



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103157400 A

(43) 申请公布日 2013.06.19

(21) 申请号 201110326149.5

(22) 申请日 2008.06.20

(30) 优先权数据

60/945,520 2007.06.21 US

(62) 分案原申请数据

200880103839.0 2008.06.20

(71) 申请人 简·探针公司

地址 美国加利福尼亚

申请人 质量基因国际公司

(72) 发明人 斯克特·布赖登塔尔 沙拉·H·樊

理查德·利 诺尔曼·纳尔逊

马修·斯克特 贾森·泰勒

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

B01F 11/00(2006.01)

B01F 13/00(2006.01)

B01F 15/06(2006.01)

B01L 3/00(2006.01)

B01L 7/00(2006.01)

G01N 35/00(2006.01)

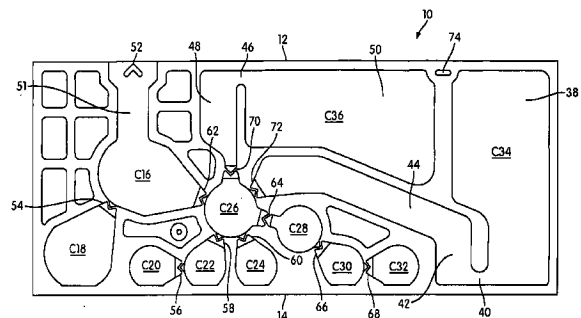
权利要求书3页 说明书73页 附图33页

(54) 发明名称

用于将容器暴露于多个热区的仪器和方法

(57) 摘要

本发明为用于将容器暴露与多个热区的仪器和方法,涉及一种具有多个相互连接的腔室的容器,该多个相互连接的腔室布置为允许独立地或者同时地执行多个处理步骤或者处理。该容器被制造成使流体与干燥的试剂分离,并且保持该干燥的试剂的稳定性。包括有诸如油的不混溶流体,以控制处理材料的装载、促进干燥的试剂的恢复以及混合、限制蒸发、控制反应材料的加热、集中固相载体以防止液体连接的堵塞、对流体转移提供最小的用量以及防止处理材料粘接于腔室表面。该容器可以适用于具有处理仪器的系统中,该处理仪器包括用于在各腔室之间选择性地移动流体物质的致动器系统以及检测器。该致动器系统可以被设置成集中样本中存在的分析物。该检测器其可以用于检测由容器所含的物质发出的光学信号。



1. 一种用于在具有多个相互连接的腔室的容器中处理样品的仪器,该仪器被构造且布置成在所述处理期间将所述容器支撑在可操作位置,并且包括:

分别限定一个多腔热区的一个或多个多腔热敏元件,该多腔热区与所述容器热连通,并且被构造且布置成在每个所述多腔热区与容器的相关多腔区域之间传送热能,其中,容器的所述相关区域包围容器的两个或者更多、而又少于所有腔室中的每一个腔室的所有部分或者一部分,以及

控制器,该控制器被设计成控制所述一个或者多个多腔热敏元件的操作,以选择性地加热或者冷却包围在与所述多腔热区相关的多腔区域内的腔室。

2. 根据权利要求1所述的仪器,还包括限定一个或者多个单腔热区的一个或者多个单腔热敏元件,该单腔热区设置成与所述容器热连通,并且构造并布置成在每个单腔热区与容器的相关单腔区域之间传送热能,容器的该相关单腔区域包围容器的一个腔室的全部或者部分,其中,所述控制器被设计为控制所述单腔热敏元件的操作,以选择性地加热或者冷却包围在与所述单腔热区相关的单腔区域内的腔室。

3. 根据权利要求1或2所述的仪器,其中,所述热敏元件包括由所述控制器控制的一个或者多个佩尔捷装置,以选择性地加热或者冷却与该佩尔捷装置热接触的主体。

4. 根据权利要求1到3中的任何一项所述的仪器,其中,各热敏元件包括热传递元件,该热传递元件由导热材料制成并且具有与由该热传递元件限定的多腔热区的预定形状相对应的外周形状。

5. 根据权利要求4所述的仪器,其中所述热传递元件相对于所述容器以固定的位置保持在该仪器中。

6. 根据权利要求4或5的任何一项所述的仪器,所述热传递元件由铝制成。

7. 根据权利要求1或2的任何一项所述的仪器,其中,所述热敏元件包括:

一个或多个佩尔捷设备,该一个或多个佩尔捷设备由控制器控制,以选择性地加热或者冷却与该佩尔捷设备热接触的主体;以及

与每个所述多腔热区相关联的热传递元件,所述热传递元件由导热材料形成,并且具有大致的平坦表面和与由该热传递元件所限定的一多腔热区的预定形状相对应的外周形状,

其中,所述佩尔捷设备与所述热传递元件热接触。

8. 根据权利要求1到7中的任何一项所述的仪器,其中,所述仪器包括多个热敏元件,每个所述热敏元件通过隔离结构而与其它的热敏元件分离,该隔离结构包括不导热材料。

9. 根据权利要求8所述的仪器,其中,所述热传递元件和隔离结构相对于所述容器在固定的位置保持在仪器内。

10. 根据权利要求3或7的任何一项所述的仪器,还包括散热元件,该散热元件被构造且布置成散发来自所述佩尔捷设备的热量。

11. 根据权利要求10所述的仪器,其中,所述散热元件包括由导热材料构成并且包括块状物的热沉,该块状物的一侧与至少一个佩尔捷设备热连通,并且散热鳍片从该块状物的另一侧延伸。

12. 根据权利要求11所述的仪器,其中,所述散热元件进一步包括风扇,该风扇与所述热沉邻近设置,并且配置为在该热沉的散热鳍片上方产生气流。

13. 根据权利要求 12 所述的仪器,其中,所述风扇的操作由所述控制器控制。
14. 根据权利要求 12 或 13 的任何一项所述的仪器,其中,所述热沉由铝制成。
15. 根据权利要求 1 到 14 中的任何一项所述的仪器,还包括一个或者多个温度传感器,用于感测每个热区的温度并且将所感测到的温度传送到所述控制器。
16. 根据权利要求 1 到 15 中的任何一项所述的仪器,其中,将所述控制器构造成控制所述热敏元件的操作,以将环境温度设定在预定的温度范围内。
17. 根据权利要求 16 所述的仪器,其中,所述预定的温度范围是大约 20°C 到 40°C。
18. 根据权利要求 16 所述的仪器,所述预定的温度范围是大约 25°C 到 37°C。
19. 根据权利要求 1 到 15 中的任何一项所述的仪器,其中,将所述控制器构造成控制所述热敏元件的操作,以将一个或者多个腔室加热到预定的温度范围内的温度。
20. 根据权利要求 19 所述的仪器,其中,所述预定的温度范围包括执行需要热循环的处理所需要的温度。
21. 根据权利要求 19 或 20 的任何一项所述的仪器,其中,所述预定的温度范围是大约 5°C 到 95°C。
22. 根据权利要求 20 所述的仪器,其中,所述处理是 PCR 扩增反应。
23. 根据权利要求 1 到 15 中的任何一项所述的仪器,其中,将所述控制器构造成控制所述热敏元件的操作,以在预定时间段内将包围在与多腔热区相关的区域内的各腔室中的物质加热或者冷却到预定温度。
24. 根据权利要求 1 到 13 中的任何一项所述的仪器,其中,所述一个或者多个热敏元件限定至少两个多腔热区。
25. 根据权利要求 1 到 24 中的任何一项所述的仪器,其中,当所述容器被支撑在仪器内的可操作位置时,用流体填充包围在与多腔热区相关的区域内的腔室的操作将增加在该腔室与该多腔热区之间的热连通。
26. 根据权利要求 1 到 25 中的任何一项所述的仪器,其中,所述一个或多个多腔热敏元件每一者都具有下述尺寸和形状:包围容器的两个以上而少于所有腔室的每个腔室的全部或者部分。
27. 一种用于加热或冷却在具有多个相互连接的腔室的容器内的物质的方法,该方法包括下列步骤:

定位所述容器,该容器与容纳在分析器中的一个或者多个多腔热区热连通,每个该多腔热区都与容器的这样的区域相关联,该区域包围容器的上个以上而少于所有腔室的每个腔室的全部或者部分;以及

在每个多腔热区和由与该多腔热区相关的区域所包围的腔室之间传送热能,以选择性地将容纳在该包围的腔室中的物质加热或者冷却到与由至少一个其它区域所包围的腔室的温度不同的温度。
28. 根据权利要求 27 所述的方法,还包括:定位所述容器,该容器与容纳在分析器中的一个或者多个单腔热区热连通,每个该单腔热区都与所述容器的这样一个区域相关联,该区域包围该容器的一个腔室的全部或者部分。
29. 根据权利要求 27 或 28 的任何一项所述的方法,其中,所述传送步骤包括:用一个或者多个佩尔捷设备加热或者冷却所述多腔热区。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其中,利用一热敏元件使热量从所述佩尔捷设备传递到所述多腔热区或者从所述多腔热区传递到所述佩尔捷设备。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述热敏元件包括具有下述尺寸和形状的金属板:包围容器的两个以上而少于所有腔室的每个腔室的全部或者部分。

32. 根据权利要求 27 到 31 中的任何一项所述的方法,其中,在该方法期间,所述分析器的环境温度与由容器的与每个多腔热区相关联的区域所包围的腔室内所容纳的物质的温度不同。

33. 根据权利要求 27 到 32 中的任何一项所述的方法,其中,所述传送步骤包括:交替地加热和冷却所述多腔热区中的至少一个。

34. 根据权利要求 27 到 33 中的任何一项所述的方法,还包括:将每个多腔热区与其它多腔热区热分离。

35. 根据权利要求 27 到 34 中的任何一项所述的方法,还包括:散发来自多腔热区的热量。

36. 根据权利要求 27 到 35 中的任何一项所述的方法,还包括感测每个多腔热区的温度。

37. 根据权利要求 27 到 36 中的任何一项所述的方法,还包括:扩大由容器的与多腔热区相关联的区域所包围的腔室,以增加在该扩大的腔室与相关的多腔热区之间的热连通。

38. 根据权利要求 27 到 37 中的任何一项所述的方法,其中,所述分析器容纳至少三个多腔热区。

39. 根据权利要求 27 到 38 中的任何一项所述的方法,其中,所述多个相互连接的腔室中的每一个都与该容器的至少一个其它的腔室相邻。

40. 根据权利要求 27 到 39 的任何一项所述的方法,其中,所述容器的每个腔室都包括柔性部分,以促进在各腔室之间的物质移动。

41. 根据权利要求 27 至 40 的任何一项所述的方法,其中,所述容器包括对置的元件,该对置的元件中的至少一个包括一柔性片。

42. 根据权利要求 41 所述的容器,其中每个所述对置的元件都包括一柔性片。

## 用于将容器暴露于多个热区的仪器和方法

[0001] 本申请是基于 2010 年 2 月 21 日进入中国国家阶段的 PCT/US2008/007685 (其国家申请号是 200880103839.0, 发明名称为“用于执行处理的仪器和容器”) 的分案申请。

[0002] 优先权 / 与现有技术的交叉引用

[0003] 本申请根据美国 35 U.S.C.119(e), 要求 2007 年 6 月 21 日提交的临时申请 NO. 60/945, 520 的的优先权益, 其公开内容通过参考的方式结合与此。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及在执行复杂处理中使用的多腔容器及相关仪器和检测装置。

### 背景技术

[0005] 在此引用的所有文献, 或者指明的部分都通过参考的方式结合与此。然而, 并非承认任何一个文献是所要求保护的主体内容的先前技术。

[0006] 已经研制了极度复杂的仪器, 用于执行需要同时且彼此独立地执行多个处理步骤的复杂分析。这些仪器可以用于执行化学分析、免疫测定、基于分子的检验等等。这些仪器中最先进的可以执行允许离开检验 (walk-away test) 的样品到结果的、基于核酸的扩增检验 (“NAAT”)。参见 Friedenber 等人的 “Developing a Fully Automated Instrument for Molecular Diagnostic Assays”, IVD Technology (2005) 11(6) :47-53 ; Hill, “Automating Nucleic Acid Amplification Tests”, IVD Technology (2000) 6(11) :36-45。完全自动化 NAAT 检验减小了污染或者用户错误的几率, 并且由于被培训成能进行诸如 NAAT 检验这样的很复杂的分析的医疗专家的国家性短缺, 其变得日益重要。利用完全自动化, 仪器仅利用极少的人工介入就能够执行分析的所有必要步骤。对于 NAAT 分析而言, 这些步骤包括 : 处理原始样品以抽取一个或者多个目的核酸 (nucleic acid of interest), 并且将核酸从潜在干扰物质中分离 ; 执行扩增反应 (amplification reaction), 诸如基于聚合酶的扩链反应 (extension reaction), 以增加分析的灵敏度 (例如, TMA, SDA 或 PCR) ; 以及目的核酸的检测。然而, 总的来说, 用于执行 NAAT 分析的仪器不易携带, 并且其用处典型地局限于可控环境中的大规模检验。因此, 当前对于能够在使用地检验中, 例如, 现场检验或者临床医疗应用中, 执行样品到结果的 NAAT 分析的紧凑系统存在需求。

### 发明内容

[0007] 本发明提供用于执行诸如样品到结果的 NAAT 分析的复杂程序的紧凑的仪器、检测器及相关的容器和处理, 其容许以比传统的大型仪器系统大大节约的成本的使用地点检验。所述容器包括相互连接的腔室, 该腔室能够以单位计量的形式预先包装有执行分析所需要的所有试剂。该容器是使得污染机会最小的封闭系统。

[0008] 在第一实施例中, 多腔容器设置为允许独立地和 / 或同时地执行多个处理步骤或者处理。在一个实施例中, 所述容器包括 : (1) 腔室的第一线性路径 (linear path), 所述腔室通过多个可开连接而相互连接, 该第一线性路径包括 : 通过第一可开连接而连接的第一

和第二腔室,其中将第一和第二腔室以及第一可开连接构造造成,当将物质移动力施加到第一腔室中的物质并且第一可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时,允许该物质从第一腔室移动到第二腔室;通过第二可开连接而连接的第三和第四腔室,其中将第三和第四腔室以及第二可开连接构造造成,当将物质移动力施加到第三腔室中的物质并且第二可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时,允许该物质从第三腔室移动到第四腔室;以及在第二与第四腔室之间的中间腔室;和(2)用于将样品容纳至样品容纳室中的样品入口,假设如果该样品容纳室是第一线性路径的腔室,那么该样品容纳室在第二与第四腔室之间。例如,该样品入口可以用 Luer 连接(Luer connection) 闭合。所述中间腔室通过第三可开连接直接或间接地连接于第二腔室,并且将该第二和中间腔室以及第三可开连接构造造成当将物质移动力施加到第二腔室中的物质并且第三可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时,允许该物质从第二腔室移动到中间腔室或者朝着该中间腔室移动。所述中间腔室还通过第四可开连接直接或者间接地连接于第四腔室,并且将该第四和中间腔室以及第四可开连接构造造成当将物质移动力施加到第四腔室中的物质并且第四可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时,允许物质从第四腔室移动到中间腔室或者朝着该中间腔室移动。将腔室的第一线性路径构造造成,如果物质移动力被施加到第一腔室中的物质,那么第三可开连接不从关闭状态改变为打开状态。还将腔室的第一线性路径构造造成,如果物质移动力被施加到第三腔室中的物质,那么第四可开连接不从关闭状态改变为打开状态。第二和第四腔室没有通过不包括中间腔室的各腔室的任何布置而相互连接。在优选的方面,多个相互连接的腔室中的每一个都是至少与容器的另一个腔室相邻(仅封闭分离的各腔室)。此外,容器的各腔室可以具有放射状的排列,其中末端的腔室(即,腔室的线性路径的最外部的腔室)具有非圆形的排列。

[0009] 在一个方面,所述容器包括腔室的第二和第三线性路径,其中该第二和第三线性路径中的每一个的腔室都通过多个可开连接而相互连接,并且包括通过第五可开连接连接于第一处理室的第六腔室,其中第一处理室是第一线性路径中的位于第一与第三腔室之间的任意腔室,并且其中将第六腔室和第一处理室以及第五可开连接构造造成当将物质移动力施加到第六腔室中的物质并且第五可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时,允许该物质从第六腔室移动到第一处理室。该方面的第二线性路径包括第一腔室而不包括所述第一线性路径的第三腔室,而第三线性路径包括第三腔室而不包括所述第一线性路径的第一腔室。中间腔室可以是第一处理室或者样品容纳室。可选地,第六腔室可以是样品容纳室。

[0010] 在另一方面,该所述器包括通过第六可开连接而连接于第六腔室的第七腔室,其中将第六和第七腔室以及第六可开连接构造造成当将物质移动力施加到第七腔室中的物质并且第六可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时,允许物质从第七腔室移动到第六腔室。对于这个方面来说,第六腔室可以是样品容纳室。

[0011] 第二和第三线性路径的一个或更多个腔室可以包括用于固定样品中的分析物的固相载体(solid support)。该固相载体可以是任何材料,天然或者改良的形式,其能够固定目标分析物。优选的固相载体是能够被所施加的磁场操控的磁响应性颗粒或者小珠。例如,可以将该固相载体设置到第六腔室、第七腔室和第一处理室中的任何一个。为了将固相载体集中在一个腔体内(即,增加在一个腔室的区域内的固相载体材料的密度,而不增加设置到该腔室的固相载体的总量),可以将该固相载体设置到具有不混溶流体的腔室,该不

混溶流体不与该腔室（即，入口）中的其他组分反应。该不混溶流体可以是油，优选为矿物油。

[0012] 在另一方面，所述容器包括由多个可开连接而相互连接的腔室的第四线性路径，并且该第四线性路径包括：通过第七可开连接而连接于第二和第三线性路径中的至少一个的第二处理室的第八腔室，其中将第八腔室和第二处理室以及第七可开连接构造成，当将物质移动力施加到第八腔室中的物质并且第七可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时，允许该物质从第八腔室移动到第二处理室；以及通过第八可开连接而连接于第二处理室的第九腔室，其中将该第九腔室和第二处理室以及第八可开连接构造成，当将物质移动力施加到第二处理室中的物质并且第八可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时，允许该物质从第二处理室移动到第九腔室，并且其中该第四线性路径不包括除了第二处理室之外的第二或者第三线性路径的腔室。第二处理室可以与样品容纳室相邻，或者该第二处理室可以作为样品容纳室。为了净化样品中的一个或者多个分析物，第八腔室可以包含用于从样品中移除不想要的材料的洗涤液，而第九腔室可以是完全空的，因此其可以用作为用于废洗涤液的废物室。

[0013] 再一方面，所述容器包括通过第九可开连接而连接于中间腔室的第十腔室，其中将第十腔室和中间腔室以及第九可开连接构造成，当将物质移动力施加到第十腔室中的物质并且第九可开连接已经从关闭状态改变为打开状态时，允许该物质从第十腔室移动到中间腔室。该方面中的第一线性路径不包括第十腔室。

[0014] 通过具有屈服于适当外力（即，不破坏腔室限定元件，或者出于预期目的，以使其变为不起作用的方式损坏容器的力）的柔性部分的腔室，可以促进在各腔室之间的物质移动。因此，所述容器可以包括顶和底或者对置的元件，同时该元件中的至少一个是柔性片。柔性片可以具有多个层（包括被挑选为具有希望的连接特性的一个或者多个塑料层），该多个层呈现出可接收的光、水和 / 或氧气传输性能。每个对置的元件都可以由柔性片制成。该柔性片中的至少一个可以包括箔层。

[0015] 基于被粘接的材料种类，相互连接的腔室的边界可以由任意密封方法限定，包括粘接剂或热封、超声波焊接或者射频（“RF”）焊接。当所述容器的元件之一是具有露出的塑料层的柔性片的时候，可以使用热封来限定相互连接的腔室的边界。当所述可开连接处于关闭状态以防止物质在各腔室之间运动的时候，每个可开连接都可以用包括密封、阀门、或者施加于该连接的外力（例如，致动器（actuator）的障碍（barrier）中的一个或者组合而阻断。所述密封可以是可破裂的密封（例如，可剥的热封，诸如人字形或者V形密封）。优选在不同的条件下形成阻断各腔室之间的连接的密封以及腔室限定密封，以便当力施加于该可开连接以将他它们从关闭状态改变为打开状态时，该腔室限定密封经得住剥离或者破裂。在这个方面，腔室限定密封被称作为“永久密封”。

[0016] 可以将容器的可开连接中的至少一个构造成使其能够通过施加于相邻腔室的物质移动力而从关闭状态改变为打开状态。所述物质移动力可以例如为紧压着相邻腔室的柔性的、至少部分可压缩部分的内部压缩器，真空吸尘器，或者滚子或致动器的形式。外部致动器的实例是气动装置或者具有压缩式防震垫的致动器组，这些压缩式防震垫形成为与腔室或其柔性部分的形状大体一致的形状。或者，该物质移动力可以是手动的指力。

[0017] 为了处理大的样品，样品容纳室的容量可以大于直接连接于样品容纳室的除了末

端腔室之外的任何腔室的容量。通过顺序处理地理样品的各部分,可以将不想要的样品和处理材料移除到废物室,或者移除到已经将处理材料清空的腔室,并且样品中的分析物可以被集中成用于分析的更易控制的尺寸。能够集中 (concentrate) 分析物将限制容器所需要的尺寸,这对于现场应用来说是尤其有益的,因为容器越大,所需要的用于处理样品的仪器就越大越重。可以使用具有柔性元件的容器以及一系列协同操作的致动器来实施分析物集中,这使得等分样品能够逐步移动或者处理。

[0018] 对于具有检测组分的处理,将各腔室中的至少一个构造成能够检测样品的特性。需检测的是,例如,分析物的存在、化学反应,或者样品性质或者样品组分的变化。在一个方面,检测可以包括确定指示样品特性的信号的存在或者数量。这种信号的实例包括光(例如,冷光或荧光)、浑浊度、放射性以及电流。对于光检测,检测室的至少一部分需要由透光材料(例如,透明的或者半透明的)形成。

[0019] 在制备样品或者样品的组分、改良样品或者样品的组分、与样品或者样品的组分反应,或者影响样品或者样品的组分中所使用的处理材料可以被设置到容器的任意腔室。可以将相同或者不同的处理材料设置到第一和第二腔室,例如干燥的试剂(例如,冻干的或者成片的试剂)设置到第二腔室,而将用于恢复该干燥的试剂的恢复试剂设置到第一腔室。利用处理材料的这种特定的组合,希望第一腔室可以进一步包括足以促进干燥的试剂的恢复的数量的不混溶流体(例如,诸如矿物质有的油)。(恢复试剂和不混溶流体可以从第二腔室一起设置,或者它们可以从不同的腔室提供到第一腔室。)在这方面,不混溶流体与恢复试剂的比率优选从大约 1 : 10 到大约 10 : 1,并且更优选从大约 1 : 3 到大约 10 : 1。不混溶流体不应该与干燥的试剂或者恢复试剂起反应。类似地,第三和第四腔室可以分别设置有恢复试剂和干燥的试剂,其中可以合并干燥的试剂的恢复形式,以实现并用效果。例如,第二和第四腔室的干燥的试剂可以分别是扩增试剂和酶试剂,具有基于核酸的扩增反应所需要的各组分。不混溶流体还可以与第三腔室的恢复试剂相结合,以促进第四腔室中含有的干燥的试剂的恢复。

[0020] 第二和第四腔室中存在的干燥的试剂中的一个可以包括接合剂,诸如用于使用基于核酸的扩增反应的产物而形成探针:靶复合物的探针。该探针可以具有寡核苷酸组分,该寡核苷酸组分可以具有与该基于核酸的扩增反应的产物具有特异性地杂交(即,不会可检测地杂交到样品中的非目标核酸)。为了检测,探针可以贴有诸如荧光的、冷光的或者放射性部分的标签。或者,该反应可以包括能够识别探针:靶复合物的形成的诸如嵌入染料(例如,溴化乙锭或者SYBR® Green)的标签,或者可以诸如通过检测电信号或者与探针:靶复合物的形成相关的质量变化,无需标签的协助就能进行检测。为了实现在所述基于核酸的扩增反应中的实时监测,与在非杂交状态时相比,当该探针在杂交状态时,该探针采用不同且可检测的形态。这些探针可以包括相互作用的标签,当探针与扩增产物相复合的时候,这些标签经历可检测信号的变化。

[0021] 对于容纳干燥的试剂的腔室,与用于构造容器的至少另一个腔室,尤其是容纳流体的直接连接的腔室的材料相比,用于构造各腔室的所有或者部分材料可以呈现出较大的水蒸气传输率("WVTR")。示例性地,可以用一个或者多个柔性塑料层形成该直接连接的腔室,并且流体容纳室可以进一步包括箔层或者具有比用于形成每个直接连接的腔室的塑料层低的水蒸气传输率的层。在一方面,容纳干燥的试剂的腔室的至少一部分由透光材料构



成,以便可以用光学传感器(例如,荧光计或者光度计)查询腔室中的物质。

[0022] 为了进一步控制容纳干燥的试剂的各腔室的湿度,所述容器可以放置在密封的器皿中,直到使用时为止。该密封的器皿可以包括用于从容器中吸取水分并且使得干燥的试剂的稳定性最强的干燥剂。

[0023] 在本文所描述的任何其他各实施例中使用或者应用本实施例的各容器可以。

[0024] 在另一个实施例中,提供了处理在容器中的样品的第一方法,该容器具有多个相互连接的腔室,其中该方法包括下列步骤:将样品提供给所述容器的第一腔室;独立地合并并在容器的分离的各腔室中的下述物质:(1)至少一部分容纳在第一腔室中的样品以及至少一部分容纳在容器的第二腔室中的样品处理试剂;(2)至少一部分容纳在第三腔室中的物质以及至少一部分容纳在第四腔室中的物质;以及(3)至少一部分容纳在第五腔室中的物质以及至少一部分容纳在第六腔室中的物质;并且在执行子步骤(1)至(3)之后,将在容器的腔室中将样品的组分与子步骤(2)和(3)所得的每个结合物中的至少一部分合并。在优选的方面,该多个相互连接的腔室中的每一个都与容器的至少另一个腔室相邻(沿分离的腔室密封)。此外,容器的各腔室可以具有放射状的排列,其中末端腔室(即,腔室的线性路径的最外部的腔室)具有非圆形的排列。

[0025] 在一个方面,第一和第二腔室彼此直接连接,第三和第四腔室彼此直接连接,第五和第六腔室彼此直接连接。在另一方面,该方法进一步包括通过在容器中的一对直接连接的腔室之间交替地移动结合物,来混合子步骤(1)至(3)中的至少一个所得到的结合物的步骤。在另一方面,第一腔室在第四和第六腔室之间,并且容器包括样品入口,用于将样品容纳至第一腔室中。在另一方面,在将样品的组分与子步骤(2)和(3)所得到的每个结合物中的至少一部分相结合(combining)之前,子步骤(1)得到的结合物(combination)被移动到第七腔室,该第七腔室在第一腔室与第四和第六腔室中的至少一个之间的。在又一方面,第四和第六腔室的每一个都直接连接于第一腔室,而不是彼此连接。在又一方面,在该方法期间,没有样品的组分被移动到第三或者第四腔室中,或者或者,第五或者第六腔室中。样品处理室可以是第一腔室或者直接连接于第一腔室。

[0026] 在用于固定样品中存在的分析物的样品处理试剂中,可以包括固相载体。当固定在固相载体上并且容纳在样品处理室中的时候,可以将样品的一个或者多个非分析物组分移除到容器的废物室中,该废物室可以是直接连接于样品处理室的第八腔室。优选的固相载体是可以分散在流体介质中,诸如在非分析物组分的移除期间暴露于磁力的磁响应性颗粒或者小珠。

[0027] 在另一方面,该方法进一步包括以下步骤:将清洗剂供给到样品处理室中;在样品处理室中混合固相载体和清洗剂;以及当通过样品处理室中的固相载体固定分析残留物的时候,将清洗剂从样品处理室移除到第八腔室中。该清洗剂可以是直接连接于样品处理室的第九腔室所提供的缓冲的、不反应的溶液。此外,当需要或益于移除样品处理室中的残留清洗剂的时候,诸如当清洗剂含有已知对容器中的希望反应有抑制作用的一种或者多种组分(例如,抑制基于核算的扩增反应的洗涤剂)时,可以从直接连接于样品处理室的第十腔室提供冲洗液。

[0028] 可以在子步骤(2)和(3)中的至少一个中恢复干燥的试剂,其中这两个子步骤中的至少一个腔室包括用于恢复相应的干燥的试剂的而制备的溶液。该干燥的试剂可以例如

为冻干的或者成片的形式。

[0029] 在另一方面,本实施例的方法进一步包括,在将样品的组分与子步骤(2)和(3)所获得的结合物的至少一部分相结合之后,检测所述容器的检测室的物质的特性的步骤。该检测步骤可以包括,确定表示样品的组分的存在或者数量的信号的存在或者数量。检测室的至少一部分可以由透光材料构造,从而允许由位于或者移动到靠近检测室的位置的光学传感器查询检测室中的物质。该检测室可以是第三、第四、第五或者第六腔室。

[0030] 在检测室中所检测的物质可以是扩增反应的产物。扩增反应可以是基于核酸的扩增反应(例如,目标或者信号扩增)。出于这个目的,可以在子步骤(2)中恢复(reconstituted)干燥的酶试剂。除了在子步骤(2)中恢复干燥的酶试剂,也可以在子步骤(3)中恢复干燥的扩增试剂。扩增或者酶试剂中的至少一个可以包括能够与基于核酸的扩增反应的产物形成可检测的探针:靶复合物的探针(例如,杂交探针)。探针可以包括一个或多个标签以促进检测。基于核酸的扩增反应的产物可以在扩增反应完成时检测,或者例如使用探针实时检测,当该探针与该反应的产物杂交时,探针显示出不同的可检测形态。

[0031] 本实施例的容器可以包括屈服于压缩力的柔性部分,从而有利于各腔室之间的物质移动。该容器可以包括相对的部件,其中该部件中的至少一个包括柔性片。腔室,以及任何相关的互连,都可以通过在所述相对的部件之间的密封接合来限定;根据所结合的材料,该密封接合可以通过任何密封方法来形成,包括如上所述的粘接剂或者热封、超声波焊接或者RF焊接。所述相对的部件中的每一个都可以包括柔性片。柔性片可以具有多个层(包括被挑选为具有期望的粘接性能的一个或者多个塑料层),这些层具有可以接受的透光、透水和/或透氧特性。柔性片中的至少一个包括箔层。

[0032] 容器的各腔室可以通过多个可开连接而连接,并且每个可开连接都构造成,当将物质移动力施加于直接连接的各腔室中的至少一个中的物质并且可开连接已经从关闭状态改变为打开状态的时候,允许物质在直接连接的各腔室之间移动。在关闭状态下的连接可以被包括密封、阀、或者施加到该连接的外力(例如,致动器)的妨碍物中一个或者组合所阻断。该密封可以是可破裂的密封(例如,可剥的热封,诸如人字形或者V形的密封)。

[0033] 在另一方面,本实施例的方法还包括将物质移动力施加到多个腔室中的每一个的步骤,其中所述物质移动力包括一个或者多个致动器,并且其中该多个腔室中的每一个都适于在该多个腔室之间的物质移动中与致动器相协作。该致动器可以包括压缩式防震垫,该压缩式防震垫形成为与腔室的柔性部分的形状大体一致。该一个或者多个致动器可以是气动致动器。或者,物质移动力可以包括外部轧制力或者施加于容器之中的正向力或者反向力。

[0034] 在另一实施例中,提供了用于处理在具有多个互相连接的腔室的容器中的样品的第二方法,其中该方法包括以下步骤:将样品提供到所述容器的第一腔室;在容器的分离的各腔室中独立地结合下述物质:(1)容纳在第一腔室中的样品的至少一部分,以及容纳在容器的第二腔室中的样品处理试剂的至少一部分;以及(2)容纳在第三腔室中的物质的至少一部分,以及容纳在第四腔室中的物质的至少一部分;并且在执行了子步骤(1)和(2)之后,在容器的一个腔室中,将样品的组分与子步骤(2)所得到的结合物的至少一部分以及容纳在第五腔室中的物质或者结合物的至少一部分结合,假设在该方法期间,如果第五腔室直接连接于第四腔室,那么样品中的组分没有被移动到第三和第五腔室中的至少一个

中,还假设在该方法期间,如果第五腔室直接连接于第三腔室或者第四腔室,那么样品中的组分没有被移动到第三和第五腔室中的至少一个中,还假设在该方法期间,如果第五腔室直接连接于第三腔室而不是第四腔室,那么样品中的组分没有被移动到第五腔室中。容器的各腔室可以具有放射状的排列,其中容器的末端腔室具有非圆形的排列。

[0035] 在一个方面,第一和第二腔室彼此直接连接,并且第三和第四腔室彼此直接连接。在另一方面,本实施例的方法进一步包括通过在所述容器的一对直接连接的腔室之间交替地移动结合物,将子步骤(1)和(2)中的至少一个所得到的结合物相结合的步骤。在另一方面,第一腔室在第四和第五腔室之间,并且所述容器包括用于将样品容纳至第一腔室中的样品入口。在另一方面,第四和第五腔室中的每一个都直接连接于第一腔室。在又一方面,子步骤(1)得到的结合物(combination)被移动到第一腔室与第四腔室之间的第六腔室。在又一方面,第四和第五腔室中直接连接于第七腔室。在另一方面,第五腔室直接连接于第三腔室而不是第四腔室。在另一方面,第三和第五腔室中的每个都直接连接于第四腔室。样品处理室可以是第一腔室或者直接连接于该第一腔室。

[0036] 在另一方面,该实施例的方法进一步包括,当通过所述容器的样品处理室中的固相载体来固定样品残留物中存在的分析物时,将样品的一个或者多个非分析物组分移除到容器的废物室中的步骤。所述固相载体能够以样品处理试剂提供到容器中。固相载体优选地可以分散在流体介质中,诸如在非分析物组分的移除期间暴露于磁场的磁响应性颗粒或者小珠。该废物室可以是直接连接于样品处理室的第七腔室。

[0037] 还另一方面,本实施例的方法进一步包括下列步骤:将清洗剂供给到样品容纳室中;在样品处理室中混合固相载体和清洗剂;以及当分析残留物被样品处理室中的固相载体固定的时候,将清洗剂从样品处理室移除到第七腔室中。该清洗剂可以是直接连接于样品处理室的第八腔室提供的。

[0038] 可以在子步骤(2)中恢复第一干燥的试剂,第五腔室可以容纳第二干燥的试剂的恢复形式(reconstituted form)。第一干燥的试剂可以包含能够与基于核酸的扩增反应的产物形成可检测探针的探针:靶复合物。第一干燥的试剂可以是酶试剂,而第五腔室可以容纳扩增试剂。干燥的试剂可以是冻干的形式。

[0039] 在上述的处理在具有多个相互连接的腔室的容器中的样品的方法的第一实施例的描述中,提出了在本实施例的方法中可以使用其他处理步骤或者容器的详细情况。

[0040] 在另一方面,提供了一种被编程为根据这里描述的任何一种方法来处理样品的仪器。该仪器适于在与该仪器相关的稳定的容器接收(receptacle-receiving)区中接收并且对齐具有非直线排列的相互连接的腔室的容器。该仪器包括相对于所述容器接收区适当定位的致动器系统,该致动器系统包括多个致动器,这些致动器排列成与各腔室的至少一部分的排列相一致并且选择地对各腔室的柔性部分施加压力,从而迫使流体物质在直接连接的腔室之间移动。该仪器还包括检测器,该检测器合适地定位在所述容器接收区附近,以便在设置到该仪器的容器中所容纳的检测室附近,其中该检测器能够检测所述检测室中的物质的特性。该仪器进一步包括控制器,其被设计为控制该仪器的操作,包括致动器系统、检测器以及热敏元件。

[0041] 在又一实施例中,提供一种系统,其包括上述用于处理样品的仪器以及位于在容器接收区中的容器。在优选的方面,容器由彼此连接的第一和第二相对部件形成,以便限定

多个相互连接的腔室。对于某些应用,容器包括具有最少五个腔室的线性路径。该相对部件中的至少一个包括柔性部分,并且通道的至少一部分包括流体屏障。

[0042] 在再一方面,用于检测光学信号的检测器包括一个或者多个激发通道,每一个该激发通道都适于将具有规定的激发光学特性的激发信号朝着样品指引,所述光学信号可以表示样品中的一个或者多个分析物的存在、数量或者状态。每个所述激发通道都包括适于发射激发光的光发射元件以及限定具有激发光轴的激发光径的激发光学元件。将激发光学元件构造并且布置成朝着样品发送由具有规定的光学特性的光发射元件所发射的光的至少一部分。检测器进一步包括一个或者多个发射通道,每个该发射通道都适于接收来自样品的发射信号。每个发射通道都包括发射光学元件,该发射光学元件限定具有发射光轴的发射光径,并且该发射光学元件被构造且布置成发送由样品所发射的、具有规定的发射光学特性的任何光的至少一部分。每个所述发射通道进一步包括光检测元件和相关电路,该相关电路适于检测由所述发射光学元件发送的光并且将所检测到的光转换为电信号,该电信号表示检测到的光的存在和强度的至少其中之一。所述光发射元件和光检测元件可操作地连接于单个电路板。检测器还包括一个或者多个光学元件,该光学元件被构造且布置成接收来自每个激发通道的激发信号,并且在该规定位置处指引每个激发信号的至少一部分,以及在该规定位置处接收从样品发射的发射信号,并且将所接收的发射信号的至少一部分引导至每个发射通道中。检测器不包括反射元件,该反射元件用于在与入射光的入射方向不同的方向上重新定向入射到该反射元件的所有光,并且该检测器不包括光特性分离元件,该光特性分离元件用于在与入射光的入射方向不同的方向上重新定向入射到具有第一光特性的分离元件上的光的一部分,以及用于发送入射到具有第二光特性的分离元件上的光的一部分。

[0043] 在另一方面,每个激发通道的激发光轴和每个发射通道的发射光轴在它们的整个范围内是彼此平行的。

[0044] 在又一方面,将一个或者多个光学元件构造且布置成:(1)接收来自每个激发通道的激发信号,并且在处理样品的器皿上的规定位置处指引每个激发信号的至少一部分,以及(2)接收从器皿中的样品发射的发射信号,并且将所接收的发射信号的至少一部分引导至每个发射通道中。

[0045] 在又一方面,检测器包括两个或者更多个激发通道以及两个或者更多个发射通道。

[0046] 在又一方面,一个或者多个光学元件包括单个的、未分割的透镜。

[0047] 在又一实施例中,用于检测来自样品的光学信号的检测器包括一个或者更多个激发通道以及一个或者更多个发射通道,该光学信号表示在样品中的一个或者多个分析物的存在、数量或者状态,每一个该激发通道都适于将具有规定激发波长或者激发波长范围的激发信号朝着所述样品指引,并且每一个该发射通道都适于接收来自样品的发射信号并且检测具有规定发射波长或者发射波长范围的发射信号。每一个激发通道都包括适于发射激发光的光发射元件以及限定具有激发光轴的激发光径的激发光学元件。将该激发光学元件被构造且布置成朝着所述样品发送由光发射元件所发射的、具有规定激发波长或者激发波长范围的光的至少一部分。每个发射通道都包括限定具有发射光轴的发射光径的发射光学元件。将该发射光学元件被构造且布置成发送由样品所发射的、具有规定发射波长或

者发射波长范围的任何光的至少一部分。每个发射通道还包括光检测元件,其适于检测由发射光学元件所发送的光,并且将检测到的光转换为电信号,该电信号表示该检测到的光的存在和长度中的至少其中之一。激发光轴和发射光轴在它们的整个范围内是彼此平行的。并且检测器还包括光学透镜,该光学透镜被构造且布置成相对于激发通道和发射通道:

