例如,一定体积的液体)。

[0026] 在其他实施方案中,容器是单孔板或多孔板的孔。在容器是多孔板的孔的情况下,多孔板可以包括多个液体容器(例如,孔),诸如2个或更多个、或10个或更多个、或50个或更多个、或75个或更多个、或100个或更多个、或300个或更多个、或500个或更多个、或750个或更多个、或1000个或更多个、或1500个或更多个、或2000个或更多个液体容器(例如,孔)。被配置为多孔板的固体支撑物的实例可以包括例如6、12、24、96、384或1536个液体容器(例如,孔)。在液体容器是多孔板的孔的实施方案中,单个孔可以被配置成保持以下体积(例如,一定体积的液体):范围为0.1ml至1000ml,诸如0.1ml至900ml、或0.1ml至800ml、或0.1ml至700ml、或0.1ml至600ml、或0.1ml至500ml、或0.1ml至400ml、或0.1ml至300ml、或0.1ml至200ml、或0.1ml至100ml、或0.1ml至50ml、或0.1ml至25ml、或0.1ml至10ml、或0.1ml至5ml、或0.1ml至1ml、或0.1ml至0.5ml。在某些情况下,小瓶或试管被配置成保持范围为0.1ml至25ml的体积(例如,一定体积的液体)。

[0027] 本发明的容器还可以被配置为瓶子、罐子或类似结构,例如被配置成保持多种干染料组合物。在这类情况下,瓶子、罐子或类似结构可以具有以下体积:范围为0.1ml至1000ml,诸如0.1ml至900ml、或0.1ml至800ml、或0.1ml至700ml、或0.1ml至600ml、或0.1ml至500ml、或0.1ml至400ml、或0.1ml至300ml、或0.1ml至200ml、或0.1ml至100ml、或0.1ml至50ml、或0.1ml至25ml、或0.1ml至10ml、或0.1ml至5ml、或0.1ml至1ml、或0.1ml至0.5ml。在某些情况下,小瓶或试管被配置成保持范围为0.1ml至25ml的体积(例如,一定体积的液体)。

[0028] 在一些情况下,干染料组合物不与容器的任何表面,诸如容器的任何内壁位置稳定地缔合。在这些情况下,由于干染料组合物不是稳定地缔合,因此所述干染料组合物相对于容器的表面自由地移动。在这类情况下,干染料组合物未以任何方式结合到所述容器的表面。在需要时,所述容器由与例如在使用期间接触多重染料装置的液体样品和/或试剂或分析物相容的材料制成。适合于所述装置的容器材料的实例包括但不限于玻璃和塑料。例如,所述容器可以由玻璃构成,诸如但不限于:硅酸盐玻璃、硼硅酸盐玻璃、硼硅酸钠玻璃(例如,PYREX™)、熔融石英玻璃、熔融硅石玻璃等等。适合于容器的材料的其他实例包括聚合物材料,例如塑料,诸如但不限于:聚丙烯,聚甲基戊烯、聚四氟乙烯(PTFE)、全氟乙醚(PFE)、氟化乙丙烯(FEP)、全氟烷氧基烷烃(PFA)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚乙烯(PE)、聚醚醚酮(PEEK)等等。容器可以根据需要为透明的或着色的,例如琥珀色,并且在一些情况下可以被配置成阻挡光的透射,即,所述容器可以是不透明的。

[0029] 在一些实施方案中,液体容器可以是密封的。也就是说,液体容器可以包括密封件,所述密封件基本上防止液体容器的内容物(例如,液体容器内部的液体)离开液体容器。液体容器的密封件还可以基本上防止其他物质进入液体容器。例如,密封件可以是基本上防止液体进入或离开容器的不透水的密封件,或可以是基本上防止气体进入或离开所述容器的不透气的密封件。在一些情况下,密封件是可移除或易碎的密封件,使得液体容器的内容物可以在如此需要时,例如在期望移除液体容器的内容物的一部分的情况下暴露于周围环境。在一些情况下,密封件由弹性材料制成以提供屏障(例如,不透水和/或不透气的密封件)以便将样品保持在所述容器中。特定类型的密封件包括但不限于:膜,诸如聚合物膜;盖帽等,这取决于容器的类型。适合于密封件的材料包括例如橡胶或聚合物密封件,诸如但不限于:硅橡胶、天然橡胶、丁苯橡胶、乙烯-丙烯共聚物、聚氯乙烯、聚丙烯酸酯、聚丁二烯、聚氨酯、苯乙烯丁二烯等等以及其组合、金属和金属合金等。在某些实施方案中,密封件是由针、注射器或插管刺穿的隔膜。密封件还可以提供对容器中的样品的便利触及,以及覆盖容器的开口的保护屏障。在一些情况下,密封件是可移除密封件,诸如螺纹盖或卡合盖或者可以施加到容器的开口的其他合适的密封元件。例如,在已将样品添加到容器之前或之后,可以将螺纹盖拧到开口上。

[0030] 在一些情况下,试剂装置是分配器,其中分配器保持多种数量,例如2至200,诸如5至100(包括10至50)种干染料组合物。分配器可以被配置成在例如经由手动压下致动器致动之后分配一种或多种试剂组合物。可以采用任何方便的分配器。可能适于用作如本文所述的干试剂组合物的分配器的分配器的实例包括但不限于在美国专利号:5,377,865;4,591,556;4,324,859;4,215,799和3,934,753中描述的那些;所述专利的公开内容以引用的方式并入本文。可以被采用于根据本发明的实施方案的装置中的可商购获得的盘式分配器包括那些BD BBL™ Sensi-Disc分配器和与之一起使用的容器(Becton, Dickinson and Company)。

[0031] 如上所述,本发明的干染料试剂装置的容器包括一种或多种干染料组合物,所述一种或多种干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。因此,所述容器至少包括第一干染料组合物,所述第一干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。干染料组合物的总数量可以根据需要变化。给定的干染料试剂装置可以包括2种或更多种干染料组合物、或3种或更多种、或4种或更多种、或5种或更多种、或6种或更多种、

或7种或更多种、或8种或更多种、或9种或更多种、或10种或更多种、或11种或更多种、或12种或更多种、或13种或更多种、或14种或更多种、或15种或更多种、16种或更多种、或17种或更多种、或18种或更多种、或19种或更多种、或20种或更多种、或25种或更多种、或30种或更多种、或35种或更多种、或40种或更多种、或45种或更多种、或50种或更多种干染料组合物。在一些实施方案中,试剂装置包括2至200种干染料组合物,诸如2至100种干染料组合物,包括2至50种干染料组合物,诸如2至40、或2至30、或2至20、或2至15、或2至10、或2至7、或2至5种干染料组合物。例如,所述装置可以包括2、或3、或4、或5、或6、或7、或8、或9、或10、或11、或12、或13、或14、或15、或16、或17、或18、或19、或20种干染料组合物。

[0032] 在给定容器中,干染料组合物可以是相同的,或容器中的干染料组合物中的至少两种可以彼此不同。在某些情况下,试剂装置包括2种不同的干染料组合物。在某些情况下,试剂装置包括5种不同的干染料组合物。在某些情况下,试剂装置包括7种不同的干染料组合物。在某些情况下,试剂装置包括10种不同的干染料组合物。如果任两种干染料组合物的染料组分在分子式、激发峰和发射峰中的一者或多者上彼此有所不同,则这两种干染料组合物被认为是不同的。因此,不同或相异的染料组合物在化学组成方面和/或在染料的一个或多个性质方面彼此可以有所不同。例如,不同的染料组合物可以在激发峰和发射峰中的至少一者上彼此有所不同。在一些情况下,不同的染料组合物彼此不同之处在于其激发峰。在一些情况下,不同的染料组合物彼此不同之处在于其发射峰。在一些情况下,不同的染料组合物彼此不同之处在于其激发峰和发射峰两者。因此,在包括第一染料和第二染料的实施方案中,第一染料和第二染料可以在激发峰和发射峰中的至少一者上彼此有所不同。例如,第一染料和第二染料彼此不同之处可以在于:激发峰、发射峰或激发峰和发射峰两者。附加的染料组合物可以被包括在试剂装置中,其中试剂装置中的染料组合物中的每一种彼此像上文描述的那样不同。如果给定的染料对在激发峰或发射峰方面彼此有所不同,则所述给定的染料对可以被认为是不同的,其中这种差异的大小在一些情况下为5nm或更多,诸如10nm或更多,包括15nm或更多,其中在一些情况下,差异的大小的范围为5至400nm,诸如10至200nm,包括15至100nm,诸如25至50nm。

[0033] 如上所述,干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料。高表面积固体支撑物是例如如使用Vertex系统或等同物所确定表面积为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多,诸如 $2\text{mm}^2$ 或更多,包括 $5\text{mm}^2$ 或更多的固体支撑物。

[0034] 高表面积固体支撑物的尺寸可以根据需要变化,其中在一些情况下,相对于所述支撑物将要放入其中的容器的尺寸来确定所述尺寸。在一些情况下,高表面积固体支撑物具有范围为1mm至5mm,诸如1mm至2mm的最长尺寸。高表面积固体支撑物的形状也可以根据需要变化。在一些情况下,高表面积固体支撑物可以被成形或配置为圆盘、球形、卵形、立方体、块状、圆锥体形状等,以及不规则形状。高表面积固体支撑物的质量可以变化,在一些情况下范围为0.5mg至12mg。

[0035] 在一些情况下,高表面积固体支撑物是多孔的。在这类情况下,高表面积固体支撑物可以具有例如如使用毛细管流动孔径分析仪或等同物所确定范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ ,诸如 $20\mu$ 至 $50\mu$ 的孔隙率。

[0036] 高表面积固体支撑物可以由任何方便的材料制成。合适的材料包括但不限于:玻璃材料(例如,硅酸盐)、陶瓷材料(例如,磷酸钙)、金属材料 and 聚合物材料等,例如像聚乙

烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚偏二氟乙烯等等。

[0037] 在一些情况下,高表面积固体支撑物是如在美国已公布的申请公布号美国专利号 9,797,899 中所描述的多孔矩阵,所述专利的公开内容以引用的方式并入本文。因此,表面积固体支撑物可以是任何合适的大孔和/或微孔基材,其中合适的大孔和/或微孔基材包括但不限于:陶瓷矩阵、熔块诸如烧结玻璃、聚合物矩阵以及金属有机聚合物矩阵。在一些实施方案中,多孔基质是熔块。术语“熔块”在本文中以其常规意义使用来指代由烧结粒状固体,诸如玻璃形成的多孔组合物。熔块可以具有取决于用于制备熔块的烧结颗粒的类型而变化的化学成分,其中可以采用的熔块包括但不限于由以下构成的熔块:铝硅酸盐、三氧化二硼、硼磷硅酸盐玻璃、硼硅酸盐玻璃、陶釉、钴玻璃、茶色玻璃、氟磷酸盐玻璃、氟硅酸盐玻璃、熔融石英、二氧化锆、嵌入金属和硫化物的硼硅酸盐、铅化玻璃、磷酸盐玻璃、五氧化二磷玻璃、磷硅酸盐玻璃、硅酸钾、钠钙玻璃、六偏磷酸钠玻璃、硅酸钠、亚碲酸盐玻璃、铀玻璃、微镜煤以及其组合。在一些实施方案中,多孔基质是玻璃熔块,诸如硼硅酸盐、铝硅酸盐、氟硅酸盐、硅酸钾或硼磷硅酸盐玻璃熔块。

[0038] 在一些实施方案中,多孔基质是多孔有机聚合物。感兴趣的多孔有机聚合物取决于样品体积、样品中的组分以及存在的测定试剂而变化,并且可以包括但不限于:多孔聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚偏二氟乙烯 (PVDF)、醋酸乙烯酯 (EVA)、聚碳酸酯、聚碳酸酯合金、聚氨酯、聚醚砜、共聚物以及其组合。例如,感兴趣的多孔聚合物包括由以下构成的均聚物、杂聚物和共聚物:单体单元,诸如苯乙烯;单亚烃基丙炔单体,诸如乙基苯乙烯、 $\alpha$ -甲基苯乙烯、乙烯基甲苯和乙烯基乙基苯;(甲基)丙烯酸酯,诸如(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸月桂酯、(甲基)丙烯酸硬脂基酯、(甲基)丙烯酸环己酯和(甲基)丙烯酸苄酯;含氯单体,诸如氯乙烯、偏二氯乙烯和氯甲基苯乙烯;丙烯腈化合物,诸如丙烯腈和甲基丙烯腈;以及乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、正十八烷基丙烯酰胺、乙烯、丙烯和丁烷以及其组合。

[0039] 在一些实施方案中,多孔基质是金属有机聚合物基质,例如具有骨架结构的有机聚合物基质,所述骨架结构含有金属,诸如铝、钡、铈、钙、铬、铜、铟、锆、铁、铅、锂、磷、钾、硅、钽、锡、钛、钒、锌或锆。在一些实施方案中,多孔金属有机基质是有机硅氧烷聚合物,包括但不限于以下的聚合物:甲基三甲氧基硅烷、二甲基二甲氧基硅烷、四乙氧基硅烷、甲基丙烯酰丙氧基三甲氧基硅烷、双(三乙氧基甲硅烷基)乙烷、双(三乙氧基甲硅烷基)丁烷、双(三乙氧基甲硅烷基)戊烷、双(三乙氧基甲硅烷基)己烷、双(三乙氧基甲硅烷基)庚烷、双(三乙氧基甲硅烷基)辛烷以及其组合。

