(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103547925 B
(45)授权公告日 2017.11.17

(21)申请号 201280012055.3
(22)申请日 2012.01.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103547925 A
(43)申请公布日 2014.01.29
(30)优先权数据
61/437,553 2011.01.28 US
13/035,472 2011.02.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.09.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/022923 2012.01.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/103447 EN 2012.08.02
(73)专利权人 匡特里克斯公司
地址 美国马萨诸塞
(72)发明人 D·福尼尔 T·坎贝尔 C·坎
J·劳森 A·里维纳克 M·卡根
D·C·达菲
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 王初
(51)Int.Cl.
G01N 35/00(2006.01)
G01N 35/10(2006.01)
B29C 65/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2004086426 A1,2004.05.06,说明书0136-0137,0155,0163,0165-168段及附图1,10A-10C,13,16A,21A.
US 6878345 B1,2005.04.12,
EP 2267451 A2,2010.12.29,
US 2005/0226780 A1,2005.10.13,
US 6838051 B2,2005.01.04,
US 2003091475 A1,2003.05.15,
审查员 唐艳艳

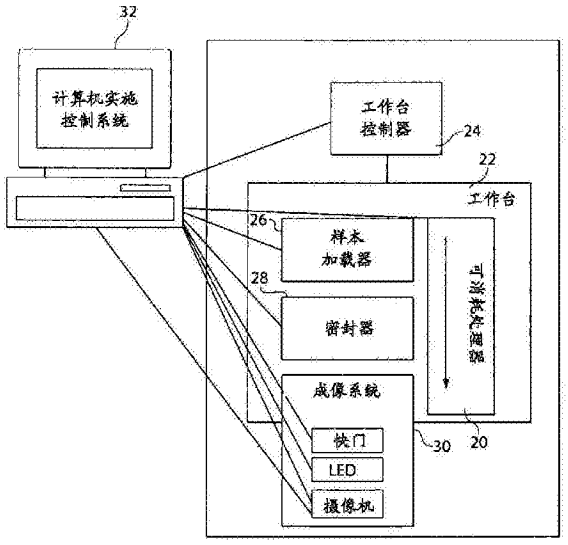
权利要求书6页 说明书37页 附图37页

(54)发明名称

用于分子或粒子的超灵敏探测的系统、装置以及方法

(57)摘要

描述的是系统、装置以及方法，这些系统、装置以及方法涉及分析的各个方面，用来探测和/或确定在样本流体中的分析物分子或粒子的浓度的测量结果。在一些情况下，系统采用可消耗试样，该可消耗试样包括多个分析部位。系统、装置和/或方法在一些情况下是自动的。在一些情况下，系统、装置和/或方法涉及将多个球珠插入到分析部位、密封分析部位、成像分析部位等中。



CN 103547925 B

1.一种用来进行分析的设备，所述设备包括：

可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，其中，所述分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；

密封器，所述密封器构造和定位成用以将密封元件施加到所述可消耗试样的表面上，所述密封元件包括密封液体，所述密封液体是氟化油；

样本加载器，所述样本加载器构造成用以将分析样本加载到所述可消耗试样的多个分析部位的至少一部分中；

成像系统，所述成像系统构造成用以获得所述可消耗试样的分析部位的至少一部分的图像，该至少一部分包含分析样本；以及

计算机实施控制系统，所述计算机实施控制系统构造成用以自动地操作所述密封器，并且从所述成像系统接收与所述图像相关的信息。

2.根据权利要求1所述的设备，还包括与所述可消耗试样处理器可操作地联接的可消耗试样。

3.根据权利要求2所述的设备，其中，所述可消耗试样包含所述分析样本，并且所述分析样本包括未知浓度的分析物分子。

4.根据权利要求3所述的设备，其中，所述计算机实施控制系统构造成用以确定在所述分析样本中所述分析物分子的未知浓度的测量值。

5.根据权利要求1所述的设备，其中，所述计算机实施控制系统构造成用以自动地操作所述样本加载器。

6.根据权利要求2所述的设备，其中，所述分析部位具有在30飞升与60飞升之间的体积。

7.根据权利要求2所述的设备，其中，所述分析部位包括多个反应容器，所述多个反应容器形成在所述可消耗试样的表面中。

8.根据权利要求1所述的设备，还包括至少一个磁场发生器，所述至少一个磁场发生器能够定位成与所述可消耗试样处理器相邻。

9.根据权利要求8所述的设备，其中，所述样本加载器构造成用以引起在所述磁场发生器与所述可消耗试样之间的相对运动。

10.根据权利要求1所述的设备，其中，所述密封液体与在每个分析部位中包含的液体是不相溶的。

11.根据权利要求1所述的设备，还包括擦除器，所述擦除器能够从所述可消耗试样除去不包含在分析部位中的球珠。

12.根据权利要求11所述的设备，其中，所述擦除器包括至少一个磁铁。

13.根据权利要求11所述的设备，其中，所述擦除器包括第一磁铁和第二磁铁，其中，所述第一磁铁布置成与所述可消耗试样的定位成与包括所述多个分析部位的表面相对的表面相邻，并且其中，所述第二磁铁布置成与包括所述多个分析部位的表面相邻。

14.根据权利要求2所述的设备，其中，所述可消耗试样包括多个流体隔离区域，每个隔离区域包括多个分析部位。

15.根据权利要求14所述的设备，其中，所述多个流体隔离区域位于圆盘上。

16.根据权利要求15所述的设备，其中，所述密封器、所述样本加载器以及所述成像系统绕所述圆盘定位，并且其中，所述设备能够提供在所述圆盘与所述密封器、所述样本加载器以及所述成像系统之间的转动相对运动。

17.根据权利要求1所述的设备，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

18.根据权利要求1所述的设备，其中，所述密封器包括液体注入器。

19.根据权利要求18所述的设备，其中，所述样本加载器包括液体注入器。

20.根据权利要求19所述的设备，其中，所述样本加载器和所述密封器包括不同的液体注入器。

21.根据权利要求19所述的设备，其中，所述样本加载器和所述密封器包括相同的液体注入器。

22.一种用来密封多个分析部位的设备，所述设备包括：

可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，其中，所述分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；

密封器，所述密封器构造和定位成用以将密封元件施加到所述可消耗试样的表面上，以形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开，其中，所述密封元件包括密封液体，所述密封液体是氟化油；以及

控制器，所述控制器构造成用以自动地操作所述密封器，以将所述密封元件施加到所述多个分析部位上。

23.根据权利要求22所述的设备，还包括与所述可消耗试样处理器可操作地联接的可消耗试样。

24.根据权利要求23所述的设备，其中，所述分析部位具有在30飞升与60飞升之间的体积。

25.根据权利要求23所述的设备，其中，所述分析部位包括多个反应容器，所述多个反应容器形成在所述可消耗试样的表面中。

26.根据权利要求22所述的设备，还包括至少一个磁场发生器，所述至少一个磁场发生器能够定位成与所述可消耗试样处理器相邻。

27.根据权利要求26所述的设备，还包括样本加载器，所述样本加载器构造成用以引起在所述磁场发生器与所述可消耗试样之间的相对运动。

28.根据权利要求22所述的设备，其中，所述多个分析部位包含在所述可消耗试样上的通道中。

29.根据权利要求27所述的设备，其中，所述可消耗试样没有任何通道，或者所述多个分析部位不包含在所述可消耗试样上的任何通道内，并且其中，密封器构造成用以将密封液体注入到所述可消耗试样的包含所述多个分析部位的表面上。

30.根据权利要求23所述的设备，其中，所述分析部位的尺寸和/或形状设置成使得每个分析部位包含仅零个或一个球珠。

31.根据权利要求23所述的设备，还包括擦除器，所述擦除器构造成用以从包含所述多个分析部位的所述可消耗试样的表面除去不包含在分析部位中的球珠。

32.根据权利要求31所述的设备，其中，所述擦除器包括至少一个磁铁。

33.根据权利要求31所述的设备，其中，所述擦除器包括第一磁铁和第二磁铁，其中，所述第一磁铁布置成靠近与包括所述多个分析部位的表面相对的表面，并且所述第二磁铁布置成靠近包括所述多个分析部位的表面。

34.根据权利要求22所述的设备，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

35.一种用来将球珠插入到在可消耗试样上的分析部位中的设备，所述设备包括：

可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，其中，所述分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；

球珠加载器，所述球珠加载器构造成用以将各个球珠插入到各个分析部位中，从而包含球珠的每个分析部位将包含不多于一个球珠；以及

控制器，所述控制器构造成用以自动地操作所述球珠加载器，以将各个球珠插入到各个分析部位中；以及

密封器，所述密封器构造和定位成用以将密封元件施加到所述可消耗试样处理器的表面上，其中，所述密封元件包括密封液体，所述密封液体是氟化油。

36.根据权利要求35所述的设备，还包括与所述可消耗试样处理器可操作地联接的可消耗试样。

37.根据权利要求36所述的设备，其中，所述分析部位具有在30飞升与60飞升之间的体积。

38.根据权利要求36所述的设备，其中，所述分析部位包括多个反应容器，所述多个反应容器形成在所述可消耗试样的表面中。

39.根据权利要求35所述的设备，其中，所述球珠加载器包括至少一个磁场发生器，所述至少一个磁场发生器布置成与所述可消耗试样处理器相邻。

40.根据权利要求39所述的设备，其中，所述球珠加载器构造成用以引起在所述磁场发生器与所述可消耗试样处理器之间的相对运动。

41.根据权利要求36所述的设备，还包括擦除器，所述擦除器构造成用以从包含所述多个分析部位的所述可消耗试样的表面除去不包含在分析部位中的球珠。

42.根据权利要求41所述的设备，其中，所述擦除器包括至少一个磁铁。

43.根据权利要求41所述的设备，其中，所述擦除器包括第一磁铁和第二磁铁，其中，所述第一磁铁布置成与所述可消耗试样的定位成与包括所述多个分析部位的表面相对的表面相邻，并且其中，所述第二磁铁布置成与包括所述多个分析部位的表面相邻。

44.根据权利要求35所述的设备，其中，所述设备能够流体地隔离在各个分析部位中的各个球珠。

45.根据权利要求35所述的设备，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

46.一种用来进行分析的设备，所述设备包括：

可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，其中，所述分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；

样本加载器，所述样本加载器构造成用以将包含具有待测量的未知浓度的分析物分子

或粒子的分析样本加载到多个分析部位的至少一部分中，从而在分析样本被加载于其中的多个分析部位包含零个或单个分析物分子或粒子；

探测器，所述探测器构造成用以询问包含分析样本的分析部位的至少一部分，并且确定所询问的包含分析物分子或粒子的多个分析部位的比例；

密封器，所述密封器构造和定位成用以将密封元件施加到所述可消耗试样的表面上，其中，所述密封元件包括密封液体，所述密封液体是氟化油；以及

计算机实施系统，所述计算机实施系统构造成用以从所述探测器接收信息、并且由所述信息确定在所述分析样本中所述分析物分子或粒子的未知浓度的测量值。

47.根据权利要求46所述的设备，还包括与所述可消耗试样处理器可操作地联接的可消耗试样。

48.根据权利要求46所述的设备，其中，所述计算机实施系统构造成用以自动地操作和控制所述样本加载器和/或所述探测器。

49.根据权利要求46所述的设备，其中，所述计算机实施系统构造成用以自动地操作和控制所述密封器。

50.根据权利要求46所述的设备，其中，所述样本加载器包括至少一个磁场发生器，所述至少一个磁场发生器能够定位成与所述可消耗试样处理器相邻。

51.根据权利要求50所述的设备，还包括样本加载器，所述样本加载器构造成用以引起在所述磁场发生器与所述可消耗试样之间的相对运动。

52.根据权利要求47所述的设备，还包括擦除器，该擦除器能够从所述可消耗试样除去不包含在分析部位中的球珠。

53.根据权利要求52所述的设备，其中，所述擦除器包括至少一个磁铁。

54.根据权利要求52所述的设备，其中，所述擦除器包括第一磁铁和第二磁铁，其中，所述第一磁铁布置成与所述可消耗试样的定位成与包括所述多个分析部位的表面相对的表面相邻，并且其中，所述第二磁铁布置成与包括所述多个分析部位的表面相邻。

55.根据权利要求46所述的设备，其中，所述样本加载器包括液体注入器。

56.根据权利要求46所述的设备，其中，所述计算机实施系统构造成用以确定包含零个或一个分析物分子或粒子的所询问的分析部位的至少一部分的比例。

57.根据权利要求56所述的设备，其中，至少部分地基于所询问的分析部位的至少一部分的比例，确定在所述分析样本中分析物分子或粒子的未知浓度的测量值。

58.根据权利要求46所述的设备，其中，所述探测器包括至少一个快门、至少一个LED和/或至少一个摄像机。

59.根据权利要求46所述的设备，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

60.一种可消耗试样，包括：

表面，所述表面包括多个分析部位，其中，所述分析部位中的每一个分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；

至少一条通道，所述至少一条通道形成在所述表面中，至少部分地围绕所述多个分析部位，所述至少一条通道定位和构造成用以收集施加到所述表面上的从所述分析部位溢出的过多分析样本液体；以及

密封元件，所述密封元件与包括多个分析部位的所述表面相联，其中，所述密封元件包

括密封液体，所述密封液体是氟化油。

61.根据权利要求60所述的可消耗试样，其中，所述表面包括内装到所述可消耗试样上的至少一个参考点。

62.根据权利要求60所述的可消耗试样，其中，所述多个分析部位包括多个反应容器。

63.根据权利要求60所述的可消耗试样，其中，所述通道围绕所述多个分析部位。

64.根据权利要求60所述的可消耗试样，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

65.一种形成多个密封分析部位以便进行分析的自动化方法，所述方法包括：

将可消耗试样与密封设备可操作地相联，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，所述密封设备包括密封器和控制器，其中，所述分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；以及

用所述密封设备将密封元件施加到所述多个分析部位上，从而形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开，其中，所述密封元件包括密封液体，所述密封液体是氟化油。

66.根据权利要求65所述的方法，还包括将多个球珠提供给所述多个分析部位，从而所述分析部位中的至少一些分析部位包含至少一个球珠。

67.根据权利要求66所述的方法，其中，所述球珠的至少一部分与至少一个分析物分子或粒子相联。

68.根据权利要求66所述的方法，还包括如下步骤：从所述可消耗试样的包含所述多个分析部位的表面除去不包含在分析部位中的球珠的全部。

69.根据权利要求68所述的方法，其中，使用擦除器除去所述球珠。

70.根据权利要求69所述的方法，其中，所述擦除器包括至少一个磁铁。

71.根据权利要求70所述的方法，其中，所述擦除器包括第一磁铁和第二磁铁，其中，所述第一磁铁布置成与所述可消耗试样的定位成与包括所述多个分析部位的表面相对的表面相邻，并且其中，所述第二磁铁布置成与包括所述多个分析部位的表面相邻。

72.根据权利要求71所述的方法，其中，通过使所述第一磁铁和第二磁铁相对于包括所述多个分析部位的表面运动，除去所述球珠的至少一部分。

73.根据权利要求65所述的方法，其中，所述分析部位具有在30飞升与60飞升之间的体积。

74.根据权利要求65所述的方法，其中，所述分析部位包括多个反应容器，所述多个反应容器形成在所述可消耗试样的表面中。

75.根据权利要求65所述的方法，其中，所述分析部位包括多个反应容器，所述多个反应容器形成在所述密封元件中。

76.根据权利要求66所述的方法，其中，所述球珠是磁性的。

77.根据权利要求76所述的方法，其中，所述球珠使用磁场定位在所述分析部位内。

78.根据权利要求77所述的方法，其中，至少部分地通过引起所述球珠相对于所述可消耗试样的包含所述多个分析部位的表面运动，而将所述球珠定位在所述分析部位内。

79.根据权利要求78所述的方法，其中，通过使围绕所述球珠的流体产生运动，而引起所述相对运动。

80.根据权利要求78所述的方法，其中，通过使所述分析部位和/或所述磁场产生运动，

而引起所述相对运动。

81.根据权利要求77所述的方法，其中，由布置成与所述分析部位相邻的磁铁产生所述磁场。

82.根据权利要求81所述的方法，其中，将所述磁铁设置成与包括多个分析部位的所述表面相对的表面相邻。

83.根据权利要求65所述的方法，其中，全部的所述分析部位包含零个或一个分析物分子。

84.根据权利要求83所述的方法，其中，每个分析物分子与至少一个球珠相联。

85.根据权利要求65所述的方法，其中，所述密封液体与在每个分析部位中包含的液体是不相溶的。

86.根据权利要求65所述的方法，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

87.一种形成多个密封反应容器以用于进行分析的方法，所述方法包括：

将具有包括多个分析部位的表面的可消耗试样与密封元件相联接，所述联接通过将所述密封元件施加到所述表面上而进行，其中，所述密封元件包括密封液体，所述密封液体是氟化油，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成，

其中，在所述密封元件的联接之后，每个分析部位的内容物与其它多个分析部位中的每一个分析部位的内容物隔离开；并且

其中，所述分析部位中的每一个分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积。

88.根据权利要求87所述的方法，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

89.一种形成多个密封分析部位以便进行分析的方法，所述方法包括：

提供可消耗试样，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，其中，所述分析部位中的每一个分析部位具有在1飞升与1皮升之间的体积，并且其中，所述表面由环烯烃聚合物形成；以及

将与在所述多个分析部位中包含的液体不相溶的液体施加到所述多个分析部位上，从而形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开，其中，所述液体是氟化油。

90.根据权利要求89所述的方法，其中，所述环烯烃聚合物是环烯烃共聚物。

用于分子或粒子的超灵敏探测的系统、装置以及方法

技术领域

[0001] 本发明描述的系统、装置以及方法涉及分析的各个方面，用来探测和/或确定在样本流体中的分析物分子或粒子的浓度的测量结果。在一些情况下，系统采用可消耗试样，该可消耗试样包括多个分析部位。系统、装置和/或方法在一些情况下是自动的。

背景技术

[0002] 能够快速而又准确地探测和在某些情况下量化在样本中的目标分析物分子的方法和系统，是现代分析测量的基石。这样的系统和/或方法用在多个领域中，如学术和工业研究、环境评估、食品安全、医学诊断、及化学、生物和/或辐射战试剂的探测。这样的技术的有利特征可以包括专一性、速度以及灵敏度。

[0003] 用来量化在样本中的低水平的分析物分子的大多数当前技术使用放大过程，以增加报告分子的数量，以便能够提供可测量信号。用来探测或量化在溶液中的特定分析物的低浓度的多种已知方法和/或系统的一个特征是，它们基于整体响应，在这些整体响应中，多个分析物分子产生测量信号。大多数测量方案要求，在整体中存在大量分子，以便使聚集信号在探测阈值以上。这种要求限制大多数探测技术的灵敏度和动态范围(即，可探测的浓度范围)。各个已知方法和技术中的多种进一步受到非专一结合的问题的干扰，该非专一结合是，没有将待探测的分析物或非分析物分子或粒子或报告种类专一地结合到除期望的那些之外的部位。这导致背景信号的增大，并因此限制了可以准确地或可再现地探测的最低浓度。

[0004] 尽管各种方法和/或系统在用来探测和/或确定在样本流体中的分析物分子的浓度的技术领域中是已知的，但仍然需要借助于低浓度的准确量化而操作的改进系统和/或方法，以及被自动化的系统。

[0005] 相应地，需要改进的方法和/或系统。

发明内容

[0006] 在一些实施例中，提供一种用来进行分析的设备，该设备包括：可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面；密封器，所述密封器构造和定位成用以将密封元件施加到可消耗试样的表面上；样本加载器，所述样本加载器构造成用以将分析样本加载到可消耗试样的多个分析部位的至少一部分中；成像系统，所述成像系统构造成用以获得可消耗试样的分析部位的至少一部分的图像，该至少一部分包含分析样本；以及计算机实施控制系统，所述计算机实施控制系统构造成用以自动地操作密封器，并且从成像系统接收与图像相关的信息。

[0007] 在一些实施例中，提供一种用来密封多个分析部位的设备，该设备包括：可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面；密封器，所述密封器构造和定位成用以将密封元件施加到可

消耗试样的表面上，以形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物基本与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开；以及控制器，所述控制器构造成用以自动地操作密封器，以将密封元件施加到多个分析部位上。

[0008] 在一些实施例中，提供一种用来将球珠插入到在可消耗试样上的分析部位中的设备，该设备包括：可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面；球珠加载器，所述球珠加载器构造成用以将各个球珠插入到各个分析部位中，从而包含球珠的每个分析部位将包含不多于一个球珠；以及控制器，所述控制器构造成用以自动地操作球珠加载器，以将各个球珠插入到各个分析部位中。

[0009] 在一些实施例中，提供一种用来进行分析的设备，该设备包括：可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面；样本加载器，所述样本加载器构造成用以将包含分析物分子或粒子的分析样本加载到具有待测量的未知浓度的多个分析部位的至少一部分中，从而多个分析部位（分析样本被加载到所述多个分析部位中）包含零个或单个分析物分子或粒子；探测器，所述探测器构造成用以询问包含分析样本的分析部位的一部分，并且确定所询问的包含分析物分子或粒子的多个分析部位的比例；以及计算机实施系统，构造成用以从探测器接收信息、并且由该信息确定在分析样本中分析物分子或粒子的未知浓度的测量值。

[0010] 在一些实施例中，提供一种用来将球珠插入到在可消耗试样上的分析部位中的设备，该设备包括：可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器构造成与可消耗试样可操作地联接，其中，可消耗试样包括表面，该表面包括多个分析部位；球珠施加器，所述球珠施加器构造成用以将多个磁性球珠施加到可消耗试样的表面上，或者将多个磁性球珠放置成紧密地毗邻于表面；球珠加载器，所述球珠加载器包括磁场发生器，该磁场发生器定位成与可消耗试样相邻，并且构造成用以产生在磁性球珠与分析部位之间的相对运动；以及控制器，所述控制器构造成用以自动地操作球珠加载器，以产生在磁性球珠与分析部位之间的相对运动，并且将球珠插入到分析部位中。

[0011] 在一些实施例中，提供一种用来将过多球珠从可消耗试样除去的设备，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，所述设备包括：可消耗试样处理器，所述可消耗试样处理器与可消耗试样可操作地联接，其中，可消耗试样包括多个球珠，其中，球珠的第一部分包含在分析部位中，并且球珠的第二部分定位在可消耗试样的表面上，但不包含在分析部位内；擦除器，所述擦除器构造成用以基本从表面除去球珠的第二部分的全部；以及控制器，所述控制器构造成用以自动地操作擦除器，以除去球珠的第二部分。

[0012] 在一些实施例中，提供一种可消耗试样，该可消耗试样包括：表面，所述表面包括多个分析部位，其中，每一个分析部位具有在约10阿升与约50皮升之间的体积；以及至少一条通道，所述至少一条通道形成在表面中，至少部分地围绕多个分析部位，该至少一条通道定位和构造成用以收集施加到表面上的从分析部位溢出的过多分析样本液体。

[0013] 在一些实施例中，提供一种形成多个密封分析部位以便进行分析的自动化方法，该自动化方法包括：将可消耗试样与密封设备可操作地相联，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，该密封设备包括密封器和控制器；以及用密封设备将密封元件施加到多个分析部位上，从而形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物基本与其

它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开。

[0014] 在一些实施例中，提供一种用来将球珠插入到在可消耗试样上的反应容器中的方法，该方法包括：在可消耗试样的包括多个反应容器的表面附近产生磁场，从而磁场的磁场向量从表面指向反应容器的底部，并且/或者指向表面的周界；将多个磁性球珠运送到表面附近；以及在磁性球珠与反应容器之间产生相对运动。

[0015] 在一些实施例中，提供一种形成多个密封反应容器以便进行分析的方法，该方法包括：将具有包括多个分析部位的表面的可消耗试样与密封元件相联接，所述联接通过将所述密封元件施加到所述表面上而进行，其中，在密封元件的联接之后，每个分析部位的内容物基本与其它多个分析部位中的每一个分析部位的内容物隔离开，而不用保持施加到密封元件上的任何压力，并且其中，分析部位的每一个具有在约10阿升与约50皮升之间的体积。

[0016] 在一些实施例中，提供一种形成多个密封反应容器以便进行分析的方法，该方法包括：通过将密封元件施加到具有包括多个分析部位的表面的可消耗试样的所述表面上、并且将压力施加到所述密封元件上，将所述可消耗试样与所述密封元件相联接，其中，在密封元件与可消耗试样相联接之后，每个分析部位的内容物基本与其它多个分析部位中的每一个分析部位的内容物隔离开；其中，密封元件包括压敏粘合剂，从而压敏粘合剂在对密封元件施加压力时被活化，并且粘合剂在密封元件与可消耗试样的表面之间形成粘合剂粘结；并且其中，分析部位的每一个具有在约10阿升与约50皮升之间的体积。

[0017] 在一些实施例中，提供一种形成多个密封分析部位以便进行分析的方法，该方法包括：提供可消耗试样，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，其中，分析部位的每一个具有在约10阿升与约50皮升之间的体积；以及将与在多个分析部位中包含的液体基本不相溶的液体施加到多个分析部位上，从而形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物基本与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开。

[0018] 在一些实施例中，提供一种用来从可消耗试样的表面除去球珠的设备，该设备包括第一磁铁、第二磁铁、第三磁铁以及金属物体，其中，第一磁铁布置成与可消耗试样的表面相邻，并且定位成与包括多个分析部位的表面相对，其中，第二磁铁和第三磁铁布置成与包括多个分析部位的表面相邻，并且从而第二磁铁和第三磁铁的相对磁极指向彼此；并且其中，金属物体定位在第二磁铁与第三磁铁之间。

附图说明

[0019] 图1是方块图，示出自动分析系统的一个实施例的元件，该自动分析系统包括至少一个样本加载器、密封器以及成像系统；

[0020] 图2A-2G是示意图，示出可消耗试样构造的一个非限制性实例；

[0021] 图2H-2K是示意图，示出可消耗试样构造的一个非限制性实例，该可消耗试样构造包括围绕分析部位的通道和/或沟槽；

[0022] 图3A是方块图，示出自动分析系统的另一个实施例的元件，该自动分析系统包括至少一个样本加载器、密封器以及成像系统；

[0023] 图3B是示意图，示出自动分析系统的一个实施例，该自动分析系统使用可消耗的圆盘形试样；

[0024] 图3C是示意图，示出自动分析系统的另一个实施例，该自动分析系统使用可消耗的圆盘形试样；

[0025] 图3D是示意图，更详细地示出在图3C中所示的实施例的样本和球珠加载元件；

[0026] 图3E是示意图，更详细地示出在图3C中所示的实施例的球珠擦除元件；

[0027] 图3F是示意图，更详细地示出在图3C中所示的实施例的密封元件；

[0028] 图3G是示意图，更详细地示出在图3C中所示的实施例的成像系统元件；

[0029] 图4A-4E是示意图，示出自动分析系统的一个实施例(图4A)和其子元件的更详细视图(图4B-4E)，该自动分析系统使用直线式可消耗试样传送装置；

[0030] 图5A-5F是示意图，示出根据一些实施例的例示性可消耗试样处理器；

[0031] 图6A是示意图，示出分析系统的一个实施例，该分析系统采用用载片来移动可消耗试样；

[0032] 图6B是示意图，示出图6A的系统的部分，其中的可消耗试样定位成用于样本加载；

[0033] 图6C是示意图，示出图6A的系统的部分，其中的可消耗试样定位成用于密封；

[0034] 图6D是示意图，示出图6A的系统的部分，其中的可消耗试样定位成用于成像；

[0035] 图7A-7C是示意图，示出系统的一个非限制性实例，该系统包括至少一个可消耗试样处理器、球珠加载器以及成像系统；

[0036] 图8A-8G是示意说明图，示出一种方法的各个阶段、和用来施加密封元件(该密封元件包括流体)的系统；

[0037] 图9A-9C是示意图，示出一些例示性构造，这些例示性构造可以用来提供在磁铁与可消耗试样处理器和/或可消耗试样之间的相对运动；

[0038] 图10A-10B是示意图，示出系统的一个非限制性实例，该系统包括成像系统、擦除器以及密封元件；

[0039] 图11是示意图，示出擦除器的一个非限制性实例，该擦除器包括至少一个磁铁；

[0040] 图12A-12E是示出由擦除器(该擦除器包括多于一个磁铁)的一个非限制性实例施加的磁场和力的图；

[0041] 图13A-13B是示意图，示出密封器(该密封器包括致动器)的一个非限制性实例；

[0042] 图14A-14D是示意图，示出在密封可消耗试样的各个阶段中本发明的密封器的一个例示性实施例；

[0043] 图15A-15B是示意图，示出成像系统的一个非限制性实例；

[0044] 图16A-16F是示意图，示出一些例示性手段，这些例示性手段可用来基本上对可消耗试样同时地进行密封和成像；

[0045] 图17A-17N是示意图，示出可消耗试样构造的一些非限制性实例；

[0046] 图18是一种系统的示意图，该系统用来确定在可消耗试样的流体通道中气泡的存在或不存在；

[0047] 图19A是根据一个实施例的阵列的照片图像，该阵列包括在可消耗阵列中的反应容器中的多个球珠，该可消耗阵列使用PDMS密封元件密封，该PDMS密封元件包括辊密封装置；

[0048] 图19B是根据一个实施例的阵列的照片图像，该阵列包括在可消耗阵列中的反应容器中的多个球珠，该可消耗阵列使用PDMS密封元件、使用压力密封；

[0049] 图19C和19D分别示出来自图19A和19B的各个分析部位的单酶运动学的定量测量结果；

[0050] 图20A和20B是阵列的照片图像，该阵列包括在反应容器中的多个球珠，这些反应容器用在敞开通道中的流体密封元件密封；

[0051] 图21A-21C是阵列的照片图像，该阵列包括在反应容器中的多个球珠，这些反应容器用在封闭通道中的流体密封元件密封；

[0052] 图21D示出在图21C中的阵列的荧光照片图像；而

[0053] 图21E示出使用密封流体用于试样的校准曲线。

[0054] 当联系附图参考如下详细描述时，本发明的其它方面、实施例以及特征将更为显明。附图是示意性的，并未刻意按比例画出。为了清楚起见，并非每个元件在每个图中都被标注，也并非本发明的每个实施例的每个元件都被示出——对于那些对“让本领域的普通技术人员理解本发明”这一目的并非必需的元素而言。通过参考包括于此的全部专利申请和专利，它们的全部内容通过参考被包括于此。在有矛盾时，将以本说明书(包括其中的各个限定)为准。

具体实施方式

[0055] 这里描述的是用来进行流体和样本操纵的系统、设备以及方法。在一些实施例中，系统、设备以及方法构造成能够被应用在与在样本流体中分析物分子或粒子的探测和/或量化有关的分析中。在一些情况下，系统、方法以及设备是自动的。本发明的主题在一些情况下涉及相互有关的产品、对于特定问题的可选择解决方案和/或一个或更多个系统和/或物品的多种不同使用。

[0056] 系统、设备以及方法可以包括的其至少一部分构造成用来分析样本流体，该样本流体包括多个分析物分子和粒子。系统、设备以及方法在一些实施例中目的在于，确定在样本流体中分析物分子或粒子的浓度。设备和系统的各个方面或部分可以包括至少一个控制器、样本加载器、密封器、成像系统和/或与成像系统相联的计算机控制系统的一个或更多个。另外，设备和系统可以另外包括可消耗试样处理器、试剂加载器、冲洗器、擦除器、球珠加载器和/或其它元件，它们的实例在这里描述。在一些实施例中，自动设备和系统与非自动系统相比，可以允许样本的快速和/或精确输入，并且/或者可以减少由人为错误和/或分析样本的操纵造成的误差或变化。