- (1) 在规定位置处引导由每个激发通道发送并且入射到光学透镜的不同部分的激发光,以及
- (2) 接收由在在位置处的样品所发射的发射信号,并将接收到的发射信号的至少一部分引导至每个发射通道中。

[0048] 在另一方面,光发射元件包括发光二极管。

[0049] 在又一方面,每个激发通道的激发光学元件都包括透镜和激发滤波片,它们被构造且布置成只发送具有规定激发波长或者激发波长范围的光。

[0050] 在又一方面,光检测元件包括光电二极管。

[0051] 在又一方面,每个发射通道的发射光学元件都包括透镜和激发滤波片,它们被构造且布置成只发送具有规定激发波长或者激发波长范围的光。

[0052] 在又一方面,激发通道的光发射元件和发射通道的光检测元件安装在同一平面上。

[0053] 在又一方面,检测器还包括壳体,其中每个激发通道和发射通道都设置在限定于该壳体内的不同的管道内。

[0054] 在又一方面,检测器包括两个激发通道和两个发射通道,并且该激发通道和发射通道的管道都设置成圆形图形,同时这些管道分隔了大约  $90^\circ$ 。

[0055] 在又一方面,检测器还包括基座,该基座包括至少一个印刷电路板,所述壳体安装于该基座,并且激发通道的光发射元件和发射通道的光检测元件可操作地连接于该印刷电路。

[0056] 在又一方面,检测器还包括环境光滤波电路和检测电路,该环境光滤波电路包括激发调制电路。该激发调制电路被构造且布置成以预定的激发频率调制每个激发通道的激发信号,并且该检测电路被构造且布置成识别所检测到的光的大致在激发频率的那部分。

[0057] 在又一方面,检测器包括两个或者更多个激发通道,并且每个激发通道的激发信号的激发频率是不同的。

[0058] 在又一方面,检测器包括两个或者更多个激发通道,并且每个激发通道的激发信号的激发频率是相同的。

[0059] 在又一方面,激发光学元件和发射光学元件不包括光纤。

[0060] 在又一实施例中,提供一种检测器,其检测来自样品的两个或者更多个不同波长或者波长范围的光学发射,其中所述两个或者多个不同波长的光学发射可以表示样品中的两个或者多个目标分析物的存在、数量或者状态,并且其中无需相对于样品移动检测器的各部件就能够检测所述光学发射。该检测器包括相对于样品并且相对于彼此都固定的两个或者更多个激发通道,以及相对于样品、相对于激发通道并且相对于彼此都固定的两个或者更多个发射通道。每个激发通道都适于将具有不同的规定激发波长或者激发波长范围的激发信号引向样品,并且每个激发通道都包括光发射元件和激发光学元件,该光发射元件适于发射激发光,而该激发光学元件限定具有激发光轴的激发光径。激发光学元件被构造且布置成朝着样品发送由光发射元件所发射的、具有规定的激发波长或者激发波长范围的光

的至少一部分。每个发射通道都适于从样品接收并检测具有不同的规定发射波长或者发射波长范围的发信号,并且每个发射通道都包括限定具有发射光轴的发射光径的发射光学元件,并且该发射光学元件被构造并布置成发送由样品所发射的、具有规定的发射波长或者发射波长范围的任何光的至少一部分。每个发射通道还包括光检测元件,该光检测元件适于检测由发射光学元件所发送的光,并且将检测到的光转换成电信号,该电信号表示该检测的光的存在和长度的至少其中之一。所述检测器适于利用每个激发通道来将具有特定激发波长或者激发波长范围的光对准样品,并且利用每个发射通道来检测从样品发射的、具有特定发射波长或者发射波长范围的光,而无需相对于样品或者彼此来移动激发通道或者发射通道。

[0061] 在另一方面,激发光学元件被构造且布置成朝着器皿发送由光发射元件所发射的、具有规定的激发波长或者激发波长范围的光的至少一部分,在该器皿中处理所述样品。发射光学元件被构造且布置成发送由器皿中的样品所发射的、具有规定的发射波长或者发射波长范围的任何光的至少一部分。检测器适于利用每个激发通道来将具有特定激发波长或者激发波长范围的光对准器皿,以及利用每个发射通道来检测从器皿发射的、具有特定发射波长或者发射波长范围的光,而无需相对于器皿或者彼此来移动激发通道或者发射通道。

[0062] 在又一实施例中,一种用于检测表示样品中的一个或者多个分析物的存在、数量或者状态的信号的方法包括:生成第一激发信号并且沿着第一激发路径发送具有第一激发波长或者激发波长范围的第一激发信号的一部分;利用光学透镜的第一部分将第一激发信号集中(focus)在样品处,并且如果存在的话,利用光学透镜的第二部分将由样品发射的信号的一部分引导至第一发射路径中;沿着第一发射路径发送具有第一发射波长或者发射波长范围的光;以及检测具有第一发射波长或者发射波长范围的光。所述第一激发路径与第一发射路径在它们的整个范围内是彼此平行的。

[0063] 在另一方面,该方法还包括:生成第二激发信号,并且沿着第二激发路径发送具有第二激发波长或者激发波长范围的第二激发信号的一部分;利用光学透镜的第三部分,将该第二激发信号集中在样品处,并且如果存在的话,利用光学透镜的第四部分将由样品发射的信号的一部分引导至第二发射路径中;沿着第二发射路径发送具有第二发射波长或者发射波长范围的光;以及检测具有第二发射波长或者发射波长范围的光。所述第一和第二激发路径与第一和第二发射路径在它们的整个范围内是彼此平行的。

[0064] 在又一方面,将第一激发信号集中到样品处包括将第一激发信号集中到器皿内的物质处,在该器皿中处理样品。

[0065] 在又一方面,将由样品发射的信号的一部分引导至第一发射路径包括将由样品发射的信号引导至器皿中。

[0066] 在又一方面,光学透镜包括实心的、未分割的透镜。

[0067] 在又一方面,该方法包括沿着第一激发路径发送第一激发信号以及沿着第一发射路径发送光,而无需使用:(1) 反射元件,其用于在与入射光的入射方向不同的方向上重定向入射到该反射元件的所有光,或者(2) 光特性分离元件,其用于在与入射光的入射方向不同的方向上重定向入射到该分离元件的、具有第一光特性的光的一部分,以及用于发送入射到该分离元件的、具有第二光特性的光的一部分。

[0068] 在又一方面,无需在第一激发路径和第一发射路径外部使用任何除了单个透镜之外的光学元件就能实现上述集中步骤和引导步骤。

[0069] 在又一方面,生成步骤由发光二极管执行。

[0070] 在又一方面,上述沿着第一激发路径发送第一激发信号的、具有第一激发波长或者激发波长范围的那一部分,包括:过滤该第一激发信号以移除第一激发信号的除了第一激发波长或者激发波长范围以外的波长;并且,上述沿着第一发射路径发送具有第一发射波长或者发射波长范围的光,包括:过滤被引导至第一发射通道中的那部分发射信号以移除第一发射信号的除了第一发射波长或者发射波长范围以外的波长。

[0071] 在又一方面,该方法还包括以预定的激发频率调制所述激发信号,以及识别检测到的光中的大致在激发频率的那部分。

[0072] 上述沿着第一发送路径发送第一激发信号的具有第一激发波长的部分、以及发送具有第一发射波长的光,不包括沿着光纤发送光。

[0073] 现在,将描述根据本发明的容器的制造和具体使用。对于所描述的实施例来说,容器可以包括对置的元件,该对置的元件被构造成限定多个相互连接的腔室,其中在相邻的各腔室之间,各腔室通过通路或者开口而连接;而在分离的各腔室之间,通过通道或者通路 (passageway) 而连接。多个相互连接的腔室可以通过由任何密封方法而形成在对置的元件之间的密封来限定,该密封方法诸如是粘接剂或者热密封、超声波焊接或者 RF 焊接。所述对置的元件中的至少一个包括柔性片,该柔性片包括腔室的柔性的、至少部分可压缩的部分。该柔性片可以具有多个层,包括被选用为具有期望的粘接特性以及可以接受的透光、透水或者透气特性的一个或者多个塑料层。对置的两个元件都用柔性片构成,该柔性片中的至少一个包括箔层。

[0074] 当物质移动力施加到腔室中的物质时,可以从关闭状态转变为打开状态的可开连接可能阻挡在这些容器的直接连接的腔室之间的连接。例如,每个物质移动力可以包括外部施加的挤压在腔室上的力,诸如一个或者多个致动器(例如,气动致动器)或者滚子,或者该物质移动力可以包括在容器内部施加的正向或者负向力。如果物质移动力是一个或者多个致动器,那么该致动器包括与腔室的柔性部分的形状大体一致的压缩式防震垫,所述腔室的柔性部分诸如腔室壁。在闭合状态下,所述连接通过包括密封、阀门、或者施加于该连接的外力(例如,致动器)的障碍中的一个或者组合而阻隔。密封可以是可破裂的密封,例如,可剥离的热封(诸如人字形或者 V 形密封)。

[0075] 在另一实施例中,提供了一种方法,用于将流体物质加载到具有多个相互连接的腔室的容器中,其中该方法包括以下步骤:将不混溶 (immiscible) 流体和流体物质(跟随不混溶流体的流体物质)依次供给到容器的开口腔室中,其中该不混溶流体的密度比流体物质的密度低,并且其中以足以控制开口腔室中的液体物质的芯吸 (wicking) 的量,将所述不混溶流体提供到开口腔室中;以及关闭该开口腔室以提供实质上的液封密封。所述开口腔室是多个腔室中向容器的一侧开口、并且适于容纳在执行分析中使用的物质的一个腔室。较低密度的不混溶体在流体物质上浮动,该不混溶体控制在开口腔室中的芯吸,该芯吸能够导致污染相邻腔室含有的物质或者影响在反应或其他处理中使用的处理材料的浓度。该不混溶体优选地不与流体物质起反应,并且提供到开口腔室的该不混溶体的量至少部分地依赖于腔室的容量和供给到开口腔室的流体物质的体积。尽管如此,不混

溶剂与流体物质的比率优选为达到大约 10 : 1。任何不混溶流体都在考虑范围内,但是油(例如,矿物油)是尤其适合的。

[0076] 所述容器包括对置的元件,该对置的元件中的至少一个包括柔性片。该柔性片包括开口腔室的柔性部分,当不混溶流体和流体物质被输送到开口腔室时,该柔性部分在所述供给步骤期间从对置的元件拉开。所述对置的元件包括对置的柔性片,其中该对置的柔性片包括开口腔室的对置的柔性部分,该对置的柔性部分在所述供给步骤期间彼此分离。在将不混溶流体和流体物质输送到开口腔室之后,开口腔室通过足以提供液封密封的任何方法而关闭,例如形成在开口腔室的对置的元件之间的热密封。优选地,该方法的步骤是自动化的。

[0077] 在另一实施例中,提供了一种制造具有多个相互连接的腔室的容器,以分别地地容纳流体和干燥的物质的方法,其中该方法包括以下步骤:将至少一种流体物质供给到向该容器的第一侧开口的一个或者多个第一腔室;关闭第一腔室,以提供足够的液封密封;将至少一种干燥的物质供给到向该容器的第二侧开口的一个或者多个第二腔室;以及关闭第二腔室以提供足够的液封密封,其中所述容器的腔室通过流体屏障而彼此分离,并且其中没有将干燥的物质提供到向所述第一侧开口的各腔室,而且没有将流体物质提供到向所述第二侧开口的各腔室。可以在所述干燥的物质被提供一个或者多个腔室之前,将所述流体物质提供到所述容器的一个或者多个腔室,然后这些腔室就随后关闭,反之亦然。优选地,所述容器的第一侧和第二侧彼此邻近或者彼此相对。

[0078] 可以在供给流体物质之前,将不混溶流体提供到所述容器的一个或者多个第一腔室,其中该不混溶流体的密度比供给到所述容器的任何流体物质的密度低。该不混溶流体优选不与任何流体物质起反应,并且例如可以是油(例如,矿物油)。该不混溶流体与任何流体物质的比率优选达到大约 10 : 1。

[0079] 所述流体物质和干燥的物质用于执行分析。至少一部分流体物质用于恢复、溶解或者再水合所述干燥的物质。在特别优选的实施例中,该干燥的物质包括用于执行基于核酸的扩增反应的扩增试剂或者酶试剂,并且流体物质包括相应的恢复试剂。

[0080] 所述容器包括对置的元件,该对置的元件中的至少一个包括柔性片。所述柔性片包括开口腔室的柔性部分,该柔性部分在所述供给步骤期间被从对置的元件拉开。所述对置的元件包括对置的柔性片,其中所述对置的柔性片包括开口腔室的对置的柔性部分,诸如腔室壁,该柔性部分在所述供给步骤期间彼此分离。在每个供给步骤之后,通过足以提供例如形成在开口腔室的对置的元件之间的热密封的液封密封的任何方法来关闭第一腔室和/或第二腔室。优选地,该方法的步骤是自动化的。

[0081] 在又一实施例中,提供了一种方法,用于集中被输送到具有多个相互连接的腔室的容器中的样品中所含有的分析物。该方法包括以下步骤:在所述容器的第一腔室中形成第一用量,其中所述第一用量包括样品和固相载体;将分析物固定在固相载体上,从该分析物中除去非分析物组分;以及将包括分析物的第二用量移动到第一腔室的分割部分,或者移动到所述容器的第二腔室,其中第二用量和第一腔室的分割部分或者第二腔室的容量都比第一腔室小。第一腔室可以是具有样品添加口的样品容纳室。

[0082] 所述第一用量的固相载体可以在开始本实施例的方法时就存在于第一腔室中,或者是在所述形成步骤之前或期间被从第三腔室移动到第一腔室。在分析物被固定在第一腔



室或者除了第一腔室以外的其他腔室中的固相载体上的同时,从分析物中移除样品中的非分析物组分。为了促进第二用量在各腔室之间的移动,或者为了防止固相载体妨碍各腔室之间的连接,所述第一用量还包括不反应的、不混溶的流体。例如,该不混溶流体可以是油(例如,矿物油)。第一腔室中的该不混溶流体与第一用量的剩余部分的比例优选是大约 1 : 10 到 10 : 1,并且更优选为大约 1 : 3 到大约 10 : 1。

[0083] 可以通过将物质移动力施加到第一腔室的柔性部分,诸如可压缩的腔室壁,来完成将第二用量移动到第二腔室,从而迫使第二用量通过一连接而移动到第二腔室。所述连接是诸如密封的可开连接,当物质移动力施加于第一腔室的柔性部分的时候,其能够从关闭状态改变为打开状态。

[0084] 或者,或者与密封相结合地,在所述移动步骤之前,所述第一和第二腔室通过施加于所述连接的外部的且可伸缩(retractable)的力而彼此隔离。外部的关闭力单独地或者与密封相结合地提供了实质上的液封密封,并且包括具有跨过所述连接而延伸的压缩式防震垫的一个或者多个致动器,诸如气动致动器。

[0085] 本实施例的固相载体可以是颗粒或者小珠的形式。该固相载体可以是当样品的非分析物组分被从分析物移除的时候,暴露于磁场的磁响应材料。

[0086] 所述固定步骤可以是专用于所述分析物、部分专用于所述分析物、或者非专用于所述分析物。例如,如果分析物是目标核酸,那么所述固相载体可以实质上用于固定样品中存在的任何核酸、诸如从有机物的系统组获得的核酸组、或者样品中存在的目标核酸而不是其他核酸,目标核酸属于所述有机物的系统组。在所述移动期间,分析物可以由固相载体而保持固定,或者其可以首先被洗脱然后被移动,而与固相载体无关。在后一种情况中,在将分析物移动到第二腔室的同时,固相载体可以保持在第一腔室中。

[0087] 在另一实施例中,提供了一种方法,用于将输送到具有多个相互连接的腔室的容器中的样品中所有含有的分析物集中。该方法包括下列步骤:在容器的第一腔室中形成第一用量,其中该第一用量包括样品和固相载体;将所述样品固定在固相载体上;将所述第一用量(volume)的等分试样(aliquot)从第一腔室移动到容器的直接连接于所述第一腔室的第二腔室,其中第二腔室的容量小于所述第一用量;在第二腔室中分离固相载体;将样品中的非分析物组分移除到容器的废物室中,其中该废物室直接连接于第二腔室;以及一次或者多次地重复所述移动、分离以及移除步骤。通过将物质移动力施加于诸如是可压缩的腔室壁的第一腔室的柔性部分,而将第一用量的等分试样移动到第二腔室中,使得该等分试样通过一连接而移动到第二腔室。上述的在集中样品中的分析物中所使用的容器适合于在本实施例的方法中使用。

[0088] 在另一实施例中,提供了一种具有多个相互连接的腔室的容器,其中该容器的各腔室包括直接连接于第二腔室并且容纳样品处理试剂的第一腔室,该样品处理试剂包括在流体介质中的分散的固相载体。同样容纳在第一腔室中的还有不混溶流体,其数量足以使得所述固相载体不妨碍所述连接。所述不混溶流体优选为不与样品处理试剂的其他组分起反应,并且例如可以是油(例如,矿物油)。所述固相载体可以是颗粒或者小珠,诸如在存在磁力时能够被分离的磁感应颗粒或者小珠。当样品处理试剂在第一腔室中与流体样品接触的时候,所述不混溶流体与流体介质/流体样品结合物的比率优选是大约 1 : 10 到大约 10 : 1,并且尤其地优选为大约 1 : 3 到大约 10 : 1。

[0089] 其中,所述容器包括对置的元件,通过连接该对置的元件而形成该容器的侧边。由于其在使用期间的方向而表示为上端的所述侧边之一具有样品容纳室,该样品容纳室具有用于将样品容纳至样品容纳室中的样品添加口。第二腔室的至少一部分设置成比第一腔室更靠近容器的底端。利用这种构造,从第一腔室到第二腔室的所述连接优选地具有相对于所述上端向下的定向(即,该连接将第一腔室的下半部分连接于第二腔室的上半部分)。所述样品容纳室可以是第一腔室。

[0090] 本实施例中的固相载体相对于对应的保持腔室的容量来说是小的。这样,固相载体分散在各腔室中的流体物质中,使得它们对容器中的处理很敏感,如受磁力影响的带电的固相载体。该固相载体优选地适于固定怀疑在样品中存在的一个或者多个目标分析物,以便可以将分析物隔离,并且将非分析物组分,尤其是能影响处理的结果或者性能的干扰材料从样品中移除。所述固相载体可以与诸如捕捉探针的捕捉试剂结合使用,以固定分析物。

[0091] 在再一实施例中,提供一种使用上述容器的方法,以实现流体物质在容器的各腔室之间的移动。在本方法的第一步骤中,流体样品与容器的第一处理室中的样品处理试剂和不混溶流体相结合,该不混溶流体以足以集中第一处理室中的固相载体的量来提供。集中所述固体载体限制了它们在腔室内的散布,使得它们与缺少不混溶流体的情况相比,分散得更少。相应地,这使得在腔室的外周部分处,尤其是在与各腔室之间的连接相邻的部分处,所述固相载体的存在最少。在第二步骤中,通过一连接,流体物质从容器的第一处理室移动到第二处理室,该连接诸如是在各腔室之间的通路或者通道。如果在样品中存在的话,流体物质可以是第一步骤所得到的结合物,或者其例如是包含纯化形式的分析物的缓冲剂。第一步骤中的不混溶流体的存在使得固相载体不能妨碍流体物质通过所述连接的移动。

[0092] 在再一实施例中,提供一种容器,用于提升存储在与流体物质相同的容器中的干燥的物质的稳定性。所述容器具有多个相互连接的腔室,包括直接连接于彼此的第一和第二腔室。第一腔室容纳干燥的物质,而第二腔室容纳能够改变该干燥的物质的状态或者性质的流体物质。所述流体物质可以被规定为在接触的时候恢复、溶解或者再水合所述干燥的物质。例如,该干燥的物质可以是冻干的或者成片的试剂。为了防止干燥的物质和流体物质过早地彼此接触,第一与第二腔室之间的连接通常用例如密封、阀门或者包括外力的其他障碍而阻隔。该连接可以通过可开连接而阻隔,当将物质移动力施加于第二腔室中含有的物质时,该可开连接能够从关闭状态改变为打开状态。所述物质移动力可以是施加到第二腔室的柔性部分上的一个或多个压缩力,例如一个或多个气动致动器。

[0093] 第一和第二腔室被构造成使得水蒸汽从第一腔室通过的速度比从第二腔室通过的速度更快。通过这种方式,认为水蒸汽是从第二腔室抽出、通过第一腔室并且进入到周围环境中的,而基本上无需水合所述干燥的物质,所述水合该干燥的物质可能影响其在分析物中的稳定性和性能。在多个腔室直接连接于第一腔室的地方,水蒸汽从第一腔室通过的速度比从任何直接连接的、保持流体的腔室通过的速度快,并且优选地比从任何直接连接的腔室通过的速度快。为了实现这个效果,第一腔室优选包括至少一个这样的腔室壁,其具有比容器的直接连接的、保持流体的任何腔室壁都更大的水蒸汽传输速率。

[0094] 在一方面,所述第一和第二腔室中的每一个都包括柔性腔室壁。该柔性腔室壁可

以包括多个层,其中一层或者多层可以是塑料层。为了限制光、蒸汽和 / 或氧气透过腔室壁,所述层的至少一层包括箔层。在另一方面,第二腔室的柔性壁完全包括箔层,并且第一腔室的柔性壁不完全包括箔层。第一腔室的柔性壁可以包括一层或者多层,但是小于第二腔室的柔性壁的所有层。为了促进检测来自第一腔室中含有的物质的光信号,第一腔室的腔室壁可以包括光学透射区域。在又一方面,将第二腔室构造成使其不包括具有光学透射区域的腔室壁,该光学透射区域会影响腔室壁的水蒸汽传输率和干燥的物质的稳定性。

[0095] 为了限制暴露于可能影响所述干燥的物质的稳定性的外界环境(例如,光、水和 / 氧气),可以将容器容纳在密封的器皿中。优选地,将干燥剂容置在该密封的器皿中。

[0096] 在再一实施例中,提供一种方法,用于混合在具有多个相互连接的腔室的容器的第一和第二腔室中含有的物质,其依赖重力来移动其中一个腔室所含有的物质。在本方法中,首先在分析器中定向该容器,以便第一腔室基本上位于第二腔室的上方,从而当在第一和第二腔室之间建立液体连接(fluid communication)的时候,允许第一腔室所含有的物质通过重力(或者负压)而抽出到第二腔室中。在优选的实施例中,当在第一和第二腔室之间的可开连接被施加于第二腔室所含有的物质上的物质移动力而从关闭状态改变到打开状态的时候,建立所述液体连接,该物质移动力诸如是施加于第二腔室的柔性部分的一种或者多种压缩力。用于在第一和第二腔室之间建立所述流体串槽的相同的力还可以用来将第二腔室所含有的物质移动到第一腔室中。在将第二腔室所含有的物质移动到第一腔室中之后,移除所述物质移动力,以便能够将第一腔室所含有的物质抽出到第二腔室中。可以重复该处理一次或者更多次,以实现在所述过程开始之前实现存储在第一和第二腔室中的物质的完全混合。

[0097] 第一和第二腔室可以每个都容纳流体,或者第一腔室容纳干燥的物质,诸如冻干的或者成片的试剂。如果在第一腔室中容纳干燥的物质,那么第二腔室的流体物质被提供来恢复、溶解或者再水合干燥的物质。已发现,包括与第二腔室的流体物质不反应、不混溶的流体促进了将要结合的物质更加完全的混合,尤其是当干燥的物质被水合的时候。不混溶流体可以是油,诸如矿物油,并且不混溶流体与流体物质的比率优选是大约 1 : 10 到大约 10 : 1,并且更优选是大约 1 : 3 到大约 10 : 1。

[0098] 在又一实施例中,提供一种系统,用于执行容纳在具有多个相互连接的腔室的容器的第一和第二腔室中的物质的重力辅助混合。该系统包括上述容器中的一个,以及将容器支撑在工作位置上的分析器。该分析器包括一个或者多个致动器,用于将压缩力施加于第二腔室,以从而将该第二腔室所含有的物质的至少一部分移置到第一腔室中。将所述压缩力从第二腔室移除,使得第一腔室所含有的物质能够通过重力而流入到第二腔室中,而无需将压缩力施加于第一腔室所含有的物质上。将分析器设计为控制致动器的操作,并且使得第二腔室所含有的物质在第一腔室与第二腔室之间多次移动,由此混合第一和第二腔室所含有的结合物质。所述致动器可以是气动致动器,并且优选地具有与第二腔室的形状大体一致的压缩式防震垫,或者至少具有第二腔室的柔性部分。

[0099] 在优选的方面,所述容器的每个腔室都是至少局部可压缩的腔室,以促进物质在各腔室之间移动。根据这个方面,分析器包括多个致动器,每个致动器都与容器的至少一个腔室相关联,并且控制器被设计成为控制致动器的操作,并且使得致动器通过选择性地施加致动器的外力,而将物质在各个腔室之间移动。该控制器被设计成为使得分析器不将压

缩力施加到第一腔室所含有的物质,或者或者,该分析器不包括与第一腔室相关联的致动器。在某些方面,被设置成安置所述致动器的致动板 (actuator plate) 包括与第一腔室相邻的开口,以允许检测器检测第一腔室所含有的物质的特性,诸如光信号。

[0100] 在又一实施例中,设置具有多个相互连接的腔室的容器,该容器包括被处理成限制所容纳的流体物质的蒸发的至少一个腔室。该腔室具有柔性部分,诸如可压缩的腔室壁,并且除了容纳流体物质之外,还容纳不混溶流体。该不混溶流体覆盖腔室的内表面,从而限制了流体物质从腔室蒸发。该不混溶流体优选不与腔室所含有的其他物质起反应,并且例如可以是油(例如,矿物油)。不混溶流体与腔室所含有的其他流体物质的比率优选是大约 1 : 10 到大约 10 : 1,并且更优选为大约 1 : 3 到大约 10 : 1。

[0101] 在又一实施例中,提供了一种混合容纳在具有多个相互连接的腔室的容器中的物质的方法。在本实施例的第一方面,该方法包括以下步骤:在容器的第一腔室中形成一用量,其中该用量包括第一和第二物质以及优选地不与该第一物质和第二物质起反应的不混溶流体;以及通过容器的第一腔室与第二腔室之间的连接而移动该用量一次或者多次,以在存在有不混溶流体的情况下,促进第一和第二物质的混合。该第一方面的第一和第二腔室包括屈服于物质移动力的柔性部分。在本实施例的第二方面,本方法包括下列步骤:在容器的闭合的腔室中形成一用量,其中该用量包括第一和第二物质以及优选地不反应、不混溶的流体,并且其中该闭合的腔室包括屈服于物质移动力的柔性部分;关闭该腔室,以提供足够的液封密封;以及以交替的方式将物质移动力施加到该柔性部分的不同部分,以在存在有不混溶流体的情况下,在该闭合的腔室内混合所述第一和第二物质。在优选的方面,发现了不混溶流体通过大致地朝着腔室的中心集中将要被混合的物质,能够改进混合。不混溶物质与腔室中的其他流体物质的比率优选是大约 1 : 10 到大约 10 : 1,更优选为大约 1 : 3 到大约 10 : 1。

[0102] 为了实现本实施例的第一方面中的混合,优选地,在所述移动步骤期间将物质移动力交替地施加于第一和第二腔室的柔性部分。(该连接和/或第二腔室可以被构造成,当被从第一腔室移动的时候,促进湍流以及物质的混合。)在本方面,所述物质移动力是压缩力,通过具有压缩式防震垫的一个或者多个致动器来施加该压缩力,该压缩式防震垫与第一和第二腔室的每一个的柔性部分的形状大体一致,所述柔性部分诸如腔室壁。在该实施例的第二方面,所述物质移动力是压缩力,该压缩力包括两个或更多个具有压缩式防震垫的致动器,该压缩式防震垫与闭合腔室的柔性部分的形状大体一致。所述致动器优选地是气动致动器。

[0103] 或者,或者与内部阻隔(例如,密封)相结合,所述移动步骤之前,第一和第二腔室在通过施加于所述连接的外部的且可伸缩的压缩力而彼此分离。外部关闭力,单独地或者与内部阻碍一起,提供了实质的液封密封,并且包括具有跨过所述连接而延伸的压缩式防震垫的一个或者多个致动器。气动致动器是尤为优选的。

[0104] 用于形成本混合方法的所述用量的物质典型地是流体,并且所述不混溶流体例如可以是油(例如,矿物油)。

[0105] 在又一实施例中,设置具有多个相互连接的腔室的容器,其中各腔室中的一个腔室是第一腔室,该第一腔室容纳处理材料和足以基本覆盖第一腔室的内表面的量的优选为不反应的、不混溶的流体,从而抑制了处理材料粘到所述内表面。该处理材料优选是流体,

诸如恢复试剂；而该不混溶流体优选是油（例如，矿物油）。该不混溶流体与处理材料的比率优选是大约 1 : 10 到大约 10 : 1，并且更优选是大约 1 : 3 到大约 10 : 1。容器的第一腔室直接连接于第二腔室，并且包括屈服于物质移动力的柔性部分，诸如可压缩的腔室壁。

[0106] 在还一实施例中，提供了一种移动在具有多个相互连接的腔室的容器中的处理材料的方法，其中该方法包括以下步骤：在容器的第一腔室中形成一用量，其中该用量包括处理材料和足以基本覆盖第一腔室的内表面的量的不混溶流体，从而抑制处理材料粘到第一腔室的内表面；以及通过第一腔室与第二腔室之间的连接，而将该用量第一腔室移动到第二腔室中。在本方法中，可以使用在覆盖腔室的内表面中所使用的上述容器。

[0107] 在另一实施例中，提供了一种将流体物质从容器的第一腔室移动到第二腔室的方法，其中第一和第二腔室通过可开连接而直接相互连接。该方法包括以下步骤：在第一腔室中形成一用量，其包括流体物质和优选为不反应的不混溶的流体；以及将物质移动力施加于第一腔室的该用量，该物质移动力足以将所述可开连接从关闭状态改变为打开状态，并且将第一腔室的该用量移动到第二腔室，其中，在缺少不混溶流体的情况下，第一腔室中的该用量不足以将可开连接从关闭状态改变到打开状态。该不混溶流体例如是油（例如，矿物油）。

[0108] 还是在另一实施例中，提供了一种改变容器的腔室中所容纳的流体物质的温度的方法。该方法包括第一步骤，在该第一步骤中，在容器的第一腔室中形成一用量，以便第一腔室壁的柔性部分延伸到与位于第一腔室附近的固定的热敏元件相接触。第一腔室中的该用量包括流体物质和相应的不混溶流体，其中，与如果第一腔室不存在不混溶流体的情况相比，该不混溶流体的存在使得第一腔室的柔性部分更大程度地接触热敏元件。在第二步骤中，通过在热敏元件与该用量之间传送热能，而改变第一腔室中的流体物质的温度。该方法的流体物质可以是用于执行分析的试剂，而不混溶流体优选是惰性的，以便其不与分析物的任何组分起反应。第一腔室中的不混溶流体与剩余用量的比率优选达到 10 : 1。适合的不混溶流体例如包括油（例如，矿物油）。

[0109] 可以包括一个或者多个连接，用于将第一腔室连接到容器的一个或者多个其他腔室，其中在所述改变步骤期间，连接保持被阻隔状态，至少直到达到流体用量的预定温度为止。至少一个所述连接是当将物质移动力施加到处理室所含有的物质时，能够从关闭状态改变为打开状态的可开连接。在关闭的状态下，至少一个所述连接被内部屏障和 / 或外部施加的关闭力而阻隔，该外部施加的关闭力诸如是致动器。

[0110] 第一腔室包括屈服于物质移动力的第二腔室的柔性部分。第二柔性部分可以位于物质移动力附近，其与热敏元件相对。物质移动力包括具有与第二柔性部分的形状大体一致的压缩式防震垫的一个或者多个致动器。该一个或者多个致动器可以是气动致动器。在这方面，物质移动力在所述方法期间与第二柔性部分相接触。第二柔性部分可以在所述流体用量形成步骤期间延伸，但不是必须的。

[0111] 热敏元件可以单独作用，或者与物质移动力协同，以在所述改变步骤期间改变流体用量的温度（例如，物质移动力也可以用作导热介质）。参见。例如，Devaney 等人的“Temperature control device and reaction vessel”，美国专利 NO. 5, 460, 780。热敏元件包括形成在导热材料上的热传递元件，诸如是铝或者其他金属或者金属的组合。导热元件被放置成与热电设备相接触，以实现温度变化。为了提高或者降低热传递元件的温度，热电

设备产生佩尔捷效应 (Peltier effect)。通常在所述温度改变步骤升高所述流体用量的温度,并且对于某些应用,可以在不同的温度之间循环(例如,实现在存在单链核酸板时的引物的粘合与扩展,以及双链延伸产物的熔化的 PCR 热循环)。

[0112] 在另一方面,将用于在具有多个相互连接的腔室的容器中处理样品的仪器构造且布置成:在该处理期间将该容器支撑在工作位置。该仪器包括限定一个或者多个多腔温度带的一个或多个热敏元件。该多腔温度带与所述容器热连通,并且被构造且布置成在每个所述多腔温度带与容器的相关区域之间传送热能,其中,所述容器的相关区域包围容器的两个或者大于两个、而又少于所有腔室的每一个腔室的所有部分或者一部分。该仪器还包括控制器,该控制器被设计成控制限定所述多腔温度带的一个或者多个热敏元件的操作,以选择性地加热或者冷却包围在与所述多腔温度带相关的区域内的腔室。

[0113] 在另一方面,该仪器进一步包括限定一个或者多个单腔温度带的一个或者多个热敏元件,该热敏元件设置成与容器热连通,并且构造并布置成在容器的每个单腔温度带与相关区域之间传送热能,该相关区域包围了容器的一个腔室的所有部分或者一部分。控制器还被设计为控制限定所述单腔温度带的热敏元件的操作,以选择性地加热或者冷却包围在与所述单腔温度带相关的区域内的腔室。

[0114] 该仪器在任何地方可以具有一个至五个温度带,该温度带包括全部的所述多腔温度带或者多腔温度带与单腔温度带的结合。

[0115] 在另一方面,热敏元件包括由控制器控制的佩尔捷装置 (Peltier device),以选择性地加热或者冷却与该佩尔捷装置热接触的体 (body)。

[0116] 在另一方面,热敏元件包括热传递元件,该热传递元件由导热材料制成并且具有与由该热传递元件限定的多腔温度带的预定形状相对应的外周形状。该热传递元件可以由铝制成。

[0117] 在另一方面,该仪器进一步包括与热传递元件热连通的温度传感器。该传感器适于感测所述热传递元件的温度并且将所感测到的温度传送到控制器。

[0118] 该热传递元件相对于容器以固定的位置保持在所述容器中。

[0119] 在另一方面,热敏元件包括由控制器控制的一个或多个佩尔捷设备,以选择性地加热或者冷却与该佩尔捷设备热接触的体,以及与每个所述多腔温度带相关联的热传递元件。该热传递元件由导热材料形成,并且具有大致的平坦表面和与由该热传递元件所限定的多腔温度带的预定形状相对应的外周形状,并且佩尔捷设备与该热传递元件热接触。

[0120] 在另一方面,每个多腔温度带都通过隔离结构与其他的多腔温度带分离,该隔离结构包括不导热材料。热传递元件和隔离结构相对于容器在固定的位置保持在仪器内。

[0121] 所述仪器进一步包括散热元件,该散热元件被构造且布置成散发来自佩尔捷设备的热量。并且该散热元件包括由导热材料构成并且包括块状物 (block) 的热沉,该块状物的一侧与至少一个佩尔捷设备热连通,并且散热鳍片从该块状物的另一侧延伸。在一个实施例中,热沉可以由铝制成。

[0122] 在另一方面,散热元件进一步包括风扇,该风扇与热沉临近并且在热沉的散热鳍片上方产生气流。通过所述控制器控制该风扇的操作。

[0123] 在另一方面,该仪器包括一个或者多个温度传感器,用于感测每个温度带的温度并且将所感测到的温度传送到控制器。

[0124] 在另一方面,将所述控制器构造成控制热敏元件的操作,以将环境温度设定在预定的温度范围内。该预定的温度范围是大约 20°C 到 40°C 或者大约 25°C 到 37°C。

[0125] 在另一方面,将所述控制器构造成控制热敏元件的操作,以将一个或者多个腔室的加热到预定温度范围内的温度。腔室的预定温度范围包括执行热循环所需的处理所需要的温度。该预定温度范围可以是大约 5°C 到 95°C。

[0126] 在另一方面,所述处理可以是 PCR 扩增反应。

[0127] 在另一方面,将所述控制器构造成控制热敏元件的操作,以在预定时间段内将包围在与多腔温度带相关的区域内的各腔室所含有的物质加热或者冷却到预定温度。

[0128] 在又一方面,当所述容器被支撑在仪器内的工作位置时,用流体填充包围在与多腔温度带相关的区域内的腔室的操作将增加在该腔室与该多腔温度带之间的热流通。

[0129] 在又一方面,用于加热在具有多个相互连接的腔室的容器内的物质的方法包括步骤:定位与容纳在分析器中的一个或者多个多腔温度带热连通的容器。每个多腔温度带都与容器的包围容器的两个或者更多腔室而少于所有腔室中的每个腔室的所有部分或者一部分的区域相关联。该方法还包括:在每个所述多腔温度带和由与该多腔温度带相关的区域所包围的腔室之间传送热能,以选择性地将容纳在该包围的腔室中的物质加热或者冷却到与由至少一个其他区域所包围的腔室的温度不同的温度。

[0130] 在还一方面,该方法还包括:定位与容纳在分析器中的一个或者多个单腔温度带热连通的容器,每个该单腔温度带都与容器的包围该容器的一个腔室的所有部分或者一部分的区域相关联。

