



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105170203 B

(45)授权公告日 2017.07.18

(21)申请号 201510501889.6

(22)申请日 2012.05.18

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105170203 A

(43)申请公布日 2015.12.23

(30)优先权数据  
61/487,618 2011.05.18 US

(62)分案原申请数据  
201280035189.7 2012.05.18

(73)专利权人 3M创新有限公司  
地址 美国明尼苏达州  
专利权人 焦点诊断公司

(72)发明人 彼得·D·陆德外斯  
戴维·A·惠特曼  
凯尔·C·阿尔芒特劳特

莫里斯·埃克斯纳  
卢西恩·A·E·雅基  
米切尔·塔布

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219  
代理人 梁晓广 关兆辉

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

(56)对比文件  
US 2008156079 A1,2008.07.03,  
CN 1346058 A,2002.04.24,  
US 2007009383 A1,2007.01.11,  
US 2005180890 A1,2005.08.18,  
WO 2006085071 A2,2006.08.17,  
审查员 明孝生

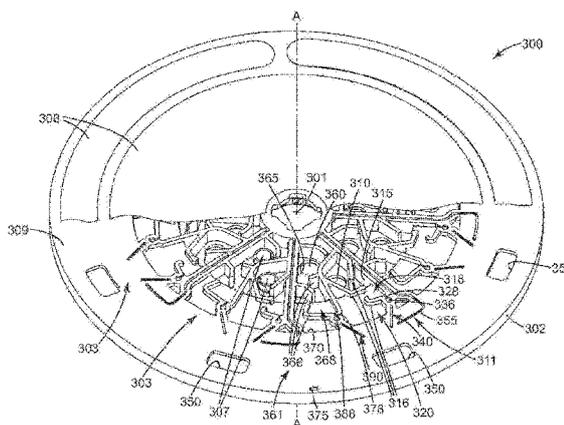
权利要求书2页 说明书62页 附图27页

## (54)发明名称

检测选定体积的材料在样本处理装置中存在的系统和方法

## (57)摘要

本发明提供用于检测选定体积的材料在样本处理装置中存在的系统和方法。该系统可包括:包括检测腔室的样本处理装置;马达,其被构造使样本处理装置绕旋转轴线旋转;和光学模块,其相对于样本处理装置操作性地定位,并且被构造判断选定体积的材料是否存在于样本处理装置的检测腔室中。该方法可包括:使样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及在使样本处理装置旋转时,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。在一些实施例中,判断选定体积的材料是否存在可通过对检测腔室光学询问材料的光学性质来执行。



1. 一种用于处理样本处理装置的方法,所述方法包括:  
提供包括检测腔室的样本处理装置;  
使所述样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及  
在使所述样本处理装置旋转时,判断选定体积的材料是否存在于所述检测腔室中。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于所述检测腔室中包括,在选定位置光学询问所述检测腔室以判断所述材料是否存在于所述选定位置。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于所述检测腔室中包括,向所述检测腔室光学询问样本的光学性质,以判断选定体积的所述样本是否存在于所述检测腔室中。
4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述检测腔室包括最靠近所述旋转轴线定位的内边界,并且其中,判断选定体积的材料是否存在于所述检测腔室中包括在靠近所述检测腔室的所述内边界的机架位置光学询问所述检测腔室。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中,光学询问所述检测腔室包括向所述检测腔室光学询问弯液面。
6. 根据权利要求2所述的方法,其中,光学询问所述检测腔室包括:  
向所述检测腔室中发射电磁信号;以及  
在将所述电磁信号发射到所述检测腔室中后,通过检测所述电磁信号的反向散射的反射来获得扫描。
7. 根据权利要求2所述的方法,其中,光学询问包括:  
向所述检测腔室中发射电磁信号;以及  
在将所述电磁信号发射到所述检测腔室中之后,通过检测由所述检测腔室中的材料发射的荧光来获得扫描。
8. 根据权利要求6或7所述的方法,其中,获得扫描包括:  
获得所述检测腔室的第一次背景扫描;  
在将样本定位于所述检测腔室中后,获得所述检测腔室的第二次扫描;以及  
比较所述第一次背景扫描与所述第二次扫描,以判断选定体积的样本是否位于所述检测腔室中。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中,比较所述第一次背景扫描与所述第二次扫描以判断选定体积的样本是否位于所述检测腔室中包括,判断在所述第一次背景扫描与所述第二次扫描之间是否存在阈值变化。
10. 根据权利要求9所述的方法,还包括:提供相对于所述样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块,其中,光学询问所述检测腔室包括,利用在相对于所述旋转轴线的多个径向位置处的所述光学模块来光学询问所述检测腔室。
11. 根据权利要求10所述的方法,还包括:  
确定在所述第一次背景扫描与所述第二次扫描之间出现阈值变化的径向位置;以及  
使用所述径向位置来确定位于所述检测腔室中的样本的体积。
12. 根据前述权利要求2所述的方法,还包括:提供相对于所述样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块,并且其中,光学询问所述检测腔室包括利用在多个机架位置处的所述光学模块来光学询问所述检测腔室。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中,所述多个机架位置中的每个机架位置与材料量相关联,并且所述方法还包括:

检测在机架位置处的阈值信号;以及

使所述机架位置与存在于所述检测腔室中的材料的量相关。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中,所述多个机架位置包括在所述检测腔室中的相对于所述旋转轴线的不同径向位置。

15. 一种用于处理样本处理装置的系统,所述系统包括:

包括检测腔室的样本处理装置;

马达,被构造成使所述样本处理装置绕旋转轴线旋转;

光学模块,相对于所述样本处理装置操作性地定位,并且被构造成在所述马达使所述样本处理装置绕旋转轴线旋转时,判断选定体积的材料是否存在于所述样本处理装置的所述检测腔室中。

## 检测选定体积的材料在样本处理装置中存在的系统和方法

[0001] 本申请是申请日为2012年5月18日、申请号为201280035189.7 (国际申请号为PCT/US2012/038498)、发明名称为“检测选定体积的材料在样本处理装置中存在的系统和方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 继续申请数据

[0003] 本申请要求在2011年5月18日提交的序列号为No.61/487,618的美国临时专利申请的权益,其以引用的方式结合到本文中。

[0004] 资助信息

[0005] 根据美国卫生和公众服务部生物学高级研究和开发局(BARDA)批准号HHS0100201000049C,本发明在美国政府的支持下完成。

### 技术领域

[0006] 本公开大体而言涉及样本处理或化验、装置、系统和方法,具体地涉及用于判断选定体积的材料是否存在于样本处理装置的特定腔室中的系统和方法,并且更具体而言,涉及用于对样本处理装置上的特定腔室进行光学询问以判断选定体积的材料是否存在于腔室中的系统和方法。

### 背景技术

[0007] 光学圆盘系统能够用于进行各种生物、化学或生化化验,诸如基于基因的化验或免疫化验。在这样的系统中,具有多个腔室的可旋转的圆盘可用作存储和处理流体标本诸如血液、血浆、血清、尿或其它流体的介质。在一个圆盘上的多个腔室可允许同时处理一个样本的多个部分或者多个样本,从而缩短了处理多个样本或一个样本的多个部分的时间和成本。

[0008] 可需要准确的腔室间温度控制、相当的温度转变速率和/或在温度之间快速转变的某些反应的示例包括,例如操纵核酸样本来辅助破译遗传密码。核酸操纵技术可包括扩增方法,诸如聚合酶链反应(PCR);目标多核苷酸扩增方法,诸如:自持序列复制(3SR)和链置换扩增(SDA);基于附着到目标多核苷酸的信号扩增的方法,诸如“支链”DNA扩增;基于探针DNA扩增的方法,诸如连接酶链反应(LCR)和QB复制酶扩增(QBR);基于转录的方法,诸如连接激活的转录(LAT)和基于核酸序列的扩增(NASBA);以及各种其它扩增方法,诸如修复链反应(RCR)和循环探针反应(CPR)。核酸操纵技术的其它示例包括例如桑格测序、配体结合化验等。

[0009] PCR可用于核酸序列分析。特别地,PCR可用于DNA测序、克隆、基因作图和其它形式的核酸序列分析。

[0010] 一般而言,PCR依靠DNA复制酶的能力来在高温保持稳定。在PCR中存在三个主要步骤:变性、退火和扩张。在变性期间,液体样本在大约94℃加热。在该处理中,双链DNA链“融化”开放为单链DNA并且所有酶促反应停止。在退火期间,单链DNA冷却到54℃。在该温度,引物结合或“退火”到DNA链的端部。在扩张期间,样本被加热到75℃。在该温度,核苷酸添加到

引物并且最终形成DNA模板的互补复制。

[0011] 存在设计用于在PCR期间实时确定样本中的具体DNA和RNA序列的水平的多种现有PCR仪器。这些仪器中的许多基于荧光染料的使用。特别地,许多常规的实时PCR仪器检测在PCR产品扩增期间成比例地产生的荧光信号。

## 发明内容

[0012] 本公开的用于处理样本处理装置的系统和方法可用于确定在样本处理腔室中材料的存在。在一些实施例中,样本处理装置可为“待应答样本(sample to answer)”消耗装置或“圆盘”,其使用样本处理系统和方法来处理、处置和化验。这样的系统和方法可包括用于在处理期间识别圆盘的性能的错误或故障的装置和步骤。当识别了错误后,运行可中断或无效,和/或可生成错误或故障报告。在一些实施例中,如果在圆盘中出现故障,材料(例如,样本)可能不充分地移动到检测腔室,将在随后向检测腔室分析或询问相关分析物的存在或不存在。因此,本公开的系统、方法和装置可用于判断材料是否存在于特定检测腔室中以判断或确认化验结果的有效性。如果不存在材料,则可以推断出在将材料转移到检测腔室中出现故障,并且可以避免错误的化验结果。

[0013] 本公开的一些方面提供一种用于处理样本处理腔室的方法。该方法可包括:提供包括检测腔室的样本处理装置;使样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及在使样本处理装置旋转时,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0014] 本公开的一些方面提供一种用于处理样本处理装置的方法。该方法可包括:提供包括检测腔室的样本处理装置;使样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及向检测腔室光学询问材料的光学性质以判断材料是否存在于检测腔室中,其中,在使样本处理装置旋转时发生光学询问。

[0015] 本公开的一些方面提供一种用于处理样本处理装置的方法。该方法可包括提供包括处理阵列的样本处理装置。处理阵列可包括输入腔室、检测腔室和被定位成流体地联接输入腔室与检测腔室的通道。该方法还可包括:将样本定位于样本处理装置的处理阵列的输入腔室中;以及使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室。该方法还可包括:在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之后,向检测腔室光学询问样本的光学性质以判断样本是否已经移动到检测腔室。在光学询问检测腔室时可使样本处理装置旋转。

[0016] 本公开的一些方面提供一种用于处理样本处理装置的方法。该方法可包括:提供包括处理阵列的样本处理装置。处理阵列可包括输入腔室、检测腔室和被定位成流体地联接输入腔室与检测腔室的通道。该方法还可包括:将样本定位于样本处理装置中的至少一个处理阵列的输入腔室中;以及使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室。该方法还可包括:在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之前光学询问处理阵列的检测腔室来获得第一次背景扫描;以及在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之后光学询问处理阵列的检测腔室以获得第二次扫描。当光学询问检测腔室时可使样本处理装置绕旋转轴线旋转来获得第一次背景扫描和第二次扫描中的至少一个。该方法还可包括:比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断在第一次背景扫描与第二次扫描之间是否存在阈值变化。

[0017] 本公开的一些方面提供用于处理样本处理装置的系统。该系统可包括：包括检测腔室的样本处理装置；马达，其被构造成使样本处理装置绕旋转轴线旋转；光学模块，其相对于样本处理装置操作性地定位，并且被构造成判断选定体积的材料是否存在于样本处理装置的检测腔室中。

[0018] 本公开的其它特点和方面将通过考虑详细描述和附图而变得显而易见。

## 附图说明

[0019] 图1为根据本公开的一个实施例的样本处理系统的示意图，该系统包括多重荧光检测装置、数据采集装置和圆盘处置系统。

[0020] 图2为示出了示例性光学检测模块的示意图，其可对应于图1的多重荧光检测装置的多个光学模块中的任一个光学模块。

[0021] 图3为根据本公开的一个实施例的检测装置的正视图，检测装置在壳体内包括一组可移除的光学模块，包括主要可移除的光学模块和两个补充的可移除的光学模块。

[0022] 图4为图3的检测装置的侧视图。

[0023] 图5为图3至图4的检测装置的透视图，其中一个光学模块被移除以暴露模块连接器。

[0024] 图6为图3至图5的检测装置的示例性主要可移除的光学模块的内部部件的透视图。

[0025] 图7为图3至图5的检测装置的示例性补充可移除的光学模块的内部部件的透视图。

[0026] 图8为图3至图5的检测装置的侧视图，具有位于圆盘上的槽上的激光阀控制系统和机架系统。

[0027] 图9为更详细地示出了多重荧光检测装置的示例实施例的示意框图。

[0028] 图10为联接到光纤束的四个光纤的单个检测器的框图。

[0029] 图11为示出多重荧光检测装置的示例性操作的流程图。

[0030] 图12为示出用于检测装置的激光阀控制系统的示例性操作的流程图。

[0031] 图13A为在圆盘中的槽的示例性图。

[0032] 图13B为示出检测在圆盘中的槽的内边缘和外边缘的示例性方法的时序图。

[0033] 图13C为用于确定激光阀控制系统的原位置的示例性方法的时序图。

[0034] 图14为示出确定激光阀控制系统的原位置的示例的流程图。

[0035] 图15为示出从圆盘检测光和取样数据的示例性方法的流程图。

[0036] 图16为根据本公开的一个实施例的样本处理装置的顶部透视图。

[0037] 图17为图16的样本处理装置的底部透视图。

[0038] 图18为图16至图17的样本处理装置的顶部平面图。

[0039] 图19为图16至图18的样本处理装置的底部平面图。

[0040] 图20为图16至图19的样本处理装置的一部分的特写平面图。

[0041] 图21为图20所示的样本处理装置的该部分的特写底部平面图。

[0042] 图22为沿着图21的线22-22所截取的图16至图21的样本处理装置的截面侧视图。

[0043] 图23为根据本公开的另一实施例的样本处理装置的底部平面图。

[0044] 图24为根据本公开的一个实施例的圆盘处置系统的分解透视图。

[0045] 图25为用于比较检测腔室的两次扫描以确定样本是否存在于检测腔室中的方法的一个实施例的示意图表。

[0046] 图26为示出了处理样本处理装置上的样本并且判断样本是否存在于样本处理装置的检测腔室中的一种示例性方法的流程图。

[0047] 图27至图30分别示出了5 $\mu$ L、10 $\mu$ L、15 $\mu$ L和20 $\mu$ L的弯液面检测结果的图表,如在示例1中所报告;每个图示出了具有反向散射强度(任何单位)的第一次背景扫描和第二次扫描相对于机架位置的关系。

[0048] 图31示出了如在示例3,方案2中报告的,使用荧光检测的总流体水平检测的图表;每个曲线示出了在背景上的荧光的百分比增加相对于机架位置的关系。

### 具体实施例

[0049] 在详细地解释本公开的任何实施例之前,应了解本发明的应用并不限于在下文的描述中所陈述或附图所示出的部件的构造和布置的细节。本发明能有其它实施例且能以各种方式来实践和执行。而且,应了解本文所用的用语和术语是出于描述目的,并且不应认为具有限制意义。在本文中使用“包括”、“包含”或“具有”、“含有”和其变型意谓涵盖之后列出的项目和其等效物以及额外项目。除非另外规定或限制,术语“安装”、“连接”、“支承”和“联接”和其变型广义地使用并且涵盖直接和间接安装、连接、支承和联接。另外,“连接”和“联接”并不限于物理或机械连接或联接。应了解可利用其它实施例,并且可在不偏离本公开的范围的情况下做出结构或逻辑变化。而且,术语例如“前”、“后”、“顶部”、“底部”和类似术语仅用于描述相对于彼此有关的元件,而绝不表示叙述设备的具体方位,以指示或暗示所需或必需的设备方位,或者规定在使用中将如何来使用、安装、显示或定位本文所描述的发明。

[0050] 本公开大体而言涉及样本处理系统,用于处理样本处理装置和特别地用于检测材料是否存在于样本处理装置的特定腔室内的方法和装置。更具体而言,在一些实施例中,本公开的系统、方法和装置可用于检测选定体积的材料是否存在于特定腔室中。在某些情况下,用于流体地处理和操纵样本的样本处理装置可包括各种阀调和计量元件。例如,样本可加载于样本处理装置上,各种阀、通道、腔室和或计量装置可用于处理和移动样本通过样本处理装置的各个隔室,最终止于处理或检测腔室,在处理或检测腔室中,将化验或询问(例如,光学地)样本以判断在样本中是否存在相关的分析物和/或分析物的量。为了确定在样本处理装置上的样本的流体处理中是否出现故障,其可用于知道样本是否适当地转移到处理或检测腔室。因此,本公开的系统、方法和装置通常旨在判断样本或选定体积的样本是否存在于检测腔室中。

[0051] 在本公开的一些实施例(例如,在下文中关于图16至图22的样本处理装置300描述)中,相关样本(例如,原样本,诸如原患者样本、原环境样本等)可单独于将在处理样本时使用的各种试剂或介质来加载,以用于特定化验。在一些实施例中,这样的试剂可作为包括相关化验所需的所有试剂的单种cocktail(混合)或“master mix(预混合)”试剂添加。样本可以在稀释液中悬浮或制备,并且稀释液可包括用于相关化验的试剂或者与用于相关化验的试剂相同。为了简单起见,样本和稀释液在本文中简单地被称作“样本”,并且与稀释液组

合的样本通常将仍被认为是原样本,因为尚未执行明显处理、测量、裂解等。

[0052] 样本可包括固体、液体、半固体、凝胶材料和其组合,例如粒子在液体中的悬浮液。在一些实施例中,样本可为水性液体。

[0053] 然后样本处理装置可包括用于移动样本和试剂通过样本处理装置并且最终在需要的地方和时间组合样本与试剂的装置。在一些实施例中,试剂(例如,试剂master mix)可包括能够用于证实反应和试剂正在工作的一个或更多个内部控件。例如,多重检测系统的一个通道可用于检测内部控件并且确认试剂适当地转移到样本处理装置中,并且当在多重检测系统的其它通道中并未检测到扩增时适当地工作。即,内部控件可用于证实假阴性,并且无内部控件扩增将使得运行无效。但是,在原样本中,并无类似的内部控件。因此,如果样本操纵和转移(例如,在阀调或计量装置中)存在故障使得样本从不到达检测腔室并且从不与试剂master mix组合,则在试剂master mix中的内部控件仍将扩增,从而导致可能的假阴性判断。本公开的样本处理系统、方法和装置可用于检验样本已经移动到检测腔室,和/或选定体积的样本存在于检测腔室中。如果并未发现检验,这可例如通过发出警报,通过生成故障报告,通过使运行无效,通过中断运行等或其组合来指示。

[0054] 术语“原样本”通常用于指除了仅在稀释液中稀释或悬浮,在加载到样本处理装置之前并未经历任何处理或操纵的样本。即,原样本可包括细胞、碎屑、抑制剂等并且在加载到样本处理装置上之前并未在先前裂解、洗涤、缓冲等。原样本也可包括直接来源得到并且从一个容器转移到另一个容器而未操纵的样本。原样本还可包括在多种介质中的患者样本,包括但不限于运输培养基、脑脊液、全血、血浆、血清等。例如,从患者获得的包含病毒粒子的鼻拭子样本可运输和/或存储于运输缓冲剂或介质(其可包含抗菌剂)中,运输缓冲剂或介质用于在处理之前悬浮和稳定粒子。运输培养基的带有悬浮粒子的一部分可被认为是“样本”。用于本公开和本文所讨论的装置和系统的所有“样本”可为原样本。

[0055] 图1至图15大体上示出了根据本公开的样本处理系统,包括该系统的特点、元件、功能和操作方法,包括用于光学检测的部件和特点。这样的样本处理系统可用于处理样本处理装置。样本处理装置通常可为消耗品(例如,一次性的),并且包括能引导和操纵相关样本的各种射流(例如,微射流)。样本处理系统可用于检测样本和样本处理装置的各个特点。

[0056] 图16至图23示出了根据本公开可使用并且可用于本公开的样本处理系统中的样本处理装置(例如,“圆盘”)的示例性实施例。

[0057] 图24示出了本公开的一个示例性圆盘处置系统的至少一部分,其可形成本公开的样本处理系统的一部分或者结合本公开的样本处理系统使用。特别地,图24示出了示例性样本处理装置(即,图16至图22的样本处理装置)与圆盘处置系统的覆盖物和底板相互作用。即,图24示出了“圆盘”可与本公开的样本处理系统的各个部件物理地(例如,结构地,机械地和/或热)相互作用。

[0058] 应了解虽然本公开的样本处理装置在本文中被图示为圆形的形状并且在本文中被称作“圆盘”,但本公开的样本处理装置的多种其它形状和配置也是可能的,并且本公开并不限于圆形样本处理装置。因此,为了简单和简洁起见,术语“圆盘”常常在本文中代替“样本处理装置”使用,但该术语预期并无限制意义。

[0059] 样本处理系统

[0060] 本公开的样本处理系统可用于涉及热处理的方法,例如敏感化学处理例如聚合酶

链反应 (PCR) 扩增、转录介导的扩增 (TMA)、基于核酸序列的扩增 (NASBA)、连接酶链反应 (LCR)、自持序列复制、酶动力学研究, 同类配体结合化验, 免疫化验诸如酶联免疫吸附化验 (ELISA) 和需要精确的热控制和/或快速热变化的更复杂的生化或其它处理。除了实现对于装置上处理腔室中的样本材料的温度的控制之外, 样本处理系统能够提供样本处理装置的同时旋转。

[0061] 可适用于本发明的合适构造技术或材料的某些示例可描述于例如名称为“ENHANCED SAMPLE PROCESSING DEVICES SYSTEMS AND METHODS” (Bedingham等人) 的共同转让的美国专利No. 6,734,401、No. 6,987,253、No. 7,435,933、No. 7,164,107以及No. 7,435,933中; 名称为“MULTI-FORMAT SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Bedingham等人) 的美国专利No. 6,720,187中; 名称为“MULTI-FORMAT SAMPLE PROCESSING DEVICES AND SYSTEMS” (Bedingham等人) 的美国专利No. 2004/0179974中; 名称为“MODULAR SYSTEMS AND METHODS FOR USING SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Bedingham等人) 的美国专利No. 6,889,468中; 名称为“SYSTEMS FOR USING SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,569,186; 名称为“THERMAL STRUCTURE FOR SAMPLE PROCESSING SYSTEM” (Bedingham等人) 的美国专利公开No. 2009/0263280中; 名称为“VARIABLE VALVE APPARATUS AND METHOD” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,322,254和美国专利公开No. 2010/0167304中; 名称为“SAMPLE MIXING ON A MICROFLUIDIC DEVICE” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,837,947和美国专利公开No. 2011/0027904中; 名称为“METHODS AND DEVICES FOR REMOVAL OF ORGANIC MOLECULES FROM BIOLOGICAL MIXTURES USING ANION EXCHANGE” (Parthasarathy等人) 的美国专利No. 7,192,560和No. 7,871,827和美国专利公开No. 2007/0160504中; 名称为“METHODS FOR NUCLEIC ACID ISOLATION AND KITS USING A MICROFLUIDIC DEVICE AND CONCENTRATION STEP” (Parthasarathy等人) 的美国专利公开No. 2005/0142663中; 名称为“SAMPLE PROCESSING DEVICE COMPRESSION SYSTEMS AND METHODS” (Aysta等人) 的美国专利No. 7,754,474和美国专利公开No. 2010/0240124中; 名称为“COMPLIANT MICROFLUIDIC SAMPLE PROCESSING DISKS” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,763,210和美国专利公开No. 2010/0266456中; 名称为“MODULAR SAMPLE PROCESSING APPARATUS KITS AND MODULES” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,323,660和No. 7,767,937中; 名称为“MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING FIBER BUNDLE COUPLING MULTIPLE OPTICAL MODULES TO A COMMON DETECTOR” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,709,249中; 名称为“MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING REMOVABLE OPTICAL MODULES” (Bedingham等人) 的美国专利No. 7,507,575中; 名称为“VALVE CONTROL SYSTEM FOR A ROTATING MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE” (Bedingham等人) 美国专利No. 7,527,763和No. 7,867,767中; 名称为“HEATING ELEMENT FOR A ROTATING MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE” (Bedingham等人) 的美国专利公开No. 2007/0009382中; 名称为“METHODS FOR NUCLEIC AMPLIFICATION” (Parthasarathy等人) 的美国专利公开No. 2010/0129878中; 名称为“THERMAL TRANSFER METHODS AND STRUCTURES FOR MICROFLUIDIC SYSTEMS” (Bedingham等人) 的美国专利公开No. 2008/0149190中; 名称为“ENHANCED SAMPLE PROCESSING DEVICES, SYSTEMS AND METHODS” (Bedingham等人) 的美国专利公开No. 2008/0152546中; 名称为“ANNULAR

COMPRESSION SYSTEMS AND METHODS FOR SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Bedingham等人) 的美国专利申请公开No.2011/0117607中;名称为“SYSTEMS AND METHODS FOR PROCESSING SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Robole等人) 的美国专利申请公开No.2011/0117656中;在2000年10月2日提交的名称为“SAMPLE PROCESSING DEVICES, SYSTEMS AND METHODS” (Bedingham等人) 的美国临时专利申请序列号No.60/237,151中;名称为“SAMPLE PROCESSING DISC COVER” (Bedingham等人) 的美国专利No.D638550和No.D63895中;在2011年2月4日提交的名称为“SAMPLE PROCESSING DISC COVER” (Bedingham等人) 的美国专利申请No.29/384,821中;以及名称为“ROTATABLE SAMPLE PROCESSING DISK” (Bedingham等人) 的美国专利No.D564667中。这些公开的全部内容以引用的方式结合到本文中。

[0062] 其它可能的装置构造可见于例如名称为“CENTRIFUGAL FILLING OF SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Bedingham等人) 的美国专利No.6,627,159中;名称为“SAMPLE PROCESSING DEVICES” (Bedingham等人) 的美国专利No.7,026,168、No.7,855,083以及No.7,678,334和美国专利公开No.2006/0228811和No.2011/0053785中;名称为“SAMPLE PROCESSING DEVICES AND CARRIERS” (Harms等人) 的美国专利No.6,814,935和No.7,445,752中;以及,名称为“SAMPLE PROCESSING DEVICES AND CARRIERS” (Bedingham等人) 的美国专利No.7,595,200中。这些公开的全部内容以引用的方式结合到本文中。

[0063] 现在将描述能够进行多重荧光检测的样本处理系统,包括该系统的各个特点、元件和操作。

[0064] 图1为示出了可用作样本处理系统2的部分的多重荧光检测装置10、数据采集装置21和圆盘处置系统500的示例性实施例的示意图。将在下文中参考图24更详细地描述圆盘处置系统500。检测装置10可用于检测样本的各种特征,包括样本或选定体积的样本是否存在于样本处理装置(例如,旋转圆盘13)的检测腔室中。在一些实施例中,样本处理装置是可消耗的并且是可替换的,并且可能未必认为形成样本处理系统12的一部分,而是可用于样本处理系统12,或者可由样本处理系统12处理。

[0065] 在图1示例中,装置10具有四个光学模块16,四个光学模块16提供用于对四种不同染料进行光学检测的四个“通道”。具体地,装置10具有四个光学模块16,这四个光学模块16在任何给定时间激发旋转圆盘13的不同区域,并且收集从染料以不同波长发射的荧光光能。因此,模块16可用于询问在样本22内发生的多个并行反应和/或判断样本22或者选定体积的样本22是否位于圆盘13的所希望的区域中(例如,在特定腔室内)。

[0066] 多个反应可例如在旋转盘元13的单个腔室内同时发生。光学模块16中的每一个光学模块询问样本22并且在圆盘13旋转时收集不同波长的荧光光能。例如,在模块16内的激发源可随后被启用足以收集相对应波长的数据的时段。即,第一光学模块16可启用一段时间以收集被选择用于与第一反应对应的第一染料的第一波长范围的数据。然后可停用激发源,并且可启用在第二光学模块16内的激发源,从而以被选择用于与第二反应对应的第二染料的第二波长范围询问样本22。该处理可持续到已经从所有光学模块16捕获到数据。在一个实施例中,在光学模块16内的激发源中每一个激发源被启用大约0.5秒的初始时段以在持续了圆盘13的10-50次旋转的询问时段后到达稳态。在其它实施例中,可将激发源排序以持续更短(例如,1毫秒或2毫秒)或更长时段。在一些实施例中,可同时启用多于一个的光学模块以同时询问样本22而不停止圆盘13的旋转。

[0067] 尽管示出了单个样本22,圆盘13可包含保持样本的多个腔室。光学模块16可以以不同波长询问不同腔室中的某些或全部。在一实施例中,圆盘13包括围绕圆盘13的圆周的96个腔室空间。利用96个腔室圆盘和四个光学模块16,装置10能够从384种不同的物种采集数据。

[0068] 在一个实施例中,光学模块16包括激发源,激发源为廉价的高功率发光二极管(LED),其可以以多种波长在市场上购买到并且具有较长的寿命(例如,100,000小时或更长)。在另一实施例中,常规卤素灯泡或汞灯可用作激发源。

[0069] 如图1所示,光学模块16中的每一个光学模块可联接到光纤束14的一个腿。光纤束14提供从光学模块16收集荧光信号而不损失敏感性的灵活机构。一般而言,光纤束包括并排铺设并且在端部结合在一起并且包在柔性保护套中的多个光纤。替代地,光纤束14可包括玻璃的或塑料的、具有共同端部的、更少数目的离散、大直径的多模式纤维。例如,对于四光学模块装置,光纤束16可包括四个离散的多模式纤维,每个具有1mm的芯直径。束的共同端部包含结合在一起的四个纤维。在该示例中,检测器18的孔口可为8mm,其已经足够联接到四个纤维。

[0070] 在此示例中,光纤束14将光学模块16联接到单个检测器18。光纤运送由光学模块16收集的荧光并且将所捕获的光有效地递送到检测器18。在一个实施例中,检测器18为光电倍增管。在另一实施例中,检测器可在单个检测器内包括多个光电倍增元件,每个光纤一个光电倍增元件。在其它实施例中,可使用一个或更多个固态检测器。

[0071] 使用单个检测器18可为有利的,因为其允许使用高度敏感的并且可能昂贵的检测器(例如,光电倍增器),同时维持最小的成本,因为仅需要使用单个检测器。在本文中讨论了单个检测器;但是,可包括一个或更多个检测器来检测更大量的染料。例如,四个额外的光学模块16和第二检测器可添加到该系统以允许检测从一个圆盘发射的八种不同的波长。联接到用于旋转圆盘13的单个检测器的示例性光纤束描述于在2005年7月5日提交的名称为“MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING FIBER BUNDLE COUPLING MULTIPLE OPTICAL MODULES TO A COMMON DETECTOR”的美国专利No.7,709,249中,其全文以引用的方式合并到本文中。

[0072] 光学模块16可从该装置移除并且可易于与被优化从而以不同波长进行询问的其它光学模块交换。例如,光学模块16可物理地安装到模块壳体的位置内。光学模块16中的每一个光学模块可易于沿着与光学模块的一个或更多个标记(例如,引导销)配合的引导件(例如,凹陷的凹槽)插入于壳体的相应位置内。光学模块16中的每一个光学模块可通过闩锁、磁体、螺钉或其它紧固装置被固定于托架内。每个光学模块包括用于联接到光纤束14的一个腿的光输出端口(在图6和图7中示出)。光输出端口可具有联接到腿的螺纹连接器的螺纹端部。替代地,可使用“快速连接”形式(例如,具有O形环和卡扣销的可滑动连接),其允许光纤束14与光输出端口可滑动地接合和脱离。此外,光学模块16中的每一个光学模块具有当完全插入时用于电联接到控制单元23的一个或更多个电接触衬垫或柔性电路。用于旋转圆盘13的示例性可移除的光学模块描述于在2005年7月5日提交的名称为“MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING REMOVABLE OPTICAL MODULES”的美国专利No.7,507,575中,其全文以引用的方式合并到本文中。

[0073] 装置10的模块化架构允许装置易于适应在给定分析环境中使用的所有荧光染料,

例如多重PCR。可用于装置10的其它化学反应包括Invader(Third Wave, Madison, Wisconsin)、转录介导扩增(GenProbe, San Diego, California)、荧光标记酶联免疫吸附化验(ELISA)和/或荧光原位杂交(FISH)。装置10的模块化架构可提供另一优点:可通过选择相对应的激发源(未图示)以及用于小的特定目标波长范围的激发和检测滤光器以选择性地激发和检测多重反应中的相对应的染料来优化每个光学模块16的敏感性。

[0074] 出于举例说明目的,装置10被示出为4色多重布置,但更多或更少的通道可用于适当的光纤束14。这种模块化设计允许使用者在该领域中通过简单地向装置10添加另一光学模块16并且将光纤束14的一个腿插入于新光学模块中而容易地更新装置10。光学模块16可具有集成电子器件,其识别光学模块并且将校准数据下载到装置10的内部控制模块或其它内部电子器件内(例如,控制单元23)。

[0075] 在图1的示例中,样本22包含于圆盘13的腔室内,圆盘13安装于旋转平台上,在控制单元23(旋转平台的一个实施例在图24中仅以举例说明的方式示出)的控制之下。槽传感器触发器27提供由控制单元23用于在圆盘旋转期间使数据采集装置21与腔室位置同步的输出信号。槽传感器触发器27可为机械、电气、磁性或光学传感器。例如,如在下文中进一步详细地描述,槽传感器触发器27可包括光源,光源通过穿过圆盘13形成的槽发射光束,检测圆盘的每次转动。作为另一示例,槽传感器触发器可感测反射的光,以用于使圆盘13的旋转与模块16和检测器18的数据采集同步。在其它实施例中,圆盘13可包括凸舌、突起或反射性表面,作为槽的补充或替代。槽传感器触发器27可使用任何物理结构或机构来在圆盘13旋转时确定圆盘13的径向位置。光学模块16可物理地安装于旋转平台25上方,使得光学模块16可在任何时间与不同的腔室重叠。

[0076] 检测装置10还可包括加热元件(在图1中未示出,但示例性加热元件在图24中示出并且在下文中展开描述),该加热元件用于调节圆盘13上的样本22的温度。加热元件可包括包含在反射器封壳内的圆柱形卤素灯泡。反射性腔室被成形为将来自灯泡的辐射聚焦到圆盘13的径向部上。一般而言,圆盘13的加热区可包括在圆盘13自旋时的环形圈。在该实施例中,反射性封壳的形状可为椭圆形几何形状与球形几何形状的组合,其允许精确地聚焦。在其它实施例中,反射性封壳可具有不同形状,或者灯泡可广泛地辐照较大区域。在其它实施例中,反射性封壳可被成形为将来自灯泡的辐射聚焦到圆盘13的单个区域上,例如包含样本22的单个处理腔室。

[0077] 在一些实施例中,加热元件可加热空气并且迫使热空气经过一个或更多个样本来调节温度。此外,样本可由圆盘直接加热。在该情况下,加热元件可位于平台25中并且热联接到圆盘13。在加热元件内的电阻可受到控制单元23的控制而加热圆盘的选定区域。例如,区域可包含一个或更多个腔室,可能是整个圆盘。用于旋转圆盘13的示例性加热元件描述于在2005年7月5日提交的名称为“HEATING ELEMENT FOR A ROTATING MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE”的美国专利申请公开No. 2007/0009382中,其全文以引用的方式合并到本文中。

[0078] 作为替代或作为补充,装置10也可包括冷却部件(未图示)。风扇可包括于装置10中用来向圆盘13供应冷空气,即室温空气。可能需要冷却来适当地调节样本温度并且在完成实验后储存样本。在其它实施例中,冷却部件可包括在平台25与圆盘13之间的热联接,因为平台25在需要时可降低其温度。例如,某些生物样本可在4℃储存,以降低酶活性或蛋白

质变性。

[0079] 检测装置10也能够控制包含在处理腔室内的反应物种。例如,可有益地将某些物种加载到处理腔室中以产生一个反应,并且一旦第一反应终止,随后将另一物种添加到样本。阀控制系统可用于控制分隔内保持腔室与处理腔室的阀,从而在圆盘13旋转期间控制物种向腔室的添加。阀控制系统可位于光学模块16之一内或安装于其上或者与光学模块16分离。在激光器的正下方,在圆盘13下方可为用于相对于圆盘13定位激光器的激光传感器。

[0080] 在一个实施例中,阀控制系统包括近红外(NIR)激光器,其能够与传感器组合以两个或更多个功率水平被驱动。在低功率设置下,激光器可用于定位圆盘13并且将选定阀作为目标,例如通过传感器感测由激光器通过在圆盘13中的槽发射的NIR光。在目标阀旋转就位后,控制单元23可指导激光器输出短丛发的高功率能量以加热阀并且打开目标阀。能量丛发在阀中形成空隙,例如通过刺穿、融化或烧蚀,造成阀打开并且允许流体从内部保持腔室通过通道流动到外部处理腔室。在一些实施例中,圆盘13可包含各种大小和材料的多个阀以顺序地产生多个反应。当利用具有多个腔室阀的圆盘时可使用多于一组的阀控制系统。

[0081] 数据采集装置21可循序地或者并行地从装置10收集每种染料的数据。在一个实施例中,数据采集系统21从光学模块16顺序地收集数据,并且通过光学模块16中的每一个光学模块的从槽传感器触发器27接收到的输出信号测量到的触发延迟来校正空间重叠。

[0082] 装置10的一个应用为实时PCR,但本文所描述的技术可扩展到利用多个波长的荧光检测的其它平台。装置10可组合快速热循环,利用加热元件和被离心驱动的微射流,以用于分离、扩增和检测核酸。通过使用多重荧光检测,可并行地检测和分析多个目标物种。

[0083] 对于实时PCR,使用荧光来测量三项通用技术之一的扩增量。第一项技术是使用染料,例如Sybr Green (Molecular Probes, Eugene, Oregon),其荧光在结合到双链DNA上时增加。第二项技术是使用荧光标记的探针,当结合到扩增的目标序列时其荧光变化(杂交探针,发夹探针等)。该技术类似于使用双链DNA结合染料,但更具体地是因为探针将仅结合目标序列的特定段。第三项技术是使用水解探针(Taqman™, Applied BioSystems, Foster City California),其中,聚合酶的核酸外切酶活性在PCR的延长的阶段裂解来自探针的淬灭分子,使其具有荧光活性。