[0057] 在一些实施例中，由这里描述的设备或系统进行的分析方法可以至少包括如下步骤。首先，提供样本流体，该样本流体包括多个分析物分子或粒子(即，分子和/或粒子——它们的量和/或存在与否希望被确定)。将样本流体暴露于多个球珠，其中，在样本流体中的分析物分子(或粒子)的至少一部分与球珠相联。在一些情况下，球珠与分析物分子的比率是这样的：在统计意义上，零或一个分析物分子与一球珠相联，如这里描述的那样。在一些情况下，球珠与分析物分子的比率是这样的：在统计意义上，多个分析物分子与一球珠相联，如这里描述的那样。然后将球珠加载到可消耗试样中(例如，与可消耗试样处理器相联)。可消耗试样包括具有多个分析部位的表面。在一些情况下，球珠是磁性的，或者可被感应成是磁性的(例如，顺磁性的)。在一些情况下，在各个分析部位处/在各个分析部位中可以包含零或一个球珠。在某些情况下，基本上分析部位的全部都将包含球珠(一个或更多

个)，而在其它情况下，只有分析部位的一部分将加载有球珠。在其中不使用球珠并且代之以将分析物分子和/或粒子直接加载到分析部位中/分析部位上的一些实施例中，零或一个分析物分子可以布置在任一分析部位处/任一分析部位中。分析部位可以暴露于一种或更多种试剂流体(例如，为了提供前体探测试剂，该前体探测试剂在暴露于分析物分子时转化成探测试剂，并且允许分析物分子的探测，如下面进一步描述的那样)。在一些情况下，将分析部位密封(例如，使用密封元件和密封设备)，从而每个分析部位的内容物与每个其它分析部位流体地隔离开。可以询问或分析分析部位的至少一部分(例如，使用成像系统)，以确定包含至少一个分析物分子或粒子的分析部位(或球珠)的数量。成像系统、和在一些实施例中还有系统的其它元件，可以与计算机控制系统相联，该计算机控制系统能够获得和/或分析由成像系统得到的图像。至少部分地基于得到的图像，可以确定分析物分子的浓度的测量结果。

[0058] 用来进行分析的一种系统的一个非限制性实例在图1中概括地示出。在图1中，系统1包括至少一个控制器2，该至少一个控制器2构造成用以控制和操作可消耗试样处理器6、样本加载器4、密封器8和/或成像系统10。可消耗试样处理器6构造成用以与可消耗试样(未示出；例如包括多个分析部位)可操作地联接。样本加载器4构造成用以将分析样本(例如，包括多个分析物分子和/或粒子)加载到可消耗试样的分析部位中(例如，与可消耗试样处理器6相联)。密封器8构造和定位成用以将密封元件施加到包括多个分析部位的可消耗试样的表面上。成像系统10构造成用以获得可消耗试样的分析部位的至少一部分的至少一个图像。计算机实施控制系统12至少与成像系统10相联，并且构造成用以自动地操作成像系统和从成像系统接收信息。设备1可以选择性地包括另外元件，这些另外元件包括但不限于球珠加载器14、冲洗器13、试剂加载器15以及擦除器16，该球珠加载器14与样本加载器4分离或相联，该冲洗器13构造成用以冲洗包括多个分析部位的可消耗试样的表面，该试剂加载器15构造成用以将试剂加载到可消耗试样的分析部位中，该擦除器16构造成用以从分析基片的表面除去过多球珠。可消耗试样处理器、样本加载器、密封器、球珠加载器、冲洗器、试剂加载器和/或成像系统的每一个可以与相同或不同控制器(例如，控制器2)相联，这些控制器构造成用以操作这里所描述的元件。控制器可以被构造为使得分析方法的各个阶段能够自动地进行。在一些实施例中，在图1中示出为分离的元件或它们的功能中的一个或更多个可以被集成为单个元件。例如，在某些情况下，冲洗器13、试剂加载器15及擦除器16的功能中的两个或更多个可以组合在系统的单个元件中。作为另一个实例，在一些实施例中，单个计算机实施控制系统(例如，计算机实施控制系统12)可以进行成像系统的操作，也可以执行以上所描述的控制器2的功能。因此，这里对于各个元件中的任一个元件的提及，不排除这个元件用于执行系统的其它功能，除非明确地这样指示。类似地，对于包括一系列分离叙述元件的系统的提及，不要求元件是物理地分立的结构元素，除非如这样明确地如此示出或描述(例如，多个元件可以共享相同的结构元素，或者具有共用的结构元素，但构造成起整个系统的多个元件的作用)。

[0059] 在一些实施例中，系统1只包括单个可消耗试样处理器。应该注意，在可消耗试样上可以存在多于一个的空间分离式腔室(spatially separated chamber)，其中，每个空间分离式腔室包括多个分析部位，并且每个空间分离式腔室可以用来分析单个分析样本，如下面描述的那样(例如，见图2B和2C)。

[0060] 系统1的元件可以按任何适当方式和顺序定位，并且可以有设备的一些元件的多个拷贝。例如，冲洗器可以按顺序在样本加载器之后存在(例如，从而在样本流体对于可消耗试样的施加之后，可以冲洗可消耗试样)，并且另一个冲洗器可以定位成，在试剂加载器之后在可消耗试样上操作(例如，从而在试剂流体对于可消耗试样的施加之后，可以冲洗可消耗试样)。在一些情况下，用作样本加载器的同一装置也可以是冲洗器、试剂加载器、等等，并且起冲洗器、试剂加载器、等等的作用。

[0061] 在一些实施例中，系统1可以构造为使得可消耗试样可以相对于某些系统元件(例如，样本加载器、密封器、成像系统)运动。作为第一例，可消耗试样处理器可以与包括工作台的或是工作台的部分的可消耗试样处理器相联，其中，工作台和/或可消耗试样处理器构造成用以使可消耗试样相对于其它系统元件运动。例如，如图3A所示，可消耗处理器20与工作台22相联。工作台22与工作台控制器24相联，并且构造成由工作台控制器24控制，从而工作台22(和因而可消耗处理器20)相对于样本加载器26、密封器28以及成像系统30是可运动的。就是说，样本加载器26、密封器28以及成像系统30布置在固定位置中，并且可消耗处理器20朝向/或远离样本加载器26、密封器28以及成像系统30中的每一个运动。在这个实施例中，样本加载器26、密封器28以及成像系统30中的每一个与控制器和/或计算机实施控制系统32相联。

[0062] 作为第二例，如图3B所示，可消耗试样38处于圆盘的形式，该圆盘包括多个空间分离式腔室39，其中，各空间分离式腔室中的每一个包含的表面包括多个分析部位。可消耗试样38可以与可消耗试样处理器(例如，转台-未示出)相联，该可消耗试样处理器构造成用以使可消耗试样38绕可消耗试样的中心41转动。绕圆盘布置的是样本加载器40、冲洗器42、密封器44以及成像系统46。样本加载器40、密封器44以及成像系统46中的每一个可以与控制器和/或计算机实施控制系统(未示出)相联，并且/或者构造成由控制器和/或计算机实施控制系统操作。应该注意，系统可以包括另外的元件(例如，试剂加载器、第二冲洗器、球珠加载器、等等)。

[0063] 图3C-3F示出与在图3B中描述的系统相似的例示性系统的更详细视图，示出在各个操作阶段的系统。在图3C中，示出样本加载器300、冲洗器312、密封器320以及成像系统330。样本加载器和密封器中的每一个包括能够在第一位置与第二位置之间运动的臂，其中，第一位置包括流体储箱(例如，样本流体储箱、密封流体储箱)，其中设有待被施加到可消耗试样上的流体。位置二是在可消耗试样上在空间分离式腔室39上或其接合附近的位置。可消耗试样298构造成能够绕中心299转动(例如，通过可消耗试样与可消耗试样处理器(未示出)的相联)，如由箭头305指示的那样。应该理解，这个系统的各个元件(例如，样本加载器、冲洗器、密封器、等等)中的任一个可以与控制器(未示出)相联，该控制器构造成控制元件的操作。元件的控制器(一个或更多个)可以构造为使得设备自动地操作。

[0064] 在图3D中，示出样本加载器300的放大视图。在这个具体图中，包括样本加载臂302(例如，与一次性移液管末端相联)的样本加载器300用来从样本流体储箱304中吸出样本流体。样本臂302绕线306运动，从而它可以从样本流体储箱304中收集流体，并且然后将样本流体分配到在可消耗试样的表面上存在的空间分离式腔室301(例如，包括多个分析部位)上。在其中样本流体包含磁铁球珠的实施例中，系统还可以包括球珠加载器308。例如，图3D示出定位在可消耗试样的点下面的磁性球珠加载器308，在该处，将样本流体提供给可消耗

试样(见插图)。在其中样本臂与一次性移液管末端相联(例如,303,如插图所示)的实施例中,移液管末端可以在每次样本加载之后被弃置。如果不使用一次性移液管末端,则可以冲洗已经与样本流体相接触的样本臂的部分,从而不发生样本的交叉污染(例如,通过提供冲洗流体)。在样本流体加载到可消耗试样上/中之后,可消耗试样圆盘可以转动例如至少一个位置,使得包括多个分析部位的第二空间分离式腔室(例如,307)定位在样本加载站处。

[0065] 图3E示出冲洗器312的放大视图,该冲洗器312是腔室301对其定位的下个元件。在这张图中,包括冲洗臂314的冲洗器312定位在可消耗试样的空间分离式腔室301上方。冲洗器能够将流体提供给可消耗试样298的空间分离式腔室301。在一些情况下,冲洗臂314可以直接与流体泵(未示出)相联,该流体泵将流体提供给冲洗臂。在其它情况下,冲洗臂可以与在图3D中描述的样本臂相似地起作用(例如,其中,系统包括冲洗流体储箱(未示出))。在可消耗试样的空间分离式腔室301的冲洗之后,可消耗试样圆盘转动例如至少一个位置,从而第二空间分离式腔室307定位在冲洗站处。

[0066] 图3F示出密封器320的放大视图,该密封器320是腔室301对其定位的下个元件。在这个例示性实施例中,密封器构造成用以将包括密封流体的密封元件施加到分析部位上,并且密封器包括流体注入器(例如,移液管326),该流体注入器构造成用以将密封流体施加到在空间分离式腔室301中的多个分析部位上。在这个设备中的密封器构造成用以按与在图3D中所示的样本加载器相似的样式工作,其中,密封臂322从包括密封流体储箱324的第一位置沿线328运动到空间分离式腔室301。应该理解,密封器或密封器元件的其它变化(例如,如这里描述的那样)可以代替密封器320(例如,利用辊和密封膜的密封器)。在一些情况下,在密封位于空间分离式腔室301中的试样之前,设备可以经试剂加载站(未示出)将试剂引入到空间分离式腔室中。在某些其它实施例中,系统还可以包括第二冲洗器(例如,为了从空间分离式腔室冲出过多试剂)和/或擦除器(例如,为了除去在可消耗试样的表面上存在的但没有布置在表面上的反应容器中的任何球珠)。例如,在一些情况下,擦除器、第二冲洗器和/或球珠加载器可以放置在冲洗器312与密封器320之间。在用密封流体密封空间分离式腔室301之后,可消耗试样圆盘转动例如至少一个位置,从而第二空间分离式腔室307定位在密封器处。

[0067] 图3G示出成像系统的放大图。在密封之后,使圆盘转动,从而空间分离式腔室301与成像系统对准,从而可以对空间分离式腔室301的分析部位进行成像。成像系统330可以是静止的(例如,定位在圆盘下面),或者可以是可运动的(例如,从而它运动到用来成像的位置中)。成像系统可以与计算机实施控制系统(未示出)相联。在空间分离式腔室301的成像之后,可消耗试样圆盘可以转动一个位置,从而第二空间分离式腔室307定位在成像系统处,并且可以成像。类似地,圆盘可以继续转动,直到腔室的全部由系统元件站中的每一个处理。另外,在空间分离式腔室的成像之后,在圆盘的使用之后,可以冲洗(例如,使用冲洗器)和再用分析部位,或者可以处置圆盘(例如,一次性或可再利用的可消耗试样圆盘)。

[0068] 应该理解,对于在图3B-3G中描述的系统,各个站中的每一个站(例如,样本加载站、冲洗站、密封站、成像站)可以同时地、或基本上同时地操作,由此大约在相同时间完成对于不同空间分离式腔室的作用。例如,在图3C中,样本加载器可能正在将样本流体施加到在可消耗试样圆盘298上的空间分离式腔室301上,同时冲洗器正在冲洗在可消耗试样圆盘298上的空间分离式腔室307,同时密封器正在将密封流体施加到在可消耗试样圆盘298上

的空间分离式腔室313，和/或者同时成像系统正在获得在可消耗试样圆盘298上的空间分离式腔室319的图像。可以调整转动的计时，从而得到良好的图像质量和结果(例如，在密封与成像之间分析基片的理想显影时间的调整)。

[0069] 作为又一个实例，在一些情况下，系统可以包括可消耗试样处理器，该可消耗试样处理器构造成用以可操作地联接到多个可消耗试样上。例如，如图4A所示，示出多个可消耗试样60，每个与可消耗试样处理器相联，该可消耗试样处理器包括传送带69。可消耗试样处理器可以构造成用以在例如传送带型组件上移动每个可消耗试样，从而每个可消耗试样依次移动通过多个站。例如，在图4A中，可消耗试样处理器包括传送带69，该传送带69构造成用以将可消耗试样60从样本加载器62运动到冲洗器63，运动到密封器66，并且然后运动到成像系统68。在一些情况下，一堆可消耗试样61设置在传送带附近。来自堆的可消耗试样可以按需要或者如由机构的控制的那样放置在传送带上，该机构构造成例如如必要的那样加载可消耗试样，见图5E和5F，如这里描述的那样。这个系统的另外方面在这里描述。

[0070] 在图6A-6D中示出设备的又一个实例。图6A示出的系统包括样本加载器80、密封器82、可消耗试样处理器78、成像系统86以及计算机实施控制系统88。系统包括至少一个控制器，例如控制器92，该控制器构造成用以控制样本加载器80和/或密封器82的操作。控制器也可以构造成用以控制可消耗试样处理器78在各个元件(例如，样本加载器、密封器、成像系统、等等)之间的运动。在这个实施例中，控制器构造成用以控制在载片90上的可消耗试样处理器78在系统的各个元件之间的运动。成像系统86与计算机实施控制系统88(它在一些实施例中可以与控制器92相同或者与控制器92相组合)相联。样本加载器80可以与样本储箱和/或泵送系统(未示出)相联，并且由工作台84支承，并且由适当支承装置(未示出)连接到工作台84上。图6B示出在操作中的系统，其中的可消耗试样79在样本加载位置中。图6C示出在操作中的系统，其中的可消耗试样在密封位置中。在这个系统中，密封器包括辊，如这里更详细描述的那样，并且密封器运动到将呈例如密封隔膜或压敏粘合剂形式的密封元件(未示出)施加到可消耗试样(例如，沿由箭头91示出的方向)的位置中。图6D示出在操作中的系统，其中的可消耗试样在成像位置中。

[0071] 在一些实施例中，本发明的系统可以构造成用以使可消耗试样(一个或更多个)基本保持静止，并且使设备的元件/站(例如，样本加载器、密封器、成像系统)相对于可消耗试样运动。例如，在图7A-7C中示出了与在图3B-3G中描述的相似的设备。在图7A中的系统包括流体加载站340，该流体加载站340包括臂354，该臂354能够沿路径358运动并且/或者构造成沿路径358运动。臂354构造成用以接近样本流体储箱342(例如，包括样本流体)、试剂流体储箱344(例如，包括试剂流体)、密封流体储箱346(例如，包括密封流体)以及冲洗流体储箱360(例如，包括冲洗流体)。在这个实例中，系统包括移液管末端341(例如，见图7B)，该移液管末端341构造成用以接近储箱和可消耗试样350中的每一个。系统也可以包括废弃物储箱362，该废弃物储箱362也沿路径358定位，构造成用以接纳将要被弃置的过多流体(例如，在接近不同储箱之间为冲洗移液管用过的冲洗流体)。所描绘的系统也包括可消耗试样处理器351、成像系统348以及球珠加载器352，该可消耗试样处理器351与可消耗试样350相联，该成像系统348的位置与可消耗试样350/可消耗试样处理器351相邻，球珠加载器352包括磁铁，该磁铁从在可消耗试样的底部表面下面和与其相邻的位置(例如，在可消耗试样与成像系统之间的位置中)到第二位置是可运动的，该底部表面与包括多个反应容器的上表

面相对，在该第二位置中，磁铁不在可消耗试样与成像系统之间（例如，以允许分析部位的成像-如所示的那样）。系统因而包括集体形成样本加载器（即，流体加载站340、臂354、样本流体储箱342）、冲洗器（即，流体加载站340、臂354、冲洗流体储箱360）、试剂加载器（即，流体加载站340、臂354、试剂流体储箱344）、密封器（即，流体加载站340、臂354、密封流体储箱346）、球珠加载器352以及成像系统348的元件。在这个图中，球珠加载器（例如，用在其中样本流体包括磁性球珠的实施例中）包括磁铁353，该磁铁353定位在可运动工作台上，能够从在可消耗试样下面的第一位置（例如，如图7B所示）运动到第二位置，在该第二位置中，磁铁不布置在可消耗试样下面（例如，如图7C所示）。在图7C中，由于包括磁铁353的球珠加载器352的退回，用来对可消耗试样350的分析部位进行成像的成像系统光路（例如，如由区域361指示的那样）不受阻碍。

[0072] 图8A-8G描绘本发明的系统的布置的另一个实施例，在该实施例中，密封元件是密封流体，并且分析部位包含在可消耗试样的密封通道中。然而，应该理解，在图8A-8G中描绘的设备的全部或至少一部分可以供可消耗试样使用，其中，分析部位不包含在通道中，而是包含在表面中，该表面没有定位在封闭通道中，或者定位在敞开通道中。图8A示出可消耗试样348，该可消耗试样348包括多个分析部位358。可消耗试样可以联接到可消耗试样处理器（未示出）上或者与其相联。分析部位358包含在微型通道350中。样本流体352施加到分析部位上（例如，通过微型通道的进口（未示出））。样本流体352在这个实施例中包括多个球珠354，这些球珠354在这个实施例中是磁性的。也提供的是包括磁铁（或磁场发生器）的球珠加载器360，其中，磁铁帮助将球珠放置在分析部位（例如，所示的反应容器）中/上。在图8B中，双向流动存在于样本流体352的通道中，如由箭头361指示的那样。术语“双向流动”是指，在通道中的流动的方向是变化方向的流动（例如，通过将脉动负和正压力施加到通道的进口和/或出口上）。能够提供双向流动的元件是球珠加载器的一部分，其中，双向流动引起在球珠与可消耗试样处理器之间、并因此在球珠与分析部位/可消耗试样之间的相对运动。在双向流动施加适当时间段之后，球珠的部分362基本上不包含在分析部位中，并且球珠的部分364基本上包含在分析部位中。图8C示出试剂流体368对于通道的添加（例如，使用在通道进口（未示出）处的流体注入器）。流动存在于单个方向上，如由箭头366示出的那样。图8D示出在稍后时间段处的系统，其中，试剂流体368已经基本上替换在通道中来自图8B的样本流体348。图8E示出与图8C相似的配置，但在这个实施例中，试剂流体368正在由密封流体370替换。图8F示出在之后时间处的系统，在这时，密封流体370已经基本上替换在通道中的试剂流体368。一般地，至少在进行分析所要求的时间过程上，密封流体370应该与试剂流体368和/或样本流体352不相溶。在一些情况下，密封流体370也可以起擦除剂的作用，并且帮助除去或基本除去基本上没有包含在分析部位中的球珠372，如图8E所示。在图8E和8F中的磁铁360可以选择性地除去。然后可以对来自图8F的可消耗试样的密封分析部位的至少一部分加以成像，如图8G所示。包含分析物分子或粒子的分析部位（例如，分析部位374）与不包含任何分析物分子或粒子的分析部位（例如，分析部位376）相比可以提供不同信号。使用在图8A-8F中所描述的设备的系统的一个实例在例3中给出。

[0073] 以上例示性系统和系统元件（例如，可消耗试样、可消耗试样处理器、样本加载器、冲洗器、密封器、球珠加载器、成像系统、等等）在本发明的不同实施例中可以采取各种不同形式和/或格式，这里描述例示性系统和系统元件的几个实例。例如，如以上提到和讨论的

那样，在一些实施例中，单个结构元素或关联元素可以完成多个功能，并且构成上述系统元件的多于一个。在本发明的范围内，另外的元件可以用作对于这里描述的例示性系统的替代和/或与它们的组合。

[0074] 可消耗试样处理器

[0075] 可消耗试样处理器是这样的元件，该元件构造成用以与可消耗试样可操作地联接，并且/或者支持和促进由系统或在系统中可消耗试样的操纵和/或定位。可消耗试样处理器可以是静止的，或者可以是可运动的，或者其至少部分可以是可运动的。例如，可消耗试样处理器可以可操作地与工作台相联，或者包括工作台，其中，工作台是可运动的。工作台可以与控制器相联，该控制器构造成自动地使工作台和/或可消耗试样处理器运动。可消耗试样处理器在一些实施例中的尺寸和/或形状可以设定成用以与可消耗试样相匹配。例如，可消耗试样处理器可以包括凹下区域，可消耗试样可以位于或固定在该凹下区域中。可选择地，可消耗试样处理器可以包括大致平面形表面，可消耗试样放置在该大致平面形表面上。在一些情况下，可消耗试样处理器包括多个紧固件(例如，按扣、夹片、夹具、环状夹具、等等)，这些紧固件帮助将可消耗试样连结到可消耗试样处理器上，从而在系统的至少某些操作时段期间，在可消耗试样与可消耗试样处理器之间有很小运动或没有运动。作为另一个实例，可消耗试样处理器可以利用真空或气动系统来固定可消耗试样。在一些实施例中，可消耗试样处理器可包括识别元素，这些识别元素对于可消耗试样的识别元素是互补的，以促进适当定位，并且/或者防止不适当构造或虚假可消耗试样的使用。例如，可消耗试样可以包括多个槽口，并且可消耗试样处理器可以包括多个互补凹槽。作为另一个实例，可消耗试样可以包括RFID芯片或条码阅读器，并且可消耗试样可以要求包括授权RFID芯片或条码，以容许可消耗试样和可消耗试样处理器的联接，而不触发警报条件或使控制器停止系统的操作。

[0076] 可消耗试样处理器的一些非限制性实例在图5A-5F中描绘。图5A示出可消耗试样500和可消耗试样处理器502。设备包括能够将可消耗试样500从与可消耗试样处理器不相联的第一位置运动到与可消耗试样处理器相联的位置的元件(例如，臂501)。可消耗试样500在这个实例中包括至少一个槽口或识别元素(例如，槽口508)，该至少一个槽口或识别元素专门与在可消耗试样处理器502上的键或识别元素(例如，键506)相互作用。可消耗试样处理器502也可以包括多个孔504，通过这些孔504，可以将真空施加到可消耗试样上。一旦将可消耗试样降低到其中槽口508与键506对准的位置中(例如，如图5B所示)，就可以将真空施加到孔504上，这使可消耗试样500平放在可消耗试样处理器上的固定位置中。在将可消耗试样加载到可消耗试样处理器上之后，处理器可以定位成使得设备的各个元件(例如，样本加载器、球珠加载器、密封器、擦除器、成像系统、等等)各就各位。可以保持真空，直到已经分析希望数量的各组分析部位。图5C示出经中心安装夹具510与可消耗试样处理器相联的可消耗试样。中心安装夹具510将可消耗试样固定和保持成平的。图5D示出的可消耗试样经第一环状夹具512和第二环状夹具516与可消耗试样处理器相联。环状夹具构造和定位成，通过夹持可消耗试样的外边缘，将可消耗试样保持到可消耗试样处理器上。

[0077] 图5E和5F示出可消耗试样处理器的另一个实例，该可消耗试样处理器包括处理器抓取臂556、可操作地与设备的一部分(未示出)相连接的横臂553、可消耗试样处理器工作台555以及可消耗试样附件558。成像系统560也在图中示出。在图5E中，单个可消耗试样550

构造成用以从堆552运动到可消耗试样工作台555。臂556在位置A中，从而臂556位于堆552上方。将可消耗试样附件558(例如，抽吸杯、夹片、等等)降低，从而抓取可消耗试样550。处理器臂556沿横臂553从在图5E中的位置A运动在图5F中的位置B，从而可消耗试样550位于可消耗试样工作台555上方。图5F示出可消耗试样降低成将可消耗试样550连接到可消耗试样工作台555上。在这个图中，可消耗试样工作台555包括与真空源流体连通的孔554，从而真空可以施加到可消耗试样550的下侧上，以将它保持到位，如这里描述的那样(例如，对于类似孔，也见图5A(孔504))。

[0078] 在一些情况下，可消耗试样处理器可以包括传送带型组件(例如，见图4A(69))。另外的可消耗试样处理器在自始至终描述的图中描绘，例如见图5A(502)、图5A(502)、图5E(555)、图6B(78)、等等。

[0079] 样本加载器、冲洗器及试剂加载器的例示性实例

[0080] 对于用作样本加载器、冲洗器和/或试剂加载器有用或潜在有用的各种液体注入/施加系统对于本领域的普通技术人员是已知的。一般地，样本加载器构造成用以将分析样本施加到可消耗试样上或可消耗试样中，以促进将分析样本加载到可消耗试样的分析部位中。在一些实施例中，分析样本包括流体，并且样本加载器包括流体注入器。例如，流体注入器可以包括移液管，在某些些实施例中包括自动移液管、喷墨打印机、气泡组件、微流体连接器、等等。移液或液体注入/施加系统也可以包括用来将用于注入/施加的流体加压的装置，例如泵，并且可以建造成，经适当管、阀、连接器、等等与待注入的流体源流体连通。在一些情况下，样本加载器与控制器相联，该控制器构造成用以自动地控制样本加载器的操作，以将样本加载到可消耗试样的每个流体隔离区域上。

[0081] 图6A示出样本加载器的一个非限制性实例，该样本加载器包括多个移液管，其中，每个移液管构造成用以与在可消耗试样上的空间分离组的分析部位对准。在这个实例中，呈现为可消耗试样的多个移液管包括多个空间分离组的分析部位，这些分析部位可例如由密封元件流体地隔离。在一些实施例中，每个移液管可以用来施加相同或不同的分析样本。

[0082] 然而，在一些实施例中，样本加载器可以只包括单个注入点(例如，单个移液管)，以只加载可消耗试样的单个区域。例如，如图3B所示，样本加载器包括单个移液管。作为另一个实例，图4B示出用作样本加载器的单个移液管，其中，样本移液管能够从吸入位置102(例如，位于样本小瓶100上方，其中，样本吸入发生)运动到输出位置104(例如，在可消耗试样60上方的位置)，其中，样本可以施加到可消耗试样上。

[0083] 在一些情况下，本发明的系统可以另外包括冲洗器和/或试剂加载器，该冲洗器和/或试剂加载器在某些情况下可以与样本加载器分离。冲洗器可以是液体注入系统，该液体注入系统构造和定位成，典型地在已经加载样本之后，冲洗可消耗试样的至少一部分。例如，在一些情况下，冲洗器将流体提供给可消耗试样的表面，该可消耗试样包括多个反应容器，由此稀释和/或除去存在的任何其它流体(例如，包括分析物分子的流体、包括试剂的流体、等等)。在一些情况下，流体也可以起擦除剂的作用，以使存在的球珠的至少一部分被除去。

[0084] 类似于样本加载器，试剂加载器可以构造成用以将不是样本的试剂加载到可消耗试样的分析部位中。冲洗器和/或试剂加载器可以与控制器相联，该控制器构造成用以自动地操作冲洗器和/或试剂加载器。冲洗器和/或试剂加载器可以利用对于样本加载器所描述

的类似配置和元件。在图4C中示出冲洗器的一个非限制性实例。图4C示出单个移液管，该单个移液管如适当的那样与泵、抽吸系统、等等(未示出)相互连接，用作冲洗器(例如，注入冲洗流体)。如所示的那样，移液管64能够从吸入位置111(例如，位于冲洗流体储箱110上方，其中，冲洗流体吸入发生)运动到输出位置112(例如，定位在可消耗试样60上方)，在该输出位置112中，可以将冲洗流体施加到可消耗试样上。在图3E中示出冲洗器312的另一个实例。

[0085] 冲洗器和试剂加载器相对于系统的其它元件按适当顺序定位和/或操作，以实现用系统要进行的希望分析的步骤。例如，本发明的分析系统可以构造成使得可消耗试样能够按如下顺序暴露于如下元件(选择性地有其它操作介入在列举步骤的一个或更多个之间)：1)样本加载器(例如，将样本加载到分析部位中)、2)冲洗器(例如，将任何过多样本流体从可消耗试样的表面除去)、3)试剂加载器(例如，将试剂加载到分析部位中)、4)密封器、等等。其它变化方式取决于系统用于的具体分析/使用，如由本领域的普通技术人员理解的那样。

[0086] 例示性球珠加载器和球珠施加器

[0087] 在一些实施例中，本发明的设备可以包括球珠加载器，以促进将分析球珠加载到在可消耗试样中的反应容器中。球珠加载器是构造成促进球珠到各个分析部位中的插入的元件。在一些情况下，球珠加载器可以构造成用以使得在加载之后基本上全部各个分析部位包含零个或一个球珠(例如，如下面更详细描述的那样)。然而，在其它情况下，球珠加载器可以构造成用以使得分析部位的大部分包含多于一个球珠。如关于其它元件那样，球珠加载器可以与控制器相联，该控制器构造成用以自动地操作球珠加载器。

[0088] 在一些情况下，球珠加载器可以通过引起在球珠与可消耗试样处理器之间，并因而在一些实施例中在球珠与可消耗试样的表面(例如，包括多个分析部位的表面)之间，的相对运动，而起作用。在一些情况下，可消耗试样处理器可以构造成能够产生运动(例如，按圆形运动、侧到侧运动)，由此引起在可消耗试样与包含球珠的液体或仅球珠本身之间的相对运动。在一些情况下，球珠可以包含在可消耗试样的表面上的液体中，并且可以使包含球珠的流体(例如，使用流体泵、和移液管、手术刀、等等)运动，从而在流体中包含的球珠相对于静止的可消耗试样被移动。在某些情况下，可消耗试样和包含球珠(一个或更多个)的液体二者都运动，以产生相对运动。

[0089] 在一些实施例中，如这里描述的那样，球珠是磁性的。在这样的实施例中，球珠加载器可以包括至少一个磁铁或其它磁场发生器。磁场发生器可以定位成，呈现适当磁场梯度，以将球珠向分析部位抽吸/抽吸到分析部位中。在一些情况下，球珠加载器包括至少一个磁场发生器，所述至少一个磁场发生器布置成或能够定位成与可消耗试样处理器的表面(例如，底部表面)相邻。在一个具体实施例中，磁场发生器布置成与可消耗试样的表面相对，在该可消耗试样中，形成多个反应容器(即，在井下面)。应该理解，在包括或描述永久磁铁的实施例中，电磁铁或其它磁场发生器可以代替永久磁铁。适当或潜在有用的磁场发生器在本技术领域中已知的。磁场发生器的一个非限制性实例包括永久磁铁、永久磁铁的阵列、两个或更多个永久磁铁的排列以及永久磁铁和/或电磁铁的各种组合。

