



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101529246 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 15

(21) 申请号 200680053216. 8

(22) 申请日 2006. 12. 21

(30) 优先权数据

60/752, 745 2005. 12. 21 US

60/752, 513 2005. 12. 21 US

11/642, 968 2006. 12. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 08. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/049049 2006. 12. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02008/057111 EN 2008. 05. 15

(73) 专利权人 梅索斯卡莱科技公司

地址 美国马里兰

(72) 发明人 C·M·克林顿 E·N·格列泽

B·杰弗里-科克尔 S·科瓦奇

S·M·库马尔 G·西加尔

C·史蒂文斯 M·福克

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 蔡胜利

(51) Int. Cl.

G01N 33/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004161368 A1, 2004. 08. 19,

US 6365110 B1, 2002. 04. 02,

US 2002009391 A1, 2002. 01. 24,

US 2005266582 A1, 2005. 12. 01,

US 4806313 A, 1989. 02. 21,

US 2004022677 A1, 2004. 02. 05,

US 6241664 B1, 2001. 06. 05,

CN 2613759 Y, 2004. 04. 28,

宫慧芝等. 河豚毒素单抗 ELISA 检测试剂盒的研制. 《中国公共卫生》. 2005, 第 21 卷 (第 12 期),

审查员 张羽鑫

权利要求书2页 说明书16页 附图10页

(54) 发明名称

分析装置、方法和试剂

(57) 摘要

描述了一种用于进行分析的装置、系统、方法、试剂和工具组件以及它们的准备过程。特别地,它们被很好地配置成在多孔板分析形式下进行自动取样、样品准备和分析。例如,它们可以被用于环境监测中对从空气和/或液体中得到的样品中的颗粒进行自动分析。

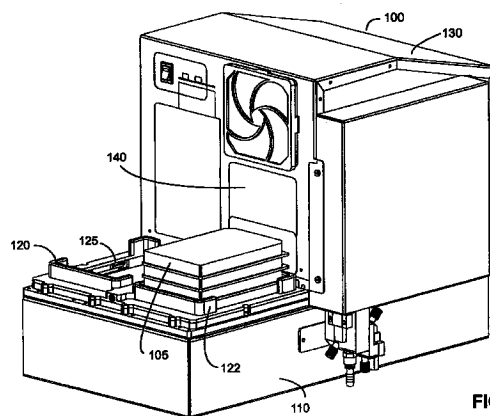


FIG. 1

1. 一种用于测量来自密封式多孔分析板的孔的信号装置,该装置包括:

(a) 用于从所述多孔板的孔拆除密封件的密封件拆除工具;和

(b) 用于测量来自所述多孔板的孔的所述信号检测系统;

其中,所述密封件拆除工具包括带有密封件穿刺末端的穿刺探针;

所述穿刺探针包括:

穿刺部分,其具有逐渐变细到顶点以在穿刺方向的一端形成所述穿刺末端的外表面,穿刺部分是棱锥形或圆锥形的;和

密封件移动部分,其被沿所述穿刺方向与所述穿刺部分相邻布置,具有垂直于所述穿刺方向的横截面形状,所述横截面形状是正方形或带圆角的正方形,并且所述横截面形状与所述各个孔的孔开口大致一致,但尺寸小于所述孔开口。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述穿刺部分具有在径向方向上从所述末端延伸的暴露边缘。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述穿刺探针是弹簧加载式的,这样,由活塞施加到板密封件上的沿所述穿刺方向的向下的最大力由弹簧的弹簧常数限定。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其中,所述穿刺探针还包括板止动部分,其与所述密封件移动部分相邻,限定所述穿刺探针在所述孔内行程的最大距离。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其还包括移液探针。

6. 根据权利要求5所述的装置,其中:

所述穿刺探针具有平行于所述穿刺方向但从所述穿刺末端偏离的通孔;并且

所述移液探针被可移动地置于所述通孔内,以使在密封件拆除操作过程中它可以被收回到所述穿刺探针内,且在移液操作过程中它可以从所述穿刺探针中伸出来。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中,所述穿刺探针和移液探针的运动被彼此独立地控制。

8. 根据权利要求6所述的装置,其中:

所述穿刺探针还包括与所述密封件移动部分相邻、限定所述穿刺探针在所述孔内行程的最大距离的板止动部分;并且

所述移液探针通过弹簧被连接到所述穿刺探针上,所述弹簧的弹簧常数被选择为使得:

(i) 当所述移液探针从所述孔内被完全收回时,它不从所述穿刺探针内伸出来;

(ii) 所述移液探针朝向孔的平移导致所述穿刺探针一起平移,并允许传递足以拆除所述孔上的密封件的力;和

(iii) 继续平移经过所述穿刺探针行程的最大距离导致弹簧被压缩并且所述移液探针从所述穿刺探针伸出到所述孔内。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其中,所述检测系统是光成像系统。

10. 一种使用根据权利要求1至9中任一所述的装置检测来自多孔板的孔的信号的方法,该方法包括:

(a) 从多孔板的孔上拆除密封件;和

(b) 检测来自所述孔的所述信号。

11. 一种使用根据权利要求1至9中任一所述的装置检测来自多孔板的孔的信号的方法

法,该方法包括:

- (a) 穿刺多孔板的孔上的密封件 ;和
- (b) 检测来自所述孔的所述信号。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述穿刺包括:

将所述密封件切割成段 ;和
抵靠着所述孔的内侧壁折叠所述段。

13. 根据权利要求 10 至 12 中任一所述的方法,其还包括下述步骤中的一个或多个:

- 吸引样品到所述孔内 ;
- 吸引分析试剂到所述孔内 ;
- 清洗所述孔 ;
- 照亮所述孔 ;
- 施加电势到所述孔上。

14. 根据权利要求 10 至 12 中任一所述的方法,其还包括在所述板的一个或多个额外的孔重复所述方法。

分析装置、方法和试剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下三项申请的优先权：2005 年 12 月 21 日提交的美国临时申请 No. 60/752, 475；2005 年 12 月 21 日提交的美国临时申请 No. 60/752, 513；和 2006 年 12 月 21 日提交的标题为“ Assay Modules Having Assay Reagents and Methods of Making and Using Same” 的美国申请 No. 11/___, ___（代理人档案号：4504-14）；每一个上述申请都被以引用方式并入于此。

[0003] 关于联邦州府资助研究的声明

[0004] 本发明获得国防部出资的号码为 HDTRA1-05-C-0005 的项目的联邦政府支持。美国政府在本发明中具有一些权力。

技术领域

[0005] 本发明涉及用于进行分析 (assay) 的装置、系统、方法、试剂和工具组件。本发明的装置、系统、方法、试剂和工具组件的一些实施方式可以被用于在多孔板分析形式下进行自动取样、样品准备和 / 或样品分析。例如，它们可以被用于自动分析从空气和 / 或液体样品中得到的微粒。

背景技术

[0006] 很多方法和系统已经被开发出来用于进行化学、生物化学和 / 或生物学的分析了。这些方法和系统在包括医疗诊断、食品和饮料测试、环境监测、加工质量控制、药物发明和基础科学研究在内的很多应用中都是不可或缺的。

[0007] 多孔分析板（也被称作微孔板或微板）已经成为多样品的处理和析的标准形式。多孔分析板可以采用多种形式、大小和形状。为方便起见，对于用于处理高通量分析样品的仪器，一些标准已经出现了。典型地，多孔分析板被制成标准的尺寸和形状，并且具有标准的孔排列。孔的排列包括在 96 孔板（孔的 12×8 阵列）、384 孔板（孔的 24×16 阵列）和 1536 孔板（孔的 48×32 阵列）中发现的那些。生物分子筛选学会已经公布了用于多种板形式的被推荐的微板规格（参考 <http://www.sbsonline.org>）。

[0008] 用于在多孔板上进行分析测量的多种平板读取器可以得到，其包括测量光吸收、发光（例如，荧光、磷光、化学发光和电化学发光）发射、放射线发射的变化，光散射中的变化和电磁场内的变化。Wohlstadter 等人的美国专利申请文献 2004/0022677 和 2005/0052646，分别位于美国专利申请 10/185, 274 和 10/185, 363 中，介绍了对在多孔板形式下进行单元和多元 ECL（电化学发光）分析很有用的解决方案。它们包括由具有形成孔壁的通孔的板顶部和被密封到板顶部上以形成孔底面的板底部组成的板。板底部被衬有传导层以为那些孔提供电极表面，这些电极表面不仅作为结合反应的固相支撑，还作为诱导电化学发光 (ECL) 的电极。传导层可以还包括用于施加电能到电极表面上的电触头。

[0009] 尽管已经已知了那些用于进行分析的方法和系统，但仍需要用于在多孔板分析形式下进行自动取样、样品准备和 / 或样品分析的改进装置、系统、方法、试剂和工具组件。

发明内容

[0010] 我们介绍了一种用于在多孔板形式下进行分析的装置,其具有一个或多个下述理想的特征:i) 高灵敏度, ii) 大动态范围, iii) 尺寸小,重量轻, iv) 基于阵列的多路复用能力, v) 自动操作(包括取样和/或试剂运输);vi) 处理多个板的能力,和 vii) 处理被密封的板的能力。我们还介绍了在这种装置中很有用的部件,和使用这种装置和部件的方法。它们尤其被很好地适用于,虽然并不仅限于,环境、医疗或食品样品的自动分析。此装置和方法可以与很多包括,但不仅限于,测量一个或多个可检测信号的分析检测技术一起使用。它们中的一些适合电化学发光测量,特别是,适合与带有集成电极的多孔板(和使用这些板的分析方法)一起使用的实施方式,例如那些分别位于 Wohlstadter 等人的美国申请 10/185,274 和 10/185,363 中的美国申请文献 2004/0022677 和 2005/0052646 中所介绍的,以及 Glezer 等人共同提交的标题为" Assay Modules Having Assay Reagents and Methods of Making and Using Same." 的美国申请 11/____, ____。

[0011] 一种用于测量来自密封式多孔分析板的孔的信号装置被提供了,其包括:a) 用于从多孔板的孔上拆除密封件的密封件拆除工具,和 b) 用于测量从所述多孔板的孔内发出的信号的检测系统。密封件拆除工具可以通过下述几个步骤实现其功能:i) 用带有密封件穿刺末端的探针穿刺密封膜, ii) 抓住并拆除孔上的盖, iii) 从孔的顶部剥离密封膜,或 iv) 用取芯工具(coring tool) 拆除密封件。

[0012] 在一个实施方式中,密封件拆除工具是穿刺探针,其包括:i) 穿刺部分,其具有逐渐变细到定点的外表面,以在穿刺方向(穿刺操作过程中的平移轴线)的一端形成穿刺末端,和 ii) 密封件移动部分,其被沿穿刺方向与穿刺部分相邻布置。在某些特殊实施方式中,密封件移动部分具有垂直于穿刺方向的横截面形状,其被选择以与探针在其上面操作的孔的开口形状大概一致。探针的尺寸可以相对于孔的开口稍微小点,以允许探针滑动进入孔的开口,并靠着孔壁压住或折叠被被穿刺的密封件。这种方法可以被用于拆除密封件,密封件对于使用位于孔上方的检测器(例如,光检测器和/或光成像系统)检测孔内的分析信号来说是障碍。适当的间隙可以基于特殊膜的厚度选择,和/或可以被选择为小于约 0.1 英寸、小于大 0.2 英寸或小于约 0.3 英寸。

[0013] 在穿刺工具的一个实施例中,密封件移动部分的横截面形状是圆形。在另一实施例中,其为正方形或带有圆角的正方形。穿刺部分可以是圆锥形状。作为替代地,它可以包括暴露的切割边,例如,其从末端在径向方向上延伸,并能够在穿刺过程中切割密封件,和帮助靠着孔壁重复折叠密封件。在一个特殊实施例中,末端是棱锥形状,而棱锥的边提供暴露的切割边。

[0014] 在某些实施方式中,穿刺探针是弹簧加载式的,以使探针沿所述穿刺方向施加到板密封件上的最大向下的力被弹簧的弹簧常数限定。探针可以还包括限定所述穿刺探针在所述孔内行程的最大距离的与所述密封件移动部分相邻的板止动部分。在一个特殊实施方式中,止动部分是探针的宽度太大不能进入孔内的部位,且最大距离由止动部分碰撞到孔顶部处的距离限定。

[0015] 此装置可以进一步包括移液探针(pipetting probe)。在一个实施方式中,穿刺探针具有平行于穿刺方向的通孔。可选择地,通孔从穿刺末端偏离,并且移液探针被可移动

地置于通孔内,以当使用穿刺探针拆除孔密封件时,移液探针能够被抽回到穿刺探针内,并且它可以在移液操作过程中被从穿刺探针伸出去。穿刺探针和移液探针可以被彼此独立控制,例如,通过单独的电机。作为替代地,一个电机可以被用于驱动两个探针。在一个实施例中,穿刺探针包括如上所述的板止动部分,而移液探针被通过弹簧连接到穿刺探针上。此弹簧的弹簧常数被选择为使得:i)当探针不在物体上施加力时,移液探针被抽回到穿刺探针的通孔内,ii)朝着孔移动移液探针导致穿刺探针一起移动,并允许传递足够的力以移动孔上的密封件,且iii)继续移动经过穿刺探针行程的最大距离使得弹簧压缩且移液探针从穿刺探针中伸出来进入所述孔内,在那里它可以被用于吸引液体到孔内和从孔内吸出液体。

[0016] 一种使用包括(如上所述的)密封件拆除工具的装置的方法被提供了,该方法包括从多孔板的孔拆除密封件并检测来自所述孔的所述信号。拆除密封件可以包括穿刺多孔板的孔上的密封件和,可选择地,将密封件切割成段(例如,使用穿刺末端上的切割边)并抵靠着孔的内壁折叠这些切割段。该方法可以进一步包括以下步骤中的一个或多个:吸引样品到孔内、吸引分析试剂到孔内、从孔内排出液体、清洗孔、照亮孔或施加电势到孔内的电极上。另外,该方法可以进一步包括在板的一个或多个额外孔上重复如上所述的某些部分或所有步骤。

[0017] 一种可以被用于传输多孔板分析装置使用的试剂和存储多孔板分析装置产生的废液的试剂盒被提供了。根据一个实施方式,试剂盒包括封有内部体积的盒体。盒体具有试剂端口和废液端口以传输试剂和接收废液。在盒体内,试剂盒还包括分别被连接到试剂和废液端口的试剂腔和废液腔。腔的体积是可调的以使试剂和废液所占用的盒体体积的相对比例可以被调整,例如,作为试剂在分析中被消耗但作为废液被返回到盒内。盒体的整个内部体积可以小于约2倍、小于约1.75倍、小于约1.5倍、或小于约1.25倍的壳体内被存储的液体体积,例如,最初被提供到壳体内的试剂的体积,这样,最小化了废液和试剂存储所需的空间,并且为方便起见,允许单步骤试剂补充和废液排出。在某些实施方式中,该装置具有被设置成接收盒的试剂盒沟槽,并提供流体连接到废液和试剂端口上,可选择地,通过“快插式接头”或“快速连接接头”。

[0018] 试剂腔和废液腔可以通过被置于盒体内的可收缩的袋被提供。作为替代地,试剂和废液腔中的其中一个可以通过可收缩的袋被提供,而另一个可以通过盒体自身提供(也就是说,除去盒体内可收缩的袋限定的体积之外的盒体内的体积)。除了第一试剂和废液腔之外,试剂盒可以进一步包括被连接到一个或多个额外试剂和/或废液端口的一个或多个额外的可收缩的试剂和/或废液腔。

[0019] 一种使用这种试剂盒的方法被提供了。该方法包括从试剂腔内排出试剂并将废液引入到废液腔内。在某些实施方式中,试剂体积的至少约70%、至少约80%或至少约90%被作为废液重新引入到试剂盒内。

[0020] 一种液体分配器被提供了。该分配器可以被用于添加液体到多孔板的孔内或从中排出液体。一种包括分配器的分析装置被提供了。液体分配器的一个实施方式包括包含竖直管元件的移液探针。此分配器还包括探针导引件,其以竖直定向的方式支撑管元件且其被设置成允许所述管元件在完全伸出位置和完全收回位置之间的导引件内竖直移动。分配器还包括弹性元件,其被连接到竖直管元件和探针导引件上,以偏压管元件到完全伸出位

置（也就是，被向下伸出）。竖直平移台被连接到探针导引件上以升高和降低探针。

[0021] 管元件具有通过其液体被分配或吸引的下部开口。在一个实施方式中，下部开口是直头管端。可选择地，该端部可以被开槽以允许当开口被压到平面上时液体通过开口运动。在某些实施方式中，分配器包括两个或多个管元件。在一个特殊实施方式中，不同试剂通过不同管元件被分配。在另一特殊实施方式中，一个管元件可以被用于分配试剂而另一管元件被用于吸引废液。多个管元件可以被设置为很多种排列，例如，平行管排列或同轴管排列。

[0022] 一种用于使用液体分配器添加液体到容器，例如多孔板的孔，内或从中抽取液体的方法被提供了。一种方法包括：a) 通过降低平移台以降低移液探针到容器内，直到探针接触到容器的底表面，b) 继续降低平移台以使所述管元件推动弹簧并收回到探针导引件中的所述完全伸出位置和完全收回位置之间的位置，c) 通过移液探针添加液体到容器中和/或从中抽取液体，和 d) 通过升高所述平移台，将移液探针升高到所述容器外。

[0023] 在使用带有可穿刺密封件的容器的特殊实施方式中，该方法可以进一步包括降低平移台直到探针接触和穿刺密封件。另外，穿刺密封件可以进一步包括 e) 降低平移台直到移液探针接触板密封件，(f) 继续降低平移台以使管元件推动弹簧并收回到探针导引件中的完全收回位置，和 g) 进行降低平移台以使移液探针穿刺板密封件，并且管元件返回到完全伸出位置。

[0024] 一种在多孔板上进行发光分析 (luminescence assay) 的装置被提供了。一个实施方式包括发光性测量可以在其内部被进行的无光环境的不透光封罩。该封罩包括板平移台，以在封罩内水平移动板到特殊分析处理和/或检测步骤被实施的区域。该封罩还包括具有一个或多个板引入口的封罩顶部，通过这些板入口这些板可以被降低到板平移台上或从板平移台上移走（手工地或机械地）。滑动的不透光门被用于在进行发光测量之前密封板入口不受环境光影响。

[0025] 该装置可以还包括光检测器，其可以被安装在不透光封罩内或，作为替代地，它可以被安装在封罩顶部上的检测间隙上（例如，通过不透光连接器或隔板）。在某些实施中，光检测器是成像光检测器例如 CCD 相机，且它可以还包括透镜。该装置可以还包括移液系统、密封件穿刺系统、试剂和废液存储容器、样品或试剂管的管保持器、用于传输/排除样品/试剂/废液的流体输送站等。这些部件可以是传统的部件，例如现有技术中已知的部件。作为替代地，该装置可以使用此处所介绍的特殊部件。而且，该装置可以包括计算机或其它电学系统以控制装置的操作，包括，例如，操作电动机械系统和激发和/或分析光信号。

[0026] 用于在多孔板上进行发光分析的装置的另一实施方式包括不透光封罩，其包括 i) 一个或多个具有可以被升高和降低的板吊装平台的板升降器，ii) 具有被放置于板升降器上方的一个或多个板入口及检测口的不透光封罩顶部，该封罩顶部包括用于密封板入口的滑动不透光门，和 iii) 用于在一个或多个水平方向上平移板的板平移台。平移台包括在板下面支撑具有开口的板的板保持器，以允许被放置于板保持器下面的板升降器接近和提升板。而且，板平移台被设置成将板定位于检测口下面并将这些板定位于板升降器上方。

[0027] 该装置还包括一个或多个板堆垛器和光检测器。板堆垛器被安装在封罩顶部上板入口上方，且被设置成从板升降器上接收板或传输板到板升降器上。光检测器被安装到

封罩顶部上,并用不透光密封件连接到成像口上。

[0028] 该装置的某些特殊实施方式可以还包括移液系统,以传输液体到装置的分析板上的孔内或从孔内排除液体。在一个特殊实施方式中,移液系统包括被安装到移液平台上的移液探针,以在竖直方向上和,可选择地,在一个或多个水平方向上移动所述移液探针。而且,封罩顶部具有一个或多个移液口,而且滑动不透光门也具有一个或多个移液口。滑动不透光门具有使封罩顶部上的移液口和滑动不透光门上的移液口对正的移液位置。移液平台被安装在封罩顶部上,且其被设置成使,当滑动不透光门处于移液位置时,移液探针可以被降低以接近被放置于封罩顶部上的移液口下方的孔。

[0029] 该装置的另一可选择部件是密封件拆除工具例如板密封件穿刺探针。在一个实施例中,封罩顶部和滑动不透光门具有穿刺探针口,而不透光门具有使门上和顶部上的穿刺口对正的穿刺位置。穿刺探针被安装在封罩顶部上,且其被设置成使,当滑动不透光门处于穿刺位置时,穿刺探针可以被降低以穿刺被放置于封罩顶部上的穿刺口下方的孔上的密封件。具有优势地,当穿刺探针和移液探针都存在时,它们都可以被一个平移台驱动,例如如上面所介绍的用于被集成的移液/穿刺工具上的那种。在替代实施方式中,支撑移液探针的移液平移台包括探针平移元件,且移液平移台被设置成借助于探针平移元件水平移动并抓住穿刺探针,并竖直移动以降低和升高所述穿刺探针。

[0030] 此装置的其它可选部件是板接触部件,以使电接触到板上并提供电能到被置于所述光检测器(例如用于诱导 ECL)下面的孔内的电极上。

[0031] 一种使用该装置在多孔板上进行发光分析的方法也被提供了。这些板可以是传统的多孔板。在某些实施方式种,被适于在电化学发光分析中使用的板如美国申请 10/185,274;10/185,363 和 10/238,391 中所介绍的被使用了。在每次检测从一个孔内发出的 ECL 的分析方法中,这些孔内的电极和电极触点被适于允许每次只应用电能到一个孔内的电极上。此装置可以尤其很好地适于在包含干燥试剂和/或被密封的孔的板上进行分析,例如,共同提交的 Glezer 等人的标题为" AssayModules Having Assay Reagents and Methods of Making and UsingSame." 的美国申请 11/____, ____。

[0032] 在一个实施方式中,该方法包括:a) 将板引放到板堆垛器上,b) 打开不透光门,c) 从堆垛器上降低板到板平移台上的板保持器上,d) 密封不透光门,e) 移动板以将一个或多个孔放置于光检测器下面,e) 检测从该一个或多个孔内发出的光,f) 打开不透光门,g) 移动板到板堆垛器下面的位置,和 h) 升高板到板堆垛器上。该方法可以还包括移动所述板支架以将一个或多个另外的孔放置与所述光检测器下面,并检测从所述一个或多个另外的孔内发出的光。该方法可以,可选择地,还包括下述步骤中的一个或多个:i) 移液样品/或试剂进或出一个所述孔,ii) 从其中一个或多个所述孔上拆除密封件,或 iii) 应用电能到其中一个或多个所述孔内的电极上(例如,以诱导电化学发光)。

[0033] 该装置包括移液探针,且封罩顶部和滑动门包括移液口,该方法可以进一步包括:滑动滑动不透光门到移液位置并使用移液探针从板的一个或多个孔中引入和/或排出试剂和/或样品。该装置包括密封件穿刺探针,且封罩顶部和滑动门包括穿刺口,该方法可以进一步包括:滑动滑动不透光门到穿刺位置,在穿刺探针下面对准板上的孔,并穿刺孔上的密封件。它们可以被重复以密封板上的其它孔。在一个实施方式中,在被移液探针接近之前,板上的孔的密封件被用密封件穿刺工具穿刺。在另一实施方式中,该孔首先被穿刺密封

件以在密封件上形成一个或多个小孔或缺口的移液探针接近。该孔然后被穿刺探针穿刺以完全移动密封件并允许不受妨碍地检测从孔内发出的信号。

[0034] 光检测器可以是传统的光检测器,例如光电二极管、雪崩光电二极管、光电倍增管或类似构件。合适的光检测器还包括这些光检测器的阵列。可以被使用的光检测器还包括成像系统例如 CCD 和 CMOS 相机。光检测器可以还包括透镜、光导件等,以在检测器上对光进行引导、聚焦和 / 或成像。在某些特殊实施方式中,成像系统被用于成像从分析板的一个或多个孔内的结合区域的阵列中发出的光,且分析装置报告所述阵列的各自元件发出的光的发光强度值。

[0035] 一种环境监测系统也被提供,其包括分析物检测模块和空气取样系统。空气取样系统处理空气以浓缩空气中的颗粒物质并将这些颗粒悬浮到液体悬浮液中。检测模块是用于在此处公开的多孔板上进行发光分析的装置。在操作中,空气取样系统在一段时间内处理空气并传输样品给分析物检测模块,后者然后对分析板上的一个或多个孔内的一种或多种目标分析物进行分析,并且在分析完成之后,报告结果。空气取样系统、检测模块和这两个部件之间的界面,优选地,被设计在自主式模式下操作。在选定的间隔时间内,其他的样品被从空气取样系统传输到检测模块中并在分析板上不用的孔内进行分析。此分析可以被安排在系列模式下运行。作为替代地,该分析可以被安排以在其中一些步骤重叠的交错模式下运行。通过使用多孔板(和固定多个多孔板的板堆垛器),在不需要补充消费品的情况下可以实现长时间的自主式操作。

附图说明

[0036] 图 1 示出了多孔板读出器 100 的安装视图。

[0037] 图 2 示出了揭露光检测器和流体部件的实施方式的板读出器 100 的视图。

[0038] 图 3 示出了板读出器 100 的光检测系统 160 的一个实施方式。

[0039] 图 4 示出了一种流体和密封件穿刺部件的实施方式。

[0040] 图 5 示出了样品 / 废液传输站 300 的实施方式。

[0041] 图 6a-6c 示出了弹簧加载式移液探针 400 的实施方式。

[0042] 图 7a-7b 示出了板密封件穿刺探针 225 的实施方式。

[0043] 图 8 示出了集成的板密封件穿刺件 / 移液器 500 的实施方式。

[0044] 图 9a-9c 示出了板读出器 100 的不透光封罩 110 的实施方式的俯视图并示意了滑动不透光门 150(用平行的阴影线示出)的操作。

[0045] 图 10 示出了板读出器 100 的不透光封罩 110 的一个实施方式中存在的机械部件的视图。

具体实施方式

[0046] 详细的介绍部分提供了本发明的某些实施方式的介绍,这些实施方式不应被认为是限制本发明而仅意于示意某些发明方面。图 1 示出了多孔板读出器 100 的一个实施方式的等轴测视图。板读出器 100 具有不透光封罩 110 和流体 / 成像系统封罩 130。输入和输出板堆垛器 122 和 120 分别保持着板 105 以在分析中使用(板被示出具有可选择的板密封件)。板堆垛器 120 和 122 具有弹簧加载式板释放门 125,以允许板从下面的不透光封罩

上被升高（使用本视图中没有被示出的板升降器）以在堆垛中被捕获。输入堆垛 122 上的门闩还可以被直接释放以允许板从堆垛上被释放到下面的板升降器（未示出）上。窗口 140 在流体 / 成像系统封罩 130 上为条形码读出器提供光路，以读出输入堆垛 122 上的板上的条形码。可选择地，板堆垛盖（未示出）可以被安装在板堆垛上方以保护堆垛中的板不受环境影响。板堆垛盖可以包括加热器和 / 或冷却器（例如，热电加热器 / 冷却器）和 / 或干燥腔以保持板堆垛处于可控的温度和 / 和湿度下。

[0047] 图 2 是不带有流体 / 成像系统封罩 130 的盖和板 105 的板读出器 100 的视图。本视图示出了提供不透光密封件到位于板堆垛器 120 和 122 下面的不透光封罩 100 顶部上的板入口上的滑动不透光门 150。通过带电机 155 被连接到打开门 150 的线性螺杆驱动（未示出）上。板读出器 100 的被提供的视图示意出了用于移动包括门 150 的本装置的很多部件的某些特殊平移机构的使用；同时所选择的特殊机构可以具有某些发明性的优势，此说明并不意于加以限制，且本领域技术人员将能够从很多传统的单轴或多轴平移机构中进行选择。还应注意，为了简化附图，电路板没有被示出。

[0048] 成像系统 160 被安装在不透光封罩 110 顶部上的成像口上，且能够成像从封罩 110 上的板上发出的光。泵 170 被用于驱动流体通过集成的移液系统。本领域技术人员将能够选择合适的泵以在本系统中使用，包括但不限于隔膜泵、蠕动泵和高压注射（或活塞）泵（如图所示）。泵 170 还包括多路阀以允许泵从不同流体线路上推进和吸引液体。作为替代地，多个泵可以被用于在不同流体线路上彼此独立地控制流体。条形码读出器 180 和旋转镜 185 被用于从输入板堆垛器 122 上的板上扫描条形码。流体输送站 200 被用于传输样品到装置上、清洗集成的移液器（pipettor）并从移液器内排出废液。穿刺工具 225 被用于穿刺和移动被密封板的孔上的密封件，以允许孔的无障碍成像。移液平移台 250 提供双移液探针 260 的水平和竖直移动。

[0049] 图 3 是聚焦于成像系统 160 的部件上并示出了通过相机支架 164 被安装在不透光封罩 110 顶部上的相机 162 的板读出器 100 的另一视图。被连接到相机 162 上的透镜 166 被用于提供从封罩 110 上的板上发出的光的聚焦成像。隔膜 168 密封透镜 166 和封罩 110 顶部上的口，并允许成像系统 160 成像从封罩 110 上发出的光，同时保持封罩 110 处于保护其不受环境光影响的不透光环境中。在成像系统 160 中使用的合适的相机包括，但不限于，传统的相机例如胶片相机、CCD 相机、CMOS 相机和类似相机。CCD 相机可以被冷却以降低电学噪音。透镜 166 是可以由玻璃或注塑塑料制成的高数值孔径透镜。成像系统可以被用于同时成像板的一个孔或多个孔。对从一个孔发出的光进行成像的光收集效率高于由于 CCD 芯片尺寸和被成像的区域尺寸更接近匹配而对一组孔进行成像的效率。被成像区域尺寸的被减小和收集效率的增加允许使用小的便宜的 CCD 相机和透镜，同时保持检测中的高灵敏度。特别的优势是，由于它们的低成本和小尺寸，使用非冷却的相机或具有最小程度冷却（优选地，冷却到约 -20°C ，约 -10°C ，约 0°C 或更高温度）的相机。

[0050] 图 4 示出了板密封件穿刺工具 225、移液平移台 250 和样品 / 废液站 300 的放大视图。移液平移台 250 包括被安装在电动竖直平移台 280 上的双探针移液器 260，电动竖直平移台 280 反过来被安装在水平平移台 270 上。水平平移台 270 使用电机和带驱动沿线性导轨移动竖直平移台 280，并在穿刺工具 225 和样品 / 废液站 300 之间水平移动移液器 260。竖直平移台 280 使用电动线性螺杆驱动升高和降低双探针移液器 260。运动的范围允许探

针 260 接近样品 / 废液站中的液体和接近 (通过不透光封罩 110 顶部上的口, 图中未示出) 位于封罩 110 上的板上的孔。

[0051] 双探针移液器 260 包括流体连接以连接两个探针到两个流体线路上。使用两个探针允许其中一个探针被用于传输液体到孔内而另一个探针被用于排出废液。作为替代地, 这两个探针可以被用于从两个不同的流体线路传输不同的试剂。竖直平移台 280 包括被制成滑动到穿刺工具 225 上的槽 227 内的形状的穿刺探针平移元件 265。通过使用移液平移台 270, 探针平移元件可以被移动以通过轭状物 265 在槽 227 处接触和抓住穿刺探针 225。然后, 竖直平移台 280 的向上和向下运动可以被用于控制穿刺探针 225 的竖直位置。

[0052] 图 5 示出了样品 / 废液站 300 的两个视图。输送站 300 具有三个被限定在其上表面上的开放腔: 样品腔 310、废品腔 320 和清洗腔 330。样品 310 与流体连接器 312 流体连接。被传输到流体连接器 312 上的样品 (例如, 从空气取样系统) 注入样品腔 310 并使移液器 260 可使用。废液腔 320 排空流体连接器 322 并为移液器 260 提供容器以传输废液。清洗腔 330 可以被用于清洗移液器 260 的表面; 移液器 260 被插入到腔 330 内, 而流体系统被指令在沿移液器 260 的外侧表面流动的清洗液溢出到废液腔 320 之前进行分配。

[0053] 腔 310、320、330 被凹陷在孔 305 内, 这样腔 310 和 330 中的任何溢出都被指令成为废液而不会溢出输送站 300。流体传感器 314 和 324 被包括以监测腔 310 和 320 内的液面水平, 并保证正确的操作。合适的流体传感器包括但不限于光学反射和电容式传感器。

[0054] 试剂块 340 仅仅被用于提供外部液体试剂源 (被连接到流体连接器 344 上) 和泵 170 (被连接到流体连接器 342 上) 之间的连接。试剂块 340 被使用流体传感器 346 监控以保证液体试剂的传输。在特殊应用中如果不需要液体试剂可以被省略。液体试剂的可能用途的非独占性实施例包括用作泵和流体线路的工作液体、用作清洗分析孔的清洗缓冲液和 / 或用作作为发光测量提供最佳环境的读取缓冲液。在一个实施方式中, 它是电化学发光读取缓冲液。废液和液体缓冲液可以被存储在外面的或内部的瓶内。作为替代地, 它们可以被存储在, 例如此处所介绍的, 试剂盒内。

[0055] 本领域技术人员会理解样品 / 废液站 300 的功能部件中的一个或多个 (例如, 其中一个腔、试剂块、传感器等) 可以被省略或可以被提供在彼此独立的部分中。另外, 样品腔可以通过其它提供样品的方法补充或替换。例如, 管支架和 / 或源板座可以被引入到此装置中。那样的实施方式可以被设置成使探针 260 的行程足以接近那些管或那些源板上的孔。支架或板保持器可以还具有运动轴线, 以帮助提供到所有管和孔的通道。在一个实施方式中, 探针在横向方向上 (也就是, 相对于仪器的基板来说从一侧到另一侧) 的水平运动和管或板保持器在长度方向上 (也就是从前面到后面) 的运动提供了到管支架上的管的阵列和 / 或被固定在板保持器上的源板上的孔的阵列的通道。

[0056] 图 6a 示出了可以被用于移液器 260 上的两个探针上或其中一个探针上的移液探针末端 400 的详细视图。探针 400 是带有直头端的中空管, 其直头端上具有围绕探针的圆周切进末端内部的槽 410, 以当探针与表面接触时, 液体被吸引到探针内和从中分配出去。图中示出了矩形槽, 但是很明显, 包括三角形或半圆形开口的可替代的几何形状可以被使用。在围绕探针末端的圆周上可以具有一个或多个槽。槽可以排列成对称图案, 或者槽可以被布置在探针的特殊侧面上 (不对称的) 以使液体可以从优选的方向被吸引, 也就是说, 为了从绕孔底面边缘的半月牙形状上推动液体。

[0057] 可选择地,被用于这些装置内的移液探针是弹簧加载式的,这样它们不损坏表面或探针就可以接触到表面。图 6b 和 6c 示出了显示有可以被使用的可替代探针实施方式的液体分配器 420。液体分配器 420 包括具有竖直管元件 425 的移液探针 424 和探针导引件 430,其被设置成允许管元件 425 在导引件 430 内的完全伸出位置(图 6b)和完全收回位置(图 6c)之间竖直移动。如图所示,探针 424 的大直径部位被由导引件 430 的内表面限定的两个位置止动件之间限定,但是本领域技术人员能够设计位置止动件的可替代结构。分配器 420 还包括弹簧元件 440,其在导引件 430 的表面和竖直管元件 425 上的凸缘(或领状物)435 之间被压缩,这样,当探针的底面上不存在外部力时,所述管元件仍停留在伸出位置。分配器还包括被连接到导引件 430(未示出)上以允许升高和降低导引件 430 的竖直平移台。

[0058] 在使用分配器 420 的移液操作的一个实施方式中,导引件被降低以使探针 424 被降低到容器内直到它接触底表面。继续降低使得管元件 425 推动弹簧 440,并收回到探针导引件 430 内的完全伸出位置和完全收回位置之间的位置。液体被添加到孔中或从中被排出,而探针 424 被升高到孔外面。在使用带有可穿刺密封件的容器的特殊实施例中,该方法可以进一步包括降低平移台直到探针 424 接触并穿刺密封件。另外,穿刺密封件可以还包括:e)降低平移台直到移液探针 424 接触板密封件,f)继续降低平移台以使管元件 425 推动弹簧 440 并收回到探针导引件 430 内的完全收回位置,和 g)继续降低平移台以使移液探针 424 穿刺板密封件,且管元件 425 返回到完全伸出位置。

[0059] 图 7a-7b 示出了装置 100 的穿刺探针 225 的两个视图。穿刺探针 225 包括带有逐渐变细到顶点以在穿刺方向(探针移动以穿刺孔的方向,在本实施例中是探针的长轴)的一端形成穿刺末端 451 的外表面的穿刺部分 450。穿刺探针 225 还包括被沿穿刺的尺寸与穿刺部分 450 相邻布置的密封件移动部分 452。移动部分 452 相对于它将要穿刺的孔的开口的形状(在本实施例中是带有圆角的方形孔)一致,但尺寸稍微小些。当穿刺部分 450 穿刺密封件后,移动部分 452 抵靠着孔壁推动板密封件并防止密封件干扰孔内信号的检测。穿刺探针 225 还包括与移动部分 452 相邻的板止动部分 454。止动部分 454 被制成使其不能进入目标孔的尺寸,并因此限定了探针 225 在目标孔内的最大行程。

[0060] 如上所述,移动部分 452 与它将要穿刺的孔的形状一致。横截面区域(垂直于穿刺方向)可以采用包括,但不限于,圆形、椭圆形、多边形(规则的或不规则的)和带有圆角的多边形的任意孔形状。在一个特殊实施例中,它是正方形或带有圆角边缘的正方形。穿刺部分 450 可以采用包括,但不限于,圆锥形和棱锥形的形状。如图 7a 所示,它具有带有从末端 451 在径向方向上延伸的边 453 的正方棱锥形状。棱锥的边,具有优势地,形成在穿刺操作过程中帮助将密封件切割成段的切割边。例如,如图 7a-7b 中所示的穿刺探针被设计为在带圆角的正方孔上穿刺密封件,对角切割密封件以形成四个三角形的密封件段并抵靠着孔壁折叠这些段。切割边还可以从表面上被提升,例如,穿刺系统基本上可以是圆锥形状但是已经升高了从圆锥表面延伸的切割边。一种用于分析包括穿刺探针和被密封的板的多孔板的装置也被提供了。适合的板包括用密封薄膜(例如,粘合剂,热密封,或超声焊接的薄膜)密封的板。该薄膜可以包括,但不限于,塑料和金属薄膜或两者的组合的材料。在一个特殊实施方式中,密封件是金属箔片(可能被涂有密封层例如可热密封的或结合剂涂层或薄膜)例如可热密封的或粘的铝箔。

[0061] 如图 7b 中所示, 穿刺探针 225 是弹簧加载式的以提供可恢复力并限制能够被施加到板上的最大力。穿刺探针 225 包括滑动进入探针导引件 470 上的口内的探针轴 460, 其中探针导引件 470 被固定安装到不透光封罩 110 顶部上 (参考图 2)。压缩弹簧 461 提供偏压探针轴 460 以完全升高到探针导引件 470 内的可恢复力。可恢复力被提供在下面两者之间: i) 被固定约束在轴 460 上的销 464, 和 ii) 被固定约束在导引件 470 和封罩 110 顶部之间但可以在轴 460 的槽 463 (槽 463 限定探针轴 460 相对于导引件 470 的运动范围) 内自由移动的销 462。探针 225 被设计以通过施加力到活塞 465 上 (例如, 通过用探针移动元件 265 抓住槽 227 (如图 4 中所示) 并在垂直方向内移动探针移动元件 265) 在穿刺方向内被移动。活塞 465 和销 464 之间的第二压缩弹簧 (未示出) 限制了使用穿刺探针 225 可能施加的力; 如果被施加了过大的力, 活塞将压缩第二压缩弹簧而不是相对于导引件 470 移动轴 460。槽 467 内的销 466 限定了活塞 465 在轴 460 内的最大行程。

[0062] 图 8 示出了被集成为一个单元的穿刺探针和移液探针的可替代实施方式。图 8 示出了包括密封件穿刺探针 510 的密封穿刺件 / 移液器 500, 密封件穿刺探针 510 具有带有密封件穿刺末端 521、密封移动部分 522 和板止动部分 524 的密封件穿刺部分 520。穿刺件 / 移液器 500 还包括穿刺探针导引件 540, 其具有探针 510 在其内可以沿穿刺方向滑动的圆柱形开口。穿刺探针 510 还具有平行于穿刺方向并, 在一个实施例中, 从穿刺末端 521 偏离的通孔 525。移液探针 530 被可移动地置于通孔 525 内并被固定连接到导引件 540 上, 这样, 穿刺探针 510 远离导引件 540 的运动会导致移液探针 530 从穿刺探针 510 伸出, 并且穿刺探针 510 朝向导引件 540 的运动会导致移液探针 530 收回到穿刺探针 510 内。导引件 540 内的压缩弹簧 545 推动穿刺探针 510 远离导引件 540 并收回移液探针 530 (穿刺探针 510 的最大位移被物理止动件, 特别是探针 510 上的颌状物 526 和导引件 540 上的凸缘 547 限定)。

[0063] 在操作中, 板导引件 540 向着被密封的孔被降低以使穿刺探针 510 穿刺并移动孔上的密封件。压缩弹簧 545 的弹簧常数被选择以使密封件不从本质上压缩弹簧 545 (且移液探针 530 保持收回到通孔 525 内并与穿刺探针 510 一起移动) 就可以被穿刺。导引件 540 的继续降低使得板止动部分 524 接触孔的顶表面, 阻止穿刺探针 510 的进一步移动, 并使得弹簧 545 压缩和移液探针 530 伸到孔内。

[0064] 图 9a-9c 示出了在拆除安装在封罩 110 顶部上的大部分部件后装置 100 的不透光封罩 110 的俯视图 (参考图 1-2)。图 9 示出了滑动不透光门 150 处于三个不同位置 (为清楚起见, 门 150 的暴露表面被用平行的阴影线示出了) 时的三个视图 (a-c)。在图 9a 中, 门 150 处于完全被密封的位置, 以完全密封封罩 110 顶部上的板入口 626、穿刺探针口 630 和移液探针口 640。光检测口 610 被清除了障碍以允许检测和 / 或成像从被置于口 610 下面的孔发出的光。本视图还示出了被安装在口 610 下面封罩 110 底面上的板接触机构 615。板接触机构 615 被设计以与在孔内具有电极的板一起使用, 且与这些电极的电极触点被排列在板的底面上; 板接触机构 615 为被置于口 610 下面的孔的电极触点提供电接触。

[0065] 在图 9b 中, 滑动门 150 被部分打开以使滑动门 150 上的穿刺探针和移液探针口与封罩 110 顶部上的对应口 630 和 640 对正。当门处于此位置时, 穿刺探针和移液探针可以接近被置于适当口下方的孔。多个移液口被提供以使移液探针可以接近板上的一个孔或多个孔内的多个位置而不需要重新放置该板, 在图 9c 中, 滑动门 150 被完全打开, 完全打开板

引入口 626 并允许在板堆垛器 120 和 122 和板升降器 625 之间传输板。

[0066] 图 10 示出了存在于不透光封罩 110 内的机械部件。板平移台 710 被安装于封罩 110 内被升高的位置,并提供板保持器 720 和保持板 730。平移台 710 包括为板保持器 720 提供移动的两个水平轴的线性导引件和电机,并允许板保持器 720 和封罩 110 覆盖带有封罩 110 的大部分水平区域。板保持器 72 在边缘处支撑成板 730 并在中心处是开放的,这样,板升降器 740 和接触机构 750 可以通过板保持器 720 接触板 730 的底面。当板保持器 720 被放置在升降器 740 上的其中一个平台 745 上方时,升降器 740 的电机驱动剪叉结构可以运行以升高平台,并从板保持器 720 上提升板 730 到被安装于封罩 110 顶部上的板堆垛器上。类似地,当板保持器 720 被放置于接触机构 750 上方时,接触机构 750 的电机驱动剪叉机构可以运行以升高电接触 755 使它们接触板 730 底面上的电极触点,并允许通过所述触点电能被应用到板 730 上的孔内的电极上,例如,引入电化学发光到那些电极上。应注意,用于移动板、电接触、探针等的运动系统并不局限于此处所描述的特殊机构,虽然这些机构可能具有特殊的优势。本领域技术人员在他们的范围内选择其它传统的机构实现部件的预期运动也是很好的。

[0067] 在一个实施方式中,平移台 710 可以被用于实现板保持器 720 的快速单轴或两轴振动并,因此,在板保持器上震动和混和板的成分。振动分布可以从持续的单轴震动变化到周期的轨道震动。一个实施例包括与轴一起在两个不同的频率上振动。此系统可以还提供声波技术以在样品孵育过程中加强混和,例如,Wohlstadter 等人的美国专利 6,413,783 中所介绍的。

[0068] 在一个实施方式中,不透光封罩包括被置于成像口下面和板保持器的高度下面的光源。这个布置允许在板上使用基准孔或窗口以被用于修正板对准中的误差。从光源发出的光经过基准并在成像系统上成像以确认和修正板的对准。具有优势地,从与板顶部匹配的板底面(例如,在有关的美国申请 10/185,274 和 10/185,363 中所介绍的带有与注塑的板顶部匹配的丝网印刷的板底部的板)形成的板,具有优势地,包括被排列(例如,丝网印刷)或切刻到板底面上去的基准以修正板底部相对于板顶部的错位(不重合度)。在一个特殊实施方式中,这种板上的板顶部包括与板底面上的基准对齐的孔(例如,在板顶部的外侧框架上)以允许基准的成像。因此,从板下面产生的光的成像可以被用于将板的确切位置传达给成像处理软件,且还提供相机聚焦检查。然后使用两轴定位系统该板可以被重新对准。这样,一种板的定位方法被提供,包括:(1) 提供具有光路开口的板;(2) 从底面照亮板;(3) 检测从光路开口来的光;和(4) 可选择地,重新对准该板。

[0069] 此装置、系统、方法、试剂和工具组件可以被用于对环境样品进行分析。它们尤其可以被很好地适于在多孔板分析形式下进行自动取样、样品准备和分析。

[0070] 一个实施方式是自主式环境监测系统,其包括(1) 样品收集模块;(2) 可选择地,样品处理模块;和(3) 生物制剂检测模块,其中,这些模块被流体连接,或在一个可连接的实施例中,以允许样品在模块之间传输。根据一个实施方式,自主式环境系统允许多周周期的持续操作所需要的人员交互被减少了。

[0071] 可以被检测到的生物制剂包括病毒、细菌、真菌和寄生病原体以及生物毒素。这些制剂本身可以被检测到,或者可以通过测量从这些制剂得到的物质包括,但不仅限于,细胞片段、蛋白质、核酸、脂质、多聚糖和毒素被检测。

[0072] 在一个实施方式中,自主式环境监测系统抽取空气样品,将空气样品中的颗粒物悬浮在收集液体中制造液体样品,并对包括病毒、细菌和毒素的一个或多个生物制剂进行分析。此分析可以在单元或多元分析形式下进行。

[0073] 生物制剂的一些实施例包括,但不限于,痘苗病毒 (vacciniavirus)、布鲁氏菌 (*Brucella* spp.)、肉毒杆菌毒素 A (botulinum toxin A)、蓖麻毒素 (ricin)、葡萄球菌肠毒素 B (staph enterotoxin B (SEB))、委内瑞拉马脑炎病毒 (Venezuelan equine encephalitis (VEE))、鼠疫杆菌 (*Yersinia pestis* (YP))、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis* (BA))、贝氏柯克斯体 (*Coxiella burnetii* (CB))、和法兰西氏土伦杆菌 (*Francisella tularensis* (FT))。

[0074] 在一个实施方式中,该系统还包括接收和处理从生物制剂检测模块传来的数据的计算机。该计算机在数据中做肯定识别并,可选择地,提高进行测试的频率,发送数据以警告适当的权威机构,并进一步可选择地,自动警告附近自动提高分析频率和 / 或降低检测极限以鉴定生物制剂是否存在的其它自主式环境监测系统。

[0075] 这样,一种自主式环境监测系统的网络被提供了。根据一个实施方式,网络中的每个自主式环境监测系统,通过获得在操作周期的时间内在那一特殊位置上对背景的取样,说明各个位置上的背景数据,来自动确认各自的检测阈极限。所获得的背景水平信息被用于跟踪平均的背景水平和背景水平的标准偏离,并对各自的自主式环境监测系统的现场位置动态地调整检测阈极限。

[0076] 根据一个实施方式,样品收集模块能够收集和处理环境样品,例如从空气样品中被过滤的或被浓缩的悬浮颗粒。可以被使用的空气取样系统包括基于过滤器的收集器、碰撞采样器、虚拟碰撞采样器和湿式旋风除尘器。可以被使用的标准样品收集模块的实施例包括美国专利 6,888,085 ;6,887,710 ;6,867,044 和 6,567,008 中所介绍的系统。另外,或作为替代地,样品收集模块可以被设置成收集、浓缩和 / 或处理其它种类的样品例如水样、土样、临床样品、环境擦拭样品等,环境污泥、食物样品、饮料、包括尘土悬浮物的样品或生物样品。可以进行分析的临床样品包括,但不限于,粪便、粘膜拭子、生理流体和 / 或包含细胞悬浮物的样品。生物样品的特殊实施例包括血液、血清、血浆、组织吸引 (活检)、组织匀浆、细胞培养、细胞培养上清液 (包括真核生物细胞和原核生物细胞的培养)、尿和脑脊髓液。

[0077] 用于将包含在气溶胶微粒流中的微粒悬浮在收集溶液中的装置可以使用超声波破碎仪、漩涡混合器、震动器、简易混合器或其它构件以优化液体和空气样品之间的接触。

[0078] 根据一个实施方式,表面活性剂可以被添加到收集液体中以防止生物制剂在收集器溶液中遗失成颗粒 (包括,但不限于,纸张、碎片和灰尘)。很有用的表面活性剂包括,但不限于,离子或非离子型洗涤剂或表面活性剂 (例如,非离子型洗涤剂 / 表面活性剂的种类可以通过这些商标名字 :BRIJ、TRITON、TWEEN、THESIT、LUBROL、GENAPOL、PLURONIC、TETRONIC 和 SPAN 知道)。根据另一实施方式,被吸附在微粒上的生物制剂,例如纤维素基的细胞碎片,通过使用羧酸例如乙酸或柠檬酸进行处理被释放回到溶液中去。

[0079] 根据一个实施方式,生物制剂的检测通过对样品的物理或化学处理被改进了。此处理可以被用于 (1) 浓缩样品中的生物制剂, (2) 逐渐溶解生物制剂和 / 或使生物制剂分成碎片,和 (3) 暴露结合地点,否则仍然无法接近。

[0080] 装置可以包括浓缩器系统以通过过滤筛选法、亲和浓缩法和 / 或离心过滤法浓缩悬浮在液体样品中的生物制剂。过滤筛选法浓缩器系统可以使用被选择以当排除过剩溶液时仍保留细菌和病毒微粒的过滤器。在一个实施例中,过滤筛选法浓缩器系统使用保留生物分子,例如蛋白质、毒素、核酸、多聚糖和油脂,的过滤器。该系统可以还提供从过滤器中排出生物制剂并将其重新悬浮在溶液中,例如通过在相反方向上流动缓冲溶液和 / 或超声生物处理法。

[0081] 离心筛选法浓缩器系统,通过排除跟踪离心筛选器的过剩溶液,将生物制剂从液体中分离开。该系统还提供在排出过剩的液体后将生物制剂重新悬浮在更小体积的液体中。

[0082] 根据一个实施方式,该系统使用包括能够结合到生物制剂上去的亲和树脂的亲和浓缩单元。亲和树脂的实施例包括,但不限于,疏水作用树脂(C4-C18、聚天冬酰胺、聚乙基天冬酰胺和聚甲基天冬酰胺)。此树脂可以被很方便地包装在柱内、盒内或用作穿珠。该系统通过用解析溶剂洗脱提供生物制剂从亲和介质中的去除。

[0083] 根据一个实施方式,通过在至少一个微粒,或很多微粒(例如,很多磁响应微粒)的表面上固定,至少一种分析物可以被浓缩,或被动地(例如,通过非特异结合),或通过分析物的结合一方(例如,结合分析物的抗体)的结合反应,或通过化学联接例如通过共价键(例如,与 NHS- 酯反应)和 / 或通过合适的连接剂反应,或通过一种或多种特殊的结合试剂和 / 或通过它们的组合。

[0084] 在一个实施方式中,超声溶解系统被引入到样品处理模块中,例如在 Wohlstadter 等人的美国专利 6, 413, 873 中所介绍的系统。作为替代地,样品处理模块可以包括化学溶解系统。通过洗涤剂、酸、碱或其它溶解制剂的化学溶解可以被用于砸开(显出)植物细菌、芽孢和病毒颗粒。被用于化学溶解的酸性或碱性溶液可以在样品被传输到分析物检测模块之前被中和。根据一个实施方式,溶解系统被引入到包括浓缩器系统的分离器的上游。作为替代地,溶解在从浓缩器单元中去除生物制剂之后进行。

[0085] 样品处理模块可以还包括局部净化系统,其能够去除不需要的物质和在某些实施例中除去干扰物质。例如,局部净化系统可以包括生物分子可以透过,但大颗粒透不过的的过滤器。该模块可以还包括化学局部净化系统(例如,用于使用酒精沉淀核酸的系统)。

[0086] 根据一个实施方式,生物制剂检测模块包括用于从多孔板上读出电化学发光(ECL)的读出器。例如,基于 ECL 的多元测试在以下专利文献中被介绍了:分别位于美国申请 10/185, 274 和 10/185, 363 中的美国专利文献 2004/0022677 和 2004/0052646;位于美国申请 10/238, 960 中的美国专利文献 2003/0207290;位于美国申请 10/238, 391 中的美国专利文献 2003/0113713;位于美国申请 10/744, 726 中的美国专利文献 2004/0189311;位于美国申请 10/980, 198 中的美国专利文献 2005/0142033。

[0087] 在一个实施方式中,生物制剂检测模块具有用于接收样品和缓冲液,并将它们分布到板上的孔中去的集成的移液器和流体歧管。根据一个优选实施方式,该模块允许每次诱导和测量从仅仅一个孔内发出的光(ECL)。

[0088] 图 1 中示出的分析物检测模块的一个实施例示出了紧凑装置内部的设置,该装置包括用于存储和移动板的机械系统、用于测量发光(包括 ECL)的光检测器、在用于传输样品到板上去的流体界面和移液系统和驱动模块的电路板。

[0089] 根据一个实施方式,分析物检测模块具有三个子系统:(1)光检测,(2)液体处理,和(3)板处理。每个子系统可以,可选择地,具有内嵌式误差检测部件以保证可靠的操作并减少误检的可能性。

[0090] 还被提供了一种方法,用于对包括,但不仅限于,生物战剂的生物制剂进行分析。在一个实施方式中,该方法为结合分析法。在另一实施方式中,该方法为固相结合分析法(在一个实施例中,为固相免疫分析法),并包括用一个或多个结合存在于分析混合物中的目标分析物(或它们的结合竞争者)的结合表面来接触分析混合物。该方法可以还包括用一个或多个能够与目标结合物特异结合的检测试剂接触分析混合物。根据优选实施方式,多元结合分析方法在现有技术中可以有很多形式。合适的分析方法包括夹心式或竞争性结合分析(sandwich competitive binding assay)形式。夹心式免疫分析法的实施例在美国专利 4,168,146 和 4,366,241 中被介绍了。竞争性免疫分析法的实施例包括在授予 Buechler 等人的美国专利 4,235,601;4,442,204 和 5,208,535 中公开的那些。在一个实施例中,具有优势地,小分子毒素例如海洋毒素和真菌毒素可以在竞争性免疫分析法形式下被测定。

[0091] 可以被用作检测试剂、结合表面的结合组成充分和/或桥接试剂的结合试剂包括,但不仅限于,抗体、受体、向心配合体、半抗原、抗原、抗原决定基、抗原、核酸适体、杂交双方和插入体。合适的结合试剂组成包括,但不仅限于,蛋白质、核酸、麻醉药、类固醇、激素、脂质、多聚糖和它们的组合。术语“抗体”包括完整的抗体分子(包括通过抗体子单元的体外再联合组成的杂交抗体)、抗体片断和包括抗体的抗原结合区的重组蛋白质结构(例如,J. Cell Physiol. 在《Porter&Weir》杂志 1966 年的 67 期(补充版),51-64 页;Hochman 等人的《生物化学》1973 年的 12 期,1130-1135 页中所介绍的,此处被以引用方式并入)。此术语还包括完整的抗体分子、抗体片断和已经被化学改变,例如通过引入标记,的抗体结构。

[0092] 此处所使用的“被测量”应被理解为包括定量和定性测量,并包括为很多目的进行的测量,这些目的包括,但不仅限于,检测分析物的存在、用数量表示分析物的量、识别已知的分析物和/或确定样品中未知分析物的身份。根据一个实施方式,被结合到一个或多个结合表面上的第一结合试剂和第二结合试剂的量可以被表示为样品中分析物的浓度值,例如,单位体积样品中每种分析物的量。

[0093] 使用基于电化学发光的分析形式,分析物可以被检测到。优选地,电化学发光测量使用被固定或被收集到电极表面上的结合试剂进行。特别优选的电极包括可以被排列在特殊设计的盒和/或多孔板(例如,24 孔,96 孔,384 孔等的多孔板)底面上的丝网印刷碳墨电极。从碳素电极表面上的 ECL 标记的电化学发光被诱导,并使用如有关的美国申请 10/185,274 和 10/185,363 中所介绍的成像板读出器(标题均为“Assay Plates, Reader Systems and Methods for Luminescence Test Measurements”,于 2002 年 6 月 28 日提交,在此以引用方式并入)进行测量。类似的板和板读出器目前可以商业买到(美国马里兰州盖瑟斯堡市(Gaithersburg) LLC 公司的 Meso Scale Diagnostics 的分支, Meso Scale Discovery 提供的 MULTI-SPOT[®]和 MULTI-ARRAY[™]板和 SECTOR[®]装置)。

[0094] 在一个实施方式中,被固定在板内电极上的抗体可以被用于在夹心式免疫分析形式下检测被选择的生物制剂。在另一实施方式中,排列在板内集成电极上的抗体的微阵列

将被用于在夹心式免疫分析形式下检测多种被选择的生物制剂。因此,每个孔包括一种或多种被固定到板的工作电极上的捕捉抗体和,可选择的,以干燥形式标记的检测抗体和样品分析和实施正和负控制所必须的所有额外试剂。在一个实施例中,在单个孔内具有多个结合表面的阵列允许重复测试以大大减少错误的肯定识别。

[0095] 一种正控制 (positive control) 方法被提供以识别通过干扰信号的生成而可能导致错误的负测量的条件或样品。根据这一方面,正控制方法包括用结合试剂 (例如,抗体) 将样品接触到不希望在环境样品中看到的正控制物质 (例如,非毒性正控制物质) 上;然后,用被标记的检测试剂 (例如,抗体) 将样品接触到正控制物质上和可控量的正控制物质上,并测量信号。因此,不管什么样品,正控制都应该一直提供常数正信号。被大大减小的信号可以指示出样品干涉到抗体结合反应或信号产生过程,或可能显示出板或装置上的故障。

[0096] 一种使用与检测试剂不相配的捕捉试剂 (例如抗体) 的负控制 (negative control) 方法被提供了。该方法包括在不相配的检测试剂存在的情况下使用捕捉试剂接触样品并测量信号。因此,不管什么样品,负控制都提供负信号。从负控制被大大提高的信号显示出样品中物质的存在,例如导致不相配的检测试剂非特异结合到负控制捕捉试剂上去的交联剂。

[0097] 一种方法被提供了,其使用从相同种类 (例如,多细胞系老鼠、野兔、山羊等) 的非特异性抗体的混合物作为特异的捕捉抗体以识别所有的非特异性结合效果,否则其将提供错误的肯定识别。此混合物可以被选择以包括在真正的测试测量中使用的抗体的种类。

[0098] 一种在交互独立可寻址的孔内使用至少两种不同的捕捉试剂和检测试剂对 (例如,抗体) 以减小错误的肯定识别的频率的方法被提供了。因此,第一结合试剂对被用作主要识别,如果它是肯定的,再使用第二结合试剂对进行确认测试。这些对可以将生物制剂的相同标记或抗原决定基作为目标,或作为替代地,通过将生物制剂的不同标记或抗原决定基作为目标,它们可以进一步增加这两次测量的正交性。在交互孔内布置至少两种不同的抗体对可能特别具有优势。根据这一方面,这些对被交替设置为主要证明,因此消除了专门将孔用作确认测试的需要。相反,如果根据大部分的近期测试 (基于第一对或第二对) 样品被怀疑是阳性,通过运行随后的测试孔,确认被很简单地进行。

[0099] 检测方法的可靠性可以通过在一个孔内提供两种或多种不同的捕捉抗体被进一步改进,其中 (a) 这两种或多种不同的抗体认识相同的生物目标的相同标记和 / 或抗原决定基 ;和 / 或 b) 这两种或多种不同的抗体认识相同的生物目标的不同标记和 / 或抗原决定基。

[0100] 用于生物制剂检测的一种方法包括 (1) 使用样品收集模块 (方式例如,通过使用集成的气溶胶取样系统收集空气样品中的气溶胶) 收集空气样品 ;(2) 将气溶胶悬浮在液体中 ;(3) 可选择地,将气溶胶悬浮液传输到样品处理模块中 ;(4) 可选择地,浓缩和 / 或局部提纯样品处理模块中的气溶胶 (方式例如,通过去除大颗粒进行局部提纯) ;(5) 将液体样品转移到多孔板的孔内, (6) 与相同制剂对比,添加至少一种检测抗体 ;(7) 进行分析测量并识别对生物制剂来说是阳性的样品 ;(8) 可选择地,通过重复 (5) 至 (7) 步骤进行确认测试 ;和 (9) 发布警告。可选择地,检测试剂以干燥形式存在于孔内且步骤 (6) 可以被省略。在本实施例中,样品的添加使得干燥试剂重新构造。在一个实施方式中,步骤 (5) 包括

通过使用集成的移液系统将样品转移到孔内。

[0101] 步骤 (5) 可以包括将液体样品打入到样品腔内 (例如, 装置 100 的样品腔 310), 并使用移液系统 (例如, 装置 100 的探针 260) 将样品转移到板 (例如, 装置 100 的不透光封罩 110 上的板) 上的孔内。在一个实施方式中, 如上面所介绍的装置 100 被用于执行此操作和随后的分析步骤 ((6) 至 (9)) 中的一个或多个 (或所有)。

[0102] 在一个实施方式中, 该板具有样品中的结合试剂 (例如, 抗体或核酸) 和生物制剂的固定不变阵列, 这两种试剂结合到对应的固定试剂和对应被标记的检测试剂上去以形成夹层式复合物。在一个实施方式中, 该阵列被形成于电极上, 并且使用 ECL 测量方法进行检测。在一个实施方式中, 在添加 ECL 读出缓冲器之后, 通过应用电压到工作电极上, 电极上的标记被诱导而发出 ECL, 而发出的 ECL 被用 CCD 相机成像。可选择地, 在进行 ECL 测量之前可以加上清洗以提供分析灵敏度上的优势, 尤其对于肮脏环境中的气溶胶样品产生的光学混浊样品。成像分析被用于确认发出的光在阵列上的位置, 并因此识别样品中的制剂。成像分析还提供从抗体阵列的每个元素发出的光的强度并允许精确测量每种生物制剂的数量。

[0103] 在本公开中引用的专利、专利申请和文献在此处被整体以引用方式并入。

[0104] 本发明不会被局限于此处所介绍的特殊实施方式的范围内。事实上, 除了此处所介绍的那些之外, 从前面的介绍和附图中得出的本发明的各式修改对于本领域技术人员来说都是很明显的。那些修改旨在权利要求的范围内。

[0105] 使用“包括”一词的权利要求允许权利要求范围内包含其它元素; 除此之外, 本发明还可使用下述表达方式: “主要由... 组成”(也就是, 如果它们不在本质上影响本发明的作用, 允许该权利要求范围内包含其它元素), 或“由... 组成”(也就是, 只允许权利要求中列出的元素, 而没有一般的与本发明相关的杂质或不合逻辑的行为)。这三个表达方式中的任一个可以被用于保护本发明。

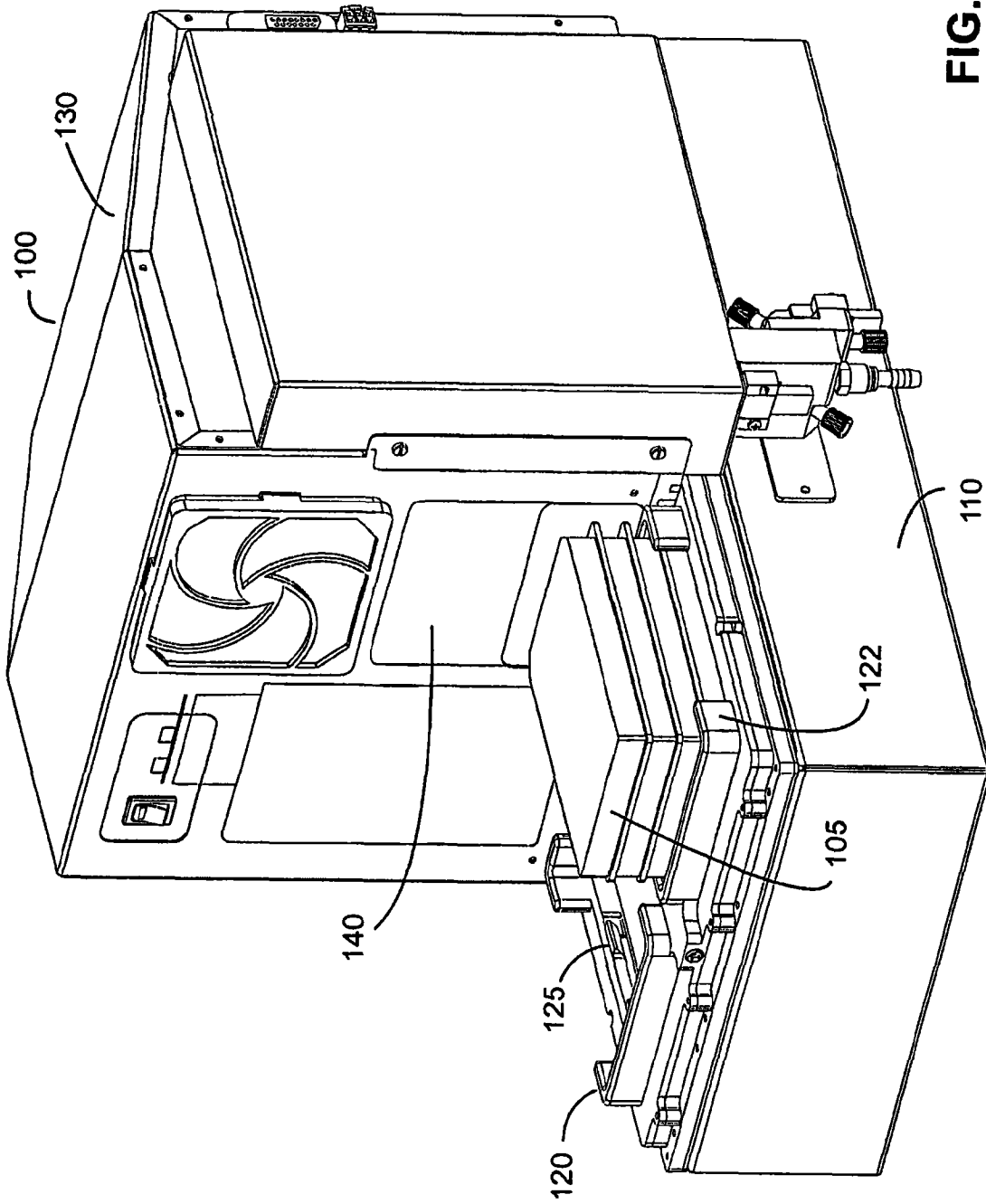


FIG. 1

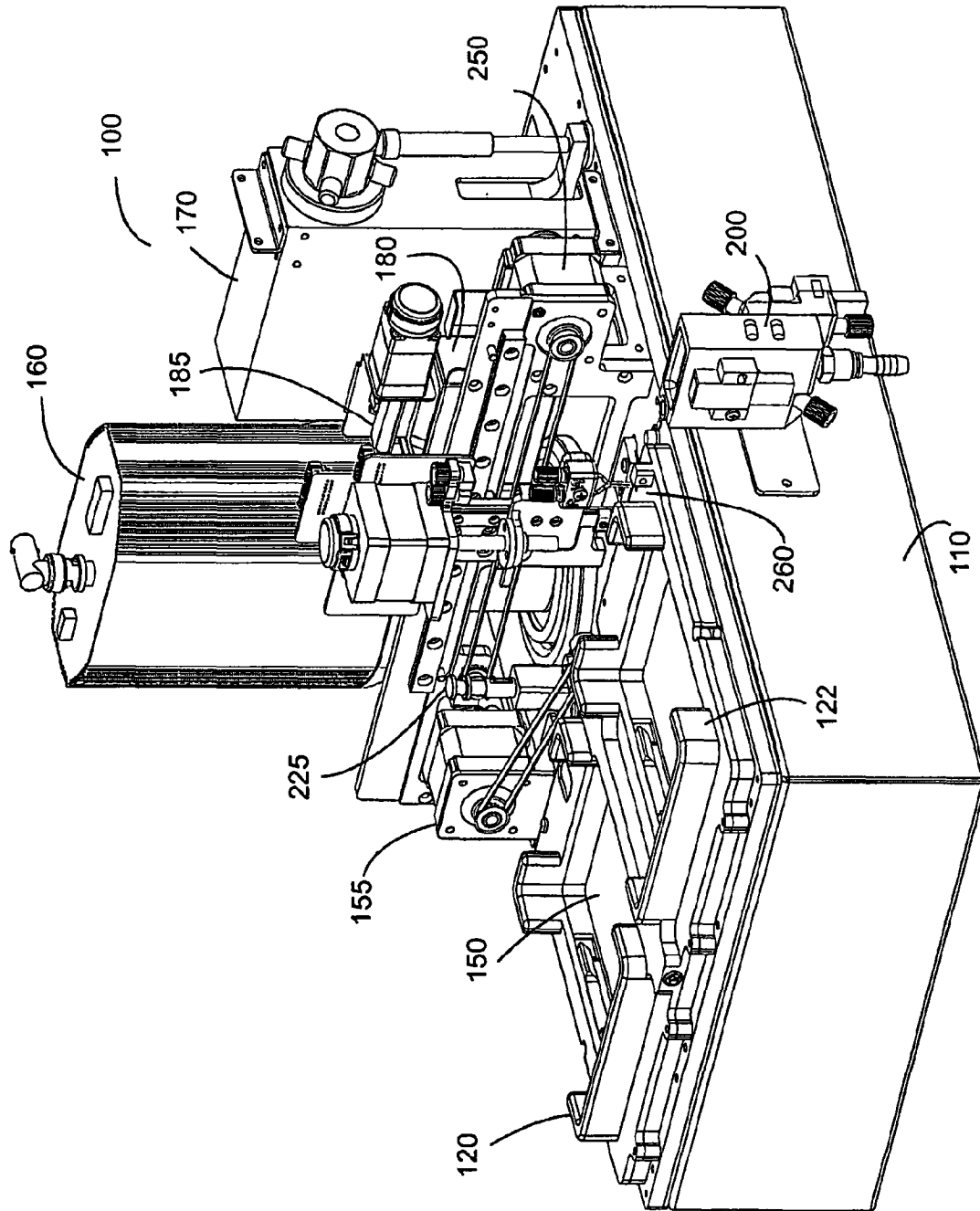


FIG. 2

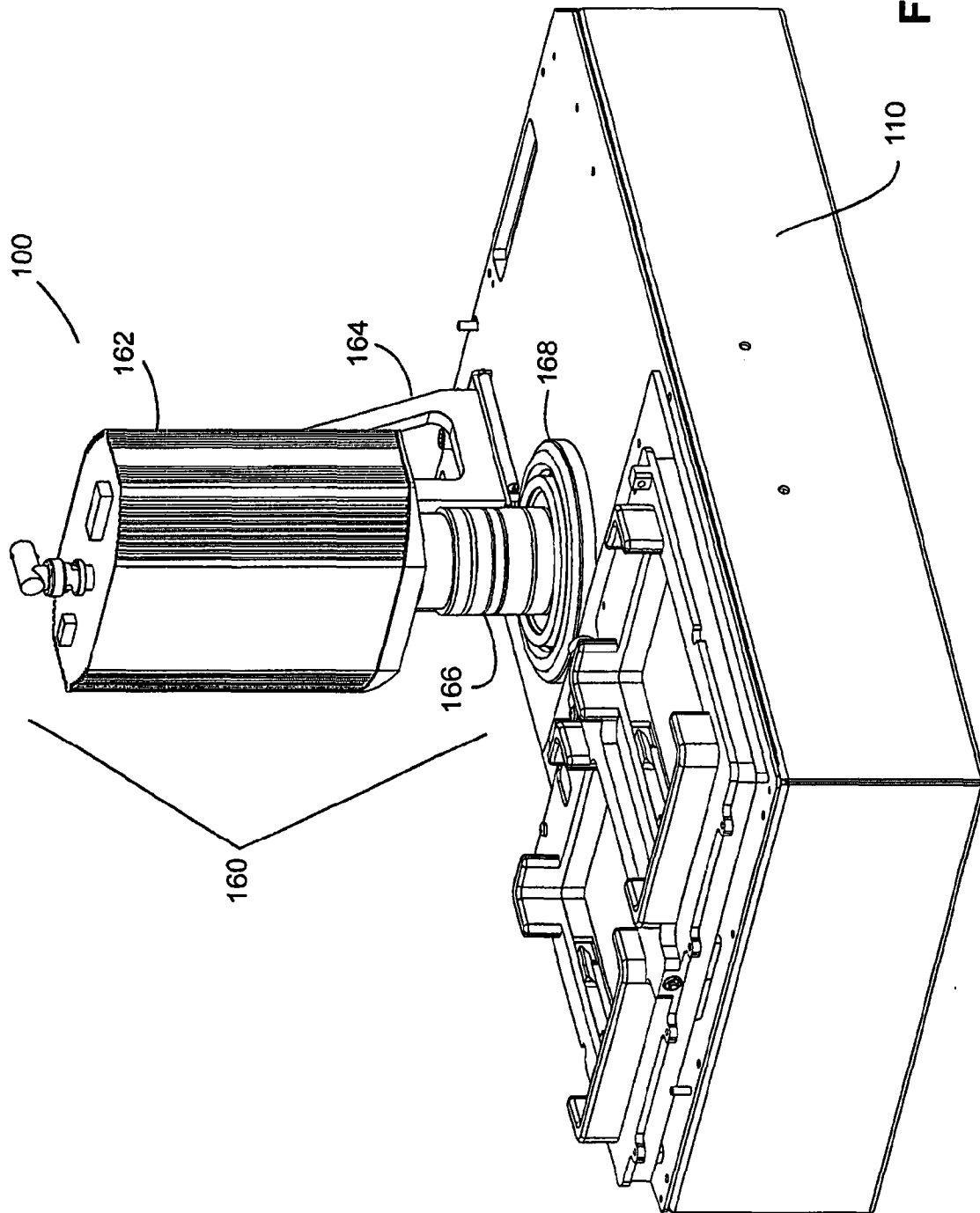


FIG. 3

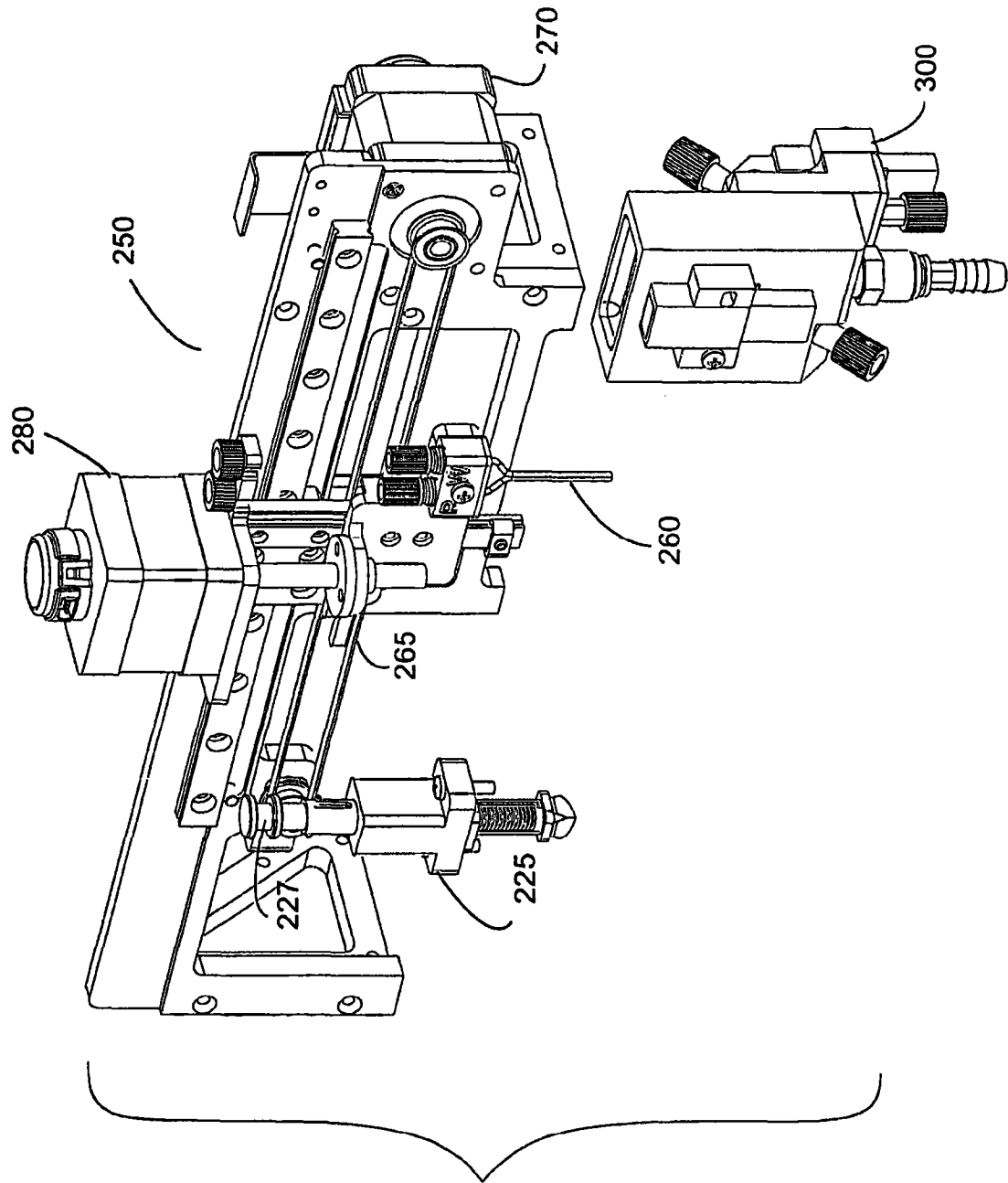


FIG. 4

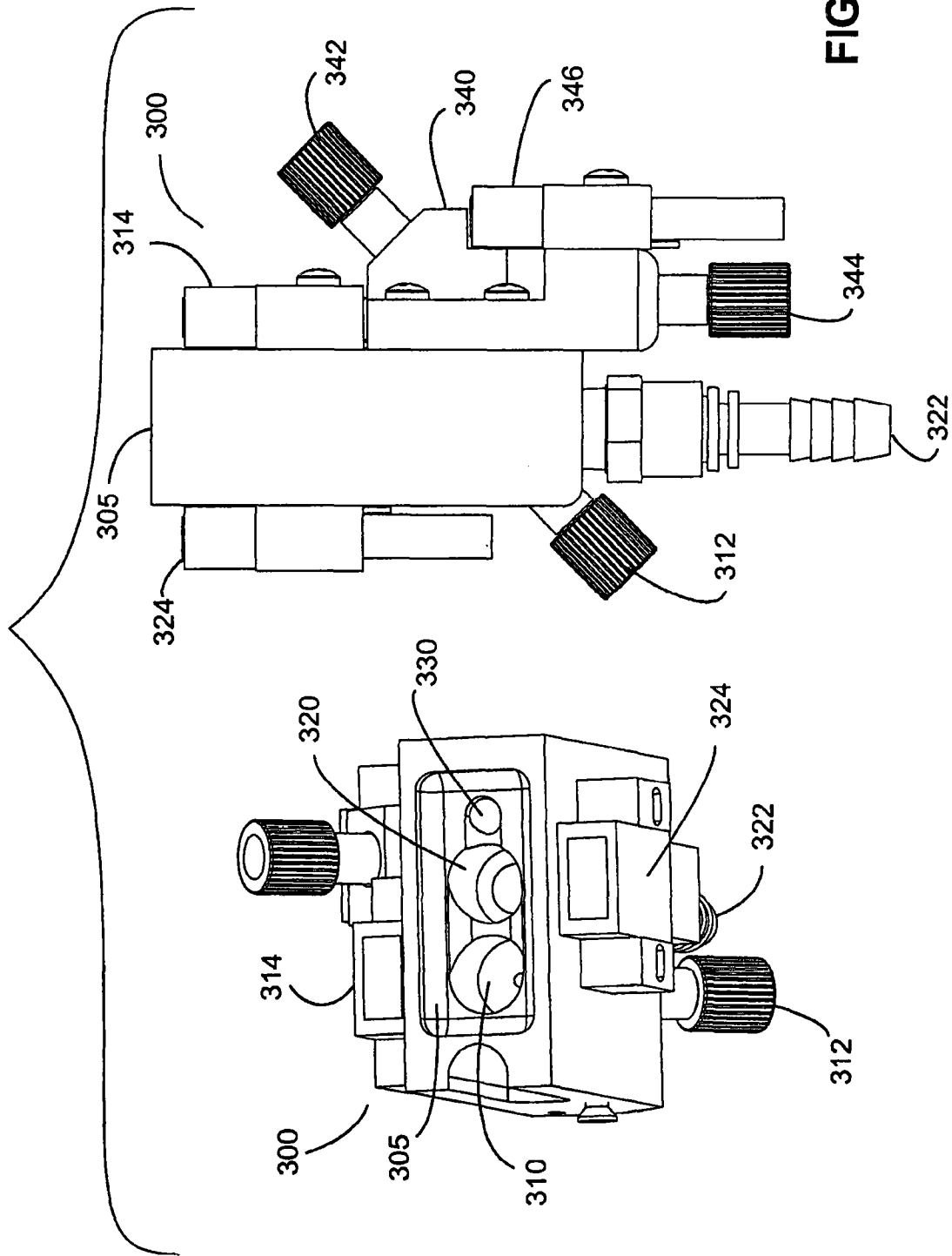


FIG. 5

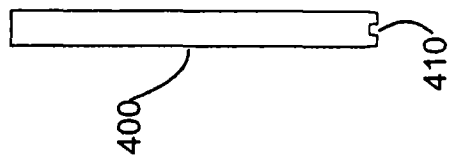


FIG. 6a

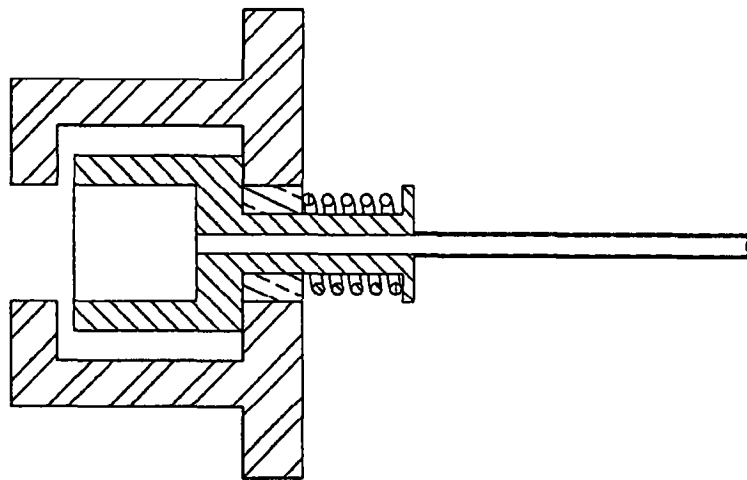


FIG. 6b

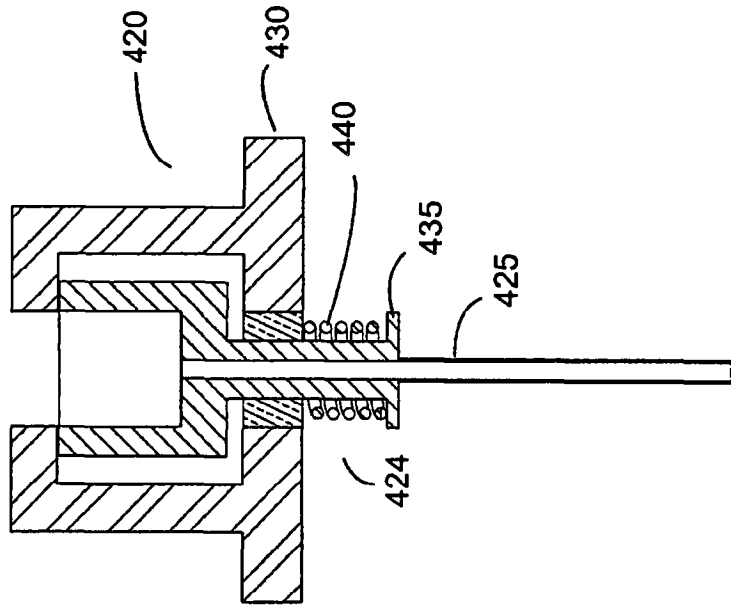


FIG. 6c

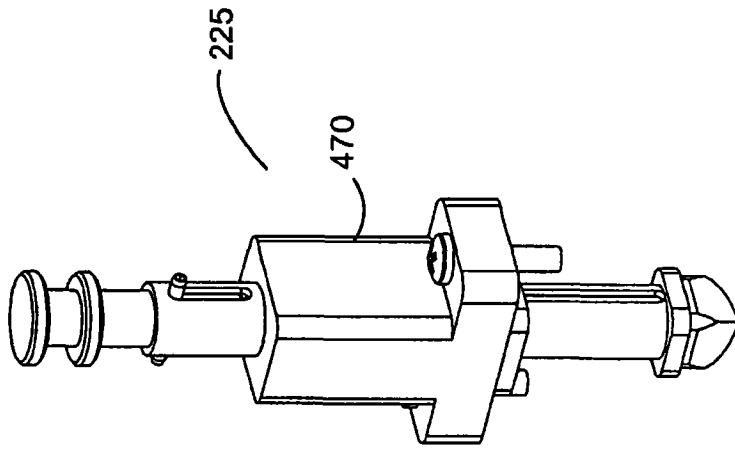


FIG. 7b

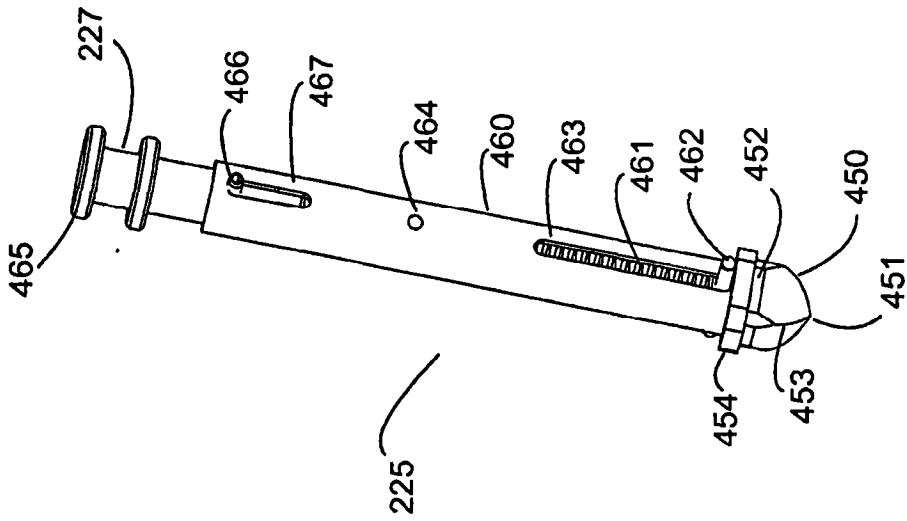


FIG. 7a

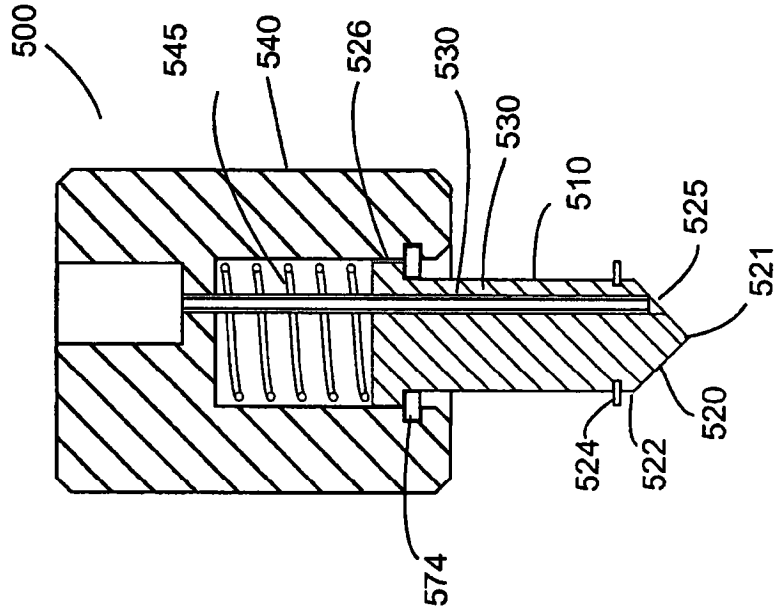
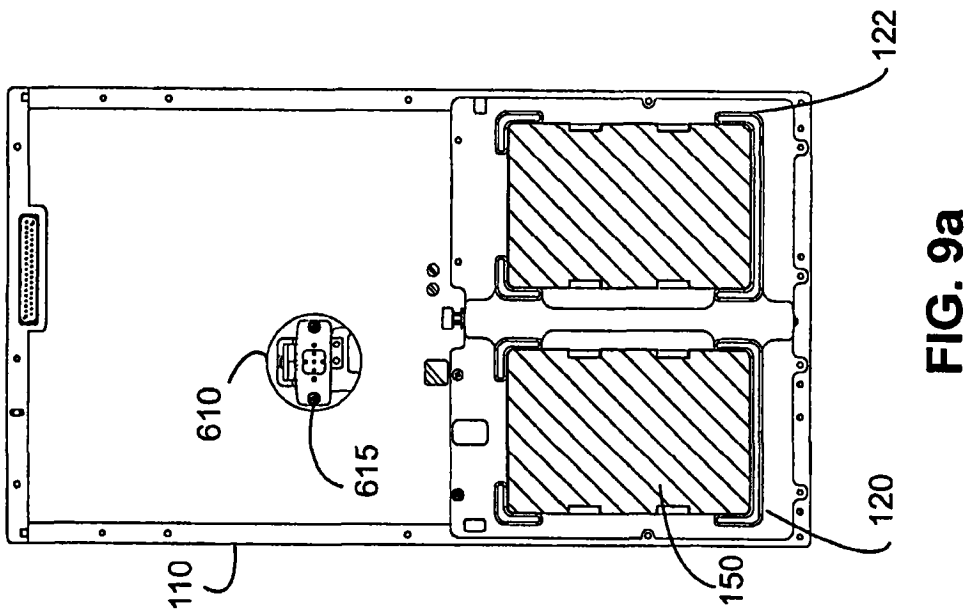
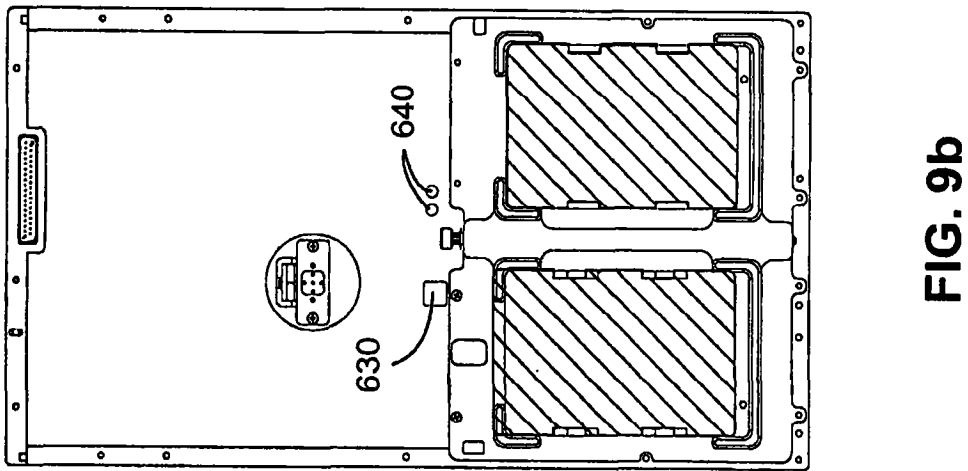
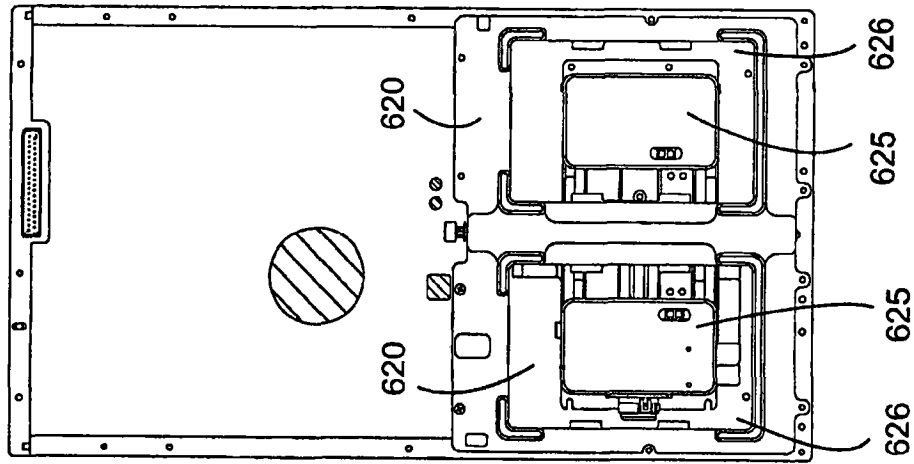


FIG. 8



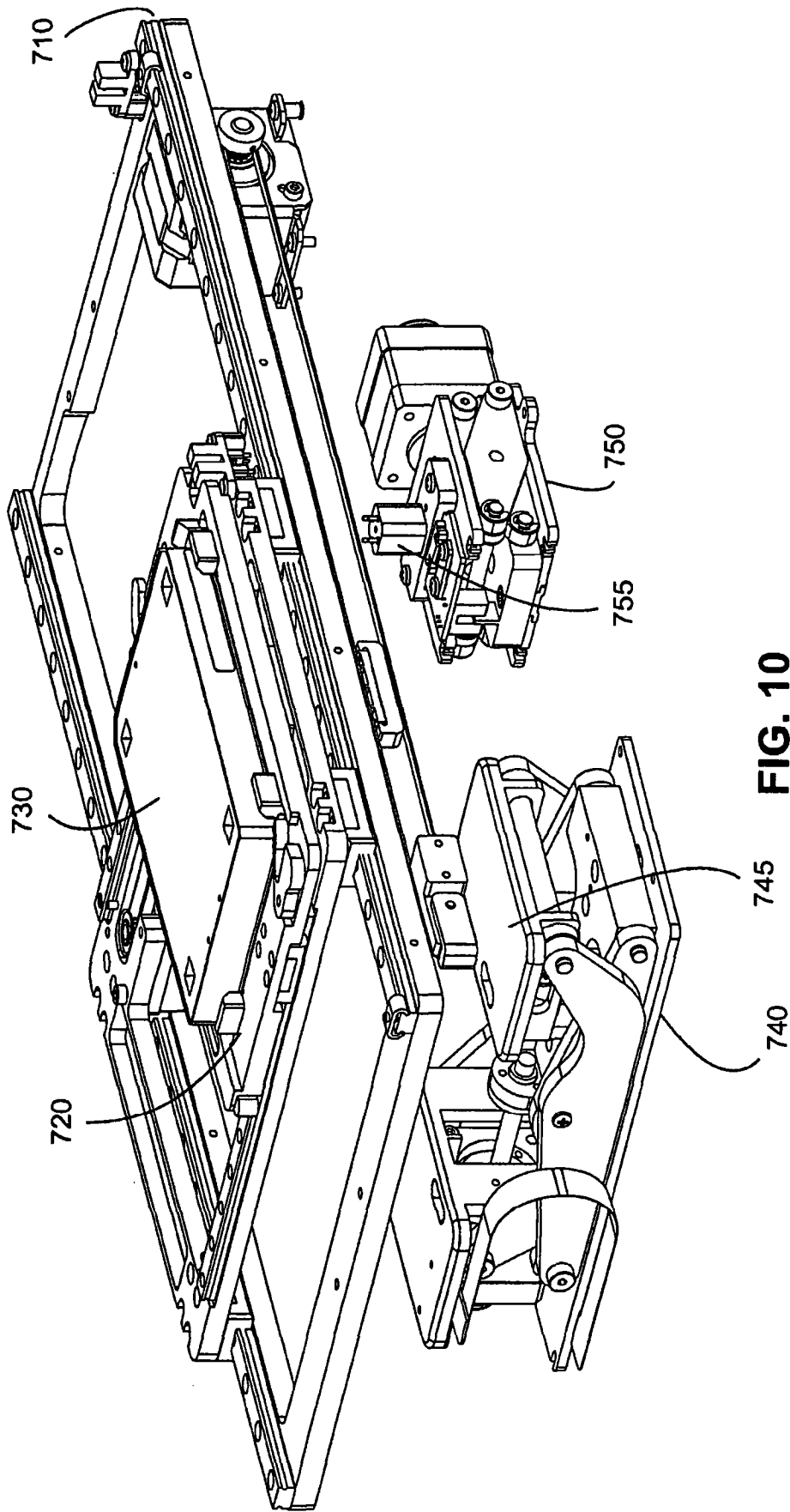


FIG. 10