[0084] 在这些方案中的每一个方案中,荧光与扩增的目标浓度线性地成比例。数据采集系统21在PCR反应期间测量自检测器18的输出信号(或替代地,可选地,由控制单元取样和通信),以接近实时地观察扩增。在多重PCR中,以独立地测量的不同的染料标记多个目标。一般而言,每种染料将具有不同的吸光度和发射光谱。因此,光学模块16可具有激发源、透镜和相关的滤光器,其在光学上被选择为以不同波长来询问样本22。

[0085] 图2为示出可与图1的光学模块16中的任一个光学模块对应的示例性光学模块16A的示意图。在该示例中,光学模块16A包含高功率激发源、LED 30、准直透镜32、激发滤光器34、二向色滤光器36、聚焦透镜38、检测滤光器40和用于将荧光聚焦到光纤束14的一个腿内的透镜42。

[0086] 因此,来自LED 30的激发光由准直透镜32校准,由激发滤光器34滤光,透射通过二向色滤光器36并且由聚焦透镜38聚焦到样本22内。由样本发射的所得到的荧光由同一聚焦透镜38收集,从二向色滤光器36反射,并且由检测滤光器40滤光,之后被聚焦到光纤束14的

一个腿内。然后,光纤束14将光转移到检测器18。

[0087] 基于光学模块16A所使用的多重染料的吸光度和发射带来选择LED 30、准直透镜32、激发滤光器34、二向色滤光器36、聚焦透镜38、检测滤光器40和透镜40。以该方式,多个光学模块16可被配置并且加载到装置10内,从而以多种染料为目标。

[0088] 下表列出了可在4通道多重荧光检测装置10中用于多种荧光染料的示例性部件。合适染料的示例包括但不限于可以以商标名称“FAM”购自加利福尼亚诺瓦克的Applied Biosystems的5-羧基荧光素染料,即荧光素衍生物;可以以商标名称“HEX”购自Applied Biosystems的6-羧基-2',4',5',7,7'-六氯荧光素染料,即荧光素衍生物;可以以商标名称“JOE”购自Applied Biosystems的6-羧基-4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基荧光素染料,即荧光素衍生物;可以以商标名称“VIC”购自Applied Biosystems的荧光素衍生物染料;可以以商标名称“TET”购自Applied Biosystems的荧光素衍生物染料;可以以商标名称“ROX”购自加利福尼亚卡尔斯班的Invitrogen的6-羧基-X-若丹明染料,即,若丹明衍生物;可以以商标名称“SYBR”购自Invitrogen的插入染料(在下表中被称作“Sybr Green”);可以以商标名称“TEXAS RED”购自Invitrogen的若丹明衍生物染料(在下表中被称作“Tx Red”);可以以商标名称“CY5”购自英国白金汉郡的Amersham的5-N-N'-二乙基四甲基吡啶花青染料,即花青衍生物(在下表中被称作“Cy5”);可以以商标名称“CAL FLUOR RED 610”购自加利福尼亚诺瓦托的BioSearch Technologies的亚磷酰胺衍生物染料(在下表和示例中被称作“CFR610”);以及可以以商标名称“QUASAR 670”购自加利福尼亚诺瓦托的BioSearch Technologies的吡啶花青衍生物染料(在下表中被称作“Quasar 670”)。

[0089]

光学模块	LED	激发滤光器	检测滤光器	染料
1	蓝	475nm	520nm	FAM、 Sybr Green
2	绿	530nm	555nm	HEX、JOE、VIC、TET
3	橘	580nm	610nm	ROX、 Tx Red、CFR610
4	红	630nm	670nm	Cy5、Quasar

[0090] 所描述的模块化多重检测架构的一个优点在于优化很多种染料的检测和/或判断材料或选定体积的材料是否存在于圆盘13的特定腔室中的灵活性。设想到使用者可具有能够根据需要插入于装置10内的一组若干不同的光学模块16,可在任一次使用其中的N个,其中N为由装置支持的通道的最大数目。此外,光学模块16中一个或更多个光学模块的光通道中的一个或更多个光通道可用于感测(例如,光学询问)材料或选定体积的材料是否存在于圆盘13的特定腔室中。例如,在一些实施例中,FAM光通道可特别适合于检测在圆盘13处被导向的电磁信号的反向散射的反射,并且在一些实施例中,CFR 610光通道可特别适合于使用荧光来检测材料或选定体积的材料在检测腔室中的存在。因此,装置10和光学模块16可用于任何荧光染料和PCR检测方法。更大的光纤束可用于支持更大数目的检测通道。此外,多个光纤束可用于多个检测器。例如,两个4腿光纤束可用于八个光学模块16和两个检测器

18。

[0091] 图3示出了在壳体内的可移除的一组光学模块的示例的正视图。在图3的示例中，装置10包括基底臂44和模块壳体46。主光学模块48、补充光学模块52和补充光学模块56包含于模块壳体46内。光学模块48、52和56分别产生光输出束43、49、53和57，其顺序地激发圆盘13的不同的处理腔室。换言之，输出束43、49、53和57遵循圆盘13的曲率以各自激发圆盘的包含处理腔室的相同的径向位置。光学模块48包含两个光通道，光通道每个均输出不同的束43和49。如图所示，槽传感器触发器27可包括红外光源31，红外光源31产生由检测器33检测的光35。

[0092] 光学模块48、52和56中的每一个光学模块可分别包括用于接合模块壳体46的相应的释放杆50、54或58。每个释放杆可提供向上偏压来接合在模块壳体46内形成的相应闩锁。技术员或其它使用者能够分别按压释放杆50、54或58，以便从模块壳体46解锁并且移除光学模块48、52或56。条码读取器29可包括用于识别圆盘13的激光器62。

[0093] 基底臂44从检测装置10延伸并且向模块壳体46和光学模块48、52和56提供支承。模块壳体46可固定地安装到基底臂44顶部。模块壳体46可包含适于接纳光学模块48、52和56中的相应的一个光学模块的位置。尽管出于示例性目的关于模块壳体46展开描述，但是检测装置10的模块壳体46可具有用于接纳光学模块48、52和56的多个位置。换言之，单独壳体无需用于光学模块48、52和56。

[0094] 模块壳体46的每个位置可包含一个或更多个轨道或引导件，当技术员或其它使用者插入光学模块时，该一个或更多个轨道或引导件有助于将相关联的光学模块正确地定位于适当位置。这些引导件可沿着每个位置的顶部、底部或侧部定位。光学模块48、52和56中的每一个光学模块可包括引导件或轨道，该引导件或轨道与模块壳体46的所述位置的引导件或轨道配合。例如，模块壳体46可具有突出引导件，突出引导件与光学模块48、52和56中的凹陷引导件配合。

[0095] 在一些实施例中，模块壳体46可不完全封闭光学模块48、52和56中的每一个光学模块。例如，模块壳体46可提供安装点以将光学模块48、52和56中的每一个光学模块固定到基底臂44，但每个光学模块的部分或全部可能暴露。在其它实施例中，模块壳体46可完全封闭光学模块48、52和56中的每一个光学模块。例如，模块壳体46可包括在光学模块48、52和56上闭合的单个门或者用于模块中的每一个模块的相应的门。该实施例可适用于模块很少被移除或者检测装置10经受极端环境条件的应用。

[0096] 技术员可容易地移除光学模块48、52或56中的任一个光学模块，并且这可通过使用仅一只手来完成。例如，技术员可将他或她的食指放在位于光学模块52的释放杆54下方的模制唇缘下方。然后技术员的拇指可向下按压释放杆54以从模块壳体46释放光学模块52。虽然在拇指与食指之间握住光学模块52，但是技术员可拉回光学模块以从检测装置10移除光学模块。其它方法可用于移除光学模块48、52或56中的任一个光学模块，包括利用双手移除的方法。可以利用一只手或两只手以相反的方式来实现插入光学模块48、52或56中的任一个光学模块。

[0097] 在图3的示例中，两个光学模块的部件组合以形成主光学模块48。主光学模块48可包含：光源，光源产生两种不同波长的光；以及，检测器，其用于检测来自圆盘13中的样本的每种不同波长的荧光。因此，主光学模块48可连接到光纤束14的两个腿。以该方式，主光学

模块48可被视作双通道光学模块,其具有两个独立的光学激发和收集通道。在一些实施例中,主光学模块48可包含用于多于两个光学模块的光学部件。在其它情况下,模块壳体46包含多个(例如,两个或更多个)单通道光学模块,例如补充光学模块52和56。在其它情况下,模块壳体46包含一个或更多个双通道光学模块48和一个或更多个单通道光学模块52、56的组合。

[0098] 如图3所示,主光学模块48也可包含用于激光阀控制系统51(位于光学模块48内)的部件。激光阀控制系统51通过位于圆盘13的外边缘附近的小槽来检测圆盘13的位置。检测器(未图示)检测低功率激光55以映射圆盘13相对于使圆盘自旋的马达的位置。控制单元23使用映射来定位在圆盘13上的阀(在图3中未示出)并且经由激光阀控制系统51来将目标阀旋转到打开的位置。

[0099] 当目标阀就位后,通过使用一个或更多个高功率的短突发,激光阀控制系统51将激光55聚焦到阀上。短突发例如通过刺穿、熔化或烧蚀阀在目标阀中形成空隙,从而在圆盘13旋转时允许内保持腔室的内含物流到外处理腔室。检测装置10然后可监视处理腔室中随后的反应和/或检测内含物或者其选定的体积是否有效地转移到处理腔室。在腔室内的内含物可包括呈流体或固体状态的物质。

[0100] 在一些实施例中,激光阀控制系统51可包含于单通道光学模块内,例如补充光学模块54或补充光学模块56内。在其它实施例中,激光阀控制系统51可相对于光学模块48、52或56中的任一个光学模块单独安装到检测装置10上。在该情况下,激光阀控制系统51是可移除的并且适于接合在模块壳体46内或者检测装置10的不同壳体内部的位置。

[0101] 在图3的示例中,槽传感器触发器27在圆盘13的任一侧上位于可移除模块附近。在一个实施例中,槽传感器触发器27包含光源31以发射红外(IR)光35。当圆盘13中的槽允许光通过圆盘到达检测器33时,检测器33检测IR光35。控制单元23使用由检测器33产生的输出信号使来自光学模块48、54和56的数据采集与圆盘13的旋转同步。在一些实施例中,槽传感器触发器27可在装置10操作期间从基底臂44延伸以到达圆盘13的外边缘。在其它实施例中,机械检测器可用于检测圆盘13的位置。

[0102] 条码读取器29使用激光器62来读取位于圆盘13的侧边缘上的条码。条码识别圆盘13的类型以允许装置10适当操作。在一些实施例中,条码可识别实际圆盘来辅助技术员跟踪来自多个圆盘13的具体样本的数据。

[0103] 光学模块48、52和56的所有表面部件可由聚合物、复合物或金属合金构成。例如,高分子量聚氨酯可用于形成表面部件。在其它情况下,可形成铝合金或者碳纤维结构。在任何情况下,材料可耐受热、疲劳、应力和腐蚀。由于检测装置10可与生物材料接触,所以在腔室内含物从圆盘13漏出的情况下,该结构可被灭菌。

[0104] 图4示出了在检测装置10的模块壳体46内的一组可移除的光学模块48、52和56的示例的侧视图。在图4的示例中,基底臂44支承条码读取器29以及附连到模块壳体46内的可移除的光学模块48、52和56。圆盘13位于光学模块48、52和56下方,其中样本22在不同的时刻位于模块中每一个模块的相应光路下方。

[0105] 在模块壳体46内,可看到补充模块56和主光学模块48的前部。补充模块56包含模制的唇缘59和释放杆58。如先前所描述的那样,模制唇缘59可用于在移除模块56或将模块56插入到模块壳体46内时抓握该模块。所有光学模块48、52和56可具有相应模制唇缘和释

放杆,或者单个释放杆可用于移除所有光学模块。在一些实施例中,光学模块48、52和56可包含用于抓握模块的不同部件。例如,光学模块48、52和56中的每一个光学模块可包含用于在竖直方向或水平方向从模块壳体46移除相应模块的把手。

[0106] 光学模块48、52和56在模块壳体46内的位置可以是固定的,以在任何特定时刻单独地激发在圆盘13内的不同样本。例如,主光学模块48可被定位成比补充光学模块52和56略微更朝向基底臂44,补充光学模块52和56向在主模块的任一侧的位置偏移。此外,光学模块48、52和56可以在水平方向上偏移(如由图4中的箭头所示,其中X为光束外侧与光束内侧偏离的距离),使得由模块产生的激发光束遵循圆盘13的曲率。在该布置中,由光学模块48、52和56产生的光束经过与圆盘13旋转相同的路径,从而激发光并收集来自沿着该路径定位的处理腔室的光。在一些实施例中,光学模块48、52和56能够对准,使得激发光束经过围绕旋转圆盘13的不同路径。在一些实施例中,光学模块48、52和56能够对准,使得激发光束经过围绕旋转圆盘13的不同路径、相同路径或其组合。

[0107] 在该示例中,基底臂44包含电接触板66,电接触板66延伸到模块壳体46内。在模块壳体46内侧,电接触板66可包含用于光学模块48、52和56中的每一个光学模块的电接触件。电接触板66可电联接到控制单元23。在一些实施例中,光学模块48、52和56中的每一个光学模块可具有连接到控制单元23的单独的相关联的电接触板。在一些实施例中,控制单元23的至少一部分和数据采集装置21能够位于图3至图8的装置10外部。在一些实施例中,控制单元23的至少一部分可位于光学模块48、52和56中的一个或多个光学模块内。

[0108] 光纤连接器68将光纤束14的一个腿联接到光学模块56的光输出端口。尽管未图示,光学模块48、52和56中的每一个光学模块包括适于接合安装到模块壳体46上的相应光纤连接器的光输出端口。在光纤连接器68与光纤束14的腿之间的连接可为螺纹螺旋锁、按扣闭合或摩擦配合。

[0109] 条码读取器29产生用于读取圆盘13的条码的激光64。激光64遵循其与圆盘13的外边缘相互作用的直接路径。光64可传播以一次覆盖圆盘13的大面积。在一些实施例中,当圆盘以缓慢速度旋转时,条码读取器29能够读取圆盘13上的条码。在其它实施例中,条码读取器29能够在操作期间周期性地读取条码,以确信新圆盘并未加载于装置10中。在其它实施例中,条码读取器29可检测在圆盘13上的多于一个的条码。

[0110] 在一些实施例中,基底臂44可相对于圆盘13移动,例如在机架系统上,在各个机架位置之间移动。在该情况下,基底臂44可被构造成检测在不同大小的圆盘上的样本或者位于圆盘13内部的样本。例如,通过将基底臂44进一步远离圆盘13的中心移动,可使用包含更多处理腔室或更大处理腔室的更大圆盘。模块壳体46也可具有用于光学模块48、52或56中的每一个光学模块的可配置的位置,使得每个模块可移动到围绕圆盘13的处理腔室的一个或多个圆形路径。在一些实施例中,基底臂44可相对于圆盘13的中心径向向内和径向向外移动,并且机架位置通常可被称作“径向机架位置”或“径向位置”。

[0111] 图5示出了装置10,其中移除了一个模块以露出模块连接器。具体地,模块壳体46在图5中未示出,并且光学模块56被移除以露出光学模块52和48以及用于移除的模块56的连接件。

[0112] 光学模块56的释放杆58(图3)固定地附连到附连柱69,附连柱69安装到基底臂44上。在该示例中,附连柱69延伸到光学模块56内并且联接到释放杆58。在其它实施例中,其

它附连机构可用于将光学模块56固定到基底臂44上,例如螺钉或按扣固定装置。

[0113] 基底臂44在模块壳体46内提供两种不同的操作连接,以用于在插入后接收和接合光学模块56。具体地,基底臂44提供电接触板66,电接触板66包括用于联接到包含于光学模块56内的电接触件(未图示)的电连接件70。电连接件70允许控制单元23与模块56内的电部件通信。例如,模块56可包括电路、硬件、固件或其任何组合。在一个示例中,内部电部件可存储并且向控制单元23输出独特标识信息,例如序列号。作为替代或作为补充,电部件可提供描述包含于可移除的模块56内的光学部件的具体特征的信息。例如,电部件可包括可编程只读存储器(PROM)、闪速存储器或其它内部或可移除的存储介质。其它实施例可包括一组电阻器、电路或嵌入式处理器,该嵌入式处理器用于向控制单元23输出光学模块48、52或56的独特标志。在另一示例中,光学模块56可包括激光源和形成激光阀控制系统的部分的其它部件,例如激光阀控制系统51。

[0114] 电接触板66可被移除并且被与不同可移除的光学模块相关联的另一型式的电接触板替换。该选项可支持装置升级能力。在其它实施例中,连接件70可包含更多或更少的连接引脚。

[0115] 此外,基底臂44和模块壳体46在用于接纳光学模块56的位置设有光通道72。光通道72连接到光纤连接器68(图4),光纤连接器68与光纤束14的腿对接。光通道72插入于光学模块56内的位置。由光学模块56捕获的光可被引导通过光通道72、光纤连接器68和光纤束14到达检测器18。这些连接件之间的装配可较紧,以确保光并不从光路逸出或者进入光路。

[0116] 在一些实施例中,到光学模块56的连接件可布置为不同构造。例如,连接件可位于从另一方向接纳光学模块56的另一位置。在其它实施例中,电连接件可位于光学模块56的一侧上,而光连接件位于模块56的第二表面上。在任何情况下,位于模块壳体46的位置内的电连接件和光连接件适应可移除的光学模块,即在该示例中光学模块56。

[0117] 在图5中所描述的模块56的光连接件和电连接件可用于任何模块,包括光学模块48和52。此外,用于每个光学模块的连接件可不同。因为连接件可被修改以与所希望的可移除的光学模块联接,所以由插入于模块壳体46的特定位置的任何特定光学模块使用的连接件在任何时间可不同。

[0118] 图6示出了示例性的可移除的主光学模块48的内部部件。

[0119] 在图6的示例中,主光学模块48包括释放杆50、枢轴销61和闩锁74。内壳体78分隔模块48的每一侧并且包含连接到带81的电接触衬垫80。光学部件包括LED 82、准直透镜84、激发滤光器86、二向色滤光器88、聚焦透镜90、检测滤光器92和透镜94。光输出端口17联接到光纤束14的腿。用于第二光通道(未图示)的单独的一组光学部件位于内壳体78的另一侧上。此外,主模块48包括连接器96、激光二极管98和聚焦透镜100作为受到控制单元23控制的激光阀控制系统51的部分。

[0120] 释放杆50由枢轴销61附连到光学模块48。枢轴销61允许释放杆50绕销61的轴线旋转。当按压释放杆50时,臂63绕销61的轴线逆时针旋转以提高闩锁74。在提高闩锁74后,光学模块48可处于自由状态以从模块壳体46移除。可存在弹簧或者保持对释放杆50的偏压力以将闩锁74保持在向下位置的其它机构。在一些实施例中,弹簧可被包括于枢轴销61附近以提供将闩锁74保持在向下或闩锁位置的力臂。在其它实施例中,作为上文所描述的杆的替代,可添加或使用其它安装机构。例如,光学模块48可通过一个或更多个螺钉或销附连到

模块壳体46。

[0121] 安装板76可安装到光学模块48内用于附连通信带81和LED 82。带81连接到电接触衬垫80并且提供在衬垫与光学模块48内的电部件之间的连接。接触衬垫80和带81可运送主光学模块48的两侧所需的信息,包括激光阀控制系统51和任何内部存储器或其它存储介质。带81可为柔性的以在光学模块48内弯曲。带81可包含多个电导线以在电部件与控制单元23之间传送信号和/或将电力递送给电部件。在一些实施例中,每个电部件可具有连接该部件与控制单元23的单独电缆。当从壳体移除光学模块48时,技术员可能需要使电缆或柔性电路与模块壳体46断开连接。

[0122] 在一些实施例中,光学模块48可包含用于检测来自圆盘13的光的检测器并且包括用于处理和存储数据的电子器件。电子器件可包含遥测电路,该遥测电路用于将表示检测到的光的数据无线地传输到控制单元23。可由红外光、射频、蓝牙或其它遥测技术来执行无线通信。光学模块48还可包括电池以向电子器件供电,电池可例如由控制单元23再充电。

[0123] LED 82固结到安装板76上并且电联接到带81。LED产生预定波长的激发光49以激发样本22。由第二光通道(未图示)产生激发光43。在光49离开LED 82后,在光进入激发滤光器86之前,由准直透镜84来扩展光。一个波段的光49经过二向色滤光器88并且由聚焦透镜90聚焦在样本上。光49激发样本,并且荧光由聚焦透镜90收集并且由二向色滤光器88递送到检测滤光器92。所得到的波段的光由透镜94收集并且递送给光输出端口17,在光输出端口17处,收集的荧光进入光纤束14的腿以输送到检测器18。这样的荧光可指示相关分析物的存在(例如,由于当前的化验结果),和/或这样的荧光能够指示选定体积的材料的存在,例如通过光学询问腔室的特定位置(例如,径向位置)以查看材料是否存在于腔室中的特定位置或高度。当对腔室进行光学询问时,腔室被询问相关材料的光学性质以判断该材料是否存在于该腔室中。该光学性质可包括多种性质,包括但不限于吸光度、荧光、所发出的电磁信号的反向瑞利散射、反向散射的反射等或者其组合。

[0124] 可通过询问上述光学性质中的任何性质来生成“信号”,并且信号可相对于基线增大和/或减小。举例而言,信号可来自以下模式:

[0125] (i) 反向散射(或反射)-反向散射可来自通过折射率变化检测液体中的弯液面,来自检测在被检测材料中的微粒,来自被询问的圆盘13上的腔室的背侧反射或者其组合。

[0126] (ii) 荧光-通过检测被检测材料的荧光或熄灭背景荧光(例如,如果荧光团位于形成检测腔室底部的表面中或表面上,诸如通过合并到粘合剂、涂层或类似物内)。

[0127] 这两种检测模式,即反向散射和荧光可受到被检测的材料与腔室中的空气和可能的圆盘13中的材料之间的折射率差异的影响。所造成的折射可增强或减弱信号。在一些实施例中,结构化的表面可位于形成相关腔室的底部或顶部的表面上以辅助聚焦光或分散光。例如,具有与被检测的材料相同折射率( $n \sim 1$ )的结构材料可在干燥时将光从检测路径反射出来,并且在湿润时允许直线路径反射,即,与被检测的材料接触。

[0128] 此外,这两种检测模式都可受到被检测的材料和/或圆盘13的部件对信号的吸收度的影响。在一些实施例中,可通过将发色团定位于形成腔室底部的表面中或表面上(例如,合并到粘合剂、涂层或类似物中)来调制信号。作为替代或作为补充,在一些实施例中,可在将材料加载到圆盘13上之前或之后将发色团添加到被检测的材料来调制信号。

[0129] 光49可由圆盘13或者其一部分,例如在圆盘13上的腔室或者定位于圆盘13上的腔

室内的样本22反向散射,而无需激发样本并且造成荧光。例如,电磁信号(例如,光49)可发射到检测腔室内,并且可通过检测来自检测腔室的电磁信号的反向散射反射来获得扫描。这样的反向散射反射可类似于荧光那样来收集和检测。即,反向散射的光可由透镜94收集并且递送到光输出端口17,在该光输出端口17处,收集的反向散射的光进入光纤束14的腿以输送到检测器18。仅举例而言,递送和收集来自圆盘13的反向散射的光可为判断(例如通过光学询问)样本或者选定体积的样本是否存在于圆盘13上的特定腔室中的一种方式。如果校准,反向散射的电磁信号可用于量化在腔室中的材料的量。

[0130] 内壳体78可支承激发选定波长的样本和检测由该样本发射的荧光所包括的所有部件。在内壳体78的另一侧上,可包括光学部件的类似构造以产生不同波长的光并且检测相对应的不同荧光波长。每一侧的分离可排除来自一侧的光污染进入到另一侧的光通道。

[0131] 激光阀控制系统51的部件可部分地容纳于模块48的每一侧之间,激光阀控制系统51的部件包括连接器96、激光二极管98和聚焦透镜100。内壳体78可提供这些部件的物理支承。带81连接到连接器96以将驱动信号和电力传送到激光源。激光二极管98连接到连接器96并且产生用于打开圆盘13上的阀的激光能量55。激光二极管98可将这种近红外(NIR)光递送到聚焦透镜100,以将激光能量55引导到圆盘13上的具体阀。NIR传感器可位于圆盘13下方,以定位需要打开的特定阀。在其它实施例中,这些部件可单独于光学部件容纳。

[0132] 在一些实施例中,激光阀控制系统51的发射透镜98和聚焦透镜100可包含于单通道光学模块内,例如补充光学模块52和56内(图3)。

[0133] 图7示出了可容易地从检测装置10移除或插入于检测装置10中的示例性补充光学模块的内部部件。在图7的示例中,光学模块56包括释放杆58、枢轴销59和闩锁102,类似于主光学模块48。光学模块56还包括连接到带107的电接触衬垫106。带107也可连接到安装板104。类似于主光学模块48,光学部件包括LED 108、准直透镜110、激发滤光器112、二向色滤光器114、聚焦透镜116、检测滤光器118和透镜120。光输出端口19联接到光纤束14的腿。释放杆58和闩锁102可与在图6中示出并且在上文中描述的光学模块48的释放杆和闩锁基本上相同地操作。

[0134] 安装板104可安装到光学模块56内用于附连通信带107和LED 108。带107连接到电接触衬垫106并且提供在衬垫与光学模块56内的电部件之间的连接。接触衬垫106和带107可运送操作光学部件所需的信息。带107可为柔性的以在光学模块56内弯曲。带107可包含多个电导线以在部件与控制单元23之间传送信号和/或将电力递送给电部件。在一些实施例中,每个电部件可具有连接该部件与控制单元23的单独电缆。当从壳体移除光学模块56时,技术员可能需要使电缆或柔性电路与模块壳体46断开连接。

[0135] 类似于在上文中描述并且在图6中示出的光学模块48,在一些实施例中,光学模块56可包含用于检测来自圆盘13的光的检测器并且包括用于处理和存储数据的电子器件。电子器件可包含遥测电路,以使用上文所描述的无线通信模式或技术中的任一个将表示检测到的光的数据无线传输到控制单元23。光学模块56还可包括电池以向电子器件供电,电池可例如由控制单元23再充电。

[0136] LED 108固结到安装板104上并且电联接到带107。LED 108产生预定波长的激发光101以激发样本22。在光101离开LED 108后,在光进入激发滤光器112之前,由准直透镜110来扩展光。一个波段的光101经过二向色滤光器114并且由聚焦透镜116聚焦在样本上。光

101激发样本,并且荧光由聚焦透镜116收集并且由二向色滤光器114递送到检测滤光器118。所得到的波段的光由透镜120收集并且递送给光输出端口19,在光输出端口19处,收集的荧光进入光纤束14的腿以输送到检测器18。

[0137] 类似于光学模块48,光学模块56(和/或光学模块52)也可(或作为光学模块48的替代)用于递送和检测来自圆盘13的反向散射光或者其一部分,诸如来自圆盘13上的腔室或者定位于圆盘上的腔室内的样本22,而无需激发样本并且造成荧光。这样的反向散射光可类似于荧光那样来收集和检测。即,反向散射的光可由透镜120收集并且递送到光输出端口19,在光输出端口19处,所收集的反向散射的光进入光纤束14的腿以输送到检测器18。如同光学模块48,荧光和/或反向散射的光可为用于判断在圆盘13的特定腔室中是否存在特定体积的材料的手段。

[0138] 补充光学模块56也可包含激光阀控制系统51的部件。激光阀控制系统51可为用于装置10内的唯一系统或者多个激光阀控制系统之一。用于该系统的部件可类似于在图6的光学模块48中所描述的部件。

[0139] 补充光学模块56的部件可类似于用于发射和检测一个波段的光的任何补充光学模块或者任何光学模块。在一些实施例中,这些部件的配置可更改以适应不同的实验应用。例如,任何光学模块可被修改为从不同方向插入并且相对于圆盘13放置于该装置内的不同位置。在任何情况下,光学模块是可移除的以提供装置10的修改灵活性。

[0140] 图8为在装置壳体内的可移除的一组光学模块48、52和56的示例的侧视图的图示,其中激光阀控制系统位于圆盘上的槽上。图8的示例类似于图4。但是,激光阀控制系统51定位成通过在圆盘13中的槽75对准来自能源即激光二极管的激光71。当光通过槽75时,传感器73检测激光71。

[0141] 机架60可用于在水平方向(如箭头所示并且由图8中的“X”表示)上相对于圆盘13的中心移动模块壳体46和所包含的光学模块48、52和56。换言之,模块壳体46和所包含的光学模块48、52和56能相对于圆盘13的中心在径向上移动。也可采用机架60的其它移动方向,例如在二维平面中、三维空间中移动等。激光71可由激光器以减弱的电流发射以产生低功率辐射(例如,近红外(NIR)光),从而定位在圆盘13中的槽75。在某些情况下,机架60可在水平方向上平移模块壳体46,而激光阀控制系统51输出激光71以便定位槽75。

[0142] 传感器73可在激光行进通过槽75之后检测激光71,使传感器73向控制单元23输出表示感测到的低功率激光71的电信号。在从传感器73接收到电信号时,控制单元23将感测到的圆盘位置映射到旋转平台25的已知位置,并且相对于旋转平台25的已知位置构建识别圆盘13的每个阀位置的位置映射。控制单元23随后可使用所构建的位置映射来移动激光器,旋转圆盘,或进行这两种操作,以便将圆盘13的所希望的阀作为目标。在其它实施例中,传感器73可位于圆盘13的与激光阀控制系统51相同的一侧部上,以检测来自圆盘13的一个或更多个反射部分的激光71。

[0143] 在将激光阀控制系统51定位于选定阀上时,控制单元23指导激光阀控制系统递送高功率能量的短脉冲(例如,以1瓦(W)1秒)以打开选定阀。阀可由聚合物或者吸收发射的电磁能,即激光71的类似材料构成,造成聚合物破裂,从而在内保持腔室与外处理腔室之间打开通道。可使用其它能源(例如,射频能源),并且可选择吸收所产生的能量并且破裂(即,打开)的材料。在阀打开后,圆盘13的旋转将相应内保持腔室的内含物引导至相应外处理腔

室。

[0144] 在一些实施例中,激光阀控制系统51和槽传感器触发器27可通信以有效定位圆盘13。例如,槽传感器触发器27可通常通过感测槽75的存在来定位圆盘13的径向位置。激光阀控制系统51可具体地为了圆盘13的更准确的径向和角位置检测槽75的边缘中的每一个边缘。由于槽75的边缘为小于槽75本身的更小特点,所以激光阀控制系统51可提供比槽传感器触发器27更高空间分辨率的检测系统。

[0145] 替代地,槽传感器触发器27能够提供更高的时间分辨率,因为可以以高旋转速度来检测槽75的位置。高旋转速度的激光阀控制系统51可能检测不到槽75的边缘。

[0146] 另外,一些实施例可能不包括水平(或径向)移动部件以对准光路与圆盘13上的结构的机架60。例如,激光阀控制系统51和光学模块48、52和56可固定于离圆盘13的中心适当径向距离处。作为另一示例,激光阀控制系统51和/或光学模块48、52和56可在控制单元23的指导下枢转以使激光瞄准圆盘13的不同径向位置。

[0147] 图9为多重荧光检测装置10的功能框图。特别地,图9指示了在装置部件(以实线箭头示出)与穿过部件的总体光路(以虚线箭头示出)之间的电连接。在图9的示例中,装置10包括至少一个处理器122或其它控制逻辑、存储器124、圆盘马达126、光源30、激发滤光器34、透镜38、检测滤光器40、集光透镜42、检测器18、槽传感器触发器27、通信接口130、加热元件134、激光器136和电源132。如图9所示,透镜38和集光透镜42无需电连接到另一部件。另外,光源30、滤光器34和40、透镜38和集光透镜42表示一个光学模块16。尽管在图9中未图示,但是装置10可包含额外的光学模块16,如先前所描述。在那种情况下,每个额外光学模块可包括基本上类似于图9所示布置的部件。

[0148] 光遵循穿过图9中的若干部件的特定路径。在光源30发射光之后,光进入激发滤光器34并且作为离散波长的光离开。光然后通过透镜38,在透镜38处,光离开检测装置10并且激发在处理腔室(未图示)内的样本22。样本22通过发出不同波长的荧光或者反向散射光进行回应,在此时,此光进入透镜38并且由检测滤光器40滤光。滤光器40移除来自样本22的在所希望的荧光或者反向散射的光之外的波长的背景光。其余光被发送通过集光透镜42并且在由检测器18检测之前进入光纤束14的腿。检测器18随后放大了所接收到的光信号。

[0149] 处理器122、存储器124和通信接口130可为控制单元23的部分,并且如上文所提到的那样,控制单元23的一个或更多个部件可位于光学模块16内。处理器122控制圆盘马达126以使圆盘13根据需要旋转或自旋,以收集光学(例如,荧光)信息或者移动流体通过圆盘13。处理器122可使用从槽传感器触发器27接收的圆盘位置信息来在旋转期间识别在圆盘13上的腔室位置,并且使得从圆盘接收的光学数据的采集同步。如果在圆盘13的特定腔室中在需要时并未检测到选定体积的材料,处理器122也可暂停、取消和/或输出错误代码、警示或通知。

[0150] 处理器122也可控制在光学模块16内的光源30何时开启和关闭。在一些实施例中,处理器122控制激发滤光器34和检测滤光器40。取决于被照射的样本,处理器122可改变滤光器以允许不同波长的激发光到达样本或者不同波长的荧光到达集光透镜42。在一些实施例中,一个或两个滤光器可针对特定光学模块16的光源30优化并且不可由处理器122改变。

[0151] 集光透镜42联接到纤维束14的一个腿,纤维束14提供光从集光透镜到检测器18的光路。处理器122可控制检测器18的操作。虽然检测器18可恒定地检测所有光,但是一些实

施例可利用其它采集模式。处理器122可确定检测器18何时收集数据,并且可编程地设置检测器18的其它配置参数。在一个实施例中,检测器18为光电倍增管,其从集光透镜42提供的光捕获荧光信息。响应地,检测器18产生表示所接收的光的输出信号128(例如,模拟输出信号)。尽管在图9中未示出,但是检测器18可同时从装置10的其它光学模块16接收光。在此情况下,输出信号128电气地表示由检测器18从各个光学模块16接收的光输入的组合,并且也可包括与在圆盘13上的特定腔室中选定体积的材料的存在有关的信息。

[0152] 处理器122也可控制来自装置10的数据流。数据,诸如来自检测器18的取样的荧光或检测到的反向散射光(例如,相对于圆盘13上的特定腔室的特定位置(例如,机架位置)用于判断选定体积的材料是否存在于(多个)特定腔室中)、自来检测器18的取样的荧光(例如,用于确定特定化验的结果)、来自加热元件134和相关传感器的样本的温度和圆盘旋转信息可存储到存储器124内用于分析。处理器122可包括下列中的任一个或更多个:微处理器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)或其它数字逻辑电路。此外,处理器122可为存储于计算机可读介质诸如存储器124上的固件、软件或其组合提供操作环境。

[0153] 存储器124可包括一个或更多个存储器以存储多种信息。例如,一个存储器可包含具体配置参数、可执行的指令,并且一个存储器可包含收集的数据。因此,处理器122可使用存储于存储器124中的数据来控制装置操作和校准。存储器124可包括下列中的任一个或更多个:随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、电可擦除的可编程的ROM(EEPROM)、闪存存储器等。

[0154] 处理器122可额外地控制加热元件134。基于包含于存储器124内的指令,加热元件134可被选择性地驱动以根据所希望的加热分布来控制一个或更多个腔室的温度。一般而言,在圆盘自旋时,加热元件加热圆盘13的一个径向段。加热元件134可包括卤素灯泡和反射器以将加热能量聚焦在圆盘13的特定区域上,或者更具体而言,聚焦在旋转平台25上或者其特定区域上,使得热然后可从平台25传导至圆盘13的特定区域。在一些实施例中,加热元件134可循序加热一个或更多个腔室。这样的实施例在加热平台25和/或圆盘13的一部分时需要圆盘13是固定的。在任何实施例中,加热元件134能够根据需要极快地开启和关闭。

[0155] 激光器136用于控制阀开口,阀开口允许保持腔室的内含物流到圆盘13上的另一腔室,例如处理或检测腔室。处理器122和支持硬件驱动激光器136以选择性地打开包含于圆盘13内的特定阀。

[0156] 处理器122可与定位于圆盘13下方或者相对于圆盘13定位于其它地方的激光传感器(诸如图8的传感器73)互动,用于确定激光器相对于所希望的阀的位置。处理器122然后可与圆盘马达126互动以将旋转平台25和因此圆盘13旋转就位。当就位时,处理器122输出信号以指导激光器136产生以该阀为目标的能量突发。在某些情况下,突发可持续大约0.5秒,而其它实施例可包括更短持续时间或更长持续时间的打开时间。激光能量和脉冲持续时间可由处理器122通过与激光器136通信来控制。

[0157] 处理器122利用通信接口130来与数据采集系统21通信。通信接口130可包括转移数据的单种方法或方法组合。为了具有高数据转移速率的硬线连通性,某些方法可包括通用串行总线(USB)端口或IEEE1394端口。在一些实施例中,存储装置可直接附连到这些端口之一用于数据存储或后处理。数据可由处理器122预处理并且准备用于查看,或者在能够开

始分析之前,可能需要完全处理原数据。

[0158] 与检测装置10的通信也可由射频(RF)通信或局域网(LAN)连接来实现。此外,可通过直接连接或者通过可支持有线或无线通信的网络接入点,诸如集线器或路由器来实现连通性。例如,检测装置10可传输关于特定RF频率的数据以由目标数据采集装置21接收。数据采集装置21可为通用计算机、笔记本计算机、手持计算装置或专用装置。另外,多个数据采集装置可同时接收数据。在其它实施例中,数据采集装置21可与检测装置10包括在一起作为一个集成检测和采集系统。

[0159] 此外,检测装置10能够通过网络例如互联网从远程装置下载更新的软件、固件和校准数据。通信接口130也能够允许处理器122监视库存或者报告任何故障或错误。如果出现操作问题,处理器122能够输出错误信息以通过提供操作数据来辅助遇到困难的使用者解决问题。例如,处理器122可提供信息来帮助使用者诊断出现故障的加热元件、同步问题或者圆盘13中的各个计量和/或阀调结构中的故障(例如,通过从检测器18接收指示在圆盘13的一个或更多个腔室中不存在选定体积的材料的信息)。

[0160] 电源132向装置10部件递送操作功率。电源132可利用来自标准115伏电插座的电力或者包括电池和发电电路以产生操作功率。在一些实施例中,电池可被再充电以允许延长操作。例如,装置10可为便携式的以在紧急情况下例如在灾区检测生物样本。可通过115伏电插座来实现再充电。在其它实施例中,可使用传统电池。

