

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710129170. X

[51] Int. Cl.

B01D 3/00 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

C12M 1/26 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

[43] 公开日 2008年3月12日

[11] 公开号 CN 101138684A

[22] 申请日 2007.7.13

[21] 申请号 200710129170. X

[30] 优先权

[32] 2006.7.14 [33] EP [31] 06014677.6

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 E·萨罗菲姆 H·-P·沃尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 原绍辉 黄力行

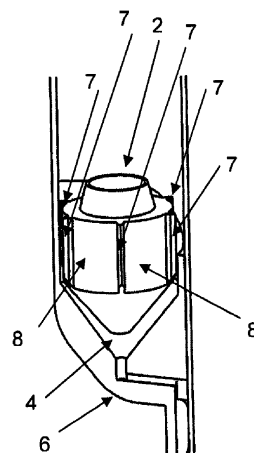
权利要求书2页 说明书19页 附图1页

[54] 发明名称

用于分析系统的带有插入件的设备

[57] 摘要

包括主体的分析设备，主体包括流体单元，其包括具有出口开口的第一室和离开所述的出口开口的第一通道，其中所述的第一室进一步包括插入件，插入件包括在触及所述的第一室的壁的肋之间的凹陷和第二通道，所述的插入件位于其中所述的插入件不与所述的出口开口接合的第一位置，所述的插入件可以从所述的第一位置移动到所述的第一室内的第二位置，第二位置中所述的插入件与所述的出口开口接合，使得所述的第二通道将所述的第一通道延伸到所述的第一室内，且在指向所述的出口开口的部分内类似于所述的第一室的形状。



1. 一种分析设备，其包括主体，该主体包括流体单元，其包括：

- a) 具有出口开口的第一室，和
- b) 离开所述的出口开口的第一通道，

其特征在于：所述的第一室进一步包括插入件，该插入件包括在触及所述的第一室的壁的肋之间的凹陷和第二通道，所述的插入件位于其中所述的插入件不与所述的出口开口接合的第一位置，所述的插入件可以从所述的第一位置移动到所述的第一室内的第二位置，第二位置中所述的插入件与所述的出口开口接合，使得所述的第二通道将所述的第一通道延伸到所述的第一室内，且在指向所述的出口开口的部分内类似于所述的室的形状。

2. 根据权利要求1所述的设备，其中所述的出口开口从所述的第一通道锥形地扩宽到所述的第一室内。

3. 根据权利要求1或2所述的设备，其中当所述的插入件处于所述的第一位置时，流体可以通过所述的第二通道和通过所述的插入件的所述的凹陷而通过所述的出口开口到所述的第一通道内。

4. 根据前述权利要求的任何项所述的设备，其中当所述的插入件处于所述的第二位置时，流体可以经由所述的第二通道向所述的出口开口通过所述的插入件且可以通过所述的凹陷，但当已通过所述的凹陷时不能进入到所述的第一通道内。

5. 根据前述权利要求的任何项所述的设备，其中所述的插入件进一步包括在指向为离开所述的出口开口的第二通道的端部处的锥形部分。

6. 根据前述权利要求的任何项所述的设备，其中当所述的插入件处于所述的第二位置时，不能进入所述的第一室的出口开口的流体的体积在5至1000 μl 之间。

7. 一种分析仪器，其包括

- 用于保持根据权利要求1至6的任何项所述的设备的配合件，
- 包括促动器的头，促动器到达设备内且具有自由度以将插入件从所述的第一位置移动到所述的第二位置。

8. 根据权利要求7所述的仪器，其中进一步包括两个或更多的安装在座上的移液管尖端，所述的移液管尖端具有出口开口，该出口开

口具有外部锥形形状。

9. 一种用于分析设备内的流体的系统，其包括

- 根据权利要求 1 至 6 的任何项所述的设备，和
- 根据权利要求 7 至 8 的任何项所述的仪器。

10. 根据权利要求 9 所述的系统，进一步包括流体分配单元。

11. 根据权利要求 1 至 6 的任何项所述的设备用于流体分析的使用。

12. 一种流体成分的分析方法，其包括

- 提供根据权利要求 1 至 6 的任何项所述的设备或根据权利要求 8 至 9 的任何项所述的系统，和

- 将流体引入到所述的第一室内，

- 在所述的第一室内将所述的流体的所述的成分从与该成分相关的所述的流体的其他成分中释放，

- 将作为结果的流体通过所述的出口开口和所述的第一通道转移到所述的第二室内，所述的第二室包括用于固定所述的待分析的成分的固体相，因此将所述的成分结合到所述的固体相，

- 将所述的插入件向所述的出口开口移动到所述的第二位置，使得流体可以经由所述的第二通道通过所述的插入件向所述的出口开口且可以被捕捉在所述的凹陷内，但当捕获在所述的凹陷时不能进入到所述的第一通道内，

- 将第二流体通过所述的第二通道引入到所述的第二室内。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述的第二流体通过以不透流体的方式对接到所述的插入件的第二通道内的移液管尖端引入。

14. 根据权利要求 12 或 13 的任何项所述的方法，其中所述的第二流体是冲洗缓冲液。

15. 根据权利要求 12 至 14 的任何项所述的方法，进一步包括：

- 将第三流体通过所述的第二通道引入到所述的第二室内。

16. 根据权利要求 12 至 15 的任何项所述的方法，进一步包括从所述的第二室内将所述的第三流体与所述的成分一起移除到第三室内，

- 在所述的第三室内热处理包括所述的成分的所述的第三流体。

用于分析系统的带有插入件的设备

技术领域

本发明涉及用于流体分析的流体设备，所述的设备具有第一室和第二室和从所述的第一室通向所述的第二室的通道，所述的设备的使用方法，用于使用所述的设备分析流体的仪器和包括所述的设备和所述的仪器的系统。

根据本发明的流体设备的应用领域主要是流体分析，例如在健康保健中用于分析核酸。使用此设备进行的分析可以被相当地改进，因为其避免了由污染导致的不精确。

背景技术

特别地在分析实验室中很关注于以方便、安全和可靠的方式进行分析。特别的问题是从一个试剂到其他试剂的转移。所以已建议了用于分析样本和/或试剂的设备，该设备最小化了在连续过程中随后试剂的污染。