[0090] 在图9A-9C中示出了包括磁铁(或磁场发生器)的球珠加载器的一个非限制性实例。在图9A中，可消耗试样处理器232与可消耗试样230相联，该可消耗试样230包括多个分析部位236。包括磁性球珠235的样本流体238与可消耗试样230的表面相接触，该可消耗试

样230包括呈反应容器(即,井)形式的多个分析部位236。磁铁234定位成,与可消耗试样处理器232相邻,并且与可消耗试样230的下侧相邻。可消耗试样处理器232如由箭头240指示的那样运动(例如,使用控制器(未示出)),由此引起在可消耗试样处理器232(例如,与可消耗试样230相联)与磁铁234之间的相对运动。可选择地,在类似配置中,如图9B所示,磁铁234如由箭头240指示的那样运动(例如,使用控制器(未示出)),由此引起在可消耗试样处理器232(例如,与可消耗试样230相联)与磁铁234之间的相对运动。在另一个实施例(未描绘)中,磁铁232和可消耗试样处理器232二者可以同时运动,以引起在这两个元件之间的相对运动。在图3D中示出另一个例示性球珠加载器,如这里描述的那样。

[0091] 在图9C中示出了包括磁铁的球珠加载器的另一个实例,其中,可消耗试样包括流体通道248,该流体通道248具有流体进口244和流体出口246。包含球珠247的样本流体238存在于流体通道248中。在这个实例中,磁铁234定位成与可消耗试样处理器232相邻,并且与可消耗试样230的底部表面相邻。流体进口244与流体注入器241相联,该流体注入器241与流体泵(未示出)相联。流体泵构造成用以提供如由箭头242所指示的双向(即,前后)流动(如这里描述的那样),从而使样本流体238在通道中前后运动,因而使在样本流体中的球珠247前后运动,由此提供在球珠247与分析部位之间的相对运动,同时磁铁234趋向于将球珠247拉到反应容器236中。

[0092] 应该理解,在一些实施例中,设备可以包括多于一个的球珠加载器。例如,如图4A所示,每个可消耗试样60与一球珠加载器61相联。在一些情况下,球珠加载器的磁铁可以形成可消耗试样处理器的部分。作为另一个实例,图4E示出位于成像系统68上方的可消耗试样60。可消耗试样60与球珠加载器61相联。在这个图中,球珠加载器已经远离可消耗试样运动到这样的位置,从而无障碍的(clear)成像路径(由区域109示出)存在于成像系统68与可消耗试样60之间。在这个图中,球珠加载器包括磁铁107。

[0093] 在一些情况下,本发明的系统包括球珠施加器,该球珠施加器构造成用以将多个球珠(例如,磁性球珠)施加到可消耗试样的表面上,或者将多个磁性球珠放置成密切接近可消耗试样的表面。在一些实施例中,球珠施加器可以与控制器相联,该控制器构造成用以自动地操作球珠施加器。在一些情况下,球珠施加器包括液体注入器。这里已经描述液体注入器的一个非限制性实例。在一些情况下,球珠施加器和样本加载器可以是同一装置(例如,其中,样本流体包括球珠)。然而,在一些情况下,球珠可以分离地提供给可消耗试样,从而样本加载器和球珠施加器是不同的。

[0094] 在一些情况下,例如在可消耗试样包括通道的场合,包含分析部位的表面包含在该通道中,球珠施加可以包括流体泵,该流体泵能够将包含球珠的流体运动到通道中和通道内/运动过通道。例如,如图9C所示,球珠施加器包括连接到流体泵(未示出)上的流体注入器241,该流体注入器241与可消耗试样230的流体进口244和流体通道248相联。在另一个实例中,球珠施加器包括移液管,该移液管用来将球珠运送到微型流体通道的进入端口,将它分配在可消耗试样上。球珠施加器的其它非限制性实例包括与流体泵(如,注射泵、活塞-作用泵、隔膜泵、等等)相联的自动移液管。

[0095] 例示性擦除器

[0096] 在本发明的一些实施例中,特别是采用球珠的那些,系统可以包括擦除器,该擦除器构造成用以从可消耗试样的表面除去过多球珠,并且在一些实施例中除去过多球珠的基

本全部，这些球珠基本上没有包含在分析部位(例如，井)中。在一些情况下，有益的是，在将分析部位密封之前，除去在可消耗试样的表面上基本上没有包含在分析部位中的过多球珠，因为较好密封可以生成在可消耗试样的表面与密封元件之间。就是说，在可消耗试样的表面上的球珠在一些情况下可能妨碍和/或降低在可消耗试样的表面与密封元件之间的密封质量。因此，在一些情况下，发明的分析系统可以包括擦除器，该擦除器定位在球珠加载器与密封器之间(和/或它们的操作之间)，并且或者顺序用在球珠加载器和密封器之间(和/或它们的操作之间)，以除去过多球珠。

[0097] 在本技术领域中已知的各种元件或系统可能是适当的，或者可以修改或适应，以适于起擦除器的作用。在一些情况下，擦除器包括刀片，如手术刀，并且构造成用以将刀片的边缘在擦除中施加成与可消耗试样的表面相接触，该可消耗试样包括多个分析部位。擦除器可以构造成用以人工地操作(即，在可抓握手柄上的刮板)。然而，在一些情况下，擦除器可以与自动系统和控制器相联，该自动系统和控制器产生擦除器的运动，并且控制擦除器的运动，以实现擦除功能。例如，控制器可以控制擦除刀片的运动，从而它接触可消耗试样的表面，并且从包含分析部位的可消耗试样的表面的第一边缘处或其附近运动到例如可消耗试样的第二、相对边缘或其附近，如在图10A和10B中描述的那样。

[0098] 在图10A中，擦除刀片272的边缘275与可消耗试样270相接触，并且擦除刀片与用来运动刀片的致动器相联，该致动器用控制器(未示出)控制。包括球珠279和281的样本流体276与可消耗试样270的表面相接触，该可消耗试样270包括形成分析部位271的多个反应容器/井。至少一些球珠281包含在井271中，并且球珠279的至少一部分没有包含在井271中，并且存在于可消耗试样270的顶部表面273上。控制器/致动器构造成用以将擦除刀片272从位置A(图10A)运动到在图10B中所示的位置B。没有包含在井271中并且存在于可消耗试样270的表面272上的球珠(例如，279)的基本全部现在存在于废流体284中。应该注意，在图10A中，也示出了与计算机实施控制系统(未示出)相联的成像系统278的一部分。

[0099] 在其中球珠是磁性的实施例中，擦除器可以包括至少一个磁铁(或至少一个磁场发生器)。在第一例示性实施例中，包括磁铁的擦除器定位成产生磁场，该磁场将力施加在磁性球珠上，该力具有大致定向成与可消耗试样的表面相垂直的分量，该可消耗试样包括多个分析部位。例如，图11示出包括可消耗试样290的系统的一部分的实施例，该可消耗试样290包括多个反应容器291，这些反应容器291由可消耗试样处理器292定位和固定。包括多个球珠的(未示出)的样本流体团294与可消耗试样290的表面相接触，该可消耗试样290包括多个反应容器291。擦除磁铁294定位成产生磁场，该磁场将力施加在磁性球珠上，该力具有大致定向成与可消耗试样290的表面相垂直的分量298，该可消耗试样290包括反应容器291。在样本流体中的球珠被吸引到磁性擦除磁铁294，因为势必在施加磁力的方向上运动(箭头298)。在一些情况下，系统可以另外包括球珠加载磁铁296，该球珠加载磁铁296定位在可消耗试样下面。球珠加载磁铁296可以帮助阻止基本包含在反应容器中的任何球珠，由于到擦除磁铁294的吸引而拉出和拉离反应容器。本领域的普通技术人员将能够确定磁铁294和296的适当强度和位置，以容许有效加载和擦除功能发生。

[0100] 在一些情况下，擦除磁铁(一个或更多个)和可消耗试样相对于彼此可以是可运动的。在某些情况下，擦除磁铁(一个或更多个)在包含反应容器的可消耗试样的表面上是可定位的和可运动的。在某些这样的实施例中，定位成与可消耗试样的表面相邻的磁铁(即，

球珠加载磁铁)与擦除磁铁(一个或更多个)合作,以在一些情况下在单个步骤中既加载又擦除磁性球珠,该表面与其中形成反应容器的表面相对。在这样的实施例中,球珠加载磁铁当作球珠加载器和擦除器元件两者的部分。此外,擦除器可以与由控制器控制的致动器相联,该致动器能够并且/或者构造成用以将在包含反应容器的可消耗试样的表面上可定位的和可运动的磁铁,从可消耗试样的第一边缘处或其附近运动到可消耗试样的表面的第二、相对边缘处或其附近。

[0101] 在一个例示性实施例中,擦除器包括三个磁铁,其中,第一磁铁(也起球珠加载器的作用)布置成与可消耗试样的表面相邻,该表面与包含反应容器的表面相对,并且其中,第二磁铁和第三磁铁能够定位成与包括多个反应容器的表面相邻。在一个实施例中,可磁化金属分离器(例如,钢)可以定位在第二和第三磁铁之间,并且与第二和第三磁铁相接触或在它们紧密附近。在一些实施例中,金属分离器呈片或条的形式,该片或条具有比分离器的高度或宽度小的厚度,该分离器定位成,将第二和第三磁铁彼此分离与分离器的厚度大致相等的最小距离。在一些实施例中,第二和第三磁铁对准,从而每个磁铁的相同磁极定向成指向金属分离器。不希望由任何具体操作理论约束,以上擦除器构造可以有利地实现由布置产生的磁场梯度的控制,从而磁场梯度随离开磁化金属分离器的端部/边缘的距离而增大,该端部/边缘定位成最靠近可消耗试样的表面,从而擦除器布置功能起一种“磁性刮刀”的作用。由这样一种布置产生的磁场可诱导球珠侧部到侧部运动,并且向下运动到可消耗试样的反应容器中。

[0102] 这样一种“磁性刮刀”的实例在图12A、12D及12E中描绘。在这些图中描绘的擦除器包括第一磁铁300、第二磁铁302、第三磁铁304、金属片306,该金属片306定位在第二和第三磁铁之间,并且定位在可消耗试样的表面308上方。在图12A中,深色代表比较高磁场强度。在可消耗试样的表面308上存在的球珠将经历施加到它们上的力,该力将势必将球珠向下和向可消耗试样的外边缘309推动。作为跨过表面308的位置的函数的场强度在图12B的曲线图中示出。如由本领域的普通技术人员将理解的那样,在顺磁性粒子上的力与磁场梯度成比例。沿在图12B中的线的梯度是远离在片的任一侧上的金属片306的末端的力。来自磁铁的梯度导致指向磁铁300的力向量。这两个向量的叠加意味着,在这个场中在沿线300的点处坐置的顺磁粒子可能经历力向量,该力向量一般与在图12B中的曲线图上向下指的线相垂直。应该理解,磁场在金属片的末端与第一磁铁之间的区域中保持相同整体形状,并因而,可消耗试样可以放置在金属片的末端与第一磁铁之间的变化高度处,并且经历类似磁场。例如,图12C示出的是与图12B相似的曲线图,不同之处在于,在这个曲线图中,可消耗试样的表面与在图12B中相比在不同高度处(例如,在图12C中的表面在图12B中所示的上方0.5mm处)。图12D和12E描绘在操作中的磁性刮刀擦除器。可消耗试样表面308在其上包括磁性球珠312,这些磁性球珠312基于在球珠的位置处的磁场经受磁性力向量314。图12D和12E描绘在表面上具有球珠的可消耗试样,这些可消耗试样放置在金属片的末端与第一磁铁之间的两个不同高度处,再次表示在金属片的末端与第一磁铁之间的力近似相等。

[0103] 在又一个实施例中,擦除器可以包括流体注入器,该流体注入器构造成用以按能够除去定位在可消耗试样的表面上、但没有包含在反应容器内的过多球珠的方式,将流体施加到包含多个反应容器的可消耗试样的表面上。例如,如图8E和8F所示,并且如下面更详细描述的那样,密封流体370在一些实施例中可以起密封元件和擦除器两者的作用,以帮助

在可消耗试样的表面上的球珠372的除去。

[0104] 在又一个实例中，擦除器可以包括粘合片，其中，粘合片可以按这样一种方式与可消耗试样的表面相接触，从而在可消耗试样的表面上的过多球珠粘结到粘合片上，并且由粘合片除去。

[0105] 例示性密封器

[0106] 在一些实施例中，本发明的分析系统可以包括元件和/或子系统，该元件和/或子系统构造成用来密封多个分析部位。在一些情况下，分析系统包括可消耗试样处理器(例如，如这里描述的那样)、密封器以及控制器，该控制器构造成用以控制密封器的操作，以将密封元件施加到多个分析部位上。密封器可以构造和定位成，将密封元件施加到可消耗试样的表面上，由此形成多个密封分析部位。在一些情况下，在多个分析部位的密封之后，密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物基本上流体隔离，如这里描述的那样。

[0107] 密封元件是施加到包含分析部位的可消耗试样的表面上的材料，这种材料能够密封分析部位，并且至少部分地或临时地将一个分析部位的内容物与至少一个其它分析部位隔离。密封元件可以处于固体、胶和/或液体形式，并且可以由任何适当材料形成。在一些情况下，密封元件包括膜。密封元件可以包括的非限制性例示性膜包括固体膜(例如，柔顺材料的)、流体膜(例如，与在分析部位中包含的样本流体基本不相溶的流体的)等。用于固体密封元件的适当材料的一个非限制性实例包括弹性体，如硅石或硅石氧化物(例如，PDMS、等等)、聚合物(例如，聚氨酯、COP、COC)、胶乳橡胶、合成橡胶、各种天然和合成胶、压敏粘合剂以及带。在一些情况下，将固体材料的表面改性，以产生较好密封质量。

[0108] 依据密封元件的特性，密封器可以适当地构造成用以将密封元件施加到多个分析部位上，这些分析部位形成在可消耗试样的表面上。例如，对于包括由柔顺固体材料形成的膜的密封元件，当密封元件与表面接触时，通过将压力均匀地或非均匀地施加到密封元件上，可以将膜施加到可消耗试样的表面上。使用任何数量的已知方法可以将压力施加到密封元件上。在一些实施例中，使用可运动工作台可以施加密封元件，从而强迫密封元件和/或可消耗基片在一起，以实现密封。

[0109] 作为另一个实例，可以采用使用流体致动介质的装置，如气动或液压装置。例如，如图13A和13B所示，其中的分析系统包括可消耗试样250和密封元件252，该可消耗试样250包括多个分析部位，其中，密封元件252不与可消耗试样250的表面相接触。包括密封元件的密封器也包括力发生器，该力发生器包括与密封元件252相接触的致动介质256，其中，致动介质能够将力施加到密封元件上，并且使它向可消耗试样运动。在图13B中，经控制器(未示出)，例如通过加压包括致动介质的流体，致动密封器，从而致动介质256按压和强迫密封元件252与包括多个分析部位的可消耗试样250的表面相接触。

[0110] 在一些实施例中，密封器可以包括至少一个辊。辊可以跨过密封元件的表面运动，从而密封元件逐步与包含分析部位的可消耗试样的表面的部分相接触。在一些情况下，密封器可以包括多于一个辊。

[0111] 例如，如图14A所示，密封器130包括第一辊组件126和第二辊组件128。每个包括辊(127和129)的第一辊组件126和第二辊组件128偏置成，强迫与密封元件124相接触，并且跨过其宽度延伸(进入所画出的图的平面中)。密封元件124定位成与可消耗试样122的上表面

相邻，该可消耗试样122由可消耗试样处理器120定位和固定。密封器可以在例如由箭头132所示出的方向上运动，从而辊127和129产生在密封元件124与可消耗试样122之间的密封接触。在另一个实例中，密封器130可以是静止的，并且与可消耗试样122相联的可消耗试样处理器120可以横向运动，由此使辊127和129产生在密封元件124与可消耗试样122之间的密封接触。图14D示出在图14A中的密封器的另一个视图，其中，未示出辊组件126和128的一部分，从而将辊127和129示出成跨过密封元件122延伸。

[0112] 图14B示出第二构造，在该第二构造中，密封器130已经相对于可消耗试样处理器120运动，从而密封元件124基本与可消耗试样122充分接触，但辊127仍然与密封元件124相接触。图14C示出在密封器已经横过其密封运动的全部范围之后的构造，在该构造中，辊129和127都不再与密封元件124相接触。本领域的普通技术人员将理解，密封器可以包括多于或少于两个辊(例如，一个辊、三个辊、四个辊、五个辊、等等)。

[0113] 应该注意，在其中密封器包括辊的实施例中，这些辊跨过密封元件与可消耗试样表面相接触地运动，没有包含在表面上的井内的任何过多流体和/或球珠可以推到密封元件的一侧(即，在一些实例中，密封器也可以起擦除器的作用)。在这样的实施例中，可能有益的是，在与密封元件相接触的可消耗试样的表面中提供通道和/或开口，这些通道和/或开口可以包含和引导走在施加密封元件的同时而除去的任何过多流体和/或球珠。

[0114] 在一些情况下，密封元件包括压敏粘合剂。例如，压敏粘合剂可以形成在膜的一个或更多个表面上。在密封元件施加到包含多个分析部位的可消耗试样的表面上时，可以使压敏粘合剂活化。压敏粘合剂可以形成在密封元件与可消耗试样的表面之间的粘合连接，从而甚至在解除由密封器施加的力之后，也保持密封(例如，见图14C的构造)。

[0115] 在一些实施例中，密封元件可以是流体。包括密封元件的流体有利地与在分析部位中包含的流体基本上不相溶。如这里使用的那样，给予“流体”其普通意思，即流体或气体。流体可以具有容许流动的任何适当粘度。如果两种或更多种流体存在，则流体每种是基本上相溶的或基本上不相溶的。在一些情况下，包括密封元件的流体(一种或更多种)与分析样本流体在平衡下能是相溶的或部分相溶的，但可以选择成，在分析或相互作用的时间帧内，与分析样本流体是基本不相溶的。本领域的普通技术人员可使用接触测量等选择适当密封流体，如与样本流体基本不相溶的流体，以实现本发明的技术。在一些情况下，样本流体和/或冲洗流体和/或试剂流体是含水溶液，并且密封元件包括无水流体。潜在适当无水流体的一个非限制性实例包括含氟液体、油(例如，矿物油、氟化油)、铁磁流体、无水聚合物溶液(例如，增稠剂)等。在其它情况下，样本流体和/或冲洗流体和/或试剂流体是无水溶液，并且密封元件包括含水流体。在一些情况下，样本流体是其粘度随温度或其它物理化学引发物变化的水凝胶。

[0116] 使用密封器可以施加流体密封元件，该密封器构造成和适于，将流体施加到包含分析部位的可消耗试样的表面上。例如，密封器可以包括适当液体注入系统，如以上描述的那样。在一些情况下，密封器包括移液管、自动移液器、喷墨打印机、等。

[0117] 在图10中所示的实例示出流体密封元件与擦除器相组合的使用。在所示的系统中，在由擦除刀片272从可消耗试样的表面基本上除去过多球珠之后，立即将流体密封元件274施加到分析部位上。擦除刀片272与可消耗试样270相接触，并且在擦除器的一侧上是样本流体276，而在擦除器的另一侧上是密封液体274。随着擦除刀片272从在图10A中的第一

位置A运动到在图10B中的第二位置B，也施加密封液体。

[0118] 密封元件可以按这样一种配置使用这里所描述的设备的任一种而提供(例如，与液体泵相联注入的流体)。例如，类似实例在图8E和8F中示出。在图8E中，包括多个分析部位364的可消耗试样348定位在通道中，如由通道的顶部356指示的那样。密封流体370通过进口(未示出)提供，由此基本上替换样本流体368。密封流体370的流动也可以起擦除器的作用。在图8F中，密封流体370已经基本上替换样本流体，并且将分析部位密封。

[0119] 包括密封器的设备的其它非限制性实例在图3F(320)和图4A(60)中示出，该密封器供包括液体(也称作密封液体)的密封元件使用。

[0120] 密封流体的使用对于具有大致非平面形表面的可消耗试样形状的使用可以是有利的，这些大致非平面形表面包含分析部位。流体密封元件的其它潜在有益特征包括：1)密封流体和分析流体的基本不相溶性可以允许在分析部位之间的完全或接近完全阻挡层的产生，防止探测分子(例如，荧光团)在分析部位之间的扩散；2)密封流体与某些固体密封元件相比，可以较好地与某些可消耗试样的表面一致；以及3)密封流体的光学性能可以引起关于一定成像系统的较小光学干涉/失真。

[0121] 例示性成像系统

[0122] 对于本发明的一些实施例和方面的实践可能有用的各种成像系统在本技术领域中已知的，并且是可买到的。这样的系统和元件可以基于由系统进行的选中分析方法的需要和要求、和为探测分析物分子和/或粒子使用的技术而修改。例如，在一些分析中，分析物分子和/或粒子不是直接可探测的，并且辅助试剂(例如，可探测标签)用来帮助探测。在这样的情况下，成像系统的元件可能选择成探测这样的试剂。

[0123] 在一些实施例中，成像系统构造成用以以光学方式询问分析部位。在它们的光学特征方面呈现变化的部位可以由常规光学系统和光学探测系统识别。依据要探测的种类和操作波长，为特定波长设计的滤光器可以用于位置的光学询问，如由本领域的普通技术人员将理解的那样。

[0124] 在其中使用光学询问的实施例中，成像系统可以包括多于一个光源和/或多个滤光器，以调整光源的波长和/或强度。光源的实例包括激光器、连续光谱灯(例如，汞蒸汽、卤素、钨灯)以及发光二极管。例如，在一些情况下，分析部位的第一询问可以使用第一范围波长的光进行，而第二询问使用第二不同范围波长的光进行，从而多个可探测分子发荧光。例示性系统构造在下面描述(见图15)。

[0125] 在一些实施例中，来自多个分析部位的光学信号使用CCD摄像机捕获。可用来捕获图像的器件的其它非限制性实例包括电荷注入器件(CID)、互补金属氧化物半导体(CMOS)器件、科学CMOS(sCMOS)器件、时间延迟集成(TDI)器件、光电倍增管(PMT)以及雪崩光电二极管(APD)。这样的器件的摄像机种类可以从多个商业零售商处购得。探测器件(例如，摄像机)可以是固定式的或扫描式的。

[0126] 在一个实施例中，可消耗试样包括光导纤维束，并且多个反应容器形成在光导纤维束的端部中。根据一个实施例，用于本发明的分析部位的分析可与光学探测系统一道使用，如与在美国出版物No.2003/0027126中描述的系统一道使用。

[0127] 图15A和15B示出成像系统的一个非限制性实例。系统包括光源452、激励滤光器454、双色镜458、发射滤光器460及物镜470。物镜定位成用以询问在可消耗试样472上的分

析部位。来自光源452的光453穿过激励滤光器454。光反射离开双色镜458，穿过物镜470，并且照射在包括多个分析部位的可消耗试样表面上。在一些情况下，杂散光464可以由杂散光减少元件468减少，如由虹膜或孔径减小。从可消耗试样发射的光471穿过物镜470和发射滤光器460，以产生处理光信号462，该处理光信号462被观察、处理和/或记录。系统可以包括对于具体用途所需要的辅助元件(例如，辅助滤光器、反射镜、放大器件、等等)，如由本领域的普通技术人员理解的那样。

[0128] 在图15A中所示的系统可以另外包括帮助分析部位的数量的确定的元件，这些分析部位包含球珠(例如，使用白光或包含滤光器的镜头盘，该白光或镜头盘能够测量不同荧光标记球珠的荧光性)。辅助元件也可以用来确定分析部位的总数，并且/或者提供关于分析部位(例如，包含或没有包含球珠的那些分析部位)的位置的空间信息，这可以帮助证实在不同光状态(例如，荧光、白光)下观察的信号，这些信号与基准定位的位置相对应(例如，可以产生掩模)。

[0129] 在图15A和15B中，激励光从源452发射，并且准直成光束453。激励滤光器454可以构造成用以仅发射激励特定荧光团的波长带(例如，对于试卤灵是575nm+/-10nm)。激励光由双色滤光器458向下反射，并且通过物镜470照射在可消耗试样表面上，该可消耗试样表面包括多个分析部位，这些分析部位包含样本。发射的图像光由物镜470收集，准直成光束471，并且透过双色滤光器458。只有与荧光波长带(例如，对于试卤灵是620nm+/-30nm)相对应的图像光才透过发射滤光器460。剩余准直光束462只包含发射的荧光波长，这些荧光波长之后将通过摄像机系统而成像。

[0130] 同一成像系统可以用来确定在包含样本的可消耗试样表面上的分析部位(例如，反应容器)的定位。包含球珠的分析部位可以用“亮场”白光照明而照射。通过刚好在收集物镜的数值孔径外按角度(例如，在图15A中的θ_1可以是约20度、约25度、约30度、约35度、约40度、或更大)将伪准直白光(例如，白光LED)引导到包括多个分析部位的可消耗试样表面上，可以照亮包括多个分析部位的可消耗试样表面(例如，使用在图15A中所示的光源475)。撞到包括多个分析部位472的可消耗试样表面的光(例如，光476)被反射(和散射)离开表面，准直成471，并且由物镜(470)收集。准直光束之后通过摄像机系统而成像。

[0131] 同一成像系统也可以用来确定哪些分析部位包含球珠。应该理解，在一些实施例中，可以采用多于一种类型的球珠(例如，第一类型的球珠和第二类型的球珠，其中，第一类型的球珠具有与第二类型的球珠不同的荧光发射)，并且在这样的实施例的某些中，发明的分析系统构造成用以进行多路分析。任何特定球珠可以或者可以不与分析物分子相联。包括多个分析部位的可消耗试样表面可以用“暗场”白光照明而照射(例如，使用如图15A所示的光源473)。通过基本在收集物镜的数值孔径外按角度(例如，在图15A中的θ_2可以是约65度、约70度、约75度、约80度、约85度)将伪准直白光(例如，白光LED 473)瞄准包括多个分析部位的可消耗试样的表面，可以照亮包括多个分析部位的可消耗试样表面。撞到包括多个分析部位472的可消耗试样表面的光(例如，光474)被反射(和散射)离开表面，准直成471，并且由物镜470收集。准直光束之后通过摄像机系统479而成像。

[0132] 在一些实施例中，可以采用光学探测系统，该光学探测系统与在美国出版物No.2003/0027126中描述的系统相似，该出版物通过参考包括在这里。在例示性系统中，通过放大变换器的使用，改变从反应容器的阵列返回的光，以实现在纤维的近侧或远侧端部

的图像尺寸的调整，这些反应容器形成在可消耗试样的远侧端部处，该可消耗试样包括光导纤维束。放大图像然后由快门轮关开和滤光。图像然后由电荷耦合器件(CCD)摄像机捕获。可以提供计算机实施系统，该计算机实施系统包括和执行成像处理软件，以处理来自CCD摄像机的信息，并且也可以选择性地构造成用以控制快门和滤光轮。

[0133] 本领域的普通技术人员将知道，成像系统的各种元件可修改和/或构造成用以提供良好图像。例如，在一些情况下，可消耗试样通过密封元件而成像，并因而，成像系统可修改和/或构造成用以计及在光路中密封元件的存在。如对于本领域的普通技术人员将知道的那样，一定厚度的材料可以导致阵列的球面像差和分辨率损失。因此，如果密封元件具有这样的像差发生的厚度，则成像系统的光学部分可以设计成用以校正这种增大厚度。使用设计光学装置，从而与密封材料的指标相匹配的流体可以放置在物镜与可消耗试样之间，从而在物镜与密封件之间的材料的差别不导致模糊。

[0134] 成像系统的方面的另一个实例-该成像系统可以构造和/或修改以改进性能，是成像系统的聚焦速度和质量。在一些情况下，聚焦可以涉及使用激光聚焦系统，该激光聚焦系统基于离开可消耗试样表面的反射。激光聚焦系统是可买到的。在其它情况下，包括分析部位(它们的尺寸可以与被处理的光的波长相似)的可消耗试样的表面可以包括内装到可消耗试样上的结构/参考点，这些结构/参考点可以用来经衍射、折射、吸收、反射、荧光、或这些和其它光学现象的组合而聚焦图像。

[0135] 在一些情况下，包括分析部位的可消耗试样的表面的全部或基本上全部可以在单个时间成像。然而，在一些情况下，包括分析部位的可消耗试样的表面的一部分才可以一次成像，并且其它部分可以按依次样式成像，以产生出整个表面的图像。

[0136] 在一些实施例中(例如，其中，将密封元件按逐步样式施加到可消耗试样的表面上，例如如以上在图14A-14C中所示的实施例的上下文中描述的那样，当使用辊施加密封元件时，或者当密封元件是密封液体团的运动前部时)，依次成像可以允许在分析部位的密封与密封分析部位的成像之间的时间的减小。在这样的情况下，例如，随着分析部位被密封，在分析部位的密封(例如，通过密封元件的施加)之后，通过跨过分析部位的试样扫描成像系统(例如，像照片行扫描仪)，可以立即完成分析部位的成像，与等待直到完成整个试样的密封以便一次询问分析部位的全部或基本上全部相反。

[0137] 作为一个非限制性实例，图16A-16F描绘起作用的这样一种技术。这些图描绘系统的草图，该系统包括成像系统200、辊202(例如，密封器的一部分)、密封元件204以及可消耗试样206。在这个系统中，可消耗试样206保持静止，并且成像系统208和辊202构造成用以使得在辊202已经将密封元件204施加到在可消耗试样206的特定部分上的分析部位上之后，成像系统200基本上立即得到这些分析部位的图像。因而，成像系统202和辊202依次同时地跨过分析部位的阵列运动(例如，见箭头208)。在图16C和16D中所示的另一个实施例中，成像系统200和辊202保持静止，并且可消耗试样210被移动(例如，见箭头210)，以实现相同结果。在图16E和16F中所示的又一个实施例中，密封元件212是液体。这种系统构造成使得成像系统200以与密封流体212相似的速度运动。成像系统200和密封流体212的同步运动可以允许密封和成像基本同时发生。在这个实例中，可消耗试样保持静止。

[0138] 成像系统可以与计算机实施控制系统相联，该计算机实施控制系统可以与系统的控制器的其它分离或相同。计算机实施控制系统可进行或构造成用以控制各种元件，包括

构造成用以自动地操作密封器(和选择性地与控制器相联的整个系统的其它元件的一个、几个或全部),并且从成像系统接收与图像相关的信息。在一些情况下,计算机还构造成用以确定在分析样本中分析物分子的未知浓度的测量值。控制器可能能够至少部分地基于询问的分析部位的至少一部分的比例,确定在分析样本中分析物分子或粒子的未知浓度的测量,这些分析部位包含零个或一个分析物分子或粒子。下面提供关于计算机实施控制系统的结构和构造的进一步信息。