[0161] 图10为联接到光纤束14的四个光纤的单个检测器18的功能框图。在该实施例中,检测器18为光电倍增管。光纤束14的每个腿,即光纤14A、光纤14B、光纤14C和光纤14D联接到检测器18的光输入接口138。以该方式,由光纤14中的任一个光纤运送的光被提供给检测器18的单个光输入接口138。光输入接口138向电子倍增器140提供集合光。阳极142收集电子并且产生相对应的模拟信号作为输出信号。

[0162] 换言之,如图所示,光纤14装配于检测器18的输入光学孔口内。因此,检测器18可用于同时检测来自光纤束14的每个腿的光。光输入接口138向电子倍增器140提供光。对于光电倍增管,来自光纤的光子首先撞击光电发射阴极,而光电发射阴极释放光电子。光电子然后通过撞击一系列倍增电极而级联,更多的光电子在与每个倍增电极接触时射出。所得到的电子组显著地倍增原来由光纤14传输的小光信号。增加量的电子最终由阳极142收集。来自阳极142的该电流作为模拟输出信号由流向电压放大器144的电流转移,模拟输出信号表示由多个光学模块16提供的来自样本的光学荧光信号。

[0163] 在一些实施例中,控制电路23可包括模拟至数字(A/D)转换器146,模拟至数字(A/D)转换器146将模拟信号转换为取样的数字数据流,即,数字信号。处理器122接收数字信号并且在存储器124中存储用于传送到数据采集装置21的取样数据,如上文所描述的那样。在一些实施例中,A/D转换器146可包含于检测器18内,作为形成控制单元23的一部分的替代。

[0164] 以该方式,单个检测器18可用于收集来自光纤束14的所有光并且产生表示所述光的信号。在信号由放大器144放大并且转换为数字信号后,其可数字地分成与由每个单独的光学模块16收集的光对应的数据。整个(即,集合)信号可以通过频率范围被分成表示每种荧光的每个检测的信号。这些频率可由数据采集装置21采用的数字滤波器或者在装置10内的数字滤波器分开。

[0165] 在其它实施例中,放大的信号可使用模拟滤波器通过频率而分离,并且在A/D转换

器146之前被发送给单独通道。每个通道然后可被单独地数字化并且被发送给数据采集装置。在任一情况下,单个检测器能够从每个光学模块16捕获所有荧光信息,或其它光信号或信息。数据采集装置21然后可绘制曲线,并且实时分析从圆盘13的每个阱采集的信号,而无需多个检测器。

[0166] 在一些实施例中,检测器18可能并非光电倍增管。一般而言,检测器18可为能够从光学递送机构,即光纤束14的多个腿捕获光并且产生捕获的光的可传输的表示的任何类型的模拟或数字检测装置。

[0167] 图11为示出多重荧光检测装置10的操作的流程图。最初,在步骤148,使用者规定数据采集装置21的程序参数,或者经由与控制单元23的接口进行。例如,这些参数可包括用于旋转圆盘13的速度和时段,限定反应的温度分布,和圆盘13上的样本位置。

[0168] 之后,在步骤150,使用者能将圆盘13加载到检测装置10中。在固定装置10时,使用者能够开始程序(152),使得控制单元23使圆盘以规定速率开始自旋(154)。在圆盘开始自旋后,可发生两个同时的处理。

[0169] 首先,在步骤156,检测装置10能够开始检测来自一个或更多个样本内的一个或更多个反应产生的激发光的荧光或其它光信号或信息。检测器18放大来自每个样本的光学(例如,荧光)信号,这些信号被同步到每个相应样本和发射荧光的时间(158)。在该处理中,处理器122将捕获的数据保存到存储器124并且可将数据实时传送到数据采集装置21,以监视运行的进程和其它处理(160)。替代地,处理器122可在装置10内保存数据直到程序完成。处理器122继续检测样本的荧光并且保存数据直到完成了程序(162)。在完成了运行后,控制单元23停止圆盘的自旋(164)。

[0170] 在该处理中,控制单元23能够监视圆盘温度(166)并且调节圆盘或每个样本的温度以达到该时间的目标温度(168)。控制单元23能够继续监视并且控制温度直到程序完成(170)。一旦运行完成,控制单元23就将样本的温度保持在目标存储温度,通常4摄氏度(172)。

[0171] 装置10的操作可不同于图11的示例。例如,圆盘每分钟的转数可在整个程序中修改,可监视在圆盘13上的各个腔室以判断是否存在选定体积的材料,和/或激光器136可用于打开在圆盘上的腔室之间的阀以允许多个反应和/或材料移动。这些步骤可以取决于使用者限定的程序在操作内以任何次序发生。

[0172] 图12是示出检测装置10的激光阀控制系统51的示例性操作的流程图。出于示例性目的,图12将参考圆盘13和装置10,具体地参考图8,展开描述。

[0173] 最初,控制单元23将激光阀控制系统51置于低功率模式(也被称作“目标模式”),其利用减弱的电流(149)。之后,控制单元23起始圆盘13A的旋转(151)。传感器73(例如,NIR传感器)在圆盘13旋转时在检测到槽75的边缘时向控制单元23输出触发信号,允许控制单元23将圆盘13的方位和圆盘13上阀的位置准确地映射为装置10的旋转平台25的已知位置(153)。

[0174] 使用映射,控制单元23接合机架60以将激光阀控制系统51移动到相对于圆盘13的中心或旋转轴线的阀的已知位置(即,定位于图8的左边)。控制单元23然后将圆盘13旋转到待打开的第一选定阀(157)。之后,控制单元23将激光阀控制系统51放置于高功率模式,并且指导系统产生高能激光71的脉冲以打开阀(159)。如果需要打开额外的阀(161),控制单

元23旋转圆盘13到下一阀(157)并且打开该阀(159)。继续该处理直到打开了所有希望打开的阀。然后,控制单元23使圆盘13自旋以移动流体,例如从位于更靠近圆盘13的旋转轴线的腔室(有时被称作“输入腔室”或“保持腔室”),通过打开的阀到位于离旋转轴线更远的腔室中(有时被称作“处理腔室”或“检测腔室”),诸如朝向圆盘13的外周(163)。在其它实施例中,控制单元23可使圆盘13持续地自旋,同时指导激光阀控制系统51打开阀。

[0175] 最后,控制单元23可接合机架60,以移动光学模块48、52和/或56到处理腔室上的径向位置,并且开始检测来自处理腔室中的材料和/或反应的荧光或其它光信号(165)。在一些实施例中,保持腔室的内含物可用于降低处理腔室中产品的活性或者稳定处理腔室中的产品。在这样的情况下,检测装置10可或可不需要监视新样本或反应。

[0176] 图13A示出了圆盘中的槽75的示例图。在图13A、图13B和图13C中,圆盘13将用作装置10中的示例性圆盘。槽75包括外边缘210、内边缘214、前边缘212和后边缘216。激光阀控制系统51检测每个边缘以提供圆盘13位置的准确映射。距离D为从槽75的外边缘径向位置减去内边缘径向位置。每个边缘210、212、214和216形成在圆盘13的材料与圆盘中的被描述为槽75的空隙之间的可检测的边界。在一些实施例中,槽75可具有任何形状或大小。

[0177] 图13B示出检测圆盘中的槽的内边缘和外边缘的示例性方法的时序图。控制单元23移动激光阀控制系统51远离圆盘13。圆盘13自旋,同时机架60朝向圆盘13的中心或者旋转轴线移动激光阀控制系统51。

[0178] 仅当槽75允许激光71通过圆盘13时,传感器73检测到激光71(图8)。当机架60向内前移时检测到槽75的外边缘210时,来自传感器73的信号218变化到尖峰(spike)220。随着槽75间歇地使激光71通过,信号218继续调制。尖峰222指示控制单元23标记为槽75的内边缘214的最后信号变化。记录槽75的外边缘210和内边缘214的机架位置。控制单元23现在具有圆盘13位置的映射的径向分量。控制单元23将激光阀控制系统51移动到内边缘径向位置与外边缘径向位置之间中途的径向位置。该位置将为内边缘214的径向位置加上距离D的一半。将激光阀控制系统51定位到槽75的这个位置允许系统检测槽75的角位置,而不检测槽75的拐角的圆度,例如,在内边缘214与后边缘216之间的拐角,从而造成槽75的边缘的角位置误差。在一些实施例中,可不需要旋转圆盘13来使激光阀控制系统51检测槽75的内边缘和外边缘。

[0179] 图13C示出了用于确定激光阀控制系统51的原位置的示例性方法的时序图。将信号224递送给控制单元23,控制单元23指示激光71的存在。激光阀控制系统51定位圆盘13上的槽75的前边缘212与后边缘216。

[0180] 在圆盘13固定时,信号224是恒定的。在圆盘13缓慢顺时针旋转后,尖峰226指示槽75的前边缘212的角位置。激光71由传感器73检测到直到后边缘216被检测为尖峰228。控制单元23然后使圆盘13停止并且逆时针缓慢地旋转圆盘13直到尖峰230再次指示后边缘216的出现。控制单元23存储该角位置作为原始角位置。激光阀控制系统51现使用来自图13B径向位置和来自图13C的角位置来定位阀或圆盘13上的其它结构。在其它实施例中,激光阀控制系统51可仅检测前边缘212或后边缘216以有效定位圆盘13。

[0181] 在一些实施例中,驱动系统(例如,包括马达)和/或旋转平台25可以以两种不同模式操作,速度模式和位置模式。当驱动系统处于速度模式时,径向原位置或机架位置可在恒定速度下确定(例如,以150rpm)。在确定了机架原位置后,马达可缓慢停止并且切换到位置

模式,在位置模式,能够从一个标记(即,位置)缓慢地扫到下一位置,寻找机架的原位置。在速度模式与位置模式之间的差异可为由驱动系统使用的比例积分微分(PID)常数。位置模式可允许在任何位置进行严格控制,其例如可用于阀调。速度模式可用于需要稳定速度时,例如在荧光数据采集期间。

[0182] 在一些实施例中,圆盘13可在相反方向上旋转。在其它实施例中,来自图13B和图13C的示例性信号可逆变并且处于使信号强度与时间相关的任意比例。在其它实施例中,激光阀控制系统51可在检测到圆盘13的径向位置之前首先检测到圆盘13的角位置。所描述的定位方法的次序可改变以适应特定应用、圆盘或技术员的喜好。

[0183] 图14为示出确定激光阀控制系统的原位置的示例的流程图。控制单元23可始于使圆盘13自旋(228)。从圆盘13外侧,机架60可使激光阀控制系统51朝向圆盘13的中心移动(230)。激光阀控制系统51可定位圆盘13中的槽75的外边缘210,并且保存该外径向位置(232)。在机架60继续移动时,当激光71不再由传感器73检测到时激光阀控制系统51可定位槽75的内边缘214,并且保存该内径向位置(234)。控制单元23可存储两个径向位置并且停止圆盘13的旋转(236)。

[0184] 控制单元23然后可将激光阀控制系统51直接移动到在内径向位置与外径向位置之间的中部的径向位置(238)。控制单元23可缓慢旋转圆盘13来移动槽的前边缘212和后边缘216经过激光阀控制系统51(240)。在检测到后边缘216之后,控制单元可在相反方向上缓慢旋转圆盘13(212)。当再次检测到槽75的后边缘216之后,控制单元23能够将后边缘的位置(244)保存为零角位置或原始角位置。控制单元23现具有槽75的径向和角位置,并且能存储这条信息作为圆盘13的原位置(246)。

[0185] 在某些情况下,槽传感器触发器27可与激光阀控制系统51一起工作以准确地映射圆盘13的位置。例如,槽传感器触发器27可提供高分辨率时间位置信息,而激光控制系统51提供高分辨率空间位置信息。由于两种系统使用圆盘13相同的结构,所以合作定位可提供更准确的定位信息。

[0186] 图15为示出从圆盘13检测光和取样数据的示例性方法的流程图。最初,使用者规定哪些光学模块48、52、56将检测来自圆盘13的荧光,并且控制单元23接通模块的LED(249)。在LED被温热到稳态后,控制单元23使圆盘13自旋,例如以大约1470转/分钟的速率(251),直到由槽传感器27检测到圆盘的槽75。控制单元23可开始一个完整旋转的荧光的数据采集。在该旋转期间,模块收集从圆盘13的处理(或“检测”)腔室发出的荧光,并且控制单元23将来自每个处理腔室的所希望的数目的样本(例如,16)置于与每个处理腔室相关联的存储器BIN中(255)。控制单元23可检测槽75的第二次经过以确保以正确的马达速度采集数据,并且控制单元22能够将时间相依性数据置于存储器中。

[0187] 如果圆盘13需要使另一旋转自旋(257),则控制单元23执行圆盘13的另一绕转(251)。如果已经取样所希望转数,则该模块已经利用LED完成了检测。例如,如果取样16转,并且每转从每个处理腔室采集16个取样,则每个处理腔室被取样总共256次。在已经完成了所希望转数后,控制单元23能关掉LED(259)。如果另一模块需要继续检测(261),则控制单元23能够开启下一模块LED(249)。如果不需要其它模块来收集数据,则控制单元23可中止从圆盘13收集数据。数据采集装置21可整合每个模块的单独的扫描,并且为每个阱和模块计算直方图数值,其可被记录为数据文件。

[0188] 在一些实施例中,每个处理腔室可比16个样本和16转更多次或更少次取样。控制单元23可以使圆盘13以更快的速率自旋以提供更快的结果,或者使圆盘13以更缓慢的速率自旋以采集更多的样本。

[0189] 图15所示的处理可用于检测相关分析物的存在或不存在(例如,使用荧光检测),并且也可例如使用荧光检测和/或反向散射光用于收集关于选定体积的材料是否存在于圆盘13上的特定腔室中的信息,如上所述。在圆盘13自旋时,存在于圆盘13中的腔室中的材料将被迫抵靠腔室的径向最外部的边缘。因此,机架60可将一个或多个光学模块从径向外部位置转位到径向内部位置,例如开始经过腔室的径向最外部边缘,并且沿着半径朝向圆盘13的中心移动。由于在圆盘13旋转时,材料将被迫抵靠腔室的最外部边缘,所以如果在腔室中的材料的体积小于腔室的内部体积,那么在腔室的径向最内边缘与腔室的径向最外边缘之间的位置(例如,径向位置)将存在材料的弯液面层或流体的液位。能够通过荧光改变或者通过反射的反向散射的电磁能的折射来检测这样的流体的液位。

[0190] 根据图15的处理,在圆盘13自旋时,机架60可沿着该半径在径向方向上(例如,向内)移动光学模块,收集在多个机架位置(例如,在多个径向位置)处的数据。然后可分析这样的流体的液位或弯液面的这样的数据。例如,当已知在相关的(多个)腔室中并不存在材料时,对于圆盘13上的每个相关的腔室可运行背景扫描,并且在假定材料或选定体积的材料存在于(多个)腔室中后,可对于(多个)腔室运行另一扫描。然后可比较两次扫描以确定检测流体的液位(例如,弯液面层)的径向位置。作为替代或作为补充,机架(例如,径向)位置可推算(例如,基于先前校准)出体积。

[0191] 作为替代或作为补充,特定机架位置可用作阈值,使得如果检测到流体的液位的机架位置小于阈值数,则数据采集装置21可输出不存在足够量的材料用于化验的结果(例如,无效化验、错误代码、化验故障或中断等),但如果检测到流体的液位的机架位置大于或等于阈值数,则能够确认存在所希望体积的材料。

[0192] 样本处理装置

[0193] 在图16至图22中示出了本公开的一个示例性样本处理装置或圆盘300。样本处理装置300的额外细节和特点可见于在2011年5月18日提交的美国设计专利申请No. 29/392, 223中,其以全文引用的方式结合到本文中。

[0194] 样本处理装置300以举例说明的方式仅示出为圆形。样本处理装置300可包括中心301,并且样本处理装置300可绕穿过样本处理装置300的中心301延伸的旋转轴线A-A旋转。

[0195] 样本处理装置300可为多层复合结构,其由基板或主体302、联接到基板302的顶表面306的一个或多个第一层304以及联接到基板302的底表面309的一个或多个第二层308形成。如图22所示,基板302包括台阶状构造,其中,三个台阶或阶层313存在于顶表面306中。因此,被设计成在样本处理装置300的每个台阶313中保持一定体积的材料(例如,样本)的流体结构(例如,腔室)可至少部分地由基板302、第一层304和第二层308限定。此外,由于包括三个台阶313的台阶状构造,样本处理装置300可包括三个第一层304,样本处理装置300的每个台阶313一个第一层304。这种流体结构的布置和台阶状构造仅以举例说明的方式示出,并且本公开预期并不限于这样的设计。

[0196] 基板302能够由多种材料形成,包括但不限于聚合物、玻璃、硅、石英、陶瓷或其组合。在基板302为聚合物的实施例中,基板302可由相对简易的方法形成,例如模制。尽管基

板302被描绘为同质、单件式整体主体,其可替代地被提供为非同质的主体,例如由相同或不同材料层形成。对于基板302将与样本材料直接接触的那些样本处理装置300,基板302可由不与样本材料起反应的一种或更多种材料形成。可用于许多不同生物分析应用中的物质的某些合适聚合材料的示例包括但不限于聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚丙烯(例如,等规聚丙烯)、聚乙烯、聚酯等或其组合。这些聚合物通常表现出可用于限定流体结构的疏水性表面,如下文所描述。聚丙烯通常比其它聚合材料中的某些聚合材料诸如聚碳酸酯或PMMA疏水性更强;但是所有列出的聚合材料通常比二氧化硅基微机电系统(MEMS)装置的疏水性更强。

[0197] 如图17和图19所示,样本处理装置300可包括穿过基板302形成的槽375或其它结构(例如,反射性凸舌等),用于例如相对于电磁能源、光学模块等归位或定位样本处理装置300,如在上文中关于图12至图14所描述的。

[0198] 样本处理装置300包括多个处理或检测腔室350,其中的每一个限定用于包含样本和与样本一起进行热处理(例如,循环)的任何其它材料的体积。如用于本公开的“热处理”(和其变型)表示控制(例如,维持,升高或降低)样本材料的温度以获得所希望的反应。作为热处理的一种形式,“热循环”(和其变型)意味着在两个或更多个温度设置点之间循序改变样本材料的温度以获得所希望的反应。热循环可涉及,例如在下温度与上温度之间循环,在下温度、上温度与至少一个中温度之间循环等。

[0199] 图示的装置300包括八个检测腔室350,每个通路303一个,但应了解结合根据本公开制造的装置提供的检测腔室350的精确数目可根据需要多于或少于八个。

[0200] 在图示装置300中的检测腔室350呈腔室形式,但在本公开的装置中的检测腔室可设置为毛细管、通路、通道、凹槽或任何其它适当地限定的体积的形式。

[0201] 在一些实施例中,样本处理装置300的基板302、第一层304和第二层308可以以充分的强度附连或结合在一起,以例如在位于检测腔室350中的成分在热处理期间迅速被加热时,抵抗可能在检测腔室350内形成的膨胀力。如果装置300用于热循环处理,例如PCR扩增,则部件之间的结合的牢固性可能特别重要。在这样的热循环中涉及的重复加热和冷却可造成对于样本处理装置300的侧部之间的结合的更严格的要求。由部件之间的更牢固的结合解决的另一可能问题是用于制造部件的不同材料的热膨胀系数之间的任何差异。

[0202] 第一层304可由透明、不透明或半透明膜或箔形成,诸如涂有粘合剂的聚酯、聚丙烯或金属箔,或者其组合,使得样本处理装置300的下层结构是可见的。第二层308可为透明的或不透明的,但通常由导热金属(例如,金属箔)或其它合适导热材料形成,以通过从样本处理装置300物理地联接的(和/或被推压以接触的)压板和/或热结构(例如,联接到或者形成旋转平台25的一部分)向样本处理装置300和特别地在需要时检测腔室350传导来传递热或冷。

[0203] 第一层304和第二层308可与任何所希望的钝化层、粘合剂层、其它合适层或其组合组合使用,如在美国专利No. 6,734,401和美国专利申请公告No. 2008/0314895和No. 2008-0152546中所描述的。此外,第一层304和第二层308可使用任何所希望的技术或技术的组合联接到基板302,包括但不限于粘合剂、焊接(化学、热和/或声波)等,如在美国专利No. 6,734,401和美国专利申请公告No. 2008/0314895和2008/0152546中所描述的。

[0204] 仅举例而言,样本处理装置300被图示为包括八个不同的通路、楔状物、部分或段

303,每个通路303与其它通路303流体隔离,使得八个不同的样本在相同的时间或不同的时间(例如,循序)在样本处理装置300上被处理。为了抑制在通路303之间的交叉污染,在使用之前和在使用期间,例如,在将原样本加载到样本处理装置300的给定通路303中之后,每个通路可与周围流体隔离。例如,如图16所示,在一些实施例中,样本处理装置300可包括预使用层305(例如,膜、箔或包括压敏粘合剂的类似物)作为可在使用之前粘附到样本处理装置300的顶表面306的至少一部分的最内部的第一层304,并且其可在使用该特定通路之前从给定通路303选择性地移除(例如,通过剥离)。

[0205] 如图16所示,在一些实施例中,预使用层305可包括折叠、穿孔或刻划线312,以便于根据需要在选择性地暴露样本处理装置300的一个或多个通路303时移除预使用层305的仅一部分。此外,在一些实施例中,如图16所示,预使用层305可包括一个或多个凸舌(例如,每个通路303一个凸舌),以便于抓握预使用层305的边缘进行移除。在一些实施例中,样本处理装置300和/或预使用层305可与通路303中的每一个通路相邻编号以使通路303彼此清楚地区分。如在图16中以举例说明的方式示出,预使用层305已经从样本处理装置300的通路编号1-3移除,但不从通路编号4-8移除。在预使用层305已经从样本处理装置300移除的情况下,显露了被标注为“SAMPLE(样本)”的第一输入孔口或端口310和用于试剂的被标注为“R”的第二输入孔口或端口360。

[0206] 此外,为了进一步抑制在通路303之间,在通路303的试剂材料处置部分与通路303的样本材料处置部分之间和/或在周围环境与样本处理装置300的内部之间的交叉污染,第一输入孔口310和第二输入孔口360中的一个或两个被诸如图16所示的塞子307塞住或阻塞。多种材料、形状和构造可用于塞住输入孔口310和360,并且塞子307仅以举例说明的方式被示出为组合式塞子,组合式塞子可以以一个手指按压而插入到第一输入孔口310与第二输入孔口360内。替代地,在一些实施例中,预使用层305也可用作密封件或覆盖层,并且可在样本和/或试剂已经加载到该通路303中后再施加到特定通路303的顶表面306上,以重新密封隔离通路303与周围环境。在这样的实施例中,预使用层305的每段的凸舌可在层305已经重新施加到相对应的通路303的顶表面306上之后从层305的其余部分移除(例如,沿着穿孔撕开)。移除凸舌可抑制可能在凸舌与任意处理步骤诸如阀调、圆盘自旋等之间出现的任何干扰。此外,在这样的实施例中,预使用层305可被剥离到仅足以暴露第一输入孔口310和第二输入孔口360,并且然后铺回到顶表面306上,使得预使用层305从不完全从顶表面306移除。例如,在一些实施例中,在预使用层305的相邻段之间的穿孔或刻痕线312可止于通孔处,通孔可充当撕裂止挡件。这样的通孔可定位于预使用层305的最外边缘的径向外侧,使得预使用层305的每段的最内部无需完全从顶表面306移除。

[0207] 如图17、图19和图21所示,在图16至图22的图示实施例中,样本处理装置300的每个通路303包括通路303的样本处置部分或侧部311和通路303的试剂处置部分或侧部361,并且样本处置部分311和试剂处置部分361可彼此流体隔离,直到例如通过打开一个或多个阀而使两个侧部彼此流体连通,如下文所描述。每个通路303有时可被称作“分配系统”或“处理阵列”,或者在一些实施例中,通路303的每个侧部311、361可被称作“分配系统”或“处理阵列”。但通常,“处理阵列”指输入腔室、检测腔室和它们之间的任何流体连接件。

[0208] 参考图17、图19和图21,第一输入孔口310通向输入阱或腔室315。类似的输入腔室365位于通路303的试剂处置侧361上,第二输入孔口360通向输入腔室365。每个通路303的

单独的样本和试剂输入孔口310和360,输入腔室315和365以及处置侧311和361允许原始的、未经处理的样本加载到样本处理装置300上用于分析而无需大量的或任何预处理、稀释、测量、混合等。因此,可添加样本和/或试剂,而无需精确的测量或处理。因此,样本处理装置300可有时被称作“中等复杂性”圆盘,因为相对复杂的“板上”处理可在样本处理装置300上执行而无需太多或任何预处理。即,样本处理装置300可包括板上计量结构,其可用于从输入腔室315、365向检测腔室350递送选定体积的样本和/或试剂介质。通过向检测腔室350递送选定体积,可以实现所希望的样本与试剂比,而无需使用者精确地测量并且将具体体积的样本或试剂加载到样本处理装置300上。而是,使用者可将非具体量的样本和/或试剂加载到样本处理装置300上,并且样本处理装置300本身可计量到达检测腔室350的所希望量的材料。将首先描述样本处置侧311。

[0209] 如图所示,在一些实施例中,输入腔室315可包括一个或更多个挡板或壁316或其它合适的流体引导结构,其被定位成将输入腔室315划分成至少计量部、计量腔室或计量储集器318和废品部、废品腔室或废品储集器320。挡板316可用于引导和/或容纳在输入腔室315中的流体。

[0210] 如在图示实施例中所示,样本可经由输入孔口310被加载到样本处理装置300上的一个或更多个通路303中。随着样本处理装置300绕旋转轴线A-A旋转,样本将会被引导(例如,由一个或更多个挡板316)到计量储集器318中。计量储集器318被配置成固持或保持选定体积的材料,任何过量的材料被引导至废品储集器320。在一些实施例中,输入腔室315或其一部分可被称作“第一腔室”或“第一处理腔室”,并且检测腔室350可被称作“第二腔室”或“第二处理腔室”。

[0211] 如图21和图22所示,计量储集器318包括朝向样本处理装置300的中心301和旋转轴线A-A定位的第一端322和远离中心301和旋转轴线A-A定位的第二端324(即,在第一端322的径向外侧),使得在样本处理装置300旋转时,样本被迫朝向计量储集器318的第二端324。限定计量储集器318的第二端324的一个或更多个挡板或壁316可包括被布置成限定选定体积的基底323和侧壁326(即,部分侧壁,参看图21)。侧壁326的布置和形状允许超过选定体积的任何体积从侧壁326溢出并且流出到废品储集器320。因此,废品储集器320的至少一部分可位于计量储集器318或者输入腔室315的其余部分的径向外侧,以便于将过量体积的材料移动到废品储集器320中,并且在径向向外导向的力下抑制过量的体积流回到计量储集器318中(例如,在样本处理装置300绕旋转轴线A-A旋转时)。

[0212] 换言之,继续参考图21,输入腔室315可包括:一个或更多个第一挡板316A,其被定位成将来自输入孔口310的材料朝向计量储集器318引导;以及,一个或更多个第二挡板316B,其被定位成容纳选定体积的流体和/或将超过选定体积的流体引导至废品储集器320中。

[0213] 如图所示,基底323可包括形成于其中的开口或流体路径328,开口或流体路径328被构造成形成毛细管阀330的至少一部分。因此,流体路径328的截面可相对于计量储集器318(或者保留在计量储集器318中的流体的体积)足够小,使得由于毛细力而抑制流体流入到流体路径328中。因此,在一些实施例中,流体路径328可被称作“缩窄部”或“缩窄的路径”。

[0214] 在一些实施例中,计量储集器318、废品储集器320、挡板316中的一个或更多个挡

板(例如,基底323、侧壁326、可选的一个或更多个第一挡板316A)和流体路径328(或毛细管阀330)可一起被称作“计量结构”,其负责容纳能够在需要时被递送到下游流体结构的选定体积的材料。

[0215] 仅举例而言,当样本处理装置300以第一速度(例如,角速度RPM)绕旋转轴线A-A旋转时,第一离心力施加到样本处理装置300中的材料上。计量储集器318和流体路径328可被构造成(例如,在表面能、相对尺寸和截面积方面等)使得第一离心力不足以造成具有给定表面张力的样本被迫进入到相对较窄的流体路径328中。但是,当样本处理装置300以第二速度(例如,角速度,RPM)旋转时,第二离心力施加到样本处理装置300中的材料上。计量储集器318和流体路径328可被构造成使得第二离心力足以造成具有给定表面张力的样本被迫进入到流体路径328中。替代地,添加剂(例如,表面活性剂)可添加到样本以改变其表面张力,使得样本在需要时流入到流体路径328中。在一些实施例中,可通过控制样本处理装置300在不同处理阶段旋转的加速度分布和速度来至少部分地控制第一力和第二力。这样的速度和加速度在下文中参考图26更详细地描述。

[0216] 在一些实施例中,可控制流体路径328的截面积相对于输入腔室315的体积(或其一部分,例如计量储集器318)的纵横比,以例如对于具有给定表面张力的流体而言至少部分地确保流体将不流入到流体路径328中,直到希望时。

[0217] 例如,在一些实施例中,流体路径的截面积( $A_p$ ) (例如,在计量储集器318的基底323处的流体路径328的入口)与流体可从其移入到流体路径328中的储集器(例如,输入腔室315或其一部分,例如计量储集器318)的体积( $V$ )的比例,即 $A_p:V$ 可在约1:25至约1:500的范围内,在一些实施例中,可在约1:50至约1:300的范围内,并且在一些实施例中,可在约1:100至约1:200的范围内。换言之,在一些实施例中, $A_p/V$ 的分数可为至少约0.01,在一些实施例中,至少约0.02,并且在一些实施例中,至少约0.04。在一些实施例中, $A_p/V$ 的分数可不大于约0.005,在一些实施例中,不大于约0.003,并且在一些实施例中,不大于约0.002。再换一种说法,在一些实施例中, $V/A_p$ 的分数或者 $V$ 与 $A_p$ 的比可为至少约25(即,25比1),在一些实施例中,至少约50(即,50比1),并且在一些实施例中,至少约100(即,约100比1)。在一些实施例中, $V/A_p$ 的分数或 $V$ 与 $A_p$ 的比可不大于约500(即,约500比1),在一些实施例中,不大于约300(即,300比1),并且在一些实施例中,不大于约200(即,约200比1)。

[0218] 在一些实施例中,这些比可采用流体路径328的各种尺寸来实现。例如,在一些实施例中,流体路径328的横向尺寸(即,垂直于其从中心101沿着半径的长度,诸如直径,宽度、深度、厚度等)不大于约0.5mm,在一些实施例中,不大于约0.25mm,并且在一些实施例中,不大于约0.1mm。在一些实施例中,流体路径328的截面积 $A_p$ 可不大于约 $0.1\text{mm}^2$ ,在一些实施例中,不大于约 $0.075\text{mm}^2$ ,以及在一些实施例中,不大于约 $0.5\text{mm}^2$ 。在一些实施例中,流体路径328的长度至少约0.1mm,在一些实施例中,至少约0.5mm,以及在一些实施例中,至少约1mm。在一些实施例中,流体路径328可具有不大于约0.5mm的长度,在一些实施例中,不大于约0.25mm,并且在一些实施例中,不大于约0.1mm。在一些实施例中,例如,流体路径328可具有约0.25mm的宽度,约0.25mm的深度(即,约 $0.0625\text{mm}^2$ 的截面积)和约0.25mm的长度。

[0219] 如图17、图19、图21和图22所示,毛细管阀330可定位成与计量储集器318的第二端324流体连通,使得流体路径328相对于旋转轴线A-A定位于计量储集器318的径向外侧。毛细管阀330可被构造成抑制流体(即,液体)从计量储集器318向流体路径328流动,这取决于

下列中的至少一个：流体路径328的尺寸、限定计量储集器318和/或流体路径328的表面的表面能、流体的表面张力、施加于流体上的力、可能存在的任何背压（例如，由于形成于下游的气塞现象，如下文所描述）和其组合。因此，流体路径328（例如，缩窄部）可被构造成（例如，尺寸被形成）抑制流体进入阀腔室334，直到施加于流体上的力（例如，通过使样本处理装置300绕旋转轴线A-A旋转）、流体的表面张力和/或流体路径328的表面能足以使流体移动经过流体路径328。

[0220] 如在图示实施例中所示，毛细管阀330可被布置成与隔膜阀332串联，使得毛细管阀330定位于隔膜阀332的径向内部并且与隔膜阀332的入口流体连通。隔膜阀332可包括阀腔室334和阀隔片336。在旋转平台上的给定方位（例如，基本上水平），毛细力可被离心力平衡并且抵消以控制流体流动。隔膜阀332（有时也被称作“相位变化型阀”）能够接收热源（例如，电磁能），热源可造成阀隔片336熔化，以通过阀隔片336来打开路径。

[0221] 隔片336可在样本处理装置300中位于阀腔室334与一个或更多个下游流体结构之间。因此，检测腔室350可与隔膜阀332的出口（即，阀腔室334）流体连通，并且可相对于旋转轴线A-A和中心301至少部分地定位于阀腔室334的径向外侧。隔片336可包括(i) 闭合配置，其中隔片336不可渗透流体（并且具体地，液体），并且被定位成流体隔离阀腔室334与任何下游流体结构；以及，(ii) 开放配置，其中，隔片334可渗透流体，具体地液体（例如，包括大小适于促进样本流过的一个或更多个开口），并且允许在阀腔室334与任何下游流体结构之间的流体连通。即，阀隔片336在其完整时可防止流体（即，液体）在阀腔室334与任何下游流体结构之间移动。

[0222] 阀调结构和工艺的各个特点和细节描述于在2011年5月18日提交的美国专利申请No. 61/487,669和在2011年5月25日提交的No. 61/490,012中，其中的每一个以全文引用的方式合并到本文中。

[0223] 阀隔片336可包括不可渗透的屏障或者由不可渗透的屏障形成，该屏障是不透明的或者对于电磁能，诸如在可见、红外和/或紫外光谱中的电磁能是吸收性的。如关于本公开使用的术语“电磁能”（和其变型）表示能够在不存在物理接触的情况下从源递送到所希望的位置或材料的电磁能（无论波长/频率如何）。电磁能的非限制性示例包括激光能量、射频(RF)、微波辐射、光能（包括紫外到红外光谱）等。在一些实施例中，电磁能可限于属于紫外到红外辐射（包括可见光谱）的能量。

[0224] 阀隔片336或其一部分可不同于基板302（例如，由不同于基板302所用的材料形成）。通过将不同的材料用于基板302和阀隔片336，可根据其所希望的特征来选择每种材料。替代地，阀隔片336可与基板302一体并且由与基板302相同的材料形成。例如，阀隔片336可简单地被模制到基板302上。若如此，其可被涂布或浸渍以促进或提高其吸收电磁能的能力。

[0225] 阀隔片336可由任何合适的材料制成，尽管特别有用的是，如果隔片336的材料形成空隙（即，当打开隔片336时）而不会产生可能会干扰样本处理腔室300中进行的反应或处理的任何大量副产物、废物等。可用作阀隔片336或其一部分的材料类别的一个示例包括色素定向的聚合膜，例如，用于制造市售的罐内衬或袋子的膜。合适的膜可为黑色的罐内衬，1.18mil厚，可以以商标名称406230E购自康涅狄格州丹伯里的Himolene Incorporated。但是，在一些实施例中，隔片336可由与基板302本身相同的材料形成，但可具有比基板302的

其它部分小的厚度。隔片厚度可受到用于形成基板302的模具或工具控制,使得隔片足够薄,以足以通过从电磁信号吸收能量而打开。

[0226] 在一些实施例中,阀隔片336的截面积至少约 $1\text{mm}^2$ ,在一些实施例中,至少约 $2\text{mm}^2$ ,以及在一些实施例中,至少约 $5\text{mm}^2$ 。在一些实施例中,阀隔片336可具有不大于约 $10\text{mm}^2$ 的截面积,在一些实施例中,不大于约 $8\text{mm}^2$ ,以及在一些实施例中,不大于约 $6\text{mm}^2$ 。

[0227] 在一些实施例中,阀隔片336的厚度至少约 $0.1\text{mm}$ ,在一些实施例中,至少约 $0.25\text{mm}$ ,以及在一些实施例中,至少约 $0.4\text{mm}$ 。在一些实施例中,阀隔片336可具有不大于约 $1\text{mm}$ 的厚度,在一些实施例中,不大于约 $0.75\text{mm}$ ,以及在一些实施例中,不大于约 $0.5\text{mm}$ 。

[0228] 在一些实施例中,阀隔片336可大体上为圆形,可具有大约 $1.5\text{mm}$ 的直径(即,约 $5.3\text{mm}^2$ 的截面积)以及约 $0.4\text{mm}$ 的厚度。

[0229] 在一些实施例中,阀隔片336可包括易于吸收选定波长的电磁能并且将该能量转换成热的材料,从而导致在阀隔片336中形成空隙。吸收性材料可包含于阀隔片336或其一部分中(即,浸渍于形成隔片的材料(树脂)中)或者涂布于其表面上。例如,如图20所示,阀隔片336可被构造成被从顶部(即,在基板302的顶表面306处)放射电磁能。因此,在阀隔片区域(参看图16)上的第一层304对于用来在阀隔片336中形成空隙的电磁能的选定波长或波长范围是透明的,并且阀隔片336可吸收这样的(多个)波长。

[0230] 毛细管阀330在图16至图22的实施例中被示出与隔膜阀332串联,并且特别地,在隔膜阀332的上游并且与隔膜阀332的入口或上游端流体连通。毛细管阀330和隔膜阀332的这样的构造可在阀隔片336处于闭合配置时形成汽塞现象(即,在阀腔室334中),并且样本移动,并且允许在样本处理装置300中形成压力。这样的构造还可允许使用者控制何时允许流体(即,液体)进入阀腔室334,并且在邻近阀隔片336处收集流体(例如,通过控制样本处理装置300旋转的速度,这影响施加到样本上的离心力,例如当样本的表面张力保持恒定时;和/或通过控制样本的表面张力)。即,毛细管阀330可在打开隔膜阀332之前,即当阀隔片336处于闭合配置时,抑制流体(即,液体)进入阀腔室334,并且邻近阀隔片336地汇聚或收集流体。

[0231] 毛细管阀330和隔膜阀332可一起或单独地被称作样本处理装置300的“阀”或“阀调结构”。即,样本处理装置300的阀调结构大体上在上文中描述为包括毛细管阀和隔膜阀;但是,应了解在一些实施例中,样本处理装置300的阀或阀调结构可简单地被描述为包括流体路径328、阀腔室334和阀隔片336。而且,在一些实施例中,流体路径328可被描述为形成输入腔室315的一部分(例如,形成计量储集器318的一部分),使得下游端324包括流体路径328,流体路径328被构造成抑制流体进入阀腔室334直到需要时。