在 EP 318 256 中示出了包括室的设备，迫使流体通过室。此设备不能进行多于一个的分析。

在 WO 93/22058 中披露了具有一些每个具有不同的温度的室的设备。在此设备中流体流动是复杂的。

本发明的目的是提供带有比根据现有技术的设备改进的特性的设备，特别是允许简单的流体流动而不将样本准备步骤的不同试剂转移到最终测量混合物中的设备，如在免疫测定和 PCR 基扩增技术中。

发明内容

本发明的第一主题是包括主体的分析设备，主体包括流体单元，其包括：

- a) 具有出口开口的第一室，和
- b) 离开所述的出口开口的第一通道，

其特征在于：所述的第一室进一步包括插入件，插入件包括第二通道，所述的插入件位于其中所述的插入件不与所述的出口开口接合的第一位置，所述的插入件可以从所述的第一位置移动到所述的第一室内的第二位置，第二位置中所述的插入件与所述的出口开口接合，

使得所述的第二通道将所述的第一通道延伸到所述的第一室内。

本发明的第二主题是分析仪器，包括：

- 用于保持根据本发明的一般或优选实施例的设备的配合件，和
- 包括促动器的头，促动器到达设备内且具有自由度，以将插入件从所述的第一位置移动到所述的第二位置。

本发明的另一个主题是用于分析设备内的流体的系统，包括：

- 根据本发明的一般或优选实施例的设备，和
- 根据本发明的仪器。

本发明的另一个主题是根据本发明的一般或优选实施例的设备的用于流体分析的使用。

本发明的再另一个主题是流体成分的分析方法，方法包括：

- 提供根据本发明的一般或优选实施例的设备或根据本发明的一般或优选实施例的系统，和

- 将流体引入到所述的第一室内，

- 在所述的第一室内将所述的流体的所述的成分从与其相关的所述的流体的其他成分中释放，

- 将作为结果的流体通过所述的出口开口和所述的第一通道转移到所述的第二室内，所述的第二室包括用于固定所述的待分析的成分的固体相，因此将所述的成分结合到所述的固体相，

- 将所述的插入件向所述的出口开口移动到所述的第二位置，使得流体可以经由所述的第二通道通过所述的插入件向所述的出口开口且可以通过所述的凹陷，但当已进入所述的凹陷时不能进入到所述的第一通道内，和

- 将第二流体通过所述的第二通道引入到所述的第二室内。

附图说明

图 1a 中示出的根据本发明的第一设备处于这样的状态，即其中在第一室内的可移动插入件处于第一位置，从而允许流体通过在插入件内的通道且通过在插入件和室的底部部分的壁之间的凹陷从室自由离开而到第一通道内。设备包括 8 个平行的分析单元，每个装配有插入件。室和插入件在剖视图中示出。

图 1b 示出了处于第二位置的相同的设备，从而允许流体仅通过在插入件内的通道而不通过插入件和室的底部之间离开而到第一通道

内。

图 2a 以全视图示出了位于第一位置的插入件的放大的视图。

图 2b 以剖视图示出了位于第一位置的插入件的放大的视图。

图 2c 以剖视图示出了移动到室的底部的位于第二位置的插入件的放大的视图。

具体实施方式

本发明的设备特别地在分析领域用于在例如物理处理和化学处理流体的流体处理期间的一般地或希望地进行的流体作用。因为本发明，可以进行甚至复杂的流体方法。然而，即使对于简单步骤，本发明也提供了优点。在实施例中，可以平行地处理多于一个流体。

可根据本发明处理的流体可以是接受特定处理的关心的任何流体。优选地，流体是液体。更优选地，液体是水溶液。在根据本发明的设备的优选的使用中，意图于分析液体的成分或从其获得的化合物。在诊断设备中，液体包括在分析中待确定的成分，例如核酸或抗原。这样的液体可以选自如下的组：来自环境的液体，例如来自河流的水或从土壤中提取的液体，食物流体，例如果汁或来自植物或水果的提取物，或从人体或动物身体接收的流体，例如血液、尿、脑脊髓液或淋巴液，或从它们获得的液体，例如血清或血浆，或包括待从前述液体分离的成分的液体。液体可以进一步包括对于用于将在设备内进行的化学反应的液体或试剂的成分分析有用的另外的成分。这些试剂可以包括标记的结合配偶体，例如标记的低聚核苷酸探针或染料。这样的试剂一般对于本领域技术人员是已知的。

根据本发明的设备包括至少一个流体单元。流体单元至少包括一个室和一个第一通道。在下文中，流体单元将被理解为在设备内的腔构造，该腔互连为使得引入到所述的腔的一个内的流体可以流入到或可以被促使为流入到所述的构造的另一个腔内。例如，在最简单的情况中，这通过使室和通道相互连接而使得可以促使来自室的流体进入所述的通道来实现。在不同的样本的多个分析将在同一个设备内进行的情况中，设备优选地包括多于一个流体单元。在此情况中，每个流体单元的流体行为与设备内其他流体单元的单独的流体行为独立。

包括室和通道的设备是已知的。具有多于一个室或/和多于一个通道的设备也是已知的。然而，这些现有技术设备受困于这样的问题，

即在第一流体后通过同一个室引入的任何流体被剩余在室内的第一流体的残余污染。本发明解决了此问题，特别对于其中第一室具有比随后的第二或第三室大得多得多的体积而不考虑有多少个其他的室或通道布置在第一室后的流体路径内的情况。

具有至少一个室和至少一个离开所述的室（多个室）的通道的设计的制造也是已知的。这样的设备可以容易地通过注模方法使用热塑性有机材料来准备。在此情况中，任何模具构造为使得室和通道通过所述的模制过程保持没有材料。也可使用例如加工实心的材料块以去除用于室和通道的空间的其他方法。

根据本发明的设备包括至少一个主体。主体是整个设备的部分，它主要为设备提供刚性或硬度。因此，主体优选地是坚硬的。优选地，主体由热塑性材料形成，更优选地由从热塑性有机聚合物中选择材料形成。最优选地，热塑性有机聚合物从包括聚丙烯、聚乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯和聚甲基丙烯酸甲酯的组中选择。进一步优选地，至少在分析所需要的部分处，材料是透光的。取决于将在设备内进行的处理步骤的量和类型，主体可以具有 20 至 199 mm 之间的长度，8 至 30 mm 之间的宽度和 40 至 150 mm 之间的高度。通常，待分析的流体（多个流体）越多，则主体的体积越大。

