



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107206291 A

(43)申请公布日 2017.09.26

(21)申请号 201580075955.6

里奥·J·奥斯特鲁兹卡

(22)申请日 2015.12.15

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 胡秋玲 郑霞

62/092,019 2014.12.15 US

62/189,518 2015.07.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2017.08.11

B01D 17/02(2006.01)

E03F 5/14(2006.01)

E02B 15/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/065732 2015.12.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/100290 EN 2016.06.23

(71)申请人 爱卡德姆生命科学有限责任公司

地址 美国密歇根州

(72)发明人 布兰登·H·麦克诺顿

约翰·G·扬格

权利要求书3页 说明书19页 附图20页

(54)发明名称

用于浮力分离的方法和系统

(57)摘要

用于浮力分离样品的靶成分的方法和系统，该方法包括：在处理室处，使具有第一密度的一定体积的基底与样品结合，由此产生靶结合的复合物的群体，所述靶结合的复合物的群体包含与所述一定体积的基底的至少一部分结合的靶成分；在处理室中，基于所述一定体积的基底和施加的力之间的相互作用，从样品物理地分离靶结合的复合物的群体；使靶结合的复合物的群体聚集在处理室的收集区域处；从处理室提取靶结合的复合物的群体；处理来自靶结合的复合物的群体的靶成分，用于另外的分析；以及处理来自靶结合的复合物的群体的靶成分，用于另外的分析。



1. 一种用于浮力分离样品的靶成分的系统,所述系统包括:

●处理室,所述处理室包括:

●封闭端和与所述封闭端相对的可打开端,所述处理室被配置成保持具有所述靶成分的所述样品并且有助于使所述靶成分结合至基底的组以产生漂浮的靶结合的复合物的组;以及

●靶成分提取器,所述靶成分提取器包括:

●截头圆锥形表面,所述截头圆锥形表面用于传送到所述处理室的所述可打开端中,所述截头圆锥形表面限定具有第一宽度的基础区域和与所述基础区域相对的、具有比所述第一宽度窄的第二宽度的集中区域,其中所述截头圆锥形表面限定被配置成将所述漂浮的靶结合的复合物的组集中在所述截头圆锥形表面的所述集中区域处的体积;以及

●提取区,所述提取区具有倒置的截头圆锥形表面,通过通道与所述截头圆锥形表面的集中区域连通,所述通道将所述漂浮的靶结合的复合物的组传送到所述提取区中,用于从所述集中区域去除所述漂浮的靶结合的复合物的组。

2. 如权利要求1所述的系统,其中所述靶成分提取器还包括单独的提取部件,所述单独的提取部件限定与所述倒置的截头圆锥形表面互补的第二倒置的截头圆锥形表面,其中所述第二倒置的截头圆锥形表面被偶联至收集管,所述收集管被配置用于: 1) 传送到所述靶成分提取器的所述通道中,以及2) 在操作期间,接收来自所述集中区域的所述漂浮的靶结合的复合物的组。

3. 如权利要求1所述的系统,其中所述靶成分提取器的外周区域包括一组螺纹,所述一组螺纹被配置成啮合所述处理室的一组互补的螺纹,其中,在第一操作模式中,所述靶成分提取器相对于所述处理室的旋转促使所述靶成分提取器的所述截头圆锥形表面与所述样品的流体连通。

4. 如权利要求1所述的系统,其中所述靶成分提取器被配置成与所述处理室同心地对齐,其中,在第一操作模式中,将所述靶成分提取器向所述处理室中更深处平移促使所述靶成分提取器的所述截头圆锥形表面与所述样品的流体连通。

5. 如权利要求1所述的系统,其中所述靶成分提取器的所述截头圆锥形表面通过阀与所述倒置的截头圆锥形表面分离,其中,在操作期间,所述靶成分提取器向所述处理室中更深处的运动将所述样品的流体与所述漂浮的靶结合的复合物的组一起传送通过所述阀并且传送到由所述倒置的截头圆锥形表面限定的区域中。

6. 如权利要求5所述的系统,其中所述阀是球阀。

7. 如权利要求1所述的系统,其中所述处理室的下部区域包括出口,并且其中所述处理室的所述下部区域与所述处理室的剩余部分是可拆卸的。

8. 如权利要求1所述的系统,其中所述处理室的上部区域包括出口,其中所述处理室的所述上部区域与所述处理室的剩余部分是可拆卸的。

9. 如权利要求1所述的系统,其中所述处理室和所述靶成分提取器的至少一个的壁包括有纹理的表面,所述有纹理的表面被配置成在所述系统的至少一个操作阶段期间增强将所述漂浮的靶结合的复合物的组在所述有纹理的表面处的保留。

10. 一种用于浮力分离样品的靶成分的方法,所述方法包括:

●在处理室处,接收具有第一密度的一定体积的基底和所述样品,由此产生靶结合的

复合物的组,所述靶结合的复合物的组包含与所述一定体积的基底的至少一部分结合的所述靶成分,其中所述样品的主体流体具有大于所述第一密度的第二密度;

●在所述处理室中,基于所述一定体积的基底和施加的力之间的相互作用从所述样品物理地分离所述靶结合的复合物的组,

●将靶成分提取器传送到所述处理室中;

●使所述靶结合的复合物的组集中在所述靶成分提取器的截头圆锥形表面的集中区域处,所述靶成分提取器具有与所述截头圆锥形表面相对的并且通过通道偶联至所述截头圆锥形表面的倒置的截头圆锥形表面:

●升高所述靶成分提取器中的液位,由此从所述截头圆锥形表面递送所述靶结合的复合物的组并且通过所述通道的方式递送到所述倒置的截头圆锥形表面中,

●从所述倒置的截头圆锥形表面递送所述靶结合的复合物的组;以及

●处理来自所述靶结合的复合物的组的所述靶成分。

11. 如权利要求10所述的方法,其中升高所述靶成分提取器中的液位包括将另外的流体体积接收到所述靶成分提取器的所述通道中,由此从所述截头圆锥形表面递送所述靶结合的复合物的组并且通过所述通道的方式递送到所述倒置的截头圆锥形表面中。

12. 如权利要求10所述的方法,其中升高所述靶成分提取器中的液位包括使所述靶成分提取器沿着所述处理室的纵向轴传递到所述处理室中的更深处,由此从所述截头圆锥形表面递送所述靶结合的复合物的组并且通过所述通道的方式递送到所述倒置的截头圆锥形表面中。

13. 如权利要求10所述的方法,其中物理地分离包括:

●将所述处理室转变到第一定向,所述第一定向促进所述靶结合的复合物的组的复合物与复合物邻近度度量的增加,其中在所述第一定向中,所述处理室的短轴与重力的方向对齐,

●将所述处理室的所述第一定向保持在空间中持续一段时间,以及

●将所述处理室从所述第一定向转变至第二定向,所述第二定向驱动所述靶结合的复合物的组朝向所述处理室的收集区域运动,其中在所述第二定向中,所述处理室的长轴与重力的方向对齐。

14. 如权利要求10所述的方法,其中物理地分离包括将高分子量聚合物溶液接收到所述处理室中,这促进所述靶结合的复合物的组的复合物与复合物邻近度度量的增大,由此使所述靶结合的复合物的组在与重力相反的方向上移动的速度增大。

15. 如权利要求10所述的方法,其中物理地分离包括使所述处理室经受围绕从所述处理室移位的轴的旋转;以及使所述靶结合的复合物的组聚集在所述处理室的接近所述轴的区域处,由此促进所述靶结合的复合物的组的复合物与复合物邻近度度量的增大并且使所述靶结合的复合物的组与所述样品的非靶成分分离的速度增大。

16. 如权利要求10所述的方法,其中物理地分离包括使所述处理室经受围绕所述处理室的纵向轴的旋转;以及响应于所述旋转,使所述靶结合的复合物的组沿着所述纵向轴聚集,由此促进所述靶结合的复合物的组的复合物与复合物邻近度度量的增大并且使所述靶结合的复合物的组与所述样品的非靶成分分离的速度增大。

17. 一种用于浮力分离样品的靶成分的方法,所述方法包括:

●在处理室处,使具有第一密度的一定体积的基底与所述样品结合,由此产生靶结合的复合物的组,所述靶结合的复合物的组包含与所述一定体积的基底的至少一部分结合的所述靶成分,其中所述样品的主体流体具有大于所述第一密度的第二密度;

●在所述处理室中,基于所述一定体积的基底和施加的力之间的相互作用从所述样品物理地分离所述靶结合的复合物的组,

●在所述处理室中,使所述靶结合的复合物的组聚集在所述样品的流体和所述处理室之间形成的流体弯月面的区域处;

●将所述样品的流体从所述流体弯月面的远离所述靶结合的复合物的组的所述聚集区域的至少一个区域递送;以及

●处理来自所述靶结合的复合物的组的所述靶成分。

18. 如权利要求17所述的方法,其中使所述靶结合的复合物的组聚集在所述流体弯月面的所述区域处包括使所述靶结合的复合物的组聚集在由所述样品和所述处理室之间的亲水性相互作用产生的凹形弯月面的外周区域处,并且其中递送所述样品的流体包括从所述凹形弯月面的中心区域递送流体。

19. 如权利要求17所述的方法,其中使所述靶结合的复合物的组聚集在所述流体弯月面的所述区域处包括使所述靶结合的复合物的组聚集在由所述样品和所述处理室之间的疏水性相互作用产生的凸形弯月面的中心区域处,并且其中递送所述样品的流体包括从所述凸形弯月面的外周区域递送流体。

20. 如权利要求17所述的方法,其中递送流体包括将流体从被配置在所述处理室的下部区域处的出口排出,由此将所述靶结合的复合物的组保留在所述处理室中。

## 用于浮力分离的方法和系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2014年12月15日提交的美国临时申请序号62/092,019和于2015年7月7日提交的美国临时申请序号62/189,518的权益,这些申请各自通过此引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明总体上涉及生物样品处理领域的分离方法和分离系统。更具体地,本发明涉及用于生物流体样品中的颗粒的浮力分离(buoyant separation)的改进的方法和系统。

[0004] 背景

[0005] 在研究和诊断应用中,能够分离样品的一种或更多种类型的颗粒通常是重要的。因此,以有效且高产量的方式分离靶组分可以对健康护理应用、生物研究、食品工业研究以及医学研究具有显著的影响。供分离和提取的组分可以包括细胞、蛋白、核酸、脂质以及常常在生物流体中发现的其他颗粒,并且在一个实例中,生物样品中的稀有的癌细胞(例如循环肿瘤细胞)的有效分离可以被用于检测和/或诊断处于早期阶段的患者的癌症,在此阶段干预是至关重要的。存在用于从样品分离颗粒的若干常规的设备(setup),实施衍生自以下中的一种或更多种的技术:荧光激活分选(fluorescence activated sorting)、磁性分选(magnetic sorting)、过滤、电泳分离以及其他分离方法。然而,常规的颗粒分离系统通常是低效的,不是高产量的,是劳动密集的,易于用户失误(user-error),并且需要大型系统,必须进行大量的训练和/或构成不可信的分析。从时间、劳动力和成本角度来看,常规的设备操作起来通常还是昂贵的,这可以对使用此类设备执行的分析的完整性产生限制。

[0006] 因此,在生物样品处理领域存在对建立用于浮力分离样品的靶组分的改进的方法和系统的需求。本发明提供这样的改进的方法和系统。

[0007] 附图简述

[0008] 图1A和1B是用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案的流程示意图;

[0009] 图1C描绘用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案的区块的实例;

[0010] 图1D和1E描绘用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案的区块的实例;

[0011] 图2A-2C描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中,样品流体和处理室之间的相互作用的变化的形式;

[0012] 图3描绘在用于浮力分离样品的靶成分的系统和方法的实施方案中,处理室形态配置的变化形式;

[0013] 图4描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中使用的处理室的具体实例;

[0014] 图5描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中使用的处理室的具体实例;

[0015] 图6A-6B描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中,取决于旋转轴的收集区域的变化形式;

- [0016] 图7A-7B描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中,提取的变化形式;
- [0017] 图8描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中,提取的变化形式;
- [0018] 图9A-9B描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法的实施方案中,包括检测窗口的处理室的变化形式;
- [0019] 图10描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法中,用于基底改性的方法的变化形式;
- [0020] 图11描绘用于浮力分离样品的靶成分的系统的第一实施方案;
- [0021] 图12A和12B描绘在用于浮力分离样品的靶成分的方法中使用的处理室的实例;
- [0022] 图13描绘用于浮力分离样品的靶成分的处理室的实例;
- [0023] 图14描绘用于浮力分离样品的靶成分的第二实施方案;
- [0024] 图15A-15D描绘用于浮力分离样品的靶成分的系统的第一实施方案的第一变化形式;
- [0025] 图15E描绘与用于浮力分离样品的靶成分的系统的第一实施方案的第一变化形式相关的实例;
- [0026] 图16A-16E描绘用于浮力分离样品的靶成分的第二实施方案的第二变化形式;
- [0027] 图17A-17C描绘用于浮力分离样品的靶成分的系统的第一实施方案的第三变化形式;
- [0028] 图18A-18B描绘用于浮力分离样品的靶成分的系统的第一可选择的实施方案;以及
- [0029] 图19A-19B描绘用于浮力分离样品的靶成分的第二可选择的实施方案。

### 具体实施方式

[0030] 本发明的优选的实施方案和实施例的以下描述不意图将本发明限于这些优选的实施方案和实施例,而是使本领域任何技术人员能够制造和使用本发明。

#### [0031] 1. 方法

[0032] 如在图1A和1B中示出的,用于浮力分离样品的靶成分的方法100的实施方案包括:S110,在处理室处,使具有第一密度的一定体积的基底与样品结合,由此产生靶结合的复合物的群体,所述靶结合的复合物的群体包含与所述一定体积的基底的至少一部分结合的靶成分;S120,在处理室中,基于所述一定体积的基底和施加的力之间的相互作用,从样品物理地分离靶结合的复合物的群体;S130,使靶结合的复合物的群体聚集在处理室的收集区域处;S140,从处理室提取靶结合的复合物的群体;以及S150,处理来自靶结合的复合物的群体的靶成分用于另外的分析。

[0033] 方法100起提供用于以来自研究人员或临床人员的很少量的努力从样品有效分离靶成分的处理的作用。方法100还起有助于分离的和收集的靶成分的下游分析(例如,基于聚合酶链式反应的测定、侧流测定、基于培养物的测定等)的作用,用于研究应用、临床应用和/或食品工业应用。优选地,方法100可以被应用于大样品体积(例如35mL的样品体积、超过5mL的样品体积等),以从大样品体积提取一种或更多种靶组分。然而,方法100可以另外地或可选择地被应用于任何其他合适大小的样品体积(例如小于或等于5mL的样品体积)。方法100优选地利用被动施加的力(例如重力)和/或主动施加的力(例如离心力),以基于结合的靶成分和主体样品(bulk sample)之间的密度差异从主体样品分离靶成分;然而,方法

100可以另外地或可选择地使用任何其他物理参数和相关的分离机制来增强靶成分从生物样品的分离。例如,在一个变化形式中,通过将靶成分偶联至具有漂浮性和磁性双功能性的颗粒,可以用磁性操纵漂浮的颗粒来增强浮力分离。在从样品分离靶成分时,可以根据方法100进行靶成分的提取。另外地或可选择地,样品的非靶成分可以标记有磁性基底并且被拉到或排斥到处理室的期望的区域(例如,处理室的壁),而已经标记有漂浮的基底的靶成分与样品体积分离。然而,除了描述的分选方法之外或替代描述的分选方法,可以实施分选处理的任何其他合适的模式。

[0034] 此外,方法100可以被用于基于将靶成分的每个组选择性地偶联至可以基于特征(例如物理特征、化学特征等)被单独地分离的相关的基底体积,同时地或依序地从主体样品分离靶成分的每个组。在变化形式中,方法100可以被用于通过使用有助于将靶成分集中至收集位置(例如与重力或离心力最相对的极端)的漂浮的颗粒从生物样品分离靶细胞和/或靶分析物成分。优选地,使用下文第2节中描述的系统200的元件至少部分地实施方法100;然而,方法100可以另外地或可选择地使用任何其他合适的系统来实施。

[0035] 在具体实例中,方法100可以被用于提供在30分钟内从1升的主体样品体积浮力激活分离(buoyancy-activated separation)和/或提取样品的靶组分。在第二个具体实例中,方法100可以被用于提供在15分钟内从50mL的主体样品体积浮力激活分离和/或提取样品的靶组分。然而,方法100的变化形式可以可选择地被调节以使能够根据任何其他合适的时间线分离。1.1方法一用漂浮的基底标记

[0036] 区块S110陈述:在处理室处,使具有第一密度的一定体积的基底与样品结合,由此产生靶结合的复合物的群体,所述靶结合的复合物的群体包含与所述一定体积的基底的至少一部分结合的靶成分。区块S110起提供靶成分和所述一定体积的基底之间的相互作用的作用,由此能够在方法100的随后的区块中选择性操纵靶组分。区块S110优选地使用在下文第2节中描述的处理室的实施方案、变化形式和/或实例来实施;然而,区块S110可以另外地或可选择地使用用于使样品与一定体积的处理材料结合的任何其他合适的处理室来实施。此外,区块S110的变化形式可以包括接收具有靶结合的复合物的群体的样品体积,其中结合和/或复合(complexification)在单独的处理室中进行。

[0037] 在区块S110中,结合优选地包括使靶成分与处理室中的溶液中的一定体积的基底混合,以提供靶成分和用于偶联的一定体积的基底之间的充分的相互作用。在具体实例中,当基底与靶的比率大于0.3时,区块S110的颗粒与所述一定体积的基底的结合被优化;然而,任何其他合适的基底-靶比率可以被用于该具体实例的变化形式中。在变化形式中,混合可以包括以下中的一种或更多种:围绕处理室的一个或更多个轴的旋转混合;涡旋混合;通过搅动处理室的混合;通过摇晃(rocking)处理室的混合;在有挡板的容器中的混合;使用吸入和再递送包含靶成分和一定体积的基底的溶液的混合(例如,通过移液管的方式);叶轮混合(例如,用在处理室中配置的叶片、用在处理室中配置的搅拌棒);声混合;上文描述的混合类型的任何组合和任何其他合适的混合机制。

[0038] 优选地,在区块S110中使一定体积的基底与样品结合以提供充分的结合和驻留时间的方式进行,以实现靶成分到该一定体积的基底(例如以期望的结合效率)的充分复合(即形成复合物)。此外,在区块S110中的结合优选地以防止对于该一定体积的基底的基底和/或靶成分的要害(element)的损害(例如由于剪切力、由于其他的力)或破坏的方式进

行。另外,在区块S110中的结合可以以防止样品体积起泡的方式进行,样品体积起泡可以在根据基于浮力的手段的方法的随后区块中阻止靶成分从样品分离。例如,在区块S110中的结合可以用特征速度(例如,线速度、角速度)和/或低于处理室的加速度的期望水平进行,以防止使样品起泡。然而,在区块S110中的结合可以另外地或可选择地以有助于使样品组分(例如,非靶样品组分、其中裂解释放用于结合至所述一定体积的基底的靶成分的靶样品组分)裂解的方式进行。例如,混合以裂解未靶向的样品组分可以有助于未靶向的样品组分与样品的靶成分的随后分离。另外地或可选择地,裂解样品的部分可以有助于将靶成分释放到溶液中以用于结合至所述一定体积的基底。然而,在区块S110中的结合可以可选择地以任何其他合适的方式进行。

[0039] 在区块S110中,所述一定体积的基底的基底优选地包括颗粒基底(例如珠、球体),其特征是小于样品的流体的密度(即,第二密度)的第一密度。这样,所述一定体积的基底的基底优选地被配置成漂浮在样品中以有助于在方法100的随后区块中的分离。然而,所述一定体积的基底的基底可以可选择地配置有相对于样品的流体和/或未靶向的成分的密度的任何其他合适的密度,以有助于分离。在一个变化形式中,所述一定体积的基底包括具有小于样品的流体的密度的密度的二氧化硅珠,其中所述二氧化硅珠用被配置成与样品的靶成分(例如细胞、分析物)的相关部分选择性地偶联的部分(例如用于生物素结合的链霉亲和素、用于形成抗体-抗原复合物的抗体、另一部分等)来处理。在其他变化形式中,所述一定体积的基底可以另外地或可选择地包括基底,所述基底包括以下中的任一种或更多种:塑料珠(例如聚丙烯珠、聚乙烯珠等)、玻璃珠、脂质珠(例如稳定的基于脂质体的珠)、中空珠、实心珠以及任何其他合适类型的颗粒。此外,用于结合至靶成分的部分可以另外地或可选择地包括以下中的任一种或更多种:基于电荷的部分、核酸靶向部分、基于蛋白质的部分(例如细胞粘附分子、生长因子)以及任何其他合适的部分。在实例中,所述一定体积的基底的颗粒在靶向分析物中具有从10nm至100nm的直径,或在靶向细胞中具有1 $\mu$ m至30 $\mu$ m的直径;然而,颗粒可以具有被配置成有助于与靶成分的要有效结合的任何其他合适的尺寸。此外,虽然在区块S110中使用的基底优选地是颗粒基底,但是区块S110可以另外地或可选择地包括使用平面的或非平面的基底(例如板、表面)或具有有助于从样品分离靶成分的任何其他合适的形态的基底。

[0040] 在区块S110中使用的所述一定体积的基底的基底的行为可以根据表达式[1]来控制,其中 $F_{浮力}$ 是在溶液中的浮力, $\rho$ 是基底的密度, $g$ 是重力常数,并且 $V$ 是被基底占据的体积:

$$[0041] \quad F_{浮力} = (\rho - 1) gV \quad [1]$$

[0042] 此外,在溶液中的对基底的拖曳力(drag force)可以根据表达式[2]来表达,其中 $F_{拖曳}$ 是拖曳力, $r$ 是基底的半径,并且 $v$ 是溶液中基底的速度:

$$[0043] \quad F_{拖曳} = 3\pi r v \quad [2]$$

[0044] 然而,所述一定体积的基底的基底可以可选择地由与浮力或由基底的环境应用的任何其他合适的力相关的任何其他合适的力表达式来控制。

[0045] 在用于多重分离和/或处理样品的靶成分的组的变化形式中,在区块S110中使用的一定体积的基底可以另外地或可选择地被配置成选择性地结合至样品的靶成分的组的一种。在一个变化形式中,所述一定体积的基底可以包括基底的第一子集,所述基底的第一子集具有第一密度并且用被配置成靶向第一靶成分的第一部分来处理;基底的第二子集,

所述基底的第二子集具有第二密度并且用被配置成靶向第二靶成分的第二部分来处理；以及任何其他合适数目的基底的子集，所述任何其他合适数目的基底的子集具有可区别的密度并且用于靶向任何其他合适的数目的样品的靶成分的特定的部分来处理。在一个这样的实例中，所述一定体积的基底可以包括基底的第一子集，所述基底的第一子集具有第一密度并且用于靶向CD133+表达细胞的部分来处理；基底的第二子集，所述基底的第二子集具有第二密度（不同于第一密度）并且用于靶向CD15+表达细胞的部分来处理；以及基底的第三子集，所述基底的第三子集具有第三密度（不同于第一密度和第二密度）并用于靶向CD133+和CD15+表达细胞的部分来处理。因此，在该实例中，基底的组的特定的子集可以有助于选择性分离表达不同生物标志物的细胞，用于进一步分析。然而，所述一定体积的基底的可选择的变化形式可以包括基底的子集，所述基底的子集具有任何其他特征（例如物理特征、化学特征等）并且被配置成结合至样品的不同靶成分，以便有助于从样品选择性分离不同的靶成分。此外，在一些变化形式中，所述一定体积的基底的至少一个子集可以被配置成结合至并且有助于分离样品的未靶向（例如，废物、碎片等）部分。

[0046] 如上文所指示的，区块S110可以用用于从样品提取靶成分的可选择的分离模式来支持和/或补充。例如，在一个变化形式中，可以通过在区块S110中将样品的靶成分偶联至漂浮的颗粒和磁性响应颗粒以磁性操纵漂浮的颗粒来增强浮力分离。然后，在方法100的随后的区块中的分离可以用磁性操纵靶成分（例如将靶成分吸引或排斥至处理室的区域）、去除样品的非靶组分以及然后从样品提取靶成分（例如由于在去除应用的磁场时，从样品浮力分离靶成分）来实现。另外地或可选择地，在另一个变化形式中，在区块S110中，样品的非靶成分可以标记有磁性基底并且被拉到或排斥到处理室的期望的区域（例如处理室的壁），而已经标记有漂浮的基底的靶成分与样品体积分离。然而，除了上文描述的方法之外或替代上文描述的方法，在具有可用于分离的结合部分的样品的靶成分和非靶成分之间的任何其他合适的复合模式还可以被实施。

[0047] 在区块S110中，结合可以通过提供环境条件和/或另外的处理试剂来支持和/或补充，以支持随后的处理步骤和/或靶成分的分析。在一个变化形式中，混合可以用调节处理室内的温度来补充（例如，以有助于靶成分的裂解或靶成分与所述一定体积的基底的结合、以使样品热循环等）。另外地或可选择地，混合可以包括在处理室中提供裂解试剂（例如，裂解溶液、珠打溶液（bead beating solution）等）连同样品和所述一定体积的基底，以有助于使不期望的样品成分裂解和/或使样品的部分裂解以释放用于结合至所述一定体积的基底的靶成分。另外地或可选择地，混合可以包括提供被配置成固定样品的部分的固定试剂（例如交联试剂）。另外地或可选择地，混合可以包括在处理室中提供pH调节试剂和/或被配置成在处理室中提供期望的环境的任何其他合适的试剂。

[0048] 1.2方法—洗涤和分离

[0049] 区块S120陈述：在处理室中，基于在所述一定体积的基底和施加的力之间的相互作用，从样品物理地分离靶结合的复合物的群体。类似于区块S110，区块S120优选地在下文第2节中描述的处理室的实施方案、变化形式或实施例中进行；然而，区块S120可以另外地或可选择地使用任何其他合适的处理室进行。此外，虽然区块S110和S120优选地在相同的处理室中实施，但是区块S110和S120可以可选择地使用单独的处理室实施。区块S120起使能够区分靶结合的复合物的群体与样品的其他部分的作用。在区块S120中，物理分离可以

包括在处理室中促进被动浮力分离,由此由于重力对具有不同于样品的其他未靶向的成分的密度的第一密度的所述一定体积的基底的作用,靶结合的复合物的群体经历浮力。因此,重力可以允许靶结合的复合物的群体在重力的相反的方向上移动,用于在区块S130中收集。

[0050] 另外地或可选择地,在区块S120中,物理分离可以包括在处理室中促进主动浮力分离,由此由于围绕处理室的旋转的轴的离心力的作用(例如,如通过与处理室相互作用的离心机施加的),靶结合的复合物的群体经历浮力。实施主动浮力分离还可以相对单独的被动浮力分离增加分离效果。在一个这样的变化形式中,如在图6B中示出的,区块S120可以包括提供围绕处理室的纵向轴的轴向离心,其中轴向离心使靶结合的复合物的群体经受浮力并且允许靶结合的复合物在施加的离心力的相反的方向上(例如朝向处理室的纵向轴)移动。在此变化形式中,处理室的矩形盒几何形状可以有助于在处理室内的流体和处理室自身之间保持基本上相同的旋转速率;然而,可以使用任何其他合适的处理室的形态,如下文第2节中更详细地描述的。在另一个变化形式中,区块S120可以包括提供围绕另一个轴的离心(例如以任何合适的定向从处理室移位(displaced)的轴),其中离心使靶结合的复合物的群体经受浮力并且允许靶结合的复合物的群体在施加的离心力的相反的方向上(例如朝向处理室的极端)移动。

[0051] 另外地或可选择地,在区块S120中,物理分离可以包括通过将变化的密度和/或混溶性的一种或更多种流体引入到处理室中,实现化合物密度梯度。引入一种或更多种流体通过产生水溶性聚蔗糖样梯度(Ficoll-like gradient)来促进样品的组分(即靶结合的复合物的群体、未靶向的成分、基底等)的密度驱动的分选。在一个实例中,引入具有介于(intermediate)未靶向成分的密度和靶结合的复合物的群体的密度中间的密度的流体可以增强未靶向的成分和复合物之间的分离,其中流体在要素之间形成屏障层。

[0052] 另外地或可选择地,在区块S120中,物理分离可以包括调节处理室中的压力,这可以被用于促进混合和/或增强分离。在一个操作中,调节压力可以使所述一定体积的基底的基底的密度改变以更接近地匹配样品的流体的密度,由此促进更完全的混合。在另一个操作中,调节压力可以使所述一定体积的基底的基底的密度改变,远离流体或样品的非靶向成分的密度,由此增强靶结合的复合物的群体的分离。然而,区块S120中的分离可以使用任何其他合适的另外的或可选择的机制来实现。

[0053] 关于区块S120中的分离,方法100的实施方案可以另外地或可选择地包括区块S122,如在图1B中示出的,区块S122陈述:在处理室中,洗涤靶结合的复合物的群体。在方法100的随后的区块中从处理室提取靶结合的复合物的群体之前,区块S122起有助于在处理室内纯化和/或富集靶结合的复合物的群体的作用。这样,区块S1222可以有助于除去样品的非靶向成分,促进在从样品提取靶成分中较高等效率。

[0054] 优选地,如在图1B和1C中示出的,区块S122包括用施加的力将靶结合的复合物的群体带到处理室的期望的区域;调整处理室的定向,由此促进靶结合的复合物的群体粘附至处理室的壁;从处理室去除样品的非靶部分;以及用具有充分高的密度的流体的悬浮液体积重悬处理室内的靶结合的复合物的群体。在方法100的随后区块中提取靶结合的复合物的群体之前,区块S122中的洗涤可以进行任何合适的次数。

[0055] 在区块S122中,用施加的力将靶结合的复合物的群体带至处理室的期望的区域可

以包括允许靶结合的复合物的群体在处理室中经历被动浮力分离,由此由于重力对具有不同于样品的其他非靶向成分的密度的第一密度的所述一定体积的基底的作用,靶结合的复合物的群体经历浮力。因此,在区块S122的洗涤操作的支持下,重力可以允许靶结合的复合物的群体在与重力相反的方向上移动。另外地或可选择地,在区块S122中,物理分离可以包括在处理室中促进主动浮力分离,由此由于围绕处理室的旋转的轴的离心力的作用(例如,如通过与处理室相互作用的离心机施加的),靶结合的复合物的群体经历浮力。另外地或可选择地,物理分离可以以任何其他合适的方式来实施。

[0056] 在一个这样的实例中,如在图1C中示出的,靶结合的复合物的群体的物理分离可以通过对样品脉冲(例如,通过对处理室脉冲)来增强,以有助于在处理室的区域(例如,远离应用的重力的液体界面的极端)处分离靶结合的复合物的群体。在此实例中,样品可以被机械地和/或声学地脉冲。此外,在该实例中,脉冲进行持续短持续时间(例如,低于5秒);然而,该实例的变化形式可以包括对样品脉冲持续任何其他合适的持续时间。

[0057] 在区块S122中,调整处理室的定向起允许靶结合的复合物的群体粘附至处理室的壁的作用。更详细地,使处理室倾斜可以允许靶结合的复合物的群体在处理室中形成的流体弯月面(fluid meniscus)的反依赖边缘(anti-dependent rim)(例如,在图1C中示出的定向的流体弯月面的上边缘)处聚集,这之后可以进行从处理室除去样品的非靶部分(例如通过用移液器吸取等)。因此,在温和的吸入下,样品的非靶组分以及样品流体的主体可以从处理室去除,而基本上纯化的一定体积的靶结合的复合物的群体被保留在处理室的壁处。最后,靶结合的复合物的群体可以从处理室的壁洗去并且重悬于一定体积的流体中,其中流体的体积类似于、大于或大体上小于在样品中的流体的原始体积。

[0058] 另外地或可选择地,为了在区块S122的洗涤处理期间增强靶结合的复合物的群体在处理室处的保留,邻近收集区域的处理室的内表面可以被图案化(例如变粗糙、通过蚀刻产生纹理、通过模制产生纹理等)以增强靶结合的复合物的群体在处理室的期望的区域处的保留,如在下文第2节中描述的。另外地或可选择地,靶结合的复合物在处理室的区域处的保留可以通过利用处理室的凹陷区域或其他区域来增强,所述凹陷区域或其他区域限定被配置成在洗涤期间保留靶结合的复合物的群体的处理室的单独的内部体积。另外地或可选择地,区块S122中的洗涤可以通过在洗涤溶液中包含高分子量聚合物来增强,由此促进产生胶体力(colloidal force)以可逆地增强靶结合的复合物的群体在处理室的流体弯月面中的聚集。

[0059] 区块S122可以手动进行(例如由技术人员或其他实体)或可以可选择地以自动化方式进行(例如用用于调整处理室的定向的自动化系统和用用于吸入样品的非靶组分/洗涤样品的靶组分的流体操作系统)。然而,区块S122可以以任何其他合适的方式进行。

[0060] 1.3方法—在收集区域处的聚集

[0061] 区块S130陈述:使靶结合的复合物的群体聚集在处理室的收集区域处,这起使靶结合的复合物的群体聚集至处理室的至少一个期望的区域的作用,以有助于以有效的方式从样品提取靶成分。样品的流体和处理室之间的相互作用(例如疏水性相互作用、亲水性相互作用、中性相互作用)和/或分离方法(例如被动浮力分离、主动浮力分离、化合物密度梯度等)可以影响靶结合的复合物的群体残留在处理室的收集区域的位置。

[0062] 在一些变化形式中,在区块S120中实施被动浮力分离可以提供一个或更多个收集

区域外形,取决于处理室与样品的流体的相互作用。如在图2A中示出的,在包括样品的流体和处理室之间的亲水性相互作用的区块S120的变化形式中,在流体表面处形成的凹形弯月面可以在流体表面的周长处提供收集区域(例如,圆柱形处理室的圆形环状收集区域、矩形棱柱形处理室的矩形环状收集区域等),其中在弯月面的中心清除(clearing)靶结合的复合物的群体或另外较低密度的靶结合的复合物的群体可以被用于提取主体样品流体并且将靶结合的复合物的群体留在处理室中。如在图2B中示出的,在包括样品的流体和处理室之间的疏水性相互作用的区块S120的变化形式中,在流体表面处形成的凸形弯月面可以在流体表面的最上部分处(例如,流体表面的极端)提供收集区域,其中弯月面的外周“清除”区域可以被用于提取主体样品流体并且将靶结合的复合物的群体留在处理室中。有助于与样品体积有关的凹形或凸形流体弯月面的处理室的实例可以包括以下中的一种或更多种:微孔板、微制造阵列(microfabricated array)、任何其他合适的孔板、任何其他合适的制造阵列以及任何其他合适的处理室。如在图2C中示出的,在包括样品的流体和处理室之间的中性(例如,非疏水性、非亲水性)相互作用的区块S120的变化形式中,在流体表面处形成的基本上平面的表面可以在流体表面处提供收集区域。

[0063] 在上文变化形式的任一个中,收集区域的形态和/或集中可以通过提供影响收集区域的形态的处理室形态来增强。例如,在图3中示出的实例中,相比于沿着处理室的纵向轴具有大体上恒定的或逐渐变宽的横截面(即,在下部至上部的方向上)的处理室,具有被定向在处理室的上部的顶点的圆锥形处理室形态(例如,线性圆锥形、曲面的圆锥形等)可以将收集区域集中成较小的区域。在一个实例中,如在图4中示出的,具有被定向在处理室的上部处的顶点的截头圆锥形处理室可以使收集区域集中并且在截头圆锥形处理室的顶点处的开口可以增强分离并且有助于在开口处收集靶结合的复合物的群体。此外,在该实例中,用样品过度填充截头圆锥形处理室可以在开口处提供凸形流体表面,这将靶结合的复合物的群体有效地集中至单个位置,用于区块S140中的提取。然而,处理室的任何其他合适的形态,其另一个实例在图5中示出,可以被用于在处理室中产生任何形状的区域和/或任何数目的收集区域。此外,处理室的内表面特征可以增强区块S130中的收集。例如,在沿着处理室的内表面的给定位置处(例如高度)具有一个或多个凹陷区域(例如刻痕线)的处理室可以有助于在凹陷区域内收集靶结合的复合物的群体,用于在区块S140中稍后提取。在此实例中,凹陷区域可以有助于在处理室中重复分离和洗涤靶结合的复合物的群体。

[0064] 在具体实例中,使靶结合的复合物的群体聚集可以包括基于被动浮力分离使靶结合的复合物的群体聚集在处理室的上部处(例如在处理室中的样品体积的液体-空气界面处)。然而,该实例的变化形式可以包括用于聚集的任何其他合适的区域。

[0065] 在实施主动浮力分离处理的区块S120的变化形式中,处理室围绕其旋转的轴或点决定在区块S130中的收集区域的位置。特别地,靶结合的复合物的群体和/或所述一定体积的基底的基底将在与离心力或重力相反的方向上迁移。在其中处理室围绕径向轴旋转的一个变化形式中,如在图6A中示出的,样品中的较低密度的颗粒(例如,靶结合的复合物的群体的颗粒、所述一定体积的基底的基底)朝向径向轴运动,而较大密度的颗粒远离径向轴运动。这样,此变化形式的收集区域被定位于在处理室围绕径向轴的旋转期间最接近径向轴的处理室的部分处。在其中处理室围绕处理室的纵向轴旋转的另一个变化形式中,如在图

6B中示出的,样品中的较低密度的颗粒(例如,靶结合的复合物的群体的颗粒、所述一定体积的基底的基底)朝向纵向轴运动,而较大密度的颗粒远离纵向轴运动。这样,此变化形式的收集区域被定位于在处理室围绕径向轴的旋转期间最接近纵向轴的处理室的部分处。此外,在其中旋转围绕处理室的纵向轴发生的变化形式中,由于在多个低密度颗粒之间的增加的邻近度造成的增强的浮力效果,较低密度颗粒漂浮的速率可以增大。

[0066] 更详细地,并且关于被动或主动浮力分离,区块S130可以包括通过促进在靶结合的复合物的群体的复合物之间的邻近度的降低,增加聚集发生的速度。这样,方法100可以包括区块S135,如在图1B中示出的,区块S135陈述:将处理室转变成促进靶结合的复合物的组的复合物与复合物邻近度度量的增大的第一定向。区块S135可以起增加有效半径 $r_{\text{有效}}$ 的作用,并且因此关于上文表达式[1]起增加有效体积 $V_{\text{有效}}$ 的作用,由此增加在靶结合的复合物的群体的聚集物上的有效浮力。如在图1D示出的,随着聚集物中的漂浮的颗粒的数目增加,净浮力并且因此聚集物的终端速度增加,由此提高聚集发生的速度。

[0067] 在如在图1E中示出的一个变化形式中,区块S135可以包括实施具有高的长宽比(aspect ratio)的处理室,其中处理室被转变成促进靶结合的复合物的组的复合物与复合物邻近度度量的增加的第一定向(例如,处理室被转变到其侧面上)。在此变化形式中,第一定向可以与其中处理室的短轴基本上与重力方向对齐的定向相关。因此,保持此定向持续一段时间允许漂浮的颗粒在形成聚集物中运动通过最短可能的距离。然后,区块S135可以包括将处理室从第一定向转变成第二定向,第二定向驱动靶结合的复合物的组朝向处理室的收集区域运动。第二定向可以与其中处理室的长轴大体上与重力方向对齐的定向相关。由于漂浮的颗粒中的流体动力学拖曳和以及形成具有大得多的有效体积的瞬时颗粒聚集物的组合,此定向因此允许形成的聚集物以比单独的漂浮的颗粒更迅速的方式朝向处理室的收集区域聚集。

[0068] 在其他变化形式中,区块S135可以另外地或可选择地包括基于以下中的一种或更多种主动形成靶结合的复合物的群体的子集的聚集物:处理室围绕任何合适的轴的离心;将多个漂浮的基底颗粒结合至样品的靶成分的每个单元;使用以可逆的方式促进靶结合的复合物的群体的聚集的高分子量聚合物溶液;以及促进聚集的任何其他合适的手段。关于将多个漂浮的基底颗粒结合至样品的靶成分的每个单元,结合可以被调节以使得聚集物在处理室中的上升仅在期望数目的漂浮的组分(例如,2个或更多个漂浮的基底)被偶联至靶时发生。然而,区块S135的变化形式可以另外地或可选择地以任何其他合适的方式实施。此外,在上文的分离的变化形式的任一个中,分离可以被用于指示靶成分的存在(例如,使用靶成分的天然着色、使用染色剂等),由此可以另外地或可选择地实施此基于一组分离的完成,监测结合处理的完成。

[0069] 1.4方法—提取

[0070] 区块S140陈述:从处理室提取靶结合的复合物的群体,这一起从样品的其他部分去除靶结合的复合物的群体或从靶结合的复合物的群体去除样品的部分的作用,由此产生包含靶结合的复合物的群体的富集体积。区块S140优选地包括将靶成分提取器传送到处理室中,使靶结合的复合物的群体集中在靶成分提取器的区域处,并且递送来自靶成分提取器的靶结合的复合物的群体,用于下游处理。

[0071] 在一个变化形式中,如下文第2节中更详细地描述的,靶成分提取器包括相对的

截头圆锥形表面,所述相对的截头圆锥形表面被配置成有助于从处理室集中和提取靶结合的复合物的群体。在此变化形式的一个实例中,靶成分提取器可以包括与处理室(例如,50mL管)的螺纹互补的有螺纹的区域,使得传送靶成分提取器包括使靶成分提取器相对于处理室旋转以便啮合其互补的螺纹。在此变化形式的另一实例中,靶成分提取器可以省去螺纹,将靶成分提取器传送到处理室中可以包括将靶成分提取器同中心地平移到处理室的开口中。然而,将靶成分提取器传送到处理室中可以以任何其他合适的方式来实施。

[0072] 关于上文描述的变化形式,将靶结合的复合物的群体集中在靶成分提取器的区域处可以包括将靶结合的复合物的组集中在靶成分提取器的截头圆锥形表面的区域处,其中靶成分提取器具有与截头圆锥形表面相对的且通过通道被偶联至截头圆锥形表面的倒置的截头圆锥形表面。然后,为了有助于递送来自靶成分提取器的靶结合的复合物的群体,可以调节倒置的截头圆锥形表面内的液位,以将靶结合的复合物的群体带到用于提取的倒置的截头圆锥形表面中。在一个实例中,在将另外的流体体积接收到连接两个截头圆锥形表面的靶成分提取器的通道中时,可以调节液位,由此递送来自截头圆锥形表面的靶结合的复合物的群体并且通过通道的方式递送到倒置的截头圆锥形表面中。在另一个实例中,通过将靶成分提取器平移到处理室的更深处可以调节液位,由此递送来自截头圆锥形表面的靶结合的复合物的群体并且通过通道的方式递送到倒置的截头圆锥形表面中。在其中处理室是可变形的(例如,可挤压的)另一个实例中,在处理室变形(例如,挤压处理室)时,可以调节液位,由此递送来自截头圆锥形表面的靶结合的复合物的群体并且通过通道的方式递送到倒置的截头圆锥形表面中。然而,调节液位可以另外地或可选择地以任何其他合适的方式实施。

[0073] 最后,在区块S140中,递送来自靶成分提取器的靶结合的复合物的群体用于下游处理可以包括将靶结合的复合物的群体递送到用于从靶成分提取器提取靶结合的复合物的群体的移液器中。另外地或可选择地,在包括单独的提取部件的靶成分提取器(所述单独的提取部件具有与倒置的截头圆锥形表面相对的第二倒置的截头圆锥形表面)的变化形式中,如在图15A中示出的,递送靶结合的复合物的群体可以包括将靶结合的复合物的群体递送到单独的提取部件的第二倒置的截头圆锥形表面中(例如,不使用移液管)。然而,靶结合的复合物的群体的提取的变化形式可以以任何其他合适的方式来实施。

#### [0074] 1.4.1提取—另外的实例

[0075] 在使用靶成分提取器去除流体(例如,包含靶结合的复合物的群体的流体、不包括靶结合的复合物的群体的流体)时,去除可以包括主动流体去除(例如,通过用移液管吸取、通过毛细管作用等)。另外地或可选择地,流体去除可以包括表面接触法,由此提取元件(例如,下文描述的靶成分提取器)与样品的流体进行表面接触以提供提取。在提取中,流体转移可以通过以下发生:1)当提取元件(例如,提取容器、提取膜)与包含靶结合的复合物的群体的收集区域进行接触时的润湿/毛细作用力,和/或2)使漂浮的元件(例如,靶结合的复合物的群体、所述一定体积的基底的基底)在提取元件内进一步上升。提取元件可以包括以下中的一种或更多种:具有或不具有图案化的表面的固体基底(例如,具有特氟龙图案的玻璃基底以限定主动提取区域);毛细结构(例如,具有管状几何结构的元件);环形元件(例如,环、圆形环形元件、矩形环形元件等);以及被配置成促进流体转移的任何其他合适的元件。

[0076] 这样,在使用环形提取元件(例如环)的区块S140的一个实例中,提取靶结合的复

合物的群体可以包括促使环形提取元件与邻近收集区域的样品的流体表面接触,如在图7A中示出的,这引起围绕靶结合的复合物的群体的流体和环形提取元件之间的相互作用。在环形提取元件和流体表面之间已经进行接触之后,由于由环形提取元件造成的表面张力,升高环形提取元件(例如从下部至上部的方向上)可以允许靶结合的复合物的群体上升并且与样品的其他部分进一步分离,如在图7B中示出的。

[0077] 在使用芯吸提取元件(wicking extraction element)(例如,可渗透基底)的区块S140的另一个实例中,提取靶结合的复合物的群体可以包括促使纤维素的或合成纤维的芯吸提取元件(例如,棉签、织物等)与邻近收集区域的样品的流体表面接触。这样,芯吸提取元件可以有助于在芯吸提取元件的渗透期间使具有靶结合的复合物的群体的流体从样品被动流入。在相关的实例中,基于条带的终点测定(strip-based end point assay)(例如,侧流免疫测定)的“加载区域”可以用作芯吸提取元件,用于同时提取靶结合的复合物的群体和制备靶结合的复合物的群体,用于询问(interrogation)。

[0078] 在使用筛提取元件(sieve extraction element)(例如,有孔的表面)的区块S140的另一个实例中,提取靶结合的复合物的群体可以包括促使筛与邻近收集区域的样品的流体表面接触。这样,筛可以在筛的表面处提供多个开口,其中开口将来自样品的流体拉入筛中并且允许使靶结合的复合物的群体被动地流入到筛中。

[0079] 在使用膜提取元件(例如,薄膜(thin-film membrane))的区块S140的另一个实例中,提取靶结合的复合物的群体可以包括促使膜与邻近收集区域的样品的流体表面接触,其中膜的表面已经被化学地(例如,用颗粒吸引部分)和/或物理地(例如,构造上关于孔隙率等)制备以增强提取。在膜和流体表面之间相互作用一定时间段之后,具有靶结合的复合物的群体的膜然后可以被取出,用于使用靶结合的复合物的群体的另外的处理和/或下游应用。

[0080] 在区块S140的另一实例中,自由漂浮的膜(例如,尺寸类似于邻近收集区域的处理室的开口的膜)可以放置在处理室中(例如,在邻近收集区域的流体表面处)并且当靶结合的复合物的群体朝向收集区域迁移时被动地收集它们。在此实例的可选择的变化形式中,膜可以被保持远离收集区域(例如,被保持在处理室的下部处)并且当进展到充分的状态时,在靶结合的复合物的群体聚集在收集区域处之后,朝向收集区域释放。在这些实例中的任一个中,当充分比例的靶结合的复合物的群体已经在自由漂浮的膜处被收集时,膜可以从处理室取出(例如,使用镊子(forcep)、使用钳子(tweezer)),用于靶结合的复合物的群体的另外的处理和/或分析。

[0081] 在其中在样品的流体和处理室之间发生亲水性相互作用的区块S140的另一个实例中,基本上不含靶结合的复合物的群体的区域可以邻近处理室的中心纵向轴产生,如在图8中示出的。在此实例中,提取可以包括从不含靶结合的复合物的群体的区域去除流体,因此将靶结合的复合物的群体集中在处理室中。为了增强靶结合的复合物的群体在处理室处的保留,邻近收集区域的处理室的内表面可以被图案化(例如变粗糙、通过蚀刻纹理化、通过模制纹理化等)以增强将靶结合的复合物的群体在处理室处的保留。此外,在此实例中,单次洗涤或重复洗涤(例如,用洗涤缓冲液)和从不含靶结合的复合物的群体的区域提取流体还可以使靶结合的复合物的群体富集在处理室中,如上文关于区块S122描述的。此外,流体提取处理的自动化(例如,用自动化液体操作系统)可以进一步去除与区块S140的

实例相关的技术人员或其他实体的负担。

[0082] 在区块S140的另一个实例中,提取靶结合的复合物的群体可以在处理室的收集区域室处实施,由此收集区域室接收区块S130的靶结合的复合物的群体。在实例中,处理室可以包括帽(cap)(例如,被定位在处理室的最上部的帽),帽通过被动浮力分离和/或围绕径向轴离心的方式接收区块S130的靶结合的复合物的群体。在收集完成并且充分比例的靶结合的复合物的群体已经进入帽之后,提取可以包括使帽与处理室分离以完成提取。

[0083] 在区块S140的另一个实例中,提取靶结合的复合物的群体可以包括使用移液管吸头(pipette tip)(或其他流体吸入和递送元件)以有助于提取和/或分离。在该实例中,具有靶结合的复合物的群体的来自处理室的样品的流体可以被吸入到移液管吸头中并且保留在其中以有助于漂浮的颗粒(即,偶联至靶成分)与样品流体的非靶成分的浮力分离。在分离已经进展到充分的程度之后,基本上不含靶结合的复合物的群体的样品流体可以从移液管吸头排出,将靶结合的复合物的群体留在移液管吸头内。最后,靶结合的复合物的群体可以被处理(例如,从移液管吸头递送之后)用于下游应用,如在方法100的随后区块中描述的。在此实例的变化形式中,通过将洗涤试剂吸入移液管吸头中并且递送来自移液管吸头的洗涤试剂的混合还可以有助于从样品纯化和分离靶结合的复合物的群体。

[0084] 虽然描述了若干提取元件和使用方法,但是上文描述的提取元件的任何其他合适的组合和/或任何其他合适的提取元件可以有助于区块S140的提取靶结合的复合物的群体。此外,虽然上文区块以不同于彼此的方式被描述,但是区块S110-S140的实施方案、变化形式和/或实例中的任何一个或更多个可以彼此基本上同时进行,以提供有效的样品处理机制。这样,在一些变化形式中,在方法100中使用的处理室可以是模块并且包括用于收集的第一部分和用于提取靶结合的复合物的群体的第二部分,使得收集和提取可以在单个处理室中同时发生。在一些变化形式中,处理室还可以被配置成有助于通过同时混合和驱动靶结合的复合物的群体朝向收集区域使所述一定体积的基底与靶成分同时结合和收集靶结合的复合物的群体。然而,同时进行方法100的多个区块可以以任何其他合适的方式来实施。

[0085] 1.5方法一下游处理

[0086] 区块S150陈述:处理来自靶结合的复合物的群体的靶成分用于另外的分析。区块S150起提供用于随后处理样品的靶成分用于下游应用的手段的作用。区块S150可以包括以下中的一种或更多种:区块S160,其陈述使靶结合的复合物的群体重悬用于分析和储存中的至少一个;以及区块S170,其陈述在处理靶结合的复合物的群体时产生靶成分的分析。在区块S160中,重悬靶结合的复合物的群体可以包括将靶结合的复合物的群体转移到缓冲溶液或将缓冲溶液转移到靶结合的复合物的群体。另外地或可选择地,重悬可以包括促使洗脱溶液与靶结合的复合物的群体接触,以分离样品的靶成分与所述一定体积的基底的基底。因此,靶成分的洗脱将能够在与所述一定体积的基底的基底分离中分析靶成分。区块S160的重悬可以另外包括洗涤靶结合的复合物的群体和/或靶成分,或包括制备靶成分或复合物用于储存或另外分析的任何其他合适的步骤。

[0087] 在区块S170中,产生分析可以包括以下中的任一种或更多种:进行靶成分的基于光的测定(例如,基于荧光的测定、光度计测定等);扩增和/或测序样品的靶成分的核酸内容物;进行靶成分的核酸内容物的分子诊断测定;进行被配置成确定靶成分的组成方面的

生物化学测定;进行靶结合的复合物的群体或靶成分的颗粒的细胞计数评估;培养靶成分和/或使靶成分扩展;以及进行样品的靶成分的任何其他合适的组织水平、细胞水平、蛋白水平和/或分子水平的评估。

[0088] 在区块S170的一个实例中,在方法100的区块中使用的处理室可以包括窗口,在窗口处,靶成分和/或靶结合的复合物的群体的部分可以被指向和/或检测,用于询问。因此,窗口允许使靶成分以不需要从处理室提取靶成分的方式成像(例如,荧光成像、光学成像等)或其他观察。在区块S170中使用的两个示例性的处理室中,在邻近处理室的收集区域的处理室的上部处的窗口可以允许在窗口处观察和询问靶成分。在第一示例性处理室中,窗口是邻接收集区域的基本上平面的并且光学上透明的表面,如在图9A中示出的。在如在图9B中示出的第二示例性处理室中,窗口限定比被结合至所述一定体积的基底的靶成分的收集区域中更上部的体积,可以迁移用于另外观察和询问。然而,区块S170的实例的变化形式可以使用任何其他合适的处理室以任何其他合适的方式进行。

[0089] 在一些变化形式中,方法100可以包括对所述一定体积的基底的基底进行表面化学和/或其他改性,以便增强处理和从样品分离靶成分。此类改性可以使用在下文第2节中另外描述的处理室形态来实施,所述改性允许在基底表面上进行多步改性,而不需要直接操作基底。这样,操作漂浮的基底可以减少产品损失和操作可能有害的试剂的方式进行。在一个此类变化形式中,具有浸入管(dip tube)的处理室可以使流体能够在处理室中转移,而基本上不干扰漂浮的基底,所述浸入管在漂浮的基底聚集的主动收集区域下面提供对处理室内的流体的接近。在实例中,如在图12A中示出的,浸入管可以并入处理室的盖子中;如在图12B中示出的,并入处理室的壁中;与处理室连接(例如,通过用膜粘附至处理室的壁)和/或以任何其他合适的方式与处理室协作的模块化部件。

[0090] 在如在图10中示出的用于改性漂浮的基底的一个示例性工作流程中,该方法可以包括将漂浮的基底(例如,呈粉末形式的珠、悬浮在液体中的珠)引入到处理室中(A);通过被偶联至处理室的浸入管的方式,将第一反应溶剂和相关的反应物添加到处理室中(B);用第一反应溶剂温育漂浮的基底以实现化学改性(C);将处理室离心(D)以实现分离改性的漂浮的基底(E);通过浸入管的方式,从处理室去除第一反应溶剂和反应物的过量的部分(F);制备用于另外的改性溶剂和反应的处理室(G);以及根据需要重复步骤(A)-(G)(H)。

[0091] 然而,方法100可以包括用于基于浮力和/或任何其他分离机制从样品分离靶成分,以及基于处理靶成分产生分析的任何其他合适的区块或步骤。此外,如本领域技术人员将从先前的详述和附图认识到的,可以对方法100做出修改和改变,而不偏离方法100的范围。

## [0092] 2. 系统

[0093] 如在图11中示出的,用于浮力分离样品的靶成分的处理室200的实施方案包括:截头圆锥形表面210,其限定基础区域(base region)220和收集区域230,所述基础区域220具有第一宽度,所述收集区域230在与基础区域相反的方向上具有比第一宽度窄的第二宽度,其中截头圆锥形表面限定被配置成接收具有靶成分的样品的体积240。在变化形式中,截头圆锥形表面在立面图上可以具有径直的外形,如在图3(左)中示出的。可选择地,截头圆锥形表面在立面图上可以具有曲面的外形或任何其他合适的外形,如在图3(中间)中示出的。被限定在处理室200内的体积240优选地具有低的高宽比,以有助于从样品迅速分离靶成分

(例如,通过对给定的体积提供较小的行进距离)。然而,被限定在处理室200内的体积240可以可选择地具有高的高宽比(例如,以细长的体积)或任何其他合适的高宽比。

[0094] 在变化形式中,截头圆锥形表面210的内表面可以包括至少一个凹陷特征250(例如,槽、有纹理的表面),所述凹陷特征250被配置成能够将样品的靶成分与一定体积的漂浮的基底结合期间产生的靶结合的复合物的群体保留在处理室中。另外地或可选择地,在一些变化形式中,处理室200可以包括窗口260,窗口260被配置成与收集区域230相邻,其中窗口包括被配置成能够观察在收集区域处聚集的靶结合的复合物的平面基底,如在图9A中示出的,或者窗口可选择地限定检测体积,所述检测体积被配置成接收来自收集区域的靶结合的复合物的群体并且与检测器模块连接,如在图9B中示出的。

[0095] 另外地或可选择地,在一些变化形式中,处理室可以包括或被偶联至浸入管270,所述浸入管270包括第一末端和第二末端,所述第一末端与流体转移元件(例如,移液管吸头)偶联,所述第二末端被配置在漂浮的基底聚集的收集区域的下部,以能够转移处理室中的流体而基本上不干扰漂浮的基底。在实例中,浸入管可以并入处理室的盖子中,如在图12A中示出的;并入处理室的壁中,如在图12B中示出的;是与处理室连接(例如,通过用膜粘附至处理室的壁)和/或以任何其他合适的方式与处理室协作的模块化部件。

[0096] 另外地或可选择地,在一些变化形式中,处理室200可以包括与收集区域连通的帽280,其中帽280有助于从处理室的收集区域提取靶结合的复合物的群体。处理室的一部分的另外的实例在图13中被示出。

[0097] 在用于从样品分离和提取靶结合的复合物的群体的系统300的相关实施方案中,在图14-17C中示出的实施方案和变化形式中,系统300可包括处理室310和提取装置350,所述提取装置350被配置成以不同的操作模式与容纳样品的室310连接,以有助于从样品分离和/或能够提取靶结合的复合物的群体。然而,系统300的这些实施方案的可选择的变化形式可以省去处理室310。

[0098] 在系统300的相关实施方案中,处理室310起保持样品的作用并且可以另外地或可选择地起有助于使样品的靶成分与一定体积的漂浮的基底混合以产生靶结合的复合物的群体的作用。处理室310优选地具有封闭端和与封闭端相对的可打开端(例如,被配置成被打开的端、永久打开的端等),处理室被配置成保持具有靶成分样品并且有助于使靶成分结合至基底的组以产生漂浮的靶结合的复合物的组。处理室310优选地基本上是刚性的;然而,处理室可以可选择地是可变形的(例如,在压缩下、在拉伸下、在扭转下等)。在具体实例中,处理室310由塑料构成;然而,处理室310可以可选择地包括由以下中的一种或更多种构成的区域:陶瓷材料、金属材料(例如,以帮助磁性分离)以及任何其他合适的材料。此外,处理室310可以另外地或可选择地以任何其他合适的方式被配置。

[0099] 在系统300的相关实施方案中,提取装置350(即靶成分提取器)起提供表面或体积的作用,靶结合的复合物的群体可以传送或被传送到该表面或体积,由此有助于从样品的主体体积提取靶结合的复合物的群体。在相关实施方案中,提取装置可以包括能够将靶结合的复合物的群体保留在提取装置350处的元件和/或以任何其他合适的方式(例如,用表面处理)配置以能够将靶结合的复合物的群体保留在提取装置350处。

[0100] 在如在图15A-15D中示出的第一变化形式中,系统300'包括样品容纳室310',所述样品容纳室310'界定用于保留样品的体积,在其中样品的靶成分可以与能够以靶结合的复

合物的群体的形式从样品分离靶成分的一定体积的漂浮的基底结合。在第一变化形式中,提取装置350'包括第一部分360'和第二部分370',所述第一部分360'包括截头圆锥形表面362',所述截头圆锥形表面362'界定在第一部分360'的上部处进入开口364'(例如,具有与截头圆锥形表面362'相对的倒置的截头圆锥形表面)中的进料区域(feeding region)363';所述第二部分370'包括收集管372',所述收集管372'与进料区域363'的开口364'相互作用以接收来自样品的靶结合的复合物的群体的颗粒。在第一变化形式中,截头圆锥形表面限定基础区域和在基础区域上方并且与基础区域相对的集中区域(与开口364'相关),所述基础区域与处理室310'中的样品体积连接,其中截头圆锥形表面界定被配置成将漂浮的靶结合的复合物的组集中在截头圆锥形表面的集中区域处的体积。此外,在第一变化形式中,提取装置350'可包括具有倒置的截头圆锥形表面366'的分离区,通过将漂浮的靶结合的复合物的组传送到分离区的通道365'与截头圆锥形表面362'的集中区域连通,用于从集中区域除去漂浮的靶结合的复合物的组。在第一变化形式中,提取装置360'的第二部分370'可以包括通气室(venting chamber)374',所述通气室374'被配置成在样品容纳室和提取装置350'之间的相对移位期间,提供样品容纳室310'的通气,用于从样品提取靶结合的复合物的群体。

[0101] 在第一变化形式中,如在图15B中示出的,具有截头圆锥形表面362'的提取装置350'的第一部分360'优选地以第一配置(例如,压缩配置)与样品流体的表面连接,使得进料区域363'接收样品的流体并且由于浮力分离能够使靶结合的复合物的群体朝向开口364'进料。在第一配置中,当靶结合的复合物的群体在下部至上部方向上漂浮时,收集管372'将在适当的位置接收靶结合的复合物的群体,如在图15C中示出的。最后,如在图15D中示出的,将提取装置350'的第二部分370'与第一部分360'解耦联能够通过提取装置350'的第二部分370'的收集管372'的方式从样品提取靶结合的复合物的群体。在第一变化形式中,提取装置350'的第一部分360'和第二部分370'可以关于处理室300'的处理室310'被定位在一起和/或单独地定位。此外,在第一变化形式中,提取装置350'的第一部分360'和第二部分370'可以通过以下中的一种或更多种相对于彼此和/或相对于处理室310'移位:螺旋机制、滑动机制、棘轮机制(ratcheting mechanism)、磁性机制以及任何其他合适的机制。此外,在第一变化形式的系统300'的部件之间的移动可以受限于指定的范围(例如,用突起(tab)),这与从样品提取靶成分的阶段相关。

[0102] 在第一变化形式的变化形式中,进料区域363'的开口364'和收集管372'优选地以互补的方式彼此配对并且此外彼此齐平,以提供防止靶结合的复合物的群体的颗粒进入处理室300'的不期望的充分的密封。这样,在其中进料区域363'与倒置的截头圆锥形表面366'相关的具体实例中,如在图15A中示出的,收集管372'可以被偶联至第二倒置的截头圆锥形表面376',所述第二倒置的截头圆锥形表面376'与被偶联至进料区域363'的倒置的截头圆锥形表面366'互补。然而,第一部分360'和第二部分370'可以可选择地以任何其他方式相互作用。另外地或可选择地,在第一变化形式的变化形式中,处理室310'可以通过端口(例如,在处理室310'和/或提取装置350'中接收流体(例如,缓冲液、样品),以有助于朝向进料区域363'和/或收集管372'递送靶结合的复合物的群体。

[0103] 在第一变化形式的可选择的变化形式中,提取装置350'可以省去第二部分370',其中漂浮的颗粒被配置成从处理室310'被传送到第一部分360'的倒置的截头圆锥形表面

366' (根据上文在区块S140中描述的方法的一种或更多种), 并且从倒置的截头圆锥形表面366' 提取(根据上文描述的方法)。

[0104] 此外, 虽然已经关于提取装置350、350' 描述了截头圆锥形表面, 但是提取装置的变化形式可以可选择地界定任何其他合适的表面(例如, 变宽的表面、变窄的表面), 所述表面被配置成有助于从处理室集中和/或提取漂浮的颗粒。

[0105] 如图16A-16E中示出, 在第二变化形式中, 系统300" 包括处理室310", 所述处理室310" 限定用于保留样品的体积, 在其中样品的靶成分可以与能够以靶结合的复合物的群体的形式从样品分离靶成分的一定体积的漂浮的基底结合。在第二变化形式中, 提取装置350' 包括第一部分360", 所述第一部分360" 包括在被配置成与样品容纳室310" 中的样品流体的表面连接的表面处的亲水性区域367" 和疏水性区域368"。在第二变化形式中, 亲水性区域367" 被疏水性区域368" 围绕, 以界定可以将靶结合的复合物的群体保留在该处用于从样品容纳室310" 提取的区域(area)。第二变化形式中的亲水性区域367" 的尺寸可以另外被调整或是可调整的以提供在尺寸上足以将靶结合的复合物的群体的期望的部分保留在提取装置350" 的第一部分360" 处的区域。在第二变化形式中, 亲水性区域367" 可以位于与样品容纳室310" 中的样品的流体连接的第一部分360" 的外表面处, 或可以可选择地位于第一部分360" 的内表面, 并且通过进入第一部分360" 的开口是可进入的, 所述开口还能够在提取期间使处理室通气。另外地或可选择地, 亲水性区域367" 可以由与提取装置350" 的第一部分360" 相同的材料构成, 其中疏水性材料的涂层提供疏水性区域368" 并且将亲水性区域367" 与提取装置的期望的区域分离。此外, 亲水性区域367" 可以包括增强亲水性区域367" 和样品容纳室310" 中的样品的流体之间的接触的任何合适的形态(例如, 凸的形态、有纹理的形态)。

[0106] 在第二变化形式中, 如在图16C中示出的, 提取装置350" 的第一部分360" 优选地以第一操作模式(例如, 压缩配置)与样品流体的表面连接, 使得由于样品的浮力分离, 亲水性区域367" 与靶结合的复合物的群体连接。在如图16D中示出的第二操作模式中, 在使提取装置350" 的第一部分360" 远离样品容器310" 移位之后, 从处理室300" 的样品容纳部分310" 提取通过粘附力与亲水性区域367" 偶联的靶结合复合物的群体。最后, 如在图16E中示出的, 将第一部分360" 与处理室310" 解偶联能够从样品提取靶结合的复合物的群体。在第二变化形式中, 然后, 靶结合的复合物的群体可以从提取装置的第一部分360" 的亲水性区域367" 取出(例如, 通过移液管吸取)。与处理室300' 的第一变化形式类似, 在第二变化形式中, 提取装置350' 的第一部分360' 可以通过以下中的一种或更多种相对于样品容纳室310" 移位: 螺旋机制、滑动机制、棘轮机制、磁性机制以及任何其他合适的机制。此外, 第一变化形式的处理室300' 的部件之间的移动可以受限于指定的范围(例如, 用突起), 这与从样品提取靶成分的阶段相关。

[0107] 在如图17A-17C中示出的第三变化形式中, 处理室300" ' 包括限定用于保留样品的体积的样品容纳室310" ', 在其中, 样品的靶成分可以与能够以靶结合的复合物的群体的形式从样品分离靶成分的一定体积的漂浮的基底结合。在第一变化形式中, 提取装置350" ' 包括第一部分360" ' 以及第二部分370" ', 所述第一部分360" ' 包括截头圆锥形表面362" ', 所述截头圆锥形表面362" ' 限定在第一部分360" ' 的上部处的进入到开口364" ' 的进料区域363" '; 所述第二部分370" ' 包括阀376" ' (例如, 球阀、其他阀等), 所述阀与允许靶结合的复

合物的群体受控地传递到第二部分370”’的收集区域378”’的开口364”’连接。在第三变化形式中,第二部分370””包括具有与截头圆锥形表面362”’相对的倒置的截头圆锥形表面的通气室374””,所述通气室374””被配置成在样品容纳室和提取装置350””之间的相对移位期间提供样品容纳室310””的通气,用于从样品提取靶结合的复合物的群体。

[0108] 在第三变化形式中,如在图17B中示出的,提取装置350”’的第一部分360””优选地以第一配置(例如,压缩配置,在将流体添加到通气室374”’之前等)与样品流体的表面连接,使得进料区域363”’接收样品的流体并且由于浮力分离能够使靶结合的复合物的群体朝向开口364”’进料。在第一配置中,阀376”’通过处理室310”’的上部区处的样品的流体来移位,因此允许靶结合的复合物的群体通过开口364”’传递并且传递到提取装置350”’的第二部分370”’的通气室374”’中,如图在17C中示出的。最后,将提取装置350”’从样品容纳室310”’解耦联能够从样品提取靶结合的复合物的群体。在第三变化形式中,特定体积的流体(例如100 $\mu$ L、200 $\mu$ L)可以被配置成在将提取装置350”’传送到处理室的第一配置中(例如,通过线性移位、通过使提取装置和处理室相对于彼此旋转)时,被传递到提取装置350”’的第二部分370”’中。一旦获得设定体积的流体,特定体积的流体可以通过在物理上使流体传递通过阀376”’停止的处理室300”’的物理特征(例如,刻痕(notch))来限制。然而,特定体积的流体可以以任何其他合适的方式来限制。

[0109] 类似于系统300的第一变化形式,在第三变化形式中,提取装置350”’的第一部分360”’和第二部分370”’可以通过以下中的一种或更多种相对于样品容纳室310”’移位:螺旋机制、滑动机制、棘轮机制、磁性机制以及任何其他合适的机制。此外,在第一变化形式的系统300”’的部件之间的移动可以受限于指定的范围(例如,用突起),这与从样品提取靶成分的样品处理的阶段相关。然而,系统300可以包括以上变化形式和/或任何其他合适的处理室的任何合适的组合,用于处理样品并且能够从样品提取靶成分。

[0110] 这样,处理室系统200、300优选地被配置成进行上文第1节中描述的方法100的至少一部分;然而,处理室200可以另外地或可选择地被配置成进行任何其他合适的方法。

[0111] 2.1系统一可选择的变化形式

[0112] 然而,处理室200、300的可选择的变化形式可以包括任何其他合适的容器(例如,流体接收和/或分配袋)。例如,在上文描述的系统的分离和/或提取元件的一个变化形式的方面中可以并入袋型形成因素(bag-type form factor)(例如,输血袋、白细胞去除袋、细胞收集袋等),其中进行产生靶结合的复合物的群体并且袋型形成因素有助于从样品体积分离和/或提取靶结合的复合物的群体。在一个此类变化形式中,如在图18A和18B中示出的,袋400可以包括并入袋的茎部(stem)410的组,所述茎部410起能够进入袋的作用,用于填充袋400和使袋400的内容物排空。茎部410可以另外地或可选择地起有助于测试样品的作用(例如,血型交叉配型等)。在操作中,茎部410的组因此可以允许漂浮的颗粒被接收到袋400中,以与感兴趣的样品成分相互作用并且结合至感兴趣的样品成分,并且然后被分离,例如使用密封机制(例如,热封机制)以将包含漂浮的颗粒的袋400的部分与基本上没有漂浮的颗粒的袋400的部分隔开。

[0113] 在如在图18A中示出的第一变化形式中,袋400’可以包括位于下部的茎部410’的组,使得袋400’通过茎部410’的一个或多个的排放引起袋中的靶结合的复合物的群体与小量的样品流体一起进入茎部410’用于提取。另外地或可选择地,在第一变化形式中,袋

400'的一个或多个茎部410'可以与袋400'密封隔开(sealed off)和/或从袋400'去除,由此能够从主体样品提取靶结合的复合物的群体。

[0114] 在如在图18B中示出的第二变化形式中,袋400"可以包括位于上部的茎部410"的组,使得靶结合的复合物的群体到茎部410"中的递送(例如,通过压缩袋、通过浮力等)允许靶结合的复合物的群体与袋400"中的主体样品分离。另外地或可选择地,在第二变化形式中,袋400'的一个或多个茎部410"可以与袋400"密封隔开和/或从袋400"去除,由此能够从主体样品提取靶结合的复合物的群体。

[0115] 在另外可选择的实施方案中,如在图19A中示出的处理室500可以包括出口510,其中出口510可以包括以下中的一种或更多种:可刺穿的隔膜、卢尔锁(luer lock)、阀和/或任何其他合适的出口。出口因此可以允许样品流体和/或非漂浮的颗粒从处理室500去除,而不干扰分离的漂浮的颗粒的区域。在这些可选择的实施方案的变化形式中,出口510因此可以有助于以下中的一种或更多种:负分离(例如,以从样品去除非靶成分)和正分离(例如,以从样品去除靶成分)。另外地或可选择地,处理室500和/或出口510可以有助于在漂浮的颗粒上进行化学过程(例如,在两相溶剂体系中)。另外地或可选择地,处理室500和/或出口510可以有助于从主体样品体积去除受损的漂浮的颗粒(例如,被破坏的漂浮的颗粒)。然而,室500和/或出口510可以有助于关于靶结合的复合物的群体的任何其他合适的操作。

[0116] 在一个变化形式中,处理室500'可以包括位于下部的出口510',使得处理室500'通过出口510'的排放引起处理室500'内的靶结合的复合物的群体与小量样品流体一起进入处理室500'的下部区域(在如在图19A中示出的定向中)用于提取。另外地或可选择地,在第一变化形式中,处理室500'的下部区域520'可以被配置成与处理室500'的剩余部分分离,如在图19A中示出的,由此能够从主体样品提取靶结合的复合物的群体。

[0117] 在可选择的的变化形式中,如在图19B中示出的,处理室500"可以包括位于上部的出口510",其中靶结合的复合物的群体到处理室500'的上部区域520"中(例如,通过浮力等)的递送允许靶结合的复合物的群体与处理室500"中的主体样品体积分离。另外地或可选择地,在第二变化形式中,处理室500"的上部区域520"可以与处理室500"的剩余部分密封隔开和/或从处理室500"的剩余部分去除,由此能够从主体样品提取靶结合的复合物的群体。另外地或可选择地,此变化形式的处理室500"可以被倒置,样品的非漂浮组分可以从出口510"排出,并且然后处理室500"可以然后回到非倒置的定向,由此由于被偶联至靶结合的复合物的群体的流体和处理室的上部区域520"的壁之间的表面张力,靶结合的复合物的群体保持在处理室500"的上部区域520"中。然后,处理室500"的上部区域520"可以与处理室500"的剩余部分密封隔开或从处理室500"的剩余部分去除,由此能够从主体样品提取靶结合的复合物的群体。

[0118] 另外地或可选择地,处理室200、300的变化形式可以由金属区(例如,磁性区、铁磁性区)构成或另外包括金属区(例如,磁性区、铁磁性区),所述金属区被配置成有助于根据在上文第1节中描述的方法磁性分离样品的靶成分。例如,磁性/铁磁性区可以有助于形成杂散场(stray field)和/或定向磁场(directed magnetic field),所述杂散场和/或定向磁场能够除了基于浮力的分离方法之外或替代基于浮力的分离方法进行样品组分的磁性分离。

[0119] 附图展示了根据优选的实施方案、实例性配置及其变化形式的系统、方法和计算

机程序产品的可能的实施的构造、功能和操作。在这方面,在流程图或区块图中的每个区块可以代表模块、段(segment)、步骤或一部分代码,所述一部分代码包括用于实施指定的逻辑功能的一个或更多个可执行的指令。还应当注意,在某些可选择的实施方式中,在区块中提到的功能可以不按照附图中提到的顺序发生。例如,连续示出的两个区块事实上可以被基本上同时执行,或者区块有时可以以相反的顺序被执行,取决于所涉及的功能。还将注意的是,区块示意图和/或流程示意图的每个区块,以及在区块示意图和/或流程示意图中的区块的组合可以由进行指定的功能或动作的基于专用目的硬件的系统或专用目的硬件和计算机指令的组合来实施。

[0120] 优选实施方案的方法100和/或系统200可以至少部分地作为被配置成接收存储计算机可读指令的计算机可读介质的机器来体现和/或实施。指令优选地由计算机可执行部件来执行,所述计算机可执行部件优选地与该系统和处理器和/或分析引擎的一个或更多个部分集成。计算机可读介质可以被存储在云端(cloud)和/或任何合适的计算机可读介质上,诸如RAM、ROM、闪速存储器、EEPROM、光学装置(CD或DVD)、硬盘驱动器、软盘驱动器或任何合适的装置。优选地,计算机可执行部件是一般的或专用应用处理器,但是任何合适的专用硬件或硬件/固件组合装置可以可选择地或另外地执行指令。

[0121] 如本领域技术人员将从先前详细的说明和附图与权利要求认识到的,可以对本发明的优选的实施方案作出修改和变化,而不偏离在以下权利要求中限定的本发明的范围。

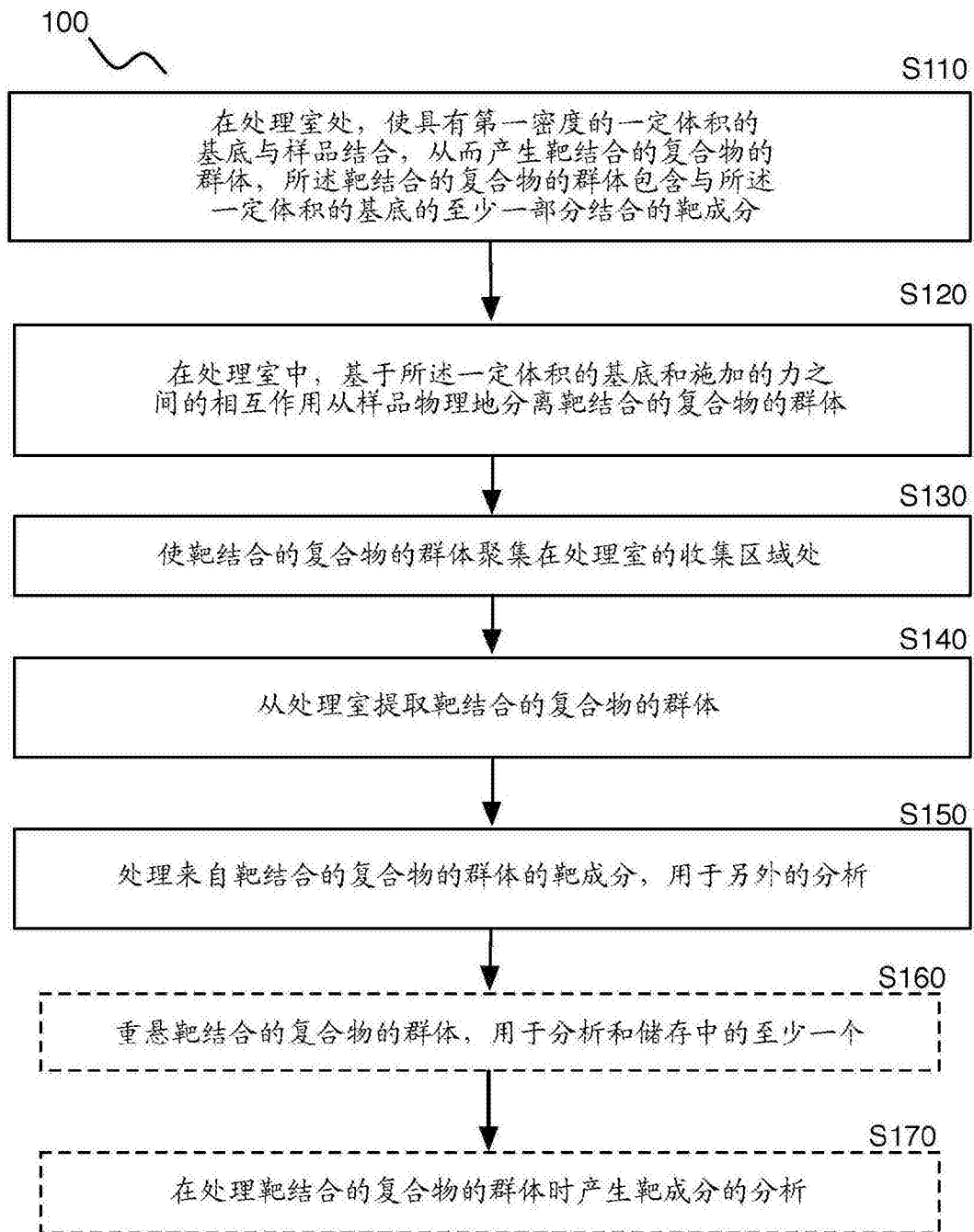


图1A

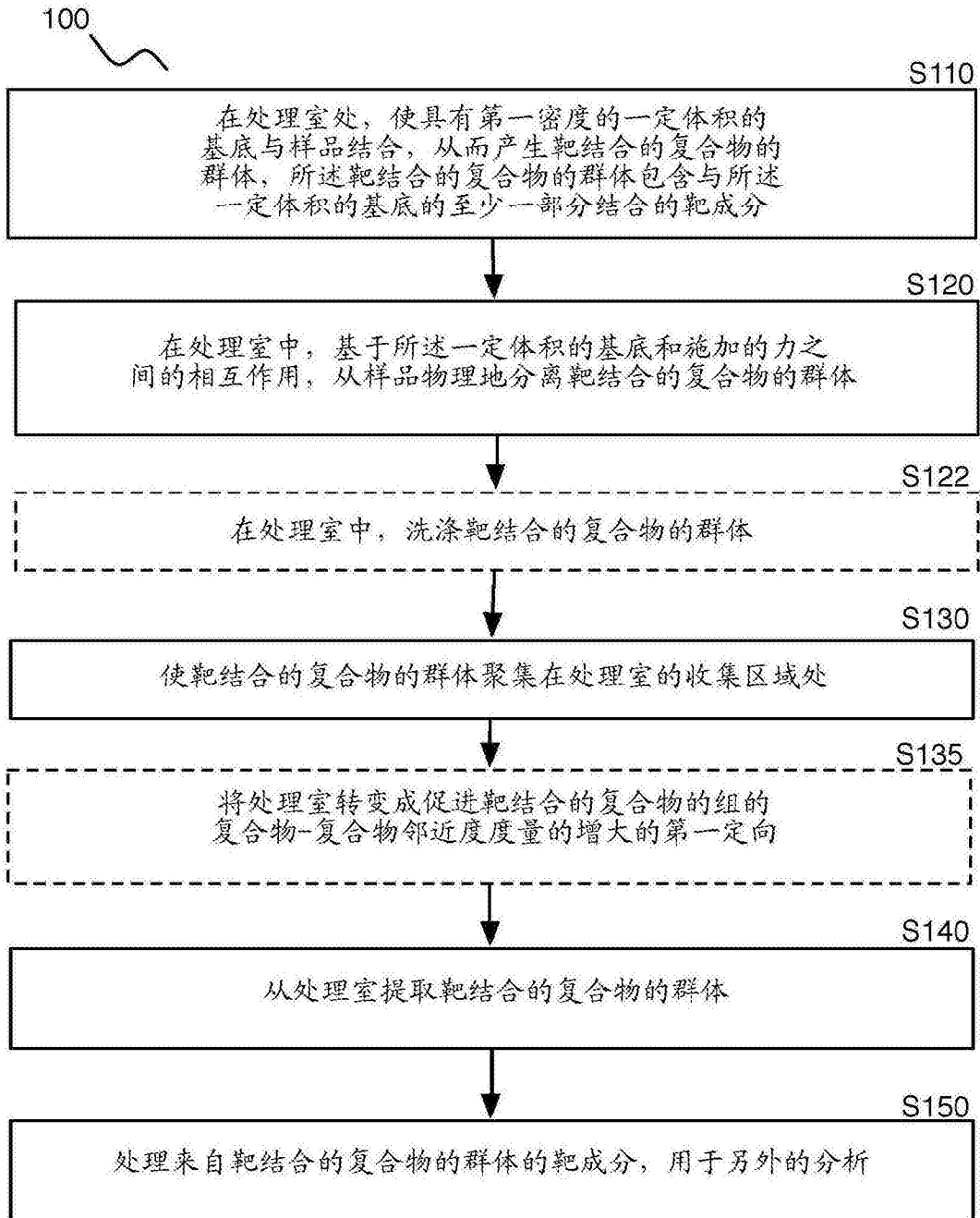


图1B

S122

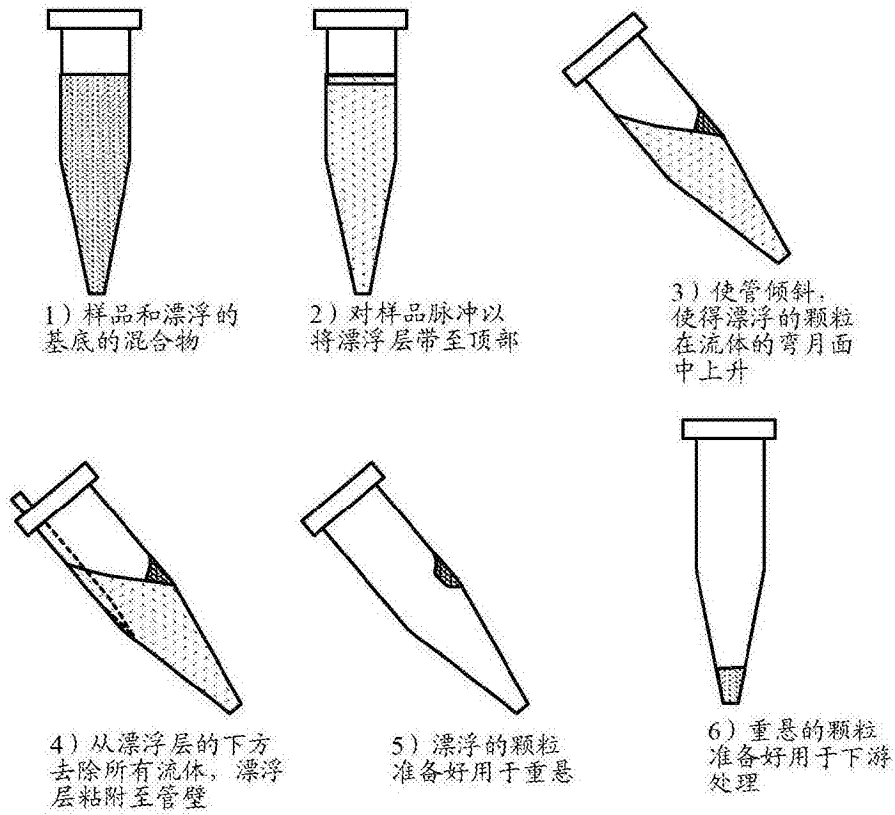


图1C

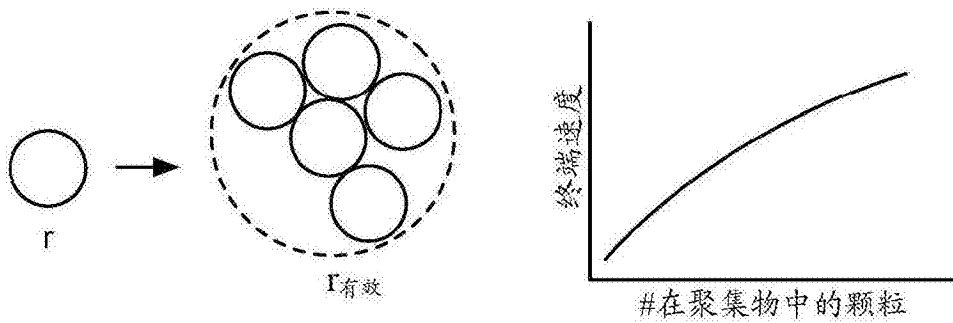


图1D

S135

高的长宽比的室

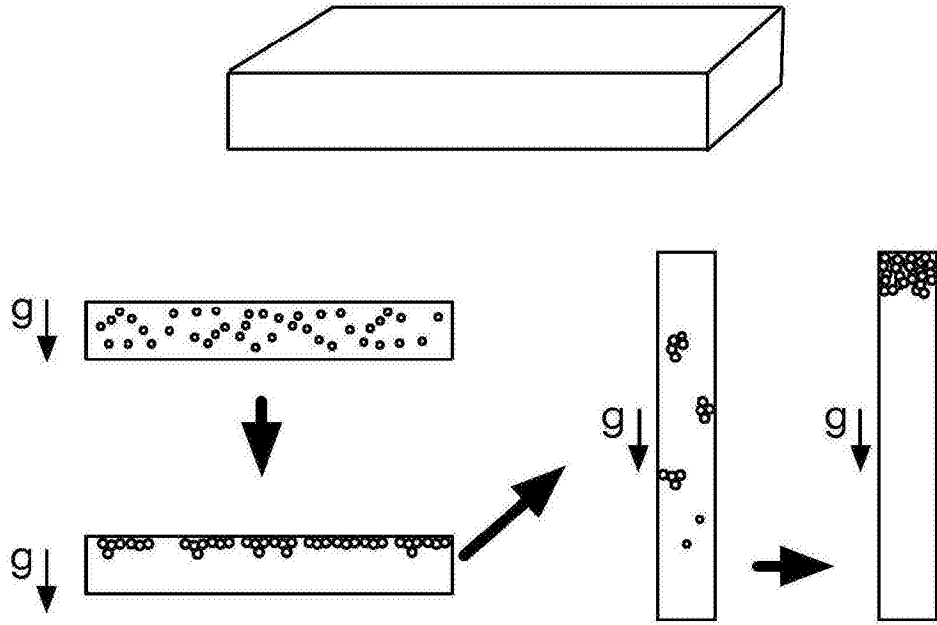


图1E

凹形的

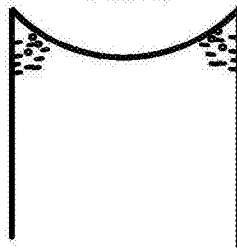


图2A

凸形的

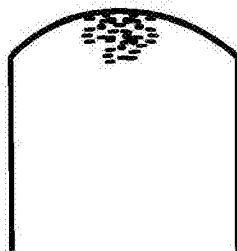


图2B

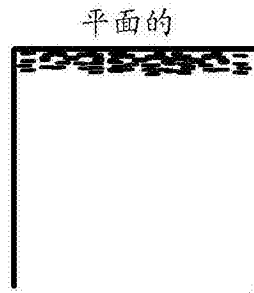


图2C

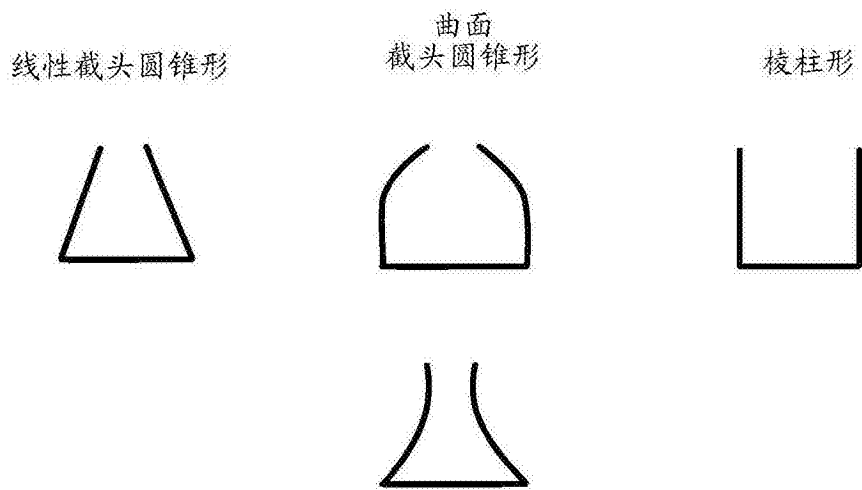


图3

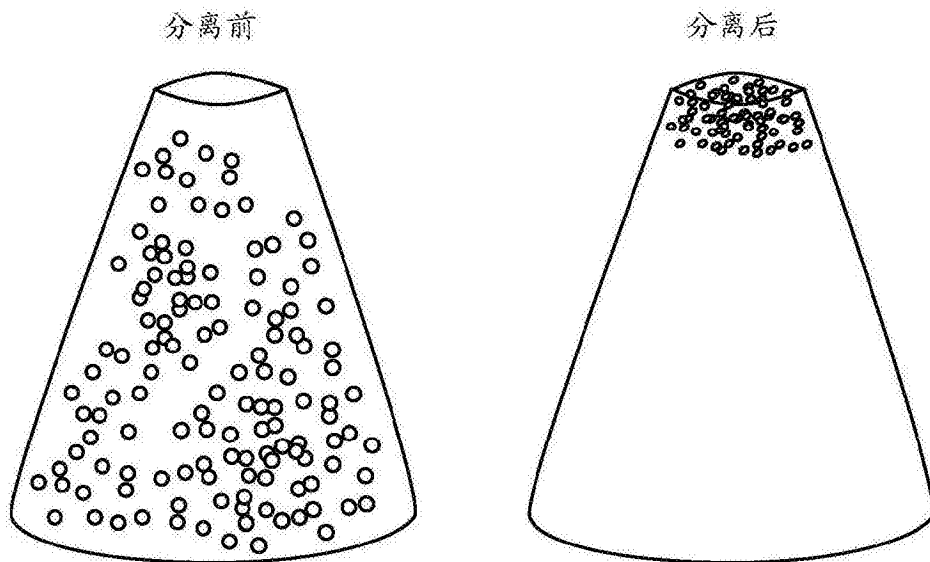


图4

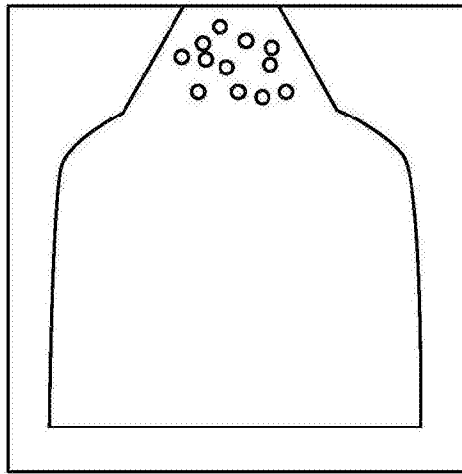


图5

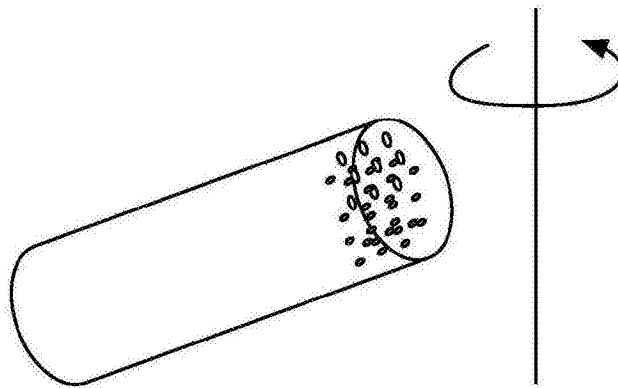


图6A

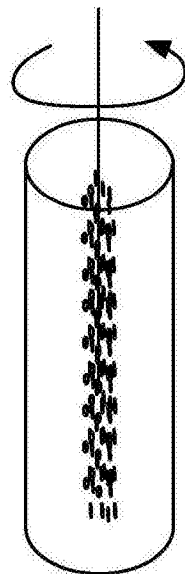


图6B

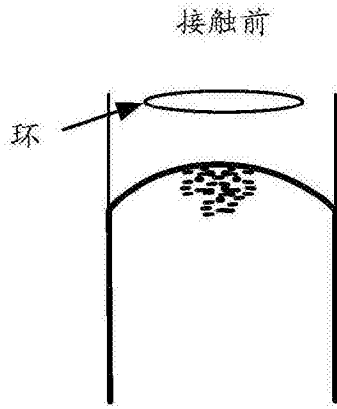


图7A

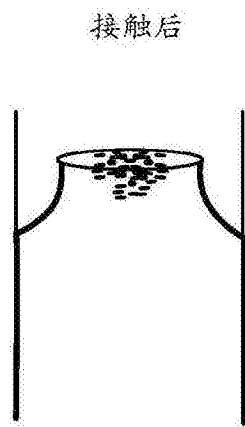


图7B

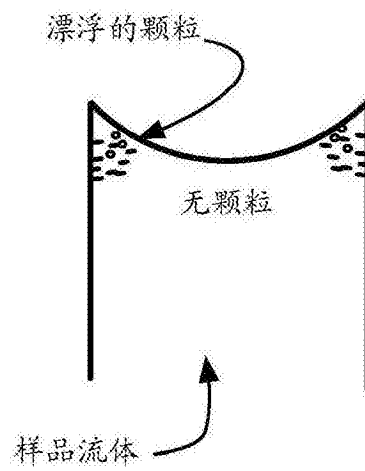


图8

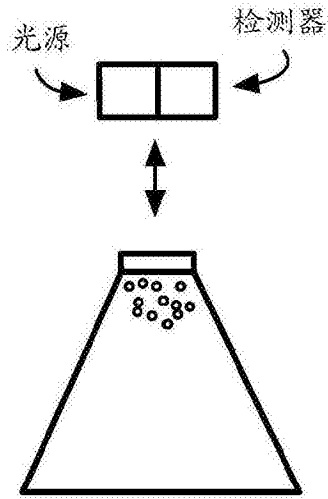


图9A

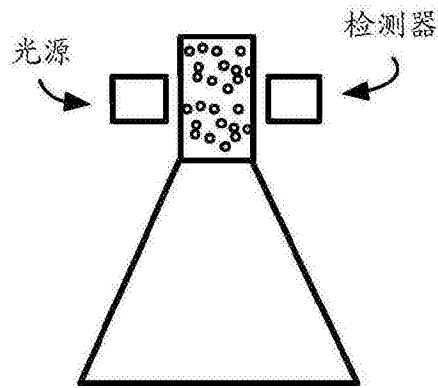


图9B

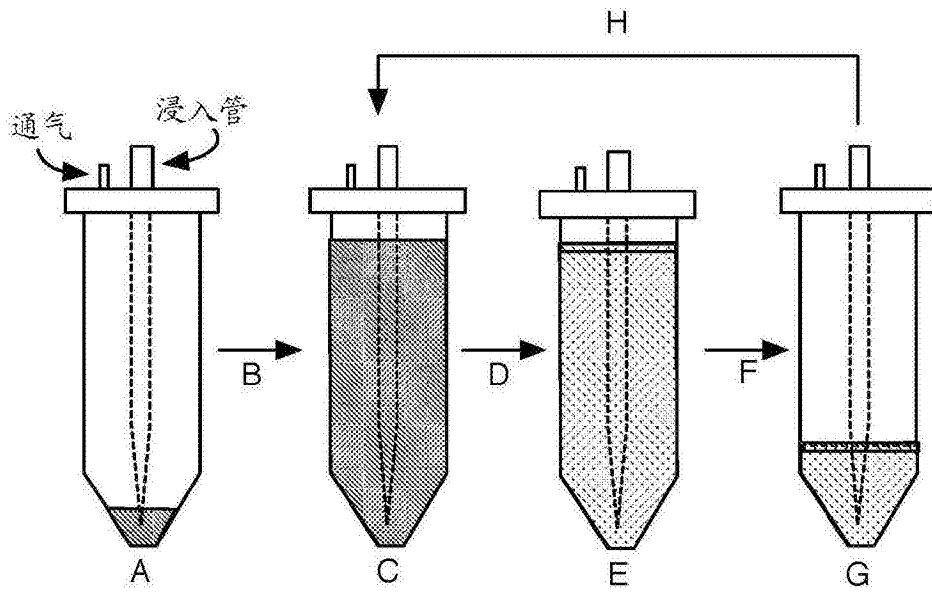


图10

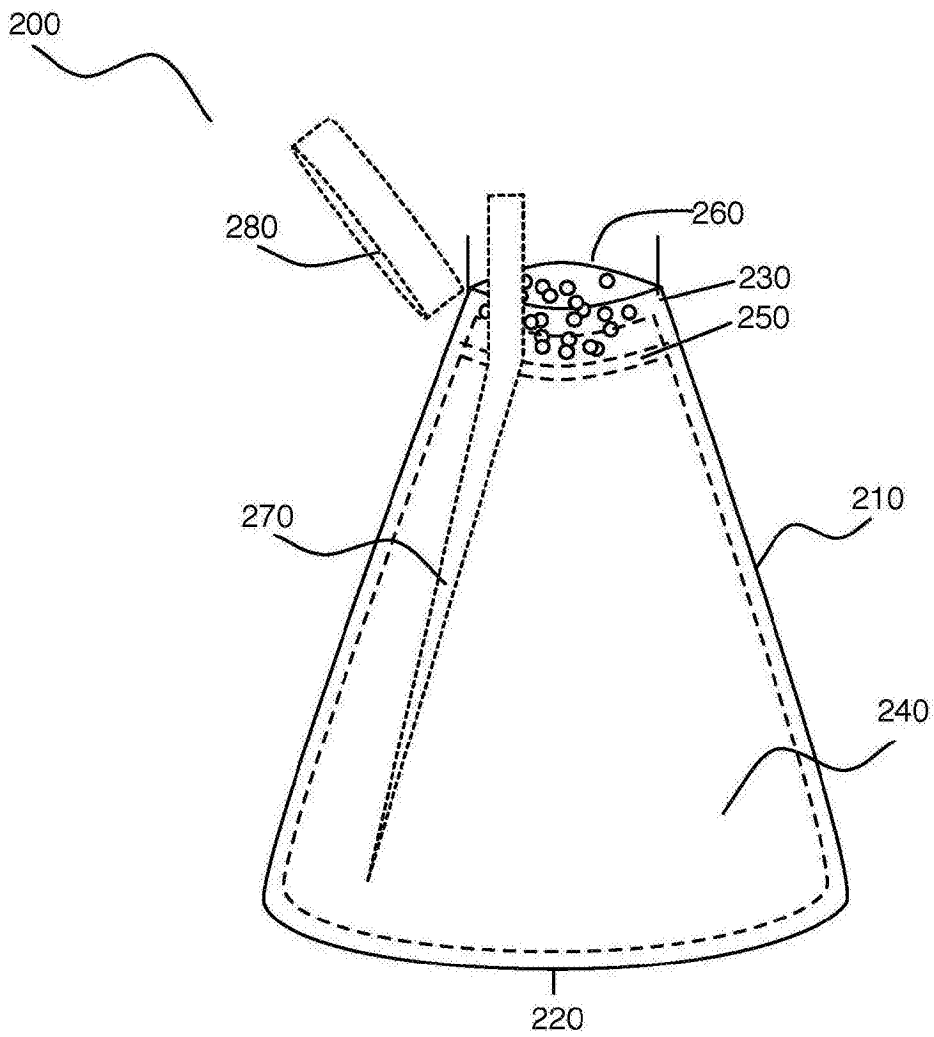


图11

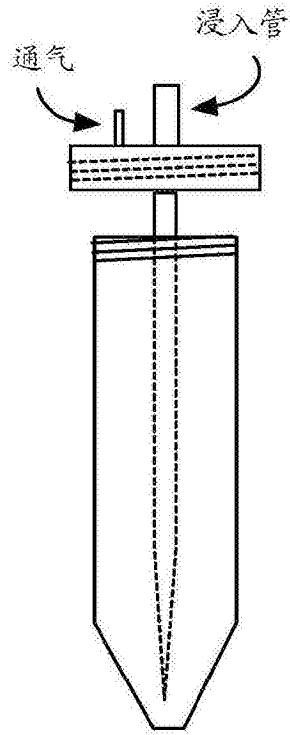


图12A

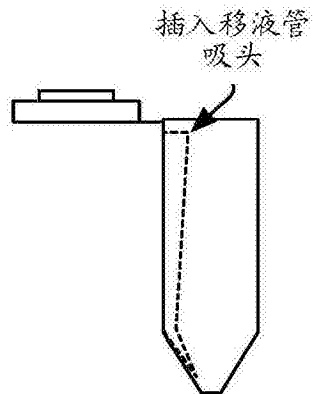


图12B

将含有颗粒的弯  
月面移动到样品  
杯的圆锥形几何  
结构的顶点处

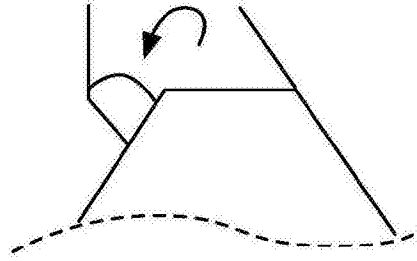


图13

300

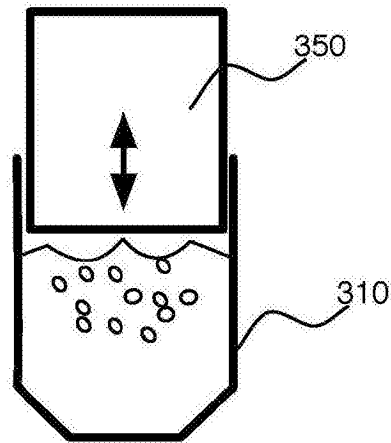


图14

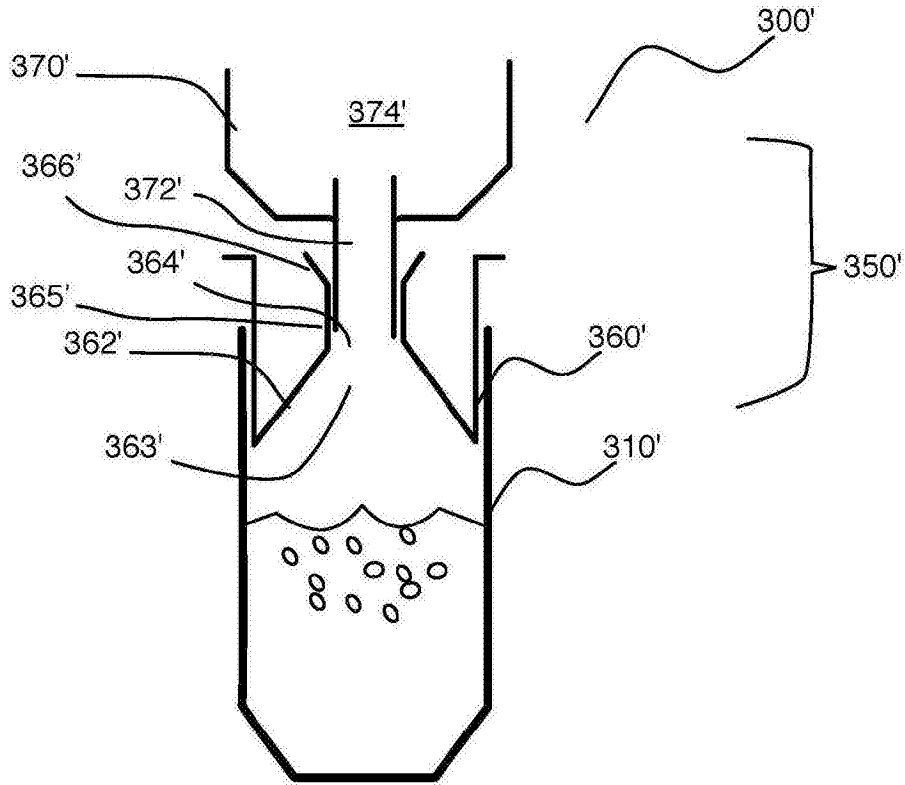


图15A

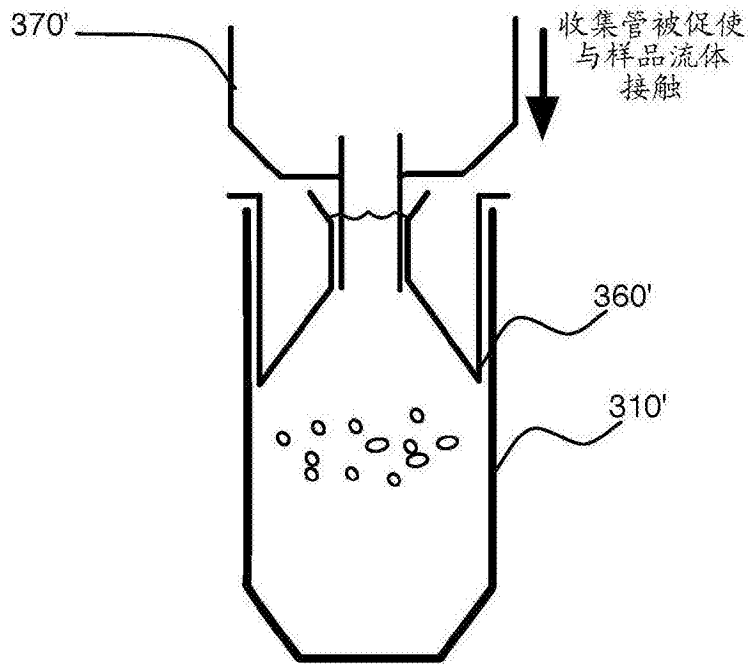
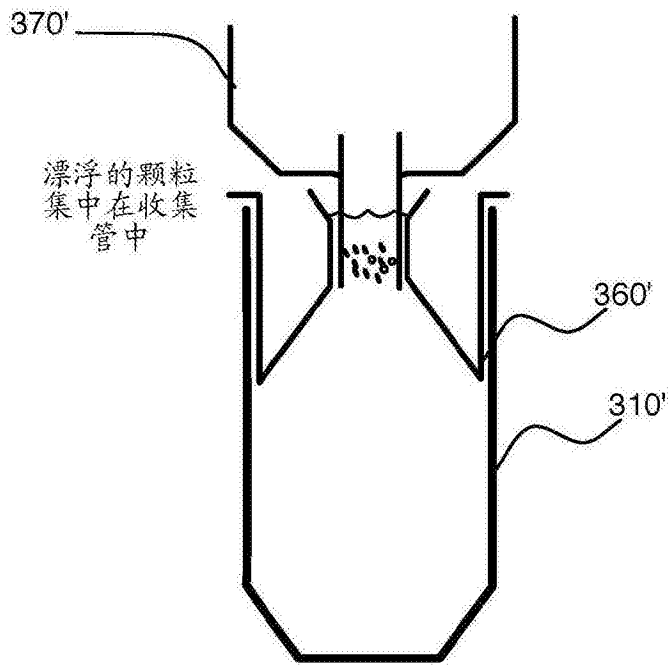
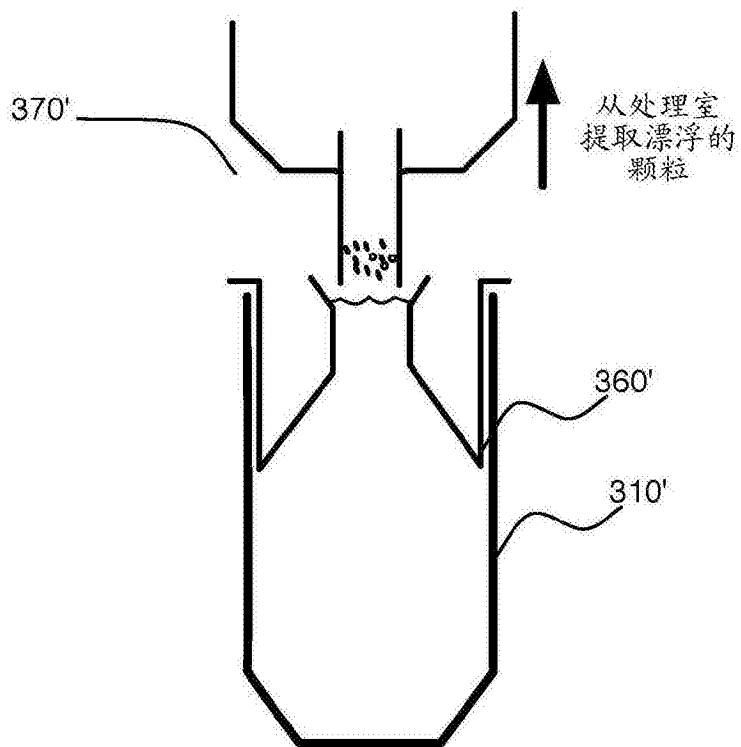


图15B



漂浮的颗粒  
集中在收集  
管中

图15C



从处理室  
提取漂浮的  
颗粒

图15D

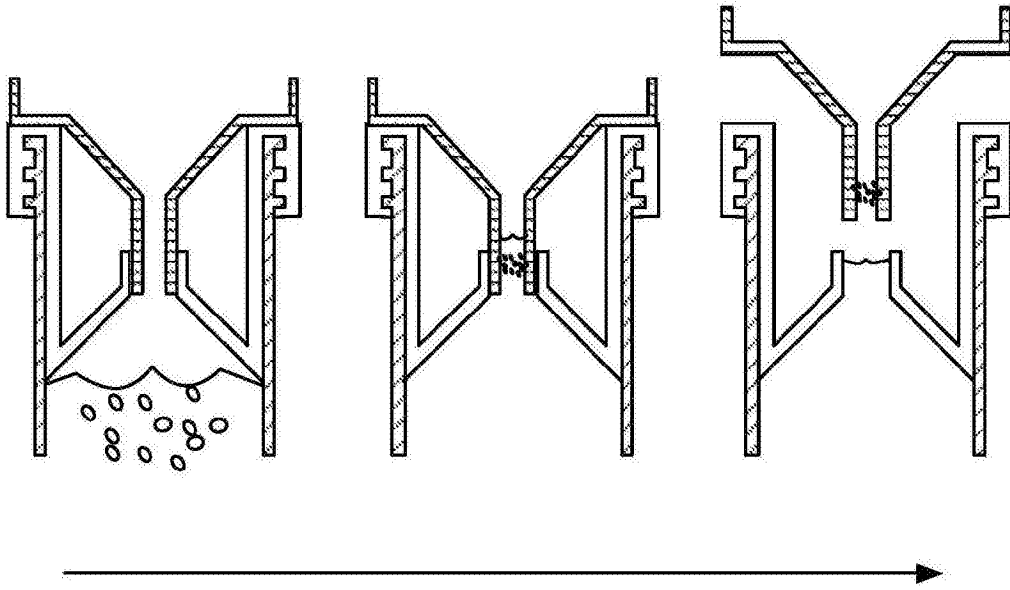


图15E

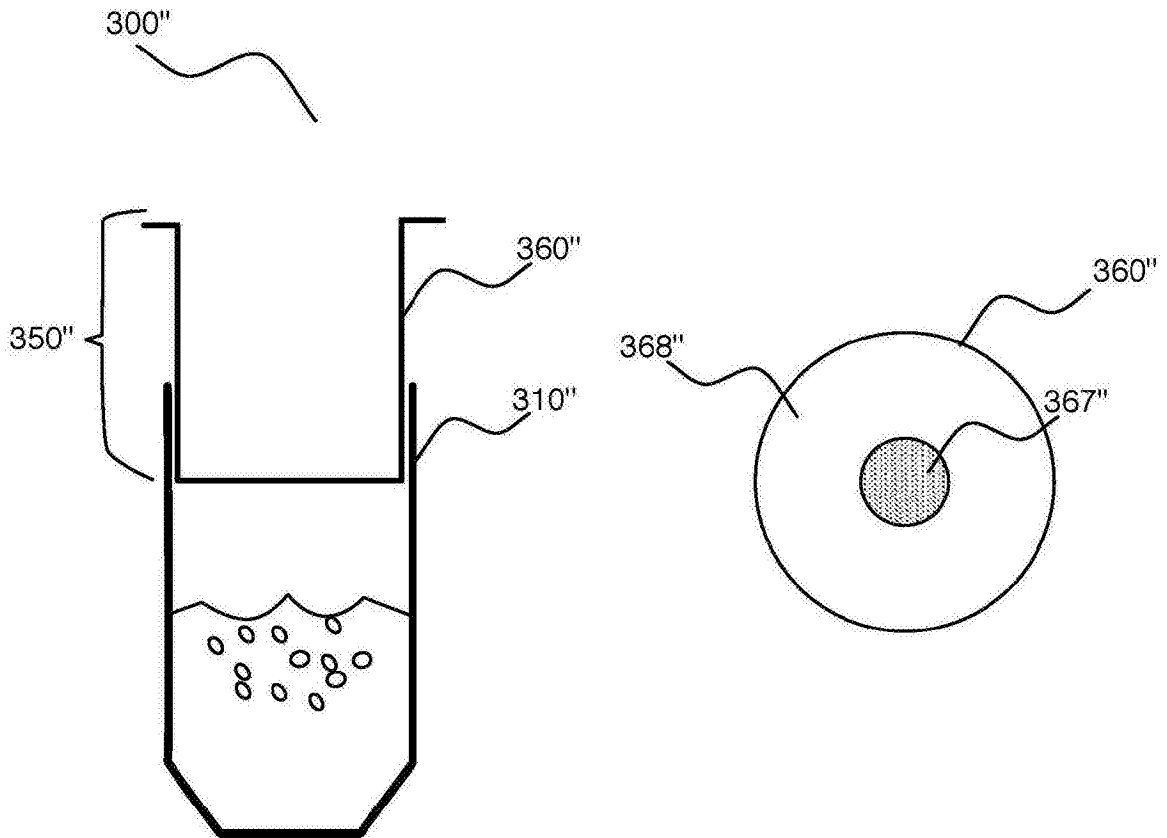


图16A

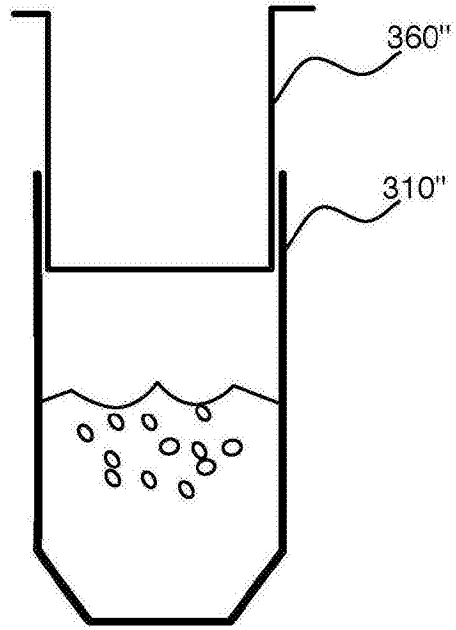


图16B

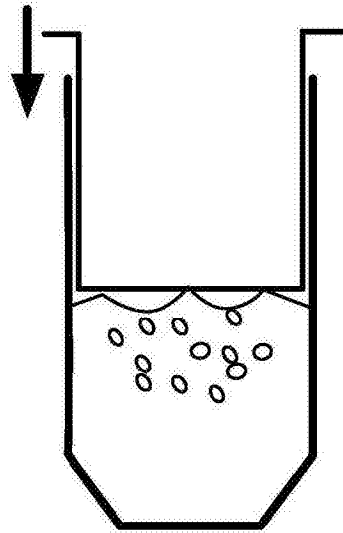


图16C

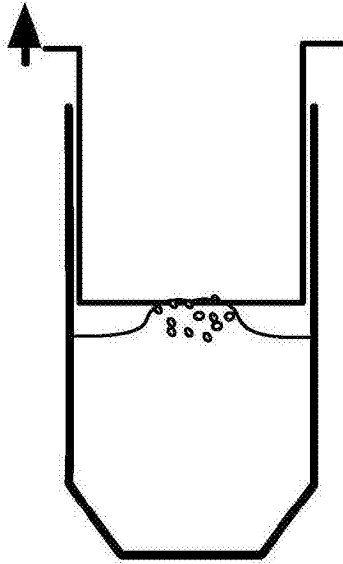


图16D

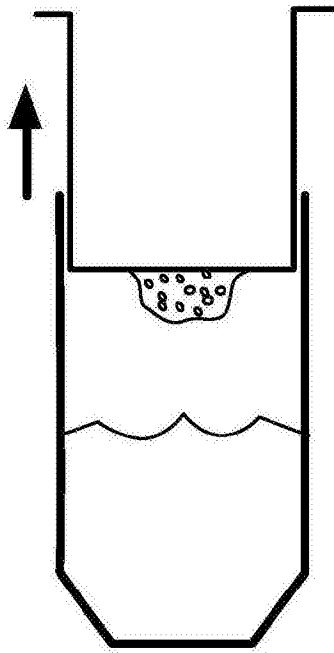


图16E

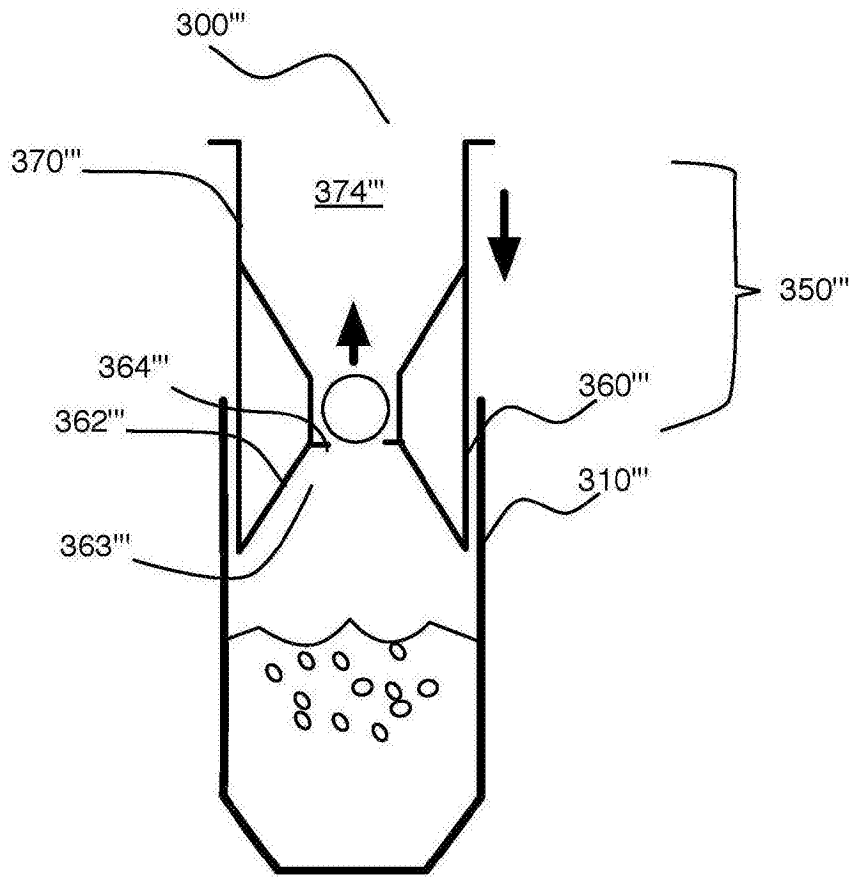


图17A

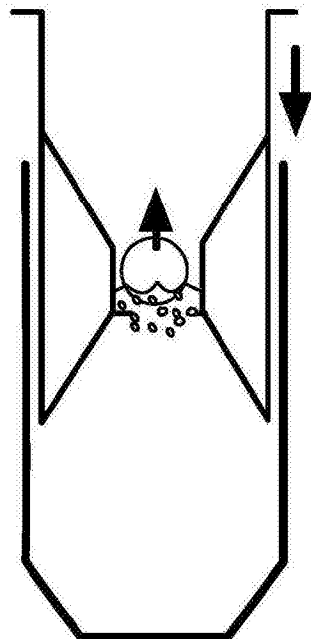


图17B

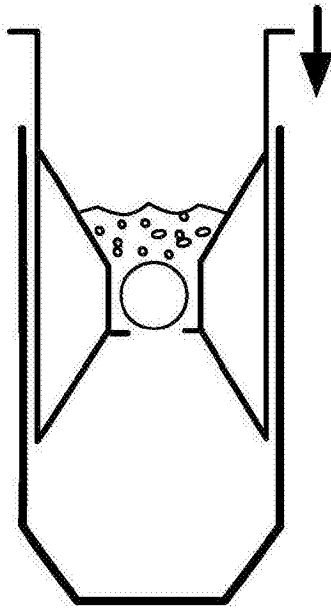


图17C

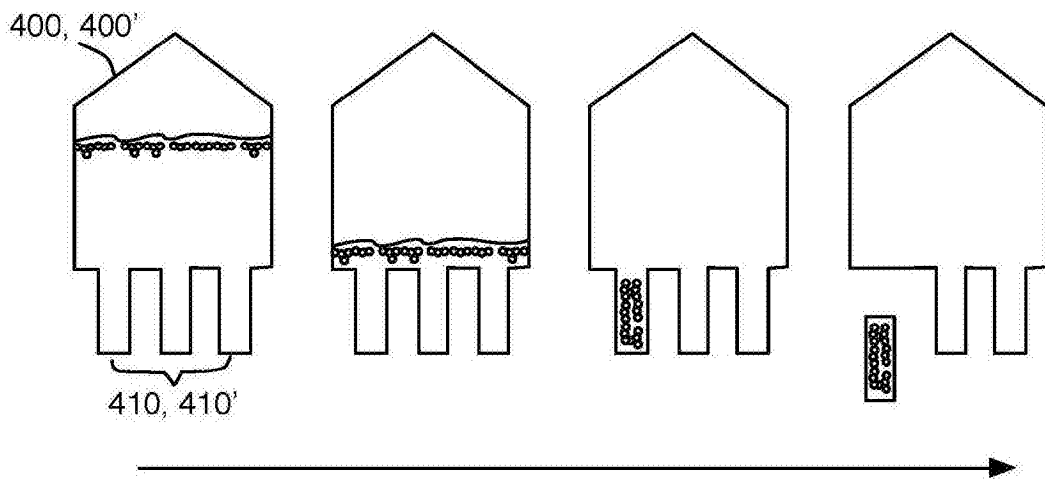


图18A

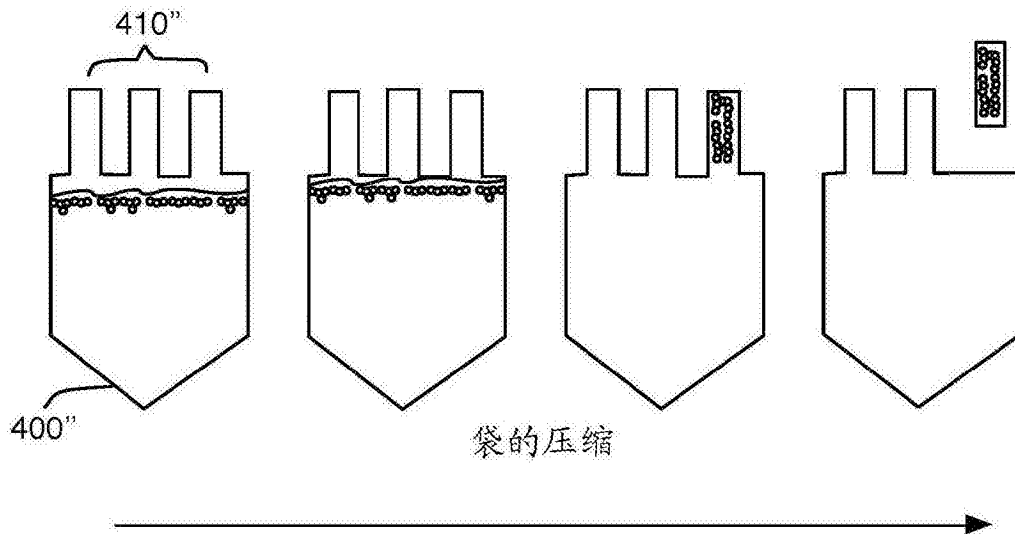


图18B

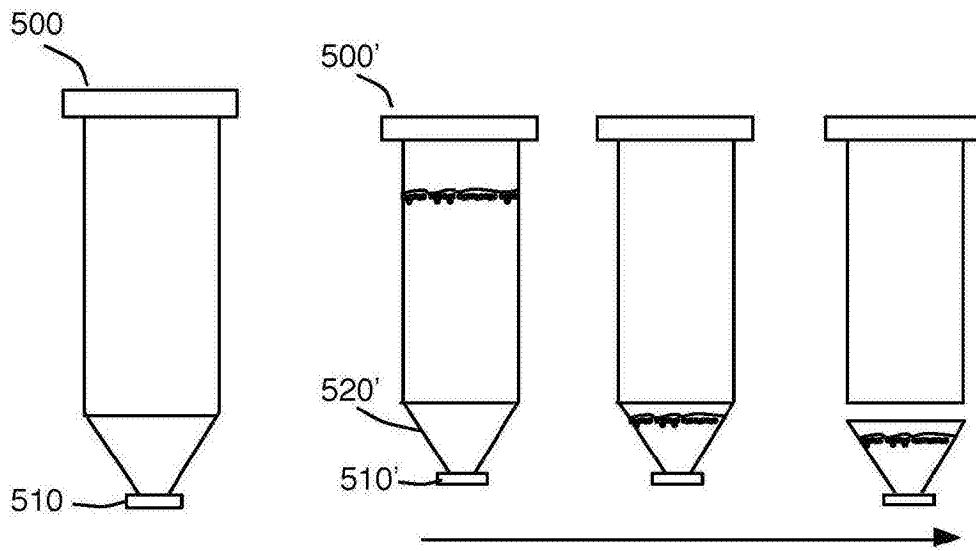


图19A

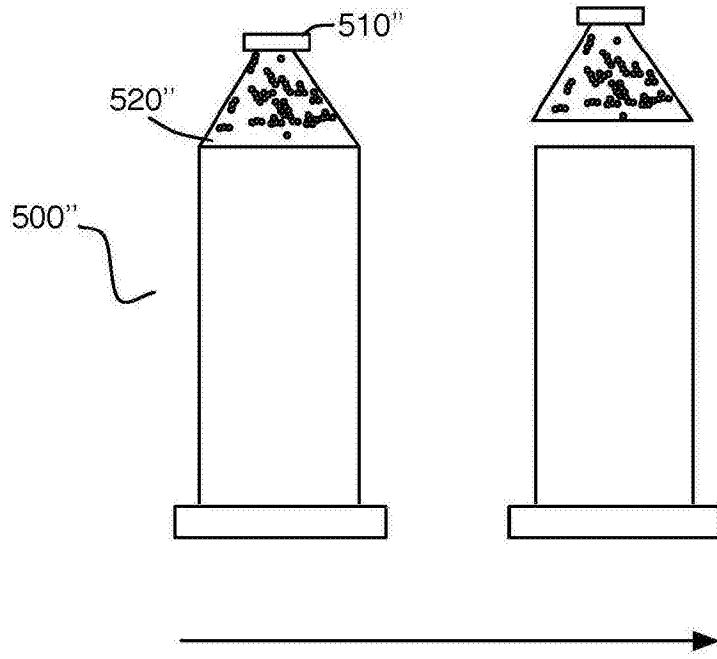


图19B