[0232] 通过抑制流体(即,液体)在阀隔片336一侧的附近收集,可打开阀隔片336,即,从闭合配置变为打开配置,而不干扰其它物质。例如,在一些实施例中,可通过将合适波长的电磁能引导至阀隔片336的一侧(例如,在样本处理装置300的顶表面306处)在阀隔片336中形成空隙来打开阀隔片336。本发明者发现在某些情况下,如果流体已经收集在阀隔片336的相对侧上,则流体可能会由于充当电磁能的散热器而干扰空隙形成(例如,熔化)过程,这可能会增加在阀隔片336中形成空隙所需的功率和/或时间。因此,通过抑制流体(即,液体)邻近阀隔片336的一侧收集,通过无流体(例如,液体,例如样本或试剂)存在于阀隔片336的第二侧上时将电磁能引导至阀隔片336的第一侧而打开阀隔片336。通过抑制流体(例如,

液体)在阀隔片336的背侧上收集,隔膜阀332可靠地在多种阀调状态下打开,诸如激光功率(例如440、560、670和890毫瓦(mW))、激光脉冲宽度或持续时间(例如,1秒或2秒)和激光脉冲的数目(例如,1个脉冲或2个脉冲)。

[0233] 因此,毛细管阀330用于(i)有效地形成计量储集器318的闭合端,使得能够计量选定体积的样本并且将其递送到下游的检测腔室350;以及(ii)在阀隔片336处于其闭合配置时,例如通过在阀腔室334中形成汽塞现象,有效地抑制流体(例如,液体)邻近阀隔片336的一侧收集。

[0234] 在一些实施例中,阀调结构可包括相对于样本处理装置300的中心301基本上沿径向定向的纵向方向。在一些实施例中,阀隔片336可包括在纵向方向上延伸的、大于可能在阀隔片336中形成的一个或多个开口或空隙的尺寸的长度,使得可根据需要沿着阀隔片336的长度形成一个或多个开口。即,在一些实施例中,能通过沿着阀隔片336的长度的选定位置形成开口而移除选定的等份的样本。可基于在开口之间的径向距离(例如,相对于旋转轴线A-A测量)和阀腔室334的在开口之间的截面积来确定选定等份的体积。这样的“可变阀”的其它实施例和细节可见于美国专利No.7,322,254和美国专利申请公开No.2010/0167304。

[0235] 已经在阀隔片336中形成开口或空隙之后,阀腔室334经由在阀隔片336中的空隙而与下游流体结构诸如检测腔室350流体连通。如上文所提到的那样,在已经将样本加载到通路303的样本处置侧311内之后,第一输入孔口310可闭合、密封和/或塞住。因此,在处理期间,样本处理装置300可与周围环境密封隔离或者“不通风”。

[0236] 如结合本公开使用的“不通风的处理阵列”或“不通风的分配系统”为下面这样的分配系统(即,“处理腔室阵列”、“处理阵列”或“通路”303):在该分配系统中,仅通往其中的流体结构体积的开口位于用于样本的输入腔室315(或者用于试剂的输入腔室365)中。换言之,为了到达在不通风的分配系统内的检测腔室350,样本(和/或试剂)材料被递送到输入腔室315(或输入腔室365),并且随后输入腔室315与周围环境密封隔离。如图16至图22所示,这样的不通风的分配系统可包括用来将样本材料递送到检测腔室350(例如,在下游方向上)的一个或多个专用通道,和用来允许空气或另一流体经由并非样本流动的单独路径离开检测腔室350的一个或多个专用通道。相反,通风的分配系统将在处理期间向周围环境打开,并且也可能包括定位于沿着分配系统的一个或多个位置,诸如靠近检测腔室350的通气部。如上文所提到的那样,不通风的分配系统抑制在环境与样本处理装置300的内部之间的污染(例如,从样本处理装置300泄漏,或者从环境或使用者引入污染物到样本处理装置300内),并且也抑制在样本处理装置300上的多个样本或通路303之间的交叉污染。

[0237] 如图17、图19和图21所示,为了在处理期间便于在样本处理装置300中的流体流动,通路303可包括一个或多个均衡通道355,所述一个或多个均衡通道355被定位成流体地联接通路303的下游或径向外侧(例如,检测腔室350)与检测腔室350上游或径向内部的一个或多个流体结构(例如,输入腔室315的至少一部分,输入腔室365的在试剂处置侧361上的至少一部分,或二者)。

[0238] 仅举例而言,如图20和图21所示,图示的样本处理装置300的每个通路303包括均衡通道355,均衡通道355被定位成流体地联接检测腔室350与通路303的试剂处置侧361上

的试剂输入腔室365的上游或径向内部(即,相对于中心)。均衡通道355为允许流体(例如,气体,诸如截留的空气)从流体结构的原本汽塞现象的下游部分向上游移动以便于其它流体(例如,样本材料、液体等)向下游移动到样本处理装置300的那些原本汽塞现象的区域的额外通道。这样的均衡通道355允许在样本处理装置300上的流体结构在样本处理期间,即,流体在样本处理装置300上移动期间相对于周围环境保持不通风或闭合。因此,在一些实施例中,均衡通道355可被称作“内部通风部”或“通风通道”,并且释放截留的流体以便于材料移动的处理可被称作“内部通风”。

[0239] 换言之,在一些实施例中,样本(或试剂)从输入腔室315(或试剂输入腔室365)向检测腔室350的流动可限定第一移动方向,并且均衡通道355可限定不同于第一方向的第二移动方向。特别地,第二方向与第一方向相反或基本上相反。当样本(或试剂)经由力(例如,离心力)移动到检测腔室350时,第一方向可大致沿着该力的方向定向,并且第二方向可大致与该力的方向相反定向。

[0240] 当阀隔片336变化到打开配置(例如,通过将电磁能发射到隔片336处)时,可释放在阀腔室334中的汽塞现象,至少部分地是因为连接隔片336的下游侧回到输入腔室365的均衡通道355。释放汽塞现象可允许流体(例如液体)流入到流体路径328中,到阀腔室334中并且到检测腔室350。在一些实施例中,当通道与腔室疏水时,或者大体上由疏水表面限定时,可便于这种现象。即,在一些实施例中,至少部分地限定通道和腔室的基板302和任何覆盖物或层304、305和308(或涂布于其上的粘合剂,例如包括硅酮聚脲)可具体地与水性样本和/或试剂材料相比由疏水材料形成或者包括疏水表面。

[0241] 在一些实施例中,材料表面的疏水性可通过测量在相关液滴与相关表面之间的接触角来确定。在目前的情况下,可在各个样本和/或试剂材料和将用于形成将与样本和/或试剂接触的样本处理装置的至少一些表面的材料之间进行这样的测量。在一些实施例中,样本和/或试剂材料可为水性液体(例如,悬浮液或类似物)。在一些实施例中,在本公开的样本和/或试剂与形成样本处理装置300的至少一部分的基板材料之间的接触角可为至少约 $70^\circ$ ,在一些实施例中至少约 $75^\circ$ ,在一些实施例中至少约 $80^\circ$ ,在一些实施例中至少约 $90^\circ$ ,在一些实施例中至少约 $95^\circ$ ,并且在一些实施例中至少约 $99^\circ$ 。

[0242] 在一些实施例中,当充分的力施加在流体上时(例如,当已经实现了在流体上的阈值力时,例如,当样本处理装置300绕旋转轴线A-A的旋转已经超过了阈值加速度或旋转加速度时),流体可流入到流体路径328中。在流体克服了在毛细管阀330中的毛细力后,流体能通过打开的阀隔片336流到下游流体结构(例如,检测腔室350)。

[0243] 如贯穿本公开所讨论的,被移动通过样本处理装置300的样本和/或试剂材料的表面张力可能影响到将材料移动到流体路径328中和克服毛细力所需的力。一般而言,被移动通过样本处理装置300的材料的表面张力越低,需要施加在材料上以便克服毛细力的力就越低。在一些实施例中,样本和/或试剂材料的表面张力可为至少约 $40\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,至少约 $43\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,至少约 $45\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,至少约 $50\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,至少约 $54\text{mN/m}$ 。在一些实施例中,表面张力可不大于约 $80\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,不大于约 $75\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,不大于约 $72\text{mN/m}$ ,在一些实施例中,不大于约 $70\text{mN/m}$ ,以及在在一些实施例中,不大于约 $60\text{mN/m}$ 。

[0244] 在一些实施例中,被移动通过样本处理装置300的样本和/或试剂材料的密度可为

至少约1.00g/mL,在一些实施例中,至少约1.02g/mL,在一些实施例中,至少约1.04g/mL。在一些实施例中,密度可不大于约1.08g/mL,在一些实施例中,不大于约1.06g/mL,以及在一些实施例中,不大于约1.05g/mL。

[0245] 在一些实施例中,被移动通过样本处理装置的样本和/或试剂材料的粘度可为至少约1厘泊 (nMs/m<sup>2</sup>),在一些实施例中,至少约1.5厘泊,以及在一些实施例中,至少约1.75厘泊。在一些实施例中,粘度可不大于约2.5厘泊,在一些实施例中,不大于约2.25厘泊,以及在一些实施例中,不大于约2.00厘泊。在一些实施例中,粘度可为1.0019厘泊或2.089厘泊。

[0246] 下表包括可在本公开中用作样本稀释液和/或试剂的水性介质的各种数据。一个示例为病毒、衣原体、支原体和脲原体的Copan通用运输培养基 (“UTM”), 3.0mL管, 部件编号330C, 批次39P505 (Copan Diagnostics, Murrietta, GA)。这种UTM在示例中用作样本。另一示例为可购自Focus Diagnostics (Cypress, CA) 的试剂master mix (“试剂”)。25°C的水和25%的甘油水溶液的粘度和密度数据包括于下表中, 因为本公开的某些样本和/或试剂材料可具有从水至25%甘油水溶液的范围的材料性质。对于黑色聚丙烯测量在下表中的接触角测量, 黑色聚丙烯通过在压力机处组合购自Flint Hills Resources (堪萨斯州的威奇托) 的产品编号为No. P4G3Z-039的自然聚丙烯与购自Clariant Corporation (瑞士的穆滕茨) 的Clariant着色剂UN0055P, 深黑(炭黑) 3%LDR而形成。这样的黑色聚丙烯可在一些实施例中用于形成本公开的样本处理装置(例如, 样本处理装置300)的至少一部分(例如, 基板302)。

介质	接触角 (度°)	表面张力 (mN/m)	粘度 (厘泊)	密度 (g/mL)
[0247] UTM	99	54	--	1.02
试剂	71	43	--	1.022
25°C的水	--	72	1.0019	1.00
25%甘油水溶液	--	--	2.089	1.061

[0248] 可通过在旋转期间交替地将装置加速和减速来便于在包括不通风的分配系统的样本处理装置内移动样本材料, 从而基本上使样本材料脉动(burping)通过各个通道和腔室。可使用至少两个加速/减速循环, 即初始加速, 之后减速, 第二回合加速和第二回合减速来执行旋转。

[0249] 在包括具有均衡通道诸如均衡通道355的分配系统的处理装置(例如, 样本处理装置300)的实施例中可能不需要加速/减速循环。均衡通道355可有助于防止空气或其它流体干扰样本材料通过流体结构的流动。均衡通道355可提供用于使移位的空气或其它流体离开检测腔室350以均衡在分配系统内的压力的路径, 这可最小化对于加速和/或减速以“脉动(burp)”分配系统的需要。但是, 加速和/或减速技术仍可用于进一步便于样本材料通过不通风的分配系统的分配。加速和/或减速技术还可用于辅助在不规则表面诸如EM引起的阀调形成的粗糙边缘、不完美的模制通道/腔室等上和/或周围移动流体。

[0250] 如果加速和/或减速是快速的,可更加有用。在一些实施例中,旋转可仅在一个方向上,即,可能无需在加载处理中使旋转方向反向。这样的加载处理允许样本材料使空气在系统的如下部分中移位,该部分被定位成比到系统的(多个)开口离样本处理装置300的旋转中心301更远。

[0251] 实际加速率和减速率可根据多种因素而不同,诸如温度、装置大小、样本材料离旋转轴线的距离、用于制造装置的材料、样本材料的性质(例如,粘性)等。适用加速/减速处理的一个示例可包括初始加速到约每分钟4000转(rpm),之后在约1秒的周期减速到约1000rpm,其中装置的旋转速度以1秒的间隔在1000rpm与4000rpm之间振荡,直到样本材料已经行进了所希望的距离。

[0252] 适用加载处理的另一示例可包括以至少约20转/秒<sup>2</sup>的初始加速度加速到约500rpm的第一旋转速度,之后5秒保持在该第一旋转速度,之后以至少约20转/秒<sup>2</sup>的第二加速度加速到约1000rpm的第二旋转速度,之后5秒保持在第二旋转速度。适用加载处理的另一示例可包括以至少约20转/秒<sup>2</sup>的初始加速度加速到约1800rpm的旋转速度,之后10秒保持在该旋转速度。

[0253] 如图20和图21所示,均衡通道355可由在基板302的顶表面306和/或底表面309上的一系列通道和在顶表面306与底表面309之间延伸的一个或更多个贯通孔形成,贯通孔可有助于穿过基板302的顶表面306中的台阶部。具体而言,如图20所示,图示的均衡通道355包括:第一通道或第一部分356,其沿着最外部台阶313的顶表面306延伸;第一贯通孔357,其从顶表面306延伸到底表面309,以避免均衡通道355必须穿过顶表面306的台阶部;以及,第二通道或第二部分358(参看图21),其延伸到输入腔室365的径向内部。

[0254] 当检测腔室350接收样本材料或其它材料时,在检测腔室350内的空气或另一流体可移位。均衡通道355可提供用于使移位的空气或其它移位的流体从检测腔室350离开的路径。均衡通道355可通过使分配系统的某些通道专用于在一个方向(例如,上游方向或下游方向)上的流体流动,从而均衡在样本处理装置300的每个分配系统(例如,输入腔室315和检测腔室350和连接输入腔室315和检测腔室350的各个通道)内的压力,来有助于流体更高效地移动通过样本处理装置300。在图16至图22所示的实施例中,样本通常从输入腔室315,通过毛细管阀330和隔膜阀332并且通过分配通道340向下游并且沿径向向外流动到检测腔室350(例如,当样本处理装置绕中心301旋转时)。其它流体(例如,存在于检测腔室350中的气体)可通常从检测腔室350通过均衡通道355向上游或沿径向向内流动到输入腔室365。

[0255] 返回至阀调结构,阀隔片336的下游侧(即,其面向图示样本处理装置300的顶表面306,参考图20和图22)面向并且最终通向(即,在阀隔片336中形成了开口或空隙后)分配通道340,分配通道340流体地联接阀腔室334(和最终输入腔室315,并且具体地,计量储集器318)和检测腔室350。类似于均衡通道355,分配通道340可由在基板302的顶表面306和/或底表面309上的一系列通道以及在顶表面306和底表面309之间延伸的一个或更多个贯通孔形成,贯通孔可有助于穿过基板302的顶表面306中的台阶部。例如,如图20至图22所示,在一些实施例中,分配通道340可包括:第一通道或第一部分342(参看图20和图22),其沿着基板302的中部台阶313的顶表面306延伸;第一贯通孔344(参看图20至图22),其从底表面309延伸到顶表面306;第二通道或第二部分346(参看图21和图22),其沿着底表面309延伸以避免穿过台阶状的顶表面306;第二贯通孔347(参看图20至图22),其从底表面309延伸到

顶表面306;以及第三通道或第三部分348(参看图20和图22),其沿着顶表面306延伸并且流注到检测腔室350。

[0256] 为了简单起见,从图18至图22的样本处理装置300移除了所有层和覆盖物,使得仅示出基板302;但是,应了解形成于底表面309上的任何通道和腔室也可至少部分地由(多个)第二层308限定,并且形成于顶表面306上的任何通道和腔室也可至少部分地由(多个)第一层304限定,如图16至图17所示。

[0257] 力可施加于样本上以使之从输入腔室315(即,计量储集器318)通过流体路径328移动到阀腔室334中,通过在阀隔片336中的空隙沿着分配通道340流动到检测腔室350中。如上文所提到的那样,这样的力可为通过使样本处理装置300例如绕旋转轴线A-A旋转而生成的将样本从旋转轴线A-A沿径向向外移动(即,因为检测腔室350的至少一部分位于输入腔室315的径向外侧)的离心力。但是,这样的力也可以由压差(例如,正压和/或负压)和/或重力而造成。在适当力下,样本可经过各个流体结构,包括贯通孔,最终驻留在检测腔室350中。特别地,如受到计量储集器318(即,挡板316和废品储集器320)控制的选定体积的样本将在打开隔膜阀332后移动到检测腔室350,并且充分的力施加在样本上以使得样本移动通过毛细管阀330的流体路径328。

[0258] 在图16至图22所示的实施例中,阀隔片336位于阀腔室334与检测(或处理)腔室350之间,并且具体地位于阀腔室334与通往检测腔室350的分配通道340之间。

[0259] 虽然仅以举例说明的方式示出了分配通道340,应了解在一些实施例中,阀腔室334可直接通向检测腔室350,使得阀隔片336直接位于阀腔室334与检测腔室350之间。

[0260] 通路303的试剂处置侧361的构造可基本上类似通路303的样本处置侧311的构造。因此,上文所描述的样本处置侧311的任何细节、特点或其替代物可扩展到试剂处置侧361的特点。如图17、图19和图21所示,试剂处置侧361包括通向输入腔室或阱365的第二输入孔口360。如图所示,在一些实施例中,输入腔室365可包括一个或更多个挡板或壁366或其它合适流体引导结构,其被定位成将输入腔室365划分成至少计量部分、计量腔室或计量储集器368和废品部分、废品腔室或废品储集器370。挡板366可用于引导和/或容纳在输入腔室365中的流体。如在图示实施例中所示,试剂可经由输入孔口360加载到样本处理装置300上的与相对应样本相同的通路303中。在一些实施例中,试剂可包括可在希望的时间加载用于给定化验的完整试剂cocktail或master mix。但是,在一些实施例中,试剂可包括根据特定化验的需要在不同时间加载的多个部分。已经指出了特别的优点,其中试剂呈化验cocktail或master mix的形式,使得特定化验所需的所有酶、荧光标记、探针等能够(由非专业的使用者)一次加载,并且随后在适当的时间计量和递送(通过样本处理装置300)到样本。

[0261] 在试剂加载到样本处理装置300上之后,样本处理装置300可绕旋转轴线A-A旋转,将试剂(例如,通过一个或更多个挡板366)引导到计量储集器368。计量储集器368被构造成保留或保持选定体积的材料,任何过量的材料被引导至废品储集器370。在一些实施例中,输入腔室365或其一部分可被称作“第一腔室”、“第一处理腔室”,而检测腔室350可被称作“第二腔室”或“第二处理腔室”。

[0262] 如图21所示,计量储集器368包括朝向样本处理装置300的中心301和旋转轴线A-A定位的第一端372和远离中心301和旋转轴线A-A定位的第二端374(即,在第一端372的径向

外部),使得在样本处理装置300旋转时,迫使试剂朝向计量储集器368的第二端374。限定计量储集器368的第二端374的一个或更多个挡板或壁366可包括被布置成限定选定体积的基底373和侧壁376(例如部分侧壁)。侧壁376被布置成和成形为允许超过选定体积的任何体积从侧壁376溢出并且流出到废品储集器370。因此,废品储集器370的至少一部分可位于计量储集器368或输入腔室365的剩余部分径向外,以便于在样本处理装置300旋转时将过量提及的材料移动到废品储集器370中,并且抑制过量体积的材料移动回到计量储集器368。

[0263] 换言之,继续参考图21,输入腔室365可包括:一个或更多个第一挡板336A,其被定位成将来自输入孔口360的材料朝向计量储集器368引导;以及,一个或多个第二挡板366B,其被定位成容纳选定体积的流体和/或将超过选定体积的流体引导至废品储集器370中。

[0264] 如图所示,基底373可包括形成于其中的开口或流体路径378,开口或流体路径378可被构造成形成毛细管阀380的至少一部分。毛细管阀380和计量储集器368的功能可与通路303的样本处置侧311的毛细管阀330和计量储集器318相同。此外,流体路径378的纵横比和其范围可与上文关于毛细管阀330所描述的相同。

[0265] 如图17、图19和图21所示,在一些实施例中,试剂计量储集器368可被构造成保持大于样本计量储集器318的体积。因此,特定化验所需要的所希望的(和相对较小的)体积的样本可由样本计量储集器318保持并且向下游发送(例如,经由阀调结构330、332和分配通道340)到检测腔室350用于处理,并且特定化验(或其步骤)所需的所希望的(和相对较大的)体积的试剂可由试剂计量储集器368保持,并且经由现将描述的结构向下游发送到检测腔室350用于处理。

[0266] 类似于样本处置侧311,在试剂处置侧361上的毛细管阀380可与隔膜阀382串联布置。隔膜阀382可包括阀腔室384和阀隔片386。如在上文中关于隔片336所描述的,隔片386可在样本处理装置300中位于阀腔室384与一个或更多个下游流体结构之间,并且隔片386可包括闭合配置和打开配置,并且在完整时可防止流体(即,液体)在阀腔室384与任意下游流体结构之间流动。

[0267] 阀隔片386可包括上文关于阀隔片336所描述的材料中的任意材料或者由其形成,并且可具有类似的构造和操作。在一些实施例中,试剂阀隔片386可易受与样本阀隔片336不同的波长或波长范围的电磁能的影响,但在一些实施例中,两个阀隔片336和386可基本上相同并且易受相同电磁能影响使得一个能源(或激光器)可用于打开在样本处理装置300上的所有隔膜阀330和380。

[0268] 已经在阀隔片386中形成了开口或空隙后,阀腔室384经由阀隔片386中的空隙与下游流体结构诸如检测腔室350流体连通,其中,试剂可与样本组合。在已经将试剂加载到通路303的试剂处置侧361中后,第二输入孔口360可闭合、密封和/或塞住。因此,样本处理装置300可在处理期间与周围环境密封隔离或者“不通风”。

[0269] 在图16至图22所示的实施例中,相同的均衡通道355可便于流体在样本处置侧311和试剂处置侧361上在下游方向上移动,以辅助将样本和试剂两者移动到检测腔室350,这可同时或不同时发生。

[0270] 阀隔片386的下游侧(即,其面向图示样本处理装置300的顶表面306,参看图20)面向并且最终通向(即,在阀隔片386中形成了开口或空隙后)分配通道390,分配通道390流体

地联接阀腔室384(和最终输入腔室365,并且具体地,计量储集器368)与检测腔室350。类似于均衡通道355和样本分配通道340,分配通道390可由在基板302的顶表面306和/或底表面309上的一系列通道和在顶表面306与底表面309之间延伸的一个或更多个贯通孔形成,贯通孔可有助于穿过基板302的顶表面306中的台阶部。例如,如图20和图21所示,在一些实施例中,分配通道390可包括:第一通道或第一部分392(参看图20),其沿着基板302的中间台阶313的顶表面306延伸;第一贯通孔394(参看图20和图21),其从顶表面306延伸到底表面309;第二通道或第二部分396(参看图21),其沿着底表面309延伸以避免穿过台阶状顶表面306;第二贯通孔397(参看图20和图21),其从底表面309延伸到顶表面306;以及第三通道或第三部分398(参看图20),其沿着顶表面306延伸并且流注到检测腔室350。

[0271] 力可施加到试剂上以使之从输入腔室365(即计量腔室368),通过流体路径378,移动到阀腔室384,通过在阀隔片386中的空隙,沿着分配通道390移动到检测腔室350,在检测腔室350中,试剂与样本可组合。如上文所提到的那样,这样的力可为通过使样本处理装置300例如绕旋转轴线A-A旋转而生成的离心力,但这样的力也可由压差(例如,正压和/或负压)和/或重力形成。在适当力下,试剂可穿过各个流体结构,包括贯通孔,最终驻留在检测腔室350中。特别地,如由计量储集器368(即,挡板366和废品储集器370)控制的选定体积的试剂将在打开隔膜阀382之后移动到检测腔室350,并且充分的力施加到试剂上以移动试剂通过毛细管阀380的流体路径378。

[0272] 在图16至图22所示的实施例中,阀隔片386位于阀腔室384与检测(或处理)腔室350之间,并且具体地位于阀腔室384与通往检测腔室350的分配通道390之间。

[0273] 虽然仅以举例说明的方式示出了分配通道390,应了解在某些实施例中,阀腔室384可直接通向检测腔室350,使得阀隔片386直接位于阀腔室384与检测腔室350之间。此外,在一些实施例中,既不采用样本分配通道340也不采用试剂分配通道390,或者仅采用分配通道340、390中的一个,而不是如在图16至图22中所示的两者。

[0274] 样本处理装置300用于示例2和示例3以及图31中。

[0275] 图23示出了根据本公开的另一实施例的另一样本处理装置400的一个通路403,其中类似的附图标记表示类似的元件。样本处理装置400的许多元件和特征结构与上文参考图16至图22的图示实施例所描述的相同。因此,与图16至图22的图示实施例中的元件和特征结构对应的元件和特征结构在400系列中具备相同的附图标记。关于图23所示的实施例的特征结构和元件(和这样的特征结构和元件的替代物)的更全面的描述,参考上文所伴随的图16至图22的描述。

[0276] 样本处理装置400也通常为圆形或圆盘形,并且一个通路403在图23中仅以举例说明的方式示出。样本处理装置400包括中心401,样本处理装置400可绕中心401旋转以移动材料通过该样本处理装置400。样本处理装置400包括样本处置侧411和试剂处置侧461。样本处理装置400包括底表面409在图23中示出的基板402并且还可包括第一层和第二层(包括预使用层),诸如在上文中关于图16至图22的样本处理装置300所描述的那些。样本处理装置400可包括穿过基板402形成的槽475或者用于相对于电磁能源、光学模块等归位和定位样本处理装置400的其它结构(例如,反射性凸舌等),如在上文中关于图12至图14所述。

[0277] 每一侧411、461包括输入孔口410、460,输入腔室415、465和分配通道440、490,分配通道440、490用于分别将样本和试剂运输到检测腔室450,在检测腔室450中,组合样本与

试剂。如在图23中所示,在一些实施例中,试剂输入腔室465的大小可大于样本输入腔室415以容纳比样本更大体积的试剂。

[0278] 不同于样本处理装置300,样本处理装置400不包括具体的计量或阀调结构。但是,分配通道440、490的入口的横截面积相对于相应输入腔室415、465的体积的纵横比可与上文关于样本处理装置300的流体路径328所描述的纵横比相同,使得能控制样本和/或试剂从输入腔室415、465转移到检测腔室450的时机。此外,样本分配通道440的纵横比可无需与试剂分配通道490的纵横比相同,使得即使样本和试剂同时被加载到样本处理装置400上,样本和试剂仍可取决于施加在材料上的力(例如,由于旋转速度)在不同的时间转移到检测腔室450。

[0279] 在一些实施例中,样本可首先被加载到样本处理装置400上,并且通过使样本处理装置400自旋而转移到检测腔室450,并且然后可加载试剂,并且可使样本处理装置400自旋以将试剂转移到检测腔室450,在检测腔室450中,试剂可与样本组合,并且可选地被热处理。

[0280] 在某些情况下,图23的样本处理装置400可用于测试处理和系统,以判断材料或选定体积的材料是否存在于样本处理装置的特定腔室中,因为去除了变量,即计量和阀调结构。样本处理装置400用于示例1和图27至图30中。

[0281] 包括示例性样本处理装置的示例性圆盘处置系统

[0282] 本公开的样本处理系统的一些实施例可包括圆盘处置系统。这样的圆盘处置系统可包括底板(例如先前所描述的旋转平台25),其附连到驱动系统上使得提供底板绕旋转轴线的旋转。当样本处理装置被固定到底板上时,样本处理装置可随着底板旋转。底板可包括至少一个热结构,热结构可用于加热样本处理装置的部分并且也可包括多种其它部件,例如温度传感器、电阻加热器、热电模块、光源、光检测器、传输器、接收器等。

[0283] 用于处理样本处理和/或处置装置的系统和方法的其它元件和特征结构可见于美国专利申请公开No.2011/0117607中,其以全文引用的方式结合到本文中。

[0284] 在图24中示出了一个说明性圆盘处置系统500。图24所示的系统500大体上被构造用于处置样本处理装置(例如,样本处理装置300),包括使样本处理装置旋转和将样本处理装置定位于相对于样本处理装置的其他部件12(例如,光学模块等,在图24中并未示出)的特定位置。此外,系统500可被构造成加热和/或冷却样本处理装置,例如用于热处理。

[0285] 如图24所示,系统500可包括底板510,底板510绕旋转轴线511旋转。底板510也例如经由轴522附连到例如驱动系统520。但应了解底板510可通过任何合适的替代布置,例如直接在底板510上操作的皮带或驱动轮等联接到驱动系统520。

[0286] 在图24中还描绘了样本处理装置300和环形覆盖物560,环形覆盖物560可结合底板510使用。在一些实施例中,本公开的圆盘处置系统和/或样本处理系统可实际上不包括样本处理装置,因为在某些情形下样本处理装置为消耗装置,其用于执行多种测试等并且然后被丢弃。因此,本公开的系统可用于多种不同的样本处理装置,并且样本处理装置300仅以举例说明的方式示出。

[0287] 如图24所示,所描绘的底板510包括热结构530,热结构530可包括在底板510的顶表面512上暴露的热传递表面532。“暴露”表示热结构530的传递表面532可放置成与样本处理装置300的一部分物理接触,使得热结构530和样本处理装置550热联接以经由传导来传

递热能。在一些实施例中,热结构530的传递表面532在样本处理期间可位于样本处理装置300的选定部分的正下方。例如,在一些实施例中,样本处理装置300的选定部分可包括一个或更多个处理腔室,例如处理腔室350,其可被认为是“热处理腔室”。处理腔室,例如可包括在名称为“ENHANCED SAMPLE PROCESSING DEVICES SYSTEMS AND METHODS”的美国专利No.6,734,401 (Bedingham等人)中所讨论的那些。举出另一例子,样本处理装置300可包括各种特征结构和元件,诸如在名称为“COMPLIANT MICROFLUIDIC SAMPLE PROCESSING DISKS”的美国专利公告No.2007/0009391 (Bedingham等人)中所描述的特征结构和元件。

[0288] 因此,仅举例而言,样本处理装置300的输入腔室315、365可有时被称作“非热”腔室或“非热”处理腔室,其被定位成与热处理腔室350流体连通。样本可加载到样本处理装置300上,并且经由通道(例如,微流体通道)和/或阀移动到其它腔室和/或最终到热处理腔室350,如在上文中关于图16至图22所描述的。

[0289] 在一些实施例中,如图24所示,输入孔口310、360可定位于样本处理装置300的中心301与热处理腔室350中的至少一个热处理腔室之间。此外,环形覆盖物560可被构造成允许接入样本处理装置300的包括输入孔口310、360的一部分,使得当覆盖物560邻近样本处理装置300定位或者联接到样本处理装置300时可接入输入孔口310、360。

[0290] 如图24所示,环形覆盖物560以及底板510挤压位于它们之间的样本处理装置300,例如以促进在底板510上的热结构530与样本处理装置300之间的热耦合。此外,环形覆盖物560可用于将样本处理装置300保持和/或维持在底板510上,使得当底板510通过驱动系统520绕轴线511旋转时,样本处理装置300和/或覆盖物560可随着底板510旋转。旋转轴线511可限定系统500的z轴。

[0291] 如本文所用的术语“环形”或其派生词可指具有外边缘和内边缘使得内边缘限定开口的结构。例如,环形覆盖物可具有环形或圆形的形状(例如,圆环)或者任何其它合适形状,包括但不限于三角形、矩形、正方形、梯形、多边形等或其组合。而且,本发明的“环形”未必为对称的,而是可为不对称的或不规则的形状;但是利用对称和/或圆形的形状,某些优点也是可能的。

[0292] 可使用多种不同的结构或结构的组合来实现在底板510与覆盖物560之间产生的挤压力。描绘于图24的实施例中的一个示例性挤压结构包括位于(或至少操作地联接于)覆盖物560上的磁性元件570和位于(或至少操作性地联接到)底板510上的相对应的磁性元件572。在磁性元件570与572之间的磁性吸引可用于将覆盖物560和底板510拉向彼此,从而挤压、保持和/或使位于它们之间的样本处理装置300变形。因此,磁性元件570和572可被构造成彼此吸引以沿着系统500的z轴在第一方向D1上推动环形覆盖物560,使得样本处理装置300的至少一部分被推压成与底板510的传递表面532接触。

[0293] 如本文所用的“磁性元件”为表现出磁场或者受到磁场影响的结构或物品。在一些实施例中,磁场可具有足够的强度以形成所希望的挤压力,所希望的挤压力造成在样本处理装置300与底板510的热结构530之间的热耦合,如在本文中所讨论的那样。磁性元件可包括磁性材料,即,既表现出永磁场的材料,能够表现出暂时磁场的材料和/或受到永磁场或暂时磁场影响的材料。

[0294] 可能合适的磁性材料的某些示例包括,例如,磁性铁氧体或“铁氧体”,其为包括混合铁氧化物和一种或更多种其它金属的物质,例如纳米晶体钴铁氧体。但是,也可使用其它

铁氧体材料。可用于系统500中的其它磁性材料可包括但不限于：陶瓷和由锆氧化亚铁制成的柔性磁性材料，其可与聚合物物质（例如，塑料、橡胶等）组合；NdFeB（该磁性材料也可包括镱）；硼化钕；SmCo（钐钴）；以及铝、镍、钴、铜、铁、钛等的组合；以及其它材料。磁性材料也可包括，例如，不锈钢、顺磁性材料或通过使可磁化的材料经受充分的电场和/或磁场而具有充分的磁性的其它可磁化的材料。

[0295] 在一些实施例中，磁性元件570和/或磁性元件572可包括强铁磁材料以减轻随着时间的磁化损失，使得磁性元件570和572可以以可靠的磁力联接，而不会使得该力随着时间显著损失。

[0296] 而且，在一些实施例中，本公开的磁性元件可包括电磁体，其中，可在第一磁性状态与第二非磁性状态之间接通和切断磁场以在需要时在所希望的配置中在系统500的各个区域中激活磁场。

[0297] 在一些实施例中，磁性元件570和572可为操作地联接到覆盖物560和底板510的离散物品，如在图24中所描绘的那样（其中，磁性元件570和572分别为圆柱形的物品）。但是，在一些实施例中，底板510、热结构530和/或覆盖物560可包括具有充分磁性的材料（例如，模制或以其它方式设置于部件的结构中），使得不需要单独离散的磁性元件。在一些实施例中，可采用离散磁性元件和具有充分磁性的材料（例如，模制或以其它方式）的组合。

[0298] 如图24所示，环形覆盖物560包括：中心501，在图示实施例中，当覆盖物560联接到底板510时，中心501与旋转轴线511对齐；内边缘563，其至少部分地限定开口566；以及外边缘565。如上文所描述的那样，开口566可便于接入样本处理装置300的至少一部分（例如，包括输入孔口310、360的一部分），例如，甚至当环形覆盖物560邻近样本处理装置300定位或联接到样本处理装置300时也是如此。如图24所示，环形覆盖物560的内边缘563可被构造成，例如当环形覆盖物560邻近样本处理装置300定位时，相对于环形覆盖物560的中心501定位于热处理腔室350的内部（例如，径向内部）。此外，环形覆盖物560的内边缘563可被构造成定位于输入孔口310、360的径向外侧。而且，在一些实施例中，如图24所示，环形覆盖物560的外边缘565可被构造成定位于热处理腔室350的外部（例如，径向外侧）（并且也位于输入孔口310、360的外侧）。

[0299] 内边缘563可被定位成离环形覆盖物560的中心501第一距离 $d_1$ （例如，第一径向距离或“第一半径”）。在这样的实施例中，如果环形覆盖物560具有基本上圆环形状，则开口566可具有等于第一距离 $d_1$ 两倍的直径。此外，外边缘565可定位成离环形覆盖物560的中心501第二距离 $d_2$ （例如，第二径向距离或“第二半径”）。

[0300] 此外，环形覆盖物560可包括内壁562（例如，“内周向壁”或“内径向壁”，在一些实施例中，其可充当内部挤压环，如上文所描述）和外壁564（例如，“外周向壁”或“外径向壁”，在一些实施例中，其可充当外挤压环，如在下文中所描述）。在一些实施例中，内壁562和外壁564可分别包括或限定内边缘563和外边缘565，使得内壁562可定位于热处理腔室350的内部（例如，径向内部）并且外壁564可定位于热处理腔室350的外部（例如，径向外侧）。如在图24中进一步示出，在一些实施例中，内壁562可包括磁性元件570，使得磁性元件570形成内壁562的一部分或联接到内壁562。例如，在一些实施例中，磁性元件570可嵌入（例如，模制）于内壁562中。如图24所示，环形覆盖物560还可包括上壁567，上壁567可定位成覆盖样本处理装置300的一部分，诸如包括热处理腔室350的一部分。

[0301] 在一些实施例中,上壁567可在内壁562和磁性元件570的内部(例如,径向内部)延伸。在图24所示的实施例中,上壁567并不在内壁562内部延伸太远。但是,在一些实施例中,例如,上壁567可在内壁562和/或磁性元件570的内部较远地延伸(例如,朝向覆盖物560的中心501),使得开口566的大小小于图24所描绘的开口大小。而且,在一些实施例中,上壁567可限定内边缘563和/或外边缘565。

[0302] 在一些实施例中,覆盖物560的至少一部分,诸如内壁562、外壁564和上壁567中的一个或多个可为光学透明的。如本文所用的术语“光学透明”可指对于从红外到紫外光谱(例如,从约10nm至约10 $\mu$ m(10,000nm))的电磁辐射透明的物体;但是,在一些实施例中,术语“光学透明”可指对于可见光谱(例如,约400nm至约700nm)的电磁辐射透明的物体。在一些实施例中,术语“光学透明”可指透射上述波长范围内的至少约80%的物体。