根据本发明的通道是设备内的其纵向尺寸大于其宽度和高度的腔。通道优选地由限定了通道的宽度和高度的壁所限制。在优选的实施例中，通道壁由形成在设备主体内的沟槽的表面和紧密地密封到主体的沟槽边沿的壁的表面所限定。形成在设备内的通道优选地具有小于 10 mm^2 ，优选地在 0.01 和 2 mm^2 之间的横截面。用于运输流体通过设备的通道将优选地具有比用于保持流体或/和进行优选地为化学反应的过程的室更小的尺寸。

通道可以具有多种使用，例如：

- 在设备内的两个位置（例如室）之间输送流体，
- 将流体输送入或输送出设备，
- 测量流体，或/和
- 处理流体或处理溶解或悬浮在流体中的物质。

根据本发明的室是设备内的另一类腔。所述的腔的尺寸将根据所述的室的意图中的使用而变化。室可以具有多种使用，例如：

- 存储、接收或/和输送例如样本或试剂的流体，
- 处理流体，例如用于分析流体内的物质，或/和
- 测量流体的物理或化学特性（例如用于进行光学吸收或荧光测量）。

本发明的设备的第一室是特别地适合于包括在所述的室内的插入件的室。作为第一特征，第一室具有出口开口。此开口设计为允许流体离开所述的室。流体然后由离开室的通道接收。通道可以是如以上描述的通道。通道可以通向所述的设备内的任何其他位置，但优选地在所述的设备内，优选地为所述的设备内的腔。

通道在其形状上配合到室的出口开口，使得它可以从所述的室通过所述的开口接收流体。

根据本发明，所述的第一室进一步包括插入件，插入件包括第二通道，所述的插入件位于第一位置，其中所述的插入件不与所述的出口开口接合，所述的插入件可从所述的第一位置移动到在所述的第一室内的第二位置，第二位置中所述的插入件与所述的出口开口接合，使得所述的第二通道将所述的第一通道延伸到所述的第一室内。

插入件从第一位置到第二位置的移动可以通过促使插入件改变其在设备内的位置来实现。这可以通过任何力实现，例如机械地、电气地或磁地。插入件可以沿从第一位置到第二位置的路径滑动。

插入件在第二位置的此布置允许在第一流体已选择地通过室后由人员/或仪器将第二流体引入到第一通道内，而不因第一流体的残余污染第二流体。因此，已通过所述的第一通道的溶液的小量剩余物当例如由重力或由系统的振动被促使到第一室的底部时不能进入到所述的第一通道内，而是被捕捉在处于第二位置的现在关闭的凹陷内。

这通过将流体引入到通向第一通道的插入件内的通道内，即第二通道内来完成。因前面的处理步骤而仍存在的第一流体的任何量保留在第一室内，特别地在第一室的壁和插入件之间的凹陷内，因为它们不能通过延伸到室内的第二通道。

为实现这点，可以采取如下措施的一个或多个甚至所有如下措施。

在第一措施中，在绕出口开口区的第一室的内部和插入件的形状应适合于密封在第一通道和第二通道之间的连接。优选地，所述的插

入件在插入件指向所述的出口开口的部分的形状类似于第一室的形状。更优选地，出口开口从所述的第一通道锥形地扩宽到所述的第一室内且所述的插入件优选地以相同的角度锥形地变窄。此角度相对于出口开口的流出的轴线优选地选择为5度到85度之间，更优选地选择为20到60度之间，该轴线可以与离开室的第一通道的方向相同。

密封区可以小到 10 mm^2 ，但优选地在20和 314 mm^2 之间，更优选地在40和 77.5 mm^2 之间。

在第二措施中，插入件进一步包括在触及所述的第一室壁的肋之间的凹陷。因此，当所述的插入件处于所述的第一位置时，流体可以通过所述的第二通道且经过所述的凹陷通过所述的插入件经由所述的出口开口到所述的第一通道内。另一方面，当所述的插入件处于所述的第二位置时，流体可以经由所述的第二通道通过所述的插入件向所述的出口开口且可以经过所述的凹陷，但当已进入或/和经过所述的凹陷时不能进入到所述的第一通道内。

在第三措施中，肋位于触及第一室的内部的插入件的部分处。肋提供用于精确地将插入件定位在室内。为改进此定位，其中所述的插入件可移动的且与肋接触的室的部分具有在插入件的肋的移动路径上恒定的直径。此直径选择为使得在插入件上有恒定的压力，此压力足够高以将插入件保持在限定的位置，但也足够小以允许操作者沿插入件的预先确定的路径移动插入件。这可以通过使用用于室壁和插入件的塑料材料实现，特别地在肋的部分。在注模过程中，为室赋予其内部形状的模具的形式应选择为略微小于为肋的外部形式赋予其形状的模具的形式。

其中插入件借助于肋导向的室部分的形式可以具有允许插入件移动的任何形式。优选地，该部分沿移动路径的直径是简单的，例如圆形、矩形或正方形。这主要因为更容易制造的原因，所以任何其他形式也是可以的，但是较不优选的。

在替代实施例中，室的壁包括所述的凹陷和肋。在此情况中，插入件具有圆柱状形式，其外周略大于室的内径。

在另一个实施例中，室和插入件都具有肋和凹陷。这被认为改进了室对于插入件的导向特征。

优选地，存在3到20个之间，更优选地在4到10个之间绕插入件

外周的肋。在肋之间存在凹陷。这些凹陷可以具有任何形式，以允许第一流体被捕捉在所述的凹陷内。它们可以看上去类似或可以不同。

在第一优选实施例中，所述的插入件的外部形状除去插入件顶部外类似于所述的第一室的形状。所述的顶部具有圆形圈，该圈从设备的外边界向中间锥形地增加且从内部第二通道逐渐成锥形，使得在插入件顶部上形成边缘，边缘具有距所述的外壁的距离，使得在外壁处的剩余流体滴被捕获在边缘和外壁之间，因为滴的高度小于所述的距离。

在进一步优选的实施例中，另外的凹陷形成在插入件的外壁和所述的第一室的内壁之间，所述的内壁形成了至少3个，优选地多至20个肋以将插入件的主体保持为与第一室的内壁离开，且降低了将所述的插入件从其第一位置移动到第二位置所需要的力。插入件的顶部装配有所述的锥形圈，但此时圈不达到所述的第一室的内壁，见图1C。

当所述的插入件处于所述的第二位置时，不能进入所述的第一室的出口开口的流体体积优选地在10至500 μl 之间。这足以保持来自较早的处理的附着到第一室的壁的流体滴，且如果它们与随后添加的流体一起进入通过设备的流体流则将污染第二流体。