[0139] 例示性可消耗试样

[0140] 可消耗试样可以按各种各样的方式构造。可选择可消耗试样的具体形状、尺寸以及其它参数,以在分析系统的其它元件的构造的约束条件内良好地起作用-关于该分析系统要使用可消耗试样,例如可消耗试样处理器、样本加载器、冲洗器、密封器、球珠加载器、成像系统、等等的构造和设计。类似地,应该选择其它分析系统元件的构造,以与可消耗试样的设计特性兼容。以前在联系图3B(38)、图4C(60)、图2A(398)、图2B(410)、图2C(432)、图2D(439)、图5A(500)、图5E(550)、等等的描述的上下文中,讨论了几种例示性可消耗试样构造。在一些可消耗试样实施例中,多个分析部位包括在基片上的多个反应容器/井。反应容器在一些实施例中可以构造成用以接收和包含仅单个球珠(例如,如下面描述的那样)或多于一个球珠。在可消耗试样的一些实施例中,多个反应容器可以使用密封器而密封,该密封器包括密封元件,所述密封元件与可消耗试样的本身的结构分离或集成。反应容器的密封可以是这样的,从而每个反应容器的内容物在分析的剩余部分期间不能逃离反应容器。在一些情况下,在样本、分析球珠以及选择性地辅助试剂(例如,促进在样本中分析物分子和/或粒子的探测)的添加之后可以密封反应容器。

[0141] 多个反应容器可以使用各种方法和/或材料形成在可消耗试样的表面上。在一些情况下,多个反应容器形成为在表面上的凹陷阵列。在其它实施例中,围绕分析部位的可消耗试样的表面的部分可以与分析部位在同一水平上。例如,在一些情况下,可消耗试样包括大致平面形的表面、和形成在表面上的分析部位,并且围绕分析部位的区域在基本类似水平处。

[0142] 在一些情况下,将围绕表面的区域升高,该表面包含分析部位或反应容器/井,从而分析部位/井包含在可消耗试样上或其中的通道中。通道可以是敞开的(例如,像凹槽那样未覆盖)或者是封闭的(例如,像管或导管那样密闭)。

[0143] 可消耗试样元件的任一个,例如包含分析部位的表面或任何密封元件,可以由柔顺材料制成,例如由弹性体聚合物材料制成,以帮助密封。表面可以是或使得是疏水的或包含疏水区域,以使含水样本从分析部位(例如,微型井)的泄漏最小化。

[0144] 密封元件的尺寸可以基本上与包含分析部位的表面相同,或者尺寸可以是不同的。在一些情况下,密封元件的尺寸近似与包含分析部位的表面相同,并且与包含分析部位的表面的大致整个表面相配对。在其它情况下,密封元件比包含分析部位的表面小,并且/或者密封元件只与包含分析部位的表面的一部分相配对。

[0145] 在一些实施例中,分析部位是可以全部具有近似相同体积的井。在其它实施例中,井可以具有不同体积。每个个别井的体积可以选择成是适当的,以方便任何具体分析协议。例如,在其中希望限制球珠的数量每井的一组实施例中,井的体积依据球珠的大小和形状、采用的探测技术和设备、在基片上分析部位的数量和密度以及在施加到包含井的表面上的

流体中球珠的期望浓度、等等，可以范围从阿升或更小到纳升或更大。在一个实施例中，井的大小可以这样选择，从而只有对于分析物捕获使用的单个球珠可完全包含在井内。按照本发明的一个实施例，分析部位（例如，反应容器/井）可以具有在约1飞升与约1皮升之间、在约1飞升与约100飞升之间、在约10阿升与约100皮升之间、在约1皮升与约100皮升之间、在约1飞升与约1皮升之间、或在约30飞升与约60飞升之间的体积。在一些情况下，分析部位（例如，反应容器）具有小于约1皮升、小于约500飞升、小于约100飞升、小于约50飞升、或小于约1飞升的体积。在一些情况下，反应容器具有约10飞升、约20飞升、约30飞升、约40飞升、约50飞升、约60飞升、约70飞升、约80飞升、约90飞升、或约100飞升的体积。

[0146] 在其中多个分析部位包括多个反应容器/井的实施例中-这些反应容器/井具有的形状基本上是圆形圆柱的形状，分析部位的尺寸可以基于任何球珠的尺寸-这些球珠将用在分析协议中，并且可以设计成，保证包含多于单个球珠的井的数量是最小的。在一些情况下，最大容许井（例如，分析部位）直径可以根据公式3计算：

[0147] $$2*球珠半径+\sqrt{(3*球珠半径^2-井深^2+2*井深*球珠半径)} \quad (公式3)$$

[0148] 并且/或者最大容许井（例如，分析部位）深度可以根据公式4计算：

$$球珠半径+\sqrt{(4*球珠半径*井直径-井直径^2)} \quad (公式4)$$

[0149] 保证单个球珠可包含在井（例如，分析部位）中的最小容许井（例如，分析部位）深度和最小容许井直径（例如，分析部位）在大多数实施例中将不小于球珠的平均直径。具有适当尺寸反应容器可以提供分辨各个球珠的较好能力，允许关于确定在某些分析中在样本流体中分析物分子的浓度的测量的较高精度，这些适当尺寸反应容器允许不多于单个球珠在反应容器中存在。

[0150] 在一些实施例中，井的平均深度是球珠的平均直径的约1.0与约1.7倍之间、约1.0倍与约1.5倍之间、约1.0倍与约1.3倍之间、或约1.1倍与约1.4倍之间。在一些实施例中，分析部位的平均直径是球珠的平均直径的约1.0倍与约1.9倍之间、约1.2倍与约1.7倍之间、约1.0倍与约1.5倍之间、或约1.3倍与约1.6倍之间。在一个具体实施例中，分析部位的平均深度是球珠的平均直径的约1.0倍与约1.5倍之间，并且分析部位的平均直径是球珠的平均直径的约1.0倍与约1.9倍之间。

[0151] 在可消耗试样的表面上存在的分析部位的总数和/或分析部位的密度可取决于可消耗试样的组成和最终使用。例如，采用分析部位的数量可以取决于球珠是否用在待进行的分析中，如果是则取决于待使用的球珠的数量、关于分析在待测试的样本（一个或更多个）中的分析物的推测浓度范围、探测方法、任何球珠的尺寸、探测实体的类型（例如，在溶液中的自由标识试剂、沉淀标识试剂、等等）。包含约2至数十亿分析部位（或分析部位的总数）的可消耗试样可通过利用各种技术和材料而制成。可消耗试样可以包括在一千与一百万之间的分析部位每待分析样本。在一些情况下，可消耗试样包括大于一百万个分析部位。在一些实施例中，可消耗试样包括的分析部位在约1,000与约50,000之间、在约1,000与约1,000,000之间、在约1,000与约10,000之间、在约10,000与约100,000之间、在约100,000与约1,000,000之间、在约100,000与约500,000之间、在约1,000与约100,000之间、在约50,000与约100,000之间、在约20,000与约80,000之间、在约30,000与约70,000之间、在约40,000与约60,000之间等。在一些实施例中，可消耗试样包括的分析部位为约10,000、约20,

000、约50,000、约100,000、约150,000、约200,000、约300,000、约500,000、约1,000,000、或更多。

[0152] 分析部位的阵列可以布置在大致平面形表面上，或者按非平面三维排列布置。分析部位可以按规则图案排列，或者可以随机地分布。在一个具体实施例中，可消耗试样是在大致平面形表面上的部位的规则图案，容许分析部位在X-Y坐标平面中被寻址。阵列也可以包含基准特征(例如，井的独特形状、荧光掺杂井、等等)，这些基准特征能够使多个图像和阵列对准。

[0153] 在一些情况下，在可消耗试样上的多个分析部位可以由至少一个通道和/或沟槽部分地围绕或完全围绕。通道和/或沟槽可以帮助包含从阵列溢出的液体(例如，样本流体)，并且/或者可以帮助引导过多流体除去和/或流动(例如，在用密封元件密封阵列期间)。例如，图2H示出敞开通道/凹槽33，该敞开通道/凹槽33在阵列34的单侧上部分地围绕阵列34；图2I示出通道33，该通道33在三侧上部分地围绕阵列34；而图2J示出通道33，该通道33完全围绕阵列34。不包括任何分析部位的可消耗试样的一部分可以或可以不存在于通道与分析部位之间。在图2H-2K中，区域53存在于通道33与包含分析部位34的区域之间。通道的大小(例如，宽度、深度、长度)、通道的形状和/或通道对于阵列的接近程度(例如，在分析部位与通道之间有多大距离)可以基于系统的具体配置的参数(例如，基于提供流体的量、等等)而选择。通道贯穿通道的整个长度可以具有或者可以不具有相同形状(例如，宽度、深度)。例如，图2K示出部分围绕阵列25的通道33，其中，通道的段36可以比段37窄和/或浅。本领域的普通技术人员将能够确定其它适当变化，例如，段36可以比段37宽/深。在图2H-2K中的箭头35指示在一些情况下密封元件的施加方向。在其中定向施加密封元件(例如，如由箭头35指示的那样)的实施例中，在其中最后施加密封元件的阵列的侧部(例如51)上的通道/凹槽段，与通道的其它段相比可较大(例如，较宽、较深、等等)(例如，从而将由于密封元件的施加而强迫跨过阵列的任何流体引导到通道的该段中，并且完全包含在通道的该段中)。在一些情况下，通道可以流体地连接到废弃物收集储器上(例如，从而在通道中没有液体的积累)。

[0154] 在一些实施例中，分析部位形成在固体材料中。如由本领域的普通技术人员将认识到的那样，其中可形成分析部位的可能适当材料的数量非常大，并且包括但不限于玻璃(包括改性和/或功能化玻璃)、塑料(包括丙烯酸、聚苯乙烯和苯乙烯和其他材料的共聚物、聚碳酸酯、聚丙烯、聚乙烯、聚丁烯、聚氨基甲酸乙酯、环烯烃共聚物(COC)、环烯烃聚合物(COP)、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)(PET)、Teflon®、多糖、尼龙或硝化纤维素、等等)，弹性体(如聚(二甲基硅氧烷)和聚氨基甲酸乙酯)、复合材料、陶瓷、硅石或硅石基材料(包括硅和改性硅)、碳、金属、光纤束等。在一些实施例中，可以选择基片材料，以允许光学探测，而不用明显的自发荧光。在一些实施例中，分析部位可以形成在柔性材料中。

[0155] 在表面中的分析部位可以使用在本技术领域中已知的任何技术形成，这些技术包括但不限于照相平版印刷、压纹/冲压技术、模制技术、蚀刻技术、微加工等。如由本领域的普通技术人员将认识到的那样，使用的技术可取决于各种因素，如形成可消耗试样的材料(一种或更多种)的组成和形状；以及分析部位的尺寸、数量、形状、密度及图案/分布。

[0156] 在一个具体实施例中，包括多个分析部位的可消耗试样，通过在光导纤维束的一个端部上产生微型井和将平面柔顺表面用作密封元件而形成。本领域的普通技术人员将知

道用来在光导纤维束的端部中产生反应容器的方法。例如，光学纤维的直径、纤维的芯部和包层区域的存在、尺寸及组成以及蚀刻的深度和特性可以由挑选的蚀刻技术而改变，从而可以形成希望体积的微型井。在一些实施例中，蚀刻过程通过优选地蚀刻在束中的各根玻璃纤维的芯部材料而产生微型井，从而每个井近似与单根纤维对准，并且由包层材料与相邻井隔离开。光导纤维阵列格式的潜在优点是，它可产生数千至数百万个反应容器，而不用复杂的显微建造过程，并且它可提供同时观察和光学寻址多个反应容器的能力。关于光导纤维阵列的成形方法和优点对于本领域的普通技术人员将是已知的，例如，如在如下描述的那些文件中描述的那样：Walt等的美国专利申请出版物No.US-2007-0259448(Serial No.11/707,385)，在2007年2月16日提交，标题为“METHODS AND ARRAYS FOR TARGET ANALYTE DETECTION AND DETERMINATION OF TARGET ANALYTE CONCENTRATION IN SOLUTION”；Walt等的美国专利申请出版物No.US-2007-0259385(Serial No.11/707,383)，在2007年2月16日提交，标题为“METHODS AND ARRAYS FOR DETECTING CELLS AND CELLULAR COMPONENTS IN SMALL DEFINED VOLUMES”；Walt等的美国专利申请出版物No.US-2007-0259381(Serial No.11/707,384)，在2007年2月16日提交，标题为“METHODS AND ARRAYS FOR TARGET ANALYTE DETECTION AND DETERMINATION OF REACTION COMPONENTS THAT AFFECT A REACTION”；Walt等的国际专利申请No.PCT/US2007/019184，在2007年8月30日提交，标题为“METHODSOF DETERMINING THE CONCENTRATION OF AN ANALYTE IN SOLUTION”；Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-0075862(Serial No.12/236484)，在2008年9月23日提交，标题为“HIGH SENSITIVITY DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF ANALYTE MOLECULES OR PARTICLES IN A FLUID SAMPLE”；Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-00754072(Serial No.12/236486)，在2008年9月23日提交，标题为“ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES ON SINGLE MOLECULE ARRAYS”；Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-0075439(Serial No.12/236488)，在2008年9月23日提交，标题为“ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES BY CAPTURE-AND-RELEASE USING REDUCING AGENTS FOLLOWED BY QUANTIFICATION”；Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-0075355(Serial No.12/236490)，在2008年9月23日提交，标题为“ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF ENZYMES BY CAPTURE-AND-RELEASE FOLLOWED BY QUANTIFICATION”；Duffy等的美国专利申请No.12/731130，在2010年3月24日提交，标题为“ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES OR PARTICLES USING BEADS OR OTHER CAPTURE OBJECTS”；Duffy等的美国专利申请No.12/731135，在2010年3月24日提交，标题为“ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES USING DUAL DETECTION METHODS”；Duffy等的美国专利申请No.12/731136，在2010年3月24日提交，标题为“METHODS AND SYSTEMS FOR EXTENDING DYNAMIC RANGE IN ASSAYS FOR THE DETECTION OF MOLECULES OR PARTICLES”；每个文件通过参考包括在里。

[0157] 可选择地，反应容器可以通过在本技术领域中已知的技术，装设、印刷或用照相平版印刷术构造到可消耗试样表面上；见例如WO95/25116；WO95/35505；PCT US98/09163；美国专利No.5,700,637、No.5,807,522、No.5,445,934、No.6,406,845以及No.6,482,593，每个文件通过参考包括在里。

[0158] 在一些实施例中，本发明的可消耗试样可以构造成包括多个表面，这些表面包含

一组分析部位，其中，包含一组分析部位的多个表面中的每一个与其它这样的表面空间分离，例如通过包含在一系列空间隔离腔室中（例如，从而每组分析部位可以与每个其它组的分析部位流体地隔离，并且/或者每组分析部位包含相异样本）。在一些这样的实施例中，可消耗试样可以包括多个空间分离式腔室，其中，空间分离式腔室中的每一个包含包括多个分析部位的表面。就是说，可消耗试样包括多个区域，其中，每个区域包含多个分析部位。

[0159] 例如，图2A示出可消耗试样398，该可消耗试样398包括多个空间分离式腔室400，其中，每个空间分离式腔室包括表面402，该表面402包含多个分析部位。在这个实例中，可消耗试样可以选择性地包括盖404，该盖404包括密封元件405，这些密封元件405构造和定位成能够与空间分离式腔室400接合和脱开。在密封元件405接合时，空间分离式腔室中的每一个与其它腔室流体隔离，并且在流体隔离腔室中的每一个腔室中的各分析部位中的每一个部位与在同一流体隔离腔室中的其它分析部位流体隔离。

[0160] 可消耗试样的另一个实例在图2B中示出，该可消耗试样包括多个空间分离式腔室，并且按圆盘的形式构造。这样的圆盘可以由大体积过程而制造，如由用来制造CD和DVD的注射模制和压纹而制造。可消耗试样圆盘410包括多个腔室412，每个腔室包括表面，该表面包含多个分析部位，这些腔室绕圆盘410定位。圆盘可以构造成用以与可消耗试样处理器相联，如这里描述的那样（例如，从而圆盘可绕中心414转动）。每个腔室412包括通道，其中，分析部位定位在表面420上的通道（例如，敞开或封闭通道）内。在一个具体实施例中，通道是封闭的。图2B的放大部分示出的是单个通道412的详细视图，该单个通道412包括第一开口416、第二开口418以及在表面420上形成的多个分析部位。样本以及其它流体，例如球珠包含流体、冲洗流体、密封流体、试剂、等等，可以通过开口引入到通道中。通道的尺寸可以基于分析的具体需要和/或其它系统元件、球珠尺寸、等等而选择。在一些情况下，通道具有的宽度422和/或深度在约1mm与约100mm之间、在约1mm与约50mm之间、在约1mm与约20mm之间、在约1mm与约10mm之间、或约1mm、约2mm、约3mm、约4mm、约5mm、约6mm、约7mm、约8mm、约9mm、约10mm、或更大。通道具有的长度424可以在约1mm与约100mm之间、在约10mm与约50mm之间、在约10mm与约20mm之间、约1mm与约20mm之间、或约10mm、约11mm、约12mm、约13mm、约14mm、约15mm、约16mm、约17mm、约18mm、约19mm、约20mm、或更大。通道的形状沿其长度和/或宽度可以变化，或者可以是恒定的，并且可以是大致正方形、矩形、椭圆、球形、等等。进口的直径可以在约1mm与约10mm之间、或约1mm、约2mm、约3mm、约4mm、约5mm、约6mm、约7mm、约8mm、约9mm、约10mm、或更大。

[0161] 图17A-17N示出在图2B中所示的可消耗试样的可选择布置的实施例。例如，在各个实施例中的可消耗试样的腔室可以相对于如下特征的一个或更多个变化：腔室的形状；在腔室中分析部位的位置；进口和/或出口端口的位置、存在和/或缺少；流体储腔的存在；等等。例如，在图17A中，腔室600包括进口602、出口604以及在区域中的多个分析部位606。在这个实施例中，如在侧视图中所示的那样，多个分析部位606形成在底部材料层612中，并且包含在腔室614中。腔室614形成在底部材料层612与顶部材料层610之间，其中，进口602和出口604也形成在顶部材料层610中。

[0162] 图17B示出的是与图17A相似的布置，不同之处在于，进口602和出口604形成在底部材料层612中。图17C示出另一种相似布置，不同之处在于，腔室614包括流体储腔616，该流体储腔616设计成用于在分析中使用的流体的储腔。在这个图中，流体储腔616与通气口

618相联，该通气口618允许来自流体储腔616的空气的排出。流体储腔的尺寸可以这样设计，从而流体储腔能够基于使用可消耗试样进行的分析的特性，保持要求量的过多流体。图17D示出的是与图17C相似的布置，不同之处在于，进口602和通气口618形成在底部材料层612中。图17E和17F分别示出与图17A和17B相似的布置，不同之处在于，腔室、通道以及分析部位区域的形状和尺寸是不同的。类似地，图17H和17I分别示出的是与图17A/17E和17B/17F相似的布置，不同之处在于，腔室、通道以及分析部位区域的形状和尺寸是不同的。图17G示出的是图17E相似的布置，不同之处在于，储腔616被不同地构造。

[0163] 图17J-17N示出圆盘形可消耗试样，这些圆盘形可消耗试样在其上具有腔室600的各种分布，与在图17B中所示的可消耗试样相似。具体地说，图17J和17K表明，可变数量的腔室可以在圆盘上存在(例如，图17J示出与图17K相比具有较少数量腔室的圆盘)。图17J/17K、17L、17M以及17N示出在圆盘上的腔室的不同形状和尺寸(例如，图17J/17K示出与图17L或17M相比较窄的腔室)、进口和/或出口的不同位置(例如，图17L示出较靠近圆盘的中心的进口602，并且图17M示出较靠近圆盘的外边缘的进口602)和/或流体储腔的存在(例如，见图17N)。

[0164] 在图17L-17N中所示的圆盘也在其上包括计算机可读识别标签613。适当识别标签的一个非限制性实例可以是条码或射频识别(RFID)芯片。识别标签可以用于各种目的，如可消耗试样和/或其内容的身份、类型、批号、期满日期、等等的证实和/或检验。检验可例如经光学扫描仪或RFID接近阅读器(依据采用的识别标签(一个或更多个)的类型)而实现，该光学扫描仪或RFID接近阅读器设置在供可消耗试样600使用的可消耗试样处理器和/或成像系统上的适当位置中。在一些实施例中，来自标识符的信息可以为了将来参考和记录保持目的而存储。可使用任何适当标识符，如射频识别(RFID)标签、条码、序列号、颜色标签、荧光或光学标签(例如，使用量子点)、化学化合物、无线电标签、或磁性标签。标识符的探测可由对于本领域的普通技术人员已知的各种方法完成。探测方法部分取决于具体标识符，并且可包括例如成像、荧光探测、光谱学、显微镜检查、等等。在一个实施例中，RFID标签用作标识符。RFID标签可包括集成电路(例如，用来存储和处理信息、调制和解调射频(RF)信号)、和用来接收和发射信号的天线。RFID标签可以是无源的、半无源的(例如，电池辅助的)、或有源的。应该理解，RFID标签在本技术领域中已知的，并且任何适当RFID标签可包括到这里描述的可消耗试样的元件中。

[0165] 图2C示出可消耗试样的又一个非限制性实例。在这个图中，可消耗试样431包括多个空间分离式腔室，这些空间分离式腔室与其它空间分离式腔室是流体可隔离的。一组分析部位布置在每个空间分离式腔室434中，该空间分离式腔室434包括通道，该通道具有第一开口433和第二开口435。各种流体和其它成分可以通过开口而提供。在这个实施例中，盖构造成能够滑动到分析元件的本体上。另外，盖带有密封元件(一个或更多个)，在使盖在敞开位置(例如，如图2D所示)与封闭位置(例如，如图2E所示)之间运动时，该密封元件相对于空间分离式腔室而运动。在敞开位置中，有接近流体隔离腔室中的每一个的至少一个开口，而盖在封闭位置的情况下，密封元件流体地密封腔室。在这个实例中，每个流体隔离腔室也包括至少一个擦除器430，其中，擦除器构造和定位成，在盖从敞开到封闭位置的运动时，每个擦除器与表面滑动接触地运动，该表面包括多个分析部位，这些分析部位包含在各空间分离式腔室中的每一个腔室中(例如，由此除去在可消耗试样的表面上存在并且基本没有

包含在分析部位中的任何球珠，该可消耗试样包括多个反应容器）。

[0166] 在图2F中示出又一个例示性实施例。在这个图中，可消耗试样439包括多个空间分离式腔室436，这些空间分离式腔室436与其它空间分离式腔室流体地隔离开。一组分析部位444布置在每个空间分离式腔室436中，该空间分离式腔室436包括通道，该通道具有第一开口437和第二开口438。图2G描绘通道的功能，包括样本加载器、试剂加载器、密封器/擦除器以及成像系统的使用。通道的使用和功能可以与在图8A-8G中的实施例的功能相似。在图2G中，进口末端440、出口末端442包括样本加载器、试剂加载器、密封器及擦除器的至少一部分，这通过在过程期间在不同时间处在分析部位444上依次注入分析样本流体446（左边）、试剂流体448（左边起第二）以及密封/擦除流体450（右边起第二）；以及然后用成像系统452（右边）询问分析部位而体现。

[0167] 在一些实施例中，采用可消耗试样的系统可以包括气泡探测系统，该可消耗试样包括流体通道（例如，包括多个分析部位），该气泡探测系统构造成用以确定：在可消耗试样的流体通道（一个或更多个）中，空气（例如，在通道中在多个分析部位上方的气泡）的存在和/或缺少。可能重要的是，探测气泡的存在，因为位于多个分析部位上方的气泡可能影响由分析部位的全部或一部分确定准确信号的能力，并因而可能例如歪曲或改变在分析样本中分析物分子或粒子的浓度的确定结果。

[0168] 例如，如果成像系统构造成用以处理描述在分析部位上方一定流体厚度存在的信号，则空气的存在可能改变信号，从而信号的确定提供不正确和/或不准确的结果。本领域的普通技术人员将知道用来确定在通道中气泡的存在的适当方法和系统。

[0169] 图18描绘气泡探测系统的一个非限制性实例。可消耗试样的腔室620包括进口630、流体储腔634、通气口632以及在通道627中包含的分析部位的阵列622。气泡探测系统在可消耗试样600上包括第一反射器624和第二反射器626，该第一反射器624和第二反射器626与分析系统的光源636（例如，LED）和探测器638相互作用。由光源636发射的光由第一反射器624反射，从而光（例如，如由线640指示的那样）通过在分析部位的阵列622上方的通道622，并且撞击在第二反射器626上，该第二反射器626将它重新导向到探测器638。在通道627中气泡的存在可以基于由探测器638探测的信号而确定。例如，在通道627中气泡的存在可能降低从光源636传输到探测器638的光的强度和/或质量。

[0170] 例示性球珠

[0171] 如以上描述的那样，由本发明提供的系统的某些特别适于为了分析物捕获使用球珠的分析（例如，系统包括球珠加载器和/或擦除器）。为了分析物捕获可以使用的球珠可以具有任何适当尺寸或形状。适当形状的一个非限制性实例包括球（即，基本上球形）、立方体（即，基本上立方体形）、椭圆（即，基本上椭圆形）、管、片、不规则形状、等等。在一些实施例中，球珠的平均直径（如果是大致球形的）或平均最大横截面尺寸（对于其它形状）可以大于约0.1μm（微米）、大于约1μm、大于约10μm、大于约100μm、大于约1mm等。在其它实施例中，球珠的平均直径或球珠在一个尺寸中的最大尺寸可以在约0.1μm与约100μm之间、在约1μm与约100μm之间、在约10μm与约100μm之间、在约0.1μm与约1mm之间、在约1μm与约10mm之间、在约0.1μm与约10μm之间等。多个球珠的“平均直径”或“平均最大横截面尺寸”如这里使用的那样，是球珠的直径/最大横截面尺寸的算术平均。本领域的普通技术人员将能够例如使用激光散射、显微镜检查、筛分析、或其它已知技术，确定一群球珠的平均直径/最大横截面尺

寸。例如，在一些情况下，Coulter计数器可以用来确定多个球珠的平均直径。

[0172] 为了分析物捕获使用的球珠可以由一种或更多种适当材料制成，例如由塑料或合成聚合物(例如，聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、聚氨酯、酚醛聚合物、或硝化纤维素等等)、自然衍生聚合物(胶乳橡胶、多糖、多肽、等等)、复合材料、陶瓷、硅石或硅石基材料、碳、金属或金属化合物(例如，包括金、银、钢、铝、铜、等等)、无机玻璃、硅石以及各种其它适当材料制成。

[0173] 在一些实施例中，可以采用用于分析物捕获的多于一种类型的球珠。在一些情况下，每种类型的球珠可以包括具有不同结合特性的表面。另外，每种类型的球珠可以具有独特光学(或其它可探测)信号，从而每种类型的球珠对于其它类型的球珠的每一种是可区分的，例如以促进多路分析。在这些实施例中，在单个、多路分析方法中可以量化和/或探测多于一种类型的分析物分子。当然，如以前讨论的那样，在一些实施例中，球珠是磁性球珠。

[0174] 例示性方法

[0175] 本发明的系统和装置可以用来实践各种各样的方法，如分析方法，如对于本领域的普通技术人员显然的那样。在一些情况下，发明的系统或其它系统的使用容许使本发明的方法自动化。就是说，方法可以使用系统执行，这些方法构造成使得一旦方法已经开始，就执行步骤(或至少一个步骤)，而具有很少或没有人工干预。

[0176] 在一些实施例中，本发明提供一种用来形成多个密封分析部位的自动化方法，该自动化方法可用来进行分析。在一些情况下，方法包括如下步骤：将可消耗试样与密封设备可操作地相联，所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面，该密封设备包括密封器(例如，如以上描述的那样)和控制器(例如，构造成自动地操作密封器)；以及用密封设备将密封元件(例如，如这里描述的那样，并且包括但不限于密封流体、压敏层、膜、等等)施加到多个分析部位上。在密封元件的施加之后，可以形成多个密封分析部位，其中，每个密封分析部位的内容物基本与其它多个密封分析部位中的每一个密封分析部位的内容物隔离开。在一些情况下，将多个球珠提供给多个分析部位，从而分析部位中的至少一些分析部位包含至少一个球珠。球珠可以使用球珠加载器(例如，如这里描述的那样)提供和/或包含在分析部位中。球珠可以或者可以不与分析物分子或粒子相联。在一些情况下，可以除去球珠的基本全部(例如，使用擦除器，如这里描述的那样)，这些球珠在包含多个分析部位的可消耗试样的表面上，基本上没有包含在分析部位中。

[0177] 在另一个实施例中，提供一种用来将球珠插入到在可消耗试样上的反应容器中的方法，该方法可以包括：在可消耗试样的表面附近产生磁场，该可消耗试样包括多个反应容器，其中，磁场的磁场向量从表面指向反应容器的底部，并且/或者指向表面的周界。可以将多个磁性球珠运送到表面附近。通过引起在磁性球珠与反应容器之间的相对运动(例如，使用球珠加载器，如这里描述的那样)可以将球珠插入到反应容器中。相对运动的产生在这里描述，并且可以通过如下引起：相对于包含多个分析部位的可消耗试样的表面使磁场运动，或者相对于磁场使可消耗试样运动；通过引起基本围绕球珠的流体的运动；等。在一些情况下，在产生步骤之后，磁性球珠的第一部分包含在反应容器中，并且磁性球珠的第二部分位于可消耗试样的表面上，但没有包含在反应容器内。可以除去球珠的第二部分(例如，使用擦除器，如这里描述的那样)。

[0178] 在又一个实施例中，提供一种形成多个密封反应容器以便进行分析的方法。方法

可以首先包括通过将密封元件施加到表面上(例如,使用密封器,如这里描述的那样)将可消耗试样与密封元件(例如,液体、膜、等等)相联,所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面。在密封元件的施加时,每个分析部位的内容物可以与其它多个分析部位中的每一个分析部位的内容物基本上隔离开,而不用保持施加到密封元件上的任何压力。

[0179] 在再一个实施例中,提供一种形成多个密封反应容器以便进行分析的方法。最初,通过将密封元件施加到可消耗试样的表面上、和通过将压力施加到密封元件上,可以将可消耗试样与密封元件相联,所述可消耗试样具有包括多个分析部位的表面。在密封元件的施加之后,每个分析部位的内容物可以与其它多个分析部位中的每一个分析部位的内容物基本上隔离开。在这种方法中,密封元件包括压敏粘合剂,其中,压敏粘合剂在对密封元件施加压力时被活化,并且粘合剂在密封元件与可消耗试样的表面之间形成粘合剂粘结。

[0180] 本的发明的某些方法对于特征化在样本中的分析物分子(或粒子)可能是有用的。在一些情况下,方法和/或系统对于探测和/或量化在流体样本中的分析物分子可能是有用的,推测该流体样本包含至少一种类型的分析物分子。在一些情况下,方法和/或系统可以设计成,询问分析部位(例如,反应容器)的数量(或等效比例)可与在流体样本中的分析物分子的浓度相关,这些询问分析部位包含分析物分子或与球珠相联的分析物分子。一些实施例因而可至少部分地基于包含分析物分子(或与捕获成分相联的分析物分子)的分析部位的数量或比例,提供在流体样本中的分析物分子的浓度的测量结果。在其中采用球珠的实施例中,这个数量/比例可能与包括球珠的分析部位的总数(例如,具有或不具有相联分析物分子或标识试剂)相关,并且/或者可能与询问的分析部位的总数相关。