[0303] 这样的环形覆盖物560的构造可用于当覆盖物560联接到样本处理装置300或邻近样本处理装置300定位时有效地或基本上隔离样本处理装置300的热处理腔室350。例如,覆盖物560可物理地、光学地和/或热隔离样本处理装置300的一部分,诸如包括热处理腔室350的一部分。在一些实施例中,样本处理装置300可包括一个或多个热处理腔室350,并且另外在一些实施例中,一个或多个热处理腔室350可被布置于围绕样本处理装置300的中心301的环形空间中,其可有时被称作“环形处理圈”。在这样的实施例中,环形覆盖物560可适于覆盖和/或隔离样本处理装置300的包括环形处理圈或热处理腔室350的一部分。例如,环形覆盖物56包括内壁562,外壁564和上壁567以覆盖和/或隔离样本处理装置300的包括热处理腔室350的部分。在一些实施例中,内壁562、外壁564和上壁567中的一个或多个可为连续的壁,如图所示,或者可由多个部分形成,多个部分一起充当内壁或外壁(或者内挤压圈或外挤压圈)或者上壁。在一些实施例中,当内壁562、外壁564和上壁567中的至少一个为持续壁时,可获得增强的物理和/或热隔离。

[0304] 此外,在一些实施例中,环形覆盖物560覆盖和有效地热隔离热处理腔室350与周围环境和/或系统500的其它部分的能力可为重要的,因为否则,在底板510和样本处理装置300绕旋转轴线511旋转时,可使空气快速地移动经过热处理腔室350,其例如可能会在希望加热腔室350时不当地冷却热处理腔室350。因此,在一些实施例中,取决于样本处理装置300的构造,内壁562、上壁567和外壁564中的一个或多个对于热隔离而言可为重要的。

[0305] 如图24所示,在一些实施例中,样本处理装置300的基板302可包括外唇缘、外凸缘或外壁395。在一些实施例中,如图所示,外壁395可包括适于与底板510合作的一部分391和适于与环形覆盖物560合作的一部分399。例如,如图所示,环形覆盖物560(例如,外壁564)的尺寸可适于接纳于由样本处理装置300的外壁395限定的区域内。因此,在一些实施例中,样本处理装置300的外壁395可与环形覆盖物560合作,以覆盖和/或隔离热处理腔室350。这样的合作也可便于环形覆盖物560相对于样本处理装置300定位,使得热处理腔室350可受到保护并且被覆盖,而无需环形覆盖物560下压或接触热处理腔室350中的任一个。

[0306] 在一些实施例中,样本处理装置300的外壁395和样本处理装置300的一个或多个台阶313(例如,图24所示的中部台阶313)可有效地限定样本处理装置300中(例如,在样本处理装置300的顶表面中)的凹部(例如,环形凹部)353,环形覆盖物560的至少一部分定位于凹部353中。例如,如图24所示,当环形覆盖物560定位于样本处理装置300上或联接到样本处理装置300时,内壁562(例如,包括磁性元件570)和外壁564可定位于样本处理装置

300的凹部353中。因此,在一些实施例中,外壁395、台阶313和/或凹部353可提供覆盖物560相对于样本处理装置300的可靠定位。

[0307] 在一些实施例中,如图所示,覆盖物560的磁性元件570可形成在内壁562的至少一部分处或联接到内壁562,使得磁性元件570可充当内挤压圈562的至少一部分,以抵靠底板510的热结构530的热传递表面532挤压、保持和/或使样本处理装置300变形。如图24所示,磁性元件570和572中的一个或两个可布置于例如围绕旋转轴线511的环形空间中。而且,在一些实施例中,磁性元件570和572中的至少一个可包括磁性力围绕该环形空间的基本上均匀的分布。

[0308] 此外,磁性元件570的在覆盖物560中的布置和磁性元件572的在底板510中的相对应布置可提供覆盖物560相对于样本处理装置300和底板510中一个或两个的额外定位辅助。例如,在一些实施例中,磁性元件570和572可各包括磁性元件的交替极性和/或具体构造或布置的部段,使得覆盖物560的磁性元件570和底板510的磁性元件572可相对于彼此“键连接”,以允许覆盖物560相对于样本处理装置300和底板510中的至少一个可靠地定位于所希望的方位(例如,相对于旋转轴线511的角位置)。

[0309] 尽管在图24中并未明确地描绘,但是在一些实施例中,底板510可被构造成使得热结构530暴露在底板510的顶部第一表面512以及底部第二表面514上。通过使热结构530暴露在底板510的顶表面512(例如,单独地或者以及底表面514)上,直接热路径可设置于热结构530的传递表面532与位于覆盖物560和底板510之间的样本处理装置300之间。

[0310] 作为替代或作为补充,当利用将电磁能引导至底板510的底表面514上的源发射的电磁能来加热热结构530时,在底板510的底表面514上暴露热结构530可提供优点。

[0311] 仅举例而言,系统500包括电磁能源590,电磁能源590被定位成向热结构530递送热能,其中由源590发射的电磁能被引导至底板510的底表面514上和热结构530的在底板510的底表面514上暴露的部分。某些合适电磁能源的示例可包括但不限于激光器、宽带电磁能源(例如白光)等。

[0312] 虽然系统500被图示为包括电磁能源590,但是在一些实施例中,可利用能够向热结构530递送热能的任何合适的能源来控制热结构530的温度。结合本公开使用的并非电磁能源的可能合适能源的示例包括例如珀尔贴元件、电阻加热器等。

[0313] 系统500为样本处理系统(例如,圆盘处置系统)的一部分的示例,其可被构造成保持、处置、旋转、定位和/或热处理本公开的样本处理装置。系统500可合并到图1至图15的系统12中。例如,参考图8,样本处理装置300可取代圆盘13,并且系统500可用于相对于系统12的其它部件(例如,在机架60上)定位样本处理装置300。此外,样本22可位于样本处理装置300上的热处理腔室350中。而且,底板510和驱动系统520可用作图1的旋转平台。因此,从上述文的公开和附图清楚看出本公开的圆盘或样本处理装置可如何被保持、处置、旋转、热处理和/或相对于系统12的其它部件(例如,检测装置10)定位。

[0314] 虽然仅以举例说明的方式,在附图中示出了本公开的各种实施例,但是应了解可使用本文所描述和示出的实施例的多种组合而不偏离本公开的范围。例如,样本处理装置300被示出结合图24的系统500使用,但应了解图23的样本处理装置400可替代地结合系统500使用。此外,系统500的各个特征结构可用作图1至图15的整个系统12的部分。而且,图16至图22的样本处理装置300的各个特征结构可用于图23的样本处理装置400并且反之亦然。

因此,本公开总体上应看作本文所描述的各个特征结构、元件和上述特征结构和元件的替代物以及这样的特征结构和元件的可能组合。

[0315] 用于判断选定体积的材料是否存在的处理

[0316] 现将参考图1至图15的样本处理系统12、图24的系统500和图16至图22的样本处理系统300来描述将样本和试剂加载到样本处理装置中并且检验选定体积的样本是否已经移动到检测腔室350或在检测腔室350中存在的示例性处理。特别地,将关于样本移动来描述样本处理装置300的一个通路303。

[0317] 如上文所提到的那样,为了检测样本已经移动到或存在于给定通路303的检测腔室350中,可使用多种方法:

[0318] (1) 可仅在已经加载了样本、已经打开任何需要的阀(例如,在通路303的样本处置侧311上)、并且样本处理装置300已经旋转以将样本移动到检测腔室350后扫描检测腔室350;

[0319] (2) 可仅在已经加载了试剂、已经打开任何需要的阀(例如,在通路303的试剂处置侧311上)、并且试剂处理装置300已经旋转以将试剂移动到检测腔室350后扫描检测腔室350;

[0320] (3) 可在已经加载了样本和试剂两者、已经打开任何需要的阀(例如,在通路303的两侧311、361上),并且样本处理装置300已经旋转以将样本和试剂移动到检测腔室350后扫描检测腔室350;和/或

[0321] (4) 上述方法中的任意方法的组合。

[0322] 方法(4)的示例可包括在仅转移了试剂后形成检测腔室350的第一次扫描,并且然后在进一步将样本添加到检测腔室350之后形成检测腔室350的第二次扫描,并且然后比较两次扫描。在下文中描述该示例的进一步发展。

[0323] 在一些实施例中(例如,方法(1))中,检测装置10的荧光检测能力可用于检测光信号的反向散射反射以检测在材料中的弯液面层。但是,在一些实施例中,检测装置10可检测来自材料(例如,试剂)中的一个或多个荧光探针的荧光信号,并且这样的信号的‘边缘’(例如峰)将指示在检测阱中的流体量。然而,在一些实施例中,可采用这些检测机制的组合。

[0324] 在任一类型的检测机制中(即,反向散射和/或荧光)中,以下列方式中的一个或多个来扫描检测腔室350:

[0325] (a) 可在移动样本(或样本和试剂)之前和之后从一个径向端向另一个径向端扫描检测腔室350,并且可形成两次扫描,其表示在移动了材料之前和之后从一端到另一端(例如,其中在这样的扫描的图形表示中,x轴可表示机架或径向位置)的检测腔室350;

[0326] (b) 可在将样本(或者样本和试剂)移动到检测腔室350之前和之后,在一个径向位置扫描检测腔室350,以判断当材料存在时,扫描是否改变;或者

[0327] (c) 其组合。

[0328] 在任何扫描方法中,可检测材料的存在或不存在和/或可确定材料量。可在样本处理装置300旋转时执行所有扫描方法以利用在检测腔室350中存在的任何材料将经受离心力的现象,并且所有扫描方法将具有大体上明确限定的并且位于检测腔室350的径向最内端(或“内边界”)351与径向最外端(或“外边界”)352之间的上层(参看图20)。即,样本处理

装置300绕旋转轴线A-A的旋转可迫使存在于检测腔室350中的任何材料定位于检测腔室350中的更远离旋转轴线A-A的位置,使得材料被迫抵靠检测腔室350的外边界352。

[0329] 而且,如上文所提到的那样,如在图16至图22的样本处理装置300的情况下通过计量,或者如在图23的样本处理装置400的情况下,通过将每一种所希望的体积准确地加载到输入阱中,可将所希望体积的样本和试剂移动到检测腔室350。因此,系统12可被校准以使得在检测腔室350中的径向位置(例如,图8的机架60的机架位置)与材料体积相关。

[0330] 如果例如使用方法(1),并且如果样本的体积 $V_1$ (例如,10微升)应转移到检测腔室350,则系统12可被校准以使得位置 $P_1$ (例如,径向或机架位置,参看图20)与体积 $V_1$ 相关,或者可将位置 $P_1$ 选择成在体积 $V_1$ 的液位以下,或者略微在体积 $V_1$ 的液位以下。在样本处理装置300旋转时,这样的位置 $P_1$ 将与体积 $V_1$ 相关,使得材料被迫抵靠检测腔室350的径向最外壁。

[0331] 如果例如使用方法(2),并且如果试剂的体积 $V_2$ (例如,40微升)应被转移到检测腔室350,则系统12可被校准使位置 $P_2$ (参看图20)与体积 $V_2$ 相关,或者可将位置 $P_2$ 选择成在体积 $V_2$ 的液位以下,或者略微在体积 $V_2$ 的液位以下。

[0332] 而且,如果使用者知道在使样本和试剂移动到检测腔室350后总体积 $V_3$ (例如,在加载40微升的试剂和10微升的样本的情况下,50微升的总体积)应存在于检测腔室350中,可校准系统12使得位置 $P_3$ (参看图20)与体积 $V_3$ 相关,或者位置 $P_3$ 可被选择成在体积 $V_3$ 的液位以下,或略微在体积 $V_3$ 的液位以下。在一些实施例中,位置 $P_3$ 可在靠近检测腔室350的内边界351的径向位置。

[0333] 参考图20和图25,在一些实施例中,可利用组合了样本与试剂之后在试剂中的荧光的稀释现象来确认样本或选定体积的样本已经大致移动到检测腔室350。例如,在一些实施例中,可比较第一仅试剂扫描 $S_1$ (即,从检测腔室350的外边界352到内边界351)与第二样本+试剂扫描 $S_2$ 。因为荧光探针的浓度在将样本添加到试剂后应通常由于信号稀释而减小,第一次扫描(即,仅试剂) $S_1$ 的峰值荧光将通常大于第二次扫描(即,样本+试剂) $S_2$ 并且具体地在位置 $P_2$ 处的峰值荧光。但是,由于在第一次扫描 $S_1$ 中并无材料存在于位置 $P_3$ ,所以在第一次扫描 $S_1$ 中的位置 $P_3$ 处的信号应很低。相反,在第二次扫描 $S_2$ 中,在位置 $P_2$ 处的荧光将由于荧光减小的浓度而减少,但在位置 $P_3$ 处的荧光应高于第一次扫描 $S_1$ 的荧光,因为当存在样本与试剂两者时,材料将存在于位置 $P_3$ 。因此,在位置 $P_2$ 处的两次扫描 $S_1$ 、 $S_2$ 的荧光之间的差异(或百分比减小)和/或在位置 $P_3$ 处的在两次扫描 $S_1$ 、 $S_2$ 的荧光之间的差异(或百分比增加)可用于确认样本,或选定体积的样本是否已经移动到检测腔室350。在一些实施例中,“信号”单位可为相对荧光强度单位,并且在一些实施例中,可为相对于背景信号的百分比变化。

[0334] 为了判断样本已经移动到检测腔室350或者已经移动了所希望体积的样本,可在将样本(或样本和试剂)移动到检测腔室350之前和之后扫描检测腔室350,并且可比较扫描。即,当假定检测腔室350为空的时进行第一次“背景扫描”,并且比较该扫描与当(i)样本、(ii)试剂,和/或(iii)样本与试剂假定存在于检测腔室350中时的第二次扫描。如果在第一次背景扫描与第二次扫描(例如,在所希望的径向位置)之间存在阈值变化或差异(例如,百分比变化),可以确定样本或选定体积的样本存在于检测腔室350中。在一些实施例中,可通过首先确定发现阈值变化的检测腔室350中的径向位置并且然后使径向位置与一定体积相关以确定存在于检测腔室350中的材料体积来确定在检测腔室350中的材料体积。

[0335] 为了在样本处理期间避免由于温度变化而造成的任何可能的光信号漂移,可在进行后来扫描的相同处理温度(例如,在细胞裂解温度)进行检测腔室350的背景扫描。但是,在一些实施例中,样本处理装置300可能并不以此方式“预热”,并且可在室温进行背景扫描。应当指出的是可在将任何材料(或样本)加载到样本处理装置300中之前或者加载材料之后但在打开任何阀之前(即,在使任何材料移动到检测腔室350之前)来进行背景扫描。

[0336] 将参考图26来描述示例性处理600的细节。

[0337] 仅举例而言,对于示例性处理600而言,在将样本处理装置300定位于系统500上之前,将样本和试剂都加载到样本处理装置300上。但是应了解,样本和试剂可替代地在已经获得了检测腔室350的背景扫描之后加载到样本处理装置300上。

[0338] 通过移除相关通路303上的预使用层305并且将原样本经由在通路303的样本处置侧311上的输入孔口310注射(例如,移液)到输入腔室310中来将样本和试剂加载到样本处理装置或“圆盘”300(图26中的步骤602)。也可在此时加载试剂,因此对于该示例,将假定在此时经由在通路303的试剂处置侧361上的输入孔口360将试剂注入到输入腔室365中而将试剂也加载到圆盘300上。塞子307或其它适当密封件、膜或覆盖物然后可用于密封孔口310、360与周围环境,如上文所描述那样。例如,在一些实施例中,预使用层305可简单地在输入孔口310、360上被更换。

[0339] 圆盘300可加载到圆盘处置系统500上(步骤604),并且联接于底板510与覆盖物560之间,使得圆盘300并且具体地检测腔室(或热处理腔室)350被推压成与底板510的传递表面532接触。

[0340] 驱动系统520可通过操作使得底板510绕旋转轴线511旋转,这使得圆盘300绕其中心301旋转,中心301与旋转轴线511对准。圆盘300可以以足以迫使样本和试剂进入到其相应计量储集器318、368的第一速度(或速度分布)和第一加速度(或加速度分布)旋转,并且超过所希望体积的任何过量体积被引导至相应废品储集器320、370(步骤606)。

[0341] 例如,在一些实施例中,第一速度分布可包括下列:圆盘300(i)以第一速度旋转以将材料移动到其相应计量储集器318、368,而不迫使所有材料进入到废品储集器320、370;(ii)保持一段时间(例如,3秒);以及(iii)以第二速度旋转以使得大于计量储集器316、368的体积的任意材料量溢出到废品储集器320、370中。这样的旋转机制可被称作“计量分布”、“计量机制”等,因为其允许材料移动到相应计量储集器318、368中同时确保并不迫使材料完全进入到废品储集器320、370中。在这样的示例中,速度和加速度保持低于将造成样本和/或试剂移动到相应流体路径328、378中并且“湿润”阀隔片336、386的速度和加速度。因为该速度和加速度分布将足以计量样本和试剂同时保持低于可能湿润隔片336、386的速度和加速度,所以该速度和加速度分布可简单地被描述为“第一”速度和加速度。即,第一速度和加速度不足以迫使样本或试剂进入到相应流体路径328、378中,使得计量的体积的样本和试剂保留在其相应输入腔室315、365中。

[0342] 计量系统和处理的各个特点和细节描述于在2011年5月18日提交的美国专利申请No.61/487,672和在2011年5月25日提交的No.61/490,014中,其中的每一个以全文引用的方式合并到本文中。

[0343] 可允许圆盘300继续旋转,并且然后可对检测腔室350进行背景扫描,通常遵循在图15中概述并且在上文中描述的程序(步骤608)。电磁源590可被开启,使得在圆盘300旋转

时,电磁源590加热热结构530,并且热结构530的传递表面532通过传导加热检测腔室350。这样的加热可充当上文所描述的圆盘300的“预热”。

[0344] 检测装置10并且具体地光学模块48、52、56中的一个或多个光学模块可通过机架60相对于样本处理装置300的中心301沿着半径移动。光学模块48将仅以举例说明的方式描述。光学模块48可根据上文所描述的检测机制(即,反向散射和/或荧光)对检测腔室350进行光学询问,并且形成从检测腔室350的径向最外部位置一直到检测腔室350的径向最内部位置的背景扫描。替代地,如上文所描述的那样,光学模块48可对检测腔室350的一个或多个离散径向位置(例如,位置 $P_1$ 、 $P_2$ 和/或 $P_3$ )进行询问。

[0345] 在此时,圆盘300可停止旋转并且样本隔膜阀332和试剂隔膜阀382中的一个或两个可打开,例如通过使用激光阀控制系统51在阀隔片336、386中形成空隙。对于该示例而言,将假定在将试剂移动到检测腔室350之前将进行仅样本扫描,使得将首先打开样本隔膜阀332(步骤610)。样本阀隔片336可根据在图12和图14中概述和上文所描述的处理定位和打开,以使输入腔室315和检测腔室350经由下游方向流体连通。

[0346] 然后可以以足以将样本移动到流体路径328(即,足以打开毛细管阀330并且允许样本通过它移动),通过隔片336中形成的开口,通过分配通道340移动到检测腔室350中的第二速度(或速度分布)和第一加速度(或加速度分布)来旋转圆盘300(步骤612)。同时,在样本移动到检测腔室350中时,存在于检测腔室350中的任何流体(例如,气体)可移位到均衡通道355中。这种旋转速度和加速度足以将样本移动到检测腔室350,但并不是以使试剂移动到毛细管阀380的流体路径378中并且湿润隔片386。

[0347] 然后可旋转圆盘300,通过操作光学模块48和机架60来对检测腔室350执行仅样本的扫描(步骤614),如上文所述。在该检测步骤期间发生的圆盘300的旋转可为与第二速度和加速度相同或不同的旋转速度和加速度。此外,可在使样本移动到检测腔室350后停止圆盘300并且然后再次旋转用于检测,可在假定样本已经移动到检测腔室350后使圆盘300简单地继续旋转,或其组合。该步骤也可包括加热(例如,使用电磁源390和热结构530)检测腔室350(例如,75°C)。例如,该加热步骤可造成样本中的细胞裂解。在一些实施例中,重要的是对于该加热步骤,试剂并不存在于检测腔室350中,因为热细胞裂解所需的温度可能会使得试剂中存在的必需的酶(例如,逆转录酶)变性。仅以举例说明的方式描述了热细胞裂解,但应了解可替代地使用其它(例如,化学)裂解方案。

[0348] 然后可使圆盘300停止旋转并且可打开试剂隔膜阀382(步骤616)。可通过使用激光阀控制系统51(即,根据在图12和图14中概述的处理)在试剂阀隔片386中形成空隙,使得输入腔室365经由下游方向与检测腔室350流体连通来打开阀382。

[0349] 然后可以以第二速度(或速度分布)和第二加速度(或加速度分布)或者高于第二速度和加速度的速度和/或加速度旋转圆盘300,以将试剂转移到检测腔室350(步骤618)。即,旋转速度和加速度可足以将试剂移动到流体路径378中(即,足以打开毛细管阀380和允许试剂移动通过它),通过在隔片386中形成的开口,通过分配通道390移动到检测腔室350中。同时,在试剂移动到检测腔室350中时,存在于检测腔室350中的任何额外流体(例如,气体)可移位到均衡通道355中。特别地由诸如圆盘300的实施例来允许这种情况,因为当圆盘300旋转时,存在于检测腔室350中的任何液体(例如,样本)被迫抵靠最外端352,使得存在于检测腔室350中的任何液体将位于分配通道390和均衡通道355连接到检测腔室350的位

置的径向外侧,从而发生气体交换。换言之,当圆盘300旋转时,分配通道390和均衡通道350在检测腔室350中流体的液面上游(例如,径向内部)的位置连接到检测腔室350。

[0350] 处理的步骤618还可包括操作一个或更多个光学模块来执行检测腔室350的额外扫描,以判断材料或选定体积的材料是否存在于检测腔室350中。例如,在一些实施例中,可获得背景扫描,可获得第一仅样本(或仅试剂)的扫描,并且然后可获得第二样本+试剂的扫描。如上文所提到的那样,这些扫描中的任一个或全部可包括沿着检测腔室350的全部径向位置、在多个离散的径向位置或者在一个离散径向位置处的扫描。此外,用于将试剂移动到检测腔室350的旋转步骤可继续用于检测,圆盘300可停止旋转并且然后再次旋转用于检测,或者其组合。

[0351] 然后,可根据所希望的反应和检测机制来根据需要进行圆盘300的旋转(步骤620)。例如,既然试剂存在于检测腔室350中,检测腔室350可被加热到开始逆转录所需的温度(例如,47°C)。可根据需要采用额外热循环,诸如PCR所需的加热和冷却循环等。

[0352] 可以在各个处理阶段对样本处理腔室300中的材料施加各种力。如通过在图26中所报告和上文所描述的速度和加速度机制而显而易见的是,可通过控制样本处理装置300的旋转速度和加速度分布(例如,角加速度,以每秒的平方的转数或圈数来报告(转/秒<sup>2</sup>))来至少部分地控制这样的力。一些实施例可包括:

[0353] (i) 第一速度和第一加速度,其可用于计量在样本处理装置上的一个或更多个处理阵列100中的流体并且不足以造成流体移动到该样本处理装置上的任何处理阵列100的流体路径128中;

[0354] (ii) 第二速度和第一加速度,其可用于将流体移动到样本处理装置上的处理阵列100中的至少一个处理阵列的流体路径128中(例如,在已经打开了下游隔膜阀132并且已经释放了阀腔室134中的汽塞现象的处理阵列100中,同时仍抑制流体流入到下游隔膜阀132并未打开的其余处理阵列100的流体路径128中);以及

[0355] (iii) 第三速度和第二加速度,其可用于将流体移动到样本处理装置上的所有处理阵列100的流体路径128中。

[0356] 在一些实施例中,第一速度可不大于约1000rpm,在一些实施例中,不大于约975rpm,在一些实施例中,不大于约750rpm,并且在一些实施例中,不大于约525rpm。在一些实施例中,“第一速度”可实际上包括两个离散的速度,一个用于将材料移动到计量储集器118中,而另一个则用于通过溢出计量储集器118并且允许过量材料移动到废品储集器120中而计量材料。在一些实施例中,第一转移速度可为约525rpm,并且第二计量速度可为约975rpm。二者可都以相同的加速度产生。

[0357] 在一些实施例中,第一加速度可不大于约75转/秒<sup>2</sup>,在一些实施例中,不大于约50转/秒<sup>2</sup>,在一些实施例中,不大于约30转/秒<sup>2</sup>,在一些实施例中,不大于约25转/秒<sup>2</sup>,并且在一些实施例中,不大于约20转/秒<sup>2</sup>。在一些实施例中,第一加速度可为约24.4转/秒<sup>2</sup>。

[0358] 在一些实施例中,第二速度可不大于约2000rpm,在一些实施例中,不大于约1800rpm,在一些实施例中,不大于约1500rpm,并且在一些实施例中,不大于约1200rpm。

[0359] 在一些实施例中,第二加速度可至少为约150转/秒<sup>2</sup>,在一些实施例中,至少约200转/秒<sup>2</sup>,并且在一些实施例中,至少约250转/秒<sup>2</sup>。在一些实施例中,第二加速度可为约244转/秒<sup>2</sup>。

[0360] 在一些实施例中,第三速度可至少为约3000rpm,在一些实施例中,至少约3500rpm,在一些实施例中,至少约4000rpm,并且在一些实施例中,至少约4500rpm。但是,在一些实施例中,第三速度可与第二速度相同,只要速度和加速度分布足以克服在相应流体路径128中的毛细力即可。

[0361] 应当指出的是,图26的处理600可一次用于圆盘300上的一个通路303,或者一个或更多个通路可根据图26的处理600同时加载和处理。

[0362] 本公开的以下实施例旨在是说明性的而不是限制性的。

[0363] 实施例

[0364] 实施例1为用于处理样本处理装置的方法,该方法包括:

[0365] 提供样本处理装置,样本处理装置包括检测腔室;

[0366] 使样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及

[0367] 在使样本处理装置旋转时判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0368] 实施例2为实施例1的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中包括判断选定体积的样本是否存在于检测腔室中。

[0369] 实施例3为实施例1的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中包括判断选定总体积的样本和试剂介质是否存在于检测腔室中。

[0370] 实施例4为实施例1至3中的任一项的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于检测装置中包括以光学方式询问在选定位置处的检测腔室以判断材料是否存在于选定位置。

[0371] 实施例5为实施例1至4中的任一项的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中包括向检测腔室光学询问样本的光学性质以判断样本是否存在于检测腔室中。

[0372] 实施例6为实施例1至5中的任一项的方法,其中,检测腔室包括最靠近旋转轴线定位的内边界,并且其中,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中包括在靠近检测腔室的内边界的机架位置光学询问检测腔室。

[0373] 实施例7为实施例4至6中的任一项的方法,其中,光学询问检测腔室包括对检测腔室光学询问弯液面。

[0374] 实施例8为实施例4至7中的任一项的方法,其中,光学询问检测腔室包括:

[0375] 向检测腔室内发射电磁信号;以及

[0376] 在将电磁信号发射到检测腔室内后,通过检测电磁信号的反向散射的反射来获得扫描。

[0377] 实施例9为实施例8的方法,其中,获得扫描包括:

[0378] 获得检测腔室的第一次背景扫描;

[0379] 在将样本定位于检测腔室中后,获得检测腔室的第二次扫描;以及

[0380] 比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否位于检测腔室中。

[0381] 实施例10为实施例9的方法,其中,比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否位于检测腔室中包括判断在第一次背景扫描与第二次扫描之间是否存在阈值变化。

[0382] 实施例11为实施例10的方法,还包括,提供相对于样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块,其中,光学询问检测腔室包括利用相对于旋转轴线在多个径向位置处

的光学模块来光学询问检测腔室。

[0383] 实施例12为实施例11的方法,还包括:

[0384] 确定在第一次背景扫描与第二次扫描之间出现阈值变化的径向位置;以及

[0385] 使用该径向位置来确定位于检测腔室中的样本的体积。

[0386] 实施例13为实施例8至12中的任一项的方法,其中,使用FAM光通道来执行通过检测电磁信号的反向散射反射而获得扫描。

[0387] 实施例14为实施例4至7中的任一项的方法,其中,光学询问包括:

[0388] 向检测腔室中发射电磁信号;以及

[0389] 在将电磁信号发射到检测腔室中之后,通过检测由检测腔室中的材料发射的荧光来获得扫描。

[0390] 实施例15为实施例14的方法,其中,获得扫描包括:

[0391] 获得检测腔室的第一次背景扫描;

[0392] 在将样本定位于检测腔室中后,获得检测腔室的第二次扫描;以及

[0393] 比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否存在于检测腔室中。

[0394] 实施例16为实施例15的方法,其中,比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否位于检测腔室中包括判断在第一次背景扫描与第二次扫描之间是否存在荧光的阈值变化。

[0395] 实施例17为实施例16的方法,还包括,提供相对于样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块,其中,光学询问检测腔室包括利用相对于旋转轴线在多个径向位置处的光学模块来光学询问检测腔室。

[0396] 实施例18为实施例17的方法,还包括:

[0397] 确定在第一次背景扫描与第二次扫描之间出现荧光的阈值变化的径向位置;以及

[0398] 使用该径向位置来确定存在于检测腔室中的样本的体积。

[0399] 实施例19为实施例1至18中的任一项的方法,还包括:

[0400] 加热检测腔室,

[0401] 其中,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中在加热检测腔室时发生。

[0402] 实施例20为实施例4至19中的任一项的方法,其中,光学询问包括:

[0403] 以第一波长将电磁信号发射到检测腔室中;以及

[0404] 在以第一波长将电磁信号发射到检测腔室中后,检测以第二波长从检测腔室发射的电磁信号。

[0405] 实施例21为实施例4至20中的任一项的方法,其中,材料包括待分析的样本和试剂介质,并且其中,光学询问检测腔室包括向检测腔室询问检测腔室中的样本和试剂介质中的至少一者的光学性质。

[0406] 实施例22为实施例4至21中的任一项的方法,还包括提供相对于样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块,并且其中,光学询问检测腔室包括利用位于预定机架位置的光学模块来光学询问检测腔室。

[0407] 实施例23为实施例4至21中的任一项的方法,还包括提供相对于样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块,并且其中,光学询问检测腔室包括利用在多个机架位置

处的光学模块来光学询问检测腔室。

[0408] 实施例24为实施例23的方法,其中,多个机架位置中的每一个机架位置与材料量相关联,并且该方法还包括:

[0409] 检测在机架位置处的阈值信号;以及

[0410] 使机架位置与存在于检测腔室中的材料的量相关。

[0411] 实施例25为实施例23或24的方法,其中,多个机架位置包括相对于旋转轴线在检测腔室中的不同径向位置。

[0412] 实施例26为实施例23至25中的任一项的方法,其中,第一机架位置定位于第二机架位置的径向外侧。

[0413] 实施例27为实施例11至12、17至18和22至26中的任一项的方法,其中,光学模块被构造用于进行多重荧光检测。

[0414] 实施例28为实施例1至27中的任一项的方法,其中,样本处理装置包括多个检测腔室,并且其中,光学询问检测腔室包括在使样本处理装置旋转时光学询问多个检测腔室中的至少一个检测腔室。

[0415] 实施例29为实施例1至28中的任一项的方法,其中,在判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中时使样本处理装置旋转迫使存在于检测腔室中的任何材料到达检测腔室中的离旋转轴线最远定位的位置。

[0416] 实施例30为实施例1至29中的任一项的方法,其中,检测腔室包括相对于离旋转轴线最远定位的外边界,并且其中,在判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中时使样本处理装置旋转迫使存在于检测腔室中的任何材料朝向检测腔室的外边界。

[0417] 实施例31为实施例1至30中的任一项的方法,其中,样本处理装置包括处理阵列,处理阵列包括:

[0418] 输入腔室;

[0419] 检测腔室;以及

[0420] 通道,其被定位成流体地联接输入腔室与检测腔室;并且还包括将样本定位于样本处理装置的输入腔室中;

[0421] 其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转造成样本向检测腔室移动。

[0422] 实施例32为实施例31的方法,其中,样本处理装置还包括定位于通道中的阀,使得输入腔室与检测腔室在阀闭合时并不经由通道流体连通,并且当阀打开时经由通道流体连通,并且该方法还包括打开该阀,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室在打开阀之后发生。

[0423] 实施例33为实施例31或32的方法,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室包括计量到达检测腔室的选定量的样本。

[0424] 实施例34为实施例31至33中的任一项的方法,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室包括将试剂介质移动到检测腔室。

[0425] 实施例35为实施例1至34中的任一项的方法,其中,判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中包括光学询问检测腔室。

[0426] 实施例36为用于处理样本处理装置的方法,该方法包括:

[0427] 提供包括检测腔室的样本处理装置;

- [0428] 使样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及
- [0429] 向检测腔室光学询问材料的光学性质以判断材料是否存在于检测腔室中,其中,在使样本处理装置旋转时发生光学询问。
- [0430] 实施例37为实施例36的方法,其中,检测腔室形成样本处理装置中处理阵列的一部分,并且该方法还包括将样本定位于样本处理装置的处理阵列中。
- [0431] 实施例38为实施例36的方法,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转造成样本向检测腔室移动。
- [0432] 实施例39为用于处理样本处理装置的方法,该方法包括:
- [0433] 提供包括处理阵列的样本处理装置,处理阵列包括:
- [0434] 输入腔室;
- [0435] 检测腔室;以及
- [0436] 通道,其被定位成流体地联接输入腔室与检测腔室;
- [0437] 将样本定位于样本处理装置的处理阵列的输入腔室中;
- [0438] 使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室;
- [0439] 在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之后,向检测腔室光学询问样本的光学性质以判断样本是否已经移动到检测腔室;以及
- [0440] 在光学询问检测腔室时使样本处理装置旋转。
- [0441] 实施例40为实施例39的方法,其中,样本处理装置还包括定位于通道中的阀,使得输入腔室与检测腔室在阀闭合时并不经由通道流体连通,并且当阀打开时经由通道流体连通,并且该方法还包括打开该阀,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室在打开阀之后发生。
- [0442] 实施例41为实施例39或40的方法,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室包括计量到达检测腔室的选定量的样本。
- [0443] 实施例42为实施例39至41中的任一项的方法,其中,使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室包括将试剂介质移动到检测腔室。
- [0444] 实施例43为实施例39至42中的任一项的方法,其中,在光学询问检测腔室时使样本处理装置旋转迫使存在于检测腔室中的任何材料到达检测腔室中的最远离旋转轴线的位置。
- [0445] 实施例44为实施例39至43中的任一项的方法,其中,检测腔室包括相对于旋转轴线最远定位的外边界,并且其中,在光学询问检测腔室时使样本处理装置旋转迫使存在于检测腔室中的任何材料朝向检测腔室的外边界。
- [0446] 实施例45为实施例39至44中的任一项的方法,其中,样本处理装置从第一旋转步骤持续旋转到第二旋转步骤,使得样本处理装置在旋转步骤之间并不停止旋转。
- [0447] 实施例46为实施例39至45中的任一项的方法,其中,光学询问检测腔室包括对检测腔室光学询问弯液面。
- [0448] 实施例47为实施例39至46中的任一项的方法,其中,光学询问检测腔室包括:
- [0449] 向检测腔室中发射电磁信号;以及
- [0450] 在将电磁信号发射到检测腔室中后,通过检测电磁信号的反向散射的反射来获得扫描。

- [0451] 实施例48为实施例47的方法,其中,获得扫描包括:
- [0452] 在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之前获得检测腔室的第一次背景扫描,
- [0453] 在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之后获得检测腔室的第二次扫描,以及
- [0454] 比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否位于检测腔室中。
- [0455] 实施例49为实施例48的方法,其中,比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否位于检测腔室中包括判断在第一次背景扫描与第二次扫描之间是否存在阈值变化。
- [0456] 实施例50为实施例49的方法,还包括,提供相对于样本处理装置操作性地定位的光学模块,其中,光学询问检测腔室包括利用相对于旋转轴线在多个径向位置处的光学模块来光学询问检测腔室。
- [0457] 实施例51为实施例50的方法,还包括,
- [0458] 确定在第一次背景扫描与第二次扫描之间出现阈值变化的径向位置;以及
- [0459] 使用该径向位置来确定存在于检测腔室中的样本的量。
- [0460] 实施例52为实施例47至51中的任一项的方法,其中,使用FAM光通道来执行通过检测电磁信号的反向散射反射而获得扫描。
- [0461] 实施例53为实施例39至46中的任一项的方法,其中,光学询问包括:
- [0462] 向检测腔室中发射电磁信号;以及
- [0463] 在将所述电磁信号发射到检测腔室中之后,通过检测由检测腔室中的材料发射的荧光来获得扫描。
- [0464] 实施例54为实施例53的方法,其中,获得扫描包括:
- [0465] 在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之前获得检测腔室的第一次背景扫描,
- [0466] 在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之后获得检测腔室的第二次扫描,以及
- [0467] 比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否存在于检测腔室中。
- [0468] 实施例55为实施例54的方法,其中,比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断选定体积的样本是否存在于检测腔室中包括判断在第一次背景扫描与第二次扫描之间是否存在荧光的阈值变化。
- [0469] 实施例56为实施例55的方法,还包括,提供相对于样本处理装置操作性地定位的光学模块,其中光学询问检测腔室包括利用相对于旋转轴线在多个径向位置处的光学模块来光学询问检测腔室。
- [0470] 实施例57为实施例56的方法,还包括,
- [0471] 确定在所述第一次背景扫描与第二次扫描之间出现荧光的阈值变化的径向位置;以及
- [0472] 使用该径向位置来确定存在于检测腔室中的样本的量。
- [0473] 实施例58为实施例39至57中的任一项的方法,还包括

- [0474] 加热检测腔室，
- [0475] 其中，判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中在加热检测腔室时发生。
- [0476] 实施例59为实施例38至58中的任一项的方法，其中，光学询问包括：
- [0477] 以第一波长将电磁信号发射到检测腔室中；以及
- [0478] 在以第一波长将电磁信号发射到检测腔室中后，检测以第二波长从检测腔室发射的电磁信号。
- [0479] 实施例60为实施例39至59中的任一项的方法，其中，样本包括待分析的样本和试剂介质，并且其中，光学询问检测腔室包括向检测腔室光学询问检测腔室中的样本和试剂介质中的至少一个的光学性质。
- [0480] 实施例61为实施例39至60中的任一项的方法，还包括提供相对于样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块，并且其中，光学询问检测腔室包括利用位于预定机架位置的光学模块来光学询问检测腔室。
- [0481] 实施例62为实施例39至61中的任一项的方法，还包括提供相对于样本处理装置操作性地定位于机架上的光学模块，并且其中，光学询问检测腔室包括利用在多个机架位置处的光学模块来光学询问检测腔室。
- [0482] 实施例63为实施例62的方法，其中，多个机架位置中的每一个机架位置与材料量相关联，并且还包括：
- [0483] 检测在机架位置的阈值信号；以及
- [0484] 使机架位置与存在于检测腔室中的材料的量相关。
- [0485] 实施例64为实施例62或63的方法，其中，多个机架位置包括在检测腔室中的相对于旋转轴线不同径向位置。
- [0486] 实施例65为实施例62至64中的任一项的方法，其中，第一机架位置定位于第二机架位置的径向外侧。
- [0487] 实施例66为实施例50至51、56至57和61至65中的任一项的方法，其中，光学模块被构造用于进行多重荧光检测。
- [0488] 实施例67为实施例39至66中的任一项的方法，还包括光学询问检测腔室以确定存在于检测腔室中的样本的量。
- [0489] 实施例68为实施例39至67中的任一项的方法，其中，样本处理装置包括多个处理阵列和多个检测腔室，并且其中，光学询问检测腔室包括在使样本处理装置旋转时光学询问多个检测腔室中的至少一个检测腔室。
- [0490] 实施例69为用于处理样本处理装置的方法，该方法包括：
- [0491] 提供包括处理阵列的样本处理装置，处理阵列包括：
- [0492] 输入腔室；
- [0493] 检测腔室；以及
- [0494] 通道，其被定位成流体地联接输入腔室与检测腔室；
- [0495] 将样本定位于样本处理装置中的至少一个处理阵列的输入腔室中；以及
- [0496] 使样本处理装置绕旋转轴线旋转以将样本移动到检测腔室；
- [0497] 在使样本处理装置旋转以将样本移动到检测腔室之前，光学询问处理阵列的检测腔室以获得第一次背景扫描；以及