插入件的形状可以进一步由插入件的特定使用所影响。例如，优选的是，指向室的入口开口的插入件的形状包括在指离所述的出口开口的第二通道的端部处的锥形部分。这将允许更好地使插入件与促动器相互作用，以将插入件在其移动路径上向出口开口移动。此外，锥形形式可以有助于将第二流体引导到第二通道内。

插入件的总体尺寸可以取决于第一室的尺寸。优选地，插入件的直径将不大于室的最大直径，如果插入件在直径上略微大优选地0.1至0.3 mm，则插入件由弹性材料形成，以保证插入件在所述的第一室内的理想的配合。对于插入件的直径的优选的尺寸为0.1 mm至10 cm之间，更优选地为0.2 mm至20 mm之间。插入件的长度可以在0.1 mm和10 cm之间，更优选地在0.1 cm至3 cm之间。肋沿移动路径的长度可以在0.1 mm和5 cm之间，优选地在0.2 mm和3 cm之间。

所述的第一室的内壁装配有至少一个，优选地相同个数的条，即使当将插入件从所述的第一位置移动到所述的第二位置的在移液管尖端之间的力大于所述的条将插入件保持到位的滑动力，条也将插入件

保持在所述的第二位置处。因此，移液管不能将插入件从第二位置拉出，因为所述的条（多个条）将防止插入件移动回。

第二通道的长度优选地在 0.1 mm 至 10 cm 之间，优选地在 1 mm 至 5 cm 之间。优选地，通道是管状的，但也可以包括锥形部分，优选地在设计为用于与促动器相互作用处。

优选地，本发明包括促动器以将设备内的插入件从第一位置移动到第二位置。这可以通过在设备内或设备外的不同装置完成。在优选的实施例中，促动器是包括在用于操纵设备的仪器内的设备。因而，促动器可以在构造上与分析设备独立。在此情况中，根据本发明的设备优选地具有开口，通过开口促动器可以进入到第一室的内部，以将插入件向室的出口开口推动。此开口可以通过它流体被引入到室内的开口。甚至更优选地，此开口是室的上开口。

在第一使用中，室将用于接收具有大体积的样本，例如用于在原始样本中进行裂解反应，从而添加了一定体积的试剂流体。室的体积可以小于 1 L，优选地在 1 μ l 至 100 ml 之间。这样的室的优选的实施例是用于化学样本准备的室，例如包括细胞的流体的细胞成分的裂解，以释放所述的细胞的组成部分，例如核酸。这样的室可以称为裂解室。裂解室不需要是平的室，但优选地将具有至少部分地管状形式，具有上方开口以用于引入用于裂解的样本和试剂，还具有作为到通道的出口的下方开口。进行化学样本准备的条件是已熟知的且容易地应用于本发明。

在优选的情况中，根据本发明的流体单元另外包括第二室。此室通过所述的第一通道流体地连接到第一室。流体单元可以包括甚至更多通道和/或室，例如用于进一步将流体运输到设备内部的其他室，或用于进一步处理设备内的流体。

在优选的实施例中，对于确定流体内的核酸分析物有用的是，每个流体单元包括第一室，即裂解室和从所述的第一室的出口部分优选地通过入口部分通向优选地的平的第二室的第一通道，所述的第二室包括能可逆地结合核酸的绒毛（fleece）。第三通道从所述的第二室的出口部分优选地通过第三室的入口部分通向所述的第三室，和从所述的第三室的出口部分通向所述的设备的出口的第四通道。这些室的任何室可以是根据本发明的室。优选地，根据本发明限定的室是裂解室，

且是根据本发明的第一室。

更优选地，流体单元进一步包括从所述的第二室通向用于照射和检测的第三室的第三通道。

在流体路径内的最后的通道，即在以上实施例中的第四通道，通过出口引出设备。在根据本发明的设备内的出口，更优选地流体单元的出口，是设备的开口，它设计为允许流体以受控方式离开设备，同时避免在处理期间流体的非意图中的逸出。因此，优选地，开口被密封，例如通过可由空心针穿刺的塞子来密封。

根据本发明的设备可以包括只要有意义而尽可能多的流体单元。过多的个数则可能考虑到设备的更困难的操纵而是不利的。例如，这可能在仪器内要求过多的促动器以流体地适应。已证明在一个设备内使用从2到16个流体单元是有利的，更优选地使用从4到8个单元。

为方便地操纵设备，流体单元优选地以平行的模式布置。这意味着不同的流体单元的室和通道的位置几何上相互平行。任何入口和出口然后位于设备的相同侧处，优选地每类口，例如入口，沿设备的边沿，其他类，例如出口，位于沿另一个边沿。如果存在两个不同类型的入口，则它们可以布置在设备的相同侧或边沿。

根据本发明的整个设备的形式和尺寸主要由设备将被使用的功能来确定。此外，在所述的设备内的流体的种类和量和待进行的步骤的类型和数量进一步确定了设备的几何和功能特征。

根据在此使用的理解的流体设备具有一个或多个通道，通道带有大于 $0.1 \mu\text{m}^2$ ，更优选地在 $10 \mu\text{m}^2$ 至 10mm^2 之间的截面。设备可以进一步地或替代地包括一个或多个具有比通道大的截面的室。流体设备的室可以具有在 $10 \mu\text{l}$ 至 3ml 之间，更优选地在 $1 \mu\text{l}$ 至 5ml 之间的体积。

根据本发明的设备可以包括另外的元件，例如用于与用于接收或/和处理所述的设备的仪器相互作用的凹陷和突出物。优选地，所述的设备包括沟槽以与夹钳接合来夹住设备且将设备运输到仪器内的位置且将它固定到预先确定的相对位置。

根据本发明的设备的第一优选实施例在图 1a 中示出。根据本发明的设备 1 示出为处于其中在第一室 3 内的可移动插入件 2 处于第一位置的状态，从而允许流体从室内自由离开，通过插入件 2 内的第二通

道 5 和通过在插入件的肋和室 3 的底部部分/出口部分 4 的壁之间的凹陷而到第一通道 6 内。此情况的肋和凹陷在图 2b 中更详细地示出。设备包括 8 个平行的分析单元，每个分析单元装配有插入件。室和插入件在剖视图中示出。

图 1b 示出了相同的设备 1 处于第二位置，从而允许流体仅通过插入件 2 内的通道 5 离开到第一通道 6 内，而不在插入件 2 和室 3 的底部 4 之间离开。