[0040] 在一些实施方案中,高表面积固体支撑物可以是颗粒,例如珠粒。诸如珠粒的颗粒包括具有处于纳米到微米范围的直径的结构,诸如0.01至1,000 $\mu\text{m}$ 的直径,例如0.1至100 $\mu\text{m}$ 的直径,并且包括1至100 $\mu\text{m}$ 的直径,并且在用于流式细胞术中时包括约1至10 $\mu\text{m}$ 的直径。这类颗粒可以具有任何形状,并且在一些情况下是近似球形的。这类颗粒可以由任何适当的材料(或其组合)制成,包括但不限于:聚合物,诸如聚苯乙烯;含有其他共聚物,诸如二乙烯基苯的聚苯乙烯;聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA);聚乙烯基甲苯 (PVT);共聚物,诸如苯乙烯/丁二烯、苯乙烯/乙烯基甲苯;胶乳;玻璃;或其他材料,诸如硅石(例如, $\text{SiO}_2$ )。适合于本发明中的颗粒可以从商业来源获得。适合于制备本发明的荧光微粒的呈各种尺寸的未染色微

球和聚合物组合物可从各种来源获得,包括:Bangs Laboratories (Carmel, Ind.)、Interfacial Dynamics Corporation (Portland, Oreg.)、Dynal (Great Neck, N.Y.)、Polysciences (Warrington, Pa.)、Seradyne (Indianapolis, Ind.)、Magsphere (Pasadena, Calif.)、Duke Scientific Corporation (Palo Alto, Calif.)、Spherotech Inc. (Libertyville, Ill.) 和 Rhone-Poulenc (Paris, France)。用于制备微球的化学单体可从众多来源获得。在一些情况下,颗粒的表面可以被改性,例如以提供与例如如下所述的试剂,诸如染料的结合,诸如共价或非共价结合。在一些实施方案中感兴趣的是具有低自发荧光或没有自发荧光的颗粒,例如珠粒,诸如玻璃珠。

[0041] 如上所述,固体支撑物的染料组合物是干染料组合物。干染料组合物是包含少量溶剂的染料组合物。例如,干染料组合物可以包含少量的液体,诸如水。在一些情况下,干染料组合物基本上不包含溶剂。例如,干染料组合物可以基本上不包含液体,诸如水。在某些实施方案中,干染料组合物包含25重量%或更少的溶剂,诸如20重量%或更少、或15重量%或更少、或10重量%或更少、或5重量%或更少、或3重量%或更低、或1重量%或更少、或0.5重量%或更少的溶剂。在一些情况下,干染料组合物不是流体。在一些情况下,干染料组合物基本上是固体。例如,干染料组合物可以具有高粘度,诸如在标准条件下为10,000cP或更多、或25,000cP或更多、或50,000cP或更多、或75,000cP或更多、或100,000cP或更多、或150,000cP或更多、或200,000cP或更多、或250,000cP或更多的粘度。

[0042] 干染料组合物可以包含一种或多种非染料材料。当存在时,非染料材料是与使用期间可能存在于试剂装置中的其他测定组分(例如,试剂、缓冲液、分析物等)相容的材料。非染料材料相对于使用期间可能存在于试剂装置中的其他测定组分(例如,试剂、缓冲液、分析物等)可能基本上是惰性的,使得非染料材料与其他测定组分之间不存在明显的反应。非染料材料的实例包括但不限于:稳定剂、缓冲液、可溶惰性材料(例如,水溶性惰性材料)等等。感兴趣的稳定剂包括但不限于:糖和多元醇。适合用于冻干染料组合物中的糖和多元醇包括与正使用的其他试剂、缓冲液、染料和样品组分相容的糖。合适的糖的实例包括但不限于:蔗糖、麦芽糖、海藻糖、2-羟丙基- $\beta$ -环糊精( $\beta$ -HPCD)、乳糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、氨基葡萄糖等等以及其组合。在某些情况下,糖是二糖。例如,二糖可以是蔗糖。合适的多元醇的实例包括但不限于:甘露醇、甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、木糖醇、山梨糖醇等等以及其组合。非染料材料可以包括例如牛血清白蛋白(BSA)、叠氮化钠、甘油、苯甲基磺酰氟(PMSF)、乙二胺四乙酸(EDTA)、缓冲柠檬酸盐、磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠、多聚甲醛等等以及其组合。

[0043] 在一些情况下,干染料组合物是冻干染料组合物。在某些情况下,冻干染料组合物是已通过升华将水从染料组合物去除的染料组合物,其中染料组合物中的水经历从固体到气体的相变。例如,冻干染料组合物可以是已通过以下方式将水从组合物去除的染料组合物:将染料组合物冷冻(例如,将染料组合物中的水冷冻),然后降低染料组合物周围的压力,使得染料组合物中的水经历升华。在某些情况下,冻干染料组合物包含少量水,诸如通过Karl Fischer (KF) 滴定法所测量为25%或更少、或20%或更少、或15%或更少、或10%或更少、或9%或更少、或8%或更少、或7%或更少、或6%或更少、或5%或更少、或4%或更少、或3%或更少、或2%或更少、或1%或更少、或0.5%或更少、或0.25%或更少、或0.1%或更少、或更少的水。在一些情况下,冻干染料组合物具有如通过Karl Fischer (KF) 滴定法所测量为

3%或更少的水。在一些情况下,冻干染料组合物具有如通过Karl Fischer滴定法所测量为1%或更少的水。在一些情况下,冻干染料组合物具有如通过Karl Fischer滴定法所测量为0.5%或更少的水。冻干染料组合物可以包含添加剂和/或赋形剂,诸如稳定剂。在一些情况下,冻干染料组合物包含稳定剂,诸如糖或多元醇。适合用于冻干染料组合物中的糖和多元醇包括与正使用的其他试剂、缓冲液、染料和样品组分相容的糖。合适的糖的实例包括但不限于:蔗糖、麦芽糖、海藻糖、2-羟丙基- $\beta$ -环糊精( $\beta$ -HPCD)、乳糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、氨基葡萄糖等等以及其组合。在某些情况下,糖是二糖。例如,二糖可以是蔗糖。合适的多元醇的实例包括但不限于:甘露醇、甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、木糖醇、山梨糖醇等等以及其组合。

[0044] 如上所述,染料组合物中的染料与高表面积固体支撑物稳定地缔合。所谓稳定地缔合是指染料在与液体介质,例如水性介质接触之前不会轻易从固体支撑物分离。因此,当以干态存在于容器中时(例如,在用于测定之前),染料保持与其高表面积固体支撑物缔合。

[0045] 染料组合物中的染料可以用作可检测标记。在某些情况下,染料包括可检测部分或标记物,所述可检测部分或标记物可基于例如荧光发射峰、荧光偏振、荧光寿命、光散射、质量、分子量或其组合而检测。在某些实施方案中,可检测标记是荧光团(即,荧光标记、荧光染料等)。感兴趣的荧光团可以包括但不限于适合用于分析应用(例如,流式细胞术、成像等)中的染料。

[0046] 在一些情况下,荧光团(即,染料)是聚合物染料(例如,荧光聚合物染料)。可用于主题方法和系统中的荧光聚合物染料是多种多样的。在所述方法的一些情况下,聚合物染料包括共轭聚合物。共轭聚合物(CP)的特征在于:离域电子结构,所述离域电子结构包括具有交替的不饱和键(例如,双键和/或三键)和饱和键(例如,单键)的骨架,其中 $\pi$ 电子可以从一个键移动到另一个键。因此,共轭骨架可以将伸长的线性结构赋予到聚合物染料上,在聚合物的重复单元之间存在有限的键角。例如,蛋白质和核酸尽管还有聚合物在一些情况下并不形成伸长棒结构,而是折叠成高阶三维形状。此外,CP可以形成“刚性棒”聚合物骨架并且沿着聚合物骨架链在单体重复单元之间经历有限的扭曲(例如,扭转)角度。在一些情况下,聚合物染料包括具有刚性棒结构的CP。聚合物染料的结构特性会对分子的荧光性质具有影响。

[0047] 任何方便的聚合物染料可以用于主题装置和方法中。在一些情况下,聚合物染料是多发色团,所述多发色团具有能够捕集光以放大荧光团的荧光输出的结构。在一些情况下,聚合物染料能够捕集光并且有效地将所述光转换为处于较长波长的发射光。在一些情况下,聚合物染料具有光捕集多发色团体系,所述光捕集多发色团体系可以有效地将能量转移到附近的发光物质(例如,“信号传递发色团”)。用于能量转移的机制包括例如共振能量转移(例如,Forster(或荧光)共振能量转移、FRET)、量子电荷交换(Dexter能量转移)等等。在一些情况下,这些能量转移机制是相对短程的;也就是说,光捕集多发色团体系与信号传递发色团的紧密接近性提供用于有效的能量转移。在有效能量转移的条件下,当光捕集多发色团体系中的单独发色团的数量很大时,会出现来自信号传递发色团的发射的放大;也就是说,当入射光(“激发光”)处于被光捕集多发色团体系吸收的波长时,来自信号传递发色团的发射比在信号传递发色团直接由泵光激发时更强。

[0048] 多发色团可以是共轭聚合物。共轭聚合物(CP)的特征在于:离域电子结构,并且可以用作化学和生物靶标的高反应性光学报告基团。因为有效共轭长度基本上短于聚合物链

的长度,因此骨架含有大量紧密接近的共轭片段。因此,共轭聚合物能有效用于光捕集并且经由Forster能量转移实现光学放大。

[0049] 感兴趣的聚合物染料包括但不限于以下描述的那些染料:Gaylord等人的美国公布号20040142344、20080293164、20080064042、20100136702、20110256549、20110257374、20120028828、20120252986、20130190193,所述公布的公开内容以引用的方式整体并入本文;和Gaylord等人的, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123 (26), 第6417页至第6418页;Feng等人, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 2411-2419;以及Traina等人的 *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133 (32), 第12600页至第12607页,所述文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0050] 在一些实施方案中,聚合物染料包括共轭聚合物,所述共轭聚合物包括形成共轭体系的多个第一旋光单元,具有第一吸收波长(例如,如本文所述),在所述第一吸收波长下,第一旋光单元吸收光来形成激发态。共轭聚合物(CP)可以是聚阳离子、聚阴离子和/或电中性的共轭聚合物。

[0051] CP可以是水溶性的,以用于生物样品中。任何方便的取代基团可以被包括在聚合物染料中以提供增加的水溶性,诸如亲水性取代基团,例如亲水性聚合物;或带电的取代基团,例如在水溶液中,例如在生理条件下带正电或带负电的基团。任何方便的水溶性基团(WSG)可以用于主题光捕集多发色团中。术语“水溶性基团”指代在水性环境中很好地溶剂化并将改进的水溶性赋予其所附接的分子的官能团。在一些实施方案中,与缺乏WSG的多发色团相比较,WSG增加多发色团在主要呈水性的溶液(例如,如本文所述)中的溶解度。水溶性基团可以是在水性环境中很好地溶剂化的任何方便的亲水基团。在一些情况下,亲水的水溶性基团是带电的,例如带正电的或带负电的。在某些情况下,亲水的水溶性基团是中性亲水基团。在一些实施方案中,WSG是亲水性聚合物,例如聚乙二醇、纤维素、壳聚糖或其衍生物。

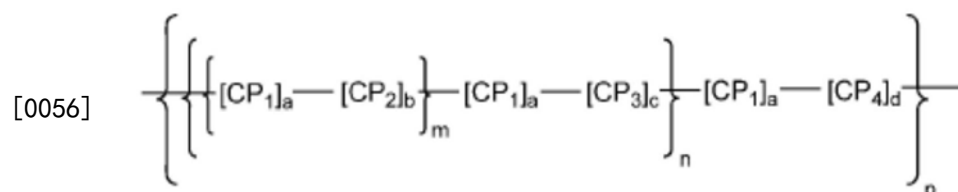
[0052] 如本文所使用,术语“聚环氧乙烷”、“PEO”、“聚乙二醇”和“PEG”可互换使用,并且指代包括通过式 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-$ 描述的链的聚合物、或其衍生物。在一些实施方案中,“n”为5000或更少,诸如1000或更少、500或更少、200或更少、100或更少、50或更少、40或更少、30或更少、20或更少、15或更少,诸如5至15、或10至15。应理解,PEG聚合物可以具有任何方便的长度,并且可以包括各种端基,包括但不限于:烷基、芳基、羟基、氨基、酰基、酰氧基和酰氨基端基。可能适用于主题多发色团中的官能化PEG包括以下描述的那些PEG: S. Zalipsky的“Functionalized poly(ethylene glycol) for preparation of biologically relevant conjugates”, *Bioconjugate Chemistry* 1995, 6 (2), 150-165。感兴趣的水溶性基团包括但不限于:羧酸盐、膦酸盐、磷酸盐、磺酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、酯、聚乙二醇(PEG)和改性的PEG、羟基、胺、铵、胍基、多胺和脒、多元醇、直链或环状糖、伯、仲、叔或季铵和多胺、膦酸酯基团、次膦酸酯基团、抗坏血酸基团、包括聚醚的乙二醇、 $-COOM'$ 、 $-SO_3M'$ 、 $-PO_3M'$ 、 $-NR_3^+$ 、 $Y'$ 、 $(CH_2CH_2O)_pR$ 以及其混合物,其中 $Y'$ 可以是任何卤素、硫酸盐、磺酸盐、或含氧阴离子,p可以为1至500,每个R可以独立地为H或烷基(诸如甲基),并且 $M'$ 可以是阳离子反离子或氢、 $-(CH_2CH_2O)_{yy}CH_2CH_2XR^{yy}$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{yy}CH_2CH_2X-$ 、 $-X(CH_2CH_2O)_{yy}CH_2CH_2-$ 、乙二醇和聚乙二醇,其中yy选自1至1000,X选自O、S和 $NR^{zz}$ ,并且 $R^{zz}$ 和 $R^{yy}$ 独立地选自H和 $C_{1-3}$ 烷基。