[0181] 在一些实施例中,用来探测和/或量化在流体样本中的分析物分子(或粒子)的方法由这里描述的系统进行,该方法包括将多个分析物分子相对于多个球珠固定,这些球珠中的每一个包括结合表面,该结合表面对于至少一种类型的分析物分子(或粒子)具有亲和力。例如,球珠可以包括多种捕获成分(例如,对于感兴趣的分析物分子具有特定亲和力的抗体、等等)。球珠的至少一些(例如,与至少一种分析物分子相联的至少一些)可以空间分离/分隔成多个分析部位(例如,在可消耗试样上),并且可以寻址/询问分析部位的至少一些(例如,使用成像系统)。基于当寻址分析部位时接收的信息(例如,使用从成像系统接收的和/或使用计算机实施控制系统处理的信息),可能确定在样本流体中分析物分子的浓度的测量结果。在一些情况下,在样本流体中分析物分子的浓度的测量可以至少部分地基于确定成包含球珠的分析部位的数量,该球珠与至少一个分析物分子相联或已经相联。在其它情况下和/或在不同条件下,浓度的测量可以至少部分地基于至少一个信号的强度水平,该至少一个信号指示多个分析物分子和/或与分析物分子相联的球珠在分析部位的一个或更多个处的存在。

[0182] 在其中采用球珠的实施例中,可进行球珠的隔离,例如在一些实施例中由样本加载器和/或球珠加载器进行,从而分析部位的至少一些(例如,统计有意义部分)包括至少一个,或者在某些情况下仅一个,与至少一个分析物分子相联的球珠,并且分析部位的至少一些(例如,统计有意义部分)包括与任何分析物分子不相联的球珠。与至少一个分析物分子相联的球珠在一些实施例中可以量化,由此允许使用对于本领域的普通技术人员已知的技术,探测和/或量化在样本流体中的分析物分子。

[0183] 一种例示性分析方法如下。提供包含或推测包含分析物分子或粒子的样本流体。

将包括多个分析部位的可消耗试样暴露于样本流体。在一些情况下，按这样一种方式(例如，按一定浓度)提供分析物分子，从而分析部位的统计有意义部分包含单个分析物分子，并且分析部位的统计有意义部分不包含任何分析物分子(例如，使用样本加载器)。分析部位可以选择性地暴露于各种试剂(例如，使用试剂加载器)，并且或者被冲洗(例如，使用冲洗器)。分析部位然后密封(例如，使用密封器)，并且成像(例如，使用成像系统)。然后分析图像(例如，由计算机实施控制系统)，从而可以至少部分地基于包含分析物分子的分析部位的数量和/或不包含分析物分子的部位的数量的确定，得到在样本流体中的分析物分子的浓度的测量结果。在一些情况下，按这样一种方式(例如，按浓度)提供分析物分子，从而至少一些分析部位包括多于一个分析物分子。在这样的实施例中，至少部分地基于至少一个信号的强度水平，可以得到在样本流体中的分析物分子或粒子的浓度的测量，该至少一个信号指示多个分析物分子在各个分析部位中的一个或更多个部位处的存在。

[0184] 在一些情况下，方法选择性地包括将流体样本暴露于多个球珠。分析物分子的至少一些相对于球珠固定。在一些情况下，按这样一种方式(例如，按浓度)提供分析物分子，从而球珠的统计有意义部分与单个分析物分子相联，并且球珠的统计有意义部分不与任何分析物分子相联。多个球珠中的至少一些(例如，与单个分析物分子相联或不与任何分析物分子相联的那些)然后可以空间分离/分隔成可消耗试样的多个分析部位。分析部位可以选择性地暴露于各种试剂(例如，使用试剂加载器)，并且或者被冲洗(例如，使用冲洗器)。然后可以寻址分析部位中的至少一些(例如，使用成像系统)，以确定包含分析物分子的分析部位的数量。在一些情况下，也可以确定包含不与分析物分子相联的球珠的分析部位的数量、不包含球珠的分析部位的数量和/或寻址的分析部位的总数。这样的确定(一种或更多种)然后可以用来确定在样本流体中的分析物分子的浓度的测量结果。在一些情况下，多于一个分析物分子可以与球珠相联，并且/或者多于一个球珠可以在分析部位中存在。

[0185] 在一些实施例中，分析物分子(例如，选择性地与球珠相联)可以暴露于至少一种试剂。在一些情况下，试剂可以包括多种结合配体，这些结合配体具有对于至少一种类型的分析物分子(或粒子)的亲和性。“结合配体”是专门结合到分析物分子上或者否则专门与分析物分子相联以帮助分析物分子的探测的任何分子、粒子等。某些结合配体可包括实体，该实体能够直接(例如，经可探测部分)或间接地促进探测。结合配体的成分可能适于在其中成分包括可测量性质(例如，荧光发射、颜色、等等)的实施例中被直接探测。结合配体的成分例如通过将前体标记试剂转化成标记试剂(例如，在分析中探测的试剂)可以促进间接探测。相应地，另一种例示性试剂是前体标记试剂。“前体标记试剂”是在暴露于适当转化试剂(例如，酶成分)时可转化成标记试剂的任何分子、粒子等。“标记试剂”是通过起探测实体的作用使用选中探测技术促进探测的任何分子、粒子等。在一些实施例中，结合配体可以包括酶成分(例如，辣根过氧化酶、β-半乳糖苷酶、碱性磷酸酶、等等)。第一类型的结合配体可以或者可以不与另外的结合配体(例如，第二类型、等等)一道使用。

[0186] 本领域的普通技术人员将知道与量化在样本流体中的分析物分子的方法相关的另外成分和信息，例如，如在如下文件中描述的那些：Walt等的美国专利申请出版物No.US-2007-0259448(Serial No.11/707,385)，在2007年2月16日提交，标题为“METHODS AND ARRAYS FOR TARGET ANALYTE DETECTION AND DETERMINATION OF TARGET ANALYTE CONCENTRATIONIN SOLUTION”；Walt等的美国专利申请出版物No.US-2007-0259385(Serial

No.11/707,383),在2007年2月16日提交,标题为"METHODS AND ARRAYS FOR DETECTING CELLS AND CELLULAR COMPONENTS IN SMALL DEFINED VOLUMES";Walt等的美国专利申请出版物No.US-2007-0259381(Serial No.11/707,384),在2007年2月16日提交,标题为"METHODS AND ARRAYS FOR TARGET ANALYTE DETECTION AND DETERMINATION OF REACTION COMPONENTS THAT AFFECT A REACTION";Walt等的国际专利申请No.PCT/US2007/019184,在2007年8月30日提交,标题为"METHODS OF DETERMINING THE CONCENTRATION OF AN ANALYTE IN SOLUTION";Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-0075862(Serial No.12/236484),在2008年9月23日提交,标题为"HIGH SENSITIVITY DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF ANALYTE MOLECULES OR PARTICLES IN A FLUID SAMPLE";Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-00754072(Serial No.12/236486),在2008年9月23日提交,标题为"ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES ON SINGLE MOLECULE ARRAYS";Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-0075439(Serial No.12/236488),在2008年9月23日提交,标题为"ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES BY CAPTURE-AND-RELEASE USING REDUCING AGENTS FOLLOWED BY QUANTIFICATION";Duffy等的美国专利申请出版物No.US-2010-0075355(Serial No.12/236490),在2008年9月23日提交,标题为"ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF ENZYMES BY CAPTURE-AND-RELEASE FOLLOWED BY QUANTIFICATION";Duffy等的美国专利申请No.12/731130,在2010年3月24日提交,标题为"ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES OR PARTICLES USING BEADS OR OTHERCAPTURE OBJECTS";Duffy等的美国专利申请No.12/731135,在2010年3月24日提交,标题为"ULTRA-SENSITIVE DETECTION OF MOLECULES USING DUAL DETECTION METHODS";Duffy等的美国专利申请No.12/731136,在2010年3月24日提交,标题为"METHODS AND SYSTEMS FOR EXTENDING DYNAMIC RANGE IN ASSAYS FOR THE DETECTION OF MOLECULES OR PARTICLES";每个文件通过参考包括在里。

[0187] 计算机实施控制系统

[0188] 如以上描述的那样,发明系统的一些实施例包括用来操作系统的各个元件/子系统、进行数据/图像分析、等等的一个或更多个控制器/计算机实施控制系统(例如,在图1中所示的控制器2/计算机实施控制系统12、在图3A中所示的控制器24/计算机实施控制系统32以及在图6A中所示的控制器92/计算机实施控制系统88)。一般地,使用一个或更多个计算机实施控制系统,如下面描述的计算机实施控制系统的各个实施例,可以实施和/或控制这里描述的任何计算方法、步骤、模拟、算法、系统以及系统元件。这里描述的方法、步骤、控制系统以及控制系统元件在它们的实施中不限于这里描述的任何具体计算机系统,因为可以使用多种其它不同的机器。

[0189] 计算机实施控制系统(一个或更多个)可以是图像分析系统和/或其它自动系统元件的部分,或者与其操作关联地联接,并且在一些实施例中,构造和/或编程成,控制和调整操作参数、以及分析和计算各值,例如以上所描述的分析物分子或粒子浓度。在一些实施例中,计算机实施控制系统(一个或更多个)可发送和接收基准信号,以设置和/或控制系统设备的操作参数。在其它实施例中,计算机实施控制系统(一个或更多个)可与其它系统元件分离,并且/或者相对于其它系统元件远程布置,并且可以构造成用以经间接和/或可携带装置,如经可携带电子数据存储装置(如磁盘)或经在计算机网络上的通信(如互联网或本

地内网)，从本发明的一个或更多个远程分析系统接收数据。

[0190] 计算机实施控制系统(一个或更多个)可以包括几个已知元件和电路，包括处理单元(即，处理器)、存储系统、输入和输出装置和接口(例如，互连机构)、以及其它元件，如传输电路(例如，一根或更多根总线)、视频和声频数据输入/输出(I/O)子系统、专用硬件、以及其它元件和电路，如下面更详细描述的那样。而且，计算机系统(一个或更多个)可以是多处理器计算机系统，或者可以包括在计算机网络上连接的多个计算机。

[0191] 计算机实施控制系统(一个或更多个)可以包括处理器，例如，可买到的处理器，如从Intel可得到的系列x86,Celeron和Pentium处理器、来自AMD和Cyrix的类似装置、从Motorola可得到的680X0系列微处理器以及来自IBM的PowerPC微处理器的一种。多种其它处理器是可得到的，并且计算机系统不限于具体处理器。

[0192] 处理器典型地执行叫做操作系统的程序，在该操作系统中，WindowsNT、Windows95或98、Windows XP、Windows Vista、Windows7、UNIX、Linux、DOS、VMS、MacOS及OS8是一些实例，该操作系统控制其它计算机程序的执行，并且提供计划、调试、输入/输出控制、记帐、编译、存储分配、数据管理和存储管理、通信控制及相关服务。处理器和操作系统一起限定计算机平台，对于该计算机平台，写入高级编程语言的应用程序。计算机实施控制系统不限于具体计算机平台。

[0193] 计算机实施控制系统(一个或更多个)可以包括存储系统，该存储系统典型地包括计算机可读和可写非易失记录介质，在该计算机可读和可写非易失记录介质中，磁盘、光盘、闪存存储器及磁带是一些实例。这样一种记录介质可以是可取出的，例如软盘、读/写CD或存储棒，或者可以是永久性的，例如硬盘驱动器。

[0194] 这样一种记录介质存储典型地处于二进制形式(即，解释为一和零的序列的形式)的信号。盘(例如，磁盘或光盘)具有多条磁道，在这些磁道上可以存储这样的信号，这些这样的信号典型地呈二进制形式，即，解释为一和零的序列的形式。这样的信号可以定义由微处理器执行的软件程序-例如应用程序、或由应用程序处理的信息。

[0195] 计算机实施控制系统(一个或更多个)的存储系统也可以包括集成电路存储元件，该集成电路存储元件典型地是易失的、随机存取存储器，如动态随机存取存储器(DRAM)或静态存储器(SRAM)。典型地，在操作中，处理器使程序和数据从非易失记录介质读取到集成电路存储元件中，该集成电路存储元件典型地允许比非易失记录介质快的由处理器对于程序指令的存取。

[0196] 处理器一般按照程序指令操纵在集成电路存储元件内的数据，并且然后在处理完成之后将操纵数据拷贝到非易失记录介质。用来管理在非易失记录介质与集成电路存储元件之间的数据运动的各种机构是已知的，并且实施上述方法、步骤、系统控制及系统元件控制的计算机实施控制系统(一个或更多个)不限于此。计算机实施控制系统(一个或更多个)不限于具体存储系统。

[0197] 以上所描述的这样一种存储系统的至少部分可以用来存储一种或更多种数据结构(例如，查阅表)或诸如校准曲线公式之类的公式。例如，非易失记录介质的至少部分可以存储数据库的至少部分，该数据库包括这样的数据结构的一种或更多种。这样一种数据库可以是各种类型的数据库的任一种，例如：包括一种或更多种平面文件数据结构的文件系统，其中，将数据组织成由定界符分离的数据单位；相关数据库，其中，将数据组织成在表格

中存储的数据单位;面向对象数据库,其中,将数据组织成作为对象存储的数据单位;另一种类型的数据库;或其任一组合。

[0198] 计算机实施控制系统(一个或更多个)可以包括视频和声频数据I/O子系统。子系统的声频部分可以包括模数(A/D)转换器,该模数转换器接收模拟声频信息,并且将它转换成数字信息。数字信息可以使用已知压缩系统而压缩,以便存储在硬盘上以在另一个时间使用。I/O子系统的典型视频部分可以包括视频图像压缩器器/解压器,该视频图像压缩器器/解压器的多种在本技术领域中已知的。这样的压缩器/解压器将模拟视频信息转换成压缩数字信息,并且反之亦然。压缩数字信息可以存储在硬盘上,以供之后时间使用。

[0199] 计算机实施控制系统(一个或更多个)可以包括一个或更多个输出装置。例示性输出装置包括阴极射线管(CRT)显示器、液晶显示器(LCD)及其它视频输出装置、打印机、诸如调制解调器或网络接口之类的通信装置、诸如磁盘或磁带之类的存储装置以及诸如扬声器之类的声频输出装置。

[0200] 计算机实施控制系统(一个或更多个)也可以包括一个或更多个输入装置。例示性输入装置包括键盘、键垫、跟踪球、鼠标、笔和图表输入板、如以上描述的通信装置以及诸如声频和视频捕获装置和传感器之类的数据输入装置。计算机实施控制系统(一个或更多个)不限于这里描述的具体输入或输出装置。

[0201] 应该认识到,任何类型的计算机实施控制系统的一种或更多种可以用来实施这里描述的各个实施例。本发明的各方面可以在软件、硬件、或固件、或其任一组合中实施。计算机实施控制系统(一个或更多个)可以包括专门编程、专用硬件,例如应用程序专用集成电路(ASIC)。这样的专用硬件可以构造成用以实施以上描述的方法、步骤、模拟、算法、系统控制以及系统元件控制的一种或更多种,作为以上描述的计算机实施控制系统(一个或更多个)的部分,或者作为独立元件。

[0202] 计算机实施控制系统(一个或更多个)和其元件使用各种一种或更多种适当计算机编程语言的任一种可以是可编程的。这样的语言可以包括:过程编程语言,例如LabView、C、Pascal、Fortran及BASIC;对象专用语言,例如C++、Java及Eiffel;以及其它语言,如脚本语言或甚至汇编语言。

[0203] 方法、步骤、模拟、算法、系统控制以及系统元件控制可以使用各种适当编程语言的任一种实施,这些适当编程语言包括过程编程语言、对象专用编程语言、其它语言及其组合,这些语言可以由这样一种计算机系统执行。这样的方法、步骤、模拟、算法、系统控制以及系统元件控制可实施成计算机程序的分离模块,或者可个别是实施成分离计算机系统。这样的模块和程序可在分离计算机上执行。

[0204] 这样的方法、步骤、模拟、算法、系统控制以及系统元件控制或者个别地或者组合地可以实施成计算机程序产品,该计算机程序产品有形地实施成在计算机-可读介质上,例如在非易失记录介质、集成电路存储元件、或其组合上,的计算机-可读信号。对于每种这样的方法、步骤、模拟、算法、系统控制以及系统元件控制,这样一种计算机程序产品可以包括在计算机-可读介质上有形地实施的计算机-可读信号,这些计算机-可读信号限定指令,例如作为一个或更多个程序的部分,这些指令作为由计算机执行的结果,指令计算机完成方法、步骤、模拟、算法、系统控制以及系统元件控制。

[0205] 在考虑如下实例时将进一步认识到本发明的这些和其它方面,这些如下实例打算

说明本发明的某些具体实施例，但不打算限制其由权利要求书所限定的范围。

[0206] 例1

[0207] 如下实例描述在可消耗试样中的酶分子的量化测量，该可消耗试样使用密封器用弹性膜密封，该密封器包括辊构造。

[0208] 在这个实例中使用的可消耗试样从Edge Embossing(Medford,MA)得到，并且是COC芯片，其中，井使用自压纹技术制成。可消耗试样包括五万个50-飞升井的阵列。将可消耗阵列放置在可消耗阵列处理器上。在井阵列的顶部上将在8pM下的10μl的酶(SβG)与10μl的含水荧光团培养基(RGP)相混合，生成4pM的最终酶浓度。允许这种混合物填充井阵列。将弹性膜-即PDMS垫片，放置在可消耗阵列的表面上。密封器使辊组件跨过PDMS垫片与可消耗阵列表面相接触地运动，以密封井阵列。在密封过程期间，由弹性膜将井内包含的过多流体推到侧部。使用10倍物镜探测在井中的酶活性，以337ms的曝光时间获得(577nm激励;620nm发射)五个荧光图像(按30-秒间隔)。然后分析图像，以确定井的比例，这些井具有关联酶活性和对应酶运动学。

[0209] 图19A示出的是井阵列相联的单酶的荧光图像的实例，其证明了使用以上描述的协议和装置可密封性和酶活性。图19B示出使用当前标准方法(由玻璃纤维束阵列制成的并且使用PDMS垫片密封的阵列)获得的荧光图像。图19C和19D示出与使用当前标准方法(由玻璃纤维束阵列制成的并且使用PDMS垫片密封的阵列)相比、使用以上描述的协议和装置的酶运动学的量化测量结果。

[0210] 例2

[0211] 如下实例描述使用敞开通道可消耗试样的分析球珠加载、球珠除去以及用密封液体的密封。

[0212] 在这个实例中使用的可消耗试样从Edge Embossing(Medford,MA)得到，并且是COC芯片，其中，井使用自压纹技术制成。可消耗试样包括五万个50-飞升井的阵列。将可消耗试样放置在轨道摇动器中的可消耗试样处理器上，使磁铁直接布置在井阵列下面。通过捕获在10pg/ml下的前列腺专用抗原(PSA)，之后用生物素基化探测抗体和酶(SβG)标记，准备分析球珠。使用液体注入器将50μl的分析球珠施加到井阵列的表面上。当产生相对运动时允许分析球珠落到井中，之后是在100rpm下在5分钟内在可消耗试样与磁铁之间的轨道跟踪。过多球珠由包括橡胶手术刀的擦除器除去，之后是在加载井阵列的顶部上的50μl的含水荧光团培养基(RGP)的引入。然后除去磁铁，然后使用擦除器除去含水RGP。沿手术刀的后端部将碳氟化合物密封液体施加到阵列上，以密封井阵列，如在图10中示意性地示出的那样。在这个实例中，液体密封元件274包括与含水RGP不相溶的碳氟化合物。擦除器274的运动除去过多RGP，并且产生密封件，以密封在可消耗试样上的井。然而，在这个实例中，成像系统的光学元件278和可消耗试样都保持静止。使用10倍物镜探测在井中的酶活性，以337ms的曝光时间获得(577nm激励;620nm发射)五个荧光图像(按30-秒间隔)。然后获得白光图像，以识别哪些井包含球珠。

[0213] 图20A示出的是球珠相联的单酶的荧光图像的实例，其证明了使用以上描述的过程密封性和酶活性;而指示球珠的位置的对应白光图像在图20B中呈现。

[0214] 例3

[0215] 如下实例描述使用可消耗试样描述系统的使用，该系统包括球珠加载器、擦除器

以及密封器，该可消耗试样在封闭通道中包括多个分析部位。

[0216] 在这个实例中，使用模制可消耗试样，该可消耗试样具有五万个50-飞升井的阵列，使模制盖热结合到包含阵列的芯片上，一起形成500-μm（微米）深封闭通道，该通道具有两个进出孔（例如，进口和出口）（例如，与在图8A中所示的构造相似）。将可消耗试样放置在可消耗试样处理器平台上，使磁铁（例如，球珠加载器的部分）直接布置在井阵列下面。通过捕获在0pg/ml、10pg/ml及20pg/ml下的前列腺专用抗原（PSA），之后用生物素基化探测抗体和酶（SβG）标记，准备分析球珠。使用液体注入器通过进出孔之一将50μl（微升）的分析球珠（在样本流体中）加载到微型通道中。使用同一液体注入器产生近似3ml/min的流量下的双向（前后）流动一分钟（例如，通过移液管的抽吸/释放作用）。这之后是50μl的含水荧光团培养基（RGP）（例如，试剂流体）的引入，以补充分析球珠介质。然后除去磁铁，之后是碳氟化合物密封液体（它与试剂流体和样本流体基本上不相溶）到微型通道中的引入，以替换含水介质、从可消耗表面擦除过多球珠以及将井密封。使用10倍物镜探测在井中的酶活性，以337ms的曝光时间获得（577nm激励；620nm发射）五个荧光图像（按30-秒间隔）。然后获得白光图像，以识别哪些井包含球珠。然后分析图像，以确定与酶活性已经相联的球珠的比例。

[0217] 图21A、21B以及21C示出的是将球珠加载到在微型通道内部的阵列的井中的结果、和将碳氟化合物密封液体注入到封闭通道中的效果，该封闭通道填充有含水球珠溶液。在图21A中，将分析球珠加载到50-飞升井中；在可消耗试样表面上观察到过多球珠。图21B示出在密封流体380的注入期间的含水/有机界面384，其中，正在将在表面上的过多球珠推向含水相（例如，样本流体382）。图21C示出在碳氟化合物密封液体的添加之后的分析部位，其中，在加载的球珠保持在50-飞升井中的同时除去过多球珠。图21D提供分析部位的荧光图像，其证明了密封性和酶活性，作为使用封闭微型通道手段在一个自动步骤中的分析球珠加载、球珠除去以及密封的结果。图21E提供使用在这个实例中描述的协议和装置的PSA（前列腺专用抗原）分析的3-点校准曲线。在图21E中：%活性球珠相对于[PSA]的图示出使用描述的协议和装置的PSA分析的3-点校准曲线。菱形代表使用在流动通道中的液体密封获得的数据。正方形代表对于相同球珠数量使用以前描述的方法（例如，由玻璃纤维束阵列制成的并且使用PDMS垫片密封的阵列）获得的数据。

[0218] 尽管这里已经描述和说明了本发明的几个实施例，但本领域的普通技术人员将容易地预见用来实现功能和/或得到这里描述的结果和/或优点的一个或更多个的各种其它装置和/或结构，并且认为这样的变化和/或修改的每一种在本发明的范围内。总体而言，本领域的普通技术人员将容易地认识到，这里描述的全部参数、尺寸、材料以及构造意味着是例示性的，并且实际参数、尺寸、材料以及构造将取决于具体用途（一种或更多种），对于该用途，使用本发明的讲授。本领域的普通技术人员使用不多于例行实验，将识别或能够确认对于这里描述的本发明的具体实施例的多种等效物。因此要理解，上述实施例仅作为实例呈现，并且在所附的权利要求书和其等效物的范围内，除明确描述和要求保护的之外，可以实践本发明。本发明的目的在于这里描述的每个个别特征、系统、物品、材料、套具和/或方法。另外，两个或更多个这样的特征、系统、物品、材料、套具和/或方法的任何组合，如果这样的特征、系统、物品、材料、套具和/或方法不是相互不一致的，则包括在本发明的范围内。

[0219] 这里在说明书中和在权利要求书中所使用的不定冠词“a”和“an”，除非清楚地指示相反，应该理解成是指“至少一个”。

[0220] 这里在说明书中和在权利要求书中所使用的短语“和/或”，应该理解成是指如此结合的元素的“任一个或两者”，即在一些情况下结合存在的和在其它情况下分离存在的元素。除由“和/或”子句专门标识的元素之外，其它元素可以选择性地存在，无论与专门标识的那些元素相关或不相关，除非清楚地指示相反。因而，作为非限制性实例，对于“A和/或B”的参考，当与诸如“包括”之类的开放性结束语言一道使用时是指：在一个实施例中，A而没有B(选择性地包括除B之外的元素)；在另一个实施例中，B而没有A(选择性地包括除A之外的元素)；在又一个实施例中，A和B两者(选择性地包括其它元素)；等等。

[0221] 如这里在说明书中和在权利要求书中使用的那样，“或”应该理解成，具有与以上所定义的“和/或”相同的意思。例如，当分离在清单中的物品时，“或”或“和/或”将解释成是包括性的，即多个或列出元素、和选择性地另外未列出元素的至少一个的包括，但也包括多个或列出元素、和选择性地另外未列出元素的多于一个。只有术语清楚地指示相反，如“仅一个”或“准确地一个”、或当用在权利要求书中时的“包括”，将指多个或列出元素的准确一个元素的包括。一般地，这里所使用的术语“或”当由诸如“任一个”、“之一”、“仅一个”、或“准确地一个”之类的排它性术语位于之前时，才解释成指示排它性可选择物(即“一个或另一个但不是两者”)。“基本上包括”当用在权利要求书中时将具有其普通意思，如用在专利法领域中那样。

[0222] 如这里在说明书中和在权利要求书中使用的那样，短语“至少一个”，在对于一个或更多个元素的清单的参考，应该理解成是指，从在元素清单中的元素的任一个或更多个选择的至少一个元素，但不必包括在元素清单内专门列出的每一个和每个元素的至少一个，并且不排除在元素清单中的元素的任一组合。这种定义也允许，除在元素清单内明确标识的、短语“至少一个”所指的元素之外的元素可以选择性地存在，无论与明确标识的那些元素相关或不相关。因而，作为非限制性实例，“A和B的至少一个”(或者，等效地“A或B的至少一个”、或者等效地“A和/或B的至少一个”)可指：在一个实施例中，至少一个A，选择性地包括多于一个A，而没有B存在(并且选择性地包括除B之外的元素)；在另一个实施例中，至少一个B，选择性地包括多于一个B，而没有A存在(并且选择性地包括除A之外的元素)；在又一个实施例中，至少一个A，选择性地包括多于一个A，和至少一个B，选择性地包括多于一个B(并且选择性地包括其它元素)；等等。

[0223] 在权利要求书中，也如在以上说明书中那样，诸如“包括(comprising)”、“包括(including)”、“进行(carrying)”、“具有(having)”、“包含(containing)”、“涉及(involving)”、“保持(holding)”等之类的全部过渡短语要理解成开放结束的，即指包括但不限于。只有过渡短语“包括(consisting of)”和“基本包括(consisting essentially of)”将分别是封闭或半封闭过渡短语。

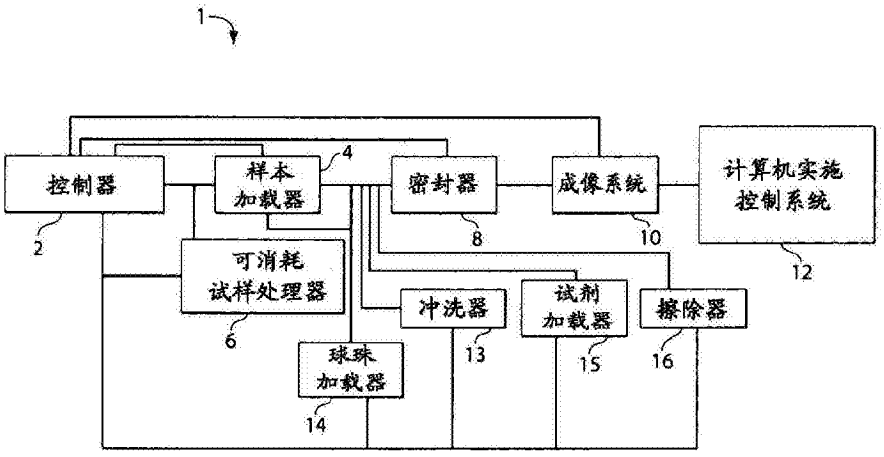

1
控制器
2
样本
加载器
4
密封器
8
成像系统
10
计算机实施
控制系统
12
可消耗
试样处理器
6
冲洗器
13
试剂
加载器
15
擦除器
16
球珠
加载器
14

图1

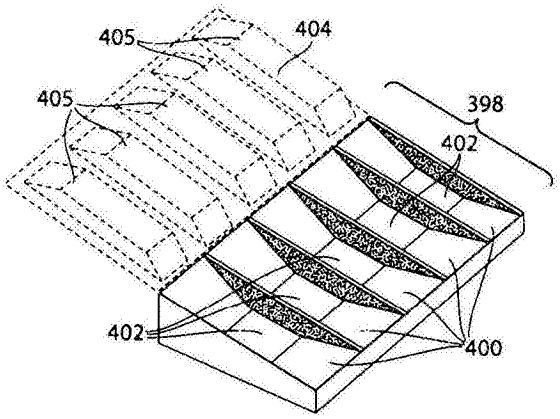

405
404
405
398
402
402
400

图2A

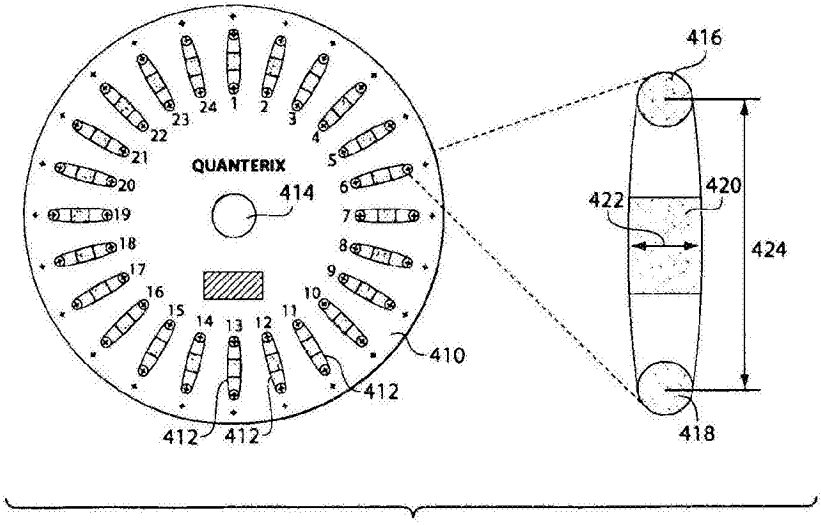

QUANTERIX
414
416
422
420
424
410
412
412
412
418

图2B

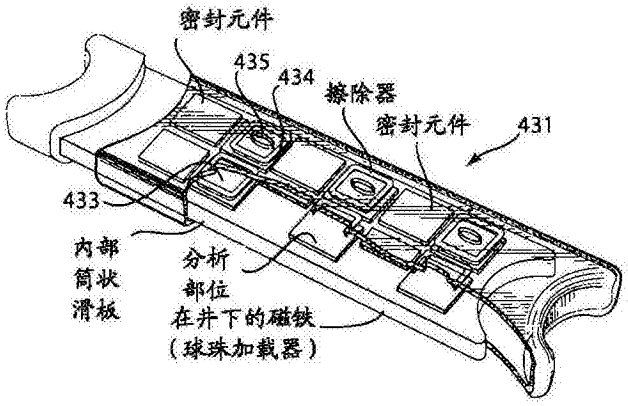

密封元件
435
434
擦除器
密封元件
431
433
内部
筒状
滑板
分析
部位
在井下的磁铁
(球珠加载器)