[0498] 在使样本处理装置旋转来将样本移动到检测腔室之后,光学询问处理阵列的检测腔室以获得第二次扫描;

[0499] 在光学询问检测腔室以获得第二次扫描时使样本处理装置绕旋转轴线旋转;以及

[0500] 比较第一次背景扫描与第二次扫描以判断在第一次背景扫描与第二次扫描之间是否存在阈值变化。

[0501] 实施例70为实施例69的方法,其中,光学询问检测腔室以生成第一次背景扫描和光学询问检测腔室以生成第二次扫描以相同温度发生。

[0502] 实施例71为用于处理样本处理装置的系统,该系统包括:

[0503] 包括检测腔室的样本处理装置;

[0504] 马达,其被构造成使样本处理装置绕旋转轴线旋转;

[0505] 光学模块,其相对于样本处理装置操作性地定位,并且被构造成判断选定体积的材料是否存在于样本处理装置的检测腔室中。

[0506] 实施例72为实施例71的系统,其中,光学模块被构造成在马达使样本处理装置绕旋转轴线旋转时判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0507] 实施例73为实施例71或72的系统,其中,光学模块包括多个光通道,并且其中,光通道中的至少一个光通道被构造成判断选定体积的材料是否存在于样本处理装置的检测腔室中。

[0508] 实施例74为实施例71至73中的任一项的系统,其中,样本处理装置还包括:

[0509] 输入腔室;以及

[0510] 通道,其被定位成流体地联接输入腔室与检测腔室。

[0511] 实施例75为实施例74的系统,其中,样本处理装置还包括定位于通道中的阀,其中当阀闭合时,输入腔室与检测腔室并不经由通道流体连通,并且其中当阀打开时,输入腔室和检测腔室经由通道流体连通。

[0512] 实施例76为实施例74或75的系统,其中,输入腔室包括计量腔室,计量腔室被构造成计量到达检测腔室的选定量的样本。

[0513] 实施例77为实施例71至76中的任一项的系统,其中,光学模块经由机架相对于样本处理装置操作性地定位,并且其中,光学模块被构造成相对于旋转轴线定位于多个机架位置处,并且还被构造成在多个机架位置处光学询问检测腔室。

[0514] 实施例78为实施例77的系统,其中,多个机架位置与在检测腔室中的相对于旋转轴线的不同径向位置对应。

[0515] 实施例79为实施例77或78的系统,其中,第一机架位置定位于第二机架位置的径向外侧。

[0516] 实施例80为实施例71至76中的任一项的系统,其中,光学模块经由机架相对于样本处理装置操作性地定位,并且其中,光学模块被构造成相对于旋转轴线定位于多个机架位置,并且还被构造成在预定机架位置处光学询问检测腔室。

[0517] 实施例81为实施例80的系统,其中,检测腔室包括最靠近旋转轴线定位的内边界,并且其中,光学模块被构造成在靠近检测腔室的内边界处的机架位置光学询问检测腔室。

[0518] 实施例82为实施例71至81中的任一项的系统,其中,光学模块被构造成光学询问检测腔室以判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0519] 实施例83为实施例71至82中的任一项的系统,其中,光学模块被构造用于进行多重荧光检测。

[0520] 实施例84为实施例71至83中的任一项的系统,其中,光学模块被构造通过向检测腔室中发射电磁信号并且检测电磁信号的反向散射反射来判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0521] 实施例85为实施例71至84中的任一项的系统,其中,光学模块被构造通过向检测腔室中发射电磁信号并且检测由检测腔室中的材料发射的荧光来判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0522] 实施例86为实施例71至85中的任一项的系统,其中,光学模块被构造通过以第一波长向检测腔室中发射电磁信号,并且在以第一波长将所述电磁信号发射到检测腔室中后,检测以第二波长从检测腔室发射的电磁信号来判断选定体积的材料是否存在于检测腔室中。

[0523] 实施例87为实施例71至86中的任一项的系统,其中,光学模块还被构造确定存在于检测腔室中的材料的量。

[0524] 以下工作示例旨在用于说明本公开而无限制意义。

[0525] 示例

[0526] 示例1

[0527] 示例1展示了在Channel Development Disk的检测腔室中的直接样本(流体)检测。

[0528] 材料:

[0529] 样本:用于病毒、衣原体、支原体和脲原体的Copan通用运输培养基(UTM),3.0ml管,部件编号330C,批次39P505(Copan Diagnostics,Murrietta,GA)。

[0530] 器械:

[0531] 在上文中描述并且在图23中示出的可购自明尼苏达州的圣保罗的3M公司的“Channel Development Disk”在该示例中用作样本处理装置或“圆盘”。

[0532] 在该示例中,可购自明尼苏达州的圣保罗的3M公司的Integrated Cycler Model 3954与Channel Development Disk一起用作样本处理系统或“仪器”。仪器包含FAM模块(蓝色LED,475nm激发滤光器,520nm检测滤光器)。

[0533] Channel Development Disk的样本流体检测分析的过程:

[0534] 1.将空的Channel Development Disk添加到Integrated Cycler仪器。

[0535] 2.根据上文关于图14所描述的方法执行激光器归位。

[0536] 3.执行所有检测腔室的背景扫描;初始机架=4000至最终机架=8000;步长=100;设置点温度=25°C,使用FAM模块。

[0537] 4.停止圆盘并且从仪器移除圆盘。

[0538] 5.向圆盘上的不同通路添加各种量的UTM样本:

[0539] a.通路5:5μL运输培养基

[0540] b.通路6:10μL运输培养基

[0541] c.通路7:15μL运输培养基

[0542] d.通路8:20μL运输培养基

- [0543] 6. 将加载的圆盘放回到仪器上。
- [0544] 7. 执行激光器归位, 同样根据在上文中关于图14所描述的方法。
- [0545] 8. 根据以下旋转机制, 经由圆盘的旋转将流体加载到检测腔室中: 5个循环的
- [0546] a. 以244转/秒<sup>2</sup>的加速度加速到4500rpm。
- [0547] b. 保持在4500持续1秒。
- [0548] c. 以244转/秒<sup>2</sup>的减速度减速到750rpm。
- [0549] d. 保持在750rpm持续1秒。
- [0550] 9. 执行样本检测扫描; 初始机架 = 4000至最终机架 = 9000; 步长 = 100; 设置点温度 = 25°C, 使用FAM模块。
- [0551] 参看图27: 在通路#5的检测腔室中5μL UTM
- [0552] 参看图28: 在通路#6的检测腔室中10μL UTM
- [0553] 参看图29: 在通路#7的检测腔室中15μL UTM
- [0554] 参看图30: 在通路#8的检测腔室中20μL UTM
- [0555] 图27至图30分别表示5μL、10μL、15μL和20μL的样本的弯液面检测结果。每幅图为反向散射强度(任意单位)的扫描与机架位置的关系, 其中机架沿径向向内移动, 使得随着机架从径向外位置移动到径向内位置, 机架位置增加。弯液面造成激发光束以反向散射强度折射, 其表现为在机架位置6000-7000之间的下降。在FAM模块中获得最大和最可靠的测量。下降的量值以背景扫描值的10%至15%变化。图27所示的5μL的样本的结果表明在该较低的流体的液位, 弯液面不能被可靠地检测到。但是, 在10μL、15μL和20μL的样本流体的液位, 可检测到弯液面。
- [0556] 示例2
- [0557] 示例2为在Moderate Complexity Disk中自动检测10μL样本的最佳机架位置和阈值的确定。
- [0558] 材料:
- [0559] 样本: 用于病毒、衣原体、支原体和脲原体的Copan通用运输培养基 (UTM), 3.0ml管, 部件编号330C, 批次39P505 (Copan Diagnostics, Murrietta, GA)。
- [0560] 器械:
- [0561] 可购自明尼苏达州的圣保罗的3M公司的、包含FAM模块(蓝色LED, 475nm激发滤光器, 520nm检测滤光器)的Integrated Cycler仪器、模型3954, 和可以产品编号No. 3958购自明尼苏达州的圣保罗的3M公司、在上文中描述和在图16至图22中示出的两个“Moderate Complexity Disk”在该示例中用作样本处理装置或“圆盘”。表示“样本存在”情况的第一圆盘在通路1-8的样本端口中被加载50μL的UTM。表示“样本不存在”情况的第二圆盘并未被加载任何材料。可通过以下过程对两个圆盘进行同样处理:
- [0562] 1. 将圆盘放置到Integrated Cycler仪器上。
- [0563] 2. 执行计量: 圆盘通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以525rpm旋转, 保持5秒, 然后通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以975rpm旋转, 并且保持5秒。
- [0564] 3. 执行激光器归位, 根据在图14中示出和上文所描述的处理。激光器用作高功率密度的激光二极管, 部件编号SLD323V, 可购自日本东京的Sony公司。
- [0565] 4. 使用FAM模块根据机架位置(初始机架 = 4000, 最后机架 = 9000, 步长 = 100)对

检测腔室进行背景扫描。

[0566] 5. 根据在图12中示出并且在上文中描述的处理,使马达停止并且利用一个800毫瓦 (mW) 的2秒的激光脉冲打开样本阀。

[0567] 6. 通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以1800rpm旋转圆盘并且保持10秒来将样本转移到检测腔室。

[0568] 7. 使用FAM模块,根据机架位置来扫描检测腔室;初始机架=4000,最终机架=9000,步长=100。

[0569] 对于在每个圆盘上的每个检测腔室,根据FAM模块的机架位置来计算来自背景的信号百分比变化。在下表1中示出了在不同机架位置的数据的一部分。在圆盘1(样本存在)上的每个检测腔室在机架位置5900处具有最大信号变化。在圆盘2(样本不存在)上的每个检测腔室在机架位置5900处具有可忽略的百分比变化;实际上,在所有机架位置均存在可忽略的百分比变化。计算并且在下表1和2中示出了来自每个圆盘的数据的平均和标准偏差。

[0570] 表1 示例1圆盘1“样本存在”

[0571]

检测腔室	机架 5500 %变化	机架 5700 %变化	机架 5900 %变化	机架 6100 %变化	机架 6300 %变化
1	6.960	11.149	10.631	8.857	2.209
2	5.163	11.073	9.973	8.348	4.544
3	6.313	11.801	13.427	11.158	4.362
4	8.702	13.634	15.807	13.501	6.661

[0572]

5	7.597	13.229	12.334	10.111	4.197
6	5.860	12.138	12.736	10.953	4.114
7	6.077	10.364	11.266	9.229	1.095
8	6.395	12.319	12.208	9.661	3.010
平均	6.633	11.963	12.298	10.227	3.774
标准偏差	1.105	1.108	1.814	1.641	1.681

[0573] 表2 示例1圆盘2“样本不存在”

[0574]

检测腔室	机架 5500 %变化	机架 5700 %变化	机架 5900 %变化	机架 6100 %变化	机架 6300 %变化
1	0.180	0.220	0.201	0.017	0.947
2	0.309	0.954	1.134	0.915	0.985
3	1.595	2.079	1.411	1.275	0.939
4	0.991	2.122	1.360	0.888	0.073
5	2.578	2.177	1.384	0.981	0.150
6	0.229	1.472	0.803	0.903	0.067
7	0.826	0.510	0.763	0.739	0.694
8	0.752	0.200	0.377	0.062	1.036
平均	0.933	1.217	0.929	0.722	0.611
标准偏差	0.815	0.857	0.470	0.448	0.439

[0575] 数据示出在样本存在圆盘与样本不存在圆盘之间的显著差异。通过从圆盘1的机架位置5900的百分比变化的平均值减去3个标准偏差来计算在临床化验中在5900的最佳机架位置自动检测样本存在的阈值。计算阈值 $12.298 - (3 \times 1.814) = 6.85$ 。

[0576] 示例3

[0577] 示例3展示了利用荧光试剂master mix针对Moderate Complexity Disk的两种不同的流体检测方案。

[0578] 材料:

[0579] 样本:用于病毒、衣原体、支原体和脲原体的Copan通用运输培养基(UTM), 3.0ml管, 部件编号330C, 批次39P505 (Copan Diagnostics, Murrietta, GA)。

[0580] 试剂master mix: Applied Biosystems (中美洲, 福斯特城) 10x PCR缓冲剂, P/N 4376230, 批号1006020, 利用无核酸酶的水稀释1倍, 加入了ROX参比染料, Invitrogen (中美洲, 卡尔斯巴德) P/N 12223-012, 批号786140。最终染料浓度为800nM。

[0581] 器械:

[0582] 可以以产品编号3958购自明尼苏达州的圣保罗的3M公司、在上文中描述并且在图16至图22中示出的“Moderate Complexity Disk”在该示例中用作样本处理装置或“圆盘”。

[0583] 可购自明尼苏达州的圣保罗的3M公司、具有FAM模块(参看示例1和示例2)和CFR610模块(黄色LED、580nm激发滤光器和610nm发射滤光器)的Integrated Cycler Model 3954在该示例中用作样本处理系统或“仪器”。

[0584] Moderate Complexity Disk上的样本和总流体检测的过程:

[0585] 1. 以下列方式来加载圆盘的每个通路:

[0586]

通路	样本输入	试剂输入
----	------	------

1	50 $\mu$ L UTM	空
2	50 $\mu$ L UTM	空
3	空	具有ROX的50 $\mu$ LPCR缓冲剂
4	空	具有ROX的50 $\mu$ LPCR缓冲剂
5	50 $\mu$ L UTM	具有ROX的50 $\mu$ LPCR缓冲剂
6	50 $\mu$ L UTM	具有ROX的50 $\mu$ LPCR缓冲剂
7	空	空

[0587]

8	空	空
---	---	---

[0588] 2. 将加载圆盘定位于仪器上。

[0589] 3. 通过以下过程将样本和试剂流体 (10 $\mu$ L 样本和40 $\mu$ L 试剂) 计量入计量储集器中: 使圆盘通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以525rpm旋转, 保持5秒, 然后通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以975rpm旋转, 并且保持5秒。

[0590] 4. 执行激光器归位, 根据在图4中示出和上文所描述的处理。所用的激光器为可购自日本东京的Sony公司的高功率密度二极管, 部件编号SLD323V。

[0591] 5. 使用FAM模块根据机架位置 (初始机架=4000, 最终机架=9000, 步长=100) 来对检测腔室执行背景扫描。

[0592] 6. 根据在图12中示出并且在上文中描述的处理, 停止马达并且利用一个800mW的2秒的激光脉冲来打开样本隔膜阀。

[0593] 7. 使圆盘通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以1800rpm旋转, 并且保持10秒以将UTM样本转移到检测腔室。

[0594] 8. 使用FAM模块, 根据机架位置来扫描检测腔室; 初始机架=4000, 最终机架=9000, 步长=100。

[0595] 9. 根据上文关于图12描述的方法, 停止马达并且利用一个800mW的2秒的激光脉冲来打开试剂隔膜阀。

[0596] 10. 使圆盘通过24.4转/秒<sup>2</sup>的加速度以2250rpm旋转, 并且保持10秒, 以将PCR缓冲剂+ROX试剂转移到检测腔室。

[0597] 11. 使用CFR610模块, 根据机架位置来扫描检测腔室; (初始机架=4000, 最终机架=9000, 步长=100)。

[0598] 方案1: 使用FAM模块的仅样本的弯液面检测

[0599] 在将样本转移到检测腔室 (步骤7) 后, 使用在步骤8中收集的数据来计算在机架位置5900处弯液面液位处反向散射强度的百分比变化。在示例2中确定的用于自动检测在检测腔室中样本存在的阈值6.85应用于表4中示出的百分比变化结果。如在表4中的结果所示, 准确地确定在检测腔室中样本的存在与否。

[0600] 表4: 样本弯液面检测, FAM模块、机架位置5900

[0601]

通路号	在步骤 8 后的检测腔室含量	反向散射强度的 %变化	%变化是否大于 6.85?
1	10 $\mu$ L UTM	12.060	是
2	10 $\mu$ L UTM	10.995	是
3	空	3.197	否
4	空	2.962	否
5	10 $\mu$ L UTM	11.516	是
6	10 $\mu$ L UTM	10.549	是
7	空	0.947	否
8	空	1.684	否

[0602] 方案2:使用CFR610模块的总流体检测(样本+试剂)

[0603] 处理从步骤11采集的CFR610模块的数据用于总流体的检测。在该情况下,信号为来自缓冲剂中的ROX染料的荧光。在仅样本和空的检测腔室中并无信号。相对于样本+试剂的情况,从仅试剂(PCR缓冲剂+ROX)检测到的信号具有更高的峰值和更低的机架位置,这是因为10 $\mu$ L样本添加到40 $\mu$ L缓冲剂的稀释效果,并且更高的体积到达更靠近检测腔室的内边缘处。图31示出了该示例,例如,示出了与检测腔室1和7相比,检测腔室3和5的大的%增加。在图31中省略了通路2、4、6和8,因为它们分别为通路1、3、5和7的复制品。

[0604] 使用具有含(i) PCR缓冲剂+ROX或(ii) PCR缓冲剂+ROX和样本的检测腔室的一系列圆盘来确定最佳机架位置和阈值以描写试剂与试剂+样本腔室关系的情况,之后为类似于示例2的处理。最佳机架位置被确定为在仅试剂腔室与试剂+样本腔室之间的信号最大差异的位置。最佳机架位置被确定为7600,并且阈值被确定为1398%。在7600的机架位置并且使用1398%的阈值,准确地检测在检测腔室3和4中50 $\mu$ L的总流体的存在。包含仅10 $\mu$ L样本(UTM)的检测腔室1&2;包含仅40 $\mu$ L试剂(PCR缓冲剂+ROX)的检测腔室3&4;以及空检测腔室7&8全都具有低于1398阈值的百分比变化值,并且因此指定为并不具有正确的总流体的检测。表5示出了使用机架位置=7600来将总流体的检测方案应用于示例3中的圆盘的结果。

[0605] 表5 使用荧光、CFR610在机架7600处的总流体的检测

[0606]

通路编号	在步骤 11 后的检测腔室含量	反向散射强度的%变化	%变化是否大于1398?
1	10 $\mu$ L UTM	6.093	否
2	10 $\mu$ L UTM	8.428	否
3	40 $\mu$ L 缓冲剂	125.765	否
4	40 $\mu$ L 缓冲剂	611.584	否
5	10 $\mu$ L UTM+40 $\mu$ L 缓冲剂	2731.890	是
6	10 $\mu$ L UTM+40 $\mu$ L 缓冲剂	2608.653	是
7	空	9.336	否
8	空	4.572	否

[0607] 在上文中描述并且在附图中示出的实施例仅以举例说明的方式给出,并且预期并不限制本公开的概念和原理。因此,本领域普通技术人员将意识到,能够对元件和其构造和布置做出各种变化,而不偏离本公开的精神和范围。

[0608] 在本文中引用的所有参考和公开明确地以其全文引用的方式合并到本公开中。

[0609] 在所附权利要求中陈述了本公开的各个特征和方面。

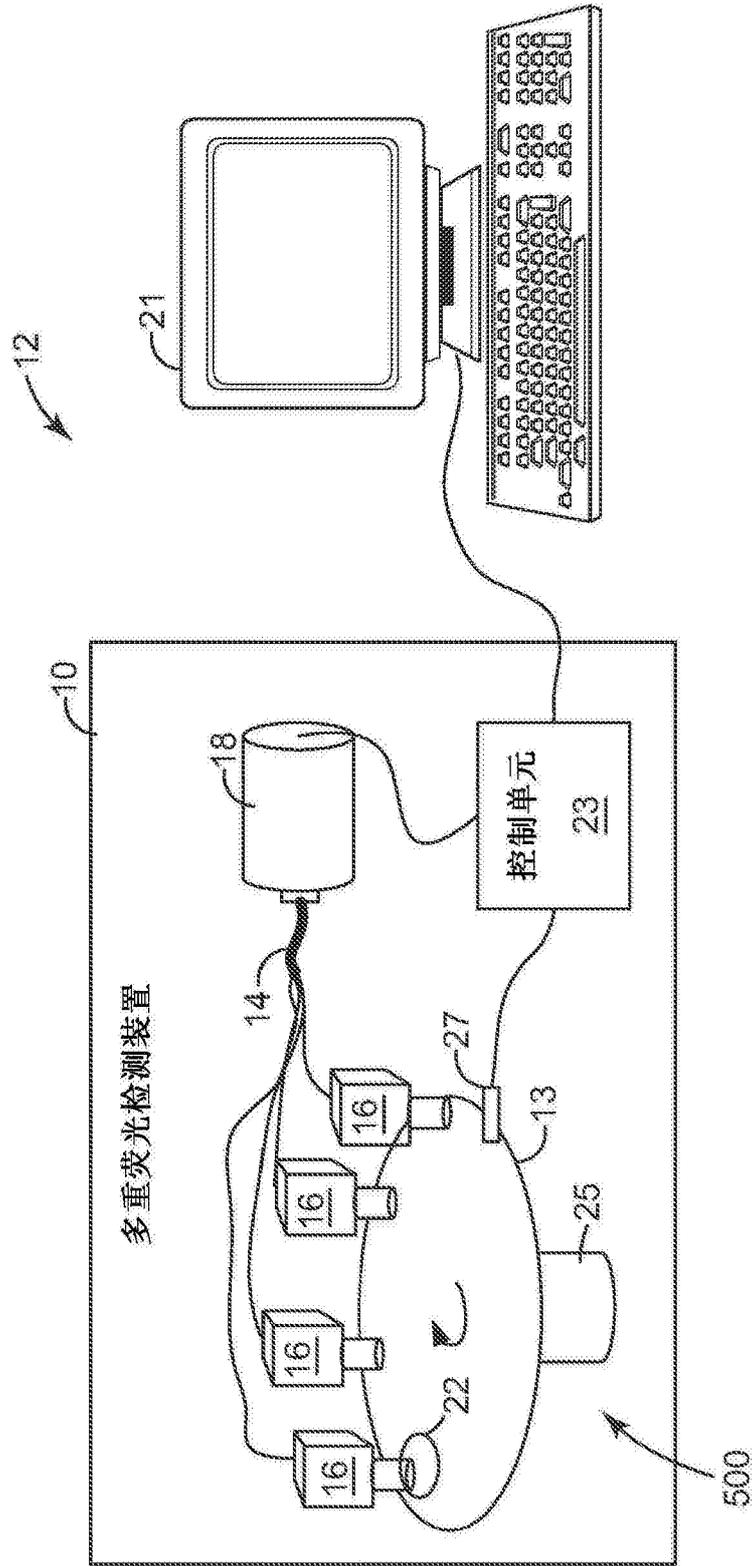


图1

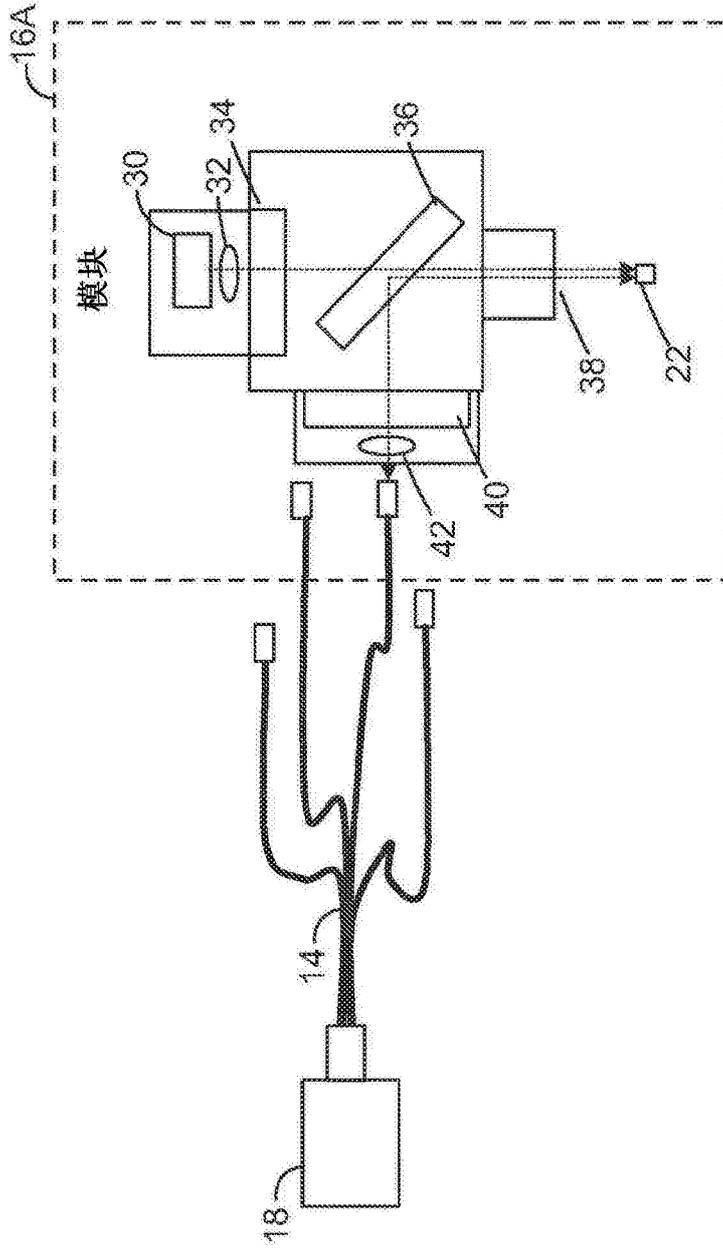


图2

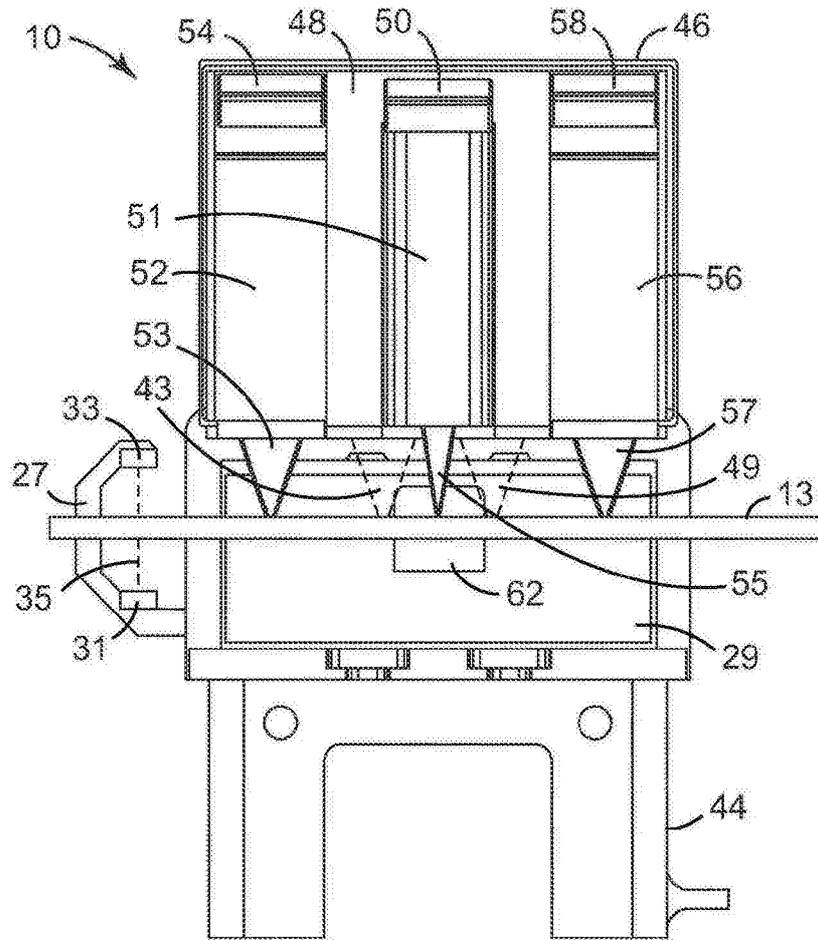


图3

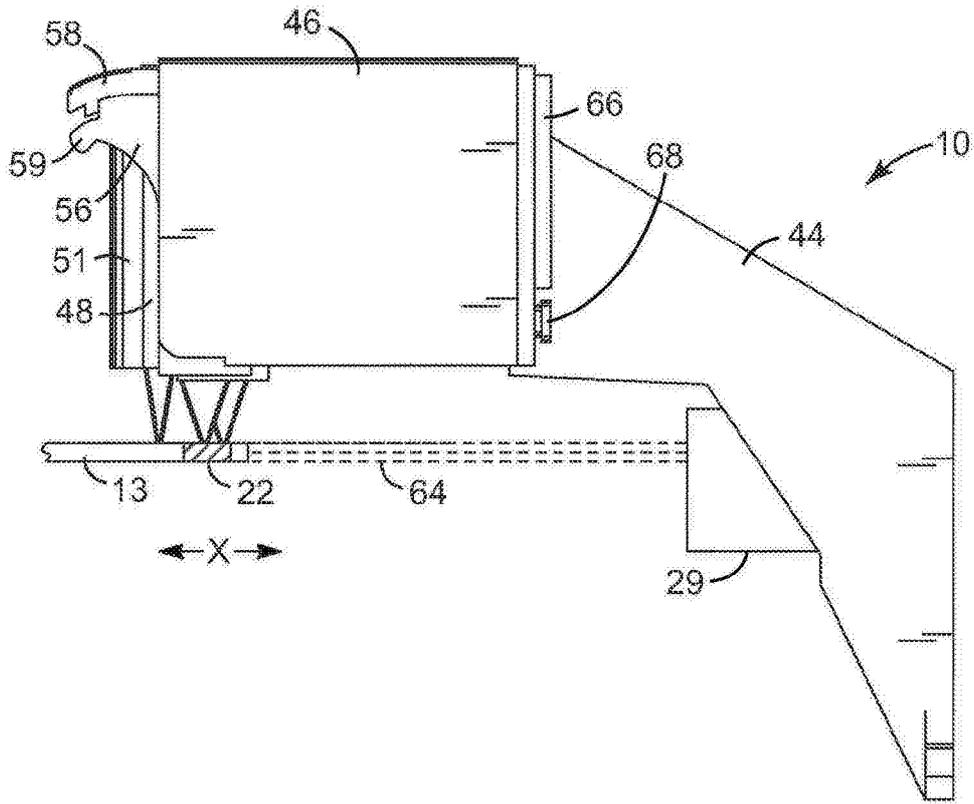


图4

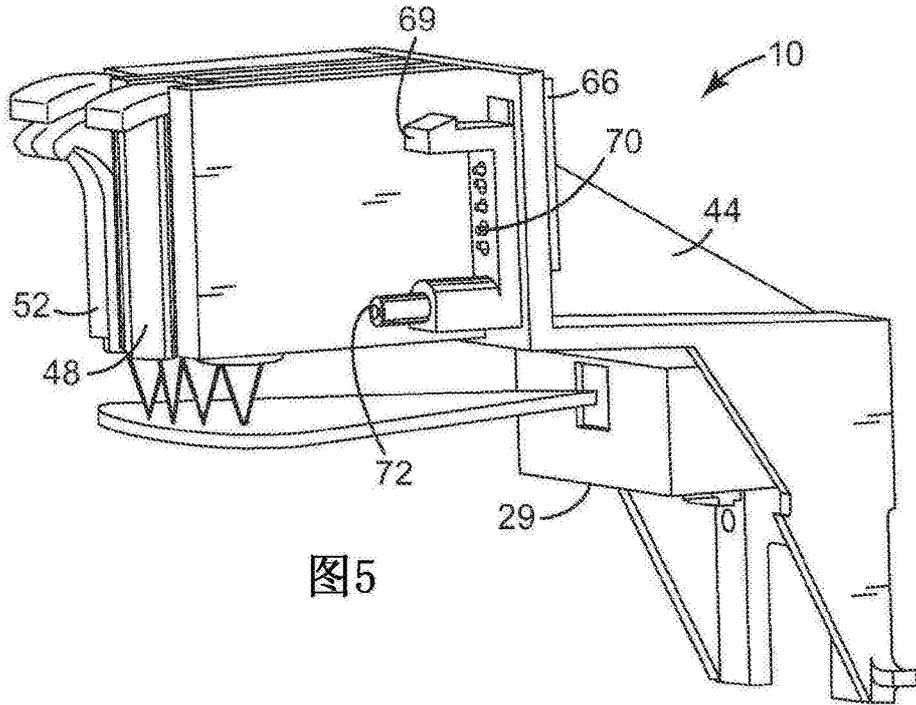


图5

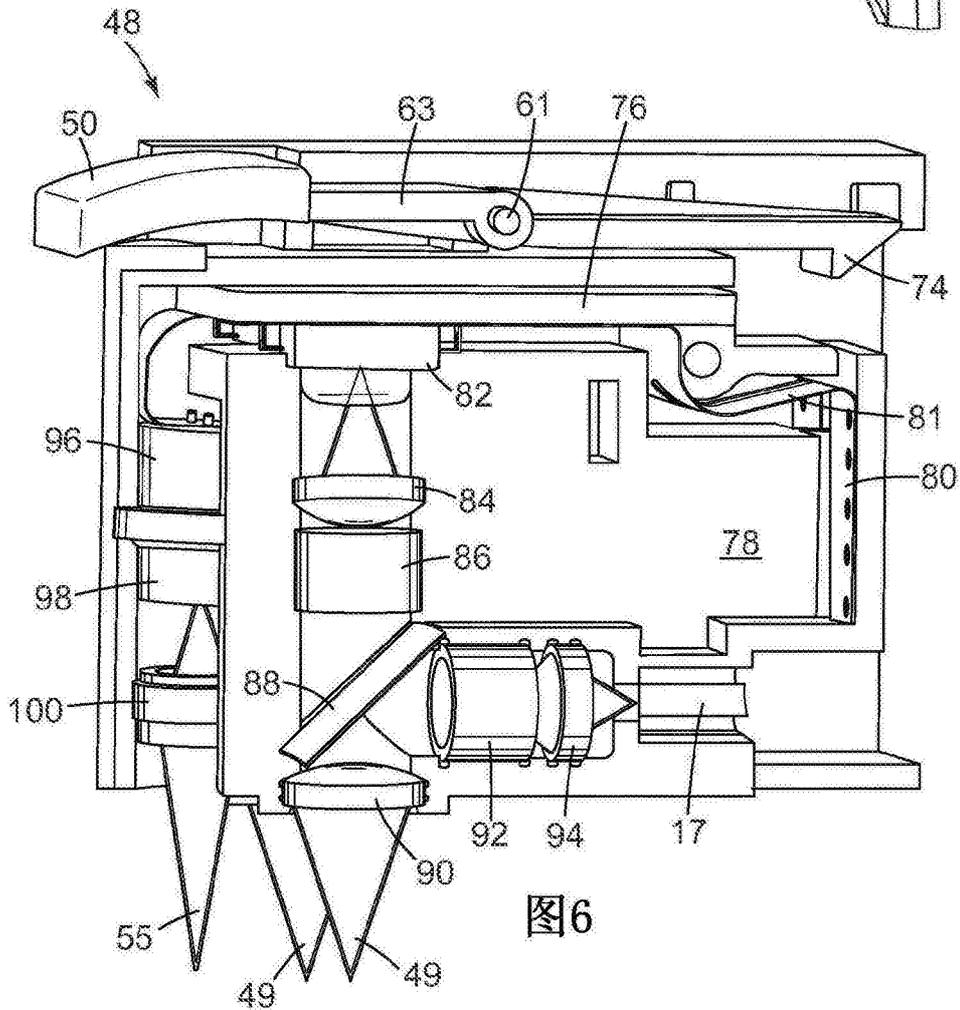
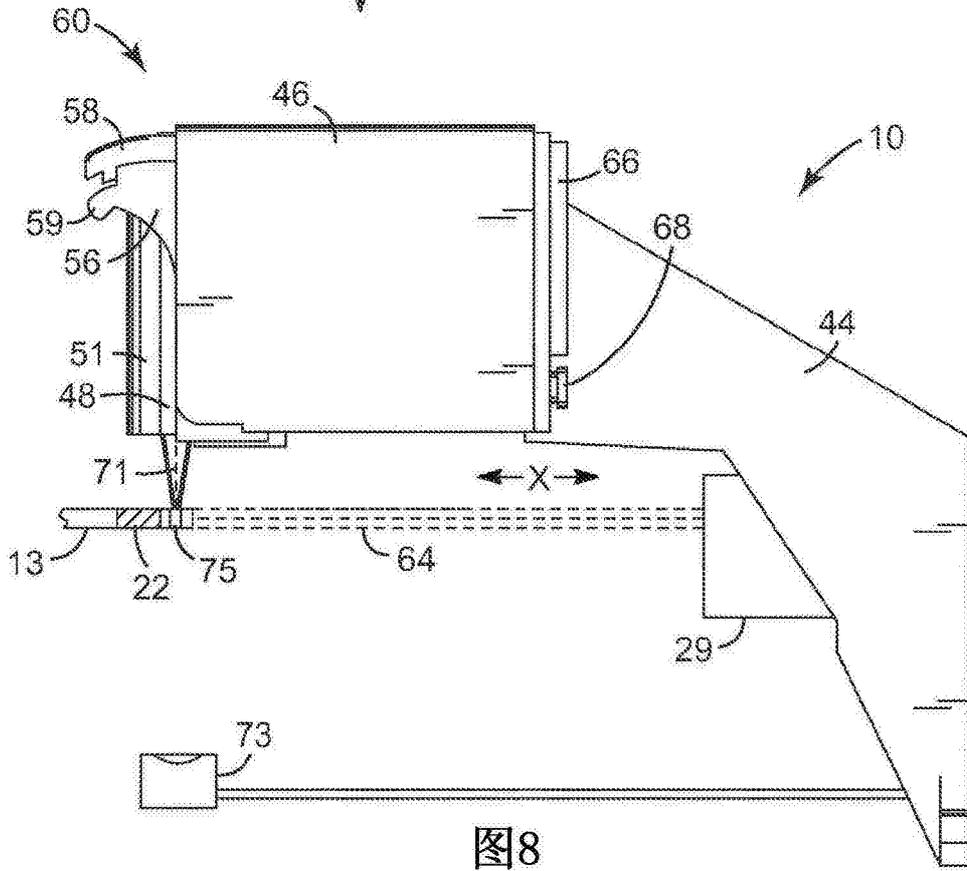
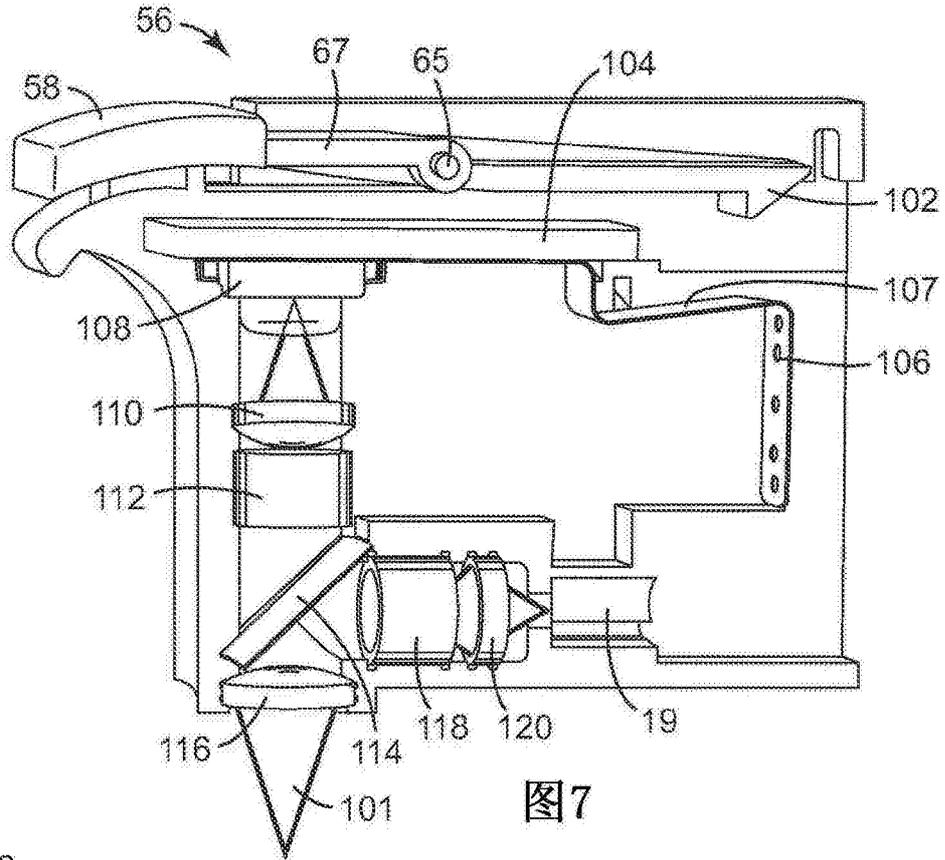