[0131] 在还一方面,所述发送步骤包括:用一个或者多个佩尔捷设备加热或者冷却温度带。

[0132] 在还一方面,在该方法期间,分析器的环境温度与由容器的与每个温度带相关联的区域所包围的腔室内容纳的物质的温度不同。

[0133] 在还一方面,所述发送步骤包括:交替地加热和冷却所述多腔温度带中的至少一个。

[0134] 在还一方面,该方法还包括:将每个温度带与其他温度带热分离。

[0135] 在还一方面,该方法还包括散发来自温度带的热量。

[0136] 在还一方面,该方法还包括感测每个温度带的温度。

[0137] 在还一方面,该方法还包括:延伸由容器的与多腔温度带相关联的区域所包围的腔室,以增加在该延伸的腔室与相关的多腔温度带之间的热流通。

[0138] 在还一方面,所述分析器容纳至少三个多腔温度带。

[0139] 在还一方面,多个相互连接的腔室中的每一个都与该容器的至少一个其他的腔室相邻。

[0140] 在考虑下述详细的说明、权利要求以及附图之后,本领域技术人员将更容易理解本发明的上述以及其他的特征、方面以及优点。

#### 附图说明

[0141] 图 1A 至图 1C 是示出体现本发明的各方面的多腔容器的平面图。

[0142] 图 2 是体现本发明的各方面的系统的功能架构的示意性方框图。

- [0143] 图 3 是体现本发明的各方面的自动化仪器的分解透视图。
- [0144] 图 4 是仪器的加压机构组的压缩式防震垫的布置的示意图。
- [0145] 图 5 是该仪器的门组件的前侧的平面图。
- [0146] 图 6 是体现本发明的各方面的荧光计的分解透视图。
- [0147] 图 7 是荧光计的后壳体的透视图。
- [0148] 图 8A 是荧光计的后壳体的端面图。
- [0149] 图 8B 是沿着图 8A 的线 8B-8B 截取的后壳体的剖视图。
- [0150] 图 8C 是沿着图 8B 的线 8C-8C 截取的后壳体的剖视图。
- [0151] 图 9A 是荧光计的端面图。
- [0152] 图 9B 是沿着图 9A 的线 9B-9B 截取的荧光计的剖视图。
- [0153] 图 9C 是沿着图 9B 的线 9C-9C 截取的荧光计的剖视图。
- [0154] 图 10A 和图 10B 分别是集成有信号检测器的压缩式防震垫的实施例的侧视图和顶视图。
- [0155] 图 11 是集成有信号检测器的压缩式防震垫的替换实施例的透视图。
- [0156] 图 12A 是体现本发明的各方面的多腔容器的替换实施例的平面图。
- [0157] 图 12B 是图 12A 的容器的分解透视图。
- [0158] 图 13 是体现本发明的各方面的自动化仪器的替换实施例的正面透视图。
- [0159] 图 14 是图 13 的仪器的背面透视图,其外壳的顶部被移除以示出壳体的内部。
- [0160] 图 15 是图 13 的仪器的正面透视图,其外壳的顶部被移除。
- [0161] 图 16 是图 13 的仪器的加压机构组的压缩式防震垫的布置的前视图。
- [0162] 图 17A 是图 13 的仪器的空气歧管和附加部件的背面透视图。
- [0163] 图 17B 是仪器的气动系统的电路图。
- [0164] 图 18 是集成有信号检测器的压缩式防震垫的替换实施例的剖视图。
- [0165] 图 19 是集成有永磁致动器的压缩式防震垫的剖视图。
- [0166] 图 20 是图 13 的仪器的温度控制系统的分解透视图。
- [0167] 图 21 是图 6 至图 9C 的荧光计的互联电路和电源的示意图。
- [0168] 图 22 是荧光计的控制、处理和通信电路的示意图。
- [0169] 图 23 是荧光计的用于电压测量和 LED 控制的电路示意图。
- [0170] 图 24 是荧光计的 LED、RF 屏蔽以及电源滤波电路的示意图。
- [0171] 图 25A 是荧光计的第一前端放大器电路的示意图。
- [0172] 图 25B 是荧光计的第二前端放大器电路的示意图。
- [0173] 图 26 是荧光计的解调电路的示意图。
- [0174] 图 27 是示出对于一系列人工执行的实时扩增反应,检测的相应荧光计单元与时间之间的关系的曲线图。
- [0175] 图 28 是示出对于使用流体试剂以及体现本发明各方面的容器和仪器所实施的一系列实时扩增反应,检测到的相应荧光计单元与时间之间的关系的曲线图。
- [0176] 图 29 是示出对于使用尿样和流体试剂以及体现本发明各方面的容器和仪器所实施的一系列实时扩增反应,检测到的相应荧光计单元与时间之间的关系的曲线图。
- [0177] 图 30 是示出对于使用干燥的试剂以及体现本发明各方面的容器和仪器所实施的



一系列实时扩增反应,检测到的相应荧光计单元与时间之间的关系的曲线图。

[0178] 图 31 是示出对于在扩增试剂和 / 或酶试剂中有油和没有油的情况下所实施的一系列实时扩增反应,检测到的相应荧光计单元与时间之间的关系的曲线图。

[0179] 本发明的整体情况

[0180] 本发明涉及一种多腔容器,其能够用于与目标样品执行一个或者多个人工或者自动的处理,诸如确定物质的化学组成、测量代谢酶组的活性、或者检验样品中是否存在一个或者多个分析物。利用封闭的或者密封的通路来互相连接该容器的一些或者所有腔室,所述通路可以永久地或者临时地打开,以允许物质在各腔室之间移动。腔室在所述容器中的布置使得可以通过非顺序地和 / 或同时地执行一个或多个处理的不同步骤,从而执行复杂的处理。

[0181] 本发明的容器可以由柔性材料或者刚性材料及其组合来构造,只要容器使得物质能够在各腔室之间受力或者抽出。能够用处理材料(例如,试剂)预载至少一些腔室,并且然后在加载样品材料之前,将该至少一些腔室与环境封闭或者密封。所述处理材料和样品材料可以包括流体、固体、气体或其组合。一旦样品材料被装载到一个腔室或者多个腔室中,就将所述容器密封或者关闭,以在操作期间将所有的材料保持在容器中。或者,在操作已经开始启动后,样品室可保持打开,以便在已经开始该操作之后,将一些或者所有样品材料添加到所述容器中。

[0182] 确定相互连接各腔室的通路的尺寸并且这样布置所述通路以允许物质在相邻的腔室之间通过。所述物质优选为流体或者流化物质,并且例如包括凝胶、乳胶、悬浮液以及固体,其中所述固体可以单独地通过通路运输,或者例如使用诸如惰性油的流体载体而运输。设置屏障(barrier),以阻碍物质通过所述通路的运动,直到需要这种运动为止。容器,或者与自动化仪器协作的容器,可以包括一种或者多种类型的所述屏障。这些屏障可以由容器的材料(例如,可开密封)构造,或者它们可以是固定的、可移动或者可变的部件或者位于通路附近或插入到通路中的物质(例如,阀门、磁响应颗粒或热敏蜡塞),或者,它们可以是自动化仪器的将可逆的压缩力施加到通路的部件(例如,致动器)。

[0183] 改变或者移除相邻腔室之间的屏障使得一个腔室中的物质能够被强迫或者抽出至相邻的腔室中。这种运动例如可以通过诸如致动器或者致动器组的压力源的作用来实现,该致动器或者致动器组适于将压力施加到腔体的外部,从而压缩(collapse)或者局部压缩该腔室以在腔室之间推动所有或者部分材料。该材料可以在例如希望混合化合物的腔室之间单向或者双向地移动。

[0184] 各腔室布置在容器中,使得至少有两个非线性路径,该非线性路径允许彼此独立地执行处理的各步骤。其巨大的优势在于:能够在所得到的混合物或结合物或者各个组腔室的基础物质(underlyingsubstance)彼此接触之前,混合或者结合两组或者多组腔室的物质。通过允许彼此独立地执行处理步骤,可以利用本发明的容器来执行这样的复杂操作,所述操作包括一系列不能或者优选非线性(即,依次执行的步骤)执行的步骤。

[0185] 本发明的容器和系统的紧凑设计使其尤其适用于现场护理和现场应用。通过密封预载有进行处理所需要的处理材料的腔室,大大降低了污染和用户错误问题。本发明的容器对于单位剂量检验来说也是理想的,其中在容器的腔室内预载精确量的进行检验所需的处理材料。

[0186] 本发明的详细说明

[0187] 尽管能够以各种形式实施本发明,但是下面的说明和附图仅仅用于公开上述形式中的某一些,来作为本发明的具体实施例。因此,本发明并不意欲限于所描述和示出的各实施例的形式。

[0188] 定义

[0189] 除非明确地指出具有相反的意思以外,以下术语具有下列含义。需要注意的是,术语“一”(a)或“一”(an)实体指的是一种或者多种该实体;例如,“一分析物”应当理解为表示一种或者多种分析物。同样地,术语“一”(a)或“一”(an)、“一个或者多个”以及“至少一个”在这里可以互换地使用。

[0190] 相邻的/相邻地:关于各腔室,术语“相邻的”或者“相邻地”指的是所指的各腔室彼此邻近(即,各腔室在容器中的位置彼此直接紧邻)。当开始操作的时候,将容器的相邻的各腔室分开的唯一结构是密封(seal)。因此,相邻设置的各腔室没有通过通道或者通路而彼此连接。

[0191] 扩增/扩增反应:“扩增”或者“扩增反应”是指用于增加表示样品中一种分析物的存在的物质的数量、浓度或者可检测性的操作。

[0192] 扩增条件:“扩增条件”是指适合于实现扩增反应的温度条件。

[0193] 扩增寡核苷酸:“扩增寡核苷酸”是指结合到目标核酸、或其互补核酸的寡核苷酸,并参与到基于核酸的扩增反应中。

[0194] 扩增产物:“扩增产物”是指在基于核酸的扩增反应中生成的包含用于检测的目标序列的核酸。

[0195] 扩增试剂:“扩增试剂”是指包含扩增反应所需要的一种或者多种组分的材料。在基于核酸的扩增反应中,这些组分可以包括扩增寡核苷酸(例如,引物和/或助剂引物)、核苷三磷酸、和/或目标核酸序列的扩增所需要的辅助因子(诸如 $Mg^{++}$ 的二价阳离子)。

[0196] 分析物:“分析物”是指被分析的样品或者样品的组分。

[0197] 分析:“分析”是指一种或者多种分析物的定量或者定量分析。

[0198] 屏障:“屏障”是指阻碍或者防止物质在各空间之间移动的结构或材料。

[0199] 封闭:“封闭”是指靠近物质的运动(closed to the movement of a substance)。

[0200] 结合剂:“结合剂”是指能够粘合到样品或者反应混合物的组分的分子或者分子聚合物。该结合剂例如可以是抗体、抗原、肽、蛋白质、核酸及其类似物、有机分子、或者任意前述的聚合物(例如,抗体:核酸聚合物)

[0201] 可破裂的密封:“可破裂的密封”是指当将足够的压力施加到密封时,该密封破坏或者剥落的密封。

[0202] 捕捉剂:“捕捉剂”是指能够粘合到分析物并且能够直接或者间接地粘合到固相载体的结合剂。

[0203] 捕捉探针:“捕捉探针”是指能够粘合到核酸分析物的结合剂。

[0204] 腔室:“腔室”是指在容器内的分开的区域或者空间。

[0205] 腔室限定元件:“腔室限定元件”是指确定腔室体积的整体(例如,囊状物)或者一部分(例如,壁)。腔室限定元件可以由单组分(例如,一层)或多组分(例如,粘合在一起的多层)组成。

[0206] 闭合 / 关闭 : 关于腔室, “闭合” 或者 “关闭” 是指容器的腔室没有处于与容器的其他腔室流体互通的状态, 或者腔室处于不与容器的其他腔室流体互通的状态。关于样品保持容器, “闭合” 是指容器的所有腔室被保持在相对于周围环境基本上气密的环境中。关于在样品添加之前的容器, “闭合” 是指除了样品容纳室之外的容器的所有腔室都保持在相对于周围环境基本上气密的环境中。

[0207] 集中 : “集中” 是指限制一种或者多种组分在腔室中的分散。

[0208] 腔室的邻接路径 : “腔室的邻接路径” 是指一系列相邻连接的腔室。

[0209] 直接连接 : “直接连接” 是指在两个所指的腔室之间的连接中没有中间腔室。

[0210] 分开的连接 : “分开的连接” 是指与这样一种连接, 该连接与容器的其他连接分开, 并且不与容器的其他连接交叠。

[0211] 端室 : “端室” 是指腔室的线性路径的最外端腔室。

[0212] 酶试剂 : 术语 “酶试剂” 是指含有至少一种参与处理的酶的材料。在基于核酸的扩增反应中, 酶试剂可以包含一种或者多种利用一段现有的 DNA 或 RNA 作为模板来催化 DNA 和 / 或 RNA 多核苷酸的合成的酶。该酶的实例包括依赖 DNA 的 DNA 聚合酶 (例如, 来自大肠杆菌和噬菌体 T7 DNA 聚合酶的 DNA 聚合酶 I), 依赖 DNA 的 RNA 聚合酶或转录酶 (例如, 来自大肠杆菌和噬菌体 T7、T3 和 SP6 的依赖 DNA 的 RNA 聚合酶), 依赖 RNA 的 DNA 聚合酶或者逆转录酶, 以及依赖 RNA 的 RNA 聚合酶 (例如, RNA 复制酶)。

[0213] 柔性的 : “柔性的” 是指材料的性质, 其使得该材料能够屈服于适当的力而不会撕裂或者破裂。

[0214] 流体 : “流体” 是指易于流动或者与其容器的形状一致的物质 (例如, 液体或者气体)。流体可以是流态化的物质, 或者液体与气体的混合物, 诸如乳剂。这里使用的术语 “流体” 也指通过改变其形状而屈服于压力的物质, 诸如糊剂。

[0215] 流态化的 : “流态化的” 是指这样一种物质, 该物质已经被改变为具有流体特性的形式或者介质。

[0216] 不混溶流体 : “不混溶流体” 是指不与容器中含有的一种或者多种液体相混合的流体。

[0217] 免疫测定 : “免疫测定” 是指涉及抗体 - 抗原的相互反应的分析。

[0218] 独立结合 : 术语 “独立结合” 是指单独地结合容器的不同腔室中的两组或者多组物质, 其中物质的分离结合彼此不接触。

[0219] 间接连接 : “间接连接” 是指在两个所指的腔室之间的连接中, 存在有一个或者多个中间腔室。

[0220] 互相连接的 : 术语 “互相连接的” 是指流体地连接或者可连接的腔室, 如可开连接的情况。

[0221] 在 ... 中间的 : 词语 “在 ... 中间的” 是指所指的腔室位于两个其他标识的腔室之间, 并且在它们的同一线性路径上 ; 或者是所指的腔室在两个各自其他标识的腔室之间, 而在它们的不同的线性路径上。

[0222] 中间腔室 : “中间腔室” 是指这样一种腔室, 该腔室通过可开连接而连接到至少两个其他腔室。

[0223] 隔离的 : “隔离的” 是指样品的一种或者多种组分与该样品的一种或者多种其他组

分相隔离。

[0224] 标签：“标签”是指具有可检测的性质的任何物质。

[0225] 线性路径：“线性路径”是指连续排序的腔室的邻接路径，该连续排序的腔室通过多个可开连接而相互连接，并且由首端室、末端室、以及位于首端室与末端室之间的一个或者多个中间腔室所限定。

[0226] 非圆形布置：术语“非圆形布置”是指这样一种相互连接的腔室的布置，其包括两个或者两个以上的线性路径，其中，线性路径的端室相对于中间腔室不是圆形地布置。

[0227] 非线性：“非线性”是指这样一种连续排序的腔室的至少两个邻接路径，它们并非共用所有的腔室。

[0228] 非顺序的：“非顺序的”是指处理的某些步骤彼此独立地执行，而不是按顺序执行。

[0229] 基于核酸的扩增：“基于核酸的扩增”是指依赖于核酸的存在的扩增反应。

[0230] 寡核苷酸：“寡核苷酸”是指至少两个化学亚基（通常在大约 5 个到大约 100 个之间）的聚合链，该每个化学亚基都包括核苷酸基部分、糖部分以及以线性立体构型连接各亚基的链接部分。尽管本领域技术人员已知能够氢键结合的其他罕见的或者改良的核苷酸基，但是常见的核苷酸基部分是鸟嘌呤 (G)、腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C)、胸腺嘧啶 (T) 和尿嘧啶 (U)。寡核苷酸可以选择性地包括任何糖部分、碱基部分和骨架成分类似物。本发明的寡核苷酸的尺寸范围优选从大约 10 到大约 100 残基。寡核苷酸可以从天然存在源中纯化，但是优选是利用已知的不同酶法或者化学方法中的任何方法来合成。

[0231] 可开连接：“可开连接”是指能够被临时地或者永久地从“关闭”状态改变到“打开”状态的通路，在该“关闭”状态下，连接被屏障所封闭，而在该“打开”状态下，屏障被改变或者移动，以便物质能够通过通道中的开口。

[0232] 透光的：词语“透光的”是指材料允许光通过，使得能够通过位于材料的相对侧上的光学设备检测到在材料的一侧上发出的光。

[0233] 引物：“引物”是指能够以模板依赖的方式在存在聚合酶时在其 3'-端被延伸的扩增寡核苷酸。

[0234] 探针：“探针”是指一种结合剂，其粘合到分析物或者反应混合物中的其他物质以形成表示在处理的条件下样品中的分析物的存在的可检测的探针：靶复合物。对于基于核酸的反应，该探针包括寡核苷酸，该寡核苷酸具有足以互补到表示目标核酸的存在的核酸序列的碱基序列，以形成可检测的探针：与其结合的靶。探针还可以包括非互补序列，诸如用于将探针固定在固相载体上的序列、启动子序列、用于 RNA 转录的结合位、限制性核酸内切酶认知位、或者授予希望的二级结构或者三级结构（诸如催化活性位或者发夹结构）的序列，其可以用于促进检测和 / 或扩增。确定序列的探针可以通过本领域普通技术人员知晓的技术（例如化学合成），以及通过来自重组体核酸分子的体外或者体内表达来生产。

[0235] 处理：“处理”是指在物质上或者利用该物质执行一系列的作用、变化或者运行以产生结果。

[0236] 净化：“净化”是指将样品的一种或者多中组分从样品的一种或者多中其他组分中移除。

[0237] 试剂：“试剂”是指在处理中使用的任何非样品物质，包括化学反应、生物化学反应或者生物反应中的反应物、稀释剂、溶剂、洗涤材料、漂洗材料、缓冲液等。

[0238] 实时：词语“实时”是指反应被检测为正在发生的反应，或者是该反应能够被检测为正在发生的反应的特性。

[0239] 容器：“容器”是指具有多个能够容纳和 / 或存储物质的相互连接的腔室的设备。

[0240] 恢复试剂 (reconstitution reagent)：“恢复试剂”是指用于将非流体处理材料改变为流体或者流态的试剂。

[0241] 样品：“样品”是指能够全部或者部分地进行处理的物质。

[0242] 样品处理试剂：“样品处理试剂”是指改变样品的原始状态或者可用于改变样品的原始状态的试剂。

[0243] 样品容纳室：“样品容纳室”是这样一种容器的腔室，其是开口的或者可以开口以容纳将要处理的样品。

[0244] 密封：“密封”是指形成在相邻腔室之间的屏障。所述密封例如是形成在对置的热塑片之间的热密封。

[0245] 目标核酸：“目标核酸”是指核酸分析物。

[0246] 目标序列：“目标序列”是指目标核酸中含有的核酸序列或者在检测分析中被扩增和 / 或检测到的其互补序列。

[0247] 水蒸气传输率：“水蒸气传输率”或“WVTR”是指在特定的温度和相对湿度条件下，水蒸汽穿过材料的稳态速率。水蒸气传输率值以  $\text{g}/\text{m}^2/24$  时来表达。明尼苏达州的明尼阿波利斯的 MOCON 公司生产的一种 PERMATRAN- W<sub>2</sub> 水蒸汽渗透仪（型号 3/33）可以用于根据 ASTM F 1249 来测量水蒸气传输率。

[0248] 多腔容器

[0249] 根据本发明的容器包括多个相互连接的、非线性布置的腔室，排列以执行一个或者多个处理。容器的精确尺寸将取决于腔室的数目和排列，以及要加载到或者移动到腔室中的物质的体积。优选容器相对于其厚度具有相对较宽的表面尺寸，但这不是必须的。优选容器由各自都是用刚性和 / 或柔性材料制成的顶部和底部部分形成。在优选的方面，优选的容器的顶部和底部的至少其中之一是至少部分柔性的。

[0250] 腔室的非线性布置允许容器中的样品的非顺序处理。腔室的精确数目、构造、尺寸以及布置都依赖于要进行的特定处理。与周围的容器的材料不同，腔室可以用刚性或柔性材料或其组合来构造。材料的选择部分依赖于腔室是否必须屈服于外部压力以使物质在腔室之间运动。腔室可以是不与物质在腔室之间的运动相干涉的任何形状，其包括大致平的或者类似泡状的形状，包括半球体或者球体的形状。在优选实施例中，各腔室是大体平的并且具有泪滴形状，其通过打开的连接通路将物质经漏斗注入相邻腔室。泪滴状的腔室还有益地将压力集中在连接通路上，从而更容易的将诸如用于临时封闭到相邻腔室的入口的密封和阀门打开。各腔室可以具有相同或者不同的形状和 / 或尺寸。

[0251] 用于连接容器的各腔室通路例如可以是入口或者通道，该入口或者通道的尺寸设计为使得处理中使用的物质能够在腔室之间运动。在入口的情况下，密封或者其他屏障基本上可以是相邻的腔室隔开的所有物体。另一方面，通道包括在腔室之间延伸的导管。优选入口，因为它们允许更小巧的容器设计并且要求材料在不同的腔室之间行进更短的距离。一些通路可以在整个处理中都保持打开，诸如引导至废物室的通路，而其他的通路又被屏障封闭，直到希望物质在各腔室之间运动为止。屏障可以选择性地从“闭合”状态改变到

“打开”状态,以生成物质转移连接,该连接优选是用于移动流体或者流态化的物质的流体转移连接。屏障可以是外力,诸如通过夹持设备(例如,具有夹持垫的气动致动器)提供的压缩力;或者其可以是屈服于压力的、机械操作的或者是例如通过热、激光消融或者化学反应或生化反应而改变以在腔室之间提供开口的密封或者阀门;或者其可以是外力/密封组合。在优选的实施方式中,通路用诸如V形或者人字形密封的热密封封闭,其在使用期间用压缩力加固。尽管一些屏障的封闭特性被设计成受到诸如热(例如,蜡塞)的条件影响,或者受到移动到或者形成在腔室中的化学试剂影响,但是形成在或者定位在容器中的屏障不应受到环境条件或者容纳在腔室中的物质的影响。

[0252] 一旦将相邻腔室分离的屏障已经移除或者改变为产生开口,那么物质可以通过诸如重力而推入、压入、抽入或者移动至相邻腔室中。如果腔室通过例如滚子或者致动器驱动压缩式防震垫的压缩力来作用,以使物质在腔室之间运动,那么腔室形成具有至少一个屈服于压缩力的压力的柔性表面。否则,腔室可以由刚性材料构造,如在用于将物质推入或者拉入相邻腔室中的衬垫或者真空情况下。重力将物质从位于接受室之上的腔室抽出也是正确的,尽管在一些应用中,希望两个腔室都具有至少一个柔性表面,以便物质能够在腔室之间前后运动以混合该两种物质。

[0253] 各腔室设置在容器中,使得具有至少两个不同的线性路径。每个路径都包括至少三个相邻接的腔室,同时至少一个路径优选包括5个或者更多个相邻接的腔室。在此,词语“相邻接的腔室”是指各腔室连续布置,同时一个腔室紧随另一个腔室的一系列直接连接的腔室。每个路径可以与容器中的任何其他路径公用至少一个但小于全部的腔室。腔室的这种布置使得能够独立地且/或同时地执行处理的某些步骤。通过这种方式,可以将复杂处理中使用的物质制备并且保持为互相分离,直到需要将它们组合为止。这种独立的行为可以例如包括:溶解、稀释、混合、组合或者反应各物质。仅为举例的方式,一组相邻腔室可以含有用于扩增样品中存在的目标核酸序列的干燥的、含有引物的扩增试剂,以及用于恢复扩增试剂的试剂,而另一组相邻腔室可以含有干燥的酶/探针试剂,用于扩增并检测目标核酸序列以及用于恢复酶试剂的试剂。在这个具体实例中,如果扩增和酶/探针试剂过早以其恢复形式结合,那么存在目标独立扩增反应可能与扩增反应用的目标试剂或者消耗稀有试剂(consume scarce reagent)的扩增反应相干涉的风险。例如,参见Adams等人的“引导探针”(Decoy Probes),美国专利No. 6, 297, 365。因此,在存在目标核酸时需要分别恢复这些试剂,并且然后将它们组合。

[0254] 仅仅出于说明的目的,图1C示出了具有定义了多个不同线性路径的非线性排列的腔室的容器10。该容器的一些可能的线性路径用字母标识区别,线性路径的每个腔室都具有相同的字母标识(即,A,B,C或D),并且线性路径的每个腔室都赋予不同的数字。路径的布置使得能够非顺序地执行处理的各步骤。例如,在隔离和净化腔室A3中的分析物之前,样品材料可以添加到腔室A2中并且与腔室A1提供的结合剂混合。同时或者不同时地,腔室B2中的第一干燥的或者固体的处理材料可以用腔室B1提供的第一恢复试剂(例如,第一溶剂)恢复。而且,同时或者不同时地,腔室B4中的第二干燥的或者固体的处理材料可以用腔室B5提供的第二恢复试剂(例如,第二溶剂)恢复。最后,净化的分析物和恢复的第一和第二处理材料可以在腔室B3或者B4中结合,用于检测该分析物。尽管在图1C中仅仅示出了4个不同的线性路径,但是很明显也可以利用其它可能的线性路径或者线性路

径的组合。

[0255] 容器中的非线性排列的各腔室有利于它们在处理同类或者不同类的多处理中的应用。这是因为该腔室能够布置成使得在各处理之间不是共用的物质和 / 或腔室在处理期间保持被隔离。因此,本发明还涉及用于多种应用的“万能”容器,其中可以设计并制造单个容器,包括处理材料的预载。通过这种方式,终端用户无需具有对于每个要执行的处理来说不同的容器或者提前预测任何具体处理的体积要求。应该选择用于形成本发明的腔室和屏障的材料,以保持用于执行处理的各种物质的可接受的稳定性以及反应性水平。例如,该材料可以对改变的、变质的或者或受湿气影响的物质提供湿气屏障。在替换的或者补充的方法中,可用干燥的处理材料装载诸如钙氧化物的干燥剂,以使腔室中的湿气的影 响最小。当在容器中执行处理时,希望将干燥剂隔离,以防止其与涉及干燥处理材料的反应相干涉,或者改变该涉及干燥处理材料的反应。例如,可以通过将干燥剂放置于容纳干燥处理材料的腔室的一部分中,或者将该干燥剂放置于具有与容纳干燥处理材料的容器的开口连接的相邻腔室中,来隔离该干燥剂。希望在恢复干燥处理材料之后封闭该开口连接,以防止不希望的与恢复的处理材料的反应。然而另一种方法是将容器存储在由提供湿气屏障或者包括干燥剂的一种材料或者多种材料形成的器皿中。常用的干燥剂包括粘土、硅胶、钙氧化物以及合成的分子筛。分子筛的一个实例是具有 0.45” 直径以及 0.125” 高度的 4A 型分子筛多样™ 片剂,其中“4A 型”是指孔径是 4 埃(纽约,布法罗, Multisorb 技术公司,产品 No. 02-00674AH01)。

[0256] 类似地,可以选择容器材料以保护物质免受暴露于氧气或者电磁辐射的环境影响。或者,通过选择提供抵御容器中欲使用的任何流体、固体或者气体的传输的屏障的材料,用于形成容器的材料可以选择为保护存储的物质不会彼此发生不利的反应。还希望在构造容器时使用防止物质蒸发的材料,以防止这些物质的活性被改变。此外,选用的材料不应该显著的改变存储的物质的预期作用,也不应该以显著地影响其参与一种处理或者多种处理的能力的方式而附着于反应物或者结合反应物。

[0257] 在处理涉及的样品操作需要在腔室中或者腔室之间集中或者移动磁性颗粒时,至少一部分容器需要由基本不干扰由相邻设置的磁体产生的磁场的影 响的材料构成。对于需要加热和 / 或冷却所有或者一些腔室的处理,或者连续地或者在精确的一段时期,容器必须能够将能量转移到容器的至少一侧上,所述容器能够影响需要加热和 / 或冷却的腔室的内含物的热条件。此外,容器包括能够传送可见光、红外光和 / 或紫外光谱的透光部分,以检测样品的诸如颜色或浑浊度的物理特征的变化,或者能够检测表示目标分析物的存在的标记。

[0258] 本发明的容器可以由诸如聚合物、玻璃、硅、金属、陶瓷及其组合这样的材料构成。所选用的材料部分依赖于所选用的用于使物质在腔室之间移动的装置,必须要观察到样品中是否存在物理变化或检测到的光信号,以及控制容器中存在的物质,诸如磁性颗粒。用于构造容器的材料在期望的运输、储存以及使用条件下应该是稳定的。这种条件包括温度、压力、湿度和存储周期。而且用于形成容器的柔性腔室的材料应该屈服于用于使物质在腔室之间移动的选定压力,而不会撕裂、刺穿或者破裂。

[0259] 在优选的实施例中,容器由相同或不同材料以及可以是多层的柔性顶板和底板形成。优选每个板都具有至少一个防水层,并且优选各板都具有相对一致的厚度,该厚度可

以是大约 0.05mm 到 2.0mm 之间。而且,所述多层之一的选择区域优选是透光或者半透光的。各板可以例如由箔层和 / 或热塑性材料形成,该箔层中具有一个或者多个孔以在需要时提供检测窗,该热塑性材料诸如聚丙烯(例如可从德克萨斯,达拉斯的 Rexene 公司买到的 Reflex® 聚烯烃)、聚酯、聚乙烯(例如,聚对苯二甲酸乙二醇酯(“PET”)和聚萘二甲酸乙二醇酯“PAN”))、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚碳酸酯树脂(例如,聚氟乙烯膜)以及聚氨酯。在特别优选的实施例中,顶板和底板都是多层的,其实例可以是粘合到 Perfex® 箔层(Perfeceseal, Oshkosh, 威斯康辛州,产品 No. 35786 上的 Scotchpak® 薄膜层(3M 公司,圣保罗,明尼苏达州,分类 No. ES-48)。用于形成本实施例的柔性板的其他适合的材料可以是本领域技术人员希望的材料。参见,例如, Burke (1992) WAAC 简报 14(2) :13-17。

[0260] 示例性的层压材料包括:用 Surlyn® 混合剥离层涂覆 PET 的箔层(4.5mils);用复合挤出剥离层在低密度聚乙烯(“LDPE”)上涂覆 PET 的清晰(clear)双 AIOx(4.5mils);用复合挤出剥离层涂覆 LDPE 的箔层(4.5mils);涂覆 LDPE 密封层的箔层(3.5mils);用剥离层在 Biaxial Oriented Polyamide 上涂覆 PET 的清晰单 AIOx(4mils);用限定易碎密封的区域涂布在 LDPE 密封层上涂覆 PET 的清晰 AIOx(2.5mils);带有剥离密封剂箔屏障(3.5mils);在 LDPE 密封层上涂覆 PET 的清晰 AIOx(2.5mils);在 LDPE 密封层上涂覆 PET 的清晰 AIOx(4mils);用 HDPE 密封层涂覆箔层的 PET;用基于 EVA 的剥离层涂覆 PET 的清晰 AIOx(3mils);和用 Surlyn® 混合剥离层涂覆 PET 的箔层(4.5mils);以及浑浊的聚乙烯对苯二甲酸盐(“OPET”)、墨色、白色 LDPE、铝箔、聚乙烯(“PE”)、线性低密度聚乙烯(“LLDPE”),以及尼龙和 OPET、白 PE、铝箔、粘接剂和 EZ Peel® 密封剂的层压材料。

[0261] 将在优选容器中的顶部薄片和底部薄片的相对的内部热密封层粘合,以形成腔室的壁和利用本领域已知的热密封技术将相邻的各腔室隔开的可开密封(例如,人字形密封)。限定各腔室的壁的粘合的强度比隔开各腔室的可开密封的强度更大,以便当压力施加到各腔室的时候,迫使材料在各腔室之间而不是将各腔室的壁剥开。用于腔室密封的目标密封强度可以是大约 9-10 磅 / 英寸的级别,而用于可剥离密封的目标密封强度是 2.2-2.3 磅 / 英寸的级别。

[0262] 更具体地说,柔性的或者半刚性的容器,或者具有诸如腔室、通道的容器特征的袋状物,永久和半永久(例如,可破裂的、可爆裂的、可撕裂的、易碎的等等)密封可以通过利用加热丝、热封模具、脉冲焊机或者超声焊机或其他已知的技术而将两个薄膜焊接在一起而形成。或者,可以使用能够形成不同的密封强度的结合的粘接剂或者其他粘合技术。

[0263] 为在本发明中执行而构造的容器优选包括由永久内膜结合所限定的腔室,该永久内膜结合形成在腔室的外围以避免撕裂该粘合或者该粘合的蠕变。将用于最初封闭使相邻腔室互相连接的通道或者入口的半永久密封构造且布置成,当受到预定的、优选是恒力以使得流体在相邻各腔室之间互通的时候,其破裂或者爆裂。对腔室施加压缩力使得腔室中含有的流体或者其他物质在与所述力横切的方向上水平扩充。限定腔室的永久或者半永久内膜结合优选具有爆裂压力或者密封强度,使得膨胀流体产生足以液动撕裂或者破裂半永久密封的力,而不产生足以撕裂限定腔室的外周的剩余部分的永久粘合的力。已知在现有技术中,通过已知技术形成的密封或者粘合的爆裂压力或者密封强度是多种因素的函数,包括:粘合在一起的材料自然属性、材料内表面的温度、施加到材料的压力,以及在装配的薄膜暴露在高温和高压下过程中的停顿时间或者时间段。



[0264] 在现有技术中已知用于形成这种具有不同密封强度的粘合的容器的方法。可以在 Johson 等人的“Analytical Test Pack and Process for Analysis”中、美国专利 No. 3,476,515 的第 3 栏第 36 行到第 56 行中、以及 Freshour 等人的“Flexible Packages Containing Nonfusible High Peel Strength Heat Seals”中、美国专利 No. 3,496,061 的第 2 栏第 6 行到第 52 行和第 7 栏第 50 行到第 59 行中、Farmer 的“Packaging Device”中、美国专利 No. 5,131,760 的第 4 栏第 25 行到第 34 行中、Robinson 等人的“Diagnostics Instrument”中、美国专利 No. 5,374,395 的第 31 栏第 27 行到第 58 行中,以及 Rees 等人的“Method and Apparatus for Forming Heat Seals with Films”中和美国专利 No. 6,342,123 中(公开涉及用单个模具形成不同的密封)可以找到示例性的公开。

[0265] 意想不到的,发现了将设计成用于保存诸如干燥的处理材料的湿敏材料的腔室构造成包括使得湿气传输程度比容器的周围部分更大的区域是有利的。例如,上述的柔性容器的各薄板可以包括热塑性材料和箔层,其中至少一个上述薄板包括在含有湿敏材料的各腔室周围的箔层中的切割图案(cut-out)。(出于检测或者其他目的,对于要求透光的腔室来说也需要切割图案)。为了保持湿敏材料干燥,将容器放置在密封的、含有干燥剂的器皿中,其中从保存湿敏材料的腔室中抽出湿气并进入到器皿中,在该器皿中湿气被干燥剂吸收。含有干燥剂的器皿应该由具有低的湿气透气率的材料构造,诸如可以从特拉华州威尔明顿市的 Dupont Packaging and Industrial Polymers 获得的 Mylar® 0B12 聚酯包装薄膜。

[0266] 为了将容器放置仪器中,所述容器可以设有与仪器中的相应安装杆对齐的连接孔。或者,所述容器也可以使用钩状物、环状物、粘接剂以及其他类似的连接材料而精确定位在仪器中。其中所述仪器包括用于容纳并且放置容器的狭槽,那些由柔性材料构造的容器优选通过刚性的框架在它们的外周附近支撑,以将这些容器精确地放置于仪器中。同样预期在一些实施例中不需要定位结构。

[0267] 提供人和/或机器可以读取或者可以识别的信息的一个或多个标记或装置可以被固定至或者连接于在不干涉样品的处理的区域中的容器上。该标记和/或装置可以提供与样品类型或者来源和/或检测方案或者要进行的其他处理有关的信息。标记上的标注优选包括可扫描的条形码。这些标记例如可以是能够转移到相关的表格或者文件上的可撕落的标记。或者,所述信息也可以印制在或者形成在用于构造所述容器的材料上。

[0268] 容器中使用的材料

[0269] 所述腔室可以装载有反试剂、化合物、组合物或者其他物质,以用于单一处理、相同处理的多应用、或者同类或不同类的多处理(例如,基于核酸的检验和/或免疫测定)。可以装载到腔室中的物质的类型包括液体、固体、气体及其各种组合。对于一些处理,还希望使得容器内的一个或者多个腔室在初始时是空的,以便它们可以用作例如样品腔室、垃圾腔室、排泄腔室、混合腔室或者检测腔室。具有能够用于执行任何多种不同过程的腔室的布置的容器,可以根据被装载以执行任何具体过程的处理材料的数目而具有额外的空的腔室。将被装载并且在各腔室之间运动的液体包括水的或者非水的物质、液体物质的组合,诸如液体物质和乳剂(具有或者没有一种乳化剂或者多种乳化剂)的混合物,和液化物质,诸如通过加热而熔化的固体或者通过冷却而冷凝的气体。将被装载并且在腔室之间运动的固体包括蜡剂、固体的混合物以及液体中的固体,诸如悬浮液(例如,胶体,包括凝胶)和浆

液。固体可以是多种不同形式,包括其天然元素或者分子形式。

[0270] 液体、部分液体和 / 或固体物质能够被制备成使其被装载到腔室中的时候处于干燥的或者改变的固体的形式。这种物质可以是例如下述的产物,即,封装;冻干;造粒;粉末化;片状化;干燥;点样,包括腔室内相同或者不同物质的点样 (spotting) (包括数组图案中相同和 / 或不同物质的多种斑点);颗粒、纤维、网或者网眼的形成,以及到载体上的吸收和 / 或干燥,包括腔室的内表面。这些物质可以提供这些优点,例如提高稳定性或耐用性;提高有效性;方便制造和处理;物质的准确量;保护免受环境或者其他压力的影响,包括温度、湿度、氧气和电磁辐射;装载到腔室的空间分离区;以及保护免于与容器内的不同物质过早或者不利地相互作用,包括在样品与处理材料之间的非预期的相互作用。

[0271] 装载到腔室中的固体可用于诸如过滤、固定、收集、干燥、检测 (例如探针试剂、层析、电泳等等),以及扩增 (例如,扩增寡核苷酸和酶试剂) 的作用。固体在处理期间可以保持不被改变,或者其在初始处理之前或者之后被改变。改变的类型可以包括溶解;形成悬浮液、浆液或胶体;熔融或者化学、生物化学或生物反应。可以例如通过与相邻腔室中形成或者装载的液体的相互作用、加热、冷却、辐射、声处理和 / 或使腔室的固体经受电流或者磁场作用而引起这些改变。

[0272] 可以使用人工的、半自动化或者自动化的方法将物质装载到容器中。可以装载到容器中的具体处理材料包括:例如,干燥的和 / 或液体的试剂,包括粘结试剂 (例如,核酸、抗体、抗原、受体和 / 或配体) 和信号发生器、溶剂、稀释液、悬浮液、溶液;包括清洗剂和漂洗剂,以及固体载体;包括颗粒、小珠,和过滤器。装载可以通过诸如倾倒、移液、注入、点样、抽取 (例如,应用真空或者注射器)、排空、交换空气等等的方法来实现。将腔室中存在的空气量保持为最小值是通常优选的,并且为了再现性,在涉及为了相同的使用所准备的容器中,在类似的各腔室中的空气 / 材料比率应该保持为基本一致。当将物质装载到柔性容器中的时候,该物质优选从容器的一个或者多个边缘延伸的入孔装载到将要装载的腔室中。图 1B 示出了将在下面更详细描述示例性容器 10 中的入口 19、21、23、25、31、33、35。容器的相对侧优选通过抽吸而分离,以利于物质的装载并且控制液体物质的芯吸在部分密封腔室的侧边上。优选首先装载干燥的或者固体的物质,并且这样装载的腔室用黏性密封 (tack seal) 来临时密封,这提供了足够的液密密封以保护对湿气的存在敏感或者由于湿气的存在而改变的物质。然后加载液体物质,并且用热密封来密封导向具有装载物质的腔室的所有开口。

[0273] 在装载期间,一些处理材料呈现出了芯吸到各腔室的侧边上端的强烈趋势,在一些情况下,这些处理材料移动到能够改变这些材料的自然特性、浓度和 / 或其他处理材料的性质的相邻的各腔室中。通过举例的方式,如果扩增试剂和酶试剂过早地共混,那么将发生在将这些试剂与目标核酸接触之间就消耗一部分这些试剂的非故意的反应。为了解决这个问题,发现在装载处理材料之前将油 (例如,轻矿物油) 供给到腔室可以大大减少芯吸效应,并且改善了处理性能。而且,当轻矿物油填充在各腔室中接近该各腔室的容积的时候,在密封或者封闭处理期间的任何材料损失都典型地局限于惰性的、不反应的油,而不是活性的处理材料。此外,位于不耐热处理材料 (例如,酶试剂) 之上的油层将使得处理材料与密闭容器所使用的高温隔离。