图2C

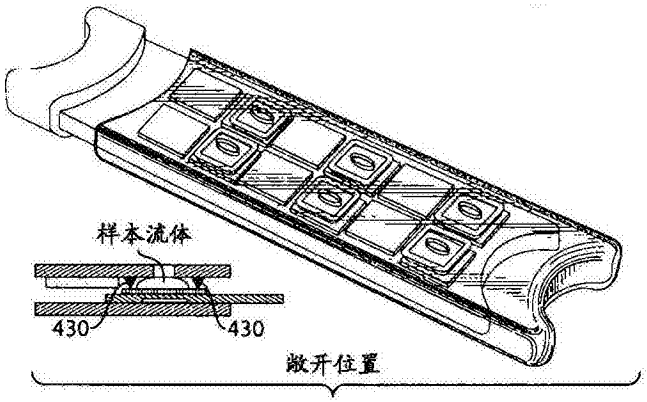

样本流体
430
430
敞开位置

图2D

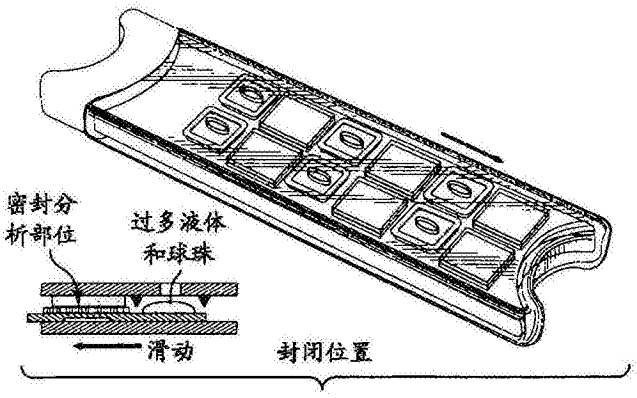

密封分
析部位
过多液体
和球珠
滑动
封闭位置

图2E

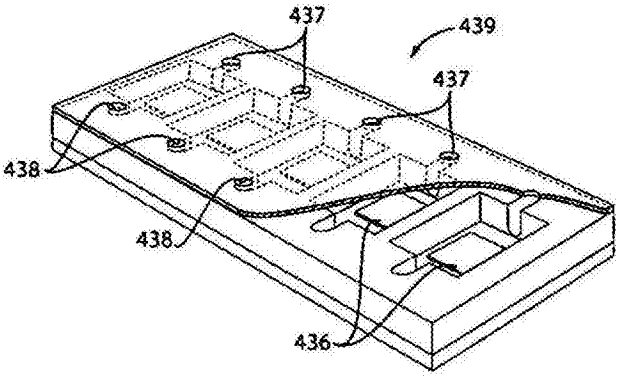

437
439
437
438
438
436

图2F

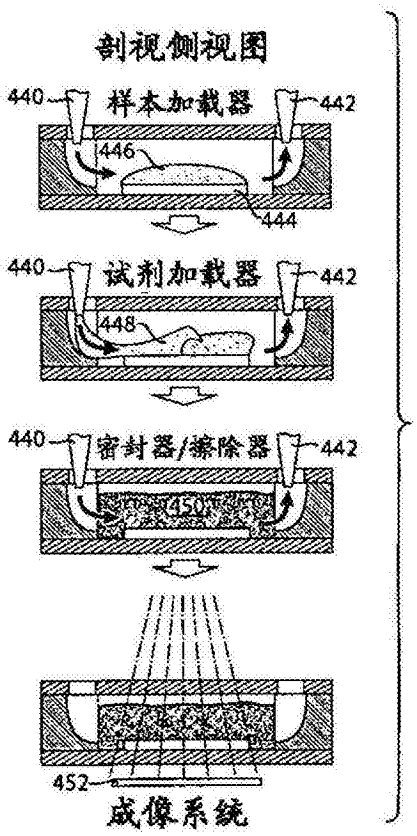

剖视侧视图
440
样本加载器
442
446
444
440
试剂加载器
442
448
440
密封器/擦除器
442
450
452
成像系统

图2G

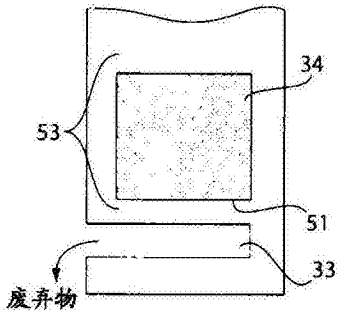


图2H

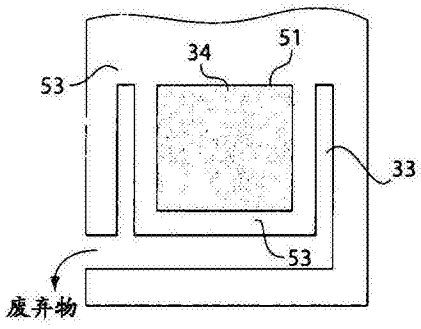


图2I

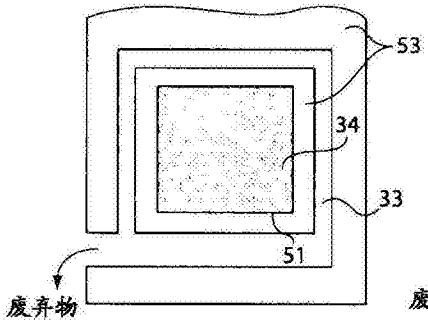


图2J

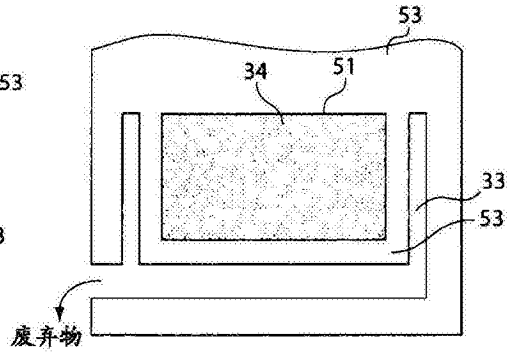


图2K

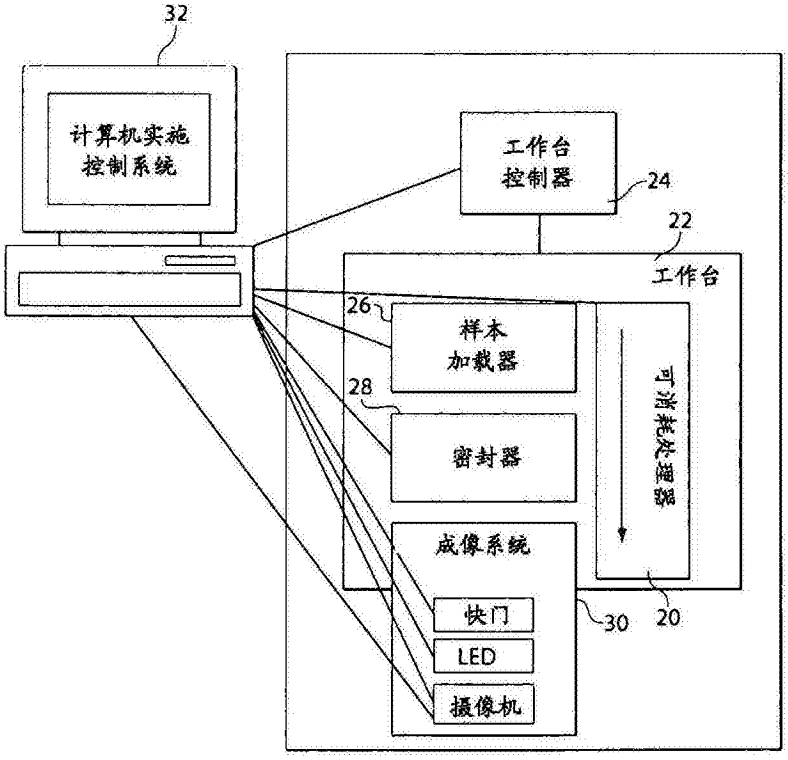

32
计算机实施
控制系统
工作台
控制器
24
22
工作台
26
样本
加载器
28
密封器
可消耗处理器
成像系统
快门
LED
摄像机
30
20

图3A

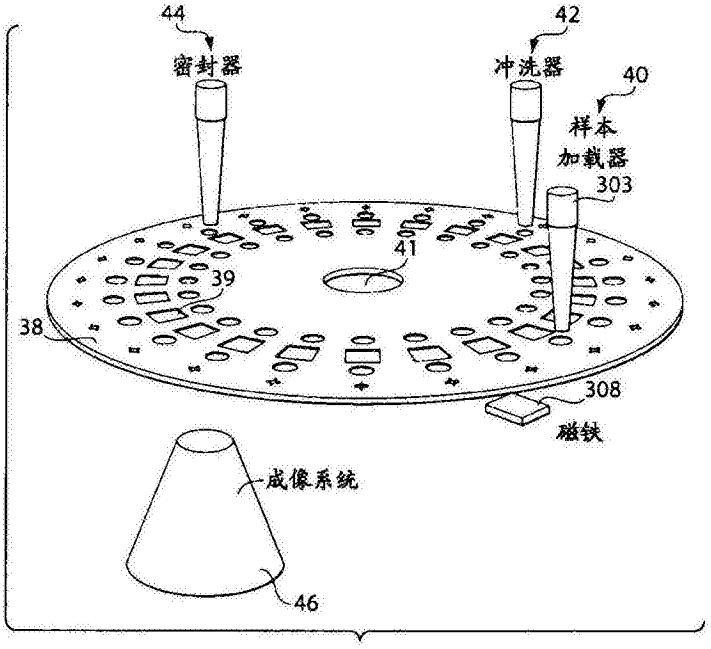

44
密封器
42
冲洗器
40
样本
加载器
303
41
39
38
308
磁铁
成像系统
46

图3B

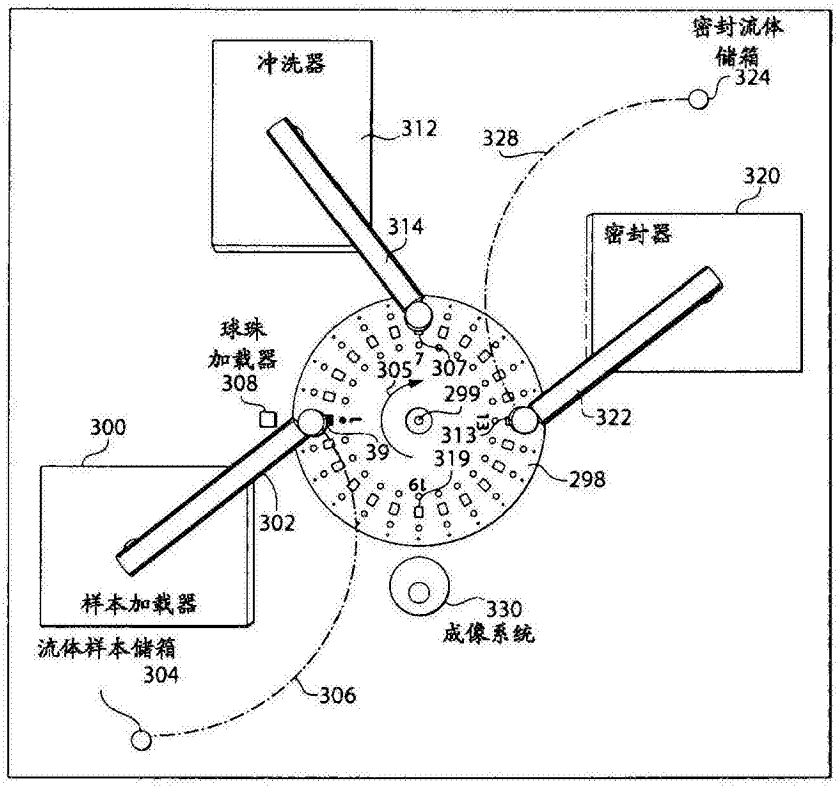

密封流体
储箱
324
冲洗器
312
328
320
密封器
314
球珠
加载器
308
305
307
299
322
300
313
319
298
39
61
302
样本加载器
330
成像系统
流体样本储箱
304
306

图3C

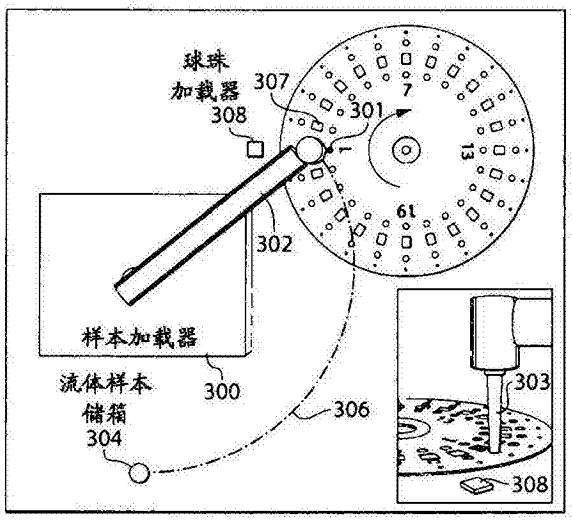

球珠
加载器
308
307
301
7
13
61
302
样本加载器
300
流体样本
储箱
304
306
303
308

图3D

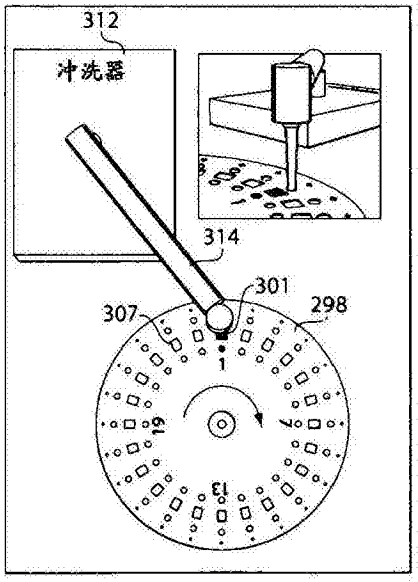

312
冲洗器
314
301
307
298
1
19
13
7
4

图3E

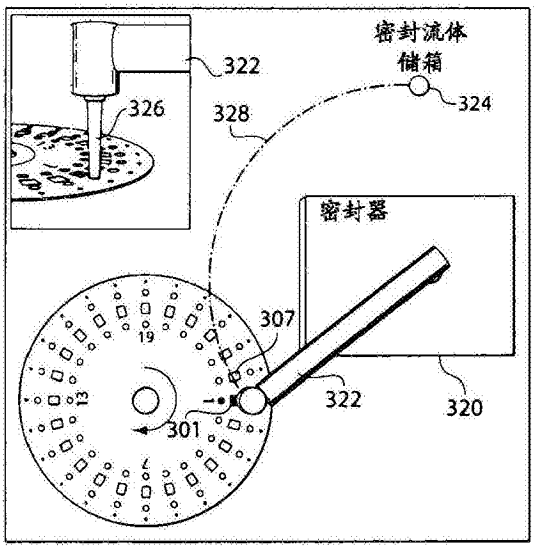

密封流体
储箱
322
324
326
328
密封器
307
19
13
7
301
322
320

图3F

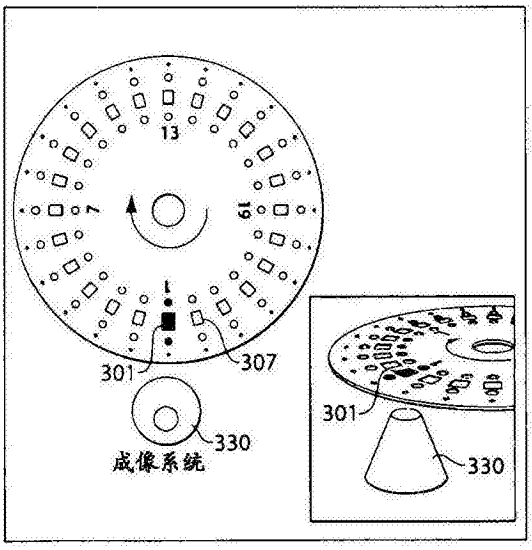

13
301
307
330
成像系统
301
330

图3G

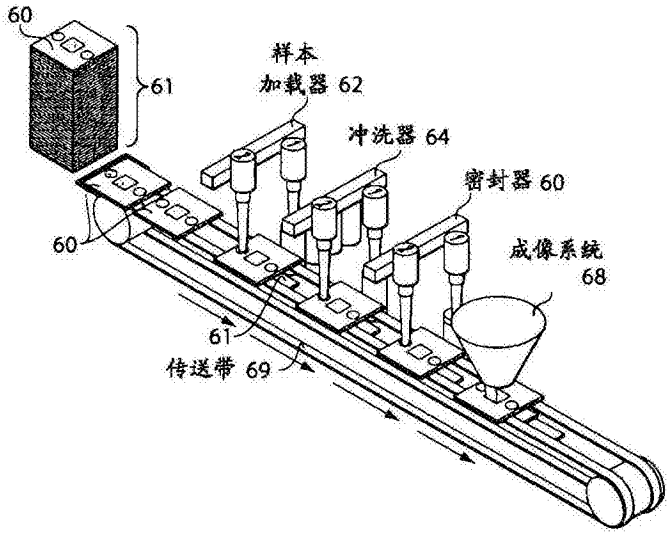

60
61
样本
加载器 62
冲洗器 64
密封器 60
60
成像系统
68
61
传送带 69

图4A

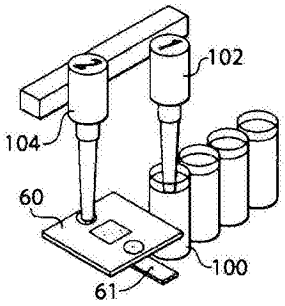

102
104
60
100
61

图4B

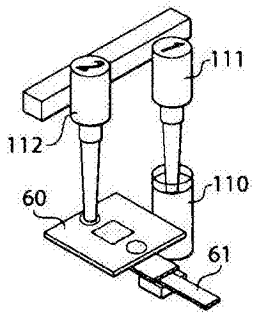


图4C

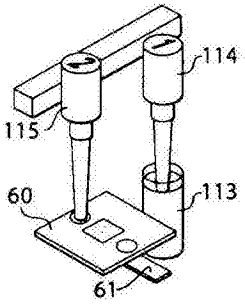


图4D

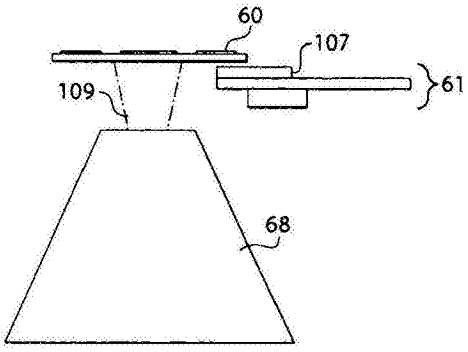


图4E

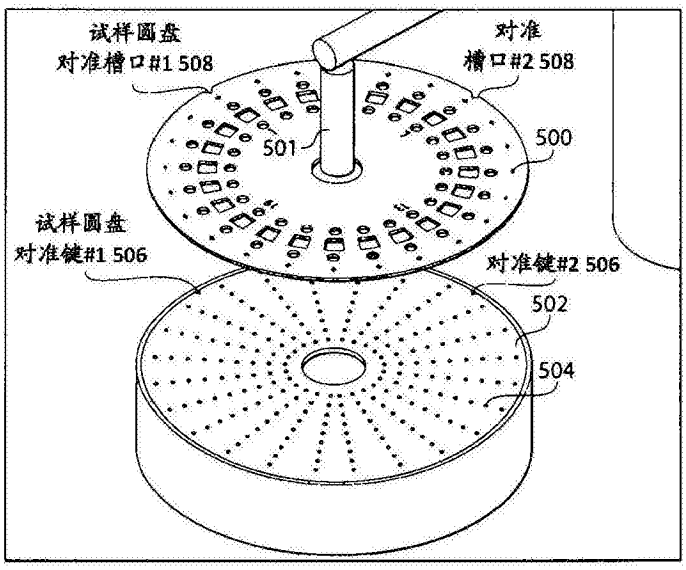

试样圆盘
对准槽口#1 508
对准
槽口#2 508
501
500
试样圆盘
对准键#1 506
对准键#2 506
502
504

图5A

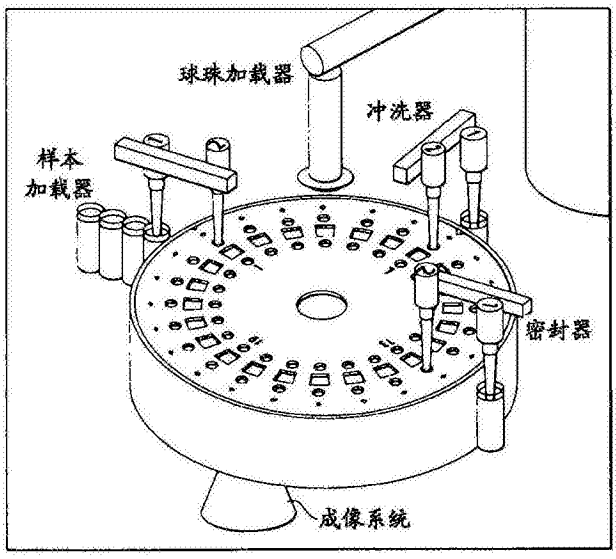

球珠加载器
冲洗器
样本
加载器
密封器
成像系统

图5B

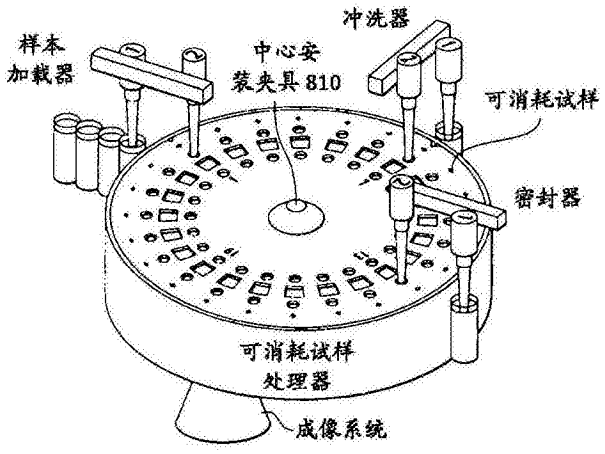

冲洗器
样本
加载器
中心安
装夹具 810
可消耗试样
密封器
可消耗试样
处理器
成像系统

图5C

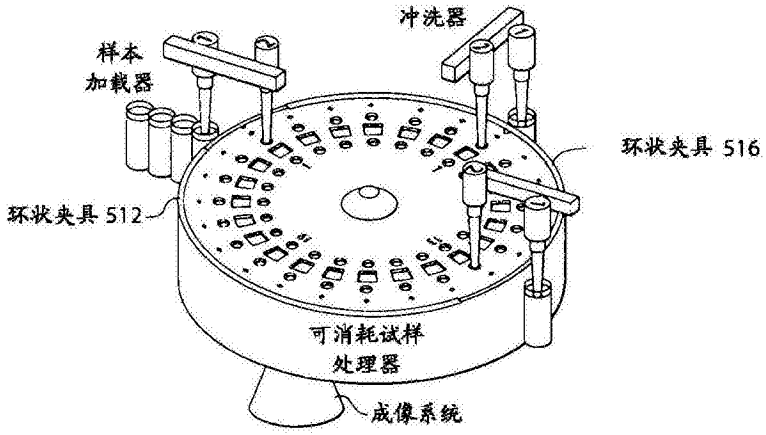

冲洗器
样本
加载器
环状夹具 516
环状夹具 512
可消耗试样
处理器
成像系统

图5D

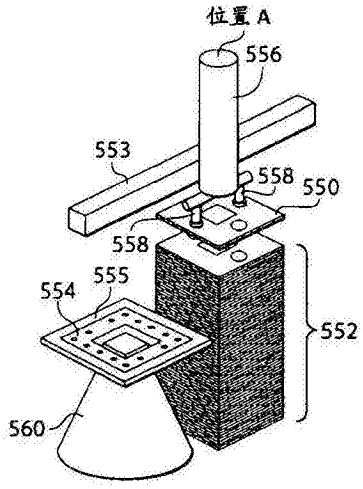

位置 A
556
553
558
550
558
555
554
552
560

图5E

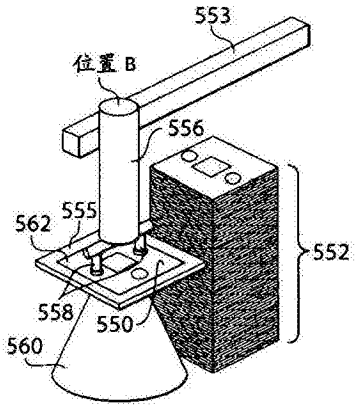

553
位置 B
556
562
555
552
558
550
560

图5F

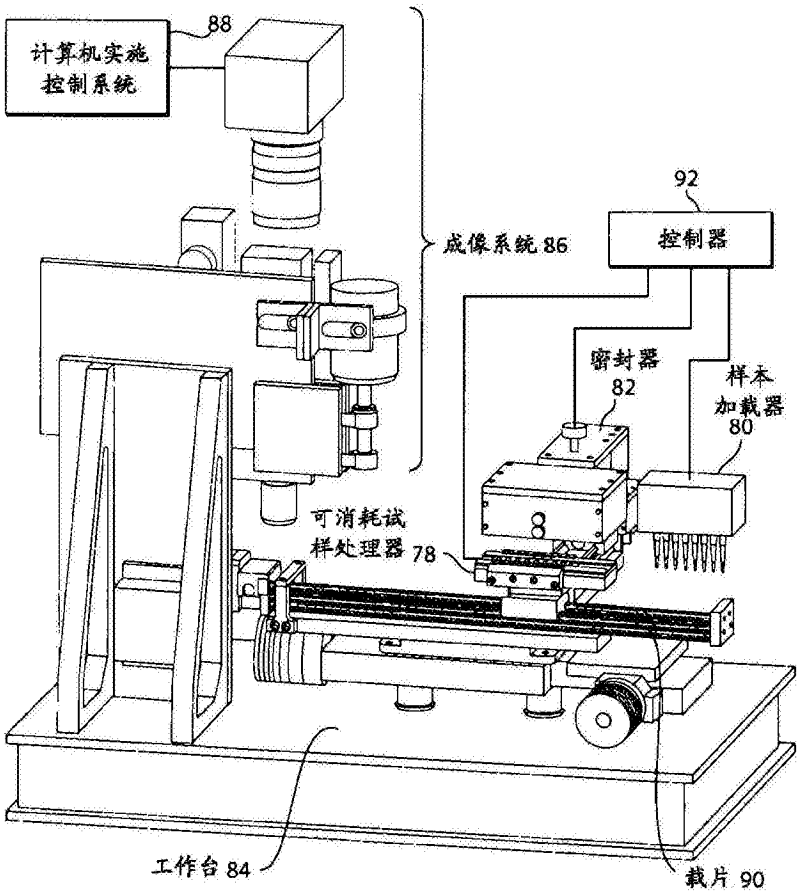

88
计算机实施
控制系统
成像系统 86
92
控制器
密封器
82
样本
加载器
80
可消耗试
样处理器 78
工作台 84
载片 90

图6A

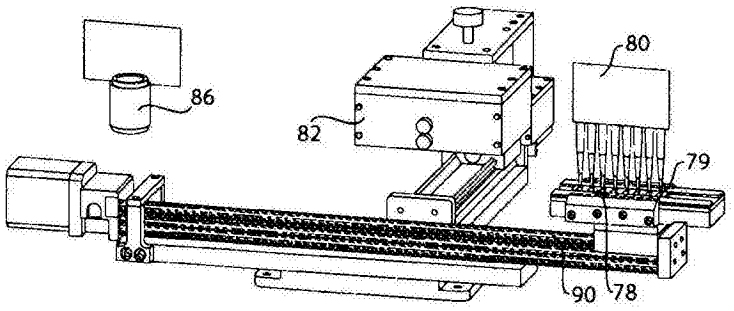


图6B

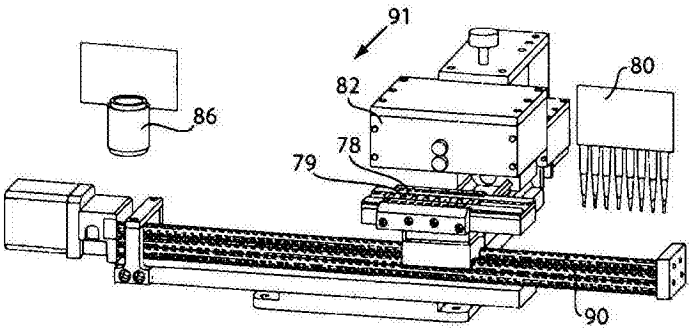


图6C

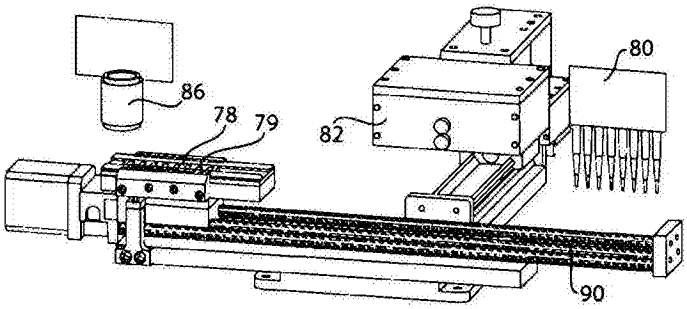


图6D

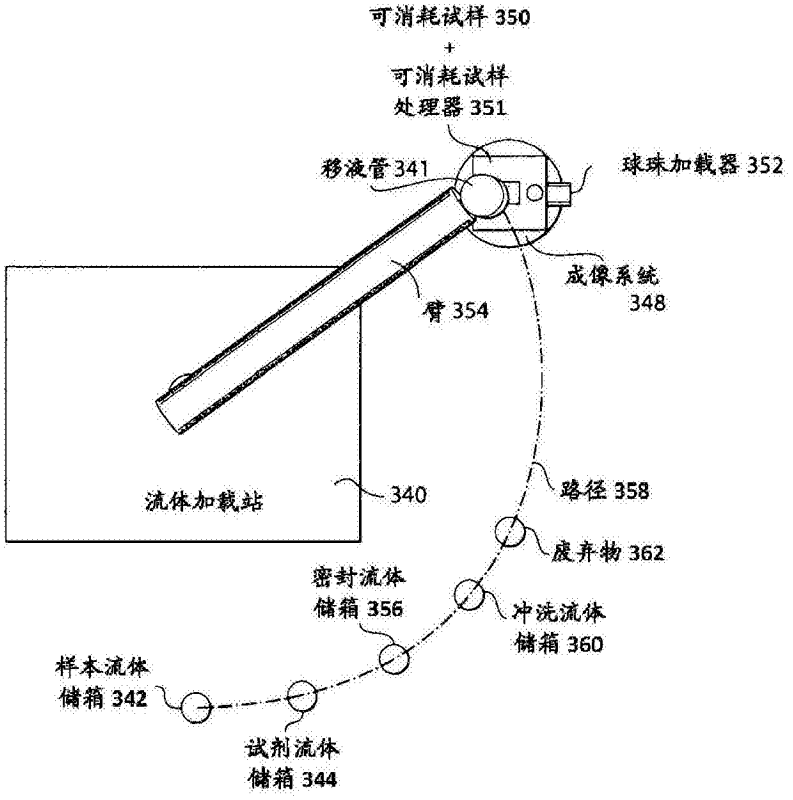

可消耗试样 350
+
可消耗试样
处理器 351
移液管 341
球珠加载器 352
成像系统
348
臂 354
流体加载站
340
路径 358
废弃物 362
密封流体
储箱 356
冲洗流体
储箱 360
样本流体
储箱 342
试剂流体
储箱 344