图6



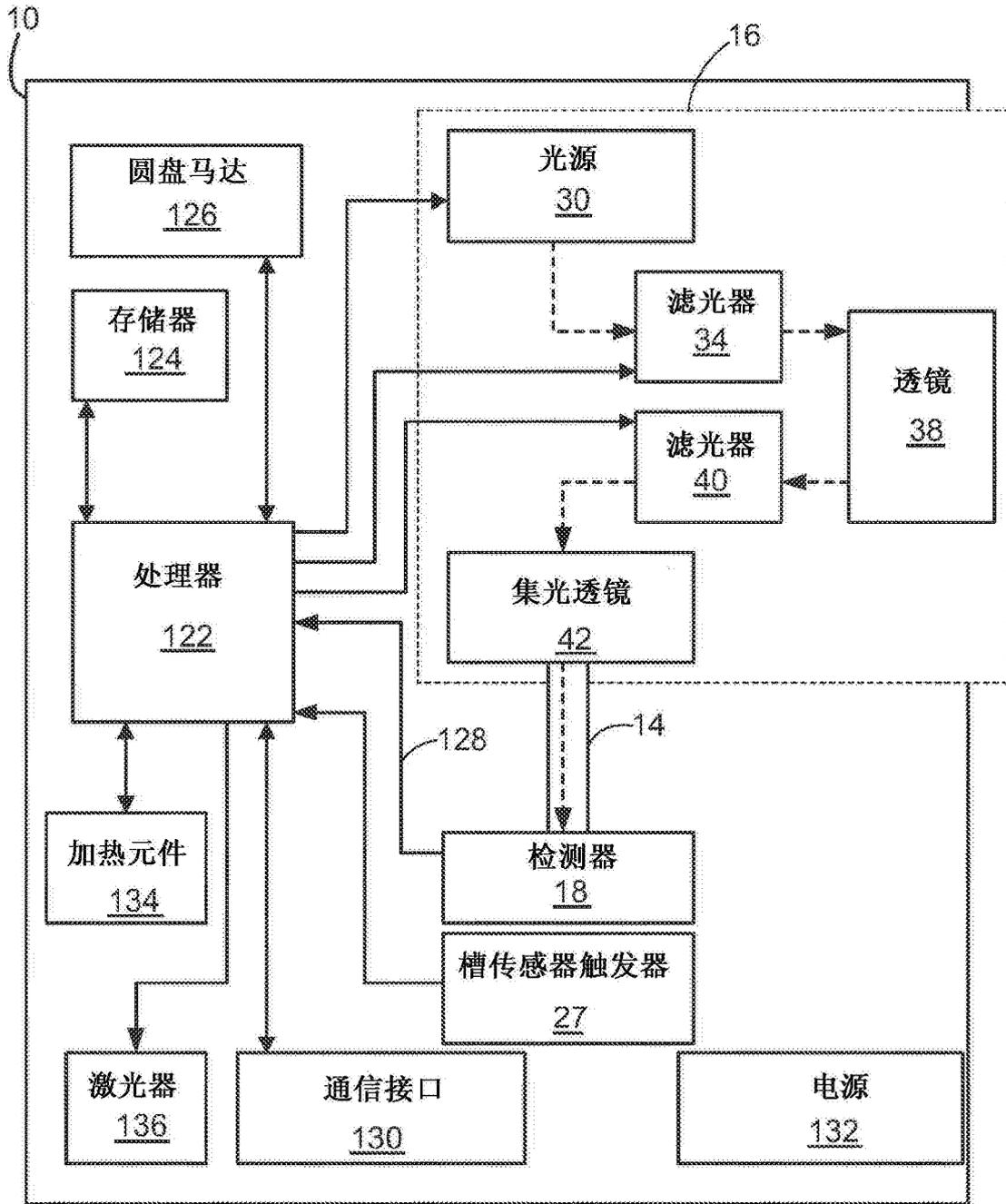


图9

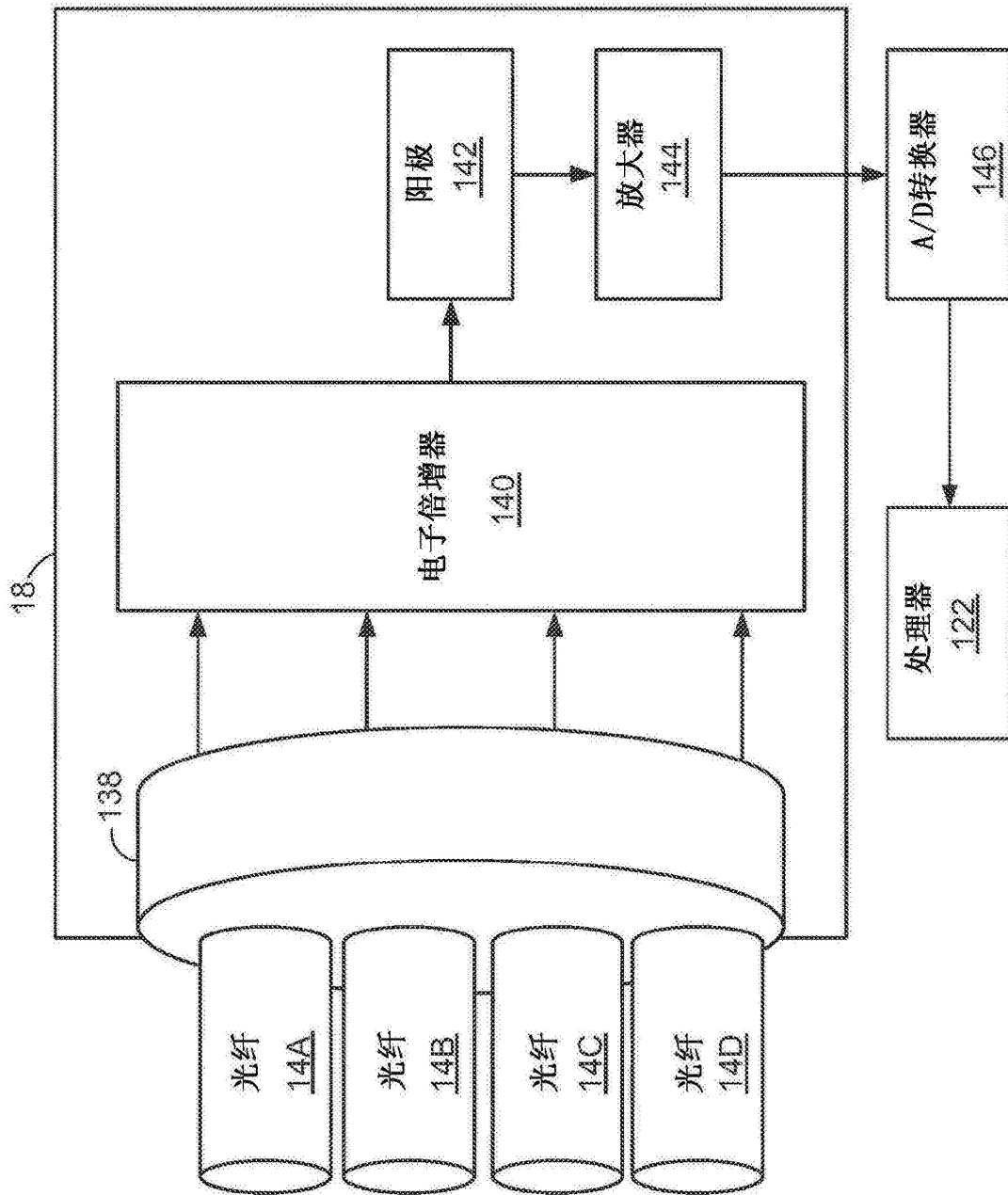


图10

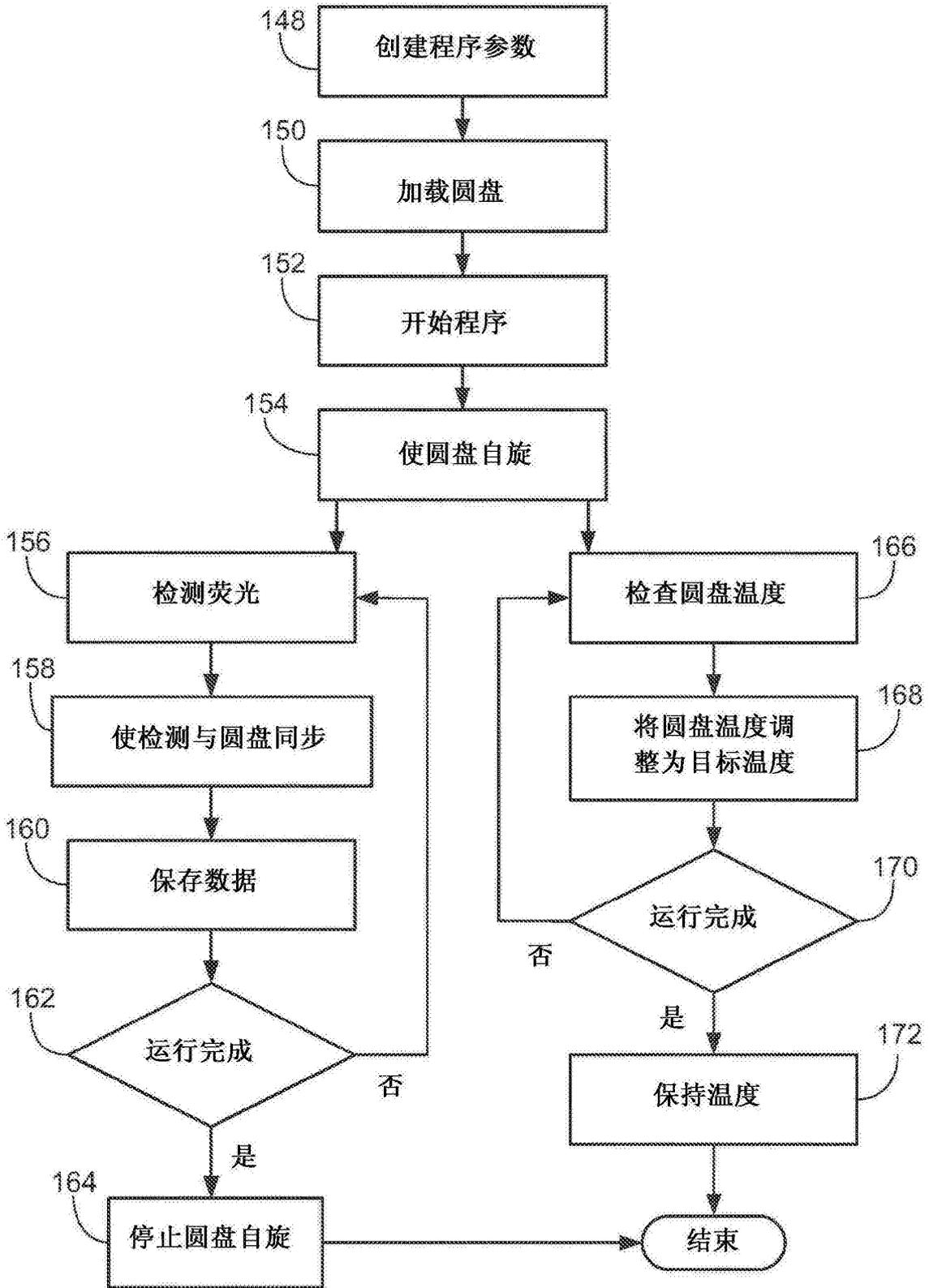


图11

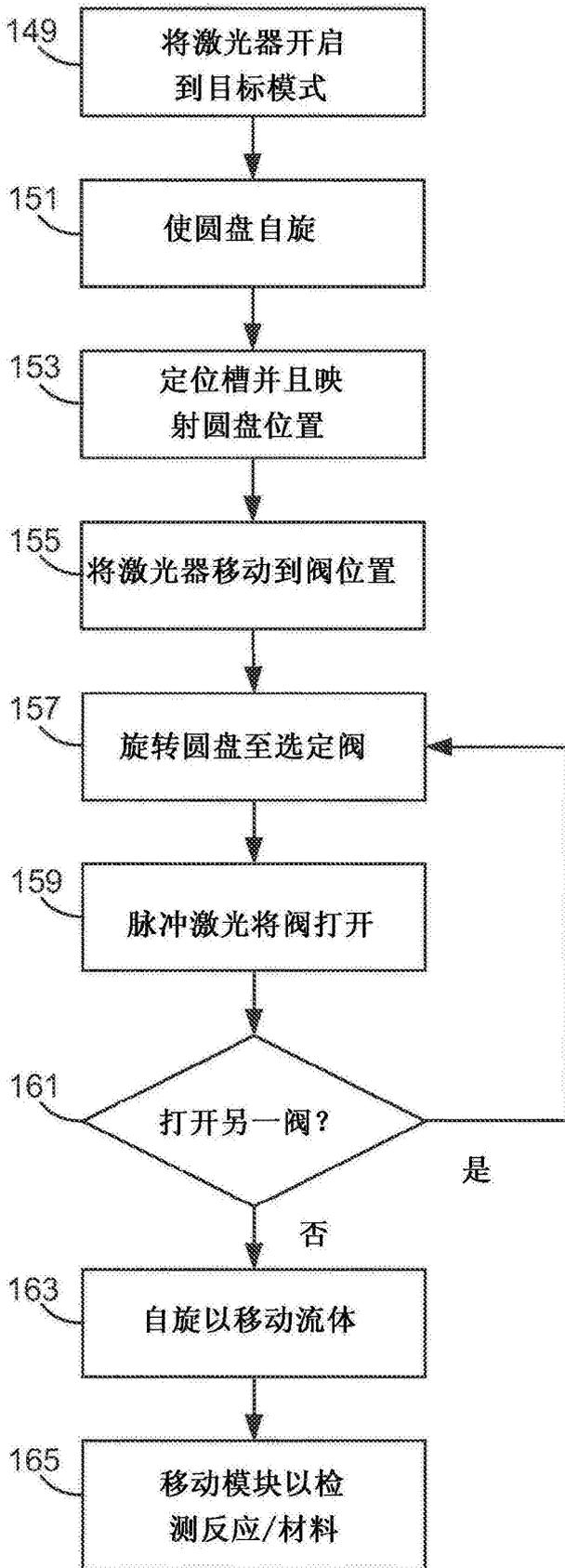


图12

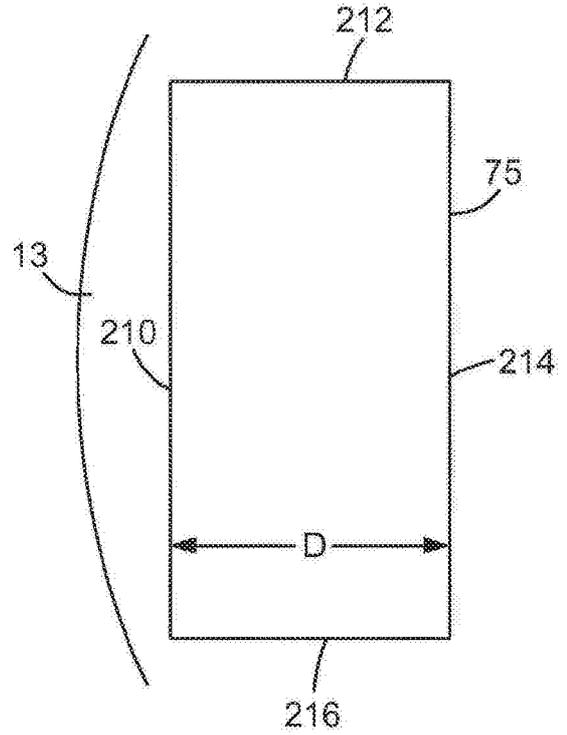


图13A

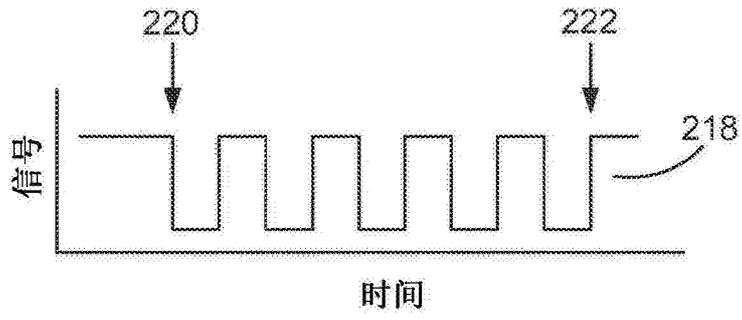


图13B

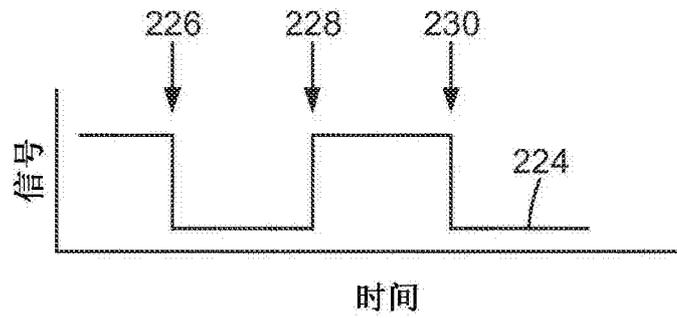


图13C

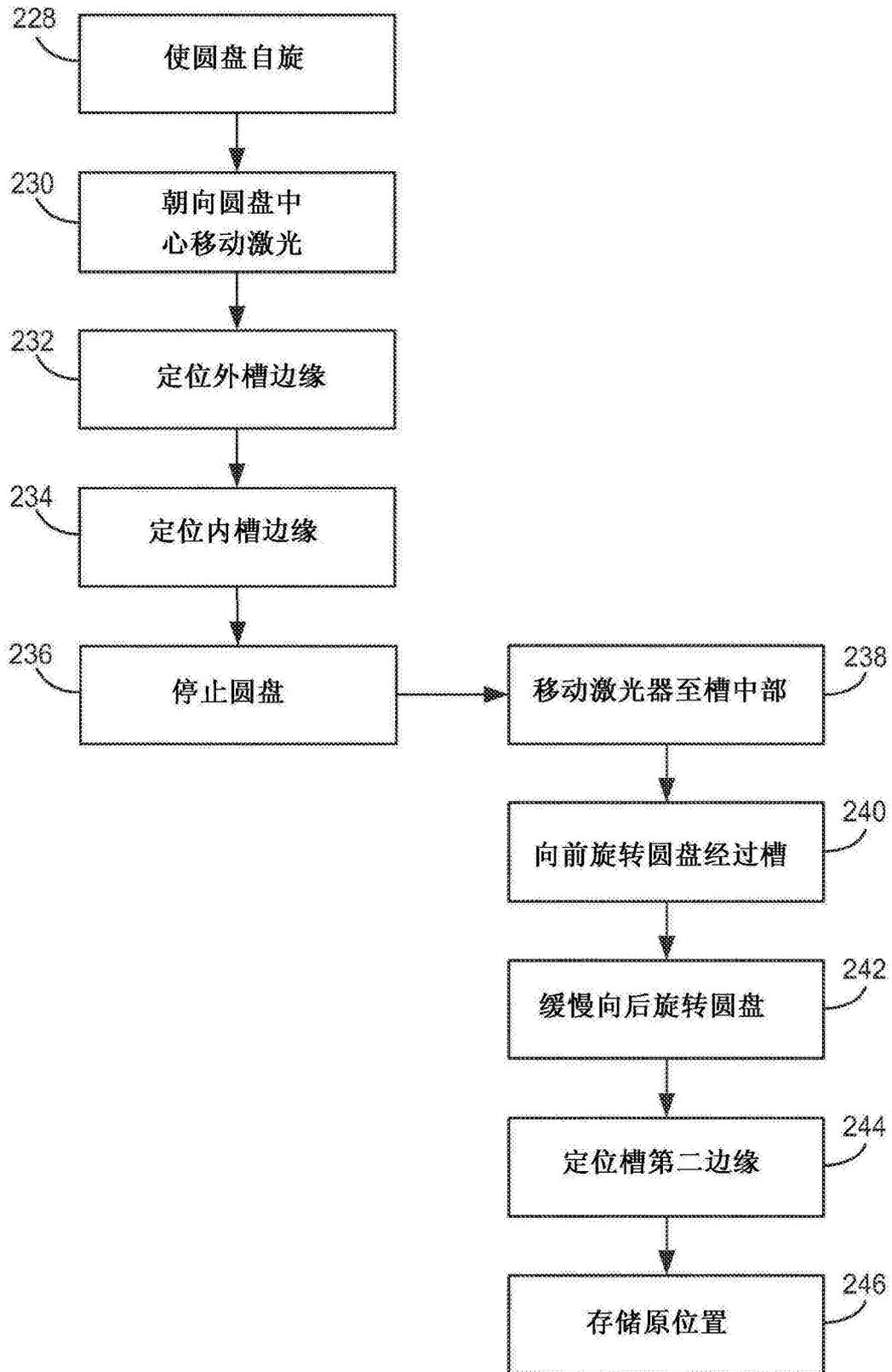


图14

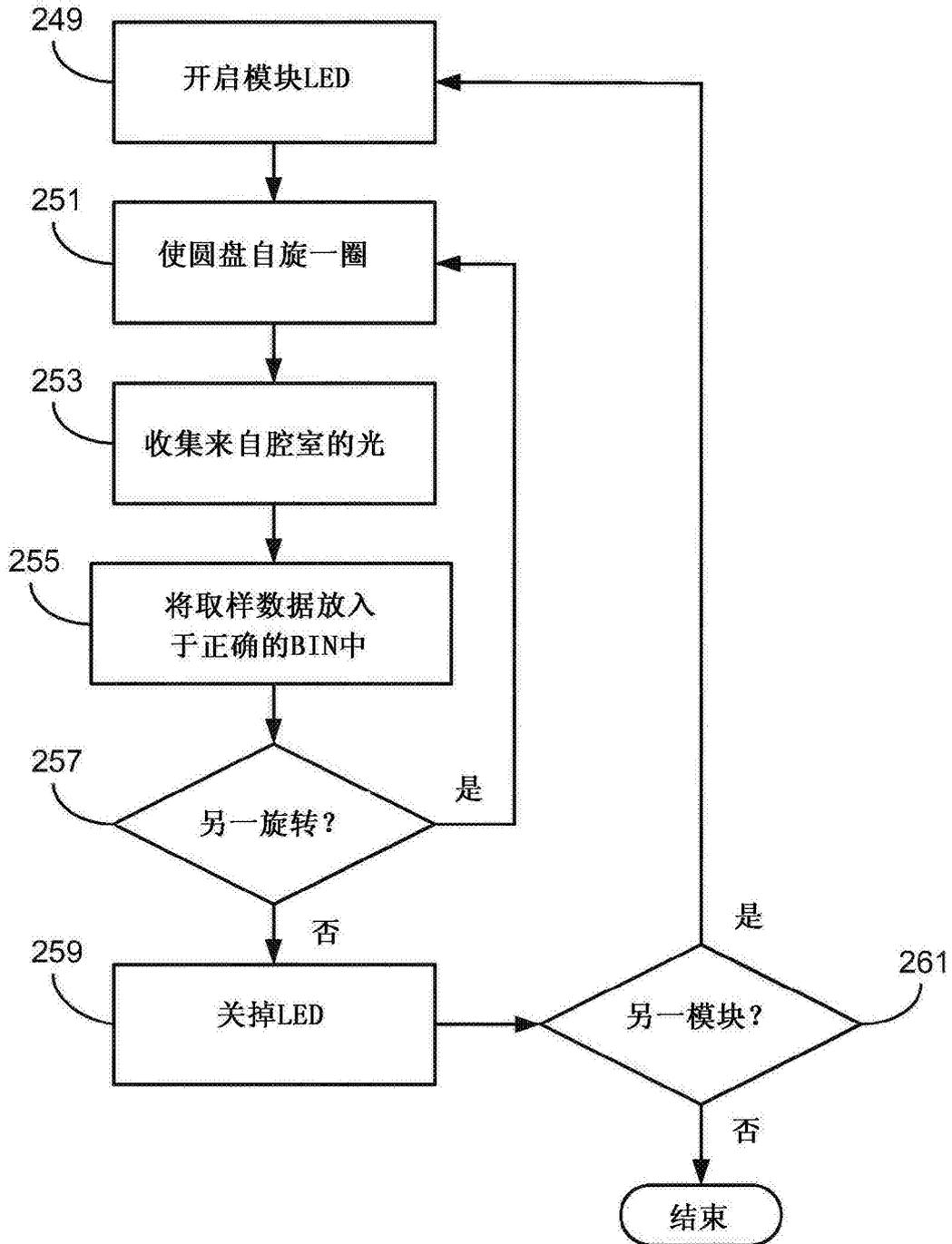


图15

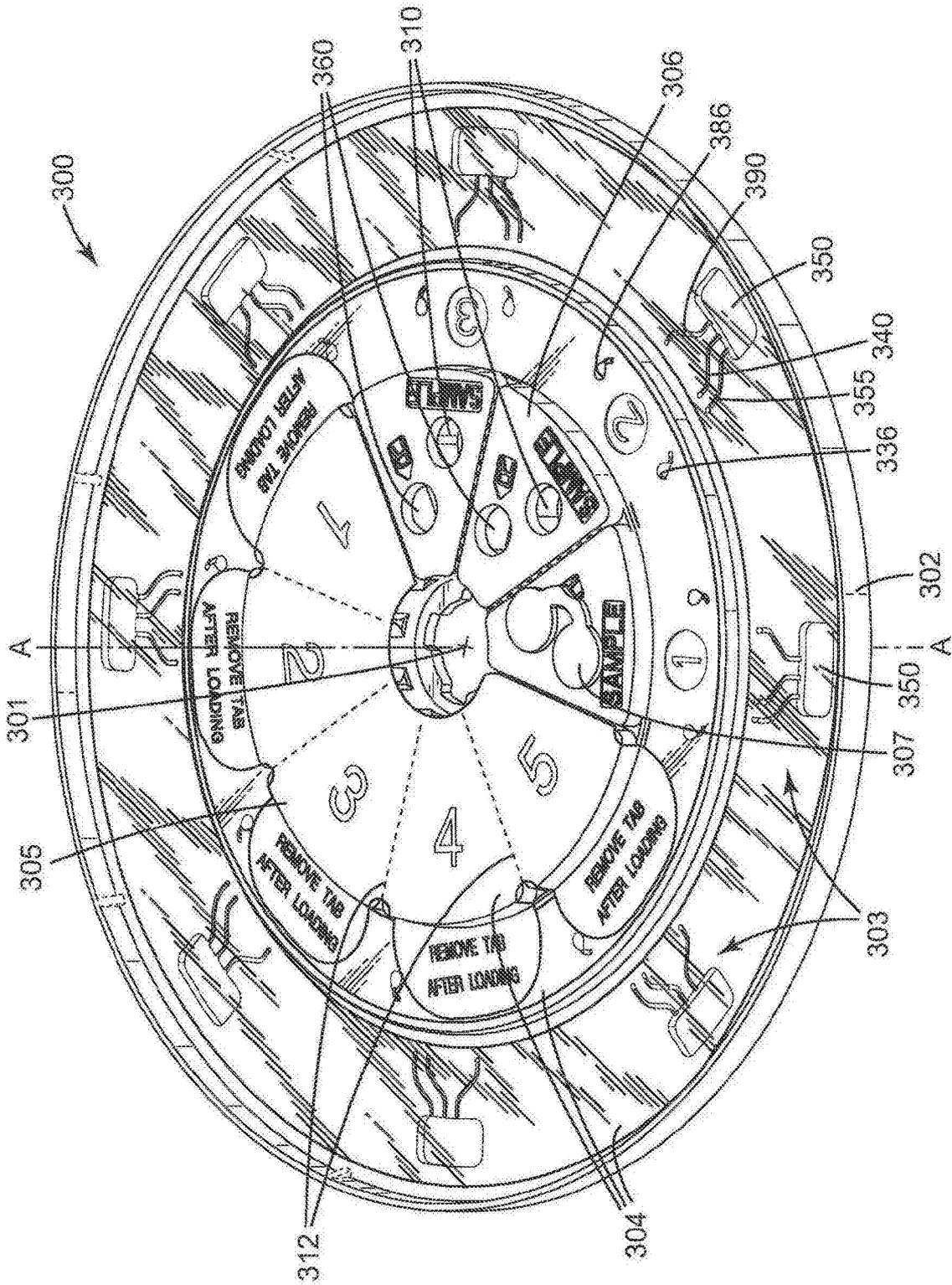


图16

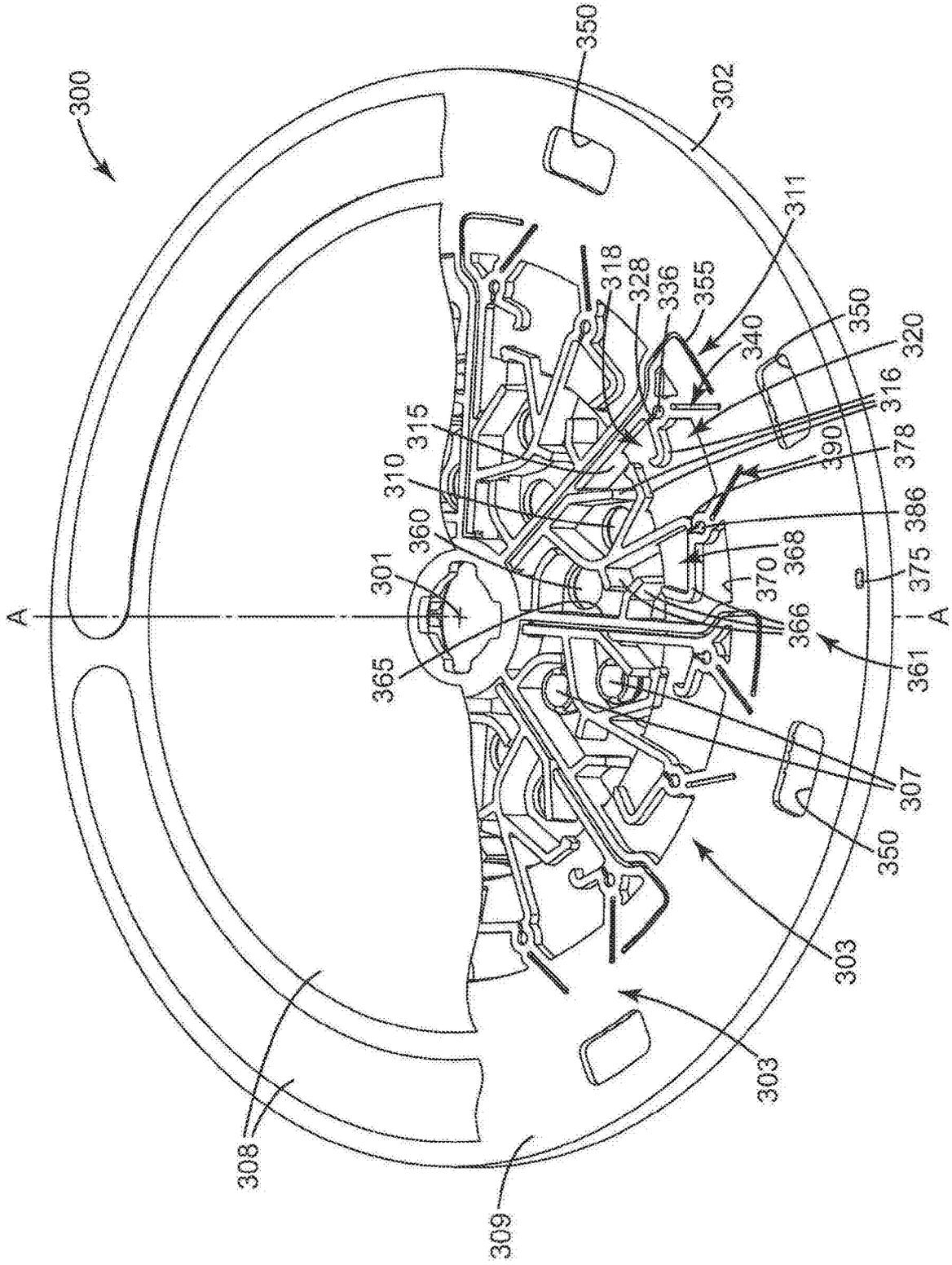


图17

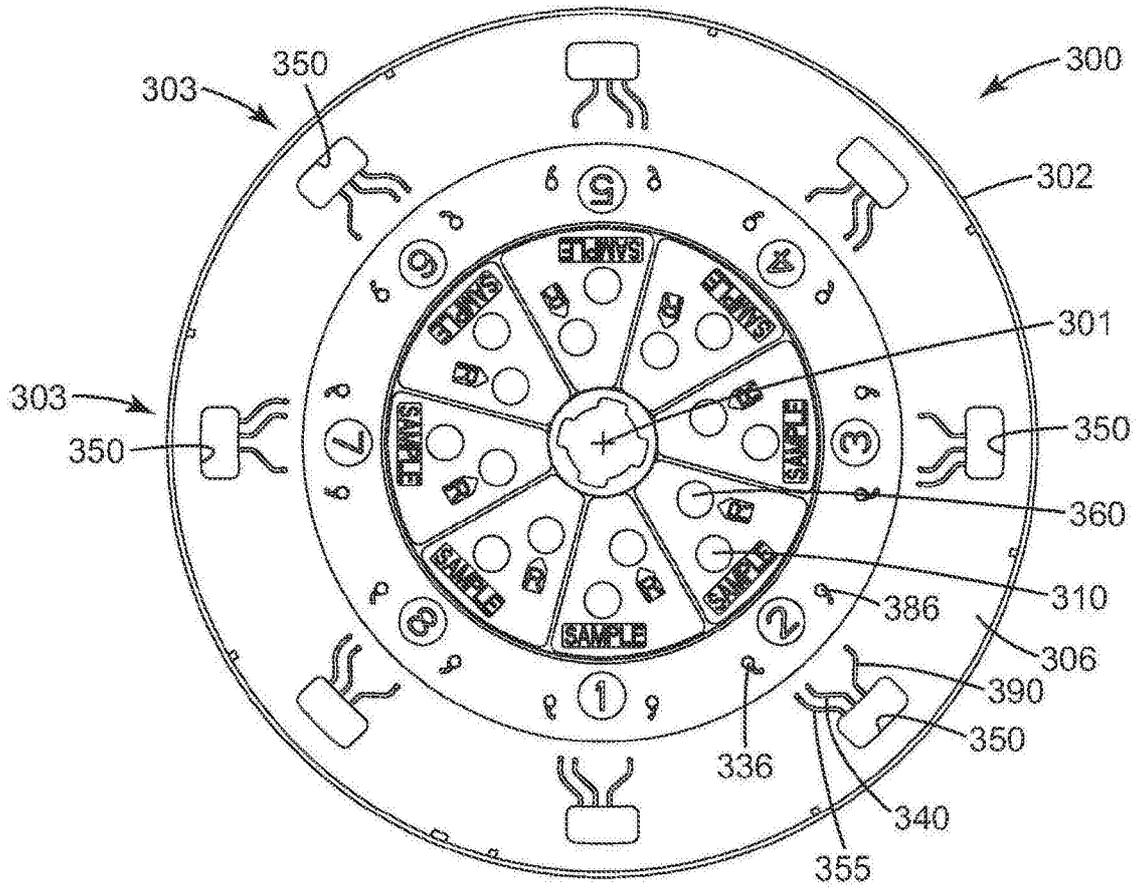


图18