图 2a 示出了第一室的下部分的放大，其中插入件 2 处于第一位置，插入件在 3D 视图中示出，而图 2b 以剖视图示出了相同的情况，且图 2c 示出了，其中插入件处于第二位置。在每个图中示出了第一通道 6、底部部分 4、凹陷 8、肋 7 和第二通道（仅在剖视图中可见），在此情况中 6 个凹陷绕插入件 2 的外周而一些被隐藏。

更优选地，根据本发明的设备是主体和至少一个密封壁的复合物。在此情况中，除流体通过它可进入或/和离开室的通道的截面和设备的入口和出口外，主体内的任何腔被依附到主体的密封壁封闭。

优选地，主体具有一般地平的区，其面积在 1600 至 19200 mm² 之间，更优选地在 7200 至 12000 mm² 之间。此区在下文中称为密封区。术语“平的”意味着主体向设备的外侧几何上是均质的，以允许密封单元接近且热学地接触主体，使得可将充足的热施加到主体的材料，以熔化主体与密封单元接触的部分。在其他部分，主体可以包括从例如在形成在主体内的室附近的平的表面升起的区。

密封壁优选地是一般的平的材料件。它可以由一种材料制成或可以是复合物。优选地，它具有比主体较不坚硬的箔的形式。本发明已发现，如果密封壁是与主体相同的热塑性材料 - 此部分被称为热塑性部分 - 和由其熔化温度高于热塑性部分的熔化温度的材料制成的载体部分的复合物则是非常有利的。优选地，载体部分选择成为密封壁提供撕裂强度。所述的撕裂强度对于密封过程的可靠性是重要的。优选的撕裂强度优选地在 5 至 50 N/mm² 之间，更优选地在 6 至 40 N/mm² 之间。用于载体部分的优选的材料从金属箔的组中选择；更优选地材料包括铝。箔的厚度优选地在 40 至 400 μm 之间。

优选地，密封壁是传热壁。传热壁优选地包括传热材料，即具有良好的热传导率的材料。优选的传热材料从铝和铜的组中选择，更优

选地为铝。优选地，传热壁包括2层，优选地，所述的层的一个层是金属层且第二层是热塑性层，且所述的层焊接在一起。

为确保在围绕腔的区内密封壁到主体的准确的密封，特别是不透液体的密封，密封壁优选地是大体上平的。大体上是平的意味着在超过其表面的80%、优选地超过其表面的90%且最优选地在其表面的100%上密封壁是平的。意图于密封到密封壁的主体部分应大体上是平的，以类似地在围绕腔的区内延伸，但不包括意图于在密封后形成在设备内的通道或室的沟槽。

密封壁的厚度优选地在20至1000 μm 之间，更优选地在50至250 μm 之间。优选地，设备的每个主体具有一个密封闭，从而覆盖了主体内待密封的所有沟槽。

在所述的流体单元内，在这些部件之间形成至少一个腔。腔包括至少一个室和至少一个通道。根据本发明的流体单元因此要求至少一个室，称为第一室，和至少一个通道，称为第一通道。此流体单元位于所述的设备的位置处，例如在流体路径的开始处，其可由促动器从设备外侧到达，使得促动器可以进入室的内部。

两个部分，主体和密封壁，可以由已知的方法结合。在其中密封壁是包括热塑性聚合物的薄壁且刚性主体由例如聚苯乙烯的聚合物制成的优选的实施例中，两个部分可以组合且然后通过焊接，例如通过激光焊接、超声焊接、热封或胶合密封。两个部分也可以仅夹紧或粘住在一起。

结合方法、主体的材料和密封壁的材料必须选择为相互配合。例如，如果结合方法是激光焊接，则主体和密封壁的大块材料是相同的材料（例如聚丙烯），但两个材料之一被染色以具有用于对于激光能量的吸收。如果结合方法是超声焊接，则两个材料典型地是相同的。如果结合方法是热封，则密封壁是适合于热封到主体的可热封壁。

在以上用于制造的方法中，可以添加进一步的组装步骤，特别是如果设备包括另外的元件。

本发明的另一个主题是仪器，仪器包括：

- 根据本发明或其优选实施例的用于保持设备的配合件，和
- 包括促动器的头，促动器到达设备内且具有自由度以将插入件从所述的的第一位置移动到所述的第二位置。

为将仪器装备可靠地保持和应用到设备，仪器包括用于保持设备的配合件。此配合件也允许将设备保持在其中流体可以在要求的时间被引入到所述的设备的流体单元内的位置。配合件可以尽可能适合于所述的设备的外部形式以保持设备。配合件可以包括具有配合设备的各部分的形式扣入装置。这样的形式配合可以由所述的配合件内的突出物提供，该突出物可插入到设备内的凹陷内，或反之。

此外，根据本发明的仪器包括头，头包括到达设备内且具有自由度以将插入件从所述的第一位置移动到所述的第二位置的促动器。在本发明的意义中，促动器是具有刚性的设备，以将插入件从第一位置推动到第二位置。不需要通过拉力将插入件移动回。在优选的实施例中，所述的第一室的内壁具有条，条将插入件保持在所述的第二位置。根据本发明的优选的促动器是安装到移液管管理器上的座的移液管尖端。这具有不需要另外的设备用于移动插入件的优点。另外，不需要费时的设备改变。可以使用本移液步骤中被使用的移液管尖端来简单地将插入件推向出口开口，该移液步骤优选地是冲洗程序的第一分配步骤。这样的移液尖端和移液管管理器对于本领域技术人员一般是已知的。与当前在实验室中使用的仪器相比仅有的改造是将移液管尖端的端部位置正好调整到第二位置。控制过程步骤的计算机程序需要调整为另外的向前移动，以将插入件推向第二位置。对于现有的仪器不需要另外的构建块。

根据本发明的仪器可以包括设备以满足分配或输送功能，且向设备和从设备移除或接收流体应考虑为主动和被动操纵。例如，从第一流体操纵单元接收流体可以通过将流体在压力下施加到设备以将流体压入设备或通过向腔施加负压以将流体抽吸到设备内来完成，且将流体从设备内移除或输送到外侧可以通过向腔施加压力，例如通过泵送如液体或气体的流体通过第一入口，或通过向腔施加负压以将流体抽吸通过入口来实现。合适的装置包括注射泵。液体操纵单元位于仪器内，使得当设备被放入到仪器上的限定的位置时，它们可以在任何输入和输出位置起作用。头相对于设备的入口或出口的位置可以由控制单元控制。