[0274] 还发现了该油的使用具有其他的优点。例如,如果处理材料含有易于沿着腔室的

侧边或者各腔室之间的相邻通道停留的颗粒或者小珠（例如，磁响应性颗粒），那么该油的使用帮助了该颗粒或者小珠朝着腔室的中心集中。否则，将很难使该颗粒或者小珠全部悬浮，或者该颗粒或者小珠可能会堵塞通道，从而防止或者干涉物质在各腔室之间的运动。此外，油可以用于增加腔室的液体量，否则当对腔室施加压力的时候，处理材料的量不足以完全地或者充分地打开在相邻通道中的屏障。并且，由于油是惰性的，所以它不会影响组合的处理材料的相对浓度。油的另一个优点是它妨碍了液体物质从各腔室的蒸发。对于包括刚性部分的容器，可以通过诸如喷射、点样，或将物质结合或者附着到腔的表面，或者通过倾倒或者移液的方式，将物质提供到形成在该刚性部分中的槽洞中。或者，可以通过诸如 Luer 连接、隔膜或者阀门的可再封开口，将处理材料全部或者部分地提供到容器中。在后面的实施例中，可以在过程进行的同时将物质添加到容器中。

[0275] 除了样品材料之外的所有物质都优选在为了使用而运输之前就提供到容器中，并且与环境隔绝。通过这样做，用该容器执行的处理更容易执行，操作者错误的机率最小并且容器或者相关处理材料被污染的风险更低。提前装载的物质必须以这样的方式来提供并且保持在这种条件下，即，使得该物质在使用之前保持稳定。除此之外，这意味着用于构造腔室的材料不能不利地影响装载的物质，从而改变其目的功能或者性能。类似地，装载的物质不应该实质上影响存储该装载的物质的腔室的功能或者性能。

[0276] 可以用本发明的容器检验的样品材料的类型包括液体样品和固体样品二者。可以用容器检验的液体样品例如包括：尿液、血液、唾液、粘液、精液、羊水、脑脊髓液、滑液、培养液、液态化学品、压缩气体和水。可以用容器检验的固体样品例如包括：组织、粪便、土壤、植物、粉末、晶体、食物和滤纸。样品材料能够以原始的或者经处理的形式提供到容器中。经处理的样品是已经以任何方式改变，例如移除原始样品的组分或者从材料的原始状态来改变该材料的一种样品。例如，利用固体样品，需要在将固体材料添加到样品腔室之前或者之后来改变样品，以便目标分析物能够自由地在容器的各腔室之间移动。在改变的状态下，固体样品可以例如形成部分悬浮液、浆液或者匀浆，或者其可以是该固体样品的液化或者溶解的形式。

[0277] 尽管可以在将样品材料添加到容器之前开始或者完成处理的一些步骤，但是样品材料优选在即将开始处理之前通过入口引入到容器的一个或者多个样品腔室。该入口可以是进入开口或者其可以例如包括：Luer 连接的凹部，用于插入注射器或者具有凸 Luer 连接的其他物体。如果样品材料在容器中是稳定的，那么样品材料可以不需要在即将使用前添加到容器中。对于容器的自动化应用，通常优选手动地或者用单独的装载设备来将样品材料装载到容器的样品腔室或腔室中。如果样品材料直接装载到由相关仪器固定的容器中，那么将会增加携带在各容器之间的可能导致假阳性或者变更结果的污染的机率。能够使用或者适于使用本发明的柔性容器的一种这样的装载设备是 FastPack® Sample Dispenser (Qualigen 公司, 卡尔斯巴德, 加州)。对于一些应用来说，需要相对大量的样品材料，以保证存在能够检测到的分析物的数量，如果该分析物在样品中存在的话。本发明的容器可以设计成包括比随后用于处理样品的各腔室更大的样品腔室。利用人工地或者自动化地起动压力装置，可以在临近的一个腔室或者几个腔室中顺序处理样品的等分试样，以移除样品的不希望的分，以及减少在各腔室之间移动的样品的体积或者尺寸。所述不希望的分可以转移到容器中指定的废物室中。将分析物从样品的其他组分中分离通常涉及

将分析物固定在腔室中；移除游离的材料；以及通过用清洗剂清洗该固定的分析物一次或者多次而进一步净化该固定的分析物。

[0278] 用于控制容器所含有的物质的仪器

[0279] 本发明的容器优选适于利用能够对容器的所有腔室或者部分腔室起作用以影响容纳其中的物质的位置或者状态的自动化仪器来使用。上述作用可以包括在各腔室内部或者之间移动物质；打开和关闭各腔室之间的互连；加固各腔室之间的屏障；局部或者整体加热或冷却；以及筛选一个或者多个信号或者其他物理的、化学的、生化的或生物的事件，上述事件例如表示一种或者多种目标分析物的存在、数量或状态。这些作用的其他影响可以是混合、结合、溶解、恢复、悬浮、隔离、清洗或者漂洗处理的物质，以控制干燥的或固体的物质、移除废物物质、及 / 或减少诸如样品物质的物质的用量、促进容器中的处理。可以使用该仪器在单个容器中处理物质，或者该仪器适于在多个容器中独立地且以任何希望的顺序（包括同时，即平行处理）来处理物质。该容器，单独地或者作为整个系统的一部分，优选具有在执行处理期间和 / 或已经执行处理之后收集数据、测定数据、和 / 或显示数据的能力。该仪器的所有作用或者部分作用是通过控制器来操控的。

[0280] 将该仪器设计成与容器相协作，以使物质在各腔室之中或者之间移动。例如通过使用线性驱动器或者滚子而将外部压力或者外力施加到腔室的柔性表面或者表面，或者例如通过使用容纳在活塞腔室中的活塞而施加内部压力，物质可以在容器中移动，该活塞腔室与所选腔室中含有的物质空气流通和 / 或液体流通。或者，可以制造真空以抽取各腔室之间的物质或者一个腔室的不同区域之间的物质。磁场可以用来引导在各腔室之间或者之中的磁性物质以及与其有关的物质的移动。用于使物质在各腔室之间或者之中移动的其他方法包括：离心力、重力、电力、毛细作用、对流、超声处理、辐射等等。在具体的优选实施例中，使用一个执行器衬垫或者执行器衬垫的组合来将物质压入到相邻各腔室中或者将物质在各腔室中移动。利用执行器的组合能够促进物质到相邻各腔室的连续运动或者物质在一个腔室之中的混合。

[0281] 以优选的方式，可爆裂的热密封中断了容器的至少一部分相邻各腔室之间的连接通道，并提供了阻碍物质在腔室之间移动的屏障。可以使用协作仪器的执行器驱动的压缩式防震垫来将压力施加到各腔室，从而将密封剥落（例如，爆裂）并且允许各腔室的一些或者所有物质能够进入相邻各腔室中。其中打开的密封允许物质双向流动，希望使用至少一个执行器作为夹持设备来防止物质的回流。该执行器也可以用作防止密封过早打开的夹子。作为一个实例，一个腔室可以直接连接到多个其他腔室。为了将物质的流动集中到一个希望的腔室中，通过使用作为夹子的执行器将没有使用的那些腔室密封，以加强与不希望的各腔室的互连的密封。当没有设置密封的时候，还可以使用执行器控制物质的流动。

[0282] 在一个腔室或者多个腔室中的物质可以通过各种主动法和被动法而在仪器中混合。混合物质的“主动”方法涉及施加诸如压力的机械力，而混合物质的“被动”方法不涉及施加机械力，而是例如通过重力。在一种方法中，当一个腔室的一种物质移动到第二腔室中并与第二腔室中的物质接触的时候，各物质通过流动力而混合。通过另一种方法，当一种物质被迫通过连接两个腔室的通道的限制空间的时候，各物质通过湍流而混合。或者，两个腔室中的物质可以通过迫使混合的物质在该两个腔室之间前后移动而混合。还一种混合的方法涉及利用与一个腔室相邻的多个执行器来迫使混合的物质在一个腔室的不同区域之

间移动。在本实施例的一个应用中,执行器是与相应的环件滑动接合的光检测设备的可移动光学元件(例如,荧光计),其中该光学元件和该环件与相关腔室的形状大体一致并且以交替方式与该腔室接合,以实现混合。在另一种方法中,混合是通过迫使第一物质从第一腔室向上进入到第二腔室而执行的,其中第一物质与第二物质混合,并且随后在重力的协助下使得结合的物质推回到第一腔室中。重复这个过程,直到达到了希望的混合程度。无论有没有固体颗粒,混合的其他过程可以涉及例如,加热和/或冷却以产生对流混合或者超声处理。

[0283] 该仪器和容器还可以协作以控制物质的组分。例如,容器的一个或者多个腔室可以包括一个过滤器或者一系列过滤器,用于在该仪器主动地或者被动地使得物质通过该过滤器时移除物质的组分。从物质移除的组分可以包括样品材料的组分,该样品材料能够干涉用于处理样品材料的处理或者固相载体,诸如小珠、颗粒、杆、纤维等等。这些固相载体例如可用于直接或者间接地结合分析物或者样品的组分。在另一种方法中,该仪器可以适用于使得材料中的固相载体或者固体物质通过在容器上施加离心力而集中在一个腔室中。在替换的方法中,腔室中存在的磁响应性颗粒能够由仪器的一个部件所施加的磁力来控制。通过将磁性颗粒隔离在特定的腔室中,结合到颗粒的物质残留在该腔室中,而未结合的物质可以从该腔室移除。除了将希望的材料与不希望的材料分离之外,诸如小珠和颗粒的固相载体也可以使用在本发明的容器中,以利于减少样品材料的体积。样品材料的初始体积可以相对大一些,以确保具有足够数量的用于检测和/或量化的目标分析物。然而,在一些情况下,这些初始体积对于容器中的样品材料的实际处理来说太大了。通过将分析物固定在例如在样品容纳室中的固相载体(例如,磁响应性颗粒)上;隔离该腔室之中的固相载体(例如,将颗粒暴露于磁场);以及然后产生将样品材料的残余部分从样品容纳室移除并且在指定的废物室中处理的力,根据本发明的仪器和容器能够解决这个问题。或者,通过逐渐地移动、隔离和分离地处理样品材料的等分试样,也可以在具有其容积比样品容纳室的容积小的容器的相邻腔室中执行该相同的过程。通过使得固相载体进入更小的腔室中或者将固相载体移动到更小的腔室中,样品材料的处理可以更有效率,并且处理材料的消耗更低。

[0284] 为了净化分析物,可以用清洗剂在指定的样品处理室中一次或者多次清洗该固相载体。当执行清洗过程的时候,可以通过仪器施加一个力或者多个力,这使得固相载体保持隔离或者否则集中在样品处理室中,或者这使的固相载体再次悬浮在清洗剂中。在清洗剂中再次悬浮固相载体可以由例如通过搅动容器、清洗剂从清洗剂腔室到样品处理室中的湍流运动这样混合,或者利用压力来混合样品处理室所含有的物质来完成。在合适的停留之间之后,可以将固相载体再一次隔离或者集中,并且将清洗剂从样品处理室移动到废物室中。可以根据需要重复这个过程。

[0285] 该仪器可以包括用于控制一个或者多个腔室的热状态或者用于在该仪器内提供均匀的温度的元件。关于温度控制能力,在选择执行具体处理中使用的热控元件方面要考虑的因素包括:确定希望的温度范围;温度变化率;温度的准确、精度和稳定;是否需要分区加热和/或冷却或者均匀的温度;以及外部条件的影响;还有仪器的生热部件(例如,马达)。加热和/或冷却腔室或者腔室的子集可以利用热控元件例如使用电的变化、辐射、微波、超声、对流、传导、强迫通风、化学反应(例如,放热反应和吸热反应)、生物活性(例如,生热生长)、循环液体(例如,加热的水或者氟利昂)等等来完成,以改变一个腔室或者多个

腔室的热状态。或者,仪器可以放置于温度可控的环境中,诸如保温箱或冷冻箱,以保持均匀的温度。

[0286] 优选的仪器包括诸如铜或者铝板的导热板,当将容器适当地装载列仪器中的时候,其与一批腔室或者一个特定腔室或者一个腔室的区域对齐。例如,能够通过使用热电设备来控制每个板的温度。根据在热电设备中的电流的方向,在该热电设备中的不同导体的连接将或者吸热或者放热。因而,热电设备能够用于加热和 / 或冷却各腔室或者各腔室的区域。热电设备的其他优点包括它们的尺寸、没有任何活动部分或者振动、快速温度变化、精确的温度控制以及没有 CFC 或者运动液体。

[0287] 在实践中,导热板被定位在该仪器中,以使其大致临近并且更优选为接触在适当装载的容器中的将要加热或者冷却的各腔室或者各腔室的区域。该板利用非导体材料而彼此分离,该非导体材料例如是Uletm®聚酰亚胺热塑树脂或Delrin®乙酰树脂。利用热电设备,通过传导、对流或者辐射来传热。

[0288] 在替换的实施例中,所有或者部分热控元件可以与对各腔室提供局部加热或者冷却的执行器相联。

[0289] 仪器优选包括至少一个用于检测信号或者其他物理、化学、生物化学或者生物事件的检测器。该检测器可以用于检测一种或者多种分析物是否存在于样品材料中,或者是否以改变的状态存在。该检测器与微处理器协作,还可以提供关于存在于样品材料中的一种或者多种分析物的量的信息。本发明所考虑的检测器包括荧光计、光度计、分光光度计、红外检测器以及电子耦合设备。上述类型的检测器中的每一个,或者与这些检测器相关的信号接收部件都定位在用于检测各种信号类型的检测腔室附近。检测器可以安装在可移动的平台,以使得该检测器能够位于固定容器的不同腔室附近。或者,可以将多种检测器可移动地安装在一平台上,以有利于不同处理的不同检测方法。该仪器还可以包括相同或者不同种类的多个检测器,用于检测从不同腔室同时发出的信号。还可以使用光纤收集来自不同位置的信号,并且将该信息传送到在从容器取出的固定位置处的一个或者多个检测器。同样可以预期的是将光纤设置与可移动的检测器结合。其他可能的检测器可用于检测,例如,放射性的、磁性的或者电子的标记、拉曼散射、表面等离子共振、气体、浊度,或者质量、密度、温度、电子的或者颜色变化。

[0290] 容器的使用

[0291] 本发明的容器可以单独使用或者与协作的仪器相结合来使用,以执行各种处理。该过程例如可以包括:将目标分析物与样品的其他组分分离或者隔离、将样品或者样品的组分暴露于需要分析样品的试剂和条件,和 / 或进行化学、生物化学或生物反应,这些反应引起可检测到的变化,诸如在组成、序列、体积、数量、质量、传导性、浊度、颜色、温度等方面的变化。如上所述,容器尤其适用于在需要或者得益于非顺序执行的反应的应用中。这些类型的应用包括但是不限于涉及可检测到的结合相互作用的综合检验或分析,所述相互作用如抗原 - 抗体、核酸 - 核酸以及受体 - 配体相互作用。

[0292] 能够在本发明的容器中执行的基于分析物的核酸可以依赖于表示样品中目标核酸的存在的目标核酸的直接检测或者扩增产物的检测。直接检测需要样品中的目标核酸的数量足以灵敏地确定例如与基因表达、染色体异常或病原体有关的目标序列的存在。由于在非病毒生物体中的核糖体 RNA (rRNA) 的细胞数量大,以及能够系统地使得生物体的结合

群彼此区分的序列保守性,所以 rRNA 是用于确定存在病原体(例如,细菌、真菌或酵母菌)的直接检测测定的理想目标。参见,例如,Kohne 的美国专利 No. 5, 288, 611 的“Method for Detecting, Identifying, and Quantitating Organisms and Viruses”;以及 Hogan 等人的美国专利 No. 5, 840, 488 的“Nucleic Acid Probes for Detection and/or Quantitation of Non-Viral Organisms”。无论目标核酸是什么类型,都能够通过信号扩增过程提高直接检测分析的灵敏度,在该信号扩增过程中,结合到目标核酸的探针或者复合探针具有多个用于检测的标记,从而增加了分析的信号,而不影响样品中的目标的数量。参见,例如,Hogan 等人的美国专利 No. 5, 424, 413 的“Branched Nucleic Acids”;Urdea 等人的美国专利 No. 5, 124, 246 的“Nucleic Acid Multimers and Amplified Nucleic Acid Hybridization Assays Using the Same”。不需要增加目标核酸序列的复制数量的扩增的另一种形式是探针扩增,其包括诸如连接酶链反应(LCR)的过程。LCR 取决于探针杂交和连接的重复循环来生成核酸序列的多个拷贝。例如,参见,Brikenmeyer 等人的美国专利 No. 5, 427, 930 的“Amplification of Target Nucleic Acid Using Gap Filling Ligase Chain Reaction”。其他考虑的信号扩增过程包括利用 Third Wave Technology 的 Invader<sup>®</sup> 化学的那些过程。参见,例如,Kwiatkowski 等人的“Clinical, Genetic, and Pharmacogenetic Applications of the Invader Assay” Mol. Diagn. (1999) 4(4):353-64。

[0293] 目标核酸扩增涉及使用扩增寡核苷酸(例如,引物)和聚合酶来酶促合成核酸扩增产物(拷贝),该核酸扩增产物(拷贝)包含或者与要扩增的模板核酸序列互补或者与要扩增的模板核酸序列同源的序列。扩增产物要么是延伸产物要么是在基于转录的扩增过程中生成的转录。扩增寡核苷酸可以提供在溶液中自由的反应混合物,或者一种或者多种扩增寡核苷酸可以固定在固相载体上,该固相载体包括容器中的一个或者多个腔室的内表面。参见,例如,Adams 等人的美国专利 No. 5, 641, 658 的“Amplification of Nucleic Acid with Two Primers Bound to Single Solid Support”;以及 Browne 的美国专利 No. 2005-0287591 A1 的“Nucleic Acid Amplification and Detection Method”。本领域中实践的核酸扩增过程的实例包括聚合酶链反应(PCR)、链置换扩增(SDA)、螺旋酶依赖扩增(HAD)、循环介导等温扩增(LAMP),以及各种转录依赖的扩增过程,包括:转录介导扩增(TMA)、核酸序列依赖的扩增(NASBA)和自持序列复制(3SR)。参见,例如,Mullis 的美国专利 No. 4, 683, 195 的“Process for Amplifying, Detecting, and/or Cloning Nucleic Acid Sequences”;Walker 的美国专利 No. 5, 455, 166 的“Strand Displacement Amplification”;Kong 等人的美国专利 No. 7, 282, 328 的“Helicase Dependent Amplification of Nucleic Acids”, Notomi 等人的美国专利 No. 6, 410, 278 的“Process for Synthesizing Nucleic Acid”, Kacian 等人的美国专利 No. 5, 399, 491 的“Nucleic Acid Sequence Amplification Method”;Becker 等人的美国专利 No. 7, 374, 885 的“Single-Primer Nucleic Acid Amplification Method”;Malek 等人的美国专利 No. 5, 130, 238 的“Enhanced Nucleic Acid Amplification Process”;以及 Lizaidi 等人的 (1988) BioTechnology 6:1197。利用一些过程,可检测的扩增产物的形成依赖于初始抗体/抗原相互作用。参见,例如,Cashman 的美国专利 No. 5, 849, 478 的“Blocked-Polymerase Polynucleotide Immunoassay Method and Kit”。当样品中存在的分析物(例如,目标核酸、抗原、抗体)的量非常低的时候,核酸扩增是尤其有益的。通过扩增与分析物相关的目标序列以及检测合成的扩增产物,

可以大大地提高分析的灵敏度,因为在分析开始时要保证分析物的检测所需要的分析物更少。

[0294] 目标核酸扩增反应的条件可以是基本上等温的,或者它们需要周期性的温度变化,如同 PCR 热循环那样。前述的仪器可以提供恒定的温度或者环境温度,或者其可以被修正并调整为使仪器内的总温度波动,或者,使仪器的影响容器的特定腔室的具体区域的总温度波动。目标核酸扩增反应可以或者是“实时”测定或者是“端点”分析。下面将描述一种尤其适于在本发明的仪器中执行实时分析所使用的紧凑的、轻量的、多通道的荧光计。实时扩增分析涉及周期性的确定当发生扩增反应时目标扩增产物的量,从而使得更容易提供关于样品中存在的分析物(例如,目标核酸)的定量信息,然而端点扩增在已经发生扩增反应之后才确定目标扩增产物的量,通常使得它们对于提供关于样品中存在的分析物的定量信息是更有用处的。用于基于在扩增反应期间或者完成扩增反应时所收集的信号信息来计算样品中初始存在的目标核酸或者其他分析物的数量的算法包括这些公开的方法:Witter 等人的美国专利 No. 6,232,079 “PCR Method for Nucleic Acid Quantification Utilizing Second or Third Order Rate Constants”;Sanger 等人的美国专利 No. 6,691,041 “Method for the Efficiency-Corrected Real-Time Quantification of Nucleic Acids”;McMillan 等人的美国专利 No. 6,911,327 “Method for Quantitative Analysis of a Nucleic Acid Amplification Reaction”;Light 等人的美国专利申请公开 No. 2006-0276972 A1 “Method for Determining the Amount of an Analyte in a Sample”;Chismar 等人的美国专利申请公开 No. 2006-0292619A1 “Method and Algorithm for Quantifying Polynucleotides”;以及 Ryder 等人的美国专利 No. 5,710,029 “Method for Determining Pre-Amplification Levels of a Nucleic Acid Target Sequence from Post-Amplification Levels of Product”。而且为了确信扩增条件和试剂对于扩增是合适的,通常希望在开始核酸扩增反应时提供内部控制序列。参见,例如,Wang 等人的美国专利 No. 5,476,774 “Quantitation of Nucleic Acids Using the Polymerase Chain Reaction”。

[0295] 目标核酸的检测可以在原位或者在体外。参见,例如,Gray 等人的美国专利 No. 5,447,841 “Method for Chromosome-Specific Staining”。对于体外分析,需要溶解或者渗透细胞以首先释放目标核酸并且使其可以用于用检测探针混合化。参见,例如,Clark 等人的美国专利 No. 5,786,208 “Method for Extracting Nucleic Acids from a Wide Range of Organisms”。如果细胞被溶解,那么结果溶解产物所含有的物质除了核酸之外还包括:细胞器、蛋白质(包括诸如蛋白酶和核酸酶的酶)、碳水化合物,以及脂类,这需要进一步净化核酸。此外,对于病原体来说,生物体的化学失活或者热失活是所希望的。可以在将样品装载到本发明的容器之前,或者在样品或者容器的其他腔室用执行该功能的化学剂预载之前,将这些细胞溶解或者渗透。细胞可以由通过本领域技术人员熟知的各种方法来溶解和渗透,包括化学方法、机械方法(例如,超声)和/或热方法。下面的实例部分描述了一种优选的溶解剂。

[0296] 释放的核酸可以在容器中与起到干扰目标序列的检测和/或扩增的抑制剂的作用的其他样品组分相隔离或者分离。潜在干扰组分的存在根据样品种类而变化,并且可以包括诸如能够消化释放的和目标核酸的核酸酶的细胞溶解液的组分。通过将诸如滤器、小



珠、纤维、膜、玻璃丝、滤纸、聚合物或凝胶的材料提供到腔室，一些不希望的样品组分可以通过沉淀或者固相捕获与目标核酸分离。适合的滤器包括玻璃、玻璃纤维、尼龙、尼龙衍生物、纤维素、纤维素衍生物，和其他的聚合物。或者，固相材料可以用于捕获用于溶解，例如，细胞、孢子或微生物的样品组分，其中该组分可以通过物理保持（例如，尺寸排阻、亲和保持或化学选择）来捕获。

[0297] 现有技术中已知各种用于捕获核酸的固相方法，并且可以便利地适于使用在本发明的容器中。上述方法对于目标核酸可以是特异或者非特异性的。一种上述方法是固相可逆固定，其基于将核酸选择性固定到具有涂布羧基的表面的磁性微粒子上。参见 Hawkins 的美国专利 NO. 5, 705, 628 “DNA Purification and Isolation Using Magnetic Particles”。在另一种方法中，其上衍生有 poly(dT) 序列的磁性颗粒结合至具有 5' poly(dA) 尾和 3' 目标粘合序列的捕获探针。参见，例如，Weisburg 等人的美国专利 NO. 6, 534, 273 “Two-Step Hybridization and Capture of a Polynucleotide”。而另一个常用的方法是在存在胍盐硫氰化物的情况下将核酸结合到二氧化硅或者玻璃颗粒，该胍盐硫氰化物是一种已知的用于溶解细胞并失活核酸酶的化学剂。还有一种基于 ChargeSwitch® 技术的方法，其是提供根据周围缓冲液的 PH 来充电的可切换的表面以促进核酸净化的磁性小珠依赖的技术 (Invitrogen 公司，卡尔斯班，加州；目录序号 CS12000)。在低 PH 的条件下，ChargeSwitch® 磁性小珠具有结合带负电的核酸骨架的正电荷。没有被结合的蛋白质和其他杂质被冲走。通过将 PH 提升到 8.5，表面上的电荷被中和，并且结合的核酸被洗脱。

[0298] 在另一种方法中，能够结合到目标核酸（或者结合到也结合于目标核酸的中间寡核苷酸）的捕获探针在容器的制造过程中共价地或者非共价地连接于指定的样品处理室的内表面。连接化学 (attachment chemistries) 对本领域技术人员是已知的并且包括寡核苷酸和生物素标记的寡核苷酸用于共价连接的胺和羧酸修饰表面，以及用于非共价连接的涂布抗生物素蛋白或抗生物素蛋白链菌素的表面。利用这种方法，引入到样品处理室中的目标核酸可以固定在腔室的表面上，并且能够移除液体和其他未结合的材料而无需固定或者捕捉颗粒或者小珠。在与样品中的其他材料分离之后，目标核酸可以继续固定在用于扩增或检测的表面上，或者该目标核酸可以最先从捕捉探针洗脱。或者，捕捉探针可以固定在位于样品处理室中的诸如海绵的多孔固相载体上。

[0299] 适于使用在本发明中的捕捉探针对于目标核酸来说可以是专门的或者非专门的。专门的捕捉探针包括目标结合区，该目标结合区被选择为在一系列预定的条件下结合到目标核酸上而不结合到样品中存在的非目标核酸上。非专门捕捉探针在使用的状态下不会区分目标核酸与非目标核酸。摆动捕捉探针是非专门捕捉探针的一个实例并且包括至少一个随意的或者不随意的聚乙烯 (K) 序列，其中“K”表示鸟嘌呤、胸腺嘧啶或者尿嘧啶碱基。参见 Bechker 等人的美国专利 No. 11/832, 367 “Method of Nonspecific Target Capture of Nucleic Acids”，其在此享有共同拥有权。除了与其嘧啶组分胞嘧啶氢结合之外，鸟嘌呤也与胸腺嘧啶和尿嘧啶氢结合。每个“K”还可以表示诸如肌苷或水粉蕈素的简并核苷、诸如 3-硝基吡咯，5-硝基或 4-甲茛酮的公共碱基，或者诸如 dP 或 dK 的嘧啶或嘌呤碱基同源物。摆动捕捉探针的 poly(K) 序列具有足够的长度以非专门地结合目标核酸，并且碱基长度优选为 6 到 25 个碱基。

[0300] 用于检测目标核酸或者相关扩增产物的形式可以分为为两个基本范畴：异种的和同种的。这两种范畴都适于使用在本发明的容器中。异种的分析包括将束缚的与未束缚的探针分离的步骤，而同种的分析中不使用这种物理分离步骤。现有技术中已知很多的异种的和同种的分析。参见，例如，Jung, P 等人 1997 年的“Labels and Detection Formats in Amplification Assays”，Nucleic Acid Amplification Technologies LEE, H 等人，135-150，纳提克马，马萨诸塞州：BioTechnique Books。

[0301] 利用物理分离步骤的分析方法包括在该分离处理中采用固相矩阵，诸如玻璃、矿物质或者聚合材料。该分离可以优先地涉及将探针：分析物复合物结合到固相基质，同时允许非伴生的探针分子保持在液相。这种结合可以是非专门的，例如，如羟磷灰石的那样的情况，或者是专门的，例如，通过目标核酸与直接或者间接固定在固相载体上的捕获探针的序列特异的反应。在任何上述的情况下，在清洗步骤之后仍旧结合到固相载体上的探针的数量与样品中的分析物的数量成正比。

[0302] 或者，分析可以优先涉及结合非杂交探针，而探针：分析物复合物保留在液相中。在这种情况下，在清洗步骤之后在液相中的探针的数量与在初始样品中的分析物的数量成正比。当探针是核酸或者寡核苷酸的时候，固相载体可以包括但不限于：例如羟磷灰石的吸附剂、聚阳离子部分、疏水的或者“反相”的材料、诸如 DEAE 的离子交换基质、凝胶过滤基质，或者一种或者多种上述固相材料的组合。固相载体可以包括一种或者多种寡核苷酸或者其他特定的结合部分，以直接或者间接地捕获探针、目标或者上述两者。在诸如凝胶过滤、聚丙烯酰胺凝胶或者琼脂糖凝胶的媒介的情况下，分离不是由于结合寡核苷酸引起的而是由不同尺寸或者形状的分子的分子筛所引起的。在后两种情况中，可以通过施加流经凝胶的电流而使得通过不同尺寸或形状的核酸的凝胶的迁徙不同来电泳驱动分离，该不同尺寸或者形状的核酸例如是双链的或者单链的核酸。

[0303] 异质的分析方法还可以涉及在添加可能含有目标分析物的样品之前将探针结合到固相基质。在如果希望的核酸存在于样品混合物中，则使得该希望的核酸被标记的情况下，样品可以与标记相接触。可以衍生或者激活固相基质，以便在探针和基质之间形成共价键。或者，探针可以通过强共价反应而结合到基质，该强共价反应包括但不限于下述反应：离子的、疏水的、反相的、免疫结合、螯合作用，以及酶作用物。在允许形成杂交的情况下，在基质结合探针暴露于被标记的核酸之后，通过清洗没有任何结合、标记的分析物的固相基质来完成所述分离步骤。相反地，分析物可以结合到固相基质并且与被标记的探针接触，同时在检测到标记之前将过剩自由探针从基质清洗。

[0304] 如上所述，同质分析发生在溶液中，而没有固相分离步骤，并且通常利用在自由探针与探针：分析物复合物之间的化学差异。能够用于同质或者异质形式的分析系统的一个实例是杂交保护分析 (HPA)。参见 Arnold 等人的美国专利 No. 5, 283, 174 的“Homogenous Protection Assay”。在 HPA 中，探针链接到化学发光部分，与样品接触，然后在改变链接到杂交探针的化学发光剂而不改变链接到探针：分析复合物的化学发光剂的条件，受到选择性的化学降解或者可检测到的稳定性方面的变化作用。化学发光剂反应的后续引发使得杂交相关的标记发光。

[0305] 其他的同质分析依赖于检测探针的物理变化或者扩增引物，以提供表示目标核酸的存在的可检测到的信号变化。能够经受可检测到的物理变化的探针和引物包括但不

限于：自杂交探针，例如分子信标或者分子喷灯；双分子探针；可以从 Applied 生物实验室买到的 TaqMan<sup>®</sup> 探针；可以从 Inveitrogen 公司买到的 Lux<sup>™</sup> 引物；以及信号引物。参见，例如，Tyagi 等人的 1996 年的 Nature Biotechnology 14(3) :303-308；Becker 等人的美国专利 No. 6, 849, 412 的“Molecular Torches”；Morrison 的美国专利 No. 5, 928, 862 的“Competitive Homogeneous Assay,”；Tapp 等人的 2000 年的 BioTechniques 28(4) : 732-738；Nazarenko 的 2006 年的 Methods Mol. Biol. 335 :95-114；以及 Nazarenko 的 1997 年的 NucleicAcids Res. 25(12) :2516-2521。当与目标核酸杂交时，上述探针和引物中的每一个都依赖于探针或者引物中的构象变化，以将可检测到的变化（例如，荧光分子）提供在相关报告部分中。在杂交之前，来自报告部分的信号可能由相关的猝灭部分（quencher moiety）而改变，在 Lux<sup>™</sup> 的情况下，该相关的熄灭部分是位于引物序列的 3' 端附近的基因（guanine）。

[0306] 在实时扩增反应中使用的尤为优选的检测探针是自杂交探针，其根据探针维持自杂交好事结合到扩增产物来发射不同的检测信号。探针可以提供到在溶液中游离的或者固定在固相载体上的反应混合物。参见，例如，Cass 等人的美国专利 No. 6, 312, 906 的“Immobilized NucleicAcid Hybridization Reagent and Method”。有益地，也可以在扩增反应已经开始之前、之后或者同时将它们提供到反应混合物。如果将探针提供在固相载体上，那么固相载体可以附加地包括一种或者多种用于扩增目标核酸序列的固定的扩增寡核苷酸。优选的自杂交探针包括分子信标和分子喷灯。

[0307] 分子信标包括具有互补序列的核酸分子或其同源物、在没有目标核酸序列时将探针保持在封闭构象的亲和对（或者核酸或者核酸同源臂或者茎），以及当探针处于封闭构象时互相作用的标记对。参见，Tyagi 等人的美国专利 No. 5, 925, 517 的“Detectably Labeled DualConformation Oligonucleotide Probe, Assays and Kits”。目标核酸和目标互补序列的杂交将亲和对的成分分离，从而将探针移至开放构象。由于标记对的还原反应，该移至开放构象的移动是可检测到的，该标记对例如可以是氟苯酚和熄灭剂（例如 DABCYL 和 EDANS）。

[0308] 分子喷灯具有自互补的不同区域，描述为“目标结合”和“目标闭合”功能域。这些功能域由连接的区域相链接并且足以互补以在预定的杂交分析条件下彼此杂交。当暴露于变性条件的时候，互补区域熔化，使得当预定的杂交分析条件复原的时候能够利用目标结合功能域来杂交到目标序列。并且当暴露于链置换条件时，一部分目标序列结合到目标结合功能域，从而从目标结合功能域置换目标闭合功能域。分子喷灯设计成使得目标结合功能域喜欢在目标闭合功能域上杂交到目标序列。分子喷灯的目标结合功能域和目标闭合功能域包括互相作用的标记，该标记定位成使得当分子喷灯自杂交的时候与杂交到目标核酸的时候相比产生一差分信号，从而在存在具有与其相关的一种或多种存活标记的未杂交探针的情况下，能够检验样品中检测探针：目标复合物。

[0309] 不同类型的相互作用分子可以用于判定探针是否已经经受构象变化。例如，相互作用分子可以是发光/熄灭剂对、发光/加合对、Förrester 能量转换对或者染料二聚体。在颗粒分子上存在一种以上的标记。

[0310] 发光/熄灭剂对由一种或者多种发光部分以及一种或多种熄灭剂构成，该发光部分例如是化学发光或者荧光部分。优选地，荧光/熄灭剂对用于检测已经受到构象变化的

探针。荧光部分吸收特定波长或者波长范围的光,并且发射具有特定发射波长或者波长范围的光。熄灭剂部分部分地或者全部地抑制从激发的荧光分子发射的信号。熄灭剂部分可以抑制来自不同荧光团的信号产物。例如,DABCLY([4-(4'-二甲基对氨基偶氮苯)苯甲酸])可以熄灭大约95%的从EDANS(5-(2'-氨基乙基)aminoaphthaline-1-磺酸),荧光红和荧光素得到的信号。

[0311] 可以使用不同数量和种类的荧光剂和抑制剂部分。例如,可以使用多种荧光剂部分来增加来自打开的分子信标或喷灯的信号产物,并且在存在目标序列时,可以使用多种抑制剂部分来帮助确保激发的荧光分子不产生信号或产生极少的信号。荧光团的实例包括吖啶、荧光素、磺酰罗丹明101、荧光红、EDANS、德克萨斯红、曙红、氟硼荧和荧光黄。例如,参见,Tyagi等人的(1998)Nature Biotechnology 16:49-53。抑制剂的实例包括DABCYL、铊、铯、以及p-二甲苯-二-溴化吡啶鎓。

[0312] 发光/加合对由一种或者多种发光部分和一种或者多种能够与发光部分形成加合以从而减少来自发光分子的信号产物的分子所构成。Becker等人的美国专利No. 5,731,148“Adduct Protection Assay”中公开了利用加合形成以使用在溶液中游离的配位体来改变来自发光分子的信号。

[0313] Förrester能量转换对由两部分构成,其中第一部分的发射频谱与第二部分的激发频谱重叠。第一部分能够被激发,并且第二部分的发射特性能够被测量以判定该两部分是否互相反应。Förrester能量转换对的实例包括涉及荧光素和荧光红、硝基苯-2-氧杂-1,3-二唑和荧光红、荧光素和四甲基罗丹明、荧光素和荧光素、IAEDANS和荧光素,以及BODIPYFL和BIODPYFL的各对。

[0314] 染料二聚体包括两种染料,与染料不处于二聚体构象时相比,该两种染料在形成二聚体的时候互相反应以产生一差分信号。参见,例如,Packard等人的(1996)Proc Natl. Acad. Sci. 美国 93:11640-11645。

[0315] 尽管通常优选同种分析,但是实际上可以结合本发明的容器使用任何能够用于监控特定核酸杂交的标记和检测系统。一系列有用的标记包括顺从电子检测方法的放射性同位素示踪、嵌入染料、酶、半抗原、链接寡核苷酸、化学发光分子和氧化还原部分。优选的化学发光分子包括在Arnold等人的美国专利No. 5,283,174的“Homogeneous Protection Assay”中公开的与杂交保护分析(HPA)联合使用的那种吖啶酯,以及在Woodhead等人的美国专利No. 5,656,207的“Detecting or Quantifying Multiple Analytes Using Labeling Techniques”中公开的与用于分析单一反应中的多个目标的数量分析相结合使用的那种吖啶酯。Meade等人的美国专利No. 5,591,578的“Nucleic Acid Mediated Electron Transfer”和Meade的美国专利No. 6,013,170的“Detection of Analytes Using Reorganization Energy”公开了优选的电子标记和检测方法。用作标记的氧化还原部分包括诸如Cd、Mg、Cu、Co、Pd、Zn、Fe和Ru的过渡金属元素。

[0316] 将报告部分结合到核酸以及检测报告部分的合成技术和方法在现有技术中是熟知的。参见,例如,J. SAMBROOK等人的MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL第十章(第二辑1989);Becker等人的美国专利No. 6,361,945;Tyagi等人的美国专利No. 5,925,517, Tyagi等人的美国专利No. 6,150,097的“Nucleic Acid Detection Probes Having Non-FRET Fluorescence Quenching and Kits and Assays Including Such

Probes”;Nelson 等人的美国专利 No. 5, 658, 737 ;Woodhead 等人的美国专利 No. 5, 656, 207 ;Hogan 等人的美国专利 No. 5, 547, 842 的“Nucleic Acid Probes for Detection and/or Quantitation of Non-Viral Organism”;Arnold 等人的美国专利 No. 5, 283, 174 ;Kourilsky 等人的美国专利 No. 4, 581, 333 的“Method of Detecting and Characterizing a Nucleic Acid or Reactant for the Application of this Method”;以及 Mecker 等人的美国专利 No. 5, 731, 148。

[0317] 处理材料可以以干燥的或者液体的形式供给到容器的各腔室。在处理材料的液体形式是不稳定的、生物或者化学活性的、温度敏感或者彼此化学反应的情况下,以干燥形式供给的处理材料可以尤其有益的。干燥抑制了微生物和酶的活性,并且能够提升自身寿命和处理材料的存储条件(与冷储存相对的室温)。除了其活性成分之外,多数干燥的处理材料包括冷冻保护剂(例如,诸如蔗糖、麦芽糖、乳糖或者海藻糖的二糖类)以帮助保护当材料被冷冻、干燥和/或恢复时的生物活性;以及稳定剂(例如,包括蔗糖和海藻糖的各种糖类、糖乙醇和蛋白质)以防止或者延迟材料的生物活性随着时间的推移而流失。任何给定的冷冻保护剂或者稳定剂的稳定性依赖于要干燥的材料的天性性质。在干燥之后,应该将处理材料密封以防止吸收潮气。用于干燥处理材料的方法和装置在现有技术中是熟知的,并且包括冻干法或冷冻干燥。参见,例如,Price 等人的美国专利 No. 3, 862, 302 的“Pelletized Pregnancy Test Reagents”;Temple 等人的美国专利 No. 4, 655, 047 的“Process for Freezing or Chilling”;Milankov 等人的美国专利 No. 4, 982, 577 的“Cryogenic Apparatus”;Shen 等人的美国专利 No. 5, 834, 254 的“Stabilized Enzyme Compositions for Nucleic Acid Amplification”;Buhl 等人的美国专利 No. 6, 251, 684 的“Dried Chemical Compositions”;以及 McMillan 等人的美国专利申请公开 No. US2006-0068398 的“Universal and Target Specific Reagent Beads for Nucleic Acid Amplification”。