图7A

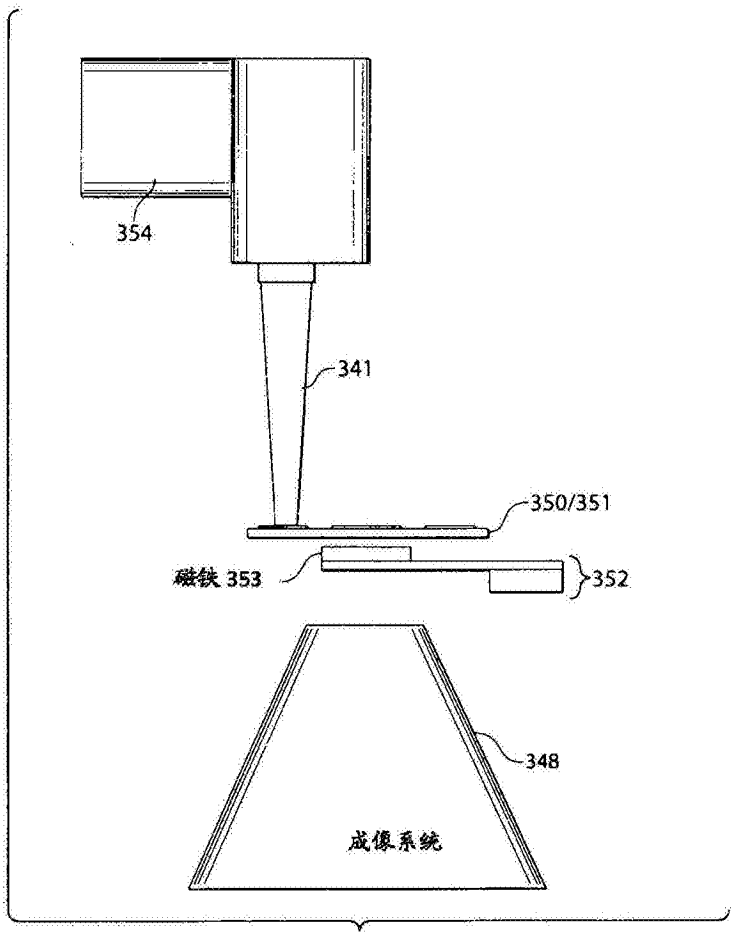

354
341
350/351
磁铁 353
352
348
成像系统

图7B

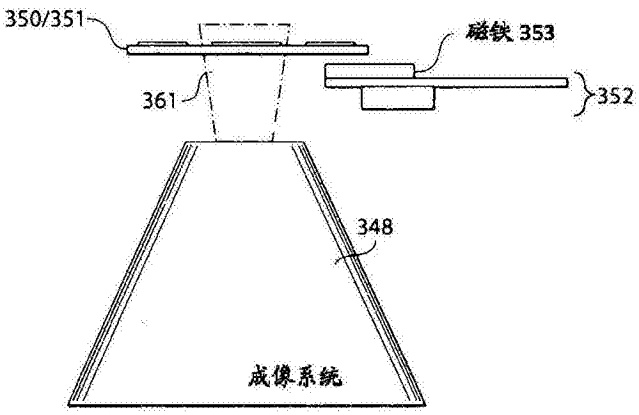

350/351
磁铁 353
361
352
348
成像系统

图7C

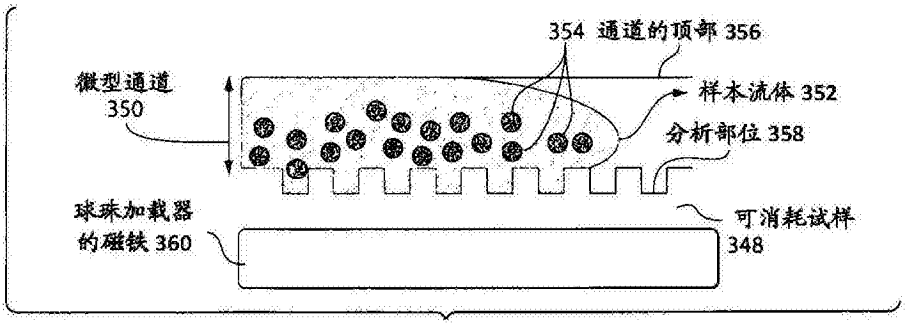

354 通道的顶部 356
微型通道
350
样本流体 352
分析部位 358
球珠加载器
的磁铁 360
可消耗试样
348

图8A

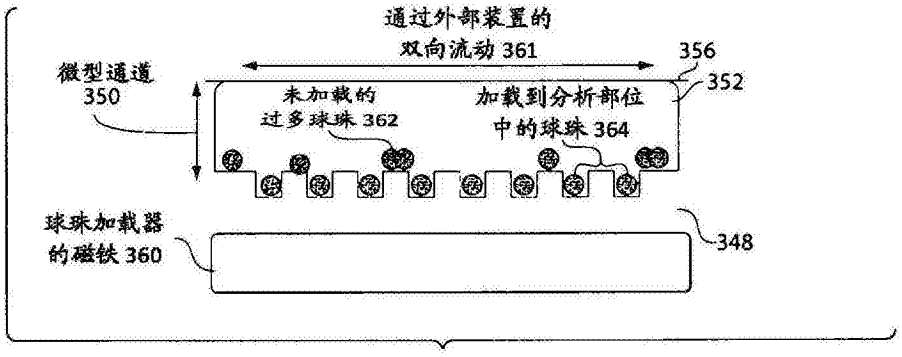

通过外部装置的
双向流动 361
356
微型通道
350
352
未加载的
过多球珠 362
加载到分析部位
中的球珠 364
球珠加载器
的磁铁 360
348