优选地，此仪器是分析仪器。用于分析流体或流体的任何成分的仪器一般地是已知的。它们包括一般地已知为用于分析的单元。优选

的单元是用于确定包括在设备内的流体的特性，例如光学特性或特性改变的光学器件，将流体从第一位置移动到一个或多个其他位置的机械，和用于从管、器皿或试剂容器将流体分配或/和抽取到设备内的液体操纵单元。如以上所指出，仪器包括头，头用于将流体分配到根据本发明的设备的流体单元内，或/和从设备移除液体。

仪器进一步优选地包括加热器，优选地为加热或/和冷却元件。此元件定位为使得优选地当流体包括在设备内的室内时，它在密封壁外侧处接触或可接触设备，使得可以从室向加热器或/和冷却器和从加热器或/和冷却器向室传热，优选地通过所述的传热壁传热。包括加热或/和冷却元件的仪器的例子是热循环器。热循环器一般地已知为以重复的方式向流体施加不同的温度曲线。典型的热循环器在 EP 0 236 069 中描述。优选的加热或/和冷却元件从包括珀耳帖效应元件、电阻加热元件和例如装配有风扇的金属块的被动冷却元件的组内选择。

在本发明中，优选地对于每个流体单元存在至少一个热循环器单元，每个热循环器单元位于仪器内的相对于设备移动的位置以接触靠近包括待加热的流体的室的所述的密封壁。优选地，此室是如以上指出的第三室。更优选地，每个热循环器可以独立地调节，即每个热循环器可以以不同的热曲线应用。热曲线由室内将达到的温度和保持此温度的时间长度来限定。不同的曲线可以通过计算机控制来实现。提供到设备上的中断便于能在邻近的流体单元处使用不同的热曲线。

为在设备内进行过程期间监测液体的特性或特定变化，仪器进一步包括光学地连接到所述的流体单元内的室的透明壁的特性监测器单元，例如检测模块。合适的检测模块一般地是已知的且取决于在设备内存在流体期间进行的特性类型或特性改变的类型。例如，如果特性是例如荧光信号的光学信号的改变，则检测模块将包括定位在设备内的光源，使得设备的流体单元，优选地为此设备内的检测室例如第四室可以被照射，还包括照射接收单元，照射接收单元优选地是用于接收来自包括在设备的流体的照射且将电信号传递到评估单元的光敏元件。检测模块位于仪器内使它能检测从包括在室内的流体发出的光的位置处。如果也具有放置为将光投射到室内的照射模块则是优选的；此光优选地具有激励流体内的成分或被吸收或被改变的特征。

如果在设备内进行的过程要求了设备的部件，例如设备内的电极

或加热壁连接到仪器的电路，则这样的连接器优选地提供在仪器上的位置上，该位置使得当设备插入到仪器内时，仪器上的连接器连接到设备上它们的配对物上。

本发明的另一个主题是用于分析设备内的流体的系统，系统包括：

- 根据本发明的在其一般的或优选的实施例中的设备；和
- 根据本发明的在其一般的或优选的实施例中的仪器。

优选地，根据本发明的系统包括另外的流体容器（例如用于废物收集）或/和一个或多个试剂容器。

本发明的进一步的主题是根据本发明的在其一般的和优选的实施例中的设备在用于分析样本的方法中的使用。

因此，本发明的另一个主题是对多于一个流体的成分的分析方法，方法包括：

- 提供根据本发明的或其优选实施例的设备或根据本发明的或其优选实施例的系统，和

- 将流体引入到所述的第一室内，

- 在所述的第一室内将所述的流体的所述的成分从与其相关的所述的流体的其他成分中释放；

- 将作为结果的流体通过所述的出口开口和所述的第一通道转移到所述的第二室内，所述的第二室包括用于固定所述的待分析的成分的固体相，因此将所述的成分结合到所述的固体相，

- 将所述的插入件向所述的出口开口移动到所述的第二位置，使得流体可以经由所述的第二通道通过所述的插入件向所述的出口开口且可以通过所述的凹陷，但当已通过所述的凹陷时不能进入到所述的第一通道内，

- 将第二流体通过所述的第二通道引入到所述的第二室内。

所述的第二流体可以通过所述的第二通道和所述的第一通道被引入，因为在所述的第二位置，第二通道直接与第一通道连接。

优选地为待分析的样本或/和试剂的流体可以根据已知的方法被引入到设备内，例如通过将流体移液到流体单元内的开口内。优选地，流体通过以上略述的用于仪器的头被引入到流体单元内，例如使用头承载的移液管尖端通过所述的入口到第一室内。在这些室内，样本被

处理以将待分析的样本的成分从样本内该成分可能相关的任何细胞室释放。为分析核酸，这可以包括以离液盐和蛋白酶来消化细胞壁的化学处理和通过加热例如通过将裂解混合物加热到37℃至38℃之间的物理处理的组合来破坏细胞。确切的条件可以取决于样本的特定的类型和裂解溶液和/或用于裂解的酶。一些样本可能需要比其他样本更苛刻的条件。为实现裂解，必须使样本与用于处理的试剂接触，例如与用于裂解的试剂接触。这优选地通过将样本和试剂的每个的等份(aliquot)移液到室内来完成。

如果只是意图于在设备内进行样本准备，则通过从所述的室移除已预处理的样本而完成了过程，例如通过将混合物通过第一通道移除。然而，其他步骤可以添加到所述的设备内，其可以包括或不包括本发明的进一步的实施例。

如果根据本发明的方法应进行包括在样本内的分析，则根据本发明的方法在第一室内的处理后，例如在样本裂解后，应包括将步骤的结果，例如已预处理的样本运输到第二室内以用于进一步处理。这优选地通过使流体受到正压或负压而离开第一室通过出口部分到第一通道内来完成。在优选的实施例中，为样本的成分的纯化目的流体被转移到第二室内。待固定的任何成分结合到包括在其内的多孔材料。

本发明的特别优选的实施例包括在插入件移动到第二位置后，优选地通过以上略述的促动器移动到第二位置后，将第二流体通过所述的第二通道引入到所述的第二室内。优选地，所述的第二流体从包括冲洗流体和/或洗提缓冲液和/或主混合物(master mix)的组中选择。冲洗缓冲液是设计为从固定到所述的多孔材料的成分(多个成分)去除任何流体的自由成分的流体。这样的缓冲液在本领域内是熟知的，且优选地包括低于用于固定的流体的盐浓度。洗提缓冲液优选地包括用于检测所述的流体的成分或从所述的流体中得到的成分的试剂。洗提缓冲液和主混合物的混合物进一步包括用于扩增和检测核酸的试剂，例如引物、探针、酶和试剂。