[0318] 示例性实施例

[0319] 体现本发明各方面的多腔容器的示例性实施例通过图 1A 中的附图标记 10 表示。在本实施例中,容器 10 是具有制成的柔性顶板和底板的大致平面器皿,该柔性顶板和底板由诸如箔和/或塑料的薄的柔性材料;以及上缘 12 和下缘 14 形成,其表示在使用时容器的优选方向并且定义上方和下方。示例性容器 10 具有大约 3.2 英寸乘大约 7.5 英寸的尺寸,并且厚度不超过大约 1/4 英寸(当用样品和处理材料填满的时候),但是也可以是适于手动操作或者适用于自动系统的任何尺寸,例如其中所描述的一种。总的来说,容器的尺寸必须能够容纳需要进行一种处理或者进行一系列处理的物质。本领域技术人员应该了解到多种尺寸、构造、形状等都与各种处理相兼容并且考虑使用。

[0320] 该容器可以包括一个或者多个与自动化仪器的诸如钩或销的结构相配合的连接孔或者对齐孔 74,用于相对于该仪器安装和/或对其该容器。用于识别样品、患者或者可选地包括检验条件和参数的任何其他目标信息的一个或者多个标记可以设置在容器表面上或者陷入到用于构造该容器的材料中。这些标记可以包括人可读、机器可读(例如,条形码)、光学字符标识(OCR)、射频标识(RFID),或者某些组合。参考图 1A,容器 10 包括形成整体系统的一部分的多个腔室,其中各腔室共同地限定了用选择性的可开连接区隔的多个非线性路径。入口 52 和颈部 51 用作用于容纳样品材料或者用于处理、检验或者经受反应的

其他材料的通路,并且其还可以具有适于样品材料或其他材料进入的任何合适的结构。样品材料可以通过任何合适的装置来运送至容器 10,例如,通过使用具有戳穿该入口 52 的针头的注射器。入口 52 可选择地包括 Luer 连接的凹部或者在容器的顶部的未密封的开口,该凹部用于插入注射器或者具有凸 Luer 连接的其它贮存器,通过该开口而倒入、移液或者插入样品材料。入口 52 优选位于容器 10 的上缘 12 处或位于该上缘附近,以减少样品材料在转移时或者在将容器移至自动仪器之前溢出的风险。然而,入口 52 也可以位于容器 10 的任意边缘处或者如果方便的话可以位于更中心的位置,例如作为随意可逆密封的狭槽或者其他开口,其任选可逆地被密封。例如,在容纳样品材料之后,入口可以通过热封容器 10 的相对薄板而封闭。

[0321] 示出的容器 10 的一体的腔室系统包括七个腔室 C16、C18、C20、C22、C24、C26、C28、C30、C32、C34 和 C36。各腔室通常是与一个或者多个相邻腔室(可选地、临时地或者永久地)连接以允许物质在至少一部分相邻腔室之间以及在该一体系统的各腔室之间流动的封闭的零部件。每个腔室都包含用于在容器 10 中执行处理的物质,例如样品材料、用于制备用于进一步分析的样品处理试剂、反应物、溶剂、溶液、清洗剂等。此外,通过手动操作或者与仪器的各元件相配合,各容器可以作用为用来执行一种或者多种处理步骤,诸如分析净化过程、混合、加热/冷却、信号或可视特征(例如,颜色变化)的检测、废物存储和移除等等的场所。当容器 10 放置于仪器内的时候,一些腔室可以用例如样品、反应试剂、缓冲液等的物质来预载,而其他腔室最初为空,但是,当执行处理的时候,一种或者多种物质可以移动进入或者通过该最初为空的腔室。

[0322] 在容器 10 的示例性使用中,各腔室可以填满需要执行例如免疫分析或者核酸依赖的反应的结合反应所需要的物质。在容器 10 的该应用中,腔室 C16 可以用样品材料装载,腔室 C18 可以用用于将样品材料中存在的分析物结合或者固定在固相载体上的样品处理试剂装载,腔室 C26 可以用作用于将固定的分析物与样品材料中的其他组分分离的样品处理室,腔室 C22 可以用干燥的第一处理材料装载,腔室 C20 可以用用于恢复该第一处理材料的试剂装载,腔室 C28 可以用于干燥的第二处理试剂装载,腔室 C30 可以用用于恢复该第二处理试剂的试剂装载,腔室 C34 可以用清洗剂装载,并且腔室 C36 可以用作为当执行处理的时候废弃物移入其中的废物腔室,并且其中这些废弃物与处理的其他方面相对隔离的存储。除了包含第二处理材料之外,腔室 C28 还可以用作为检测腔室,用于检测反应混合物中表示样品材料中分析物的存在的信号或者变化。在容器 10 的替换的实施中,腔室 C32 可以含有用于恢复腔室 C30 中含有的干燥的第二处理材料,然后用于恢复腔室 C28 中含有的干燥的第三处理材料的试剂。或者,干燥的第二处理材料可以装载到腔室 C30 中,并且用于恢复第二处理材料的试剂可以装载到腔室 C32 中,其中第一和第二处理材料的恢复形态可以与腔室 C28 中的分离的分析物相结合。

[0323] 容器 10 的其他非限制性使用将在本发明的实例部分描述。

[0324] 在示出的实施例中,腔室 C34 尤其设计成含有清洗剂并且包括上部 38、下颈部 40、竖直部分 42 和朝着腔室 C26 延伸的水平部分 44。

[0325] 而且,在容器 10 的示出的实施例中,腔室 C36 有益地构造成作为用于容纳来自腔室 C26 的废弃物的废物腔室,并且包括从腔室 C26 延伸的初始水平入口 48、上颈部 46 以及收集区域 50。竖直部分 48 位于腔室 C26 上方并且通过位于腔室 C26 顶部处的入口 70 而连

接于腔室 C26。当在腔室 C26 中执行诸如磁分离过程的分析物分离过程时,通过例如反应混合物中存在的洗涤剂(例如设置到样品的洗涤依赖的溶解剂,或者样品处理试剂中存在洗涤剂)气泡可能形成在腔室 C26 中或者移入腔室 C26 中。

[0326] 如在图 1A 中所示的,容器 10 的各腔室如下互相连接:腔室 C18 通过入口 54 连接于腔室 C16;腔室 C16 通过入口 62 连接于腔室 C26;腔室 C20 通过入口 56 连接于腔室 C22;腔室 C22 通过入口 58 连接于腔室 C26;腔室 C24 通过入口 60 连接于腔室 C24;腔室 C32 通过入口 68 连接于腔室 C30;腔室 C30 通过入口 66 连接于腔室 C28;腔室 C28 通过入口 64 连接于腔室 C26;腔室 C34 通过入口 72 分离地连接于腔室 C26;并且,如上所述,腔室 C26 通过入口 70 连接于腔室 C36。在一些实施例中,一个或者多个开口 54、56、58、60、62、64、66、68、70 和 72 临时封闭,以防止液体由于例如热密封的可开连接而在流经该开口,当对连接的腔室施加压力的时候该可开连接的开口剥落。

[0327] 在图 1A 的实施例中,容器 10 的腔室 C16 构造成保持合适的样品用量。通常地,样品可以是液体或者液体化的样品,例如从人类或者其他动物体提取的液体样品,可以包括血液或者血液产物(例如,血浆或血清)、脑脊髓液、结膜样品、呼吸样品、鼻咽样品或者泌尿生殖道样品,或者该样品也可以是,例如,环境的、工业的、食物的、饮料或者水的样品。固体或者黏性样品材料(例如,食物、粪便物和痰),在将该样品材料添加到腔室 C16 之前,通常需要至少部分溶解(但是也可以直接在容器中溶解该样品)。样品材料可以是有机或者无机的,并且其可以是很难关于处理或者分析的材料,或者是化学、生物化学或者生物反应中的反应物。

[0328] 腔室 C16 的容积优选从大约  $10\ \mu\text{L}$  到大约  $1\text{mL}$ ,更优选的达到  $850\ \mu\text{L}$ ,最优选的大约  $625\ \mu\text{L}$ 。该容积倾向于容纳希望放置到样品 C16 中的物质的总量,在此描述的示例性应用中,其包括与来自腔室 C18 的样品处理试剂相结合样品材料的用量。在最优选的用量,其可以是与  $125\ \mu\text{L}$  样品处理试剂相结合的  $500\ \mu\text{L}$  样品。在希望的用量范围的下限处,需要在对腔室 C16 施加压力的时候有足够的液体在腔室 C16 中以迫使在入口 62 处的密封打开。在希望的容积范围的上限处,放置于腔室 C16 中的用量不能太大,而使得容器撑大或者使得腔室的壁剥落或者破裂。

[0329] 入口 54 将腔室 C18 连接到腔室 C16,并且通过选择性的可开密封而临时封闭。在通过压力施加机构对腔室 C18 施加足够的压缩力的时候,密封封闭开口 54 打开,并且样品处理试剂从腔室 C18 移动到腔室 C16 并且在此与设置到腔室 C16 的样品材料相混合,压力施加机构的实例将在下面描述。样品处理试剂优选包括粘接剂和固相载体,诸如用于固定分析物的磁响应颗粒。

[0330] 第一处理材料容纳在腔室 C22 中,并且用于第一处理材料的恢复试剂容纳在腔室 C20 中。在一个实施例中,第一处理试剂是扩增试剂。干燥的或者固体的扩增试剂是优选的,因为它们比液体扩增试剂更加稳定。扩增试剂的稳定载体包括任何化学惰性的或者相容的材料,并且可选择地包括,例如,溶剂、粘接剂、润滑剂、助溶剂、防腐剂等等。在一个实施例中,扩增试剂被冷冻成液体,以形成大小一致的团粒,该大小一致的团粒随后被冻干,用于以单位剂量应用。固体形式的扩增试剂也可以压缩成团粒或者片,但是也可以是粉末、细粒的形式或者其他方便且稳定的固体形式。干燥的扩增试剂也是优选的,因为与用液体试剂相比,用干燥的试剂发生突然断裂的几率小,并且固体材料可以以非常精确的剂量来提供。

[0331] 如果第一处理材料是扩增试剂,那么扩增试剂可以包含至少一种扩增低聚核酸,例如引物、启动子引物和 / 或不可延伸的启动子提供者寡核苷酸;三磷核苷酸;以及合适的缓冲剂中的辅助因子,例如镁离子。扩增试剂的具体组分依赖于将要操作的扩增过程。用于执行转录依赖的反应的示例性扩增试剂将在本发明的实例部分描述。

[0332] 在一些实施例中,使得腔室 C20 为空,或者如果第一处理材料被省略时一起省略,或者以液体形式提供在腔室 C22 中。或者,可以使得腔室 C22 为空或者将液体装载到腔室 C20 中。

[0333] 在通过将下面描述的压力施加机构将足够的压缩力施加到腔室 C20 中的时候,密封闭合入口 56 打开,并且腔室 C20 中含有的恢复试剂移至腔室 C22 中含有的第一处理材料。

[0334] 在其中没有设置恢复试剂的各实施例中(例如,腔室 C20 为空或者在示出的容器 10 中被省略),第一处理材料可以是在装载到腔室 C22 中之前预溶解的液体或者固体。如果第一处理材料是扩增试剂,那么扩增寡核苷酸优选以及其过剩的形式存在。这些和其他试剂的合适的数量可以通过有经验的技术人员确定,并且将依赖于分析参数以及将检测到的目标的数量和类型。

[0335] 在恢复试剂从腔室 C20 移至腔室 C22 之后,压力施加机构将外部压力施加于腔室 C22,将在腔室 C22 与腔室 C26 之间的密封闭合入口 58 打开,从而使得恢复形式的第一处理材料从腔室 C22 流动到腔室 C26。在一些实施例中,例如通过在将恢复形式的第一处理材料移至腔室 C26 之前,将在腔室 C20 与腔室 C22 之间的结合材料移动多次,将腔室 C20 和腔室 C22 含有的物质相混合。

[0336] 如果使用漂洗的话,遵循清洗步骤,并且倾向于将清洗剂中存在的可能干涉分析物的处理的物质移除。漂洗剂容纳在腔室 C24 中,并且优选包括含水的缓冲溶液,该缓冲溶液包含清洁剂或者类似功能的材料。漂洗剂可以是第一处理材料的恢复形式(例如,没有三磷核苷酸的扩增试剂)。或者,漂洗剂可以是不含有清洁剂、负离子清洁剂、比清洗剂的浓度低的负离子清洁剂,或者与清洗剂中存在负离子清洁剂的作用相抵消的负离子清洗剂。在优选的实施例中,腔室 C24 中含有的漂洗剂的用量从大约 150  $\mu$ L 到大约 500  $\mu$ L。在适当的时刻,压力施加机构将压力施加在腔室 C24 上,并且产生将封闭腔室 C24 与腔室 C26 之间的入口 60 的密封打开的液体压力,使得漂洗剂能够在腔室 C24 与腔室 C26 之间流动。

[0337] 腔室 C30 含有用于恢复第二处理材料的试剂。在优选的实施例中,腔室 C30 中含有的恢复试剂的用量从大约 20  $\mu$ L 到大约 125  $\mu$ L,并且更优选的从 25  $\mu$ L 到 100  $\mu$ L。如果容器用于核酸依赖的扩增反应,那么第二处理材料可能还有一种或者多种酶,诸如用于实现目标序列的延伸和 / 或转录的聚合酶,以及可选地,具体地并且可检测地结合到含有目标序列或其目标序列的补充物的探针。用于固体酶和 / 探针试剂的合适载体包括任何化学惰性的或者相容的材料,并且可选择地包括,例如,溶剂、粘接剂、润滑剂、助溶剂、防腐剂等等。该酶和 / 或探针试剂可以被冷冻成低温液体,以形成大小一致的团粒,该大小一致的团粒随后被冻干,用于以单位剂量应用。固体形式的酶和探针试剂也可以利用合适的载体而被压缩成团粒或者片,以便于处理,但是也可以是粉末、细粒的形式或者其他方便且稳定的固体形式。该两种固体组合物也可以制成单独的团粒或化合为单独的固体形式。此外,干燥的探针试剂可以例如以团粒或者细粒的形式装载到诸如腔室 C28 的腔室中,或者其可是



喷溅、印染或者作用在腔室的壁上。

[0338] 在恢复干燥的处理材料中,发现恢复试剂具有沿着腔室(例如限定腔室壁的热密封区域)的周界集中的趋势,使得更集中地位于腔室局部的干燥处理材料不溶或不完全溶解。为克服该问题,本发明发明人发现,通过提供含有恢复试剂的轻油,例如矿物油(如硅油),它们能够将恢复试剂导向腔室的中心,从而改善了干燥处理材料的恢复。还发现所述油具有“刮板”效果,其中油基本上掠过腔室的壁,从而使得全部或基本上全部的待移除物质均进入相邻的腔室。这一点在对处理材料的量或浓度变化敏感的单位剂量应用中是特别关键的。还发现通过集中了腔室中心附近的水性物质,这与刮板效果一起确保了更多被混合的物质在腔室之间转移,所述油有利于更好地混合物质。油的一个另外的好处是其涂覆能力,这防止或干扰了物质粘在腔室的表面上。作为油的替代物,可以使用具有类似优点的其他惰性不混溶的液体。

[0339] 这里需要注意的是,由于各腔室的非直线排列,体现本发明各方面的容器 10 的优点在于以非序列性的方式来恢复处理材料的能力。也就是说,在恢复第二处理材料之前,对于第一处理材料来说不必完全恢复。第一处理材料可以在腔室 C22 中恢复,而第二处理材料可以在任何需要的时刻或者便于执行处理的时刻,包括同时在地腔室 C28 中恢复。

[0340] 压力施加机构将压力物理施加于腔室 C30 上,以产生将腔室 C30 与腔室 C28 之间的密封闭合入口 66 打开的液体压力,使得液体能够在各腔室之间流动,并且将来自腔室 C30 的恢复试剂移至腔室 C28,以溶解腔室 C28 中含有的第二处理材料。如果腔室 C28 中含有的处理材料已经是液体形式,例如,如果酶试剂和检测探针以液体形式制备或者在将它们装载到容器中之前被恢复,那么腔室 C30 是空的。对于某些液体处理材料来说,希望包括诸如 TRITON® X-100(辛基苯酚聚(乙二醇醚)<sub>n</sub>) 的清洁剂,以防止处理材料的各组分粘帖到腔室的壁上。此外,如果以液体或者恢复形式提供的处理材料对于电磁辐射敏感,那么保持这些处理材料的腔室(例如,腔室 C28)可以利用光屏蔽材料构造。

[0341] 通常希望并且需要实现从一个腔室移动到相邻腔室的各物质之间的混合。例如,当将恢复试剂从腔室 C30 移动到腔室 C28,以恢复腔室 C28 中含有的干燥的处理试剂的时候,希望混合该恢复试剂和该干燥的处理试剂。在示例的实施例中,腔室 C30 和腔室 C28 关于彼此定位和定向,以促进这两个腔室的结合物的重力协助的混合。利用重力协助的混合,压力机械用于迫使物质(例如,恢复试剂)从下面的腔室例如(例如,腔室 C30)到上面的腔室(例如,腔室 C28)。重力协助的混合通常依赖于至少一种下面的机构:(1) 当迫使物质通过连接相邻设置的上下腔室(或者通过限制区连接的一个腔室的上下区域)的相对较窄的通道时产生湍流,其中在上下腔室(或者一个腔室的上下区域)二者中的物质包含液体;(2) 结合的液体围绕上面的腔室的外周的运动;(3) 物质通过连接上下腔室的通道的重力运动。重力协助的混合的一个优点在于,压力机械不是必须与上面的腔室(或一个腔室的上面的区域)相关联。

[0342] 腔室 C34 含有清洗剂,该清洗剂用于将不想要的材料从在腔室 C26 中执行的样品处理过程移除。在优选实施例中的腔室 C34 中含有的清洗剂的用量是从大约 400  $\mu$ L 到大约 5000  $\mu$ L,并且最优选的是从大约 700 到大约 2000  $\mu$ L。压力施加机械对腔室 C34 的所选部分加压,从而产生了能够打开密封闭合入口 72 的液体压力,并且迫使清洗剂进入样品处理室的腔室 C26 中。如上所述,腔室 C34 包括上部 38、下颈部 40、竖直部分 42 以及朝着腔室

C26 延伸的水平部分 C44。由于腔室 C34 的排列,认为重力协助通过下颈部 40 从上部 38 移动清洗剂。在一些实施例中,该仪器可以包括被动装置,诸如位于上部 38 附近的海绵或者其他可压缩体,以将连续的且相对温和的压力施加于上部,以进一步协助迫使物质朝向下颈部 40。从下颈部,压力机械用于迫使清洗剂,通常一次一部分,通过竖直和水平部分 42、44 并且然后通过入口 72 进入腔室 C26,该压力机械的实例将在下面描述。另一种压力机械位于下颈部 40 处,以用作为用于选择性地停止清洗剂的进一步运动的夹具。

[0343] 当用于废物收集的时候,腔室 C36 在执行过程之前是空的,并且设计成含有过程所需要的总的废物材料用量,例如包括:含有样品材料、清洗剂、洗涤剂和其他消耗的处理材料(例如,反应物)的废物材料。总的来说,当腔室 C36 用作为废物室的时候,其优选容量是大约 2mL。

[0344] 如上所述,入口 70 连接腔室 C26 和腔室 C26,并且具有相对于腔室 C26 在上部的定向。发现这种定向是有益的,因为在分离过程期间可能由于存在清洁剂依赖的溶液而在腔室 C26 中可能形成的气泡将自然地趋于上升,并且聚集在靠近腔室 C26 的顶部的入口 70 附近。于是,含有气泡的废物材料更容易且有效地移至腔室 C36 中,并且因此,几乎不可能干扰随后的信号检测步骤。临近腔室 C26 的顶部的入口 70 的位置也有助于当废物材料在样品处理过程期间被移除时来留存腔室 C26 中的固相载体颗粒,尤其涉及使用磁响应性颗粒的固相载体颗粒。如在下面更详细的讨论的,在优选的样品处理过程期间,当将磁场施加到腔室 C26 所含有的物质时,用于结合分析物的磁响应性颗粒被固定。在样品处理期间形成在腔室 C26 中的气泡将趋于在腔室 C26 的顶部附近汇集,并且当废物材料从腔室 C26 移动到腔室 C36 时,将通常不与位于更中心的磁响应性颗粒相接触。如果在样品处理室与废物室之间的连接不是在样品处理室的顶部处,那么当将废物材料从样品处理室移动到废物室中的时候,至少一些气泡将残留在样品处理室中。此外,至少一些形成的气泡将很可能经过固定的颗粒,并且可能给予足够强以移去一些颗粒的力,从而使得一些颗粒与废物材料一起被移至废物室中。从而通过在示例的容器 10 中的各腔室的设计而提升了处理的灵敏度和再现性,因为在分离过程期间固相载体颗粒更可留存在指定的样品处理室中。

[0345] 在采用容器 10 的示例性实施例中,腔室 C26(样品处理室)连接于六个腔室,包括腔室 C16(样品腔室)、腔室 C22(第一样品材料腔室)、腔室 C24(洗涤剂腔室)、腔室 C28(第二处理材料腔室)、腔室 C34(清洗剂腔室),以及腔室 C36(废物腔室)。在容器中执行分析或者其他处理之前,腔室 C26 可以是空的。

[0346] 当将腔室 10 放置于自动化仪器(下面描述)中的时候,腔室 C26 定向成使得可移除的磁场能够施加于腔室 C26 的区域。在一个实施例中,通过将永磁体移动到临近腔室 C26 的位置的致动器来施加磁场。合适的磁体是那些每个具有大约 4.01bs 的保持力的那些磁体,诸如那可以从堪萨斯州,纽顿的 Bunting Magnets 公司买到的如分类号为 N50P250250 的那些磁体。在本实施例的优选方面,当将容器放置到自动化仪器中的时候,磁体通过磁激发机构(将在下面详细描述)移动到沿着容器的平面中。磁体将磁场施加到腔室 C26,并且当施加该磁场时,腔室 26 含有的物质具有足够的强度将磁性颗粒留存在腔室 C26 中。如在本领域普通技术人员所理解的,当使用永磁体的时候,磁体必须能够移动到离腔室 C26 足够远的位置,以在希望的时候将磁场的效应从样品处理室移除。因此,磁体位于可移动的磁激发装置上,该可移动的磁激发装置可以移动到至少两个位置:(1)“打开”位

置,其中磁体临近腔室 C26 并且足够靠近以将颗粒留存磁场施加于腔室和腔室所含物质,以及(2)“闭合”位置,其中磁体定位成离腔室 C26 足够远,以使得没有足够强度的磁场施加于该腔室 C26 或腔室 C26 所含物质,并且因而该腔室中存在的任何磁性颗粒都不会受到强烈地影响。

[0347] 用于将磁场施加到希望的位置的可替换的装置可以包括电磁体的选择性地激活,其或者在分析或者处理期间通过自动化仪器定位于临近腔室 C26,或者在激活之前移动到该位置。用于选择性地施加磁场的其他装置包括安装在压板上的永磁体,该压板可以相对于容器 10 的平面横向移动,以在腔室 C26 附近产生磁效应和脱离磁效应。任何合适的激发机构都可以用于移动该压板,诸如操作地连接于合适的马达的螺杆、电子直线致动器,或者螺线管。该磁性分离装置本身在本领域中是已知的,并且本领域技术人员能够容易地修改成容器腔室的任何构造或者方向。

[0348] 如上所述,可以通过压力施加机构来实现将封闭各腔室之间的通道的密封打开并然后将临近的互联腔室之间的物质转移。自动化仪器的压力施加机构在选择的位置处将物理力传送到容器的外侧,具体地,以由计算机控制器操控的预先定义的实例,传送到容器的各个腔室的外侧。在本发明的内容中,术语“压力施加机构”指的是用于将物理压力传送至容器的外表面(多个外表面)上的任何装置。每个压力施加机构优选包括具有容器接触表面的压缩式防震垫。该压缩式防震垫连接于致动器,该致动器相对于容器,通常关于容器的表面垂直地,将该防震垫选择性地移动到与容器压力接触和/或不与容器压力接触。或者,滚棒或者轮子可以提供物理力。压力施加机构还可以具有额外的功能,诸如将热变化提供到靠近致动器的区域。当致动器包括压缩式防震垫的时候,该防震垫由适于将适当的力施加到容器的表面而不损坏该容器的任何材料所制成。典型地,该压缩式防震垫将压力施加到容器的任一侧,而当容器在自动化仪器中时,容器的该相对一侧紧靠一个壁。因此,通过压力施加机构的压缩式防震垫的外力的施加在选择的位置处捏压该容器,以在该位置压缩容器,并且迫使液体在腔室中流动和/或通过,使得该容器的两侧进入彼此液体密封接触,从而实现将一个腔室与另一个腔室临时地分离(或者单个腔室的一部分与另一部分分离)。或者,放置在容器的相对两侧上并且都能够朝向和远离容器移动的一对压缩式防震垫能够捏压该容器和在该对压缩式防震垫之间含有的物质。

[0349] 图 2 概括地示出了体现本发明各方面的系统的功能体系结构 700。该系统在反应容器或者器皿 10(下面的描述中为 300,见图 12A 和 12B)上操作,该反应容器或者器皿 10 在图 2 中概括地表示为好像该器皿以横截面示出的一系列相互连接的矩形(即,腔室)。该系统的操作由计算机或者其他微处理器来控制,如 2 中表示为控制和处理计算机 730,其设计成控制系统的操作和数据的处理。该系统是概括性地表示,整个系统操作可以由超过一台计算机来控制。控制和处理计算机 730 可以存在用于处理容器的仪器中,或其也可以是例如通过串行电缆、网络连接或者无线而可操作地连接于仪器的单独的、独立的计算机。

[0350] 系统 700 的第一元件是物质移动控制系统 701。该物质移动控制系统 701 引起和控制物质在该系统内从腔室到腔室的运动。更具体地说,物质移动控制系统 701 可以包括物质移动构件 710、通道封闭构件 708 和腔室分割构件 706;该物质移动构件 710 将物质移动力施加到各个腔室或者施加到腔室含有的物质,该通道封闭构件 708 选择性地封闭或者不封闭各个腔室之间的入口和通路,该腔室分割构件 706 选择性地各个腔室划分为两个

或者更多个子腔室,例如通过用窄边的分割构件紧压柔性腔室,以使得该腔室的一个窄的部分塌陷,从而在该窄的塌陷部分的相对两侧上形成两个子腔室。物质移动构件 710、通道封闭构件 708 和腔室分割构件 706 通过致动器驱动机构 704 来移动或者驱动,该致动器驱动机构 704 可以包括气动装置、气动活塞装置、液压装置、马达、电磁装置等等。致动器驱动机构 704 由包括计算机或者其他微处理器设备的致动器控制器 702 控制,该计算机或者其他微处理器设备设计成控制致动器驱动机构 704 的操作以调节物质移动构件 710、通道封闭构件 708 和腔室分割构件 706 的运动、次序和定时。致动器控制器 702,与控制 and 处理计算机 730 相结合,以选择的次序选择性激发物质移动构件 710、通道封闭构件 708 和腔室分割构件 706,以在容器中执行分析或者其他处理的履行期间来控制整个容器中的液体的运动。在替换的构造中,致动器驱动机构 704 的控制可以留存在控制和处理计算机 730 中。

[0351] 该体系结构 700 可以进一步包括温度控制系统 720,其可以包括加热器 724 和冷却器 726,用于选择性地加热和 / 或冷却容器的靠近该加热器或者冷却器的一个或多个腔室所含的物质。应该了解的是,该加热器 724 和冷却器 726 可以包括单一的热元件,诸如佩尔捷 (Peltier) 芯片。该加热器 724 和冷却器 726 的操作通过温度控制器 722 来控制,该温度控制器 722 包括设计成例如通过调节该加热器 724 和冷却器 726 的电力来控制该加热器 724 和冷却器 726 的操作 (温度、时刻和次序) 的计算机和其他微处理器设备。温度传感器 728 检测该加热器 724 和冷却器 726 的温度,并且将温度数据供给到温度控制器 722,以控制该加热器 724 和冷却器 726 的操作以达到希望的温度。温度控制器 722,与控制 and 处理计算机 730 相结合,控制加热器 724 和冷却器 726 的操作,以提供希望的温度和温度变化的次序 (例如,热循环),以在容器内执行分析或者其他处理。在可选的构造中,加热器 724 和冷却器 726 的控制可以归于控制和处理计算机 730 中。

[0352] 检测系统 712 设置成检测来自一个或者多个腔室所含的物质的输出信号,该信号可以表示目标分析物的存在和 / 或数量。包括用于产生激发信号的激发源 714 的该检测系统 712 可以包括荧光检测器、荧光计。激发信号通过光学器件和滤镜 718,并且所产生的具有预定波长或者其他光学特性的激发信号指向一个或者多个腔室。来自该腔室所含的物质的放射通过光学器件或滤镜 718 (不必是激发信号所通过的相同的光学器件) 到检测元件 716 上,其中光学器件或滤镜 718 可以仅仅通过将由检测器 716 检测的预定波长的放射信号。检测系统 712 的操作的控制,以及由检测系统收集的数据的处理可以通过控制和处理计算机 730 来执行。

[0353] 用于与诸如容器 10 的、体现本发明各方面的多腔容器合作的用于在样品上执行一过程的自动化仪器在图 3 中用附图标记 100 表示。自动化仪器 100 可以用于在单个、多腔容器中执行处理的所有步骤或者部分步骤,而无需在该处理的操作期间或者在该处理的各步骤由技术人员的配合。图 3 中所示的仪器包括处理单元 102 和门组件 200。处理单元 102 中省略了某些零部件和表面面板,并且在示出的实施例中从门组件 200 省去了覆盖罩,使得能够更容易地观察隐含的零部件和特征。

[0354] 处理单元 102 包括外壳 104。需要注意的是,在该附图中省去了外壳的顶面板。该外壳 104 包含用于操作仪器 100 的电子器件、电路和气动装置。条形码读取器托架 106 和 108 保持条形码读取器 (未示出)。在一个实施例中,条形码标记放置在容器 10 上,并且位于该仪器上的条形码读取器将读取该条形码并且提供诸如处理指令、呼出信息

(expiration information)、刻度信息和样品识别的信息。托架 106 和 108 保持用于手提式读取容器条形码标记的条形码读取器。

[0355] 显示面板 110 从外壳 104 向上突出,并且定位且定向成允许用户准备访问安装在该面板上的任何控制开关,以及便利地浏览安装在该面板上的任何显像。

[0356] 外壳 104 进一步包括前部 120,其携带处理单元 102 的多个功能性零部件。该外壳 104 的前部 120 包括安装有致动器板 124 的压力机械群(下面将更详细地描述),该致动器板 124 可以由 Delrin® 或者涂覆有 Teflon® (PTFE) 的铝形成(例如,机械加工)。形成在致动器板 124 中的凹口 130 形成了用于在闭合门组件 200 之前容纳和保持放置在仪器单元 100 中的容器 10 的开口。该门组件相对于外壳的前部 120 铰接或者安装,以使得允许门组件 200 在容器容纳打开位置与容器容纳闭合位置之间的运动。可以提供门闩或者其他类似的机构(未示出),以可释放地将门组件 200 保持在相对于外壳 104 的闭合位置。更确切地说,可以提供门闩或者其他类似的机构,以将门组件 200 保持在闭合位置中,但是适于当施加适量的门打开力的时候释放该门并且允许其移动到打开位置。

[0357] 为了开始处理,将容器 10 放置在仪器 100 中,并且然后闭合门组件 200。容器 10 可以包括一个或多个诸如对齐孔 74 和 75 的寄存特征,该寄存特征与在容器内的配合特征相协作以相对于仪器的容器容纳开口合适地定位和定向该容器,该配合特征诸如设置在仪器 100 内的钩或者对齐销(未示出)。作为示出的示例性实施例的替换,囊括本发明的各方面的仪器可以包括狭槽或者其他开口,通过该狭槽或者其他开口可操作地放置该容器,并且枢转地门组件可以省略。样品材料优选在将容器放置到一起中之前被移至到该容器中。在将容器定位在仪器中之前将样品材料添加到该容器使得仪器被溢出的样品材料污染的可能性最低。

[0358] 图 3 和图 5 示出了门组件 200 的细节。在所述图中,优选覆盖部分门组件的罩或者外壳没有示出,以便允许可以看到该门组件的隐含的零部件。

[0359] 图 5 示出了门组件的前侧,即,门组件 200 的当闭合该门组件时面向处理单元 102 和容器的那侧。该门组件 200 可以包括一个或者多个热区,用于加热和/或冷却容器的靠近该热区的区域。图 4 所示的示例性门组件 200 包括五个热区 260、262、264、266 和 268。热区具体定位以对容器的一个或者多个特定腔室提供加热和/或冷却。在示例性的实施例中,热区 260 覆盖腔室 C16 和颈部 51。热区 262 覆盖腔室 C18 和 C20。热区 264 覆盖腔室 C34、C32 和 C30。热区 266 覆盖腔室 C28。热区 268 定位在磁转换机构 208(将在下面更详细地描述)上并且覆盖腔室 C26 以及部分腔室 C22 和 C24。

[0360] 一个或多个热区可以用于对容器的一个或者多个具体腔室提供局部的加热和/或冷却,或者用于在仪器内提供控制的且稳定的环境温度。该环境温度可以是对于处理的最优性能或处理的具体步骤来说的任何便利的温度,如上所述。例如,该环境温度可以在大约 20°C 到大约 40°C 的范围内或者在大约 25°C 到大约 37°C 的范围内。

[0361] 该热区优选设计成将容器的一个区域及其所含的物质迅速加热(和/或可选择地迅速冷却)到任何希望的温度。对于要求热循环的处理来说,诸如 PCR 扩增反应,需要快速的温度变化。理想地,该热区将具有大的温度范围,以迎合要执行的各处理之间的改变。因此,对于水依赖的液体来说,该热区的温度范围优选在从大约 5°C 到大约 90°C 的范围内,并且对于非水液体,诸如含油的液体来说,温度范围要更大。

[0362] 在图 5 中可视的热区 260、262、264、266 和 268 的部分是由诸如铜或铝的导热材料制成的导板,用于将热源从诸如佩尔捷 (Peltier) 热电设备的热能源 (加热和 / 或冷却) 传导至容器 10。如图 5 所示,每个导板的露出的表面都具有与容器的将要受到热区影响的区域相一致的尺寸和形状。每个导板都安装在由多块非导体材料所形成的相一致的开口中,该多块非导体材料在各导板之间提供热分离。优选地,用于热区 260、262、264、266 和 268 的每个导板的露出的表面和分离块的露出的表面是共平面的,同时形成了当门组件 200 处于闭合位置时接触容器 10 的侧面的平面。

[0363] 每个热区的导板都与热能能量源热接触,用于将加热能或冷却能从该能量源传导至该导热板的露出的表面,然后再传导至容器。在一个实施例中,该能量源是热电模块、否则是熟知的佩尔捷设备。在优选的实施例中,热电单元安装在门组件 200 内,与热区热接触。合适的佩尔捷设备包括用于热区 264 的 TEC1-12708T125、用于热区 260 和 262 的 TEC1-12705T125,以及用于热区 266 和 268 的 TES1-12704T125,上述所有都可以从泰国,曼谷的 Pacific Supercool 有限公司买到。

[0364] 诸如泡沫绝缘的热绝缘可以设置在热电模块周围以及导板的各部分之间。如本领域技术人员所熟知的,可以在门组件 200 中设置用于将余热从热能能量源散发出去的装置,诸如一个或者多个导热热沉,其可以与一个或者多个风扇机构相结合以相对于该热沉产生空气对流。

[0365] 热区 260、262、264、266 和 268 受到微处理器的控制,用于控制热状态的幅值和持续时间,包括在表示热区、受热区影响的位置的热循环。并且一个或者多个热区可以在一种检验期间被停用,其中不需要在不活动的热区的区域中的加热和 / 或冷却。因此,可以将热区的控制构造造成迎合各种不同的处理要求。

[0366] 为了改善对具体腔室的热传送,发现使用油或者其他惰性物质可以减少腔室中的空气 (非常差的热导体) 的用量,并且与此同时,增加了腔室压力。增加的腔室压力可以促进在各腔室与对应的导板之间的更好的接触,使得能够更完全和快速地加热各腔室所含的物质。

[0367] 移磁机构 (magnetic translation mechanism) 208 构造且布置成相对于在其中执行磁分离过程的容器 (例如,腔室 C26) 来移动磁体,出于该说明的目的,该容器可以称作为磁分离腔室,该磁体包括单个永磁体、永磁体群,和 / 或一个或者多个电磁体。更具体的说,移磁机构 208 构造且布置成相对于磁分离腔室在 (1) “打开”位置与 (2) “闭合”位置之间移动磁体;在该 (1) “打开”位置,磁体足够靠近该磁分离腔室,以使得由该磁体产生的磁场具对磁分离腔室所含有的物质的作用足以基本固定在该磁分离腔室内的任何磁响应性材料;在该 (2) “闭合”位置,磁体从磁分离腔室充分移除,以使得由该磁体产生的磁场具对磁分离腔室所含有的物质的作用不足以基本固定在该磁分离腔室内的任何磁响应性材料。

[0368] 在图 5 所示的实施例中,移磁机构 208 包括支撑一个磁体或者磁体群的磁载体和连接于该载体用于将在打开和关闭位置之间相对于门组件 200 上下移动该载体的致动器。在示出的实施例中,移磁机构 208 携带三磁体群 210,同时一个磁体在该移磁机构 208 上的顶部或者 12 点位置省去。该 12 点位置最靠近连接磁分离腔室 210 与废物腔室 C36 的进口 48 的入口 70。通过从这个位置省去一个磁体,可以避免磁性颗粒在这个位置处累积。这有助于使得在磁分离过程的漂洗和清洗步骤期间不慎携带到废物腔室 C36 中的磁性颗

粒的数目最小。

[0369] 参考图 4, 压缩机构群 180 的压缩式防震垫以与如 1 所示的示例性容器 10 的各腔室和液体通路的位置相一致的方式来定位, 并且形成为执行在此描述各种处理相关的功能的形状。当由内部微处理器控制器控制时, 自动化仪器以适当的顺序启动适当的压力机械、磁体和 / 或热区。

[0370] 压力机械群 180 安装在致动板 124 内并且由图 4 概括地示出。该压力机械群 180 包括多个独立的压缩式防震垫, 该压缩式防震垫构造且布置成用于横向地往复运动到致动板 124 的外表面以将压力选择性地施加于容器 10 的所选部分。该压力机械群 180 包括多个压缩式防震垫, 该压缩式防震垫的大小设计且布置成与容器 10 各腔室和入口对齐。每个压缩式防震垫都包括可操作地连接于往复式气动致动器、磁致动器、电磁体或其他合适的机构的头部、用于向外移动衬垫以与容器 10 的相应部分压缩接合并且然后返回到其装载位置的电子机构或者其他致动器 (未示出)。