图8B

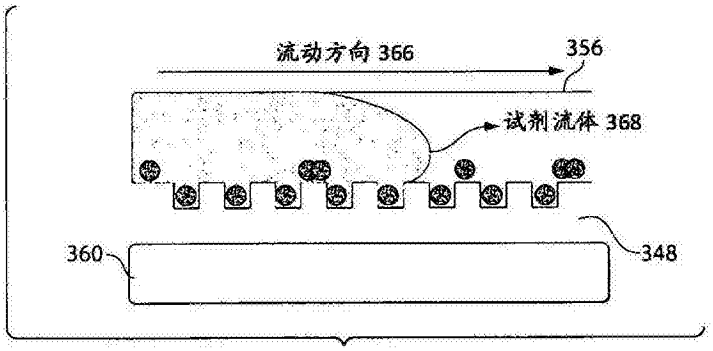

流动方向 366
356
试剂流体 368
360
348

图8C

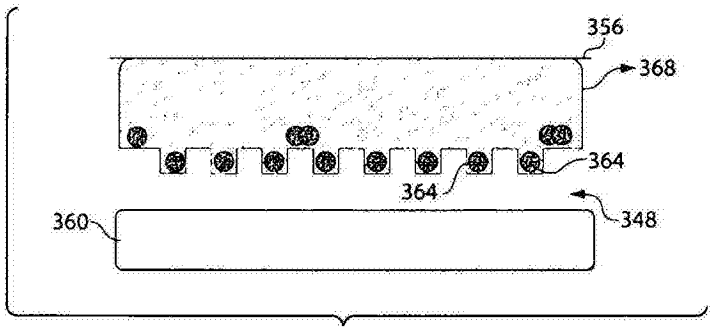

356
368
364
364
360
348

图8D

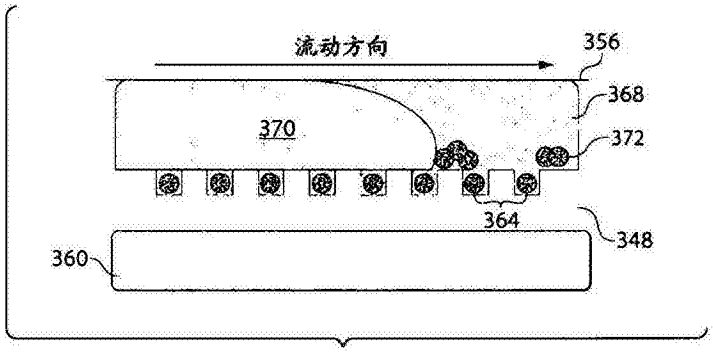

流动方向
356
368
370
372
364
348
360

图8E

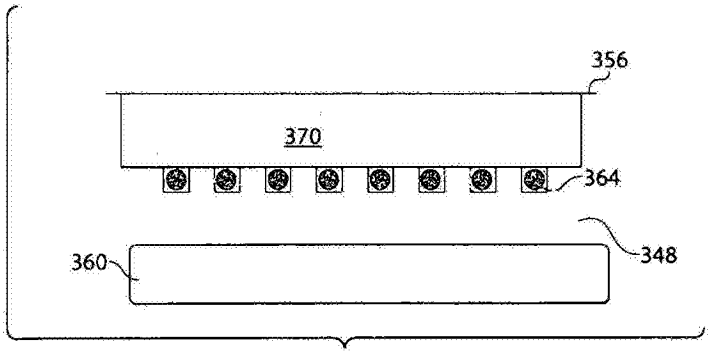

356
370
364
348
360

图8F

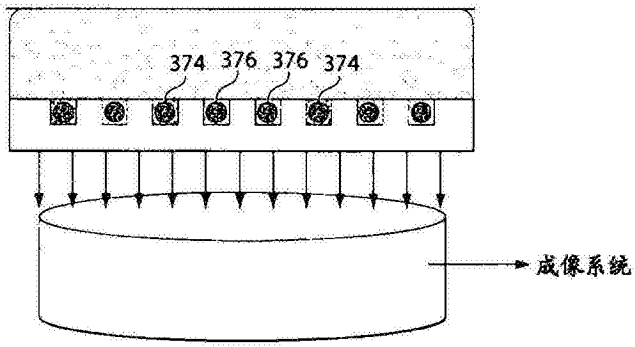

374
376
376
374
成像系统

图8G

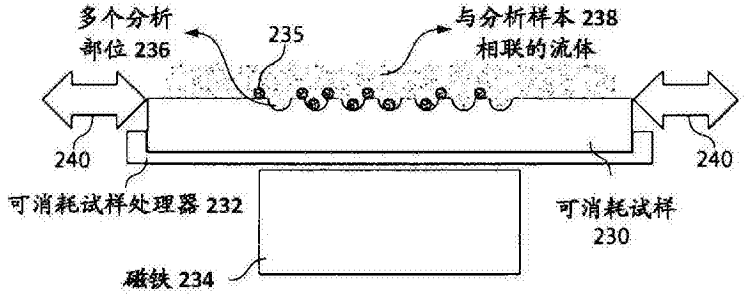

多个分析
部位 236
235
与分析样本 238
相联的流体
240
240
可消耗试样处理器 232
可消耗试样
230
磁铁 234

图9A

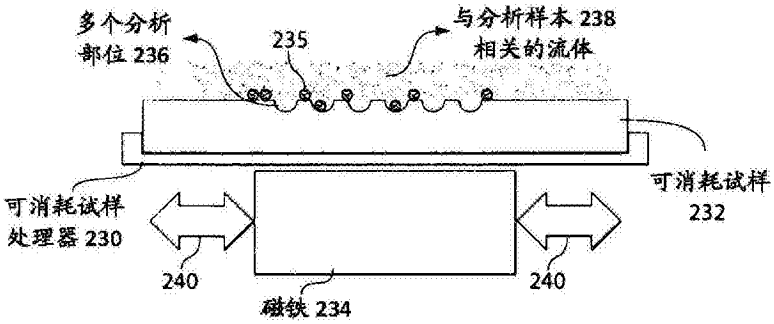

多个分析
部位 236
235
与分析样本 238
相关的流体
可消耗试样
232
可消耗试样
处理器 230
240
240
磁铁 234

图9B

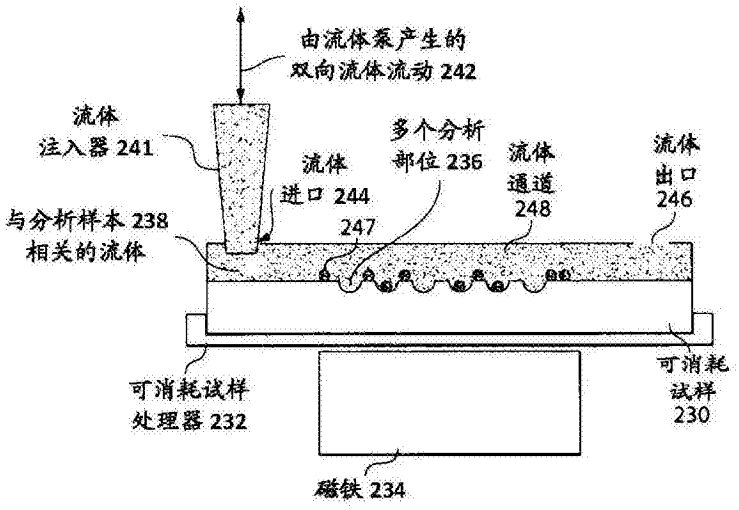


图9C

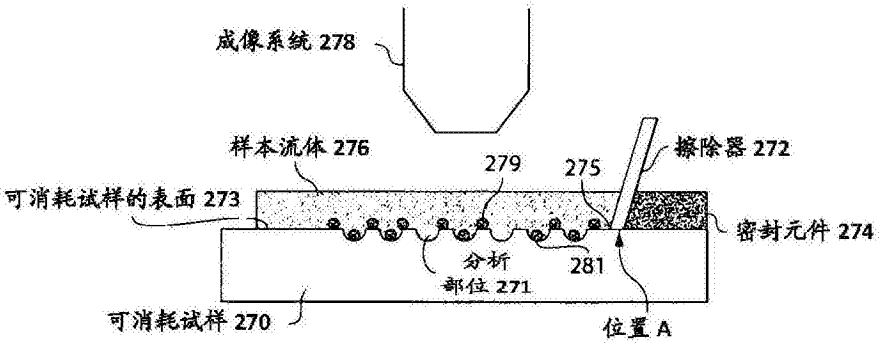


图10A

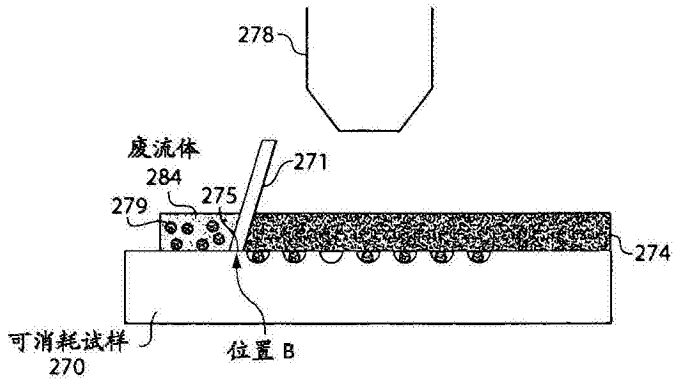


图10B

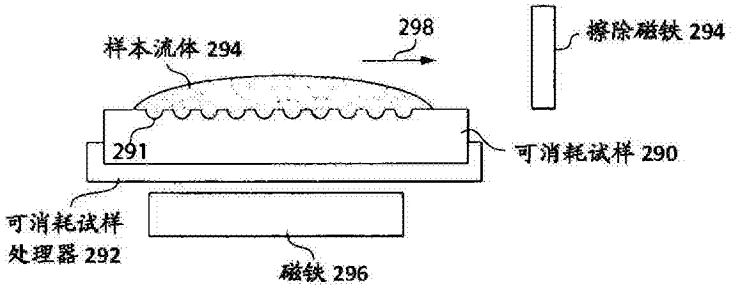


图11

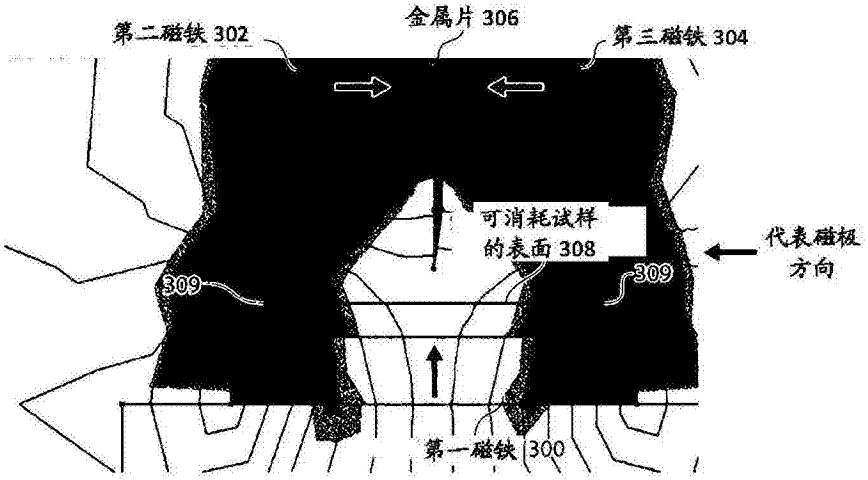


图12A

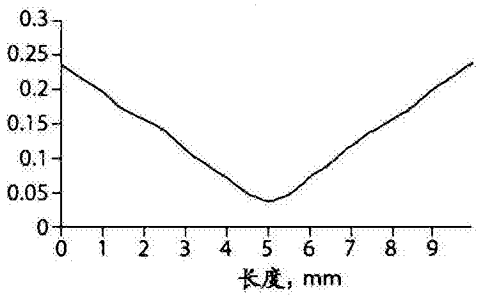


图12B

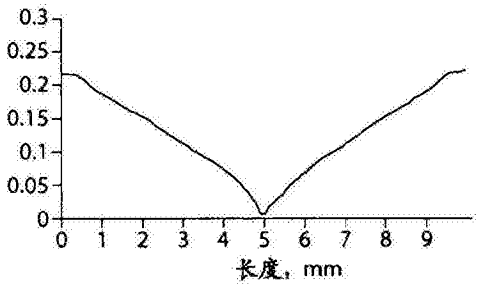


图12C

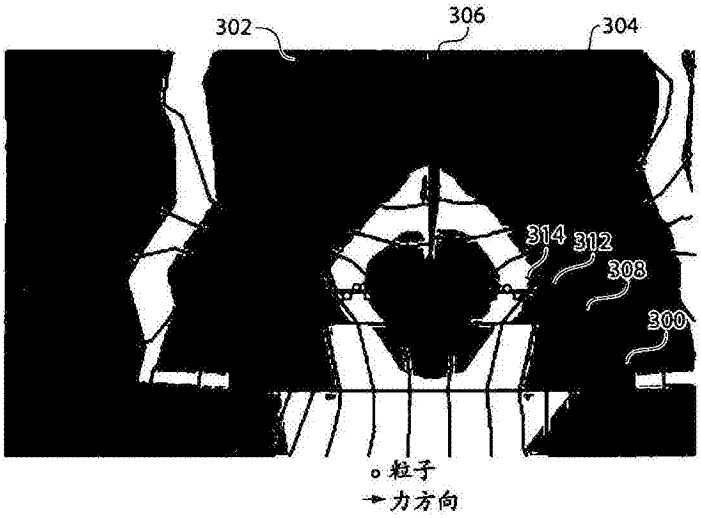


图12D

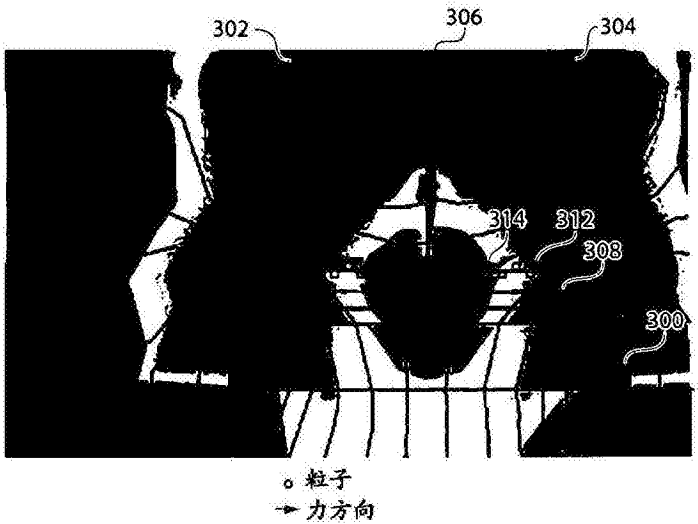


图12E

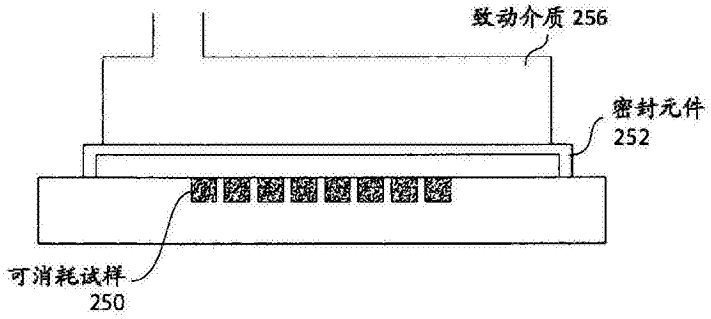


图13A

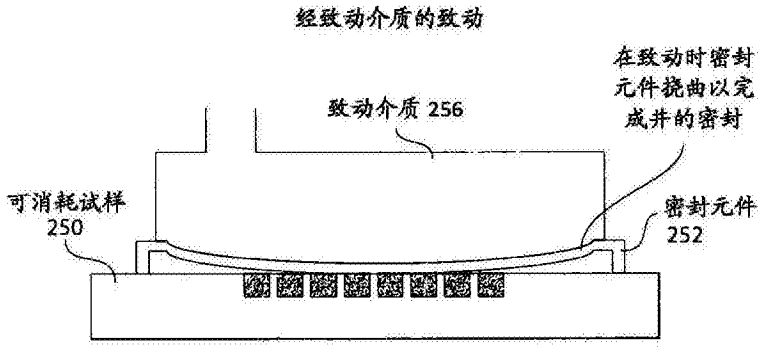


图13B

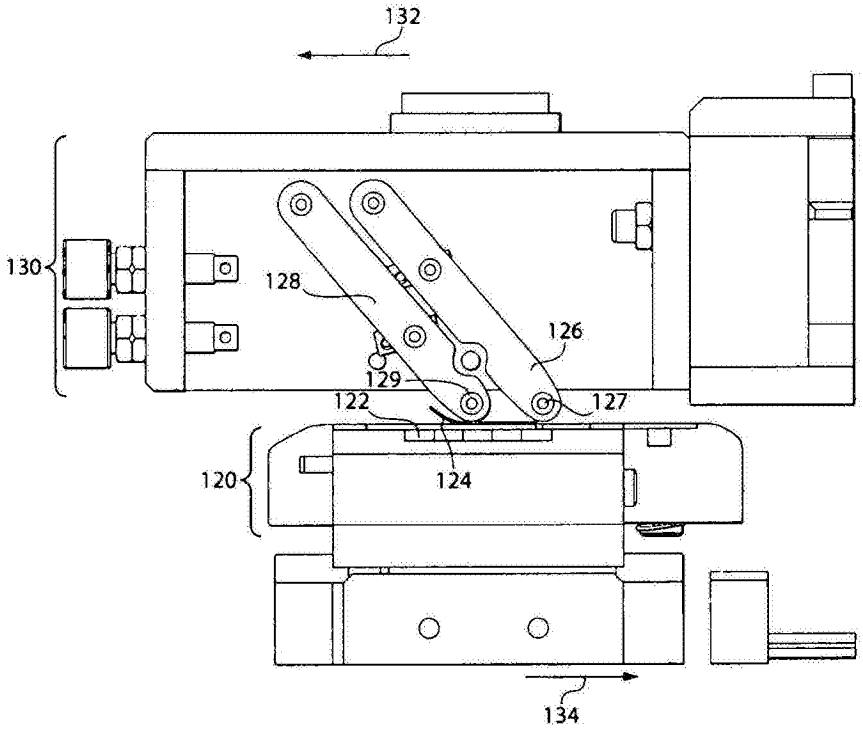


图14A

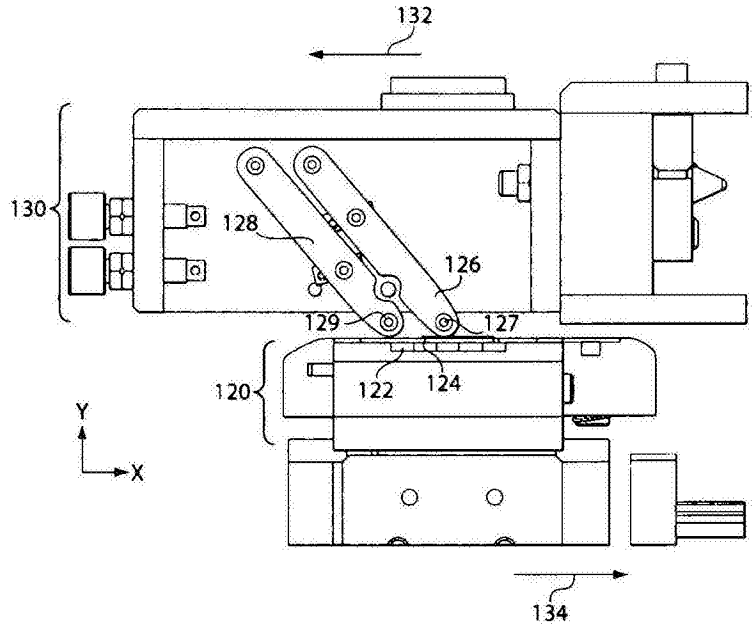

132
130
128
126
129
127
120
122
124
Y
X
134

图14B

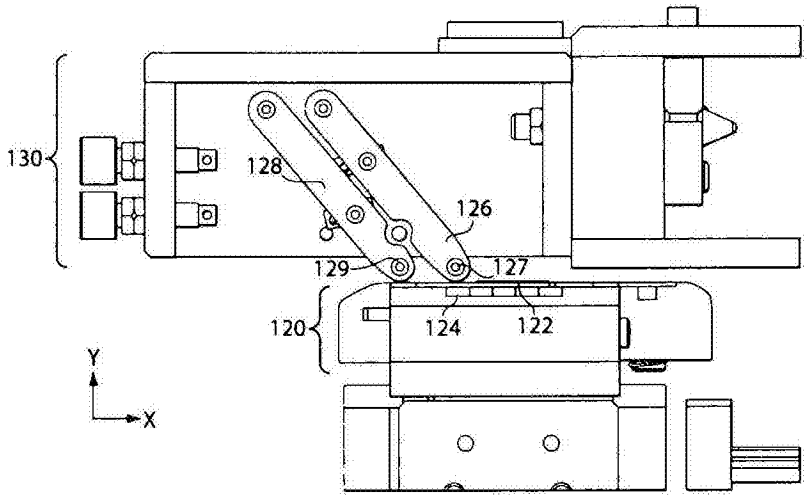

130
128
126
129
127
120
124
122
Y
X

图14C

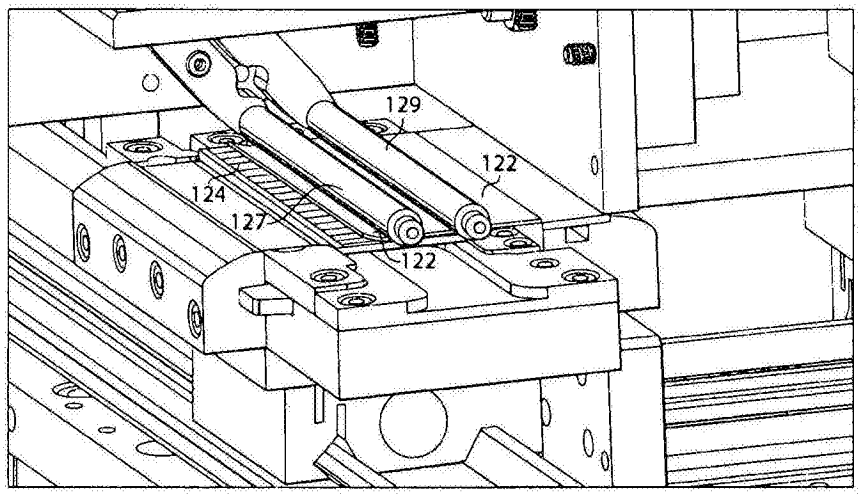


图14D

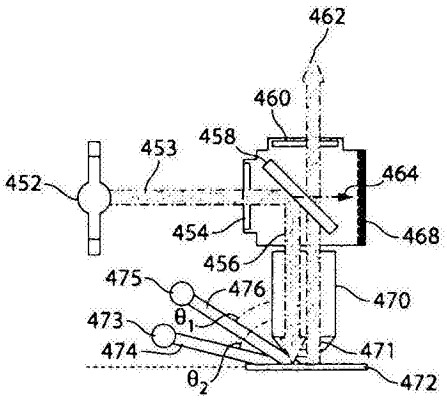


图15A

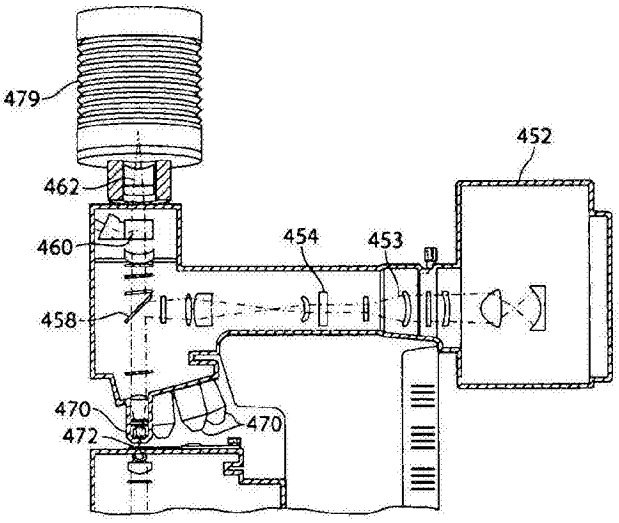


图15B

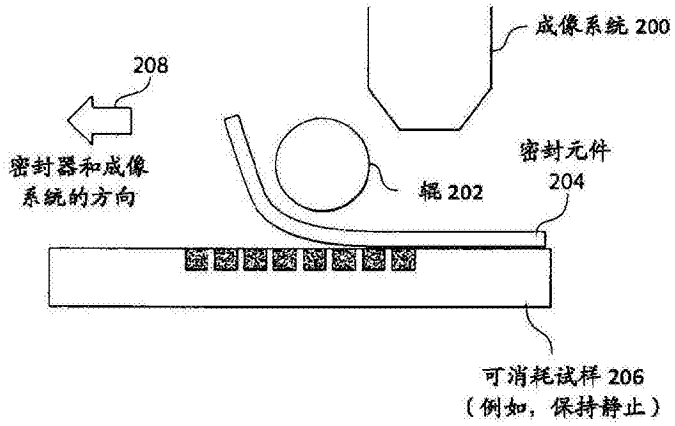


图16A

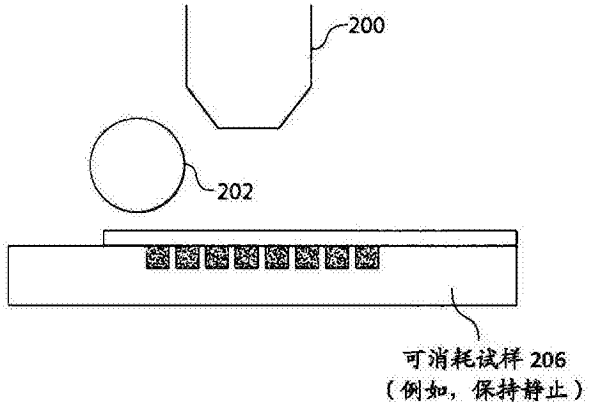


图16B

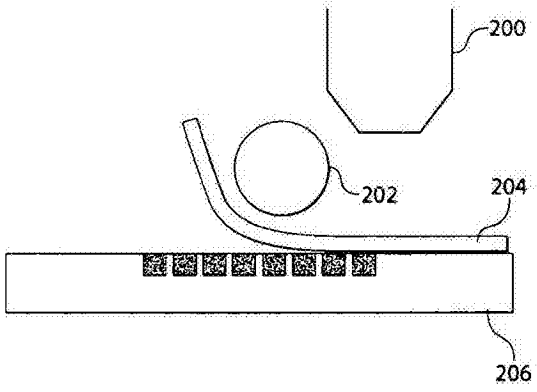


图16C

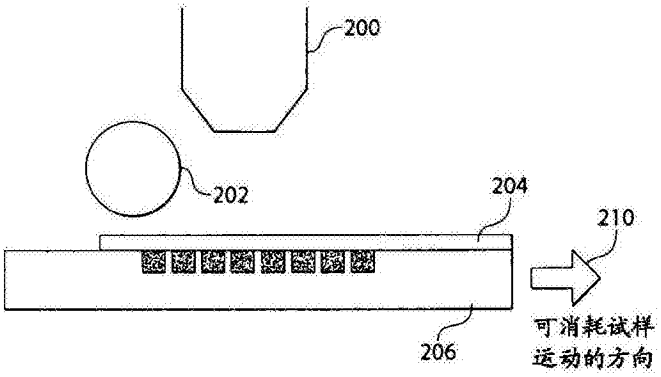


图16D

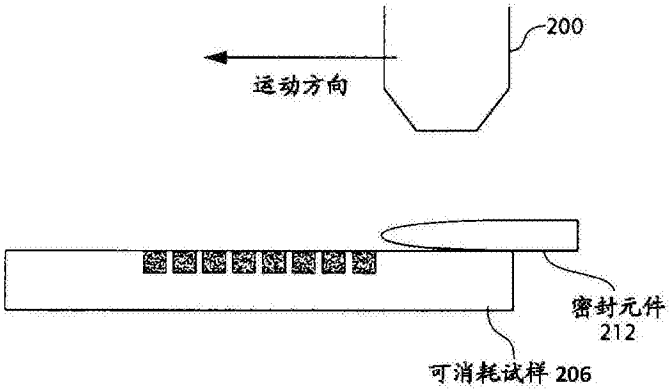


图16E

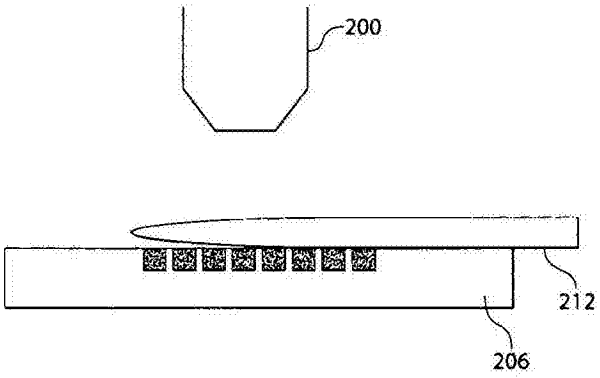


图16F

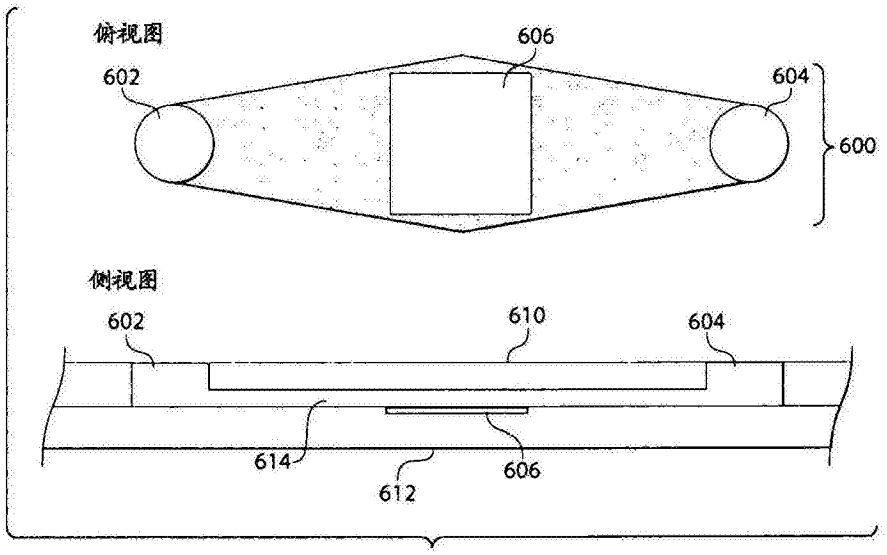

俯视图
606
602
604
600
侧视图
602
610
604
614
606
612

图17A

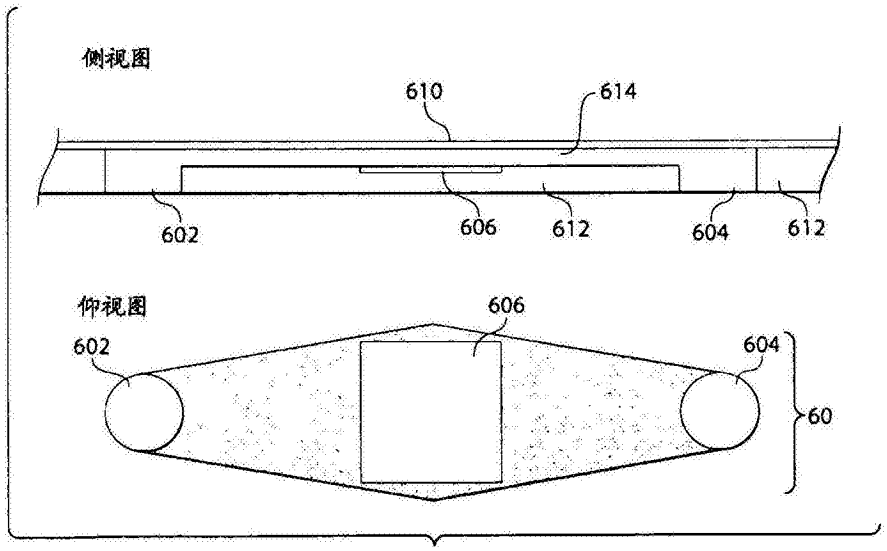

侧视图
610
614
602
606
612
604
612
仰视图
606
602
604
60

图17B

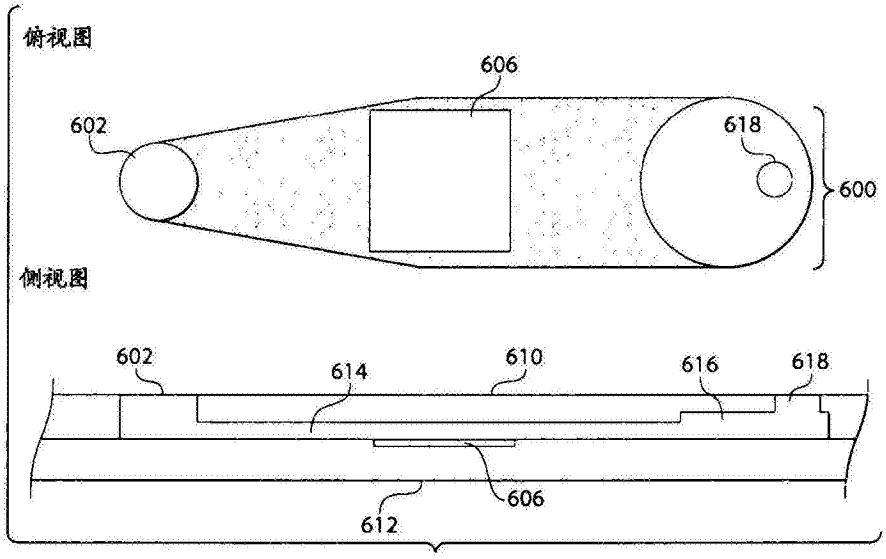

俯视图
606
602
618
600
侧视图
602
614
610
616
618
606
612

图17C

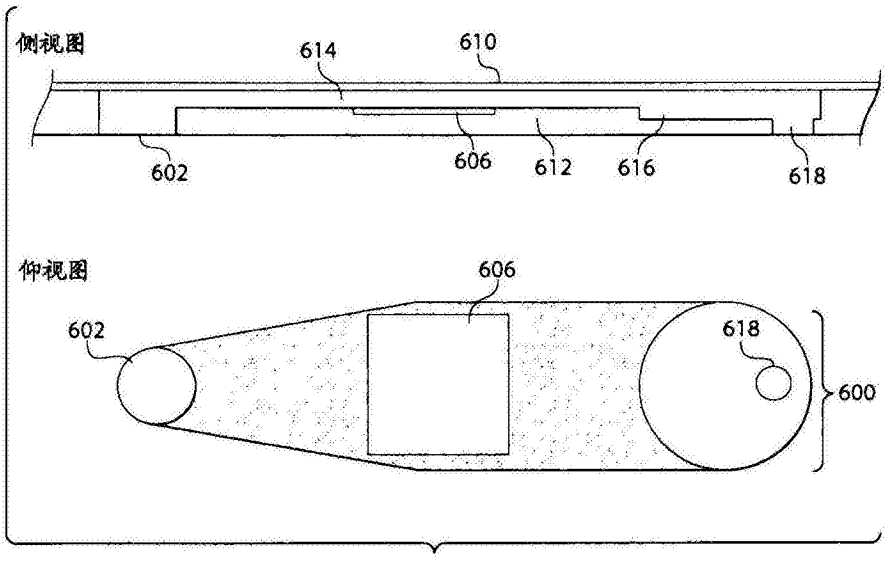

侧视图
614
610
602
606
612
616
618
仰视图
606
602
618
600

图17D

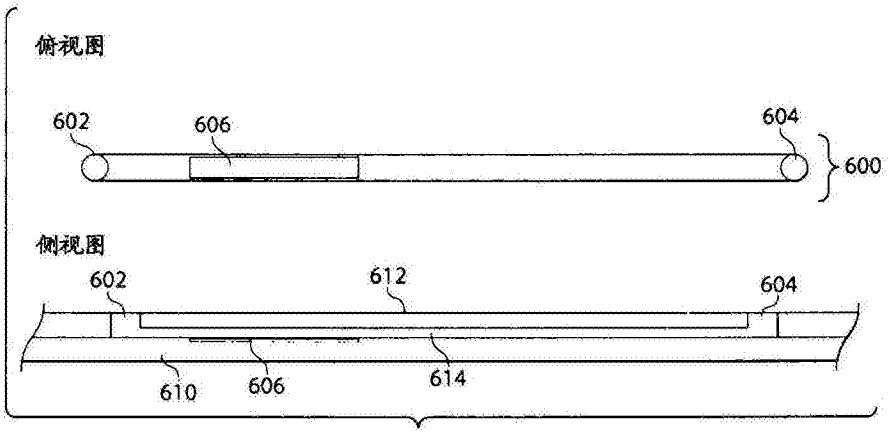


图17E

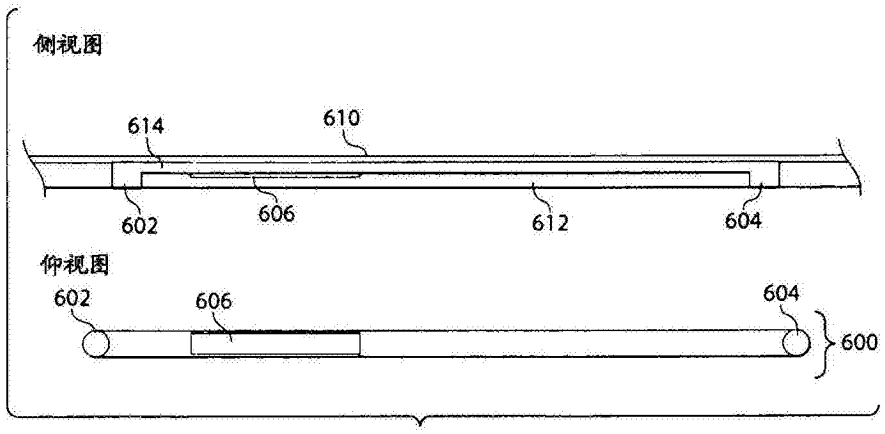


图17F

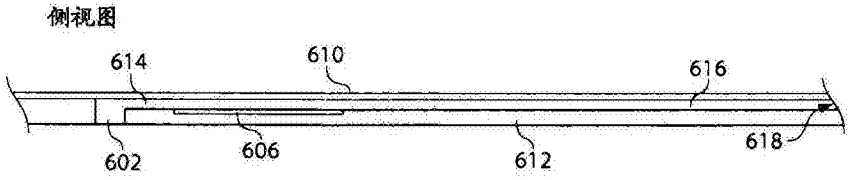


图17G

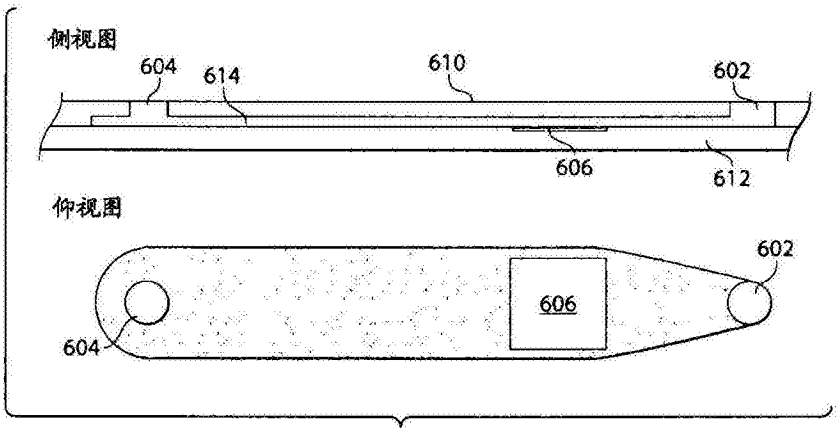


图17H

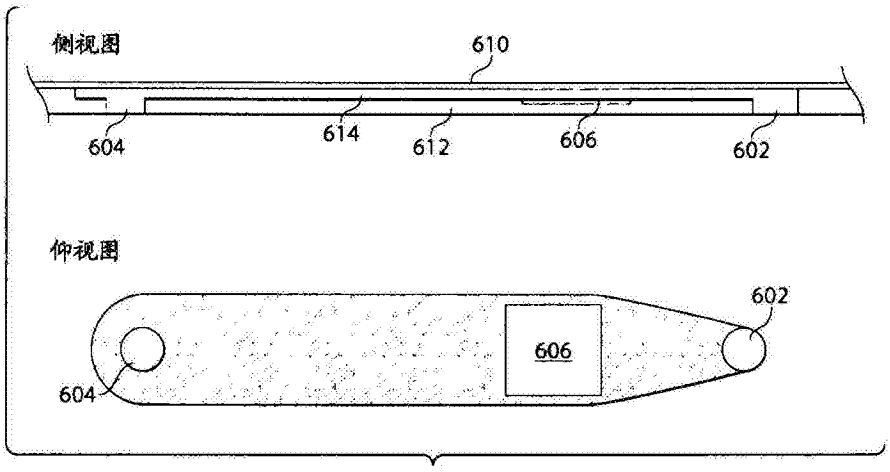


图17I

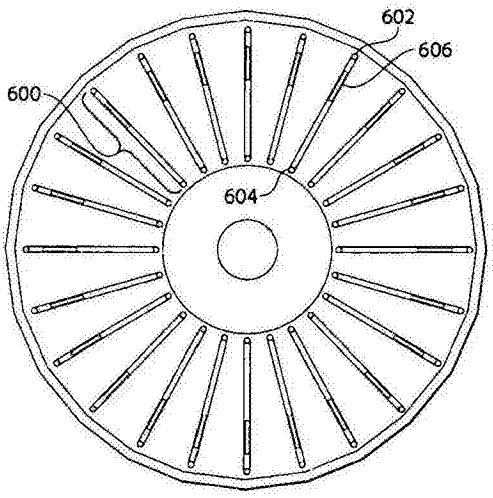


图17J

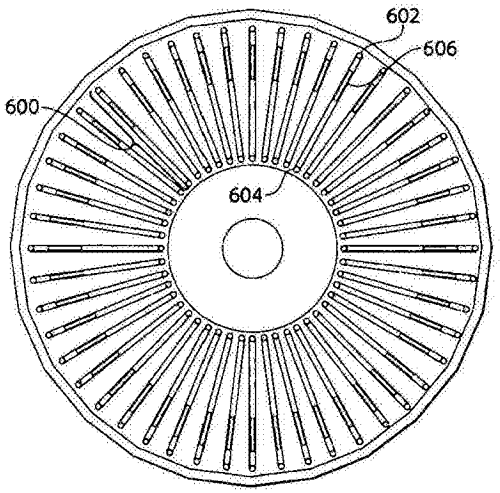


图17K

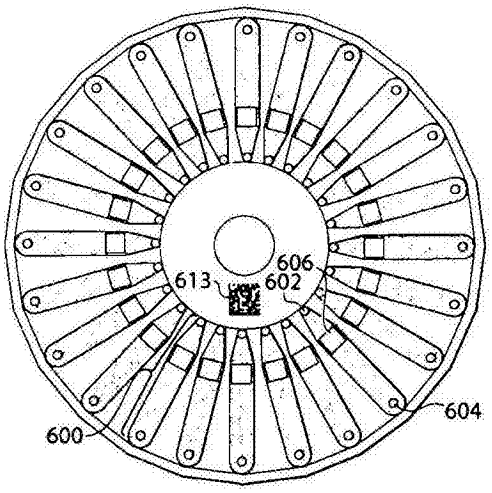


图17L

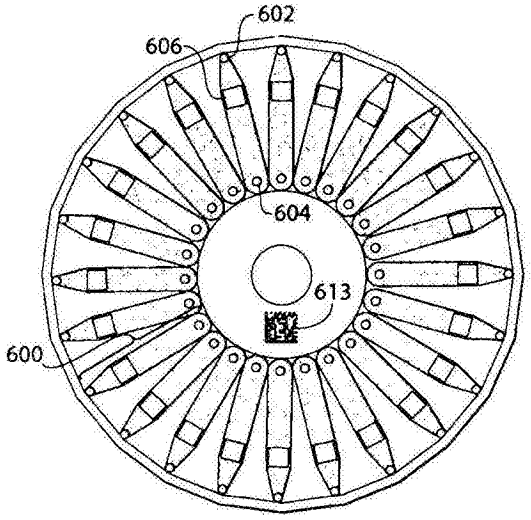


图17M

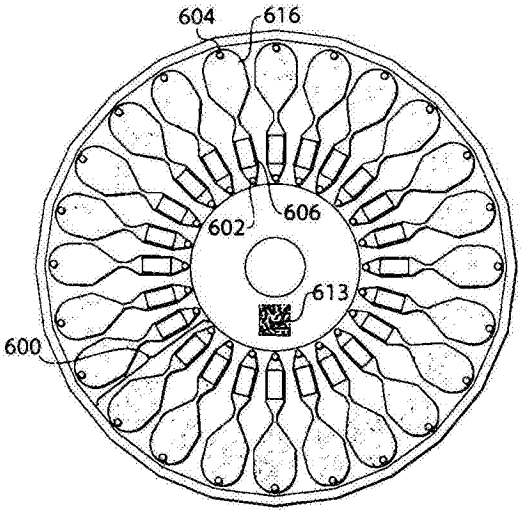


图17N

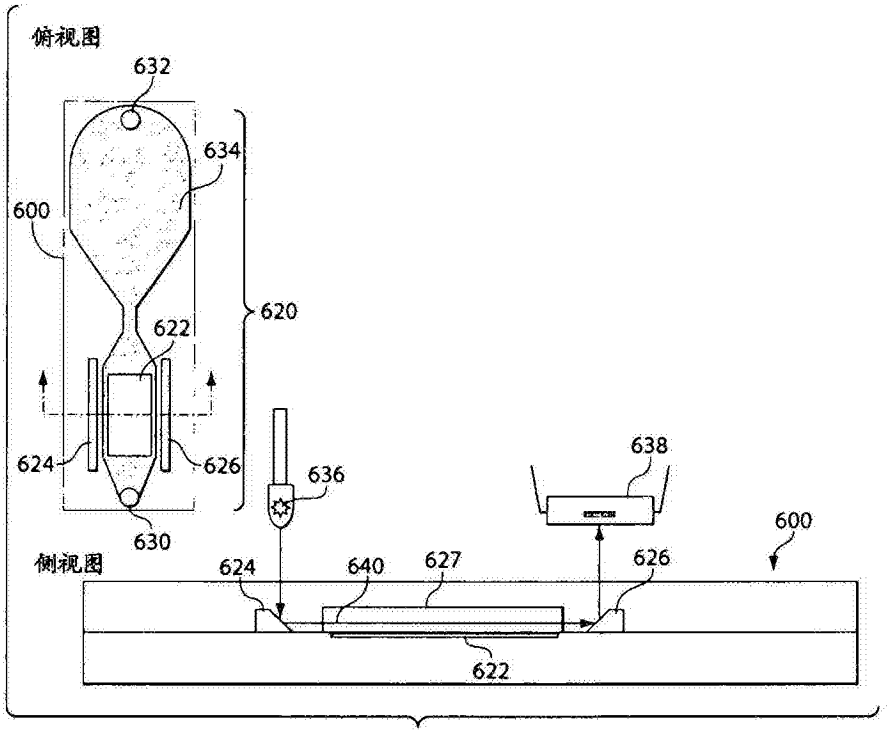

俯视图
632
634
600
620
622
624
626
630
636
638
600
侧视图
624
640
627
626
622

图18

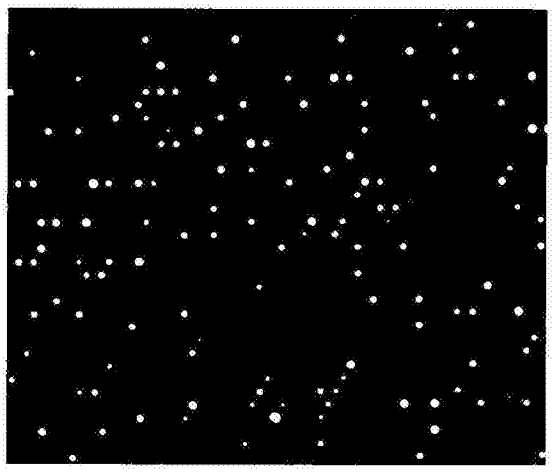


图19A

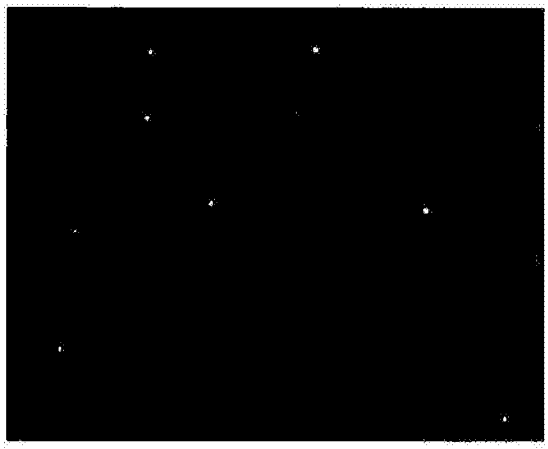


图19B

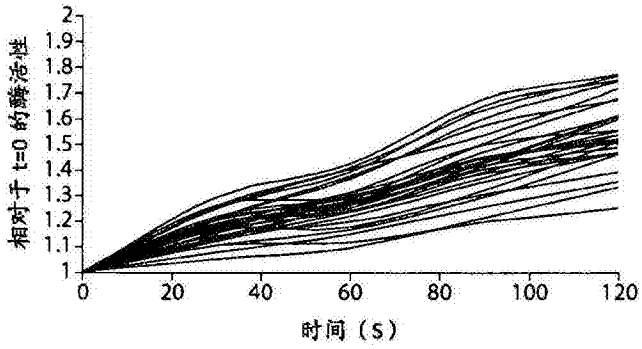


图19C

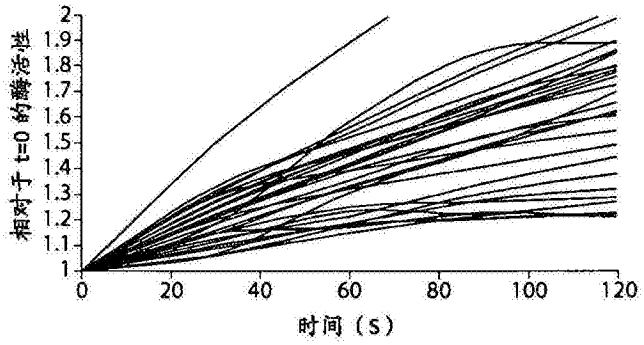


图19D



图20A

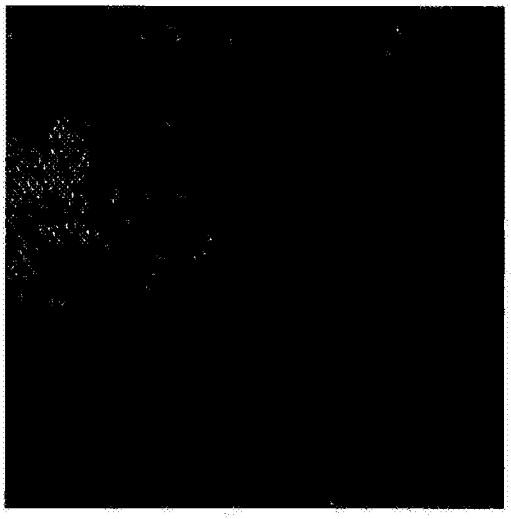


图20B

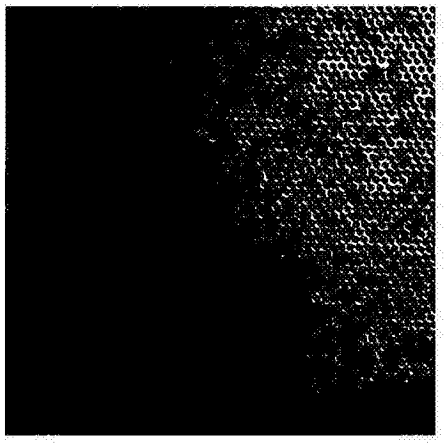


图21A

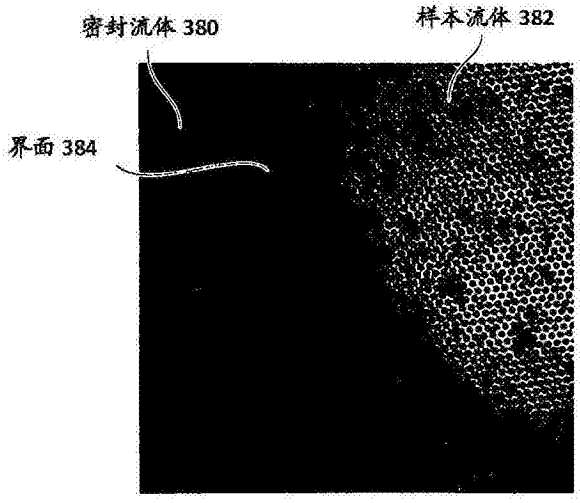


图21B

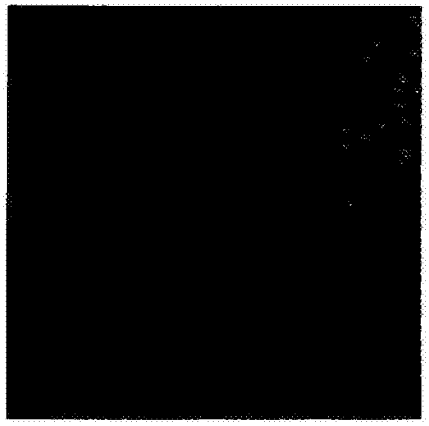


图21C

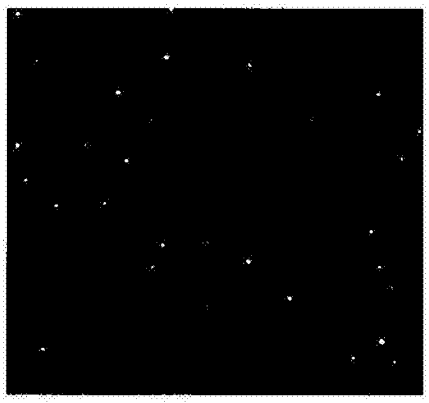


图21D

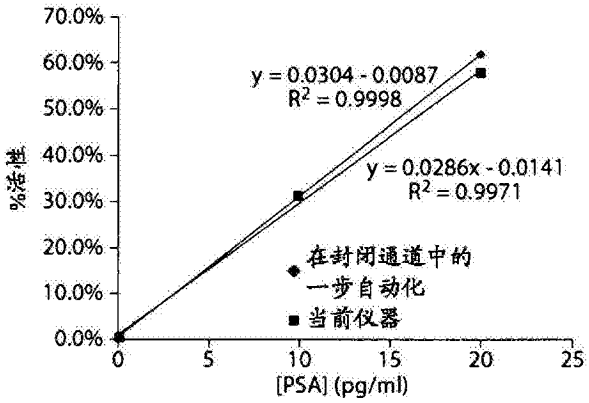

70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
%活性
y = 0.0304 - 0.0087
R2 = 0.9998
y = 0.0286x - 0.0141
R2 = 0.9971
在封闭通道中的
一步自动化
当前仪器
0
5
10
15
20
25
[PSA] (pg/ml)

图21E