[0053] 聚合物染料可以具有任何方便的长度。在一些情况下,聚合物染料的特定数量的

单体重复单元或片段可以落入以下范围内:2至500,000,诸如2至100,000、2至30,000、2至10,000、2至3,000或2至1,000个单元或片段,或诸如100至100,000、200至100,000或500至50,000个单元或片段。

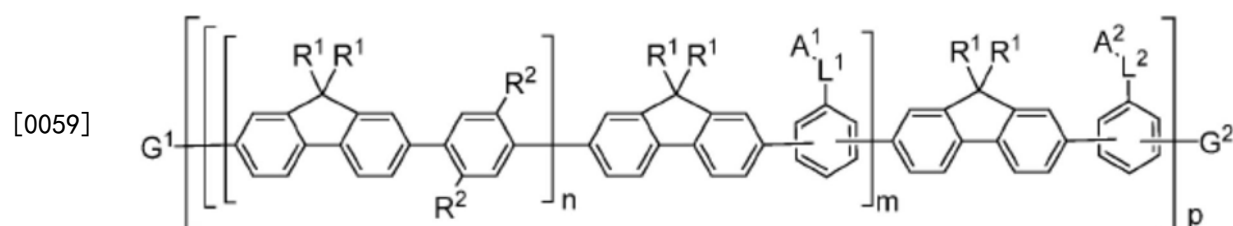
[0054] 聚合物染料可以具有任何方便的分子量(MW)。在一些情况下,聚合物染料的MW可以表达为平均分子量。在一些情况下,聚合物染料具有500至500,000,诸如1,000至100,000、2,000至100,000、10,000至100,000的平均分子量,或甚至50,000至100,000的平均分子量。在某些实施方案中,聚合物染料具有70,000的平均分子量。

[0055] 在某些情况下,聚合物染料包括以下结构:



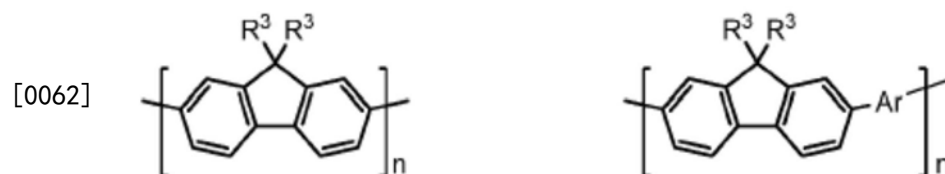
[0057] 其中 $CP_1$ 、 $CP_2$ 、 $CP_3$ 和 $CP_4$ 独立地为共轭聚合物片段或低聚结构,其中 $CP_1$ 、 $CP_2$ 、 $CP_3$ 和 $CP_4$ 中的一者或多者是能隙降低的 $n$ -共轭重复单元,并且每个 $n$ 和每个 $m$ 独立地为0或1至10,000的整数,并且 $p$ 为1至100,000的整数。

[0058] 在一些情况下,聚合物染料包括以下结构:



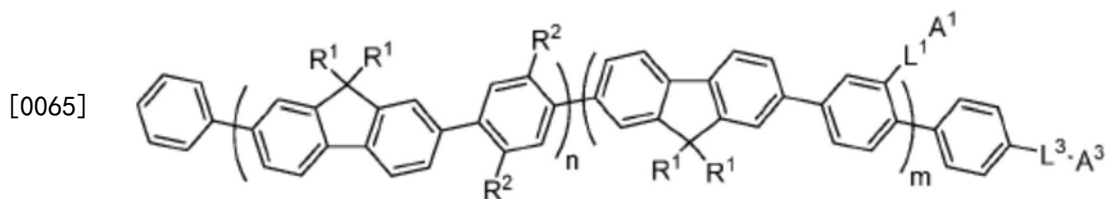
[0060] 其中每个 $R^1$ 独立地为增溶基团或接头-染料; $L^1$ 和 $L^2$ 是任选的接头;每个 $R^2$ 独立地为H或芳基取代基;每个 $A^1$ 和 $A^2$ 独立地为H、芳基取代基或荧光团; $G^1$ 和 $G^2$ 各自独立地选自以下组成的组:端基、 $\pi$ -共轭片段、接头和连接的特异性结合成员;每个 $n$ 和每个 $m$ 独立地为0或1至10,000的整数;并且 $p$ 为1至100,000的整数。感兴趣的增溶基团包括进一步被亲水基团,诸如聚乙二醇(例如,具有2至20个单元的PEG)、铵、铈、磷等等取代的烷基、芳基和杂环基团。

[0061] 在一些情况下,聚合物染料包括作为聚合物骨架的的部分的,具有以下结构之一的共轭片段:



[0063] 其中每个 $R^3$ 独立地为任选取代的烷基或芳基基团;Ar是任选取代的芳基或杂芳基基团;并且每个 $n$ 为1至10,000的整数。在某些实施方案中, $R^3$ 是任选取代的烷基基团。在某些实施方案中, $R^3$ 是任选取代的芳基基团。在一些情况下, $R^3$ 被聚乙二醇、染料、化学选择性官能团或特异性结合部分取代。在一些情况下,Ar被聚乙二醇、染料、化学选择性官能团或特异性结合部分取代。

[0064] 在一些情况下,聚合物染料包括以下结构:



[0066] 其中每个 $R^1$ 独立地为增溶基团或接头-染料基团;每个 $R^2$ 独立地为H或芳基取代基;每个 $L^1$ 和 $L^3$ 独立地为任选的接头;每个 $A^1$ 和 $A^3$ 独立地为H、荧光团、官能团或特异性结合部分(例如,抗体);并且 $n$ 和 $m$ 各自独立地为0或1至10,000的整数,其中 $n+m>1$ 。

[0067] 聚合物染料可以具有一个或多个期望的光谱性质,诸如特定吸收峰波长、特定发射峰波长、消光系数、量子产率等等(参见,例如Chattopadhyay等人,“Brilliant violet fluorophores: A new class of ultrabright fluorescent compounds for immunofluorescence experiments.”Cytometry Part A, 81A(6), 456-466, 2012)。

[0068] 在一些实施方案中,聚合物染料具有在280nm与475nm之间的吸收曲线。在某些实施方案中,聚合物染料具有在280nm与475nm之间的范围内的吸收峰(激发峰)。在一些实施方案中,聚合物染料吸收具有在280nm与475nm之间的范围内的波长的入射光。

[0069] 在一些实施方案中,聚合物染料具有范围为400nm至850nm,诸如415nm至800nm的发射峰波长,其中感兴趣的发射峰的特定实例包括但不限于:421nm、510nm、570nm、602nm、650nm、711nm和786nm。在一些情况下,聚合物染料具有在选自由以下组成的组的范围内的发射峰波长:410nm至430nm、500nm至520nm、560nm至580nm、590nm至610nm、640nm至660nm、700nm至720nm以及775nm至795nm。在某些实施方案中,聚合物染料具有421nm的发射峰波长。在一些情况下,聚合物染料具有510nm的发射峰波长。在一些情况下,聚合物染料具有570nm的发射峰波长。在某些实施方案中,聚合物染料具有602nm的发射峰波长。在一些情况下,聚合物染料具有650nm的发射峰波长。在某些情况下,聚合物染料具有711nm的发射峰波长。在一些实施方案中,聚合物染料具有786nm的发射峰波长。在某些情况下,聚合物染料具有421nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在一些实施方案中,聚合物染料具有510nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在某些情况下,聚合物染料具有570nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在一些情况下,聚合物染料具有602nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在某些情况下,聚合物染料具有650nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在某些情况下,聚合物染料具有711nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在一些情况下,聚合物染料具有786nm $\pm$ 5nm的发射峰波长。在某些实施方案中,聚合物染料具有选自由以下组成的组的发射峰:421nm、510nm、570nm、602nm、650nm、711nm和786nm。

[0070] 在一些情况下,聚合物染料具有以下消光系数: $1 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多,诸如 $2 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、 $2.5 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、 $3 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、 $4 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、 $5 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、 $6 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、 $7 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多、或 $8 \times 10^6 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 或更多。在某些实施方案中,聚合物染料具有以下量子产率:0.05或更多,诸如0.1或更多、0.15或更多、0.2或更多、0.25或更多、0.3或更多、0.35或更多、0.4或更多、0.45或更多、0.5或更多或甚至更多。在某些情况下,聚合物染料具有0.1或更多的量子产率。在某些情况下,聚合物染料具有0.3或更多的量子产率。在某些情况下,聚合物染料具有0.5或更多的量子产率。在一些实施方案中,聚合物染料具有 $1 \times 10^6$ 或更多的消光系数,以及0.3或更多的量子产率。在一

些实施方案中,聚合物染料具有 $2 \times 10^6$ 或更多的消光系数,以及0.5或更多的量子产率。

[0071] 在某些实施方案中,干染料组合物包括其他类型的染料组合物,诸如一种或多种非聚合物染料组合物。如上所述,染料可以包括可检测部分或标记物,所述可检测部分或标记物可基于例如荧光发射峰、荧光偏振、荧光寿命、光散射、质量、分子量或其组合而检测。在某些实施方案中,非聚合物染料包括荧光团(即,荧光标记、荧光染料等)。感兴趣的荧光团可以包括但不限于适合用于分析应用(例如,流式细胞术、成像等)中的染料。大量非聚合物染料可从各种来源,例如像Molecular Probes (Eugene,OR) 和Exciton (Dayton,OH) 商购获得。例如,非聚合物染料的荧光团可以是4-乙酰胺基-4'-异硫氰酸苄-2,2'-二磺酸;吖啶和衍生物,诸如吖啶、吖啶橙、吖啶黄、吖啶红和吖啶异硫氰酸酯;5-(2'-氨基乙基) 萘胺-1-磺酸(EDANS);4-氨基-N-[3-乙烯基磺酰基] 苯基] 萘二甲酰亚胺-3,5-二磺酸盐(Lucifer Yellow VS);N-(4-苯胺基-1-萘基) 马来酰亚胺;邻氨基苯甲酰胺;亮黄;香豆素和衍生物,诸如香豆素、7-氨基-4-甲基香豆素(AMC,香豆素120)、7-氨基-4-三氟甲基香豆素(香豆素151);青色素和衍生物,诸如焰红染料(cyanosine)、Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5和Cy7;4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diaminidino-2-phenylindole) (DAPI);5',5''-二溴邻苯三酚-磺酐(溴邻苯三酚红);7-二乙氨基-3-(4'-异硫氰酸苯基)-4-甲基香豆素;二乙氨基香豆素;二乙烯三胺五乙酸酯;4,4'-二异硫氰酸二氢-苄-2,2'-二磺酸;4,4'-二异硫氰酸苄-2,2'-二磺酸;5-[二甲氨基] 萘-1-磺酰氯(DNS,丹磺酰氯);4-(4'-二甲基氨基苯偶氮基) 苯甲酸(DABCYL);4-二甲基氨基苯偶氮苯基-4'-异硫氰酸酯(DABITC);伊红和衍生物,诸如伊红和伊红异硫氰酸酯;赤藓红和衍生物,诸如赤藓红B和赤藓红异硫氰酸酯;乙吡啶;荧光素和衍生物,诸如5-羧基荧光素(FAM)、5-(4,6-二氯三嗪-2-基) 氨基荧光素(DTAF)、2'7'-二甲氧基-4'5'-二氯-6-羧基荧光素(JOE)、异硫氰酸酯荧光素(FITC)、氯三嗪荧光素、萘基荧光素和QFITC(XRITC);荧光胺;IR144;IR1446;绿色荧光蛋白(GFP);礁珊瑚荧光蛋白(RCFP);Lissamine<sup>TM</sup>;丽丝胺罗丹明、荧光黄;孔雀石绿异硫氰酸酯;4-甲基伞形酮;邻甲酚酞;硝基酪氨酸;副品红;尼罗红;俄勒冈绿;酚红;B-藻红蛋白(PE);邻苯二甲醛;苌和衍生物,诸如苌、苌丁酸酯和琥珀酰亚胺1-苌丁酸酯;活性红4(Cibacron<sup>TM</sup>亮红3B-A);罗丹明和衍生物,诸如6-羧基-X-罗丹明(ROX)、6-羧基罗丹明(R6G)、4,7-二氯丽丝胺罗丹明、罗丹明B磺酰氯、罗丹明(Rhod)、罗丹明B、罗丹明123、罗丹明X异硫氰酸酯、磺酰罗丹明B、磺酰罗丹明101、磺酰罗丹明101的磺酰氯衍生物(德克萨斯红)、N,N,N',N'-四甲基-6-羧基罗丹明(TAMRA)、四甲基罗丹明和四甲基罗丹明异硫氰酸酯(TRITC);核黄素;玫红酸和铋螯合物衍生物;氧杂蒽;类胡萝卜素-蛋白质复合物,诸如多甲藻素-叶绿素蛋白(PerCP);别藻蓝蛋白(APC);或其组合。