[0371] 定位压缩式防震垫 P51-1 以便与容器 10 的颈部 51 的顶部对齐。定位压缩式防震垫 P51-2 以便与容器 10 的颈部 52 的下部对齐, 其中颈部 51 进入腔室 C16。压缩式防震垫 P16-1、P16-2、P16-3 和 P16-4 都定位成与容器 10 的腔室 C16 的不同部分对齐。压缩式防震垫 P16-1 是用于腔室 C16 的底部压缩式防震垫, 压缩式防震垫 P16-2 是用于腔室 C16 的顶部压缩式防震垫, 压缩式防震垫 P16-3 是用于腔室 C16 的分割物, 以及压缩式防震垫 P16-4 是用于腔室 C16 的前部压缩式防震垫。

[0372] 使得多个衬垫 P16-1、P16-2、P16-3 和 P16-4 与可以作为样品腔室的大腔室 C16 相结合, 允许了要分析的样品在尺寸上的灵活性。分割物衬垫 P16-3 可以用于将腔室 C16 分割成两个小的腔室。注意到, 腔室 C26 和腔室 C28 比腔室 C16 小得多, 并且因此, 不证自明的是, 腔室 C16 所含的所有物质, 如果基本填充到容积, 将不适合在腔室 C26 和 / 或腔室 C28 中。对于一些应用, 需要样品材料的相对大的用量, 以确保如果在样品中存在分析物, 那么有能检测到的分析物的量, 但是用于处理样品的随后的腔室, 诸如腔室 C26 和腔室 C28, 则不能容纳这么大量的样品材料。适于压缩腔室 C16 的不同部分的多个衬垫使得样品能够一次一部分或一次一等分地从腔室 C16 移动到腔室 C26。

[0373] 压缩式防震垫 P18-1 和 P18-2 定位成与腔室 C18 对齐。压缩式防震垫 P18-1 是用于腔室 C18 的后部压缩式防震垫, 而压缩式防震垫 P18-2 是用于腔室 C18 的前部压缩式防震垫。

[0374] 压缩式防震垫 P20 定位成与腔室 C20 对齐。压缩式防震垫 P22 定位成与腔室 C22 对齐。压缩式防震垫 P24 定位成与腔室 C24 对齐。压缩式防震垫 P30 定位成与腔室 C30 对齐。压缩式防震垫 P32 定位成与腔室 C32 对齐。

[0375] 在示出的实施例中需要注意的是, 没有压缩式防震垫与腔室 C28、或者与腔室 C36 的区域 50 或腔室 C34 的区域 38 关联。然而, 仪器可以包括用于将力施加在腔室上或其部分上的其他机构, 下面将更详细地描述。此外, 示出的实施例是示例, 并且包含本发明的各方面的其他实施例也可以设置用于腔室 C28 以及区域 50 和 / 或 38 的压缩式防震垫, 或者可以省略用于其他腔室和 / 或其区域的压缩式防震垫。

[0376] 压缩式防震垫 P34-1、P34-2 和 P34-3 与腔室 C34 的水平部分 44 对齐。压缩式防震垫 P34-1 是 #1 清洗压缩式防震垫, 压缩式防震垫 P34-2 是 #2 清洗压缩式防震垫, 压缩式

防震垫 P34-3 是 #3 清洗压缩式防震垫。

[0377] 压缩式防震垫 P34-4 是 #4 清洗压缩式防震垫并且与清洗剂腔室 C34 的竖直部分 42 对齐。

[0378] 压缩式防震垫 P34-5 是 #5 清洗压缩式防震垫并且与清洗剂腔室 C34 的下颈部 40 对齐。该 #5 清洗衬垫头 P34-5 进一步包括横跨压缩防震垫延伸的平行上升的肋 P34-5a。肋 P34-5a 提供紧的压缩密封,用于关闭容器 10 的颈部 40 以防止液体从清洗剂腔室 C34 的上部 38 流动到该腔室 C34 的竖直部分 42 和水平部分 44。压缩式防震垫 P36-1、P36-2 和 P36-3 与腔室 C36 的竖直进口 48 对齐。需要注意的是,压缩式防震垫 P36-3 比压缩式防震垫 P36-1 和 P36-2 宽,使得压缩式防震垫 P36-3 的一部分覆盖腔室 C36 的颈部 46。压缩式防震垫 P36-1 是 #1 废物压缩式防震垫,压缩式防震垫 P36-2 是 #2 废物压缩式防震垫,压缩式防震垫 P36-2 是 #2 废物压缩式防震垫。

[0379] 压缩式防震垫 P72 是与入口 72 对齐的夹具。类似地,压缩式防震垫 P70 是与入口 70 对齐的夹具,压缩式防震垫 P62 是与入口 62 对齐的夹具,压缩式防震垫 P58 是与入口 58 对齐的夹具,压缩式防震垫 P60 是与入口 60 对齐的夹具,压缩式防震垫 P66 是与入口 66 对齐的夹具,压缩式防震垫 P68 是与入口 68 对齐的夹具,压缩式防震垫 P56 是与入口 56 对齐的夹具,并且,压缩式防震垫 P54 是与入口 54 对齐的夹具。压缩式防震垫 P64 是与入口 64 对齐的夹具。

[0380] 压缩式防震垫头部可以由以特拉华州威尔明顿市的 DuPont 公司的 Delrin® 的商标名称出售的黑缩醛树脂形成。

[0381] 压缩式防震垫 P26 定位成与腔室 C26 对齐。在优选的实施例中,衬垫 P26 连接到螺旋致动器或其他相对运动较慢的致动器上。螺旋致动器提供慢的和稳固的压缩,而不是由气动致动的压缩式防震垫产生的突然施加的压缩力。这种控制的运动可以提供若干优点。例如,螺旋致动器使得用于能够控制压缩式防震垫 P26 运动的速率和程度,从而使得能够限制或者防止了在被压缩的腔室内的湍流。例如,当使用在湍流条件下易于产生气泡的清洁剂依赖的试剂时,或者当在磁分离清洗过程期间从腔室移除清洗剂的时候,希望避免湍流。当清洗剂从含有固定的、磁响应性的颗粒的腔室移除时,在该腔室内的湍流可以引起所述颗粒被移出,并且因而被冲洗到废物室中。控制的压缩式防震垫 P26 的运动还可以防止过度压缩腔室,其能够导致剥落或者破坏腔室的壁。

[0382] 图 12A 和图 12B 示出了根据本发明的另一个容器 300。与前述的容器 10 相类似,容器 300 包括一个大致在同一平面的器皿,该器皿具有由诸如箔和 / 或塑料的薄柔性材料制成的柔性顶板和底板,并且限定类似囊的器皿。容器 300 具有上缘 302 和下缘 304,该上缘和下缘表示容器在使用期间的优选的方向并且定义上方和下方。示图 12A 所示的那种例性容器 10 具有大约 5.5 英寸乘大约 3.4-4.0 英寸的尺寸,并且大约 0.4 英寸的厚度(当用样品和处理材料填满的时候),但是也可以是适于手动操作或者适用于自动系统的任何尺寸,与其中所描述的一种相类似。优选的用于构造容器 300 的材料与上述的用于容器 10 的那些材料相同。容器 300 包括用于将样品材料或者其他物质装载到容器 300 中的入口 306。容器 300 包括九个腔室:C320、C322、C324、C328、C332、C334、C3360、C338 和 C340。

[0383] 如图 12A 所示,容器 300 可以包括刚性框架 380,该刚性框架 380 包括竖直部分 381 和 383、顶部水平部分 384 以及底部水平部分 385。面板 382 可以容纳识别标签,该识别标



签诸如条形码或人类或者机器可读的其他标记。该面板上承载的信息可以包括批号、序号、分析类型、过期日期等等。

[0384] 突出部 386 在顶部 384 上方伸出,并且提供了用于抓紧囊 300 并将其插入到仪器中并且从仪器中将其移除的附加物。设置口盖 388(例如,单向阀),用于将样品通过进口通道 C328C 而引入到样品腔室 C328A 中。包括突出部 386 和样品盖 388 的框架 380 优选由诸如塑料的合适的刚性材料制成。

[0385] 其为容器的展开图的图 12B 示出了容器 300 的进一步的细节。框架 380 包括后框架部件 380a 和前框架部件 380b,柔性袋 301 夹在该后框架部件和前框架部件之间。后框架部件 380a 包括竖直部分 381a、383a、顶部水平部分 384a、底部水平部分 385 以及突出物 386a。前框架部件 380b 包括竖直部分 381b、383b、顶部水平部分 384b 和突出物 386b,但是不包括底部水平部分。

[0386] 每个框架部件 380a 和 380b 都是注射成型,并且这两个部件可以通过超声焊接而彼此连接成框架组件。通过在框架部件 380a、380b 上的穿过形成在该囊的外周上的孔而延伸的销,容器 300 的柔性袋部分 301 定位并且固定在框架 380 上。

[0387] 在容器 300 的示例性应用中,各腔室可以填满执行结合反应所需要的物质。例如,样品材料可以通过进口 306 而装载到腔室 C328 中。该腔室 C328 包括通过限制区域 364 连接上部区域 C328A 和下部区域 C328B,该限制区域 364 可以通过压力施加机构而关闭,以便将下部区域与上部区域隔离。腔室 C332 可以装载有用于将样品材料中存在的分析物结合并固定在固相载体上的样品处理试剂,腔室 C328 的下部区域 C328B,除了容纳样品材料之外,还用作为腔室 C328 的样品处理区域,用于将固定的分析物与样品材料的其他组分分离;腔室 C334 可以装载有干燥的第一处理材料;腔室 C340 可以装载有用于恢复第一处理材料的试剂;腔室 C322 可以装载有干燥的第二处理材料;腔室 C324 可以装载有用于恢复第二处理材料的试剂;腔室 C336 可以装载有清洗剂;腔室 C338 可以装载有用于除去清洗剂的抑制组分的漂洗剂;而腔室 C320 可以用作为用于与反应的其他方面相对隔离的容纳和储存废物的废物腔室。除了含有第二处理材料之外,腔室 C322 的下部区域 C322B 还用作为腔室 C322 的检测区域,用于检测在反应混合物中的表示样品材料中的至少一种目标分析物的存在的信号或者变化。

[0388] 腔室 C320 构造成容纳来自腔室 C328 的废弃材料,并且包括从腔室 C328 延伸的初始的、大致竖直的进口 370;上颈部 372;和收集区域 374。竖直的进口 370 大致定位在腔室 C328 的下部区域 C328B 的上方,并且通过位于腔室 C328 的下部区域 C328B 的顶部附近的入口 360 而连接于腔室 C328。腔室 C320 相对于腔室 C328 的布置使得当废弃材料从腔室 C328 移动到腔室 C320 中的时候,腔室 C328 中含有的气泡直接移至腔室 C320。此外,因为上颈部 372 定位在腔室 C320 的收集区域 374 的上方,所以废弃材料可以通过重力而留存在收集区域 374 中,而无需应用夹具或者用于密封该上颈部 372 的其他装置。

[0389] 如图 12 所示,在容器 300 的互相连接的腔室系统中,腔室 C324 通过入口 350 连接于腔室 C322 的下部区域 C322B;腔室 C322 的下部区域 C322B 通过入口 356 连接于腔室 C328;腔室 C340 通过入口 344 连接于腔室 C334;腔室 C334 通过入口 346 连接于腔室 C328 的下部区域 C328B;腔室 C332 通过入口 348 连接于腔室 C328 的下部区域 C328B;腔室 C338 通过入口 362 连接于腔室 C328 的下部区域 C328B;腔室 C336 通过入口 342 连接于腔室 C328

的下部区域 C328B。壁 376 倾斜地伸入腔室 C336 中,用于防止已经收集在腔室 C336 的上部的空气气泡在清洗过程期间通过入口 342 移动并进入腔室 C328 中。在另一个实施例中,每个入口 342、344、346、348、350、356、360 和 362 都通过可开密封或者其他屏障而临时关闭,以防止液体通过其流动。与容器 10 类似,容器 300 限定了腔室的非直线排列,对于执行需要或者得益于样品的非顺序处理的复杂过程是有用处的。

[0390] 腔室 C322 包括通过限制部分 358 连接的上述的下部区域 C322B 和上部区域 C322A。在示出的排列中,腔室 C324 和 C322 的组合的物质(在与来自腔室 C328 的物质相组合之前或者之后)可以通过在腔室 C322 的上部区域 C322A 与下部区域 C322B 之间前后移动该结合物质而在腔室 C322 混合,同时入口 350 和 356 的每一个都通过压力施加机构夹紧,以防止物质移动到腔室 C324 和 C328 中。由于腔室 C322 的上部区域 C322A 与下部区域 C322B 的相对定位,当施加于下部区域 C322B 的压力被移除时,重力协助将结合的物质从上部区域 C322A 移动到下部区域 C322B。因此,在示出的实施例中,不需要将物质从腔室 C322 的上部区域 C322A 移动到下部区域 C322B 的外部压力。

[0391] 容器 300 在设置有压力施加机构和热区的仪器中(未示出)被处理,该压力施加机构例如是压缩式防震垫,该热区的大小、形状和位置与腔室 300 的各腔室相一致,用于在各腔室之间选择性地移动物质以及用于选择性地加热和/或冷却一个或者多个所选的腔室。

[0392] 体现本发明各方面的并且构造成处理如图 12A 和 12B 所示的容器 300 的仪器的第二实施例,在图 13 中用附图标记 1000 表示。仪器 1000 包括具有顶部 1002 和底部 1002b 的外壳 1002。外壳 1002 还包括手柄 1004。该手柄 1004 包括相对的狭槽 1009,用于在制备期间保持容器 300。仪器 1000 进一步包括进气口 1008 和出气口 1010,该进气口 1008 优选由合适的过滤材料覆盖。状态屏 1012 显示状态和对操作者有用的其他信息,并且操作按钮可以在例如屏幕 1012 下方设置为可视的。在外壳的顶部 1002a 上的仪器插入狭槽 1014 构造成容纳容器 300,如图 13 所示。容器插入狭槽 1014 优选是凸出的,以便溢出的液体将流出外壳 1002,而不是进入狭槽中。可以在将容器 300 插入到狭槽 1014 之后手动操作狭槽滑盖 1016,以封闭该狭槽 1014,并且还可以再次打开以将容器 300 取出。风扇 1011 对外壳 1002 内部的电子器件和其他零部件提供冷风。

[0393] 观察图 14 和图 15 中的外壳 1002 的内部,仪器 1000 包括空气压缩器 1020 和储汽缸 1024。该仪器进一步包括诸如荧光计(下面将更详细地描述)的检测器 500,和用于相对于容器将磁体选择性地移入和移出操作位置的磁致动器 1090。仪器 1000 进一步包括空气歧管 1082 和致动板 1080。仪器 1000 可以进一步包括整合空气滤清器 1022。还示出了温度控制系统的各方面,并且其包括隔热框架 1048 和散热系统,该散热系统包括风扇 1070、罩 1068 以及热沉 1064。风扇 1070 通过空气进口 1008 将空气卷入到仪器中,并且加热的空气在流过热沉 1064 之后通过出气口 1010 离开外壳 1002。

[0394] 图 9 和图 16 示出了用于将选择性的压力施加于容器 300 的仪器 1000 的压力机械群。该压力机械群安装在致动板 1080 内部,该致动板可以由 Delrin® 或者用 Teflon® (PETE) 涂覆的铝制成(例如,机械加工)。如前述的压力机械群 180,图 16 的压力机械群包括多个独立的压缩式防震垫,该压缩式防震垫构造且布置成用于横向地往复运动到致动板 1080 以将压力选择性地施加于容器 300 的所选部分。该压力机械群包括多个压缩式防

震垫,该压缩式防震垫的大小设计成且布置成与容器 300 各腔室和入口对齐。每个压缩式防震垫都包括可操作地连接于往复式气动致动器、磁致动器、电磁体或其他合适的机构的头部、用于向外移动衬垫以与容器 300 的相应部分压缩接合并且然后返回到其装载位置的电子机构或者其他致动器(未示出)。

[0395] 在一个实施例中,每个压缩式防震垫都连接到形成在歧管 1082 中的空气导管,该歧管将受压的空气引导至该衬垫,以将该衬垫移动到延伸的位置。更具体地说,每个压缩元件都由电磁阀来控制,当该电磁阀被吸引时,其将受压的系统空气连接到一通路,该通路通向安装压力调节器(未示出)的入口,并且该调节器的输出向后连接至歧管 1082 上的另一个入口,该歧管将正受调节和受压的空气供给到压缩元件。压力传感器可以设置为监控系统内的压力。

[0396] 压缩式防震垫 P328-1 和 P328-2 分别与容器 300 的样品腔室 C328A 的上部和下部对齐。压缩式防震垫 P328-3 与上颈部 C328C 对齐。压缩式防震垫 P364 与腔室 C328A 与腔室 C328B 之间的限制区域 P364 对齐,并且设置用于选择性地打开和关闭该限制 364 的装置,以控制液体在腔室 C328A 与腔室 C328B 之间的流动。

[0397] 压缩式防震垫 P338-2 是与洗涤腔室 C338 的上部对齐的圆形衬垫,并且压缩式防震垫 P338-1 与该腔室 C338 的下部对齐。压缩式防震垫 P362 与连接洗涤腔室 C338 和磁分离腔室 C328B 的入口 362 对齐,并且设置用于选择性地打开和关闭该入口 362(在已经打开了初始闭合的可破密封之后)的装置,以控液体在制腔室之间的流动。

[0398] 压缩式防震垫 P320-1、P320-2 和 P320-3 与垃圾腔室 C320 的不同部分对齐。压缩式防震垫 P320-1 和 P320-2 分别与将腔室 C328B 连接到废物腔室 C320 的进入通道的上部和下部对齐,并且适于在通道将液体向上移动到腔室 C320 的上颈部 372 中。压缩式防震垫 P320-3 控制液体通过上颈部 372 的运动,并且具体地,防止液体从废物腔室 C320 流回到腔室 C328B。压缩式防震垫 360 与连接废物腔室 C320 和腔室 C328B 的入口 360 对齐,并且设置用于选择性地打开和关闭该入口 360 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。

[0399] 压缩式防震垫 P356 与连接腔室 C322B 和腔室 C328B 的入口 356 对齐,并且设置用于打开和关闭该入口的装置,以控制腔室之间的液体流动。压缩式防震垫 P322-1 与腔室 C322A 对齐,并且压缩式防震垫 P358 与连接腔室 C322 的区域 C322A 和 C322B 的限制部分 358 对齐。压缩式防震垫 P358 设置了用于打开和关闭该限制部分 358 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。

[0400] 压缩式防震垫 P322-2 与腔室 C322B 对齐。在一个实施例中,腔室 C322 的下部区域 C322B 用作为检测腔室,用于检测反应混合物的信号或者变化,该信号或者变化表示样品材料中的至少一种目标分析物的存在。因此,在一些实施例中,压缩式防震垫 P322 构造成使得光可以通过该压缩式防震垫传输,从而允许检测由腔室区域 C322B 所含物质发射的光信号。

[0401] 压缩式防震垫 P324-1 和 P324-2 分别与腔室 C324 的上部和下部对齐。压缩式防震垫 P350 与连接腔室 C324 和腔室 C322B 的入口 350 对齐,并且设置用于打开和关闭该入口 350 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。

[0402] 压缩式防震垫 P332-1 和 P332-2 分别与腔室 C332 的上部和下部对齐。压缩式防震垫 P348 与连接腔室 C332 和腔室 C328B 的入口 348 对齐,并且设置用于选择性地打开和

关闭该入口 348 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。

[0403] 压缩式防震垫 P340 与腔室 C340 对齐,并且压缩式防震垫 P334 与腔室 C334 对齐。该压缩式防震垫 P334 与连接腔室 C340 和腔室 C334 的入口 344 对齐,并且设置用于选择性地打开和关闭该入口 344 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。压缩式防震垫 P346 与连接腔室 C334 和腔室 C328B 的入口 346 对齐,并且设置用于打开和关闭该入口 346 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。

[0404] 压缩式防震垫 P336-1 与清洗腔室 C336 的一部分对齐,并且压缩式防震垫 P336-2 与该清洗腔室 C336 的另一部分对齐。压缩式防震垫 P336-2 与清洗腔室 C336 的从该腔室 C336 的倾斜壁 376 的一端以及周侧壁延伸的那部分对齐,并且设置用于将该腔室 C336 划分成两个子腔室的装置。压缩式防震垫 P342 与连接腔室 C336 和腔室 C328B 的入口 342 对齐,并且设置用于选择性地打开和关闭该入口 342 的装置,以控制液体在腔室之间的流动。

[0405] 压缩式防震垫 P336-3 与清洗腔室 C336 的一部分对齐,并且是由一片柔性的、相对无孔的材料形成的囊状物,其边缘被固定于在致动板 1080 中形成的凹口上。该囊状物 P336-3 与在歧管 1082 中形成的空气导管相通,并且可以通过调节器控制。当将该囊状物 P336-3 填充空气的时候,其膨胀(扩张)以将压力施加于腔室 C336 的一部分,以从该腔室排出清洗液。该囊状物 P336-3 优选在往复式压缩防震垫的上方,因为在该位置,能够控制该囊状物的膨胀以提供腔室 C336 的缓慢的、平稳的排水量。

[0406] 该囊状物 P336-3 的作用为轻柔地对清洗腔室 C336 施加足以将部分清洗缓冲剂移入到临近入口 342 的通道区域中的压力。压缩式防震垫 P336-2 具有一个上升的薄面,以将清洗等分试样保持在适当的位置,直到其移动到腔室 C328B 中为止。与通过电磁阀来控制的任何其他压缩元件一样来致动囊状物 P336-3,当该电磁阀被吸引时,其将受压的系统空气连接到一通路,该通路通向安装压力调节器(未示出)的入口,并且该调节器的输出向后连接至歧管 1082 上的另一个入口,该歧管将正受调节和受压的空气供给到压缩元件。适合该囊状物 P336-3 的工作压力是大约 10psi。

[0407] 压力机械群可以由弹性护罩(参见图 18 和图 19 中的附图标记 1081)覆盖,该弹性护罩拉伸以允许压缩式防震垫工作,并且该弹性护罩覆盖且保护压缩式防震垫例如不会溢出液体。该护罩可以包括一个开口,通过该开口,检测器(例如,荧光计 500)可以检测从位于开口附近的腔室所含的物质所发射的光信号。该护罩可以具有防粘的性质(例如,防粘涂层),以便于将容器 300 插入到仪器 1000 以及在处理之后将容器 300 从仪器 1000 移出。

[0408] 如图 17A 所示,空气歧管 1082 连接于致动板 1080。储汽缸 1024 连接于该空气歧管 1082,磁致动器 1090 和检测器 500 也连接于该歧管 1082。窗口 1086 允许观察在容器 300 的面板 382 上述设置的条形码和其他标记(见图 12A),并且该条形码阅读机 1088 构造且布置成读取容器上的条形码。阀 1084(例如,电磁阀)控制到歧管的各导管的压力分布,每个导管都连接于图 16 所示的气动压缩式防震垫中的一个上。

[0409] 更具体地说,图 17B 示出了仪器 1000 的气动系统的电路图。图 17B 中示出的该系统某种程度上与图 17A 示出的结构不同。例如,图 17B 示出的系统没有储汽缸。该气动系统包括连接于止回阀 1030 的泵 1020、脱水器 1032 和空气干燥器 1034(例如,用于从受压的空气移除水分的干燥剂)。阀 1028(例如,电磁阀)构造且布置成通过将该泵通至大气“ATM”

而选择性地泵与气动系统脱离。压力传感器 1036 检测系统中的压力,并且可以与控制和处理计算机 730(见图 2)相连。该系统还可以包括蓄电池 1038。系统还包括阀 1084 和压缩元件(例如图 16 所示)。在图 17B 中,仅仅示出了三个阀 1084a、1084b、1084c 以及三个相关的压缩元件 P322-2、P322-1 和 P348。如图中所示,每个阀 1084a、1084b、1084c 都将相关的压缩式防震垫选择性地连接于压力源(泵 1020 或者蓄电池 1038)、连接相关的压缩式防震垫大气“ATM”以对该压缩式防震垫通风(以移除可能抑制该压缩式防震垫的完全缩回的压力),或者将压缩元件分支与剩下的气动电路阻隔。

[0410] 如图 19 的剖视图所示,磁致动器 1090 包括马达 1092,该马达 1092 经由连接到导螺杆 1096 的轴 1094 移动保持磁体 1132、1134 的磁体保持架 1136。磁致动器 1090 进一步包括汽缸 1110、1112,该汽缸连接于致动件 1140,用于往复运动压缩加油杯 1130。马达 1092 和汽缸 1110、1112 安装在连接于歧管 1082 的安装块 1120 的顶上。

[0411] 更具体地说,马达 1092 包括通过联接器 1098 连接于导螺杆 1096 的轴 1094,该导螺杆 1096 可旋转地安装在轴承 1100、1102 中。导螺杆 1096 能够在联接器 1098 中轴向滑动,并且螺合于磁体保持架 1136,包括图中所示的磁体 1132、1134 的大量磁体保持架 1136 中。在优选实施例中,磁体保持架 1136 保持三个这样的磁体。该磁体保持架 1136 设置在压缩加油杯 1130 的中空部分中,该压缩加油杯 1130 设置在横向穿过致动板 1080 而形成的圆孔中。插入到联接器 1098 中的导螺杆 1096 的一端具有能够防止该导螺杆 1096 相对于联接器 1098 旋转的正方形或其他形状的横截面。此外,磁体保持架 1136 具有凸脊或者具有与中空压缩加油杯的内壁相一致的非圆周形状,以防止磁体保持架 1136 在该压缩加油杯 1130 中旋转。导螺杆 1096 通过马达 1092 的这种旋转引起了磁体保持架 1136 的相应转变。

[0412] 除了在打开和关闭位置之间简单移动磁体保持架 1136 之外,还可以控制马达 1092 以改变磁体保持架 1136 从打开位置运动到关闭位置所用的速度,反之亦然;此外还可以控制马达 1092 以改变打开和关闭之间的位置。本领域技术人员应该可以想象得到如何利用速度和位置的结合来使得磁场强度的强度和变化率最优,以使得磁性颗粒保留的最多。

[0413] 每个汽缸 1110、1112 都包括设置往复式活塞 1116 的汽缸壳 1114。(注意:汽缸 1110 和 1112 是相同的;因此,仅仅汽缸 1110 的特征在附图中标号)。设置气动端口 1118,用于将汽缸 1110 连接于气压源。每个汽缸 1110、1112 的活塞都连接于致动件 1140。

[0414] 致动件 1140 包括圆形的中部,其配合到与压缩加油杯 1130 相配合的同一个孔的一部分中;以及两个径向突起 1142、1144,所述突起分别配合到开口 1146、1148 中,形成为靠近容纳压缩加油杯 1130 的圆形开口的致动板 1080。活塞 1116 附着于该径向突起 1142、1144。

[0415] 如图所示,由磁体保持架 1136 承载的磁体 1132、1134 处于“打开”位置。也就是说,磁体紧邻覆盖致动板 1080 的弹性护罩 1081,并且因而紧邻将在其中进行磁分离过程的容器的腔室。该磁体可以通过经由马达 1092 旋转导螺杆 1096 而运动到“关闭”位置,以将磁体保持架 1136 远离护罩 1081(即,到图中的右侧)在压缩加油杯 1130 的中空部分内。反向旋转马达 1092 和导螺杆 1096 将磁体保持架 1136 延伸回到在压缩加油杯 1130 的端部处的“打开”位置。导螺杆 1096 的连续旋转将会抵着弹性护罩 1081 推出磁体保持架 1136 和

压缩加油杯 1130 (到图中的左侧),以对临近压缩加油杯 1130 的腔室施加压缩力。因此,该腔室被压缩成液体从该腔室移出,同时磁体处于“打开”位置,以夹持和保持该腔室内的磁性颗粒,例如在磁分离过程的漂洗步骤期间。

[0416] 当压缩加油杯 1130 通过导螺杆 1096 和磁体保持架 1136 延伸时,紧密连接于该压缩加油杯的致动件 140 (例如,螺合在一起的两个部件)也移动到延伸位置(附图中的右侧)。汽缸 1110、1112 的活塞 1116 与致动件 1140 一起被动地运动。当磁体保持架 1136 被导螺杆 1096 缩回的时候,在汽缸 1110、1112 中的弹簧(未示出)使得致动件 1140 和压缩加油杯 1130 返回到图中所示的收缩位置。

[0417] 磁体致动器 1090 还起压缩式防震垫的作用,用于当磁体处于“关闭”位置时将压缩力施加于容器的一个腔室,以迫使该腔室所含有的液体物质。这是通过将导螺杆 1096 转换为将磁体保持架 1136 收回到“关闭”位置(图中右侧)并且然后对汽缸 1110、1112 的活塞 1116 施加压力以延伸活塞,并且因而抵着护罩 1081 延伸致动器 1140 和压缩加油杯 1130 (图中左侧)以压缩临近该压缩加油杯 1130 的一腔室来完成的,该护罩 1081 针对压缩加油杯 1130 的往复伸出而拉伸或者偏转。由于致动件 1140 被延伸,所以已经收回到(右侧)与该致动件 1140 相接触的磁体保持架 1136 将也在延伸的方向上运动。为了适应磁体保持架 1136 的运动,导螺杆 1096 的端部能够与联接器 1098 滑动(即,导螺杆 1096 “浮动”在联接器 1098 内)。当从活塞 1116 移除压力时,汽缸 1110、1112 中的弹簧缩回致动件 1140 和压缩加油杯 1130。

[0418] 仪器 1000 的温度控制系统在图 20 中示出,并且包括设置在隔热框架 1048 中的导热元件 1040、1042、1044。导热元件优选由诸如铜或铝的导热材料制成,而隔热框架 1048 优选由诸如 Ultem® 和 Delrin® 的隔热材料制成。在示出的实施例中,每个导热元件 1040、1042、1044 的大小和形状都设计成与包含超过一个腔室的容器 300 的一区域热连通。此外,每个导热元件 1040、1042、1044 的至少一部分都紧挨着相邻导热元件的至少一部分,以便由一个导热元件包围的腔室紧挨着由相邻导热元件包围的腔室,并且这两个腔室通过入口连接,同时没有通路在这两个腔室之间延伸。通过隔热框架 1048 提供的绝缘而促进了在该相邻导热元件之间的这种紧靠,而在该相邻元件之间没有热串扰。

[0419] 容器 300 在仪器 1000 内被保持在致动板 1080 与隔热框架 1048 之间的工作位置中(见图 14 和图 15)。该致动板 1080 与隔热框架 1048 在仪器 1000 中的布置导致了在其之间存在容器容纳间隙,并且使得该间隙相对于容器 300 的尺寸为当容器的临近导热元件 1040、1042 和 1044 其中之一的腔室填充液体时,该腔室膨胀以增加在该腔室的表面与该临近的导热元件之间的热接触。

[0420] 佩尔捷设备 1050、1052、1054 定位成分别与导热元件 1040、1044、1042 热接触。温度传感器 1056、1058、1060 定位成分别与导热元件 1040、1042、1044 热接触,用于感测各导热元件的温度。该温度传感器 1056、1058、1060 可以包括 RTD 传感器,并且联接到用于控制佩尔捷设备的操作的控制器(例如,温度控制器 722)。也可以使用除了佩尔捷设备之外的其他加热元件,诸如电阻箔加热器。

[0421] 该佩尔捷设备 1050、1052、1054 (或者其他的加热或冷却元件)优选安装到热沉 1062 上,该热沉 1062 可以包括具有第一部分 1064 的铝块,该第一部分具有佩尔捷设备安装在其上的第一平面侧;以及从相对侧伸出的散热风扇 1066。罩 1068 部分地覆盖热沉

1062 的散热风扇 1066, 并且安装在风扇外壳 1070 内的冷却风扇定位成用于将空气抽入到罩 1068 中并且通过散热风扇 1066。

[0422] 佩尔捷设备 1050、1052、1054 可以选择性地操作以加热或者冷却导热元件 1040、1044、1042, 从而加热或者冷却任何腔室所含的物质或者容器 300 的靠近各自导热元件的腔室的部分所含的物质。导热元件 1040、1044、1042, 以及隔热框架 1048 处于相对于囊 300 固定的位置。当将该囊 300 插入到仪器 1000 的狭槽 1014 中时, 该囊 300 设置为靠近导热元件 1040、1042 和 1044。当用物质填充腔室时, 柔性囊的该腔室将扩展到导热元件中, 从而提供与临近该腔室的导热元件的更完全的物理接触以及热接触。

[0423] 用容器 10 或 300 以及仪器 100 或 1000 执行的分析过程的结果通过测量样品的光学输出, 例如荧光或冷光, 来确定。因此, 光学检测器具有穿过形成在处理单元 102 的前部 120 中的开口 176 而伸出的透镜。在示出的实施例中, 光学检测器是荧光计 500。替换的检测器可以轻易地适用于示出的仪器, 包括感测电变化或者诸如质量、颜色或者浊度的物理性质上的变化的检测器。

[0424] 体现本发明各方面的荧光计的细节如图 6、图 7、图 8a-c 以及图 9a-c 所示。该荧光计 500 包括一起安装到基板 580 上的前外壳 502 和后外壳 520。

[0425] 前外壳 502 部分包围内部透镜腔室 506 并且包括具有大致圆柱形状的上部桶 504。该上部桶 504 延伸到形成在仪器 100 内的致动板 124 的开口 176 (见图 3) 中, 或者延伸到形成在仪器 3000 的歧管 1082 的开口 (见图 14 和 18) 上。前外壳 502 进一步包括三个安装支脚 510, 用于将荧光计 500 固定到仪器内的致动板 124 上, 或者固定到仪器 1000 的歧管 1082 上。

[0426] 后外壳 520 通过机械紧固件等在前外壳 502 下面安装到基板 580 上。在示出的实施例中, 后外壳 520 包括从其一端延伸到其相对端的四个光导管。具体地, 后外壳包括第一发射导管 522、第二发射导管 524、第一激发导管 526 和第二激发导管 528。后外壳 520 是示例性的; 荧光计 500 可以包括一个或者多个发射导管和一个或者多个激发导管。

[0427] 后外壳 520 的进一步细节如图 6 和图 7a-c 所示。在后外壳 520 中, 两个激发导管 526 和 528 是相同的并且两个发射导管 522 和 524 是相同的。

[0428] 每个激发导管 526、528 都包括具有大致直角三角形形状的横截面的第一部分 532, 该直角三角形具有圆角和凸圆的斜边。这种形状的目的是为了限制后外壳 520 的重量。该形状仅仅是优选的; 该激发导管也可以使用其他的横截面形状, 包括圆形或者矩形, 只要该导管的特征不干扰光的通过即可。激发导管 526、528 进一步包括大致圆柱形形状的第二部分 534。圆形通道 536 连接第一部分 532 与第二部分 534, 并且该通道 536 的直径小于第二部分 534 的直径, 从而在第二部分 534 中形成了环形透镜架。最后, 激发导管 526、528 包括形成在第二部分 534 的端部处的 O 形环座 538。

[0429] 每个发射导管 522、524 都包括具有大致直角三角形形状的横截面的第一部分 552, 该直角三角形具有圆角和凸圆的斜边。发射导管 522、524 还包括大致圆柱形形状的第二部分 554。圆形通道 556 连接第一部分 552 与第二部分 554, 并且该通道 556 的直径小于第二部分 554 的直径, 从而在第二部分 554 中形成了环形透镜架 560。发射导管 522、524 还包括形成在第二部分 554 的端部处的 O 形环座 558。最后, 环形光电二极管座 562 层叠在每个发光导管 522、524 的第一部分的端部 552 内。

[0430] 前外壳 502 和后外壳 520 优选由 6061 T6 铝机械加工而成,并且具有黑色阳极氧化精加工。或者,该前外壳和后外壳可以用能够经受仪器内的温度环境并且提供不间断的光导管的任何材料而单独地或者作为单一的集成单元来模制或者铸造。

[0431] 基板 580 包括前印刷电路板 (“PCB”)582 和后印刷电路板 (“PCB”)586。前 PCB582 和后 PCB586 以固定的、间隔开的关系由延伸通过圆柱形隔板元件 584 的机械紧固件 (例如,螺栓、螺钉)固定在一起。用于 PCB’s 582、584 的示例性电路的细节在下面描述。

[0432] 参考图 9b,第一激发光学元件安装在后外壳 520 的第一激发导管 526 中。第一激发光学元件包括第一光发射二极管 (“LED”)616,其设置在第一激发导管 526 的第一部分 532 的一端处并且安装到基板 580 的前 PCB582 上。可以是准直透镜的第一激发透镜 618 坐落在第一激发导管 526 的第二部分 534 中的透镜座 540 上。第一激发滤光片 622 定位在第一激发导管 526 的端部处并且与第一激发透镜 618 串联 (即,沿着第一激发透镜 618 的光轴)对齐。第一激发滤光片 622 和第一激发透镜 618 通过垫圈 620 而彼此分离,该垫圈优选由铝制成,同时黑色阳极氧化精加工。第一激发导管 526 与相关的光学元件一起,共同认为是第一激发通道。

[0433] 类似地,第二激发光学元件安装在后外壳 520 的第二激发导管 528 中。第二激发光学元件包括第二 LED 632,其设置在第二激发导管 528 的第一部分 532 的一端处并且安装到基板 580 的前 PCB582 上。可以是准直透镜的第二激发透镜 634 坐落在第二激发导管 528 的第二部分 534 中的透镜座 540 上。第二激发滤光片 638 定位在第二激发导管 528 的端部处并且与第二激发透镜 634 串联 (即,沿着第二激发透镜 634 的光轴)对齐。第二激发滤光片 638 和第二激发透镜 634 通过垫圈 636 而彼此分离,该垫圈优选由铝制成,同时黑色阳极氧化精加工。第二激发导管 528 与相关的光学元件一起,共同认为是第二激发通道。

[0434] 参考图 9c,第一发射光学元件安装在后外壳 520 的第一发射导管 522 中。第一发射光学元件包括安装在光电二极管支架 648 中的第一光电二极管 660,该光电二极管支架 648 设置在第一发射导管 522 的第一部分 552 中的光电二极管座 562 内,并且安装到基板 580 的前 PCB582 上。可以是准直透镜的第一发射透镜 650 坐落于第一发射导管 522 的第二部分 554 的透镜座 560 上。第一发射滤光片 654 定位在第一发射导管 522 的端部附近并且与第一发射透镜 650 串联 (即,沿着第一发射透镜的轴线)对齐。第一发射滤光片 654 和第一发射透镜 650 通过垫圈 652 而彼此分离,该垫圈优选由铝制成,同时黑色阳极氧化精加工。此外,第一发射滤光片 654 通过附加的垫圈 656 而与第一发射导管 522 的端部分离,该附加的垫圈也优选由铝制成,同时黑色阳极氧化精加工。第一发射导管 522 与相关的光学元件一起,共同认为是第一发射通道。

[0435] 类似地,第二发射光学元件安装在后外壳 520 的第二发射导管 524 中。第二发射光学元件包括安装在光电二极管支架 668 中的第二光电二极管 662,该光电二极管支架 668 设置在第二发射导管 524 的第一部分 552 中的光电二极管座 562 内,并且安装到基板 580 的前 PCB582 上。可以是准直透镜的第二发射透镜 670 坐落于第二发射导管 524 的第二部分 554 的透镜座 560 上。第二发射滤光片 674 定位在第二发射导管 524 的端部附近并且与第二发射透镜 670 串联 (即,沿着第二发射透镜的轴线)对齐。第二发射滤光片 674 和第二发射透镜 670 通过垫圈 672 而彼此分离,该垫圈优选由铝制成,同时黑色阳极氧化精加工。此外,第二发射滤光片 674 通过附加的垫圈 676 而与第二发射导管 524 的端部分离,该附加



的垫圈也优选由铝制成,同时黑色阳极氧化精加工。第二发射导管 524 与相关的光学元件一起,共同认为是第二发射通道。

[0436] 前外壳圆盘盖 600 设置在前外壳 502 与后外壳 520 之间(见图 6)。前外壳圆盘盖 600 包括在上外壳 502(见图 8b,8c)的透镜腔室 506 中略微伸出的上升的圆形背脊 602。前外壳圆盘盖 600 还包括四个环形光口 606,当安装该圆盘盖 600 的时候,每个环形光口都与形成在后外壳 520 中的光导管 522、524、526 和 528 的其中之一对齐。

[0437] 普通透镜 680 放置在前外壳 502 的透镜腔室 506 内。在一个实施例中,荧光计 500 仅仅包括单一的、未分割的普通透镜 680,该普通透镜构成在激发导管和发射导管外部的荧光计的唯一的光学元件。在本文中,“未分割的”是指该普通透镜专门由透光材料(例如,玻璃)制成,并且不包括用于重定向或者妨碍光的结构,例如嵌入在和/或应用于透镜的表面以将该透镜物理地和光学地划分为两个或者多个子部分的不透光结构。

[0438] O 形环 682 坐落在透镜腔室 506 的一端处,并且前外壳圆盘盖 600 的上升的圆形背脊 602 伸出到透镜腔室 506 中,紧压该 O 形环 682,以保证在前外壳 502 与前外壳圆盘盖 600 之间的不透光连接。O 形环 624 设置在第一激发导管 526 的一端处的 O 形环座 538 中,并且抵着前外壳圆盘盖 600 的后侧压缩,以提供不透光的连接。类似地,O 形环 640 设置在第二激发导管的 O 形环座 538 中,O 形环 658 设置在第一发射导管 522 的 O 形环座 558 中,而 O 形环 678 设置在第二发射导管 524 的 O 形环座 558 中。O 形环 624、640、658、678 防止光分别渗透到光导管 526、528、522、524 中。通过弥补加工零部件在具体公差内的尺寸变化,以及通过弥补由热因数引起的变形,O 形环防止光渗入。

[0439] 在工作中,通过光发射二极管 616 和 632 发射激发光信号。该信号优选具有与将要检测的染料相对应的规定波长。来自二极管 616 的光透射过第一激发导管 526,并且撞击在透镜 618 上,该透镜 618 将至少一部分该光聚焦到第一激发滤光片 622 上。第一激发滤光片 622 仅仅通过具有规定波长(或者规定范围的波长)的光,并且将不希望的波长从该透射的光移除。滤过光通过普通透镜 680 前进,该普通透镜 680 通过前外壳 502 的上部桶 504 将至少部分该光散焦,其中激发光撞击在仪器 100 中的容器 10 的腔室中(例如,腔室 C28)。假设在上述腔室中存在第一分析物或者分析物组,那么与样品混合并且适于检测第一分析物(分析物组)的存在的第一粘接剂或者粘接剂组的染料将发荧光。一部分荧光发射进入上部桶 504,并且然后穿过普通透镜 680,该普通透镜 680 将荧光发射的至少一部分引导至第一发射导管 522 中。进入第一发射导管 522 的光通过第一发射滤光片 654,第一发射滤光片 654 该将过滤不希望波长的发射光。滤过的发射光然后穿过透镜 650 并且最终到光电二极管 660 上,该光电二极管将以规定的波长检测光的存在。

[0440] 类似地,由二极管 632 发射的激发光信号透射过第二激发导管 528 并且撞击在透镜 634 上,该透镜 634 将至少一部分该光聚焦到第二激发滤光片 638 上。第二激发滤光片 638 仅仅通过具有规定波长(或者规定范围的波长)的光,并且将不希望的波长从该透射的光移除。滤过光通过普通透镜 680 前进,该普通透镜 680 通过前外壳 502 的上部桶 504 将至少部分该光聚焦,其中激发光撞击在仪器 100 中的容器 10 的腔室中(例如,腔室 C28)。假设在上述腔室中存在第二分析物或者分析物组,那么与样品混合并且适于检测第二分析物(分析物组)的存在第二粘接剂或者粘接剂组的染料将发荧光。一部分荧光发射进入上部桶 504,并且然后穿过普通透镜 680,该普通透镜 680 将荧光发射的至少一部分引导至

第二发射导管 524 中。进入第二发射导管 524 的光通过第二发射滤光片 674, 该第二发射滤光片将过滤不希望波长的发射光。滤过的发射光然后穿过透镜 670 并且最终到光电二极管 662 上, 该光电二极管将以规定的波长检测光的存在。

[0441] 由光电二极管检测的光发射利用已知的算法转换成这样的信号, 该信号能够提供关于样品中的一种分析物或者多种分析物的存在或者数量的定性或者定量信息。定量算法的实例可以在上面的“使用”部分识别。

[0442] 在示出的实施例中, 在后外壳 520 中, 激发导管 526、528 定位成彼此相对, 并且激发导管 522、524 定位成彼此相对, 以使得通过发射滤光片的激发光的背景最小。然而, 激发导管 526、528 和发射导管 522、524 可以定位成彼此靠近。

[0443] 荧光计 500 包括两个激发通道和两个发射通道, 其允许该荧光计区别地检测以不同的波长激发的两种染料或者报告部分。来自这些不同染料的光发射在不存在目标 (例如, 表示存在分析物、控制或者扩增产物的任何一种的分析物、控制或者扩增产物) 时通常被抑制。该染料可以包括, 例如, N,N,N',N'-四甲基-6-羧基罗丹明 (“TAMRA”) 和 6-羧基荧光素 (“FAM”) 或者 6-羧基-X-罗丹明 (“ROX”) 和 2',7'-二甲氧基-4',5'-二氯-6-羧基荧光素 (“JOE”)。DABCYL 是有用的抑制剂部分, 用于在不存在目标时抑制来自任何这些染料的光发射。因此, 该仪器能够区分两种不同分析物或者分析物组, 或者能够区分分析物或分析物组与内部控制。然而, 认为体现本发明各方面的荧光计包括大约两个激发通道或者发射通道, 同时激发通道的数目和发射通道的数目是相同的。

[0444] 选用为激发通道和发射通道的具体光学部件依赖于将要检测的染料荧光的波长。对于染料 FAM, 例如, 对激发通道适合的 LED 可以从加利福尼亚的贝瑞阿市的 Kingbright 公司作为零件 No. L7113PBCH 买到, 并且对该染料适合的激发滤波片可以从纽约的罗彻斯特市的 Semrock 买到, 作为零件 No. FF01-485/20-9.0-D。对于该染料, 对发射通道适合的光电检测器可以从加利福尼亚州的 Hawthorne 市的 OSI Optoelectronics 公司买到, 作为模型 No. PIN-44DI, 并且适合的发射滤波片可以从 Semrock 买到, 作为零件 No. FF01-531/20-9.0-D。对于染料 TAMRA 来说, 例如, 对激发通道适合的 LED 可以从加利福尼亚的 Torrance 市的 Nichia America 公司买到, 作为模型 No. NSPG500S, 并且适合的激发滤波片可以从 Semrock 买到, 作为零件 No. FF01-543/22-9.0-D。对于该染料, 对发射通道适合的光电检测器可以从 OSI Optoelectronics 公司买到, 作为模型 No. PIN-44DI, 并且适合的发射滤波片可以从 Semrock 买到, 作为零件 No. FF01-587/11-9.0-D。

[0445] 因此, 体现本发明各方面的荧光计能够激发并且检测多种不同的信号 (例如不同波长), 而不相对于样品运动或者不同的激发通道和发射通道不相对于彼此运动。此外, 荧光计相对于致动板和仪器中携带的腔室的检测腔室的布置使得该荧光计能够将激发信号导向至检测腔室, 并且检测从该检测腔室的发射, 而不使用光纤。此外, 由荧光计限定的光学通道 (激发通道和发射通道) 在其整个范围内都是平行的, 因而激发光可以朝着样品发送, 并且可以检测到来自样品的发射, 而无需使用基本重定向所有撞击在该反射元件上的光的反射元件 (例如, 镜子) 或者诸如二色分光镜的光特性分离元件, 该光特性分离元件重定向具有第一光特性 (例如, 波长) 的一部分光信号并且发送具有第二光特性的另一部分光信号。

[0446] 图 21-26 示出了合适的电路的一个实施例。该电路设置为用针对经由串行接口远

程通信的宏命令所选的工作模式、做出的测量以及报告的结果来局部控制荧光计 500。

[0447] 图 21 表示包括互联装置和若干供电电路的电路。图 22 表示包括控制、处理和通讯装置的电路,包括编程和调试处理器装置的电路,和提供稳定的基准电压的电路。图 23 表示包括电压测量电路和提供 LED 强度和调制的处理器控制的装置的电路。图 24 表示包括激发装置 (LED)、RF 罩和用于敏感的前置放大器电路的补充电源滤波器 (在下面的图中描述)。图 25A 和图 25B 代表两种类似的前端放大器电路的实施例 (在下文解释其区别),所述前端放大器电路将来自腔室内容物的调制光学信号转化成为调制电压。图 26 表示将调制和放大的信号转化成为与调制光学信号的振幅成正比的类似电压的解调电路。

[0448] 该实施例包含了调制 / 解调方案,其使得该电路能够将波长落在滤光片的带通范围内的变化的背景环境光的效应除去,该滤光片物理放置在光电二极管 D1 (660) (图 25A) 和光电二极管 D2 (662) (图 25B) 与被查询的腔室之间。微处理器 U4 (图 22) 产生时钟 (在本实施例中设定为 275Hz),该时钟用于交替地调制 LED1 (616) 和 LED2 (632) 同时控制模拟开关 U7 (图 26) 的极性。通过以相同的频率和与 LED (LED1 (616) 或 LED2 (632)) 的调制同相地交替模拟开关 U7 的极性,创建配合的发射器 / 接收器对。只有以相同频率并且与时钟同相地到达的这些光信号才会以完全增益放大,而所有背景光和以不同的频率调制的其他光信号被抑制。

[0449] 在图 21 中, J1 将主要的互连装置提供到电路。器件 D1 和 D6 通过吸收经由与外部电路的该连接而施加到该电路的瞬变电压来保护该电路。集成电路 U1 和相关的元件 (C1、C3-C5 以及 R4-R7) 形成了提供用于该电路的正模拟电源的可调节的电压调节器。集成电路 U16 和相关元件 (C2、C51-C52 以及 R58-R59) 形成了提供用于该电路的负模拟电源的可调节的电压调节器。独立的 +5V 电源 (U2 和相关部件 C7 和 C10-C11) 形成了数字电源。最后,设置若干分阻器对 (R4/R5, R8/R9, R10/R11, 以及 R56/R57), 以将每个电源的电压电平转换成在 A/D 转换器的转换范围内的电压,该转换器设置在微处理器 (U4) 中。

[0450] 在图 22 中,微处理器 U4 对该电路提供主要的控制和处理装置。多个电容器 (C15-C19) 对所述器件提供电源旁路。该电路的上电复位通过结合在微处理器中的电路来实现,然而,该微处理器可以通过使用按钮开关 SW1 (与上拉电阻 R15 相结合) 而手动复位。二极管 D3 设置成保护电路以免遭与复位开关的不接地接触相关的潜在的静电放电。晶体 Y1 和相关元件 (C20 和 C21) 对该电路提供稳定的时基和时钟。微处理器 (U4) 与外部电路之间的通信通过使用集成电路 U5 和相关元件 (C23-C25) 来实现,将微处理器内外的 TTL 电平串行信号转换成遵照 RS-232 标准的信号。该电路的编程和调试通过使用编程接口 (元件 J2, C22 和 D4-D5) 来实现。可视指示器设置为指示“上电” (元件 LED1 和 R13) 和“状态” (利用微处理器 U4 提供的打开 / 关闭控制的元件 LED2 和 R14)。最后,设置精密电压基准电路 (元件 U3, C9, 以及 C12-C13), 以建立用于 A/D 转换器 (并入在微处理器 U4 中) 的稳定基准,以及对外部 A/D 转换器 U11 和 D/A 转换器 U12 的稳定基准。

[0451] 在图 23 中,集成电路 U11 和 U12 在该器件的模拟电路与微处理器 U4 提供一接口。这两个器件都是通过经由其串行外围接口 (SPI) 与微处理器 U4 通信来控制的。A/D 转换器 U11 将来自解调滤波器 (图 26) 的微分模拟信号转换成具有 24 位分辨率 (带符号的,具有每位大约  $0.5 \mu A$  的分辨率) 的数字结果。D/A 转换器 U12 接收来自微处理器的数字设定,并且关于其输出设定对应的模拟电压,该模拟电压是随后用于调节 LED 电流的电压。DAC 输

出电压用低通滤波器（元件 C45 和 R37-R38）连接到降低该输出控制电压的分阻器，导致该电路能够以  $20 \mu\text{A}/\text{位}$  的分辨率控制在 0 到 80mA 的范围内的电流。下面是两个相同的电路，一个用于 FAM LED 驱动，另一个用于 TAM LED 驱动。

[0452] 在图 23 和图 24 中，电路设置成直接调节和调制通过激励 LED (LED1 (616) 和 LED2 (632)) 的电流。该激励 LED 的能量源于 +12V 的电源。LED 电流首先流经减小电源的电势的电阻 R3 及电容 C3，将开关电流载荷的滤波提供到已调制的 LED。电流然后流经 LED (LED1 (616) 或 LED2 (632))，并且之后流经 FET 晶体管 (Q3 或 Q4) 的漏极通道。最后，该 LED 电流通过反馈电阻 (R53 或 R54)，该反馈电阻产生与通过该 LED 的电流成比例的电压。

[0453] 参考图 23，通过使用由运算放大器 (U13 或 U14)、FET 晶体管 (Q3 或 Q4)、反馈电阻 (R53 或 R54) 组成的传统反馈电路来完成经过 LED 的电流的控制。当在运算放大器的两个输出端的电势相等时，完成控制。如果在运算放大器的反相输出端的电压下降到同相输出端的电压以下，那么在该运算放大器的输出端的电压增加。输出电压的这种增加入射在 FET 晶体管的栅极上，这于是开始引导更多的电流。经过反馈电阻的电流的增加导致了该电阻两端的电压增加以及运算放大器的反相输入的电压的相应增加，完成了反馈循环。

[0454] 此外，为了控制 LED 的开关（调制或者上电 / 断电），设置迫使运算放大器饱和或者不饱和的电路 (Q1 或 Q2 以及相关的元件)，从而分别控制 FET 晶体管的 (Q3 或 Q4) 的打开和断开。为了“抑制”LED 电流，在 FET 晶体管 (Q1 或 Q2) 的栅极处的电势比该 FET 晶体管的源端处的电压低若干伏特。这相应地使得电流能够流经该 FET 并且进入到在运算放大器的反相输入端处形成的电路节点，从而使得在该节点处的电压上升到大约 2.5V。该运算放大器的输出电压随后下降到 0 伏特，并且 FET 晶体管 (Q3 或 Q4) 与各自的 LED 一起断开。为了“保证”LED 电流，在 FET 晶体管 (Q1 或 Q2) 的栅极处的电势保持为等于或者略低于该晶体管的源极处的电压的电压。这保持了该晶体管“断开”，同时没有电流流经该 FET 而进入到在运算放大器的反相输入端处的电路节点。此时，运算放大器的反相输入端处的电压等于反馈电阻 (R53 或 R54) 两端的电压，并且，该电压此时追踪由 DAC 电路施加到该运算放大器的同向输入端的电压。LED 电流控制为与上述施加的电压成比例。

[0455] 在图 23 中，通过使用电路探测 LED 两端的电压和流经该 LED 的电流来监测 LED 状态。电阻 R51 和 R52 在微处理器 U4 的 A/D 转换器（见，图 22）与各自的反馈电阻 (R53 和 R54) 之间提供低阻抗路径；由 A/D 电路测量的这些电阻两端的电压与 LED 电流成比例。此外，LED 电压可以通过使用由运算放大器 U15 和相关元件组成的电压缓冲电路来确定。分阻器电路 (R47/R49 或 R48/R50) 依照缓冲放大器使得电压下降到在 A/D 转换器的转换范围之内的电平。通过将从该缓冲放大器减小的电压加上在各自的反馈电阻两端所测量的电压（等于降压电阻 R3 两端的电压），然后从 +12V 电源的测量值中减去上述相加的结果（对于每个测量有具体的权重），计算出 LED 电压。

[0456] 在图 23 中，示出了改善瞬态刺激（内部产生和外部产生的）的电路排斥的附加特征。设置 RF 屏蔽 E1，以保护图 25A 和图 25B 示出的电路免受电磁的或者无线频率的干扰。设置两个保护电路 (E8 和 E9)，以防止在载流导体之间的电流泄漏到 LED (LED1 (616) 和 LED2 (632)) 和图 25A 和图 25B 示出的敏感电路。这些保护电路是由露出的地面轨迹构成，该露出的地面轨迹在电路板的外侧层上、临近并且环绕露出的衬垫和连接于 LED 的轨迹。最后，利用四个低通滤波器 (R1/C1, R2/C2, R26/C20 和 R27/C21) 以提供关于用于前置放大

器（图 24A 和 25B 的 U1 和 U2）的电源的电源噪声的附加衰减。

[0457] 现在参考图 25A 和图 25B，光电二极管（D1（660）或 D2（662））将入射光（背景照明和来自被查询的腔室所含物质的调制荧光信号）转换为供给到连接于运算放大器（U1 或 U2）的反相输入的电路节点的电流。元件 D3 和 R4-R6（图 25A；以及图 25B 中的 D4 和 R7-R9）在该光电二极管的节点上产生了偏压；较高的偏压增加了通过二极管的暗电流，同时减小了光电二极管噪声。接下来，设置补偿电路（U3A 和 U4A 和相关元件），其产生与由环境光引起的来自光电二极管的电流相等的偏置电流。当环境光可以从光电二极管产生比由调制荧光信号引起的电流的幅值大多个数量级的电流时，这种补偿是尤其重要的。在没有校正的情况下，环境光的电平上的任何变化都可以导致测量的偏置。此外，在没有补偿的情况下，光电二极管的与环境光有关的电流很可能使得前置放大器电路的输出饱和。最后，设置跨阻放大器电路（U1 或 U2 以及相关元件），其产生足以获得 / 汇集任何来自光电二极管的附加电流的电压。来自该放大器（U1 或 U2）的电压与来自光电二极管的电流成比例，该来自光电二极管的电流是由于来自被查询的腔室所含物质的调制光信号引起的。此外，有很少量的信号与环境背景光（其由随后的解调电路滤除）的变化有关。

[0458] 由于跨阻放大器的高增益和被测量的小信号，前述段落中所述的电路会受到由于温度和湿度引起的偏移的严重影响。为了使得上述作用最小，在制备电路板 582、586 时考虑了大量的设计和处理方法。首先，所有的电路路径和元件都定位成距离其他的电路尽可能远。第二，已经将印刷电路阻焊剂从底部元件 R12-R15 和 C16-C17 清除。这在电路板与各元件之间提供了更大的间隙，使得在样品处理过程期间清洗剂和漂洗剂能够通过。第三，R12-R15 选择使用圆柱形电阻（MELF 型）（再一次使得各元件与电路板之间的间隙最大化）。最后，为了使得在组装后残留在电路板上的污点和剩余焊剂的量最小，电路板首先用对在焊接过程中使用的焊料 / 焊剂适合的皂化剂清洗，然后用去离子水漂洗。光电二极管 D1（660）和 D2（662）优选使用“免洗”焊芯焊接到电路板上（在完成上述组装过程之后）。在该最后的焊接过程之后残留在电路板上的剩余焊剂提供了保护屏障，因此优选不将其移除。

[0459] 再次参考图 25A 和图 25B，放大器 U3B 和 U4B（以及相关元件）提供了额外的信号放大。此外，反馈元件 R22 和 C18 形成了在放大器电路中的简单的低通滤波器（衰减 34KHz 以上的信号）。考虑补偿反馈电路（在图 25A 和 25B 中表示为“伺服反馈”），运算放大器 U3A 和 U3B（以及相关元件）构造成具有大约 5Hz 的截止频率的集成放大器。这些放大器的输出电压在电路中产生了 DC 偏流和其他自然 DC 偏置，该 DC 偏流将来自光电二极管（D1（660）或 D2（662））的由于背景环境光引起的那部分电流求反。这产生了（在 U3B 或 U4B 处的）输出信号具有 0DC 电压元件的输出信号，即，信号集中在 0V 左右。

[0460] 在图 25A 中，当使用 TAM 电路（图 25B）时，元件 R28 和 C22（与来自微处理器的数字控制信号“伺服使能”相结合）用于禁止补偿放大器（仅仅 U3A）集成。这是因为 LED2 的（632）（TAM）的输出频谱与光电二极管 D1（660）前面的滤光片的带通重叠。如果没有上述禁止特征，FAM 检测器 / 放大器电路（图 25A）将集成用于 TAM 电路（图 25B）的激励信号，导致了当将电路切换回测量 FAM 响应时的过渡（circuit settling）时间更长。在 FAM 补偿电路（U3A 和相关元件）中禁止集成的功能是通过设定从微处理器 U4 输出到源地（active ground）的“伺服使能”来实现的。在其他时刻，来自微处理器的数字信号是三态的，并且元

件 R28 和 C22 不影响电路的工作。

[0461] 参考图 26, 整个电路采用以与各自的 LED 相同的频率调制的输入 AC 信号, 并且将该信号转换为振幅为峰至峰 AC 电压的振幅的六倍的 DC 电压 (参考接地线路)。这两个信号“PREAMP-A”和“PREAMP-B”(从图 25A 和图 25B 中各自的电路的输出) 连接到固态的、单电极的、双向活动模拟开关 (U6) 的两个触点。“FE-SEL”是判定信号“PREAMP-A”或“PREAMP-B”是否将通过开关 U6 而连接到后面的模拟开关 U7 的逻辑信号。模拟开关 U7 作用为一种缓冲器 / 转换器, 交替地将其两个输入 (所选的前置放大器输出和接地线路) 切换到解调滤波器 (运算放大器 U8, U9 和相关元件) 的正极输入和负极输入中的任何一个。在上述实施过程中, 解调开关 (U7) 与 LEC 同相切换, 使得当 LED 通电的时候, 更多的来自前置放大器的正信号被切换成解调滤波器 (通过电阻 R20) 的正输入, 并且更多的负信号被切换成解调滤波器 (通过电阻 R21) 的负输入。当 LED 被切断的时候, 解调滤波器的连接反转。通过这种方式, 从解调器和滤波器电路获得了最大的正增益。

[0462] 继续参考图 26, 模拟开关 U7 的输出连接到具有大约 9Hz 的截止频率的低通滤波器 (由元件 R20、R21 和 C30 组成)。该滤波器的电容器 C30 对 DC 电压充电, 由于前置放大器信号通过模拟开关 U7 的切换, 该 DC 电压的振幅大约是从前置放大器输出的解调信号的峰至峰振幅的二分之一。后面的有源滤波器 (运算放大器 U8A/B 和 U9A/B 以及相关元件) 包括多极的、具有大约 12 的增益的低通滤波器。在该滤波器的第一部分中, 运算放大器 U8A/B (和相关元件) 构成了具有 4 的 DC 增益的差分放大器。该滤波器的输出通过具有大约 3Hz 的截止频率的低通滤波器 (元件 R24、R25 和 C35)。该滤波器的第二有效极包括形成了具有 3 的 DC 增益的差分放大器的运算放大器 U9A/B (和相关元件)。元件 R32 和 C36 形成了用于该滤波器的正极侧的前馈补偿路径, 而元件 R32 和 C37 形成了用于该滤波器的负极侧的前馈补偿路径。该滤波器用于衰减来自前置放大器的落在 LED 的工作频率 (本实施例中是 275Hz) 周围 10Hz 范围之外的任何和所有信号。

[0463] 最后, 在图 26 中, 解调滤波器的输出馈入到具有均匀增益的差分放大电路 (U10) 中。其作用在于将来自差分滤波器的两个信号之间的差分电压转换成参考接地线路的正电压。两个输出信号“FLUORO+”和“FLUORO-”连接到上述的 A/D 转换器。

[0464] 在某些情况下, 需要或者希望将物质移出容器的检测腔室。在这些情况下, 需要将腔室压缩元件与检测器相合并, 该检测器例如前述的荧光计 500。图 10A 和图 10B 中示出了与检测器相合并的该压缩元件的一个实施例。压缩机构, 或者检测器致动器用附图标记 1150 表示, 并且包括连接于致动板 124 并且从该致动板 124 伸出的支架 1152。压缩管 1154 位于检测器 500 的透镜的前面, 并且穿过致动板中的开口而延伸。该压缩管 1154 可以具有安装在其相对于检测器 500 的远端处的透明窗口 1164。致动杆 1156 在与压缩管 1154 相对的方向上横向延伸。致动机构, 例如, 由通过气控管线 1160 连接于压力源的杆 1162 所表示的气动活塞承载在支架 1152 上并且与致动杆 1156 接合, 以移动压缩管 1154。导向杆 1158 穿过在致动杆 1156 的底端中的开口从致动板 124 延伸。

[0465] 抵着致动杆 1156 延伸致动机构 1162 使得压缩管 1154 运动到延伸位置 (图 10b 中的左侧所示), 以抵着门组件 200 来压缩腔室 C。在通过致动机构 1162 的管的运动期间, 穿过致动杆 1156 而延伸的导向杆 1158 有助于将压缩管 1154 保持在直线方向, 并且有助于防止压缩管 1154 的偏移。如果不考虑压缩管 1154 的偏移, 可以忽略导向杆 1158。

[0466] 图 11 中示出了用于使压缩元件与检测器相合并的替换机构。在图 11 中,检测器 500 安装在具有基座 1174 的转移安装平台上或者具有基座 1174 的滑车 1172 上,该基座 1174 具有分别通过纵向狭槽 1184 和 1182 延伸的导向销 1176 和 1178。活塞(例如,气动活塞)1180 引起滑车 1172 和检测器 500 的往复运动,并且因此提供了一种用于移动整个检测器以与容器腔室相接合或者脱离接合的装置。

[0467] 图 18 示出了与信号检测器 500 集成的压缩式防震垫 1180 的替换实施例的横截面。该压缩式防震垫 1180 包括设置在穿过致动板 1080 而形成的开口 1083 内的致动器杯(actuator cup)1182。透明的窗口或检测透镜 1184 在致动器杯 1182 的前面位于形成在弹性护罩 1081 的开口内。大致圆形的通孔 1186 通过致动器杯 1182 而形成在相对于该致动器杯 1182 的对称轴的偏心位置处,从而致动器杯 1182 的上部 1188 形成为比该致动器杯 1182 的下部 1190 更厚。偏心定位的原因在于在检测处理期间检测腔室中可以存在额外的空气,以帮助确保该腔室与设置在该腔室附近的加热元件之间的热接触,还帮助液体从液体体积小的小的腔室转移。由于额外的空气将使得液体朝着“致动器区域”的底部向下流动(气体上升到顶部),所以将荧光计 500 的偏心检测透镜和焦点构造成读取在具有更多液体(因此具有更多荧光)的检测区域的下部中的荧光。在替换的实施方式中,例如,如果检测腔室充满了液体,那么孔 1186 穿过通过致动器杯 1182 的中心而形成。

[0468] 致动器杯 1182 进一步包括从该致动器杯 1182 上径向相对的位置延伸的第一径向凸缘 1192 和第二径向凸缘 1194。径向凸缘 1192 位于从开口 1083 延伸的径向开口 1196 中,径向凸缘 1194 位于从该开口 1083 延伸的径向开口 1198 中。圆形盲孔 1200 从径向开口 1196 延伸,而圆形盲孔 1202 从径向开口 1198 延伸。该盲孔 1200 和 1202 保持线圈压缩弹簧(未示出),该线圈压缩弹簧紧压径向凸缘 1192 和 1194 以将致动器杯 1182 偏移到示出的收缩位置。

[0469] 检测器 500 在穿过歧管 1082 而形成的开口 1085 的上方安装到该歧管 1082 上。第一和第二圆柱突起 1204 和 1206 在开口 1085 的相对两侧上从歧管 1082 延伸。O 形环 1208 位于该圆柱突起 1204 上,而 O 形环 1210 位于圆柱突起 1206 上。圆柱突起 1204 延伸到形成在径向凸缘 1192 中的杯状盲孔中,而圆柱突起 1206 延伸到形成在径向凸缘 1194 中的杯状盲孔中。空气压缩导管 1212 延伸到圆柱突起 1204 中并且在该突起 1204 的顶部处离开。类似地,空气压缩导管 1214 延伸到圆柱突起 1206 中并且从该突起的顶部离开。通过在导管 1212 和 1214 处施加压力,致动器杯 1182 从图 18 所示的收缩位置移动到延伸位置(到图中所示的左侧),从而将径向突起 1192 和 1194 分别向上推动到径向开口 1196 和 1198 中,并且将致动器 1182 移动到左侧。圆形盲孔 1200 和 1202 的深度可以容纳压缩弹簧(未示出)的长度,所以使得径向凸缘 1192 和 1194 能够完全移动到径向开口 1196 和 1198 的端部。

## 实施例

[0470] 下面提供了说明容各器以及在其中设置的系统的一些使用的实例。本领域技术人员应该了解到这些实例并不是旨在将本发明限制到其中描述的具体使用。此外,本领域技术人员可以容易地将该容器以及其中设置的系统应用于执行其他类型的反应、处理或者检验。

[0471] 下面的实例提供了大量的实验,使用液体或者干燥的扩增反应和酶试剂来进行这些实验,以将手动的实时转录介导扩增(TMA)反应的灵敏度与自动的实时TMA的灵敏度相比较。TMA反应是两种依赖于逆转录酶的基于酶、转录的扩增反应,以提供用于在用抗转录的引物或者启动子引物制造互补DNA延伸产物之后消化RNA模板的核糖核酸酶H活性。在McDonough等人的美国专利No. 5,766,849中、Kacian等人的美国专利No. 5,824,518中、Becker等人的美国专利No. 7,374,885中、公开了TMA反应的实例。该实验的目标是沙眼衣原体23S核糖体RNA,下文中称为“目标核酸”。

[0472] 在每个实验中,“摆动”捕捉探针用于非特异性地结合检验样品中的目标核酸。该摆动捕捉探针由3'区组成,该3'区具有连接到具有30脱氧腺嘌呤残基的5'尾(poly(dA)<sub>30</sub>)的18'2'-甲氧基鸟嘌呤和2'-甲氧基鸟嘌呤残基(poly(K)<sub>18</sub>)的随机排列。包括摆动捕捉探针和结合的目标核酸的复合物被固定在具有由在其上衍生的14脱氧胸苷激酶残基(poly(dT)<sub>14</sub>)组成寡核苷酸的磁响应颗粒上,并且然后受到清洗过程作用,以将干扰物质从该检验样品移除。

[0473] 在清洗过程之后,目标核酸置于TMA试剂和条件下,并且得到的扩增产物利用荧光标记的、分子信标探针实时检测。参见Kacian等人的美国专利No. 5,824,518,以及参见Tyagi等人的美国专利No. 5,925,517。用于扩增的引物包括具有3'目标结合顺序的引物和5' T7启动子测序仪和同义引物的抗原启动子引物。分子信标探针由2'-O-甲基核糖核酸组成并且具有用于结合到目标核酸序列的内部序列。使用荧光素氨基磷酸酯(BioGenex,圣拉蒙,加州,目录No. BTX-3008)和3'-DABCYL CPG(Prime Synthesis公司,阿斯顿,宾夕法尼亚州,目录No. CPG 100 2N12DABXS)将分子信标探针合成为包括相互作用的FAM和DABCYL报告和抑制剂部分。使用标准亚磷酰胺化学剂、使用Expedite™ 8909 DNA Synthesizer(PerSeptive Biosystems Framingham, MA)的本领域已知的各种方法来合成该实验的探针和引物。例如,参见Carruthers等人的154 Methods in Enzymology, 287(1987)。

#### [0474] 实施例1:手动扩增反应

[0475] 对于该实验,手动TMA反应建立在12×75mm的聚丙烯反应管(Gen-Probe公司,圣地亚哥,加州,目录No. 2440)中,并且每个反应管都具有125μL的目标捕捉试剂,该目标捕捉试剂含有由poly(dT)<sub>14</sub>衍生的160μg/mL的1微米磁性颗粒Sera-Mag™ MG-CM Carboxylate Modified(Seradyn公司;印第安纳波利斯,印第安纳州;目录No. 24152105-050450),并且悬浮在含有调整为PH7.5的250mM HEPES,310mM LiOH,1.88M LiCl,100mM EDTA以及摆动捕捉探针的10pmol/反应的溶液中。每个反应管都随后提供有500FL的含有比率为1比1的样品转录介质(150mM HEPES,294mM 十二烷基硫酸锂(LLS)和100mM 硫酸铵,调节为PH 7.5)和水的混合物。该混合物或者含有10<sup>5</sup>份的目标核酸(检验样品)或者没有目标核酸(负控制样品)。反应管用密封卡覆盖,并且其内容物通过搅拌15秒而混合,然后在25℃在水浴中孵化5分钟,以促进将摆动捕捉探针结合到目标核酸。(当制备目标捕捉试剂的时候,所述摆动捕捉探针结合到衍生的poly(dT)<sub>14</sub>)。

[0476] 为了净化结合的目标核酸,DTS® 400目标捕捉系统(Gen-Probe;目录No. 5210)用于隔离并清洗磁性颗粒。该DTS 400目标捕捉系统具有用于定位反应管并且对其施加磁场的检验管架(test tube bay)。在存在磁场的时候反应管放置在检验管架大约3分钟,以



隔离反应管中的磁性颗粒,其后上清液被吸出。每个反应管都随后提供有 1mL 的清洗缓冲液 (10mM HEPES, 6.5mM NaOH, 1mM EDTA, 0.3% (v/v) 乙醇, 0.02% (w/v) 对羟基苯甲酸甲酯, 0.01% (w/v) 对羟基苯甲酸丙酯, 150mM NaCl, 以及 0.1% (w/v) 十二烷基硫酸钠, 调节为 pH7.5), 用密封卡封盖并且搅拌 15 秒, 以再次将磁性颗粒悬浮。反应管返回到测试管架并且使其在清洗缓冲液被抽出之前在室温存放 3 分钟。重复该清洗步骤一次。

[0477] 在纯化目标核酸之后, 含有 11.9pmol/ 反应的 T7 启动子引物、9.35pmol/ 反应的非 T7 引物以及 10pmol/ 反应的分子信标探针的 75FL 的扩增 / 检测试剂 (44.1mM HEPES, 2.82% (w/v) 海藻糖, 33mMKCl, 0.01% (v/v) TRITON® X-100 洗涤剂, 30.6mM MgCl<sub>2</sub>, 0.3% (v/v) 乙醇, 0.1% 对羟基苯甲酸甲酯, 0.02% (w/v) 对羟基苯甲酸丙酯, 0.47mM 的每个 dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 1.76mM 的每个 rCTP 和 UTP, 9.41mMrATP 和 11.76mM rGTP, 在 23°C 时调节 pH 为 7.7) 添加到每个反应管中。该反应管用密封卡覆盖并且通过搅拌 15 秒而混合。在混合之后, 反应管所含内容物移至白色的, 96 井微板的分离反应井 (Thermo Electron 公司, 麻省沃尔瑟姆; 产品 No. 9502887), 每个反应井都含有 75 μ L 的油试剂 (硅油 (United Chemical Technologies 公司, 布里斯托, 宾夕法尼亚州; 目录 No. PS038)。该微板用热密封薄膜 (Sigma-Aldrich 公司, 圣路易斯市, 密苏里州, 目录 No. Z369675) 覆盖, 并且在 60°C 时在 Solo HT 微板孵化器中 (Thermo Electron; 目录 No. 5161580) 孵化 5 分钟, 随后在 42°C 时在 Solo 微板孵化器中 (Thermo Electron; 目录 No. WI036) 孵化 5 分钟。当在第二个孵化器中的时候, 从微量滴定板移除密封卡, 并且 25 μ L 的酶试剂 (58mM HEPES, 50mM N-乙酰基-L-半胱氨酸, 1.0mM EDTA, 10% (v/v) TRITON® X-100 洗涤剂, 3% (w/v) 海藻糖, 120mM KCl, 20% (w/v) 甘油, 120RTU/μ L, 莫洛尼鼠白血病毒反转录 (“MMLV-RT”), 以及 80U/μ L T7 RNA 聚合酶, 调节为 pH 7.0) 被添加到每个反应井中。(MMLV-RT 的一个反转录单元 (“RTU”) 的活性被定义为在 37°C 时利用 (poly(rA)-p(dT)<sub>12-18</sub>) 作为基质将 1nmol dTMP 并入到 DE81 结合过滤器的产物中 20 分钟); 并且对于 T7 RNA 聚合酶, 一单元 (“U”) 的活性被定义为在 37°C 时将 5.0fmol RNA 转录 20 分钟的产物)。紧接着添加酶试剂之后, 反应井所含的物质通过用标准 200 μ L 吸管端搅拌, 该吸管端通过 8 通道多吸移管管理器接合并用于将酶试剂移液到微量滴定板上。该微量滴定板然后用干净的密封卡重新密封。

[0478] 为了检测在反应井中是否存在扩增产物, 将密封板放置在预热到 42°C 的 Fluoroskan Ascent® 100 微板荧光计 (Thermo Electron; 产品编号 5210480) 中, 并且在 50 分钟的周期内每隔 30 秒记录一次荧光计读数。检测依赖于当分子信标探针杂交到扩增产物时的构象变化, 从而导致发射可检测的荧光信号。只要分子信标探针保持发夹结构, 即, 分子信标不杂交到目标核酸的扩增产物, 那么从荧光报告部分发射的荧光通常被 DABCYL 抑制剂部分抑制。但是当更多分子信标探针杂交到反应井中的扩增子时, 可检测的应光信号增加。因此, 随着时间增加的荧光发射提供了目标核酸的目标区域的活性扩增的指示。该实验的结果如图 27 所示, 其中对于每个反应井来说来自荧光计的原始数据绘制成荧光单元 (y 轴) 相对时间 (以分钟表示) (x 轴) 的图。含有目标核酸的样品在本底进入反应大约 15 分钟时产生从该本底出现的强荧光信号, 同时控制样品在本底之上产生的不重要的信号。

[0479] 实例 2: 在使用液体试剂的多腔室、柔性容器中的自动扩增反应

[0480] 在该实验中, 该实例的部分 1 的 TMA 反应利用图 1A 和图 3 中示出的容器 10 和仪

器 100 来执行。图 1B 中示出的容器 10 以下面的方式预先装载有试剂：(1) 125  $\mu$ L 的目标捕捉试剂被添加到容器 C18 中；(2) 3mL 的清洗缓冲液被添加到腔室 C34 中；(3) 25  $\mu$ L 的油试剂，随后 85  $\mu$ L 的扩增 / 检测试剂被添加到腔室 C20 中；(4) 35  $\mu$ L 的油试剂，随后 25  $\mu$ L 的酶试剂被添加到腔室 C32 中。在试剂装载之后，容器 10 除腔室 C16 之外的所有腔室都由热密封封闭。如上面实例 1 所述，500  $\mu$ L 具有  $10^5$  份的目标核酸的检验样品然后被移液到腔室 C16 中，该腔室 C16 是随后用热密封封闭的样品腔室。

[0481] 对于初始准备来说，密封的容器 10 安装在外壳 104 的前部 120 并且门组件 200 被关闭，将容器 10 的腔室夹在压力机械夹具 180 与门组件 200 的热区 206、262、264、266 和 268 之间。该热区设定为在 30°C 加热相邻腔室。材料在容器 10 的各腔室之间的运动通过由下文描述的压力机构群 180 构成的压缩式防震垫来控制。在开始检验之前，所有压缩式防震垫 P72、P70、P62、P51-1、P56、P58、P60、P64、P66、P68 都被激活，以分别夹紧和保护与入口（或颈部）72、70、62、51、56、58、60、64、66 和 68 相关的相应密封免于过早打开和泄漏。清洗缓冲液和气泡从其为清洗缓冲液腔室的腔室 C34 的竖直和水平部分 42、44 除去，并且其为废物腔室的腔室 C36 的竖直进口 48 通过与下面所示顺序的压缩式防震垫接合而同时关闭，该顺序为 (1) 压缩式防震垫 P34-1 和 P36-1；(2) 压缩式防震垫 P34-2 和 P36-2；(3) 压缩式防震垫 P34-3 和 P36-6；(4) 压缩式防震垫 P34-4；以及 (5) 压缩式防震垫 P34-5。

[0482] 在初始准备之后，收回压缩式防震垫 P68，并且压缩式防震垫 P32 和 P68 依次激活以按压腔室 C32 和入口 68，从而迫使打开密封的入口 68 并且将酶试剂和油试剂从腔室 C32 移动到腔室 C30。与此同时，收回压缩式防震垫 P56，并且压缩式防震垫 P20 和 P56 依次激活以按压腔室 C20 和入口 56，从而迫使打开密封的入口 56 并且将扩增 / 检测试剂和油试剂从腔室 C20 移动到腔室 C22。压缩式防震垫 P68 和 P65 继续被激活以分别夹紧入口 68 和 56，从而防止酶试剂和扩增 / 检测试剂回流到腔室 C32 和 C20 中。

[0483] 在移动酶试剂和扩增 / 检测试剂之后，压缩式防震垫 P18-1、P18-2 和 P54 依次被激活以按压腔室 C18 和入口 54，从而迫使打开密封的入口 54 并且将目标捕捉试剂（“TCR”）从腔室 C18 移动到腔室 C16。利用与腔室 C16 和腔室 C18 相关的压缩式防震垫，通过在该腔室 C16 和 C18 之间前后移动结合的物质两次而将 TCR 和样品混合。一旦完成混合，那么压缩式防震垫 P54 被激活以夹紧入口 54，从而将 TCR / 样品混合物保持在腔室 C16 中，其中该混合物通过在 30°C 将热区 260 加热 5 分钟而孵化。执行该孵化步骤以促进将目标核酸非特定的结合到摆动捕捉探针以及将摆动捕捉探针固定在存在于 TCR 中的磁响应性颗粒上。

[0484] 为了将目标核酸与检验样品中的其他材料分离，将磁转换机构 208 激活，以将磁体移动到腔室 C26 附近的位置中（这里指“打开”位置），该腔室 C26 在初始准备期间是磁分离腔室 120。收回压缩式防震垫 P62，并且压缩式防震垫 P16-3、P16-4 和 P62 被依次激活以按压部分腔室 C16，从而迫使打开密封的入口 62 并且将第一等份的 TCR / 样品混合物从腔室 C16 移动到腔室 C26。在将该第一等份的 TCR / 样品混合物移动到腔室 C26 之后，继续激活压缩式防震垫 P62 以夹紧入口 62，从而防止材料在腔室 C16 和 C26 之间运动，并且依次收回压缩式防震垫 P16-3 和 P16-4。在腔室 C26 中，在热区 268 提供的 30°C 的温度下，磁响应颗粒受到磁体的磁场的作用 1 分钟。当磁体保持在“打开”位置的时候，压缩式防震垫 P26、P70、P36-1、P36-2 和 P36-3 依次被激活以按压腔室 C26、腔室 C36（废物腔室）的入口 70 和竖直进口 48，并且将液体从腔室 C26 移动到腔室 C36。

[0485] 通过激活与腔室 C16 和 C18 有关的不同排列的压缩式防震垫,三个额外等份的 TCR/ 样品混合物从腔室 C16 和 C18 移动到腔室 C26 中,对于移动到腔室 C26 的第二等份的 TCR/ 样品混合物,压缩式防震垫的顺序操作如下:P18-1(+)、P18-2(+)、P18-2(-)、P62(-)、P16-3(+)、P16-4(+)、P62(+)、P16-3(-) 和 P16-4(-)。对于移动到腔室 C26 的第三等份的 TCR/ 样品混合物,压缩式防震垫的顺序操作如下:P51-2(+)、P18-1(-)、P16-4(+)、P16-3(+)、P16-2(+)、P16-1(+)、P16-1(-)、P16-2(-)、P16-3(-)、P16-4(-)、P18-1(+)、P18-2(+)、P54(+)、P62(-)、P16-3(+)、P16-4(+)、P62(+)、P16-3(-) 和 P16-4(-)。并且对于移动到腔室 C26 的第四等份的 TCR/ 样品混合物,压缩式防震垫的顺序操作如下:P16-2(+)、P16-1(+)、P62(-)、P16-3(+)、P16-4(+)、P16-3(-) 和 P16-4(-)。该 (+) 标记表示所涉及的压缩式防震垫被激活以按压相应入口或部分容器,而 (-) 标记表示涉及的压缩式防震垫从相应入口或部分容器收回。对每个额外等份都重复固定步骤和液体垃圾除去步骤,直到已经处理了所有的 TCR/ 样品混合物并且样品减小到对于在容器 10 中的进一步处理可以控制的尺寸。

[0486] 然后开始清洗步骤,以将不希望的和潜在干扰的材料从固定的核酸中除去,在此期间,磁体保持在“打开”位置。在清洗过程开始时,压缩式防震垫 P34-5、P34-4、P34-3、P34-2 和 P34-1 被操作成装填 (prime) 腔室 C34 的竖直和水平部分 42、44 (“颈部区域”),并且在收回压缩式防震垫 P72 之后按压在腔室 C34 的颈部区域上,从而打开密封的入口 72 并且将大约 200  $\mu$  L 的清洗缓冲液从腔室 C34 移动到腔室 C26。压缩式防震垫 P72 然后夹紧入口 72 并且清洗缓冲液通过压缩式防震垫 P62、P16-4 和 P26 的作用在腔室 C26 与腔室 C16 的由压缩式防震垫 P62 和 P16-4 覆盖的区域之间前后移动三次,以将居住在打开的入口 62 中的任何残余 TCR/ 样品混合物材料移除并且净化结合的核酸。在该步骤中,P62 仅仅部分激活,以防止腔室 C16 的由压缩式防震垫 P62 和 P16-4 覆盖的区域超量装填,以使得泡沫最少。所有的液体最后都收集在腔室 C26 中并且在大约 30°C 的温度下置于磁体的磁场下 1 分钟,以固定任何的磁响应性颗粒。清洗缓冲液然后通过压缩式防震垫 P26、P70、P36-1 和 P36-2 的作用从腔室 C26 移动到腔室 C36 中。另一等份的大约 200  $\mu$  L 的清洗缓冲液然后通过腔室 C34 的颈部区域相关的压缩式防震垫的操作从该腔室 C34 移动到腔室 C26,压缩式防震垫 P72 被激活以夹紧打开的入口 72,并且,除了清洗缓冲液仅仅移动到腔室 C16 的由压缩式防震垫 P62 覆盖的那部分,以及在腔室 C26 与腔室 C16 之间的运动仅仅执行两次之外,重复该清洗处理。最后,第三等份的大约 200  $\mu$  L 的清洗缓冲液通过与腔室 C34 的颈部区域相关的压缩式防震垫的操作从该腔室 C34 移动到腔室 C26,压缩式防震垫 P72 被激活以夹紧打开的入口 72,并且磁响应性颗粒在大约 30°C 的温度下置于磁体的磁场下 1 分钟,以固定任何没有居留的磁响应性颗粒。在此之后,液体通过压缩式防震垫 P70、P36-1、P36-2 的作用从腔室 C26 移动到腔室 C34。在完成该清洗步骤之后,磁体移出,从而不与腔室 C26 对齐 (“关闭”位置) 并且热区 268 移动成与腔室 C26 对齐。

[0487] 在分离目标核酸之后,压缩式防震垫 P22 和 P58 被依次激活以按压在腔室 C22 和入口 58 上,从而迫使打开密封的入口 58 并且将扩增 / 检测试剂从腔室 C22 移动到腔室 C26。为了确保磁响应性颗粒全部悬浮在扩增 / 检测试剂中,通过压缩式防震垫 P26、P58 和 P22 的操作将该扩增 / 检测试剂在腔室 C22 与腔室 C26 之间移动两次。在腔室 C26 中,扩增 / 检测试剂在 62°C (具有例如  $\pm 1.5^\circ\text{C}$  的容差) 的温度下用热区 268 孵化 5 分钟,以促进

启动子引物到目标核酸的结合。与此同时,热区 264 和 266 使得腔室 C28 和 C30 的温度为 42°C (具有例如  $\pm 0.45^\circ\text{C}$  的容差),该温度是对 TMA 的最佳温度。在 62°C 的孵化之后,腔室 C26 所含的物质在 42°C 下孵化另一个 5 分钟,在此之后,压缩式防震垫 P26 和 P64 被依次激活为按压在腔室 C26 和入口 64 上,从而迫使打开密封的入口 64 并且将加热的扩增 / 检测试剂和磁性颗粒混合物从腔室 C26 移动到腔室 C28。一旦在腔室 C28 中,压缩式防震垫 P30 和 P66 被依次激活为按压在腔室 C30 和入口 66 上,从而迫使打开密封的入口 66 并且将加热的酶试剂从腔室 C30 移动到腔室 C28。在酶试剂移动到腔室 C28 之后,热区 266 的温度调整为  $38^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 。为了混合扩增 / 检测试剂、酶试剂和磁性颗粒,重力协助将腔室 C28 含有的物质通过打开的入口 66 流入到腔室 C30 中,并且然后通过用压缩式防震垫 P30 和 P66 依次按压在腔室 C30 和入口 66 上而流回至腔室 C28 中。这个处理重复三次,以保证用于目标序列的扩增的试剂的充分混合,在该混合之后,压缩式防震垫 P66 被激活成夹紧打开的入口 66 并且将任何残余的试剂从该打开的入口 66 移动到腔室 C28 中。

[0488] 为了检测在上述混合物中生成的扩增产物,在 27 分钟的周期内,位于腔室 C28 的透明窗口附近的荧光计 500 每隔 5 秒钟记录一次荧光读数,每次读取平均大约 4 秒钟。图 28 示出了本实验的结果,图 28 是示出了在 y 轴上的从腔室 C28 检测到的荧光单元相对于在 x 轴上的时间(以分钟表示)的曲线图。这些结果显示出了用在此描述的仪器 100 和容器 10 执行的实时 TMA 反应的结果与上面实例 1 的手动模式的实时 TMA 反应的结果相同。

[0489] 实例 3:使用液体试剂和尿样的在多腔室、柔性容器中的自动扩增反应

[0490] 设计该实验以使用掺入  $10^5$  份的目标核酸的尿样评估实时 TMA 反应。本实验的材料和方法与实例 2 中描述的实时 TMA 反应的材料和方法相同,除了下述以外:(1) 腔室 C18 装载有 150  $\mu\text{L}$  的目标捕捉试剂,该目标捕捉试剂含有与 100  $\mu\text{L}$  水相结合的 10pmol 的摆动捕捉探针;(2) 腔室 C34 装载有 2mL 的清洗缓冲液;(3) 在将扩增 / 检测试剂和酶试剂装载到腔室 C20 或 C32 之前,油试剂没有装载到该腔室 C20 或 C32 中。(4) 检验样品包括 250  $\mu\text{L}$  的来自健康捐赠者的尿液以及 250  $\mu\text{L}$  的样品转移介质;以及(5) 仅仅重复两次将 TCR/ 样品混合物从腔室 C16 移动到腔室 C26 的步骤、使得腔室 C26 中含有的磁性颗粒受到磁体的磁场作用的步骤,以及当磁性颗粒被固定时将液体从腔室 C26 移动到腔室 C36 的步骤。本实验的结果在图 29 中示出,其是在 y 轴上的从腔室 C28 检测到的荧光单元对在 x 轴上的时间(以分钟计)的曲线图。本实验的这些结果表示用在此描述的仪器 100 和容器 10 检测尿样中提供的目标核酸的实时 TMA 反应。

[0491] 实例 4:在使用干燥的试剂的多腔室、柔性容器中的自动扩增反应

[0492] 本实验的目的是评估利用干燥形式的扩增试剂和酶 / 探针试剂的实例 2 的自动的、实时 TMA 反应。容器 10 预先装载有下列试剂:(1) 125  $\mu\text{L}$  的目标捕捉试剂被添加到腔室 C18 中;(2) 3mL 的清洗缓冲液被添加到腔室 C34 中;(3) 25  $\mu\text{L}$  的油试剂,随后 85  $\mu\text{L}$  的扩增恢复试剂(0.4% (v/v) 乙醇(纯的),0.10% (w/v) 对羟基苯甲酸甲酯,0.02% (w/v) 对羟基苯甲酸丙酯,33mM KCl,30.6mM  $\text{MgCl}_2$ ,以及 0.003% 酚红),被添加到腔室 C20 中;(4) 扩增试剂团粒(由 14  $\mu\text{L}$  的调整为 pH7.0 的含有 250mM HEPES、16% (w/v) 海藻糖、54.3mM ATP、10mMCTP、66.6mM GTP、10mM UTP、2.66mM 的各 dATP、dCTP、dGTP 和 dTTP 的滴液、0.6nmol/L 的反义 T7 启动子引物和 0.47nmol/L 的感知非 T7 引物形成的,其中该滴液被分配到液氮中并且冻干所得的冰冻团粒)被添加到腔室 C22 中;(5) 35  $\mu\text{L}$  的油试剂、随后

25  $\mu$  L 的酶 / 探针恢复试剂 (50mM HEPES, 1mM EDTA, 10% (v/v) TRITON® X-100 洗涤剂以及 120mM KCl, 调节到 pH7.0) 被添加到腔室 C32 中 ; 以及 (6) 酶 / 探针试剂团粒 (由 7.28  $\mu$  L 的含有 20mM HEPES, 125mM N-乙酰基-L-半胱氨酸, 0.1mM EDTA, 0.01% (v/v) TRITON® X-100 洗涤剂, 20% (w/v) Trehalose, 412MR/L MMLV-RT (透析的), 687MU/L T7 RNA 聚合酶 (透析的) 的滴液以及 2.20% nmol/L 的分子信标探针形成, 其中“M”表示一百万) 被添加到腔室 C30 中。在试剂装载之后, 容器 10 的除了腔室 C16 之外的所有腔室都通过热密封而封闭。具有  $10^5$  份的目标核酸的 500  $\mu$  L 检验样品, 如上文实例 1 中所示, 随后被移液到腔室 C16 中, 该腔室 C16 然后通过热密封而封闭。初始的设定与上述实例 2 相同。

[0493] 在初始设定之后, 压缩式防震垫 P32 和 P68 依次被激活成按压在腔室 C32 和入口 68 上, 从而迫使打开密封的入口 68 并且将酶 / 探针恢复试剂和油试剂的结合物从腔室 C32 移动到腔室 C30 中, 其中使得酶 / 探针试剂团粒在酶 / 探针恢复试剂中溶解 2 分钟。压缩式防震垫 P20 和 P56 然后依次被激活成按压在腔室 C20 和入口 56 上, 从而迫使打开密封的入口 56 并且将扩增恢复试剂和油试剂的结合物从腔室 C20 移动到腔室 C22 中, 并且压缩式防震垫 P20 和 P22 被激活成使得腔室 C22 所含的物质在腔室 C20 和腔室 C22 之间前后移动四次, 以完全恢复该扩增试剂, 其后压缩式防震垫 P56 激活成夹紧入口 56。在腔室 C30 中的两分钟停留时间之后, 压缩式防震垫 P30 和 P32 被激活成使腔室 C30 所含的物质在腔室 C30 和腔室 C32 之间前后移动两次, 以完全恢复酶 / 探针试剂, 此后压缩式防震垫 P68 被激活成夹紧入口 68。剩下的步骤与实例 2 中的步骤相同。

[0494] 本实验的结果在图 30 中示出, 其是示出了在 y 轴上的从腔室 C28 检测到的荧光单元对在 x 轴上的分钟时间的曲线图。这些结果示出了利用在此描述的仪器 100 和容器 10 检测目标转录的使用在板恢复的团粒扩增试剂和酶 / 探针试剂的实时 TMA 反应。

[0495] 实例 5 : 在存在或者不存在油试剂时使用液体试剂的自动扩增反应

[0496] 本实验设计成评估在装载液体试剂之前将不互溶液体提供到多腔室容器的打开腔室用于执行实时 TMA 反应的益处。对于本实验图 4 所示类型的容器如下重复制备两次 : (1) 在控制方面, 没有油试剂添加到含有扩增 / 检测试剂 (腔室 C20) 或酶试剂 (腔室 C32) 的腔室中 ; (2) 在添加酶试剂之前将 25  $\mu$  L 的油试剂添加到腔室 C32 中, 并且没有油试剂添加到腔室 C20 中 ; 以及 (3) 在添加扩增 / 检测试剂和酶试剂之前将 25  $\mu$  L 油试剂添加到腔室 C20 和腔室 C30 中的每一个。腔室 C18 装载有 250  $\mu$  L 的含有 10pmol 摆动捕捉探针和 100  $\mu$  L 水的目标捕获试剂。本实验的材料和方法与实例 2 中描述的反应的材料和方法基本相同, 除了扩增反应是在大约 40°C 是进行 40 分钟之外。图 31 是示出了本实验的结果的去图线图, 示出了在 y 轴上的从腔室 C28 检测到的荧光单元对在 x 轴上的分钟时间。这些结果示出了当扩增 / 检测试剂和酶试剂中的至少其中之一与油试剂结合时, 显而易见的是本实验执行的实时 TMA 反应更优。

[0497] 尽管已经参考某些说明实施例非常详细地说明和示出了本发明, 但是本领域技术人员将容易想到本发明的其他实施例。因此, 应该认为本发明包括在权利要求所限定的范围内的所有修改和变化。

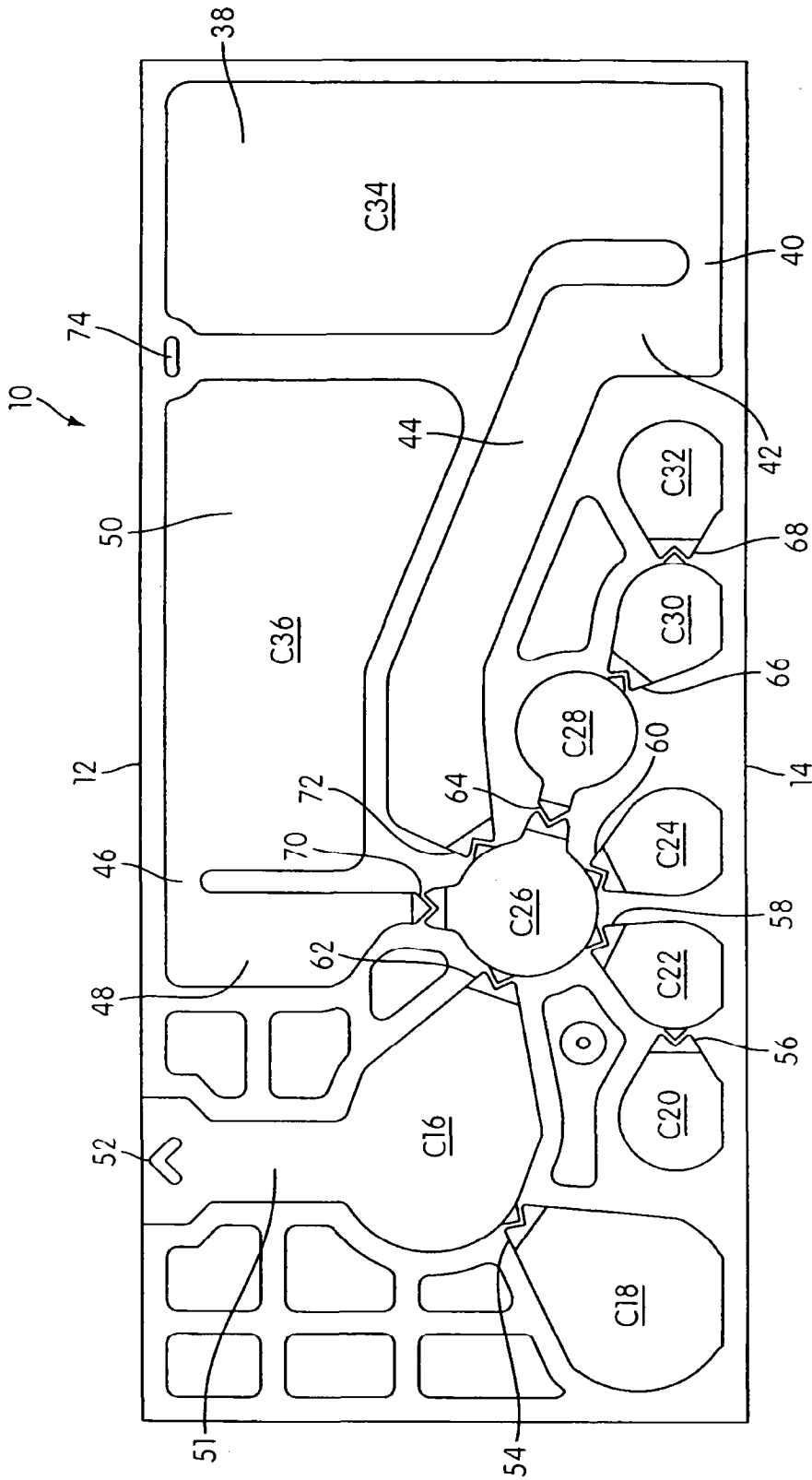


图 1A

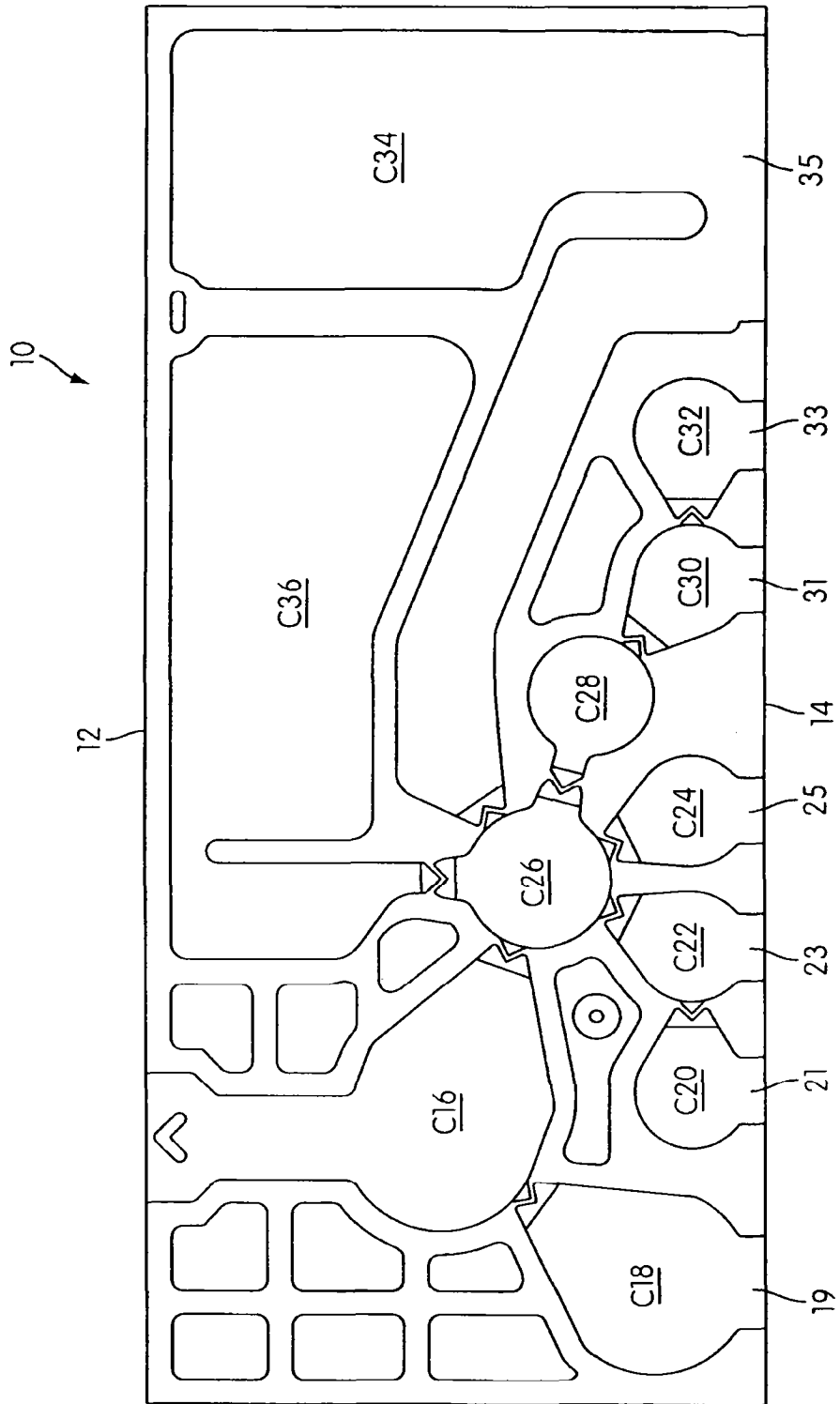


图 1B

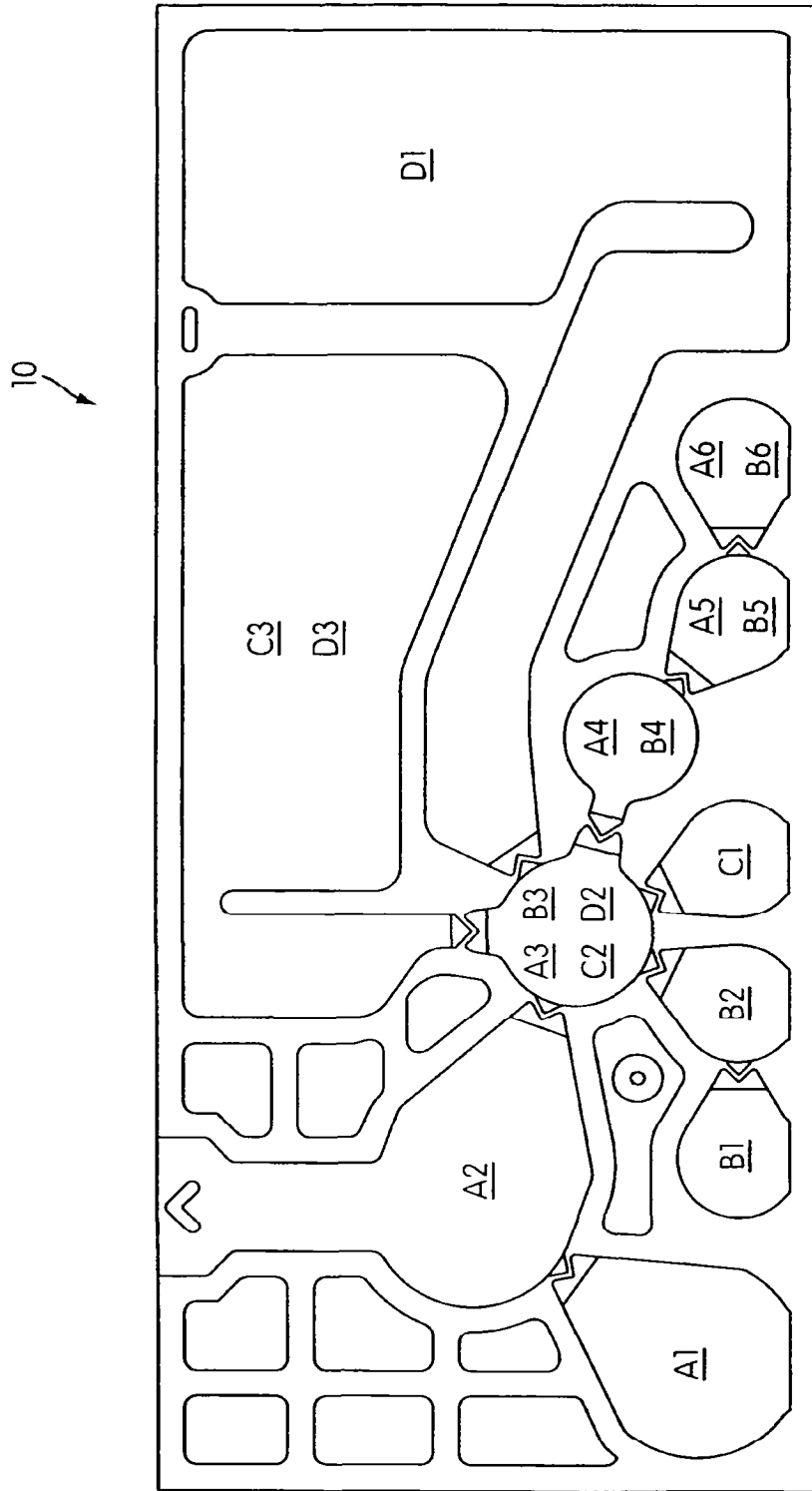


图 1C



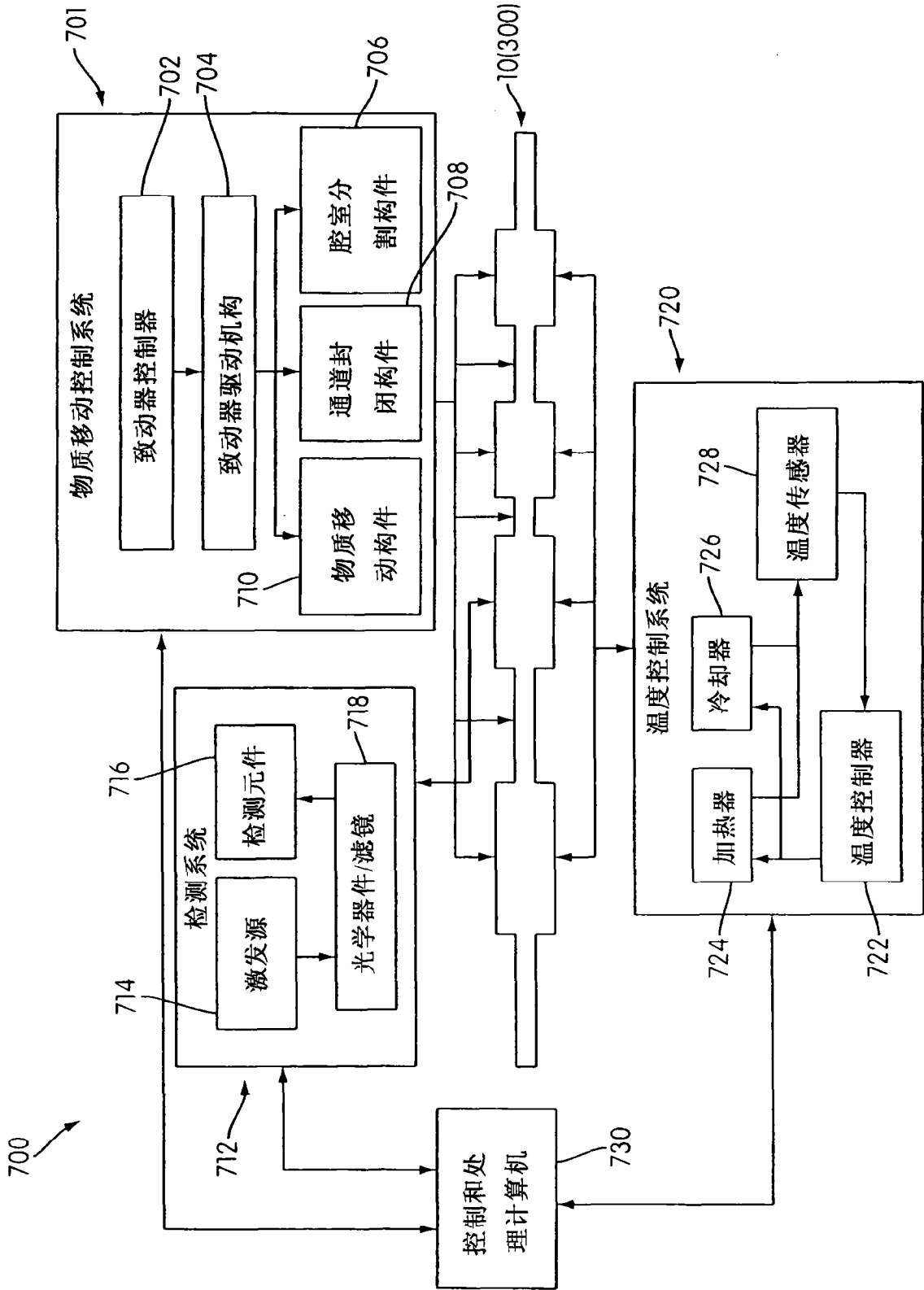


图 2

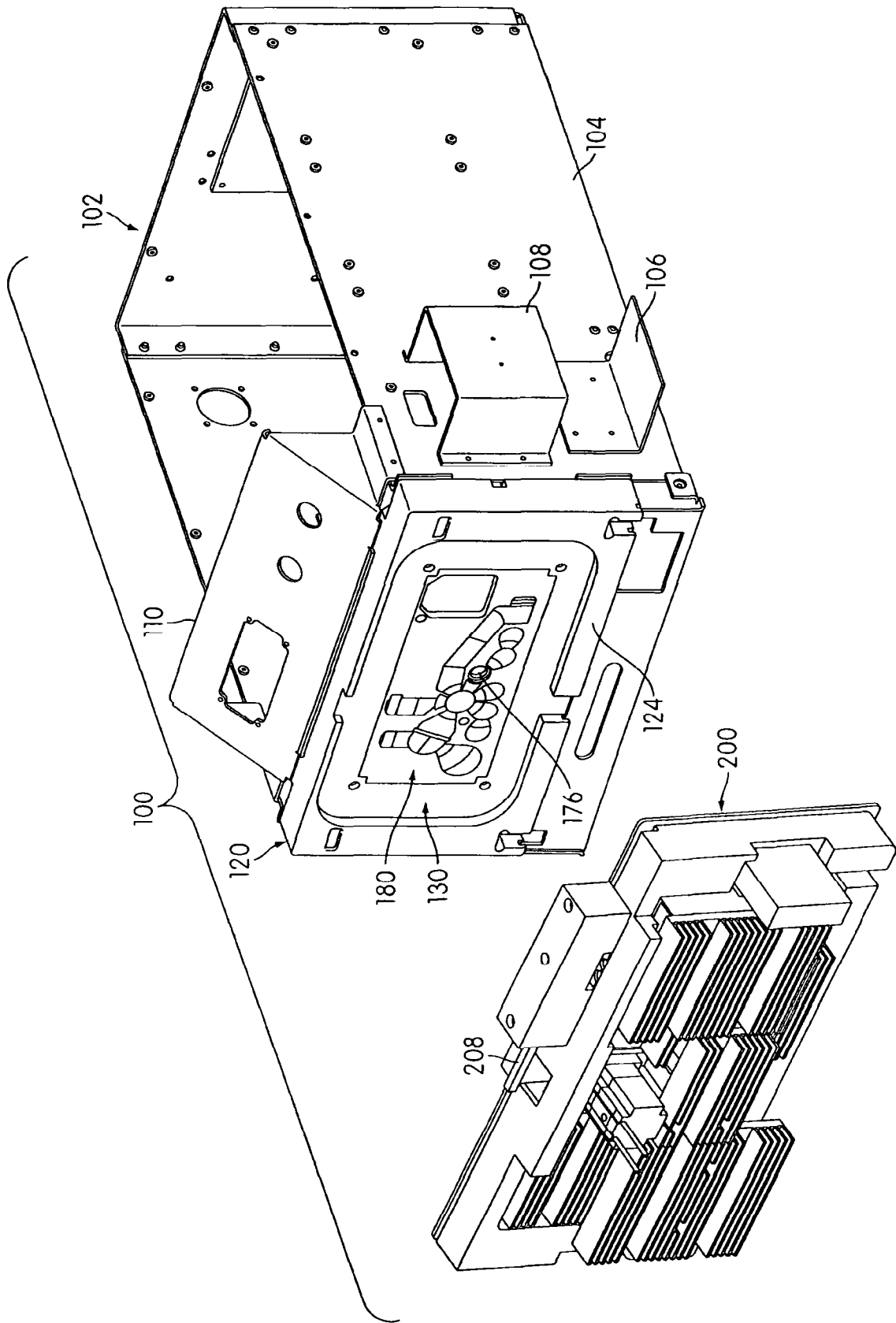


图 3

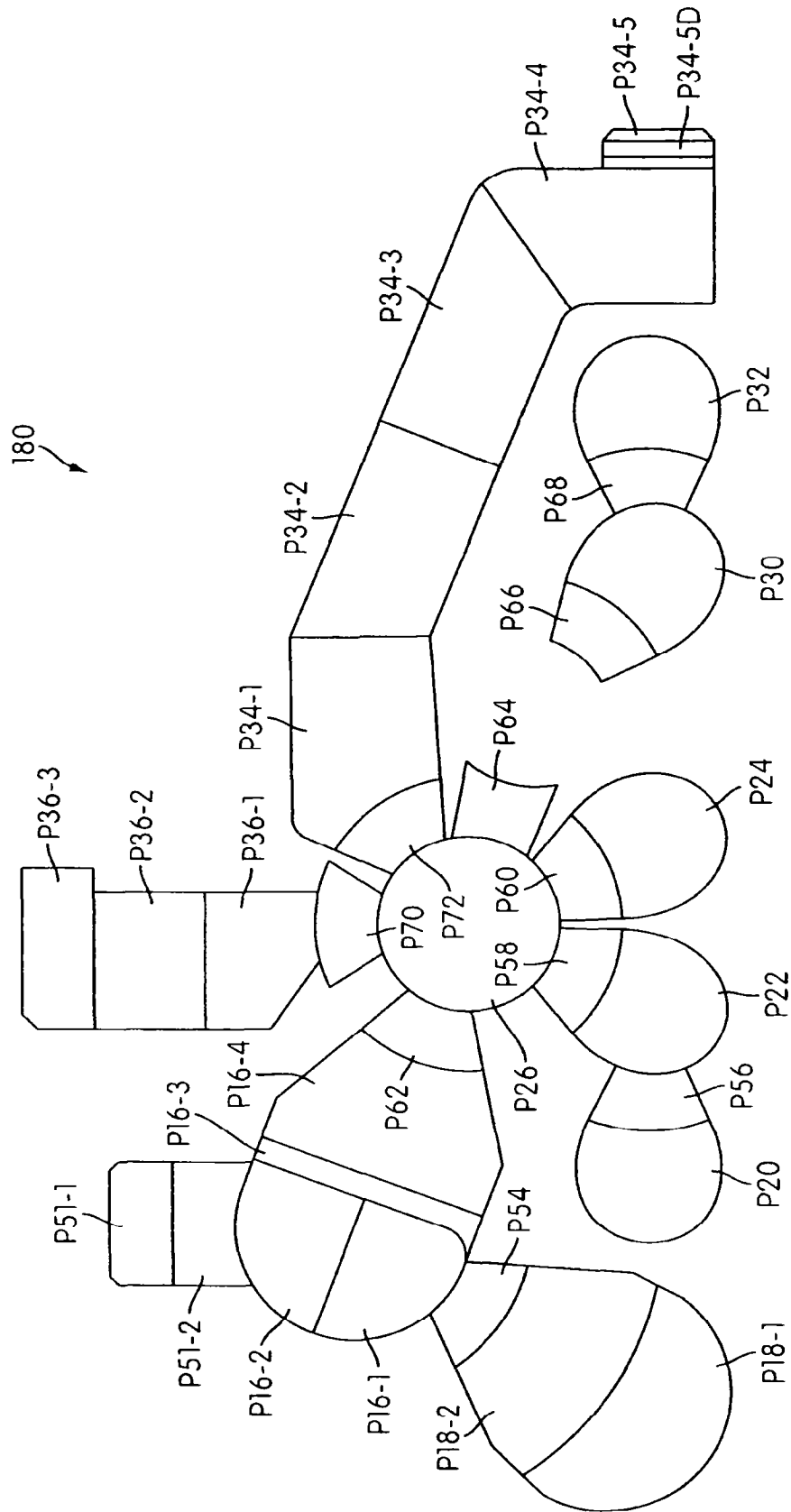


图 4