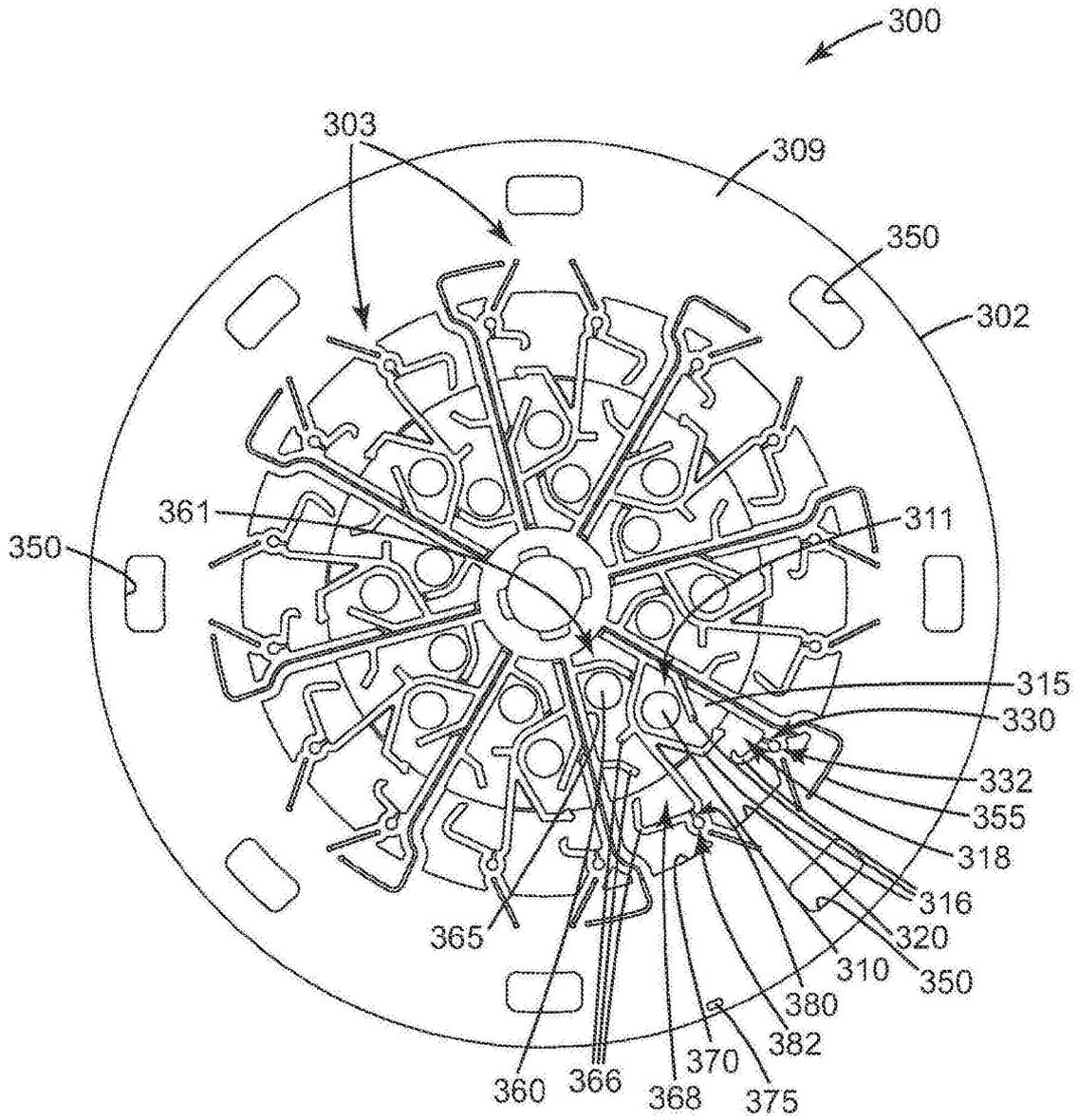


图19

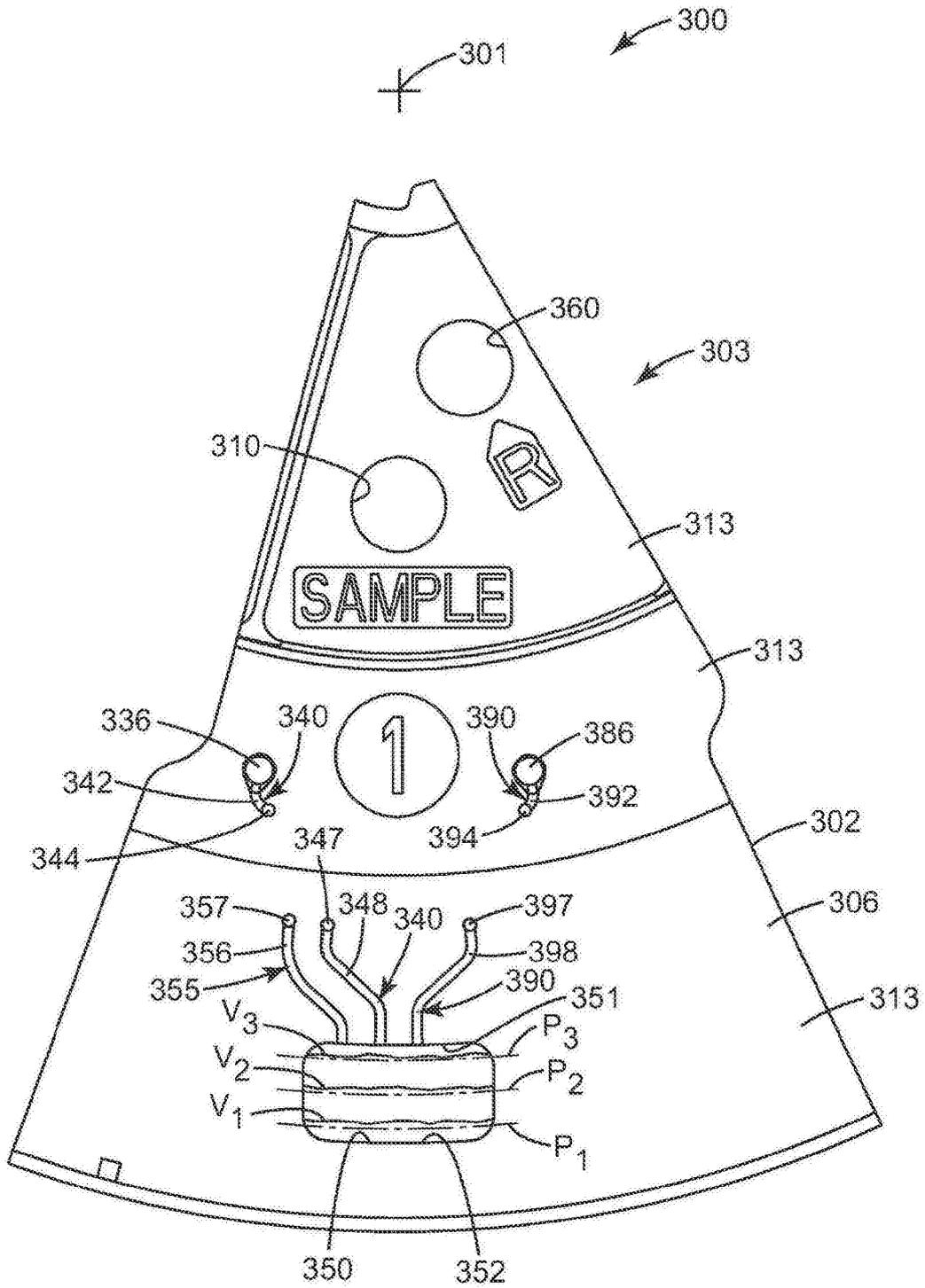


图20

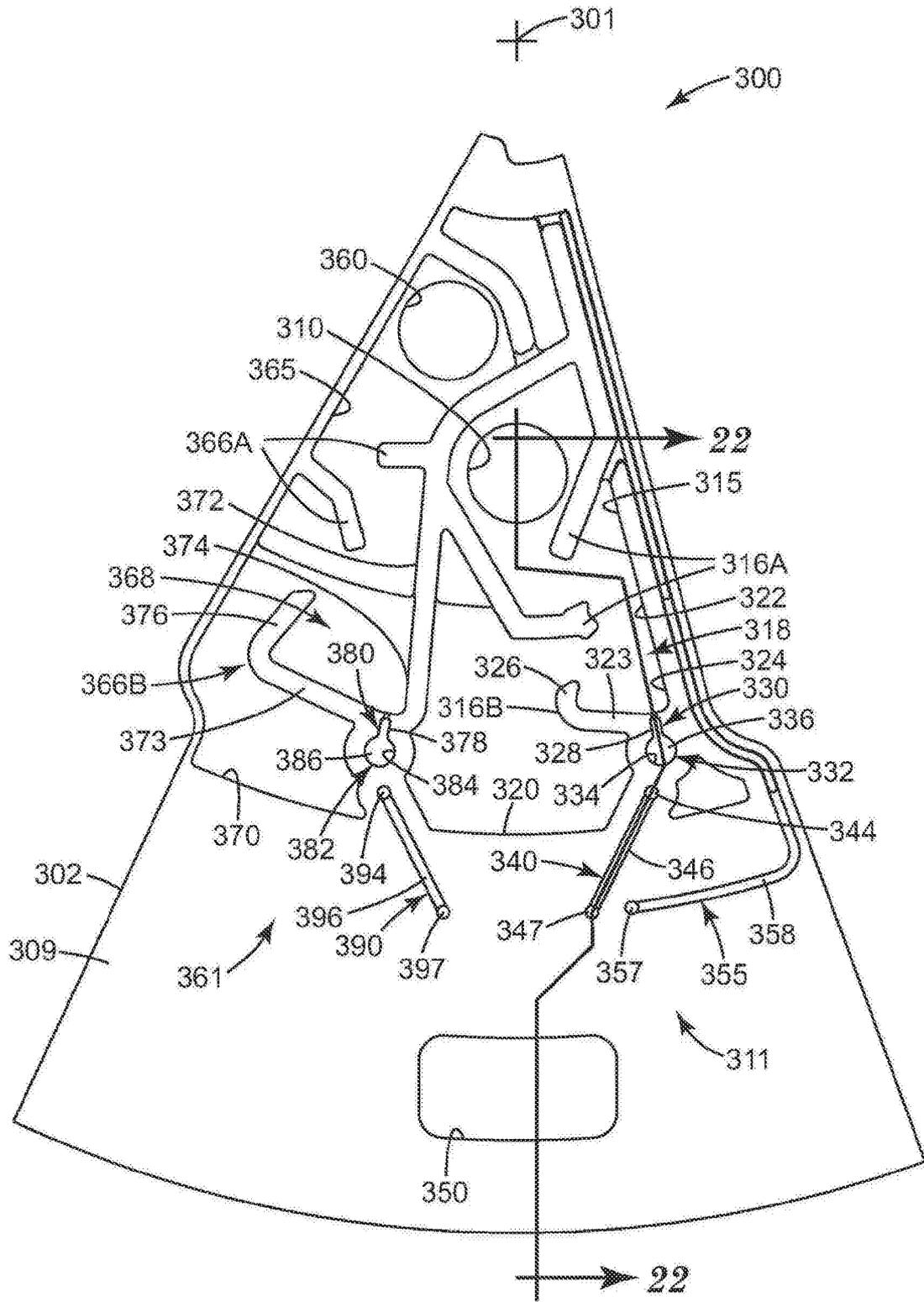


图21

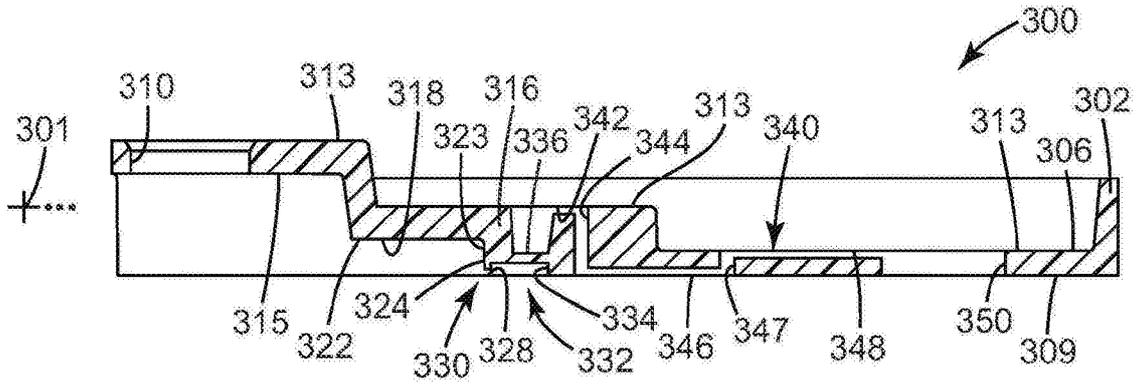


图22

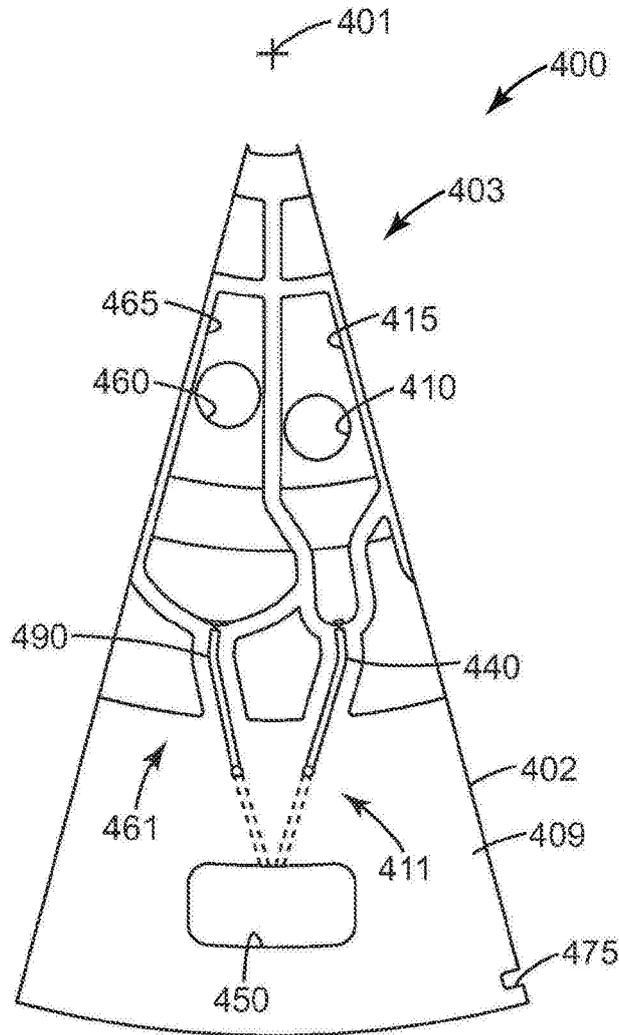


图23

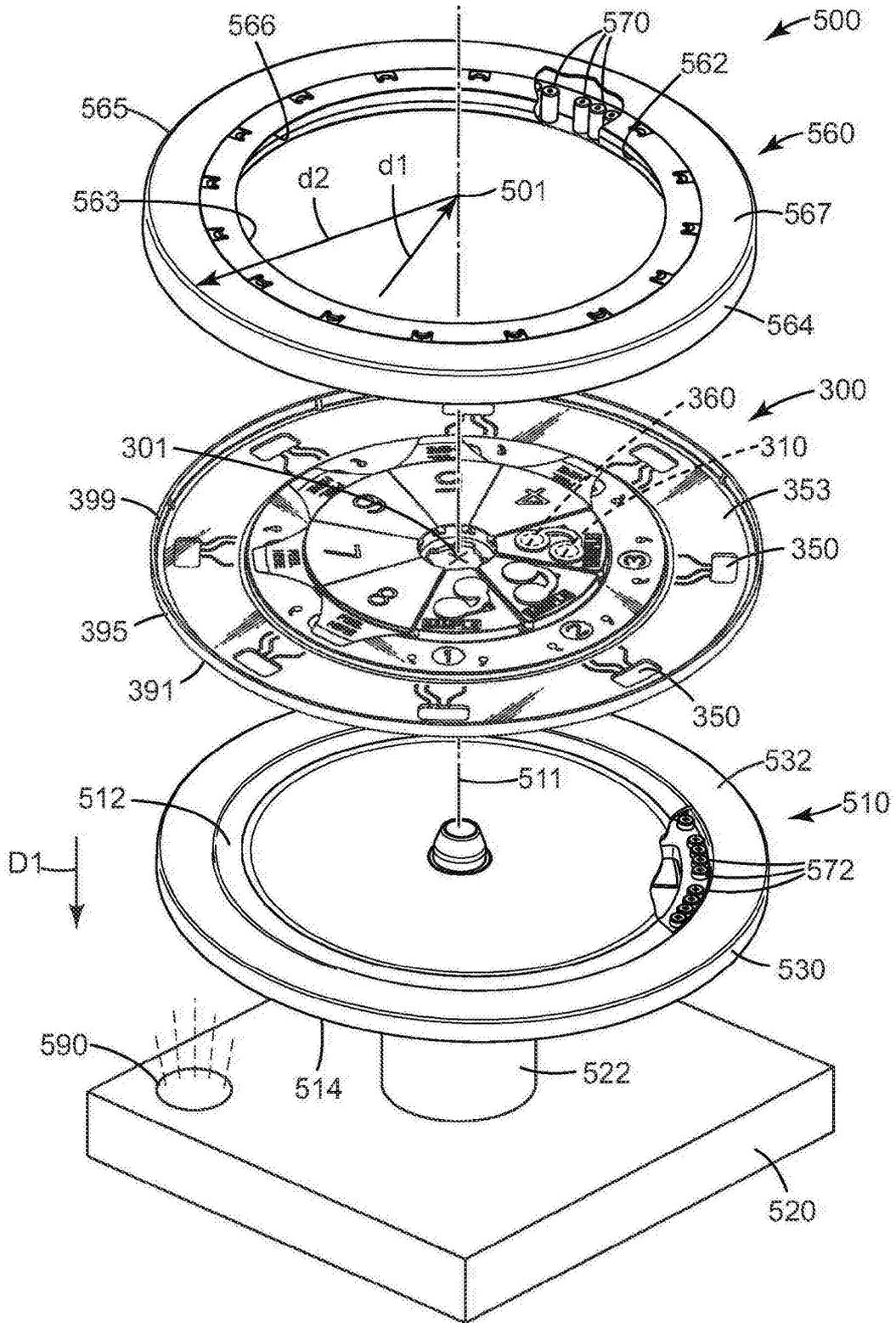


图24

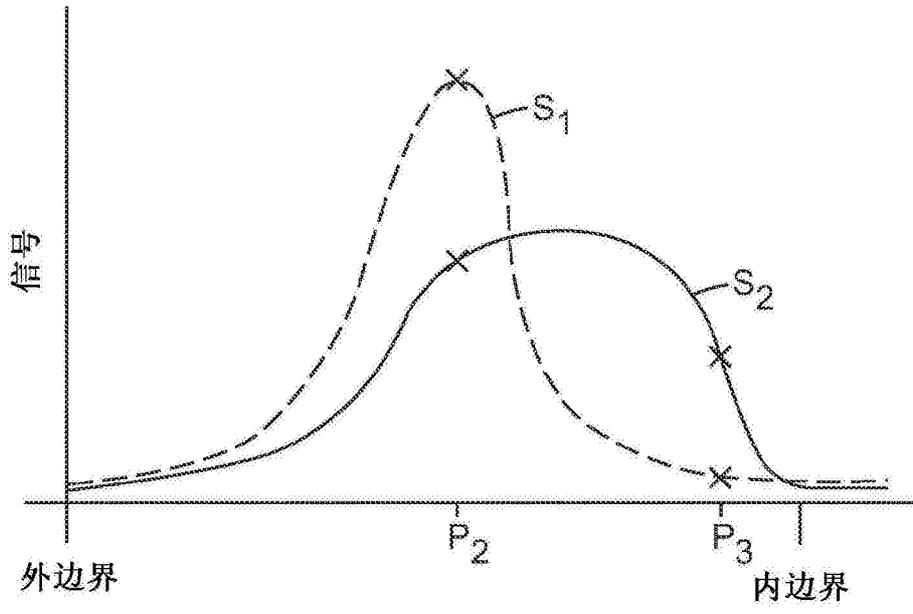


图25

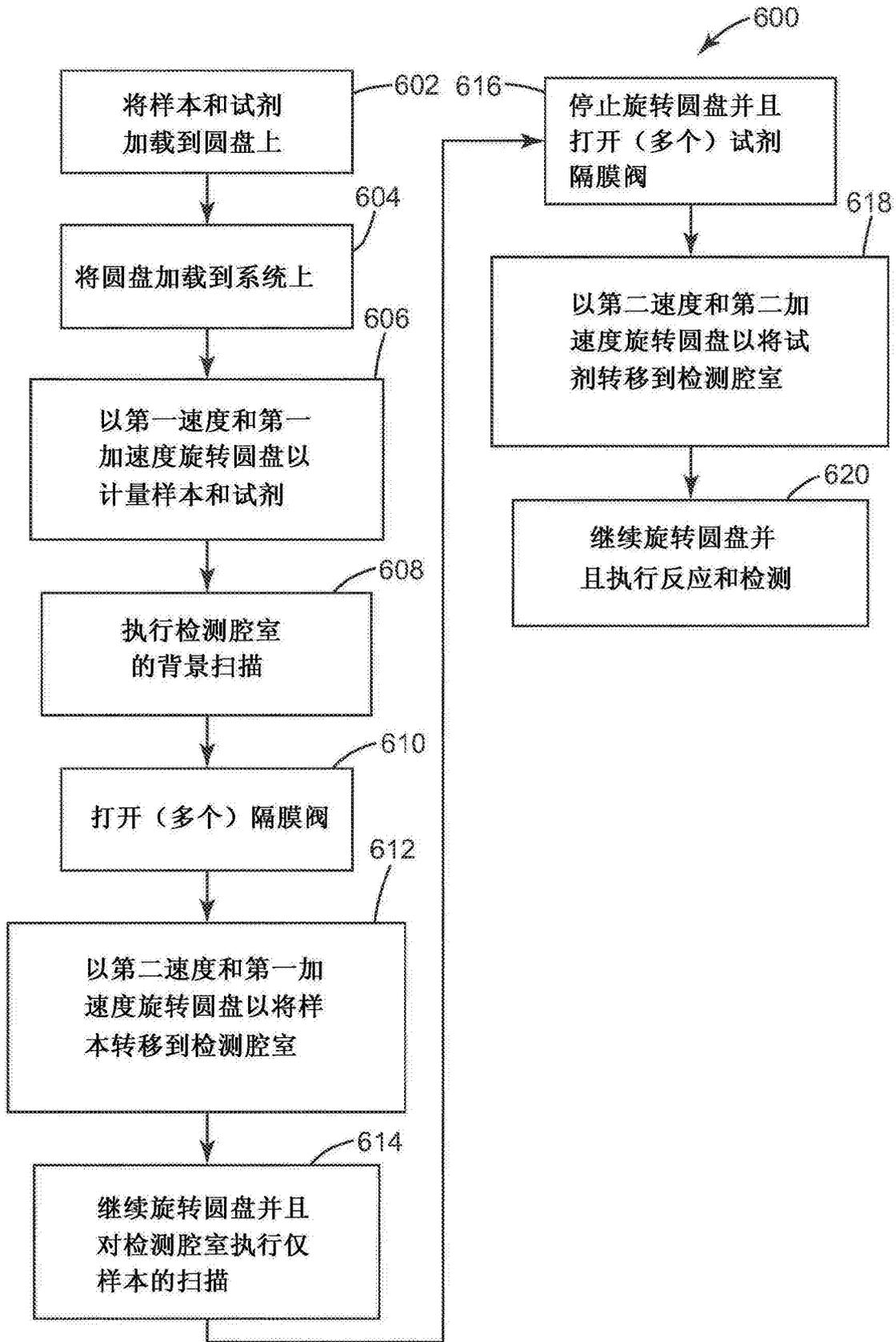


图26

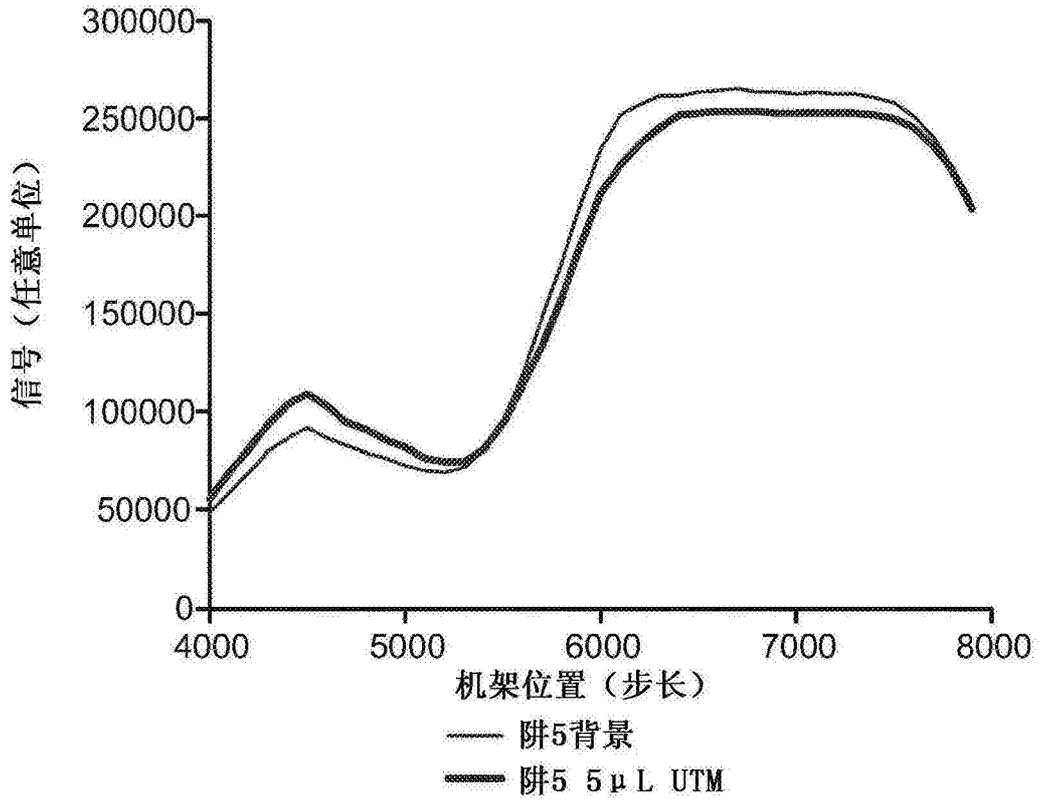


图27

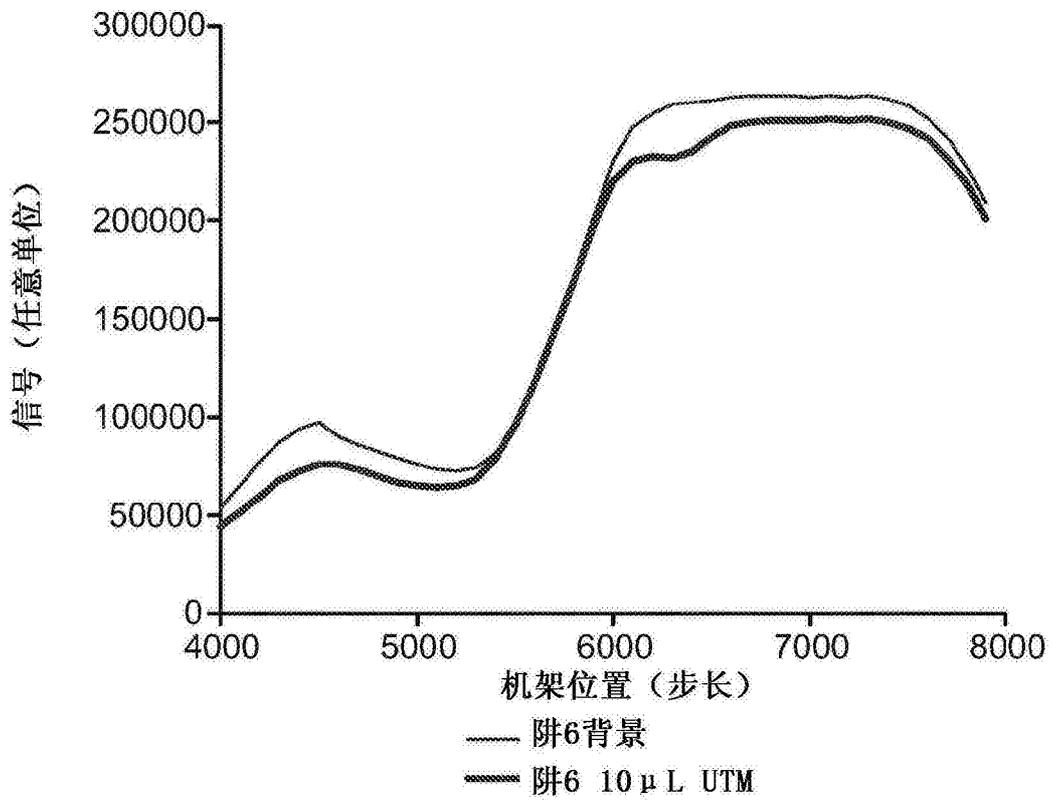


图28

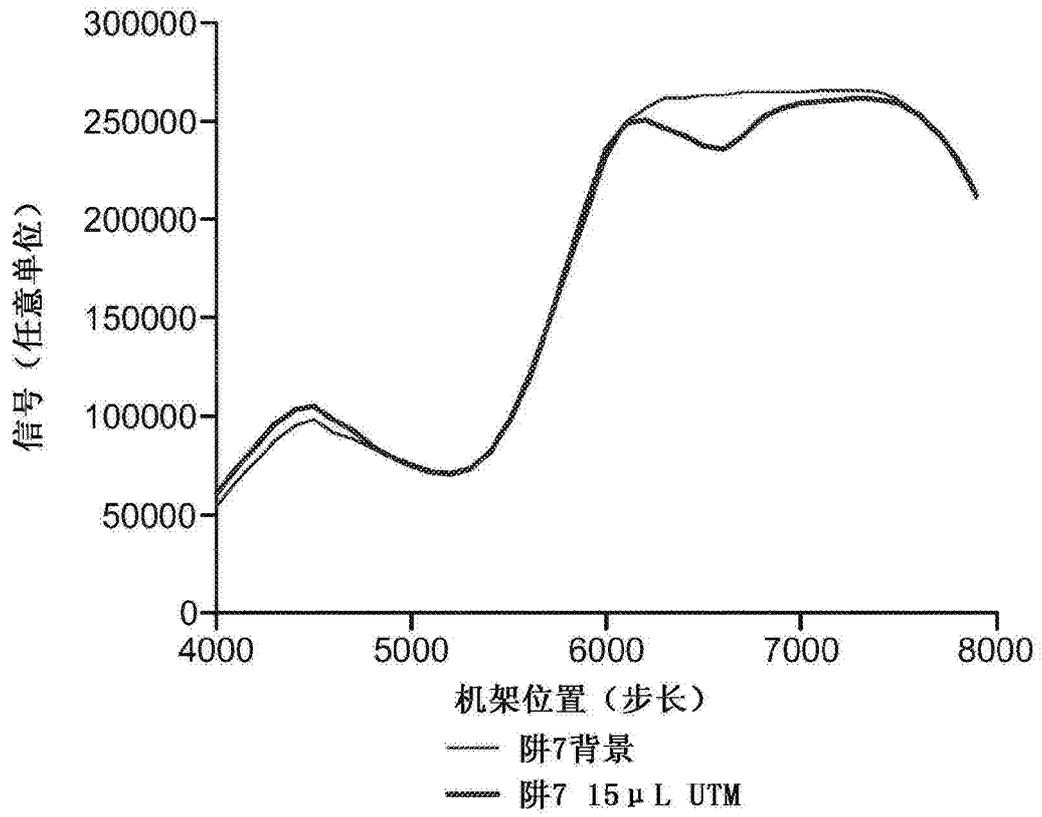


图29

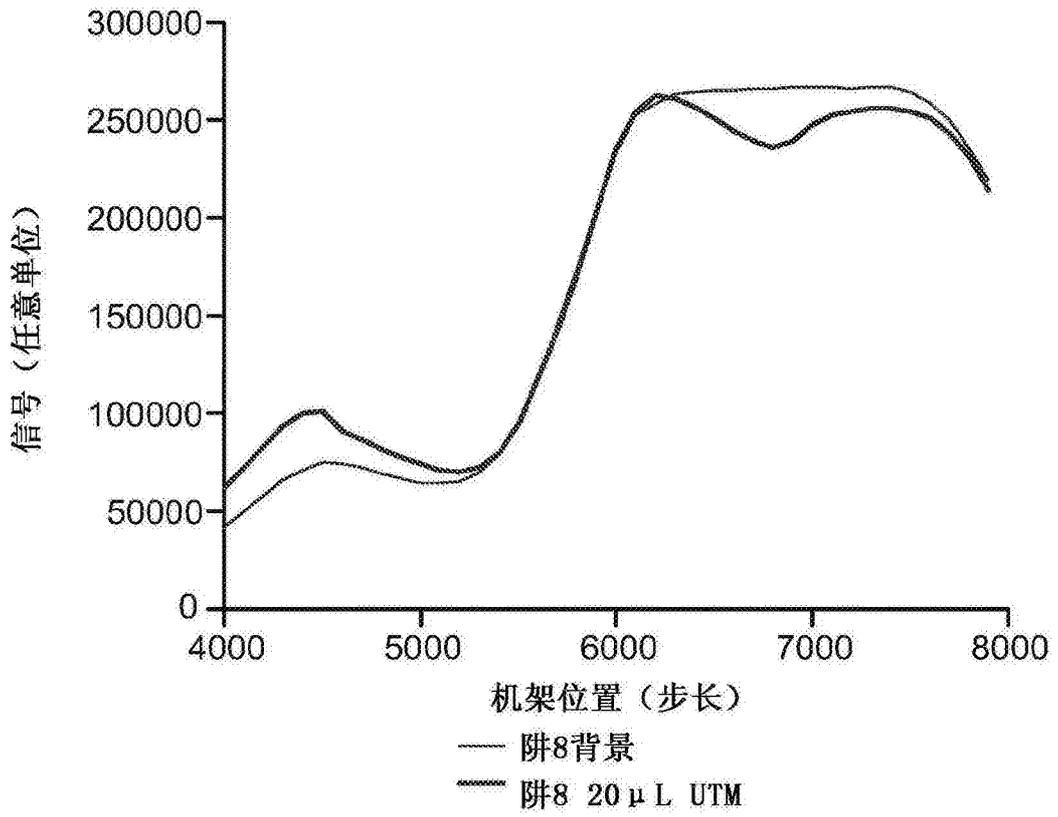


图30

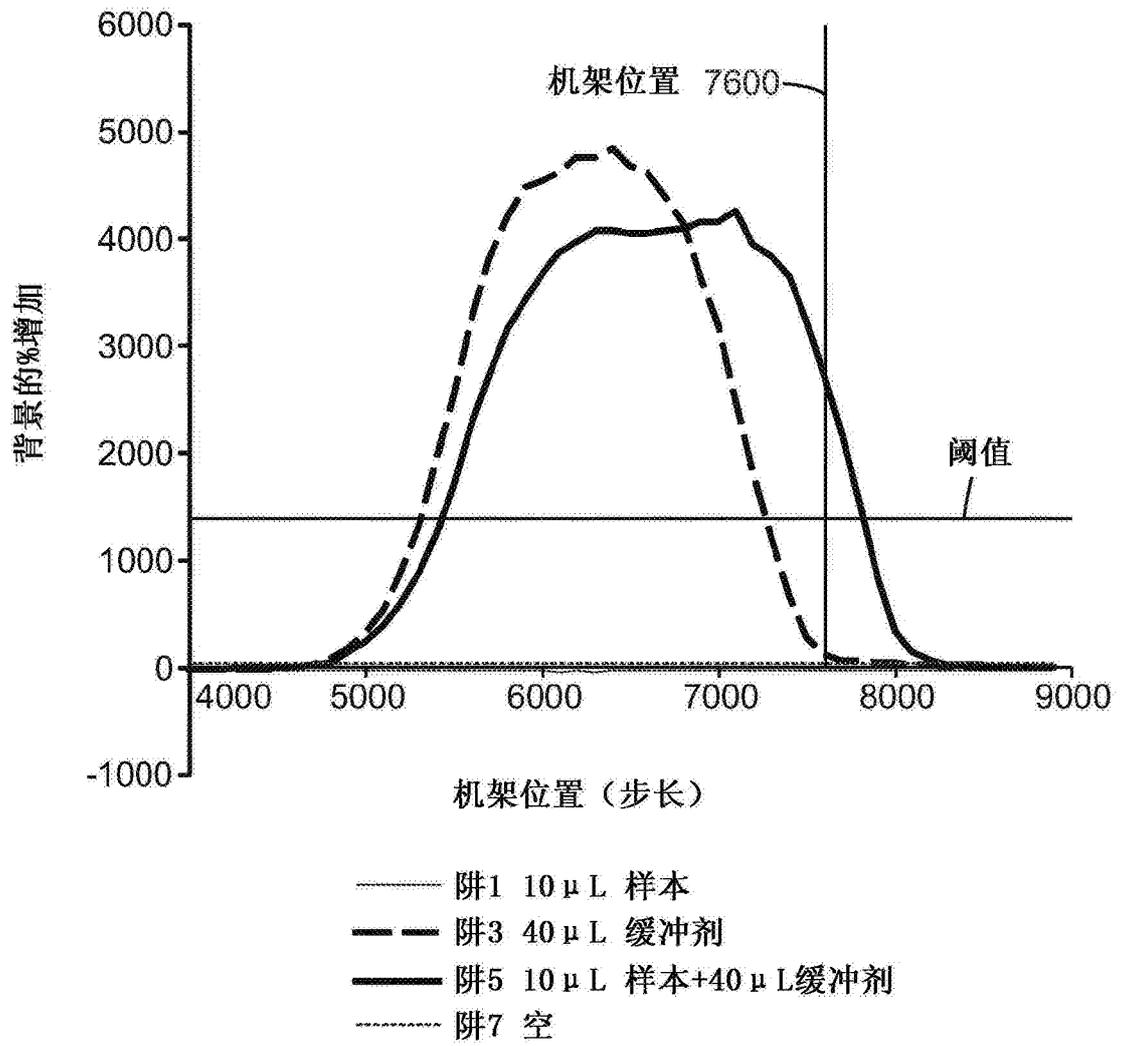


图31