[0072] 在一些情况下,给定干染料组合物的染料组分是染料部分和特异性结合成员的共轭物。特异性结合成员和染料部分可以经由任选的接头在两个分子的任何方便的位置处共轭(例如,共价地连接)到彼此。

[0073] 如本文所使用,术语“特异性结合成员”指代对彼此具有结合特异性的一对分子中的一个成员。该对分子中的一个成员可以在其表面上具有一个区域或空腔,所述区域或空腔特异性地结合到该对分子的另一个成员的表面上的区域或空腔。因此,该对的成员具有彼此特异性地结合以产生结合复合物的性质。在一些实施方案中,结合复合物中的特异性结合成员之间的亲和力的特征在于: $K_d$ (解离常数)为 $10^{-6}$ M或更少,诸如 $10^{-7}$ M或更少,包括

$10^{-8}$ M或更少,例如 $10^{-9}$ M或更少、 $10^{-10}$ M或更少、 $10^{-11}$ M或更少、 $10^{-12}$ M或更少、 $10^{-13}$ M或更少、 $10^{-14}$ M或更少,包括 $10^{-15}$ M或更少。在一些实施方案中,特异性结合成员以高亲和力特异性地结合。所谓高亲和力是指结合成员以特征在于如下的表观亲和力和特异性地结合:表观 $K_d$ 为 $10 \times 10^{-9}$ M或更少,诸如 $1 \times 10^{-9}$ M或更少、 $3 \times 10^{-10}$ M或更少、 $1 \times 10^{-10}$ M或更少、 $3 \times 10^{-11}$ M或更少、 $1 \times 10^{-11}$ M或更少、 $3 \times 10^{-12}$ M或更少或 $1 \times 10^{-12}$ M或更少。

[0074] 特异性结合成员可以是蛋白质的。如本文所使用,术语“蛋白质的”指代由氨基酸残基构成的部分。蛋白质部分可以是多肽。在某些情况下,蛋白质特异性结合成员为抗体。在某些实施方案中,蛋白质特异性结合成员为抗体片段,例如特异性地结合到聚合物染料的抗体的结合片段。如本文所使用,术语“抗体”和“抗体分子”可互换使用,并且指代由基本上由全部或部分公认的免疫球蛋白基因编码的一种或多种多肽组成的蛋白质。公认的免疫球蛋白基因,例如在人中,包括 $\kappa$  (k)、 $\lambda$  (I) 和重链遗传基因座,它们共同构成无数可变区基因,以及分别编码IgM、IgD、IgG、IgE和IgA同种型的恒定区基因 $\mu$  (u)、 $\delta$  (d)、 $\gamma$  (g)、 $\sigma$  (e) 和 $\alpha$  (a)。免疫球蛋白轻链或重链可变区由被三个高变区(也被称为“互补决定区”或“CDR”)中断的“框架”区(FR)组成。框架区和CDR的范围已经被精确定义(参见“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”E.Kabat等人,U.S.Department of Health and Human Services, (1991))。本文讨论的所有抗体氨基酸序列的编号符合Kabat系统。不同轻链或重链的框架区的序列在物种内是相对保守的。抗体的框架区,即构成性轻链和重链的组合框架区,用于定位和比对CDR。CDR主要负责结合到抗原的表位。术语抗体意在包括全长抗体,并且可以指代用于实验、治疗或如下文进一步定义的其他目的来自任何生物的天然抗体、工程化抗体或重组产生的抗体。

[0075] 感兴趣的抗体片段包括但不限于:Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、scFv或抗体的其他抗原结合子序列,通过修饰全抗体或使用重组DNA技术从头合成的那些产生。抗体可以是单克隆抗体或多克隆抗体,并且可以对细胞具有其他特异性活性(例如,拮抗剂、激动剂、中和抗体、抑制性抗体或刺激性抗体)。应理解,抗体可以具有对抗原结合或其他抗体功能基本上没有影响的另外的保守氨基酸取代。

[0076] 在某些实施方案中,特异性结合成员为Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、二抗体或三抗体。在某些实施方案中,特异性结合成员为抗体。在一些情况下,特异性结合成员为鼠抗体或其结合片段。在某些情况下,特异性结合成员为重组抗体或其结合片段。

[0077] 在某些实施方案中,包括在干染料试剂装置中的染料组合物包括如上所述的聚合物染料组合物。在一些情况下,包括在干染料试剂装置中的染料组合物包括如上所述的非聚合物染料组合物。在一些情况下,包括在干染料试剂装置中的染料组合物包括聚合物染料组合物和非聚合物染料组合物两者。如上所述,干染料试剂装置可以包括如上所述的多种染料组合物,所述染料组合物可以是相同的或不同的。例如,所述装置可以包括两种或更多种,诸如三种或更多种不同的干聚合物染料组合物,以及两种或更多种,诸如三种或更多种、或四种或更多种、或五种或更多种不同的非聚合物染料组合物。在一些情况下,所述装置包括三种或更多种不同的聚合物染料组合物以及五种或更多种不同的非聚合物染料组合物。

[0078] 如上所述,染料装置可以包括聚合物染料组合物和非聚合物染料组合物两者。在一些情况下,聚合物染料组合物与非聚合物染料组合物混合。在某些实施方案中,聚合物染

料组合物和非聚合物染料组合物的混合物在聚合物染料组合物与非聚合物染料组合物之间不会经受明显的染料-染料相互作用。例如,聚合物染料组合物的荧光发射能量不会因为与非聚合物染料组合物的相互作用而明显淬灭。在一些情况下,聚合物染料组合物的荧光发射能量不会因为非辐射跃迁而明显消散。在这些实施方案中,与聚合物染料组合物在不存在非聚合物染料组合物的情况下的荧光相比较,聚合物染料组合物的可检测荧光不会明显少于预期。类似地,在一些实施方案中,非聚合物染料组合物的荧光发射能量不会因为与聚合物染料组合物的相互作用而明显猝灭。例如,非聚合物染料组合物的荧光发射能量可能不会因为非辐射跃迁而明显消散。在这些实施方案中,与非聚合物染料组合物在不存在聚合物染料组合物的情况下的荧光相比较,非聚合物染料组合物的可检测荧光不会明显少于预期。在这类情况下,混合组合物的聚合物染料和非聚合物染料与同一个高表面积固体支撑物稳定地缔合,使得在这些情况下,给定的高表面积固体支撑物包括两种或更多种,诸如三种或更多种,包括四种或更多种不同的染料,其中在一些情况下,只有一种染料是聚合物染料。

[0079] 在某些实施方案中,如上所述,染料组合物包含染料,诸如聚合物染料和/或非聚合物染料。染料组合物还可以包含其他组分,诸如但不限于:溶剂、缓冲液、稳定剂等等。例如,染料组合物可以包含稳定剂,所述稳定剂减少和/或基本上防止染料组合物中染料的降解。在一些情况下,染料组合物中稳定剂的存在足以在诸如以下的一定时间段内减少和/或基本上防止染料组合物中染料的降解:24小时或更多、或48小时或更多、或72小时或更多、或4天或更多、或5天或更多、或6天或更多、或1周或更多、或2周或更多、或3周或更多、或4周或更多、或2个月或更多、或3个月或更多、或4个月或更多、或5个月或更多、或6个月或更多、或9个月或更多、或1年或更多。稳定剂的实例包括但不限于:牛血清白蛋白(BSA)、叠氮化钠、甘油、苯甲基磺酰氟(PMSF)等等。组合物中还可以存在额外的添加剂,诸如保存存在于全血中的细胞,例如血小板稳定因子等等的添加剂。可以包括在组合物中的添加剂的实例是抗凝剂,诸如乙二胺四乙酸(EDTA)、缓冲柠檬酸盐、肝素等等。组合物可以包括呈液态或干态的这些添加剂。

[0080] 在给定容器中的干染料组合物中,染料组合物相对于高表面积固体支撑物的性质而言可以是均一的(即,高表面积固体支撑物部件在不同的染料组合物中可以是相同的),或干染料组合物相对于高表面积固体支撑物的性质而言可以是不均一的(即,高表面积固体支撑物部件在不同的染料组合物中的至少两种中可以是不同的)。在干染料组合物相对于固体支撑物而言不均一时,在一些情况下,所有不同的干染料组合物具有不同或相异的固体支撑物,其中如果任两种固体支撑物在物理特性(例如,形状、表面积、孔隙率、颜色)和/或材料中的至少一者方面彼此有所不同,则这两种固体支撑物被认为是不同的。

[0081] 在某些实施方案中,试剂装置还包括校准用标准品。校准用标准品可以用于确定测定的准确性并用于确保后续测定之间的一致性。在一些情况下,校准用标准品包括标记珠粒,诸如带荧光标记的珠粒。带荧光标记的珠粒可以是通常用作校准用标准品的标准的带荧光标记的珠粒。标准的带荧光标记的珠粒的实例包括但不限于带荧光标记的微粒或纳米颗粒。在一些情况下,带荧光标记的珠粒被配置成使得其保持悬浮在测定混合物中并且基本上不会沉降或聚集。在一些实施方案中,带荧光标记的珠粒包括但不限于:带荧光标记的聚苯乙烯珠粒、荧光素珠粒、罗丹明珠粒和用荧光染料标记的其他珠粒。带荧光标记的珠

粒的其他实例被描述于美国专利号6,350,619;7,738,094;以及8,248,597,所述专利中的每一者的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0082] 在一些情况下,一种或多种干染料组合物通过保持器保持在容器的某一位置处,即,染料组合物与容器的给定位置或区域,例如容器的内表面上的给定位置稳定地缔合。可以采用任何方便的保持器。在一些情况下,保持器是网片,其网目尺寸可以变化,在一些情况下范围为0.5mm至5mm。保持器可以由任何合适的材料制成,其中感兴趣的材料包括但不限于:玻璃材料(例如,硅酸盐)、陶瓷材料(例如,磷酸钙)、金属材料 and 聚合物材料等,例如像聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚偏二氟乙烯等等。

[0083] 在一些情况下,干染料试剂装置有助于在一段较长的时间内储存染料组合物。例如,干染料试剂装置可以是储存稳定的装置。在一些情况下,装置中所含的染料组合物是储存稳定的染料组合物,其中染料组合物在一段较长的时间内基本上是稳定的。所谓“稳定的”或“储存稳定的”或“基本上稳定的”是指染料组合物在一段较长的时间内不会明显降解和/或丧失活性。例如,由于染料组合物在一段较长的时间内的降解,储存稳定的染料组合物可能不会具有明显的荧光活性损失,诸如在一段较长的时间内的10%或更少的荧光活性损失、或9%或更少、或8%或更少、或7%或更少、或6%或更少、或5%或更少、或4%或更少、或3%或更少、或2%或更少、或1%或更少的荧光活性损失。在某些情况下,储存稳定的染料组合物在一段较长的时间内具有5%或更少的荧光活性损失。在一些情况下,储存稳定的染料组合物在一段较长的时间内基本上保持其荧光活性,诸如在一段较长的时间内保持其100%的活性、或其99%或更多、或98%或更多、或97%或更多、或96%或更多、或95%或更多、或94%或更多、或93%或更多、或92%或更多、或91%或更多、或90%或更多、或85%或更多、或80%或更多、或75%或更多的活性。例如,储存稳定的染料组合物可以在一段较长的时间内保持其90%或更多的荧光活性。在一些情况下,储存稳定的组合物在一段较长的时间内保持其95%或更多的荧光活性。一段较长的时间是一个时间段,诸如1周或更多、或2周或更多、或3周或更多、或1个月或更多、或2个月或更多、或3个月或更多、或4个月或更多、或6个月或更多、或9个月或更多、或1年或更多、或1.5年(例如,18个月)或更多、或2年或更多、或2.5年(例如,30个月)或更多、或3年或更多、或3.5年(例如,42个月)或更多、或4年或更多、或4.5年(例如,54个月)或更多、或5年或更多。例如,一段较长的时间可以是6个月或更多。在一些情况下,一段较长的时间是9个月或更多。在一些情况下,一段较长的时间是1年(例如,12个月)或更多。在一些情况下,一段较长的时间是1.5年(例如,18个月)或更多。在一些情况下,一段较长的时间是2年(例如,24个月)或更多。在一些情况下,一段较长的时间是10年或更少,诸如7.5年或更少,包括5年或更少,例如2年或更少。

[0084] 图1中示出了根据本公开的实施方案的干染料试剂装置的实例。图1所示的试剂装置是多重染料装置的实施方案。在图1中,试剂装置10被配置为小瓶或试管;例如,试剂装置10包括呈小瓶(试管)形式的容器12。试剂装置10包括三种不同的干聚合物染料组合物(14、16、18),其中每种染料组合物包含与呈多孔熔块形式的高表面积固体支撑物稳定地缔合的聚合物染料。还示出了呈金属网19形式的金属保持器,所述金属网19定位在容器12中以将染料组合物保持在容器的底部处。

[0085] 图3提供了试剂装置的另一个实施方案的图示。在图3中,所述装置包括呈琥珀色玻璃瓶形式的具有可移除盖帽32的容器30。瓶子包括2到100份相同的干试剂组合物,所述

干试剂组合物由与多孔熔块稳定地缔合的染料组成。干试剂组合物不与瓶子的任何表面，诸如内壁的任何位置稳定地缔合。因此，相对于瓶子的内壁能自由地移动。

[0086] 图4提供了试剂装置的另一个实施方案的图示。在图4中，所述装置是96孔网板40，所述96孔网板40可操作地联接到96孔托盘42。在每个孔中的是干试剂组合物44，所述干试剂组合物44由与多孔熔块稳定地缔合的染料组成。