为进行化验，方法优选地包括首先冲洗固定多孔材料上的成分且然后从材料洗提它们。

然后洗出液优选地通向第三室以用于检测。这可以通过将流体优选地通过所述的第二通道供给到设备而完成。这将促使流体通过第三

通道到第三室。

室优选地进一步在其与第三通道的入口部分相对的端部处包括用于第四通道的出口部分，所述的第五通道通向另一个流体口，即出口。

在优选的实施例中，在每个流体单元内具有至少一个室，更优选地如上所略述的第三室，设计为允许物理或化学处理所述的流体的步骤。优选地，物理处理是从加热和冷却（热处理）、混合和照射和任何它们的组合的组中选择的处理。任何热处理可以通过所述的设备的室的任何壁进行。优选地，加热通过密封壁完成。

在第一优选实施例中，物理处理是如在聚合酶链式反应（PCR，EP 0 201 184）中使用的热循环。

在另一个优选实施例中，在每个流体单元中所述的第一室或第三室优选地是检测室，且最优选地是扩增/检测室。在此室内，优选地代表了待分析的所述的成分或代表了从待分析的所述的成分得到的成分的特性被确定为所述的原始液体的成分的量存在还是不存在的度量。

检测可以是包括照射和监测的两步过程。在照射所述的室内的流体后，监测室的内容物，即流体的特性。所述的监测流体特性可以通过主体的壁进行。监测过程的要求确定了限制了室的壁的特征。例如，在仪器内使用位于设备外侧的检测器单元确定从流体发出的光要求壁对于从室发出的光是透明的。在此情况中，壁的材料将是对于此光透明的材料。如果所述的监测另外地要求将光通过所述的壁投射到包括在所述的室内的流体上，则壁的材料应对于投射光是透明的。

检测可以通过以波长为流体内的成分或试剂的一个在该波长下具有可测量的吸收的光照射腔内的液体来完成。对离开腔的光，例如通过荧光的确定可以用于确定液体的吸光度或液体的吸光度随时间的任何改变或与标准液体相比的任何改变。

化学处理是化学反应的进行。优选地，在第三室内，检测化学反应的进行。优选的化学反应是修改了流体或其任何衍生物的任何成分的化学组成的反应。更优选地，化学反应从包括引物延伸、杂交、变性和裂解的组中选择。最优选地，化学反应是参考上文的 PCR 或其改进，例如均质 PCR，有时也称为实时 PCR，如在 EP 0 543 942 中描述。在实时 PCR 中，不必需地在扩增反应结束时确定信号，但至少在第一热循环和最后热循环之间确定一次。

为进行包括 PCR 的组别的扩增/检测,室的内容物以循环的方式被加热和冷却。为实现有效的热循环,覆盖第三室的密封壁包括便于热从热循环器传递到室内的金属部分,即传热箔。均质 PCR 允许几乎从热循环开始通过所述的主体内的透明窗的检测。

在此分析方法的非常优选的实施例中,待分析的液体的成分是被猜想包括在流体内的核酸,例如丙型肝炎病毒基因组的部分。优选地为洗提缓冲液的用于分析的试剂将然后包括用于所述的核酸的特定段的扩增的试剂,例如引物,还包括用于结合扩增的段的探针。这样的反应的非常优选的实施例在 EP 0 543 942 中披露。为将热循环施加到包括在室内的流体,所使用的仪器包括组合的加热/冷却块来使室的内容物处于核酸扩增所需要曲线(profile)内的温度。在流体内的吸光度或荧光的改变则用作在流体内待确定的核酸的度量。

用于一个设备的不同流体单元内的处理的试剂可以是相同的或可以是不同的。例如,如果在第一流体单元内,待检测的是 HBV 且在第二流体单元内,待检测的是 HIV,则用于样本裂解和纯化的相同的程序和试剂可以用于在不同的单元内的样本的两个等份,但应使用不同的试剂用于扩增和检测(洗提缓冲液和主混合物),从而反应了不同的待扩增的顺序。用于顺序特定的扩增和检测的合适的试剂对于本领域技术人员是已知的且可以类似地应用。

以上在根据本发明的仪器的描述中详述了优选实施例。

根据本发明的设备的优点在于以简单的方式设备避免了对设备内随后使用的流体的污染。此外,在优选实施例中,即使分析不同,例如不同处在于确定不同的分析物或在于所进行的化学反应不同,也可以平行地进行数个分析。

参考数字

- 1 根据本发明的设备
- 2 插入物
- 3 第一室
- 4 出口部分
- 5 第二通道
- 6 第一通道
- 7 肋

8 凹陷

9 第二室

虽然前述发明已在一些细节中为清晰和理解的目的描述，但本领域技术人员从阅读此披露将清楚的是，可以进行多种形式和细节上的变化而不偏离本发明的真实的范围。例如，所有以上描述的技术和器械可以以多种组合使用。在此申请中所引用的所有公开物、专利、专利申请和/或其他文献通过为所有目的以它们的整体参考而合并，达到如每个单独的公开物、专利、专利申请和/或其他文献单独地指示为通过参考为所有目的而合并的程度。

例子

例 1

根据本发明的设备的制造

a) 如在图 1a 中示出的设备按如下准备:

将反映了根据图 1a 的设备的外部形式的两部分模具填充以聚丙烯 (Handbuch Spritzgießen, 2004, Hanser Verlag, 第 77 页) (Werkstoff-Führer Kunststoffe, 2001, 8. Auflage Hanser Verlag, 第 83-89 页)。

大的室在其下部分具有管状段 (直径: 14 mm, 高度: 40 mm)。底部处的角度为 65 度。在固化后, 聚丙烯 (30 μm) 和铝 (110 μm) 的箔以热焊接焊接到聚丙烯主体。出口开口由硅塞子封闭。

b) 图 1a - c 中示出的插入件由稍微地弹性的聚合物通过注模生产 (包括肋的直径: 14 mm, 肋高度: 12 mm, 通道宽度: 0.8 mm, 下部角度与设备相同)。插入件插入到通过 a) 制造的设备的室的管状部分的上部分内。

c) 将玻璃纤维绒毛插入到第二室内。设备然后以密封箔 (传热箔) 密封。

例 2

包括在例 1a 的一个设备内进行的样本准备和 PCR 和检测的过程进行

在第一步骤中, 如在例 1 中制造的设备被装载到仪器的处理站内。这通过使用接合到设备的上部分上的凹陷内的夹钳 (见图 1a - c, 参考数字 8) 完成。然后, 使用支承 8 个移液管尖端的头将定量标准溶液添加到第一室的每个 (见 3)。将尖端抛弃。然后再次使用平行移液将包