[0087] 使用方法

[0088] 本公开的各方面还包括使用主题干染料试剂装置的方法。如上所述，本发明的干染料试剂装置可以包括容器和一种或多种干染料组合物(例如，多份相同的干染料组合物，第一聚合物染料组合物和第二聚合物染料组合物等)，所述一种或多种干染料组合物各自具有与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。在一些情况下，使用试剂装置的方法包括复溶染料组合物。在某些实施方案中，所述方法包括以足以产生复溶的染料组合物的方式将一定体积的液体和所述装置进行组合。可以使用任何方便的液体处理设备来将该体积的液体添加到所述装置，诸如但不限于：注射器、针、移液管、吸气器以及其他液体处理装置。所述方法的组合步骤可以包括将该体积的液体定位在液体容器内部。通过将该体积的液体定位在液体容器内部，液体可以接触液体容器中的干聚合物染料组合物。在一些情况下，液体(例如，水)可以被干染料组合物吸收，从而复溶干染料组合物。

[0089] 在某些实施方案中，液体包括生物样品。在一些情况下，生物样品可以源自特定生物体液，诸如但不限于：血液、粘液、淋巴液、滑液、脑脊液、唾液、支气管肺泡灌洗液、羊水、脐带血、尿液、阴道分泌物和精液。在一些实施方案中，生物样品包括全血或其一部分。在一些实施方案中，生物样品包括血浆。

[0090] 在某些实施方案中，所述装置是密封装置，诸如其中所述装置包括密封件(例如，不透水和/或不透气的密封件)。在这些情况下，所述方法可以包括在将该体积的液体定位在液体容器内部之前移除密封件。移除所述装置上的密封件可以使液体容器的内容物暴露于周围环境并且允许触及液体容器的内部体积。因此，触及到液体容器的内部体积的用户可以将该体积的液体定位在液体容器内部，以在液体容器内部进行干染料组合物的复溶。

[0091] 在某些实施方案中，所述方法还包括在将该体积的液体定位在液体容器内部之后将液体容器的内容物进行混合。可以使用任何方便的方案来执行混合。例如，可以使用搅拌器来执行混合。搅拌器可以是足以混合在液体容器内部的液体的任何方便的搅拌器，包括但不限于：旋涡器、超声发生器、振动器(例如，手动、机械或电动振动器)、摇摆器、振荡板、磁搅拌器、静态混合器、旋转器、共混器、混合器、搅拌筒、定轨振荡器以及其他搅拌方案。

[0092] 在需要时，可以将液态的复溶的染料组合物与高表面积部件分离。在这类情况下，可以使用任何方便的方案来实现分离。可以使用方便的器械，诸如镊子来将高表面积部件从复溶的染料组合物移除。可选地，例如，在通过保持结构保持高表面积部件的实施方案中，可以例如通过从容器倒出复溶的染料组合物，从容器吸出所述复溶的染料组合物等来从容器移除所述复溶的染料组合物。在诸如图4所示的干染料组合物定位在可操作地联接到接收板的网孔中的那些实施方案中，包括网孔的网板可以与接收板分离，从而留下复溶的染料组合物以供后续使用。

[0093] 在一些情况下，所述方法还包括测定复溶的染料组合物。在这类情况下，所述方法可以包括从容器移除一定量或体积的复溶的染料组合物，例如以进行测定。测定复溶的染

料组合物可以使用任何合适的测定设备来执行。例如,测定设备可以是流式细胞仪。在这些实施方案中,测定包括用流式细胞术分析复溶的染料组合物。在一些情况下,测定包括使复溶的染料组合物与电磁辐射(例如,光),诸如具有对应于复溶的染料组合物的激发峰的波长的电磁辐射接触。测定还可以包括检测来自被激发的染料组合物的发射光。例如,所述方法可以包括在对应于染料组合物的发射峰的一个或多个波长下检测来自被激发的染料组合物的发射光。

[0094] 可以被采用于本发明的方法中的用于分析样品的合适的流式细胞仪系统和方法包括但不限于以下描述的那些:Ormerod(编著),Flow Cytometry:A Practical Approach, Oxford Univ.Press(1997);Jaroszeski等人(编著),Flow Cytometry Protocols,Methods in Molecular Biology No.91,Humana Press(1997);Practical Flow Cytometry,第3版,Wiley-Liss(1995);Virgo等人(2012)Ann Clin Biochem.1月;49(第1部分):17-28;Linden等人,Semin Throm Hemost.2004年10月;30(5):502-11;Alison等人,J Pathol,2010年12月;222(4):335-344;以及Herbig等人(2007)Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.24(3):203-255;所述文献的公开内容以引用的方式并入本文。在某些情况下,感兴趣的流式细胞仪系统包括:BD生物科学的FACSCanto™和FACSCanto II™流式细胞仪、BD生物科学的FACSVantage™、BD生物科学的FACSort™、BD生物科学的FACSCount™、BD生物科学的FACScan™和BD生物科学的FACSCalibur™系统、BD生物科学的Influx™细胞分选仪、BD生物科学的Accuri™ C6流式细胞仪;BD生物科学的LSRFortessa™流式细胞仪、BD生物科学的LSRFortessa™ X-20流式细胞仪、BD生物科学的FACSVerse™流式细胞仪、BD生物科学的FACSAria™ III和BD FACSAria™融合流式细胞仪、BD生物科学的FACSJazz™流式细胞仪等等。在某些实施方案中,主题系统是流式细胞分析系统,诸如在以下中描述的那些:美国专利号3,960,449;4,347,935;4,667,830;4,704,891;4,770,992;5,030,002;5,040,890;5,047,321;5,245,318;5,317,162;5,464,581;5,483,469;5,602,039;5,620,842;5,627,040;5,643,796;5,700,692;6,372,506;6,809,804;6,813,017;6,821,740;7,129,505;7,201,875;7,544,326;8,140,300;8,233,146;8,753,573;8,975,595;9,092,034;9,095,494和9,097,640,所述专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0095] 也可以使用其他分析方法,诸如但不限于:液相色谱-质谱系统或气相色谱-质谱系统。例如,测定可以包括使用分析分离装置,诸如液相色谱仪(LC),包括高效液相色谱仪(HPLC)、微米或纳米-液相色谱仪或超高压液相色谱仪(UHPLC)装置、毛细管电泳(CE)设备或毛细管电泳色谱(CEC)设备。质谱仪(MS)系统也可以用于测定染料组合物。例如,质谱仪的实例可以包括但不限于:电喷雾电离(ESI)、大气压化学电离(APCI)、电子轰击(EI)、大气压光电离(APPI)、基质辅助激光解吸电离(MALDI)或电感耦合等离子体(ICP)电离装置、或其任何组合。同样,可以采用各种不同的质量分析器中的任一种,包括飞行时间(TOF)、傅里叶变换离子回旋共振(FTICR)、离子阱、四极或双聚焦扇形电磁场质量分析器、或其任何组合。

[0096] 在某些实施方案中,所述装置被包括在完全自动化的设备中。所谓“完全自动化”是指所述设备在有很少的乃至没有人为干预或人工输入输入到主题系统中的情况下接收试剂装置并且制备复溶的染料组合物。在某些实施方案中,主题系统被配置成在没有任何人为干预的情况下制备和分析复溶的染料组合物。

[0097] 在某些实施方案中,所述方法还包括将复溶的染料组合物储存一段时间。可以在测定复溶的染料组合物之前、期间和/或之后将复溶的染料组合物储存一段时间。在一些情况下,将复溶的染料组合物储存一段时间,诸如24小时或更多、或48小时或更多、或72小时或更多、或4天或更多、或5天或更多、或6天或更多、或1周或更多、或2周或更多、或3周或更多、或4周或更多、或2个月或更多、或3个月或更多、或4个月或更多、或5个月或更多、或6个月或更多、或9个月或更多、或1年或更多。在某些情况下,将复溶的染料组合物储存24小时或更多时间。在某些情况下,将复溶的染料组合物储存48小时或更多时间。在某些情况下,将复溶的染料组合物储存72小时或更多时间。在某些情况下,将复溶的染料组合物储存1周或更多时间。在某些情况下,将复溶的染料组合物储存2周或更多时间。在某些情况下,将复溶的染料组合物储存3周或更多时间。

[0098] 所述方法的实施方案还可以包括将复溶的染料组合物运送到远程位置。“远程位置”是复溶染料组合物所在位置以外的位置。例如,远程位置可以是同一个城市中的另一个位置(例如,办公室、实验室等)、不同的城市中的另一个位置、不同的州中的另一个位置、不同的国家中的另一个位置等。因此,当一个物品被指出为“远离”另一个物品时,这意味着两个物品可以处于相同房间中但却是分离的,或至少处于不同的房间或不同的建筑物中,并且可以隔开至少一英里、十英里、或一百英里或更多。

[0099] 在试剂装置例如如图3所示被配置用于储存干染料组合物的情况下,方法可以包括从容器移除一种或多种干试剂组合物。可以使用任何方便的方案,例如用手或用合适的器械,诸如镊子(包括手动镊子或真空镊子)从容器移除干试剂组合物。可以如上所述将移除的干染料组合物放置在合适的容器,例如多孔板的孔或小瓶中,并且如上所述将所述干染料组合物与液体组合以复溶染料。

#### [0100] 制造方法

[0101] 本公开的各方面还包括制造如本文所述的干染料试剂装置的方法。在某些实施方案中,制造方法包括将一种或多种干染料组合物定位到容器中,其中每种干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料。例如,制造方法可以包括将一种或多种干染料组合物(例如,第一干染料组合物和第二干染料组合物)定位到容器中,例如定位在小瓶或孔的底部处、定位在瓶子中、定位在分配器中等。可以使用任何方便的方案来将干染料组合物定位在容器中,诸如但不限于:任何方便的手动或自动化投放方案,例如,将组合物滴入容器中,使用放置装置来将组合物定位在容器中等。

[0102] 在将染料组合物定位在容器(例如,液体容器)中之后,所述方法可以包括以足以将染料组合物保持在容器中的某一位置处的方式将保持构件定位在容器中。例如,如上所述的保持构件可以使用任何方便的方案来定位在容器中,诸如但不限于:任何方便的手动或自动投放方案,例如,手动地将保持构件定位到容器中,使用放置装置来将保持构件定位在容器中等。

[0103] 在一些情况下,所述方法还可以包括密封容器,所述容器含有两种或更多种不同的干染料组合物。例如,所述方法可以包括将密封件施加到液体容器。如上所述,密封件可以是不透水和/或不透气的密封件。在一些情况下,密封件是可移除或易碎的密封件,这允许用户随后获得容器的内容物。

[0104] 如上所述,所述装置还可以包括校准用标准品,诸如标准的带荧光标记的珠粒。在

这些实施方案中,所述方法还可以包括将一组标准的带荧光标记的珠粒定位在容器中。可以使用用于处理珠粒的任何方便的技术来执行定位。例如,珠粒可以液体,诸如珠粒在液体中的悬浮液提供。在这些情况下,可以使用任何方便的液体处理设备来将含有珠粒的液体定位在容器中,诸如但不限于:注射器、针、移液管、吸气器以及其他液体处理装置。在一些情况下,可以使用诸如但不限于喷墨打印机的打印机来将含有珠粒的液体定位在固体支撑物的表面上。在这些情况下,可以在引入干染料组合物之前定位珠粒,然后在容器中对所述珠粒进行干燥。

[0105] 图2提供了用于图1所示的装置的制作方案的图示。在图2中,在步骤20中通过将多孔熔块浸泡在具有三种不同的聚合物染料/抗体共轭物的水溶液中来制备三种不同的干聚合物染料组合物。接着,在步骤22中,例如通过冷冻干燥来将不同的熔块干燥以产生干染料组合物。接着,在步骤24中,将来自三个所得群体中的每一个的干染料组合物放置到管子中,并且将金属网19定位在干组合物上方以例如在包装期间将组合物保持在管子中。

[0106] 套件

[0107] 本公开的各方面还包括套件,所述套件包括如本文所述的干染料试剂装置。在某些实施方案中,所述套件包括主题装置和被配置成保持试剂装置的包装。包装可以是任选地是在不透气和/或真空密封下的密封包装,例如不透水蒸气的容器。在某些情况下,包装是无菌包装,被配置成将封装在所述包装中的装置保持在无菌环境中。所谓“无菌”是指基本上不存在微生物(诸如真菌、细菌、病毒、孢子形式等)。套件还可以包括缓冲液。例如,套件可以包括缓冲液,诸如样品缓冲液、洗涤缓冲液、测定缓冲液等等。套件还可以包括附加试剂,诸如但不限于:可检测标记(例如,荧光标记、比色标记、化学发光标记、多色试剂、抗生物素蛋白-链霉抗生物素蛋白相关检测试剂、放射性标记、金颗粒、磁性标记等)等等。在某些实施方案中,套件还可以包括校准用标准品。例如,套件可以包括一组标记珠粒,诸如一组标准的带荧光标记的珠粒。在一些情况下,套件可以包括干染料组合物处理器械,例如镊子。

[0108] 图5提供了包括图3所示的试剂装置的套件的图示。在套件中,除了装置30之外,还存在镊子52和盒子54(即,包装)。图5提供了包括图4所示的试剂装置的套件的图示。在套件中,除了包括具有使得干染料试剂盘能放置在插入件中的网状插入件的96孔板的装置40之外,还存在盒子64(即,包装)。

[0109] 除了以上部件之外,主题套件还可以包括用于实践主题方法的说明书。这些说明书可以多种形式存在于主题套件中,其中一种或多种可以存在于套件中。这些说明书可以存在的一种形式是作为在合适的介质或基质上的打印信息,例如在其上打印信息的一张或多张纸;在套件的包装中的打印信息;在包装插入件中的打印信息等。另一种手段是在其上已记录或存储信息的计算机可读介质,例如CD、DVD、蓝光光盘、计算机可读存储器(例如,快闪存储器)等。可以存在的另一种形式是网站地址,所述网站地址可以在远离的位置经由互联网使用来访问信息。套件中可以存在任何方便形式的说明书。

[0110] 实用性

[0111] 主题装置和方法可用于可能需要来自生物样品的细胞分析以用于研究、实验室测试或用于治疗中的应用中。在一些实施方案中,主题装置和方法有助于分析从诸如包括但不限于癌症的疾病的样本的流体或组织样品获得的细胞。本公开的装置和方法还允许以增

强的效率和低廉的成本分析来自生物样品(例如,器官、组织、组织片段、体液)的细胞。

[0112] 主题装置和方法可用于需要使用两种或更多种染料组合物分析样品的应用中。例如,主题装置和方法可用于需要使用两种或更多种染料组合物,诸如两种或更多种聚合物染料组合物分析样品的应用中。主题装置和方法的实施方案还可用于需要结合一种或多种非聚合物染料组合物使用两种或更多种聚合物染料组合物分析样品的应用中。因此,主题装置和方法可用于使用两种或更多种对应的染料组合物分析样品的两种或更多种感兴趣的分析物的应用中。在一些情况下,在非聚合物染料组合物也被包括在试剂装置中的情况下,主题装置和方法可用于使用两种或更多种对应的聚合物染料组合物和非聚合物染料组合物分析样品的两种或更多种感兴趣的分析物的应用中。

[0113] 主题试剂装置和方法可用于需要染料-染料相互作用的最小化的应用中。如本文所述,主题试剂装置和方法提供两种或更多种不同的干聚合物染料组合物,其中每种染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料,从而促成染料-染料相互作用的最小化。相对于使用主题试剂装置执行的测定而言,染料-染料相互作用的最小化可以有助于收集更精确和/或准确的数据。例如,与其中提供两种或更多种染料组合物,但是所述染料组合物未与不同的高表面积固体支撑物稳定地缔合的试剂装置相比较,主题试剂装置和方法可以有助于减少染料-染料相互作用。

[0114] 本文描述的装置和方法可用于将要对具有样品中的分析物的板进行测定的应用中。在需要时,所述装置和方法可以用于定制板测定中,其中用户可以针对分析物指定感兴趣的板和试剂装置,所述试剂装置具有依据惯例选择用于板准备的染料。例如,如上所述,板的染料可以分开的干染料组合物存在,或板的两种或更多种染料可以组合成单一的干染料组合物。

[0115] 如从以上提供的公开内容可以了解到,本公开的实施方案具有各种各样的应用。因此,本文呈现的实例是出于说明目的而提供的,并且不意图视为以任何方式对本公开的实施方案进行限制。本领域的普通技术人员将容易认识到,可以改变或修改各种非临界参数来产生基本上相似的结果。因此,提出了以下实施例,以便于为本领域的普通技术人员提供对如何产生和使用本公开的实施方案的完整公开和描述,而不意图限制发明人视为其发明的范围,也不意图表示以下实验是执行的所有或唯一的实验。已试图确保所用数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明,否则份数均为重量份,分子量均为重均分子量,温度均以摄氏度计,并且压力均为大气压或接近大气压。

[0116] 实施例

[0117] 实施例1

[0118] I. 材料和方法

[0119] A. 多重染料装置制备

[0120] 将等离子体蚀刻的聚乙烯熔块放置到96孔板的孔中,每个孔放置一个熔块。将包含单一染料/抗体共轭物或10x牛血清白蛋白的5 $\mu$ L试剂组合物添加到每个孔。采用四种不同的试剂组合物,即CD4-BV510、CD3-BV421、CD7-BV605、CD45-FITC。(BV和FITC可获自BD生物科学, San Jose, CA)。将所得的板在27 $^{\circ}$ C下干燥过夜或在37 $^{\circ}$ C下干燥1小时。在干燥之后,将五种类型的所得的共轭物盘中的每一者组合在12x75mm试管中,用箔片覆盖并且放入小袋中。

[0121] B. 试剂盘与样品的组合

[0122] 将100μL全血与1μL 1%PEG 550组合并混合。然后将所得的PEG/血液混合物引入到在上文IA中准备的管子中,并且涡旋20秒(将10秒混合进行2次)。将所得的混合物孵育30分钟,之后用1×FACSLyse (BD生物科学, San Jose, CA) 裂解。将所得的细胞裂解物转移到新的管子,丢弃试剂盘。通过离心沉淀细胞,吸出FACSLyse。然后使用洗涤缓冲液(PBS+0.5% BSA+0.1%NaN<sub>3</sub>)洗涤细胞。然后通过离心沉淀细胞,并且将所述细胞再悬浮于洗涤缓冲液中以在流式细胞仪上进行采集和分析。

[0123] 尽管具有随附条款,但是本文提出的公开内容也由以下条款限定:

[0124] 1. 一种方法,所述方法包括:

[0125] 将一定体积的液体定位到容器中,所述容器包括第一干染料组合物,所述第一干染料组合物包含与第一高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料,以在容器中产生复溶的染料组合物;以及

[0126] 从容器移除复溶的染料组合物。

[0127] 2. 根据条款1所述的方法,其中第一干染料组合物包含单一染料。

[0128] 3. 根据条款1所述的方法,其中第一干染料组合物包含两种或更多种染料。

[0129] 4. 根据条款1至3中任一项所述的方法,其中容器还包括第二干染料组合物,所述第二干染料组合物包含与第二高表面积固体支撑物稳定地缔合的第二染料。

[0130] 5. 根据条款4所述的方法,其中第二干染料组合物包含单一染料。

[0131] 6. 根据条款4所述的方法,其中第二干染料组合物包含两种或更多种染料。

[0132] 7. 根据前述条款中任一项所述的方法,其中液体包括生物样品。

[0133] 8. 根据条款7所述的方法,其中生物样品包含全血或其一部分。

[0134] 9. 根据条款1至8中任一项所述的方法,其中所述方法还包括测定复溶的染料组合物。

[0135] 10. 根据条款9所述的方法,其中测定包括用流式细胞术分析复溶的染料组合物。

[0136] 11. 一种试剂装置,所述试剂装置包括:

[0137] 容器;以及

[0138] 存在于容器中的不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物,其中:

[0139] 第一干染料组合物包含与第一高表面积固体支撑物稳定地缔合的第一染料;并且

[0140] 第二干染料组合物包含与第二高表面积固体支撑物稳定地缔合的第二染料。

[0141] 12. 根据条款11所述的装置,其中第一染料和第二染料在激发峰和发射峰中的至少一者上彼此有所不同。

[0142] 13. 根据条款11或12所述的装置,其中第一染料和第二染料是第一聚合物染料和第二聚合物染料。

[0143] 14. 根据条款13所述的装置,其中第一聚合物染料和第二聚合物染料是水溶性共轭聚合物。

[0144] 15. 根据条款11至14中任一项所述的装置,其中第一染料和第二染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。

[0145] 16. 根据条款15所述的装置,其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。

[0146] 17. 根据条款11至16中任一项所述的装置,其中第一高表面积固体支撑物和第二

高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。

[0147] 18. 根据条款11至17中任一项所述的装置, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。

[0148] 19. 根据条款11至18中任一项所述的装置, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物是多孔的。

[0149] 20. 根据条款19所述的装置, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。

[0150] 21. 根据条款11至20中任一项所述的装置, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物由惰性材料制成。

[0151] 22. 根据条款21所述的装置, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。

[0152] 23. 根据条款22所述的装置, 其中惰性材料是塑料。

[0153] 24. 根据条款11至23中任一项所述的装置, 其中所述装置包括三种或更多种不同的干染料组合物, 所述三种或更多种不同的干染料组合物各自包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。

[0154] 25. 根据条款11至24中任一项所述的装置, 其中所述容器被配置成保持范围为0.1ml至250ml的体积。

[0155] 26. 根据条款25所述的装置, 其中所述容器是小瓶。

[0156] 27. 根据条款25所述的装置, 其中所述容器是多孔板的孔。

[0157] 28. 根据条款11至27中任一项所述的装置, 其中所述容器是密封的。

[0158] 29. 根据条款11至28中任一项所述的装置, 其中不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物通过保持器保持在容器的某一位置处。

[0159] 30. 根据条款29所述的装置, 其中保持器包括金属保持器。

[0160] 31. 一种方法, 所述方法包括:

[0161] 将一定体积的液体定位到试剂装置中, 所述试剂装置包括:

[0162] 容器; 以及

[0163] 存在于所述容器中的不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物, 其中:

[0164] 第一干染料组合物包含与第一高表面积固体支撑物稳定地缔合的第一染料; 并且

[0165] 第二干染料组合物包含与第二高表面积固体支撑物稳定地缔合的第二染料;

[0166] 以在容器中产生复溶的染料混合物。

[0167] 32. 根据条款31所述的方法, 其中液体包括生物样品。

[0168] 33. 根据条款32所述的方法, 其中生物样品包含全血或其一部分。

[0169] 34. 根据条款31至33中任一项所述的方法, 其中第一染料和第二染料在激发峰和发射峰中的至少一者上彼此有所不同。

[0170] 35. 根据条款31至34中任一项所述的方法, 其中第一染料和第二染料是第一聚合物染料和第二聚合物染料。

[0171] 36. 根据条款35所述的方法, 其中第一聚合物染料和第二聚合物染料是水溶性共轭聚合物。

[0172] 37. 根据条款31至36中任一项所述的方法, 其中第一染料和第二染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。

- [0173] 38. 根据条款37所述的方法, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。
- [0174] 39. 根据条款31至38中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。
- [0175] 40. 根据条款31至39中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。
- [0176] 41. 根据条款31至40中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物是多孔的。
- [0177] 42. 根据条款41所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。
- [0178] 43. 根据条款31至42中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物由惰性材料制成。
- [0179] 44. 根据条款43所述的方法, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。
- [0180] 45. 根据条款44所述的方法, 其中惰性材料是塑料。
- [0181] 46. 根据条款31至45中任一项所述的方法, 其中所述装置包括三种或更多种不同的干染料组合物, 所述三种或更多种不同的干染料组合物各自包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。
- [0182] 47. 根据条款31至46中任一项所述的方法, 其中所述容器被配置成保持范围为0.1ml至250ml的体积。
- [0183] 48. 根据条款47所述的方法, 其中所述容器是小瓶。
- [0184] 49. 根据条款47所述的方法, 其中所述容器是多孔板的孔。
- [0185] 50. 根据条款31至49中任一项所述的方法, 其中所述容器是密封的。
- [0186] 51. 根据条款31至50中任一项所述的方法, 其中不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物通过保持器保持在容器的某一位置处。
- [0187] 52. 根据条款51所述的方法, 其中保持器包括金属保持器。
- [0188] 53. 根据条款31至49中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括测定复溶的染料组合物。
- [0189] 54. 根据条款53所述的方法, 其中测定包括用流式细胞术分析复溶的染料组合物。
- [0190] 55. 根据条款31至54中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括将复溶的染料组合物储存一段时间。
- [0191] 56. 根据条款31至55中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括将复溶的染料组合物运送到远程位置。
- [0192] 57. 一种制造试剂装置的方法, 所述方法包括:
- [0193] 将不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物定位到容器中, 其中:
- [0194] 第一干染料组合物包含与第一高表面积固体支撑物稳定地缔合的第一染料; 并且
- [0195] 第二干染料组合物包含与第二高表面积固体支撑物稳定地缔合的第二染料;
- [0196] 以产生试剂装置。
- [0197] 58. 根据条款57所述的方法, 其中第一染料和第二染料在激发峰和发射峰中的至少一者上彼此有所不同。
- [0198] 59. 根据条款57至58中任一项所述的方法, 其中第一染料和第二染料是第一聚合

物染料和第二聚合物染料。

[0199] 60. 根据条款59所述的方法, 其中第一聚合物染料和第二聚合物染料是水溶性共轭聚合物。

[0200] 61. 根据条款57至60中任一项所述的方法, 其中第一染料和第二染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。

[0201] 62. 根据条款61所述的方法, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。

[0202] 63. 根据条款57至62中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。

[0203] 64. 根据条款57至63中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。

[0204] 65. 根据条款57至64中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物是多孔的。

[0205] 66. 根据条款65所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。

[0206] 67. 根据条款57至66中任一项所述的方法, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物由惰性材料制成。

[0207] 68. 根据条款67所述的方法, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。

[0208] 69. 根据条款68所述的方法, 其中惰性材料是塑料。

[0209] 70. 根据条款57至66中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括将不同的第三干染料组合物定位在容器中, 所述第三干染料组合物包含与第三高表面积固体支撑物稳定地缔合的第三染料。

[0210] 71. 根据条款57至70中任一项所述的方法, 其中所述容器被配置成保持范围为0.1ml至250ml的体积。

[0211] 72. 根据条款71所述的方法, 其中所述容器是小瓶。

[0212] 73. 根据条款71所述的方法, 其中所述容器是多孔板的孔。

[0213] 74. 根据条款72至73中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括密封所述容器。

[0214] 75. 根据条款57至74中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括通过保持器将不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物保持在容器的某一位置处。

[0215] 76. 根据条款75所述的方法, 其中保持器包括金属保持器。

[0216] 77. 根据条款57至76中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括将一组标准的带荧光标记的颗粒定位到容器中。

[0217] 78. 根据条款77所述的方法, 其中所述组标准的带荧光标记的颗粒包括玻璃珠。

[0218] 79. 一种套件, 所述套件包括:

[0219] (a) 试剂装置, 所述试剂装置包括:

[0220] (i) 容器; 以及

[0221] (ii) 存在于所述容器中的不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物, 其中:

[0222] 第一干染料组合物包含与第一高表面积固体支撑物稳定地缔合的第一染料; 并且

[0223] 第二干染料组合物包含与第二高表面积固体支撑物稳定地缔合的第二染料; 以及

[0224] (b) 包装, 所述包装被配置成保持试剂装置。

[0225] 80. 根据条款79所述的套件, 其中第一染料和第二染料在激发峰和发射峰中的至少一者上彼此有所不同。

[0226] 81. 根据条款79或80所述的套件, 其中第一染料和第二染料是第一聚合物染料和第二聚合物染料。

[0227] 82. 根据条款81所述的套件, 其中第一聚合物染料和第二聚合物染料是水溶性共轭聚合物。

[0228] 83. 根据条款79至82中任一项所述的套件, 其中第一染料和第二染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。

[0229] 84. 根据条款83所述的套件, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。

[0230] 85. 根据条款79至84中任一项所述的套件, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。

[0231] 86. 根据条款79至85中任一项所述的套件, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。

[0232] 87. 根据条款79至86中任一项所述的套件, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物是多孔的。

[0233] 88. 根据条款87所述的套件, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。

[0234] 89. 根据条款79至88中任一项所述的套件, 其中第一高表面积固体支撑物和第二高表面积固体支撑物由惰性材料制成。

[0235] 90. 根据条款89所述的套件, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。

[0236] 91. 根据条款90所述的套件, 其中惰性材料是塑料。

[0237] 92. 根据条款79至91中任一项所述的套件, 其中所述装置包括三种或更多种不同的干染料组合物, 所述三种或更多种不同的干染料组合物各自包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料。

[0238] 93. 根据条款79至92中任一项所述的套件, 其中所述容器被配置成保持范围为0.1ml至250ml的体积。

[0239] 94. 根据条款93所述的套件, 其中所述容器是小瓶。

[0240] 95. 根据条款93所述的套件, 其中所述容器是多孔板的孔。

[0241] 96. 根据条款79至95中任一项所述的套件, 其中所述容器是密封的。

[0242] 97. 根据条款79至96中任一项所述的套件, 其中不同的第一干染料组合物和第二干染料组合物通过保持器保持在容器的某一位置处。

[0243] 98. 根据条款97所述的套件, 其中保持器包括金属保持器。

[0244] 99. 根据条款73至98中任一项所述的套件, 其中所述套件包括一组标准的带荧光标记的颗粒。

[0245] 100. 一种试剂装置, 所述试剂装置包括:

[0246] 容器, 所述容器包括干染料组合物, 所述干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料, 所述干染料组合物不与容器的任何表面稳定地缔合。

[0247] 101. 根据条款100所述的装置, 其中干染料组合物包含单一染料。

[0248] 102. 根据条款100所述的装置, 其中干染料组合物包含两种或更多种染料。

- [0249] 103. 根据条款100至102中任一项所述的装置, 其中一种或多种染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。
- [0250] 104. 根据条款103所述的装置, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。
- [0251] 105. 根据条款100至104中任一项所述的装置, 其中高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。
- [0252] 106. 根据条款100至105中任一项所述的装置, 其中高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。
- [0253] 107. 根据条款100至106中任一项所述的装置, 其中高表面积固体支撑物是多孔的。
- [0254] 108. 根据条款107所述的装置, 其中高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。
- [0255] 109. 根据条款100至108中任一项所述的装置, 其中高表面积固体支撑物由惰性材料制成。
- [0256] 110. 根据条款109所述的装置, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。
- [0257] 111. 根据条款110所述的装置, 其中惰性材料是塑料。
- [0258] 112. 根据条款100至111中任一项所述的装置, 其中所述装置包括两种或更多种干染料组合物。
- [0259] 113. 根据条款112所述的装置, 其中所述装置包括3到100种干染料组合物。
- [0260] 114. 根据条款112至113中任一项所述的装置, 其中容器中的干染料组合物是相同的。
- [0261] 115. 根据条款112至113中任一项所述的装置, 其中干染料组合物包括至少两种不同的干染料组合物。
- [0262] 116. 根据前述条款中任一项所述的装置, 其中所述容器是小瓶。
- [0263] 117. 根据条款100至115中任一项所述的装置, 其中所述容器是多孔板的孔。
- [0264] 118. 根据条款100至115中任一项所述的装置, 其中所述容器是瓶子。
- [0265] 119. 根据条款100至115中任一项所述的装置, 其中所述装置是分配器。
- [0266] 120. 根据条款100至119中任一项所述的装置, 其中干染料组合物通过保持器保持在容器的某一位置处。
- [0267] 121. 根据条款120所述的装置, 其中保持器包括金属保持器。
- [0268] 122. 根据条款120所述的装置, 其中保持器包括网片。
- [0269] 123. 一种方法, 所述方法包括:
- [0270] 将一定体积的液体定位到容器中, 所述容器包括干染料组合物, 所述干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料, 所述高表面积固体支撑物不与所述容器的任何表面稳定地缔合
- [0271] 以在容器中产生复溶的染料混合物。
- [0272] 124. 根据条款123所述的方法, 其中干染料组合物包含单一染料。
- [0273] 125. 根据条款123所述的方法, 其中干染料组合物包含两种或更多种染料。
- [0274] 126. 根据条款123至125中任一项所述的方法, 其中一种或多种染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。

- [0275] 127. 根据条款126所述的方法, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。
- [0276] 128. 根据条款123至127中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。
- [0277] 129. 根据条款123至128中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。
- [0278] 130. 根据条款123至129中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物是多孔的。
- [0279] 131. 根据条款130所述的方法, 其中高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。
- [0280] 132. 根据条款123至131中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物由惰性材料制成。
- [0281] 133. 根据条款132所述的方法, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。
- [0282] 134. 根据条款133所述的方法, 其中惰性材料是塑料。
- [0283] 135. 根据条款123至134中任一项所述的方法, 其中所述容器是小瓶。
- [0284] 136. 根据条款123至134中任一项所述的方法, 其中所述容器是多孔板的孔。
- [0285] 137. 根据条款123至136中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括将干染料组合物放置到容器中。
- [0286] 138. 根据条款137所述的方法, 其中所述方法还包括从包括多种干染料组合物的来源获得干染料组合物。
- [0287] 139. 根据条款138所述的方法, 其中所述来源包括瓶子。
- [0288] 140. 根据条款138所述的方法, 其中所述来源包括分配器。
- [0289] 141. 根据条款123至140中任一项所述的方法, 其中液体包括生物样品。
- [0290] 142. 根据条款141所述的方法, 其中生物样品包含全血或其一部分。
- [0291] 143. 根据条款123至142中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括测定复溶的染料组合物。
- [0292] 144. 根据条款143所述的方法, 其中测定包括用流式细胞术分析复溶的染料组合物。
- [0293] 145. 一种制造试剂装置的方法, 所述方法包括:
- [0294] 将干染料组合物定位到容器中以产生试剂装置, 所述干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的染料, 其中干染料组合物不与容器的任何表面稳定地缔合。
- [0295] 146. 根据条款145所述的方法, 其中干染料组合物包含单一染料。
- [0296] 147. 根据条款145所述的方法, 其中干染料组合物包含两种或更多种染料。
- [0297] 148. 根据条款145至147中任一项所述的方法, 其中一种或多种染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。
- [0298] 149. 根据条款148所述的方法, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。
- [0299] 150. 根据条款145至149中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。
- [0300] 151. 根据条款145至150中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物具有范围为1至5mm的最长尺寸。

- [0301] 152. 根据条款145至151中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物是多孔的。
- [0302] 153. 根据条款152所述的方法, 其中高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。
- [0303] 154. 根据条款145至153中任一项所述的方法, 其中高表面积固体支撑物由惰性材料制成。
- [0304] 155. 根据条款154所述的方法, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。
- [0305] 156. 根据条款155所述的方法, 其中惰性材料是塑料。
- [0306] 157. 根据条款145至156中任一项所述的方法, 其中所述容器是小瓶。
- [0307] 158. 根据条款145至156中任一项所述的方法, 其中所述容器是多孔板的孔。
- [0308] 159. 根据条款145至156中任一项所述的方法, 其中所述方法包括将多种干染料组合物放置到容器中。
- [0309] 160. 根据条款159所述的方法, 其中所述容器包括瓶子。
- [0310] 161. 根据条款159所述的方法, 其中所述容器包括分配器。
- [0311] 162. 一种套件, 所述套件包括:
- [0312] 容器, 所述容器包括干染料组合物, 所述干染料组合物包含与高表面积固体支撑物稳定地缔合的一种或多种染料, 所述干染料组合物不与容器的任何表面稳定地缔合; 以及
- [0313] 包装, 所述包装被配置成保持所述容器。
- [0314] 163. 根据条款162所述的套件, 其中所述容器包括多种干染料组合物。
- [0315] 164. 根据条款163所述的套件, 其中所述容器包括2到100种干染料组合物。
- [0316] 165. 根据条款162至164中任一项所述的套件, 其中所述容器是瓶子。
- [0317] 166. 根据条款165所述的套件, 其中所述容器包括用于从所述容器移除干染料组合物的器械。
- [0318] 167. 根据条款166所述的套件, 其中所述器械包括镊子。
- [0319] 168. 根据条款167所述的套件, 其中镊子包括真空镊子。
- [0320] 169. 根据条款162至168中任一项所述的套件, 其中所述套件还包括小瓶。
- [0321] 170. 根据条款162至164中任一项所述的套件, 其中所述容器包括多孔板。
- [0322] 171. 根据条款170所述的套件, 其中多孔板包括网状插入件。
- [0323] 172. 根据条款170和171中任一项所述的套件, 其中多孔板是密封的。
- [0324] 173. 根据条款162至172中任一项所述的套件, 其中干染料组合物包含单一染料。
- [0325] 174. 根据条款162至172中任一项所述的套件, 其中干染料组合物包含两种或更多种染料。
- [0326] 175. 根据条款162至174中任一项所述的套件, 其中一种或多种染料是染料部分和特异性结合成员的共轭物。
- [0327] 176. 根据条款175所述的套件, 其中特异性结合成员包括抗体或其结合片段。
- [0328] 177. 根据条款162至176中任一项所述的套件, 其中高表面积固体支撑物具有为 $0.5\text{mm}^2$ 或更多的表面积。
- [0329] 178. 根据条款162至177中任一项所述的套件, 其中高表面积固体支撑物具有范围

为1至5mm的最长尺寸。

[0330] 179. 根据条款162至178中任一项所述的套件, 其中高表面积固体支撑物是多孔的。

[0331] 180. 根据条款179所述的套件, 其中高表面积固体支撑物具有范围为 $5\mu$ 至 $90\mu$ 的孔隙率。

[0332] 181. 根据条款162至180中任一项所述的套件, 其中高表面积固体支撑物由惰性材料制成。

[0333] 182. 根据条款181所述的套件, 其中惰性材料选自塑料、玻璃和陶瓷。

[0334] 183. 根据条款182所述的套件, 其中惰性材料是塑料。

[0335] 尽管出于清楚理解的目的已通过说明和举例详细地描述了上述发明, 但是鉴于本公开的教导, 对于本领域的普通技术人员容易显而易见的是, 在不脱离所附权利要求的精神或范围的情况下可以对上述发明进行某些改变和修改。

[0336] 因此, 前文仅说明了本公开的实施方案的原理。将了解, 本领域技术人员将能够想出尽管本文中未明确描述或示出但是采用本公开的实施方案的原理并被包括在其精神和范围内的各种布置。此外, 本文叙述的所有实例和条件语言主要意图帮助读者理解本公开的实施方案的原理, 而不限于这类具体叙述的实例和条件。此外, 本文中叙述本公开的原理、方面和实施方案以及其具体实例的所有陈述意图涵盖它们的结构等效物和功能等效物两者。此外, 意图此类等效物包括目前已知的等效物和未来开发出来的等效物, 即不管结构如何, 所开发的执行相同功能的任何元件。本公开的实施方案的范围因此不意图限于本文所示和所述的示例性实施方案。而是, 本公开的实施方案的范围和精神由所附权利要求体现。

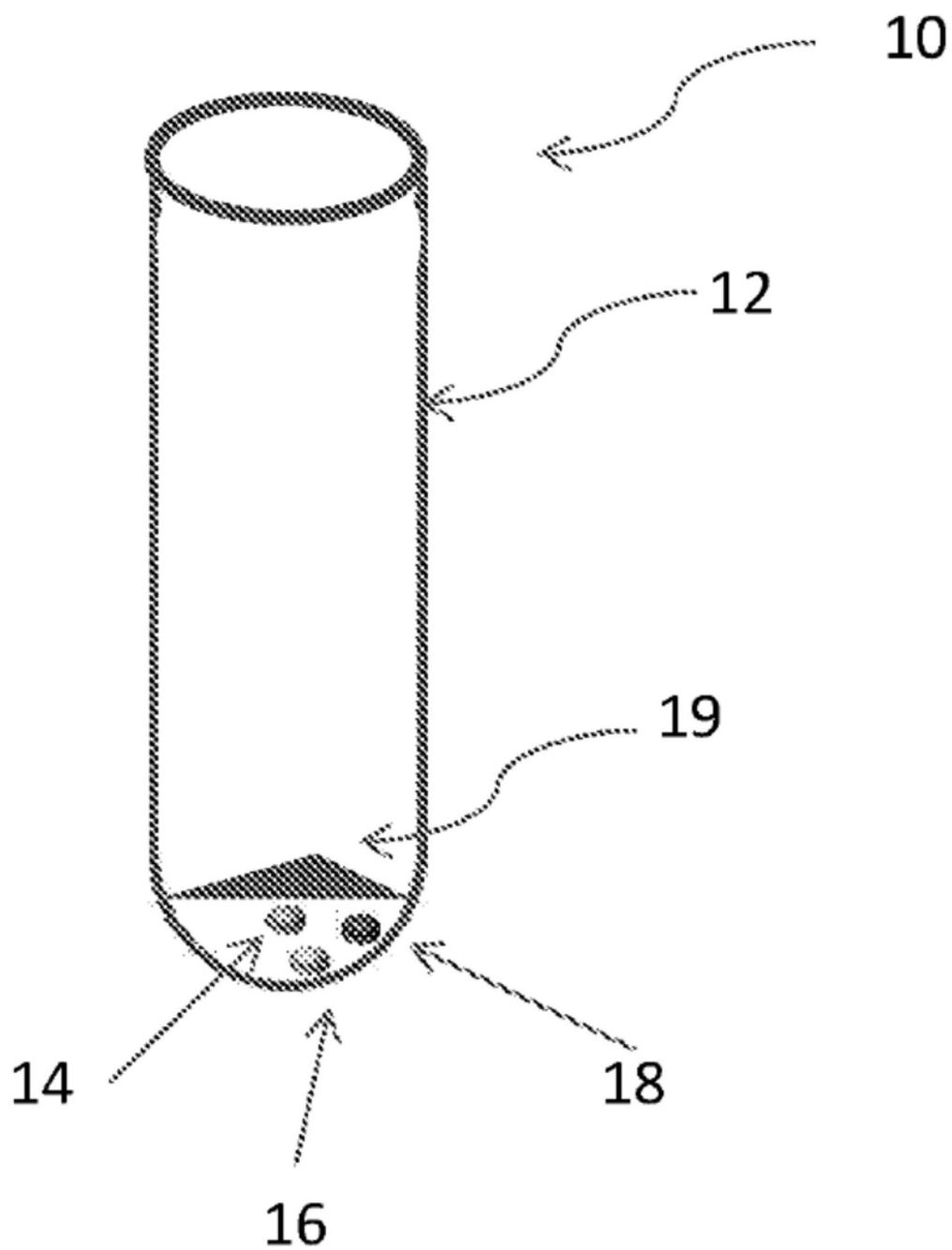


图1

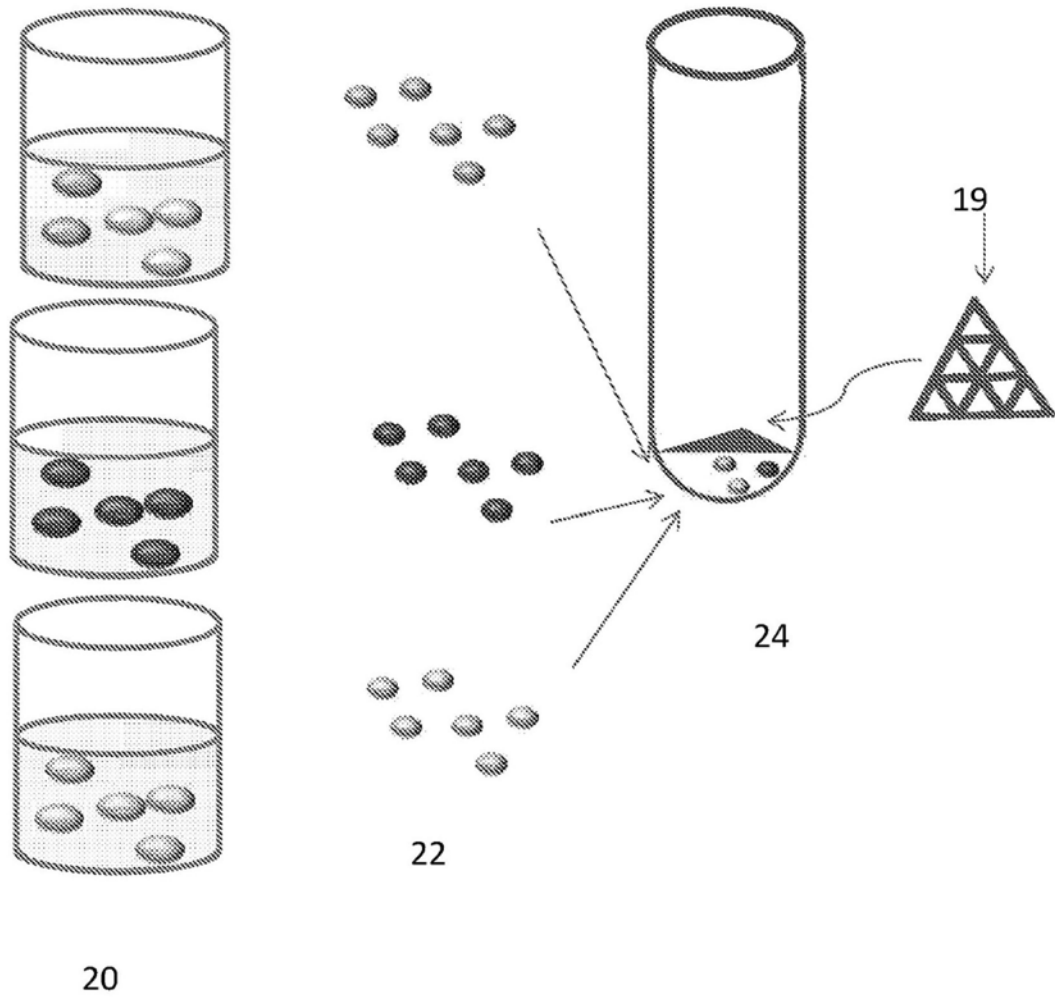


图2

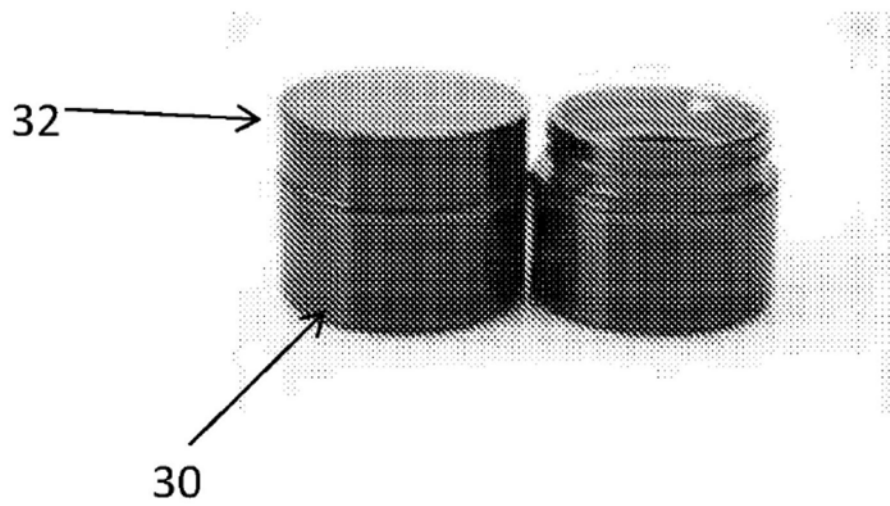


图3

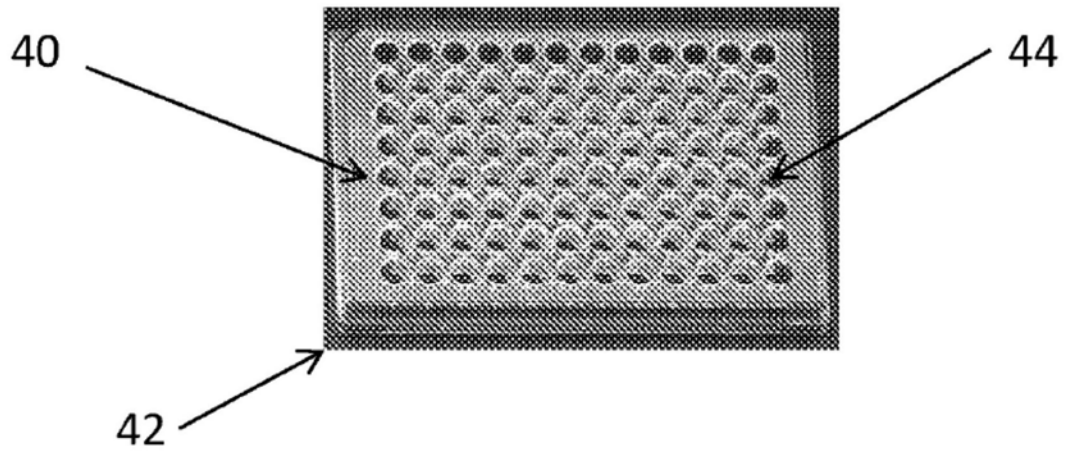


图4

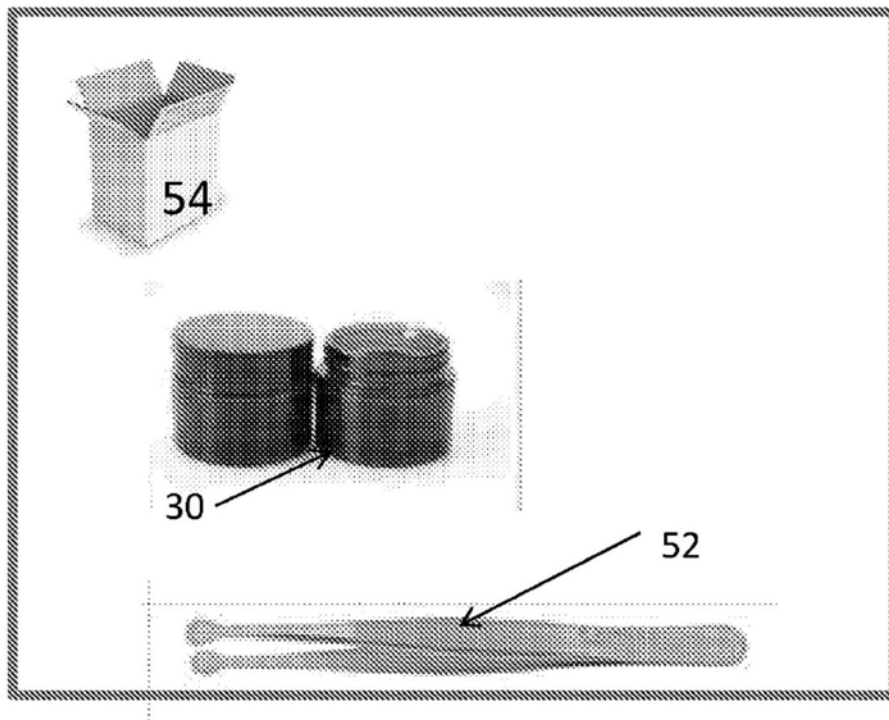


图5

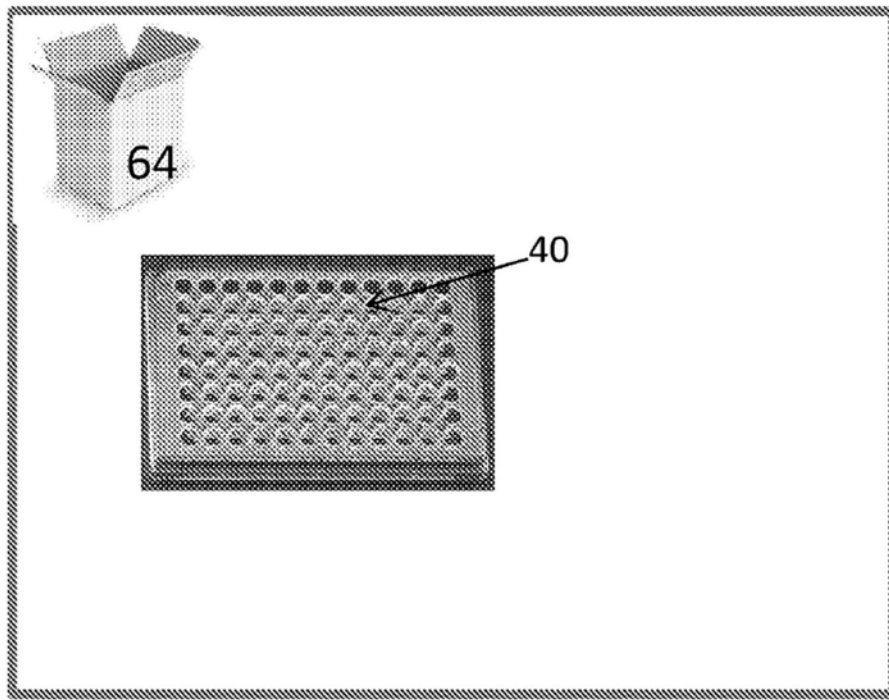


图6