括蛋白酶 K 的裂解溶液添加到室内。然后使用新的移液管尖端将 7 个样本和一个负对照等份添加到第一室的每个。尖端通过在每个室内吸入和吐出混合物来用于将溶液彻底混合。然后将混合物在 72℃ 下培养 10 分钟以裂解，同时尖端保持处于第一室内。

然后将压力施加到系统上以将混合物通过第一室的出口部分（见 4）运输到填充以玻璃绒毛的第二室（见 5）。任何核酸结合到玻璃表面而液体通过出口去除。空心钢针被对接到出口上以收回液体。然后移液管尖端向下移动直至插入件的下锥形部分触及设备的室的底部的锥形部分。因此，插入件被推向底部，因而仅留下在插入件内的通道使液体通过室的出口开口。来自裂解室的壁的数个流体滴从壁向底部移动且保持在插入件的凹陷内。

在移除移液管尖端后，将冲洗液体（400 μ l）使用移液管尖端的新的组移液到插入件的锥形部分内且抽吸通过第二室，因此将杂质从与核酸的结合中去除。这将重复三次。

洗提缓冲液的等份（70 μ l）被添加到第一室内的插入件的锥形部分且被移液通过流体单元，使得已洗提的液体保留在第三室内。

在第三室内的液体受到如下的热循环

第一循环

50℃，120 秒，UNG 步骤

5 个循环

+4℃/秒 95℃ 15 秒变性

-4℃/秒 59℃ 50 秒退火和在 35 秒后荧光测量

45 个循环

+4℃/秒 91℃ 15 秒变性

-4℃/秒 52℃ 50 秒退火和在 35 秒后荧光测量

将其波长为探针激励波长的光投射到每个第三个室内且在第三个室内在每个循环的退火阶段期间的照射期间测量荧光。使用定量标准，根据标准计算确定了在每个样本内的核酸的量。第八个样本用作负检查。

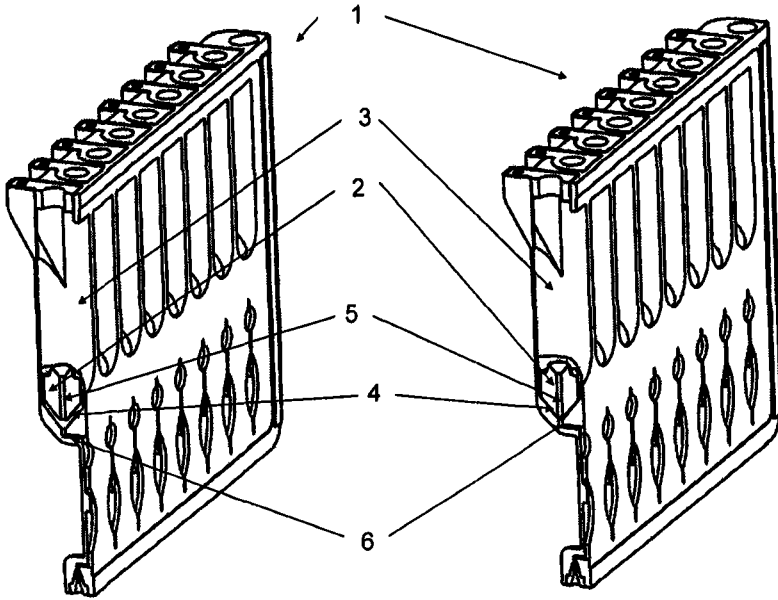


图 1a

图 1b

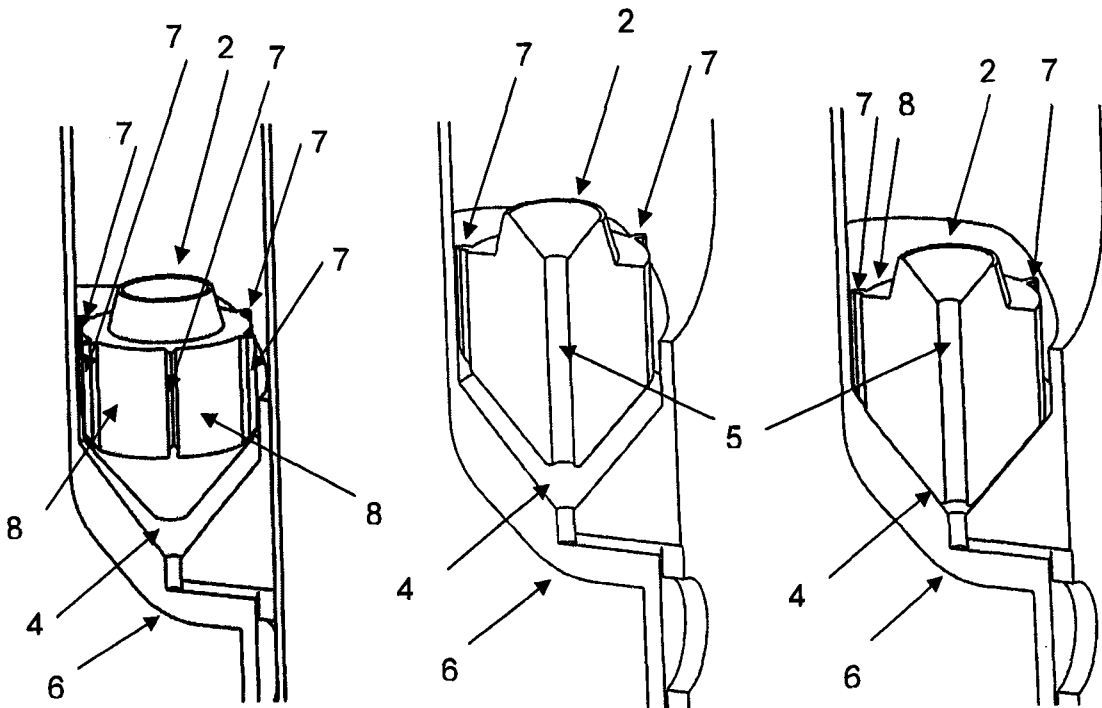


图 2a

图 2b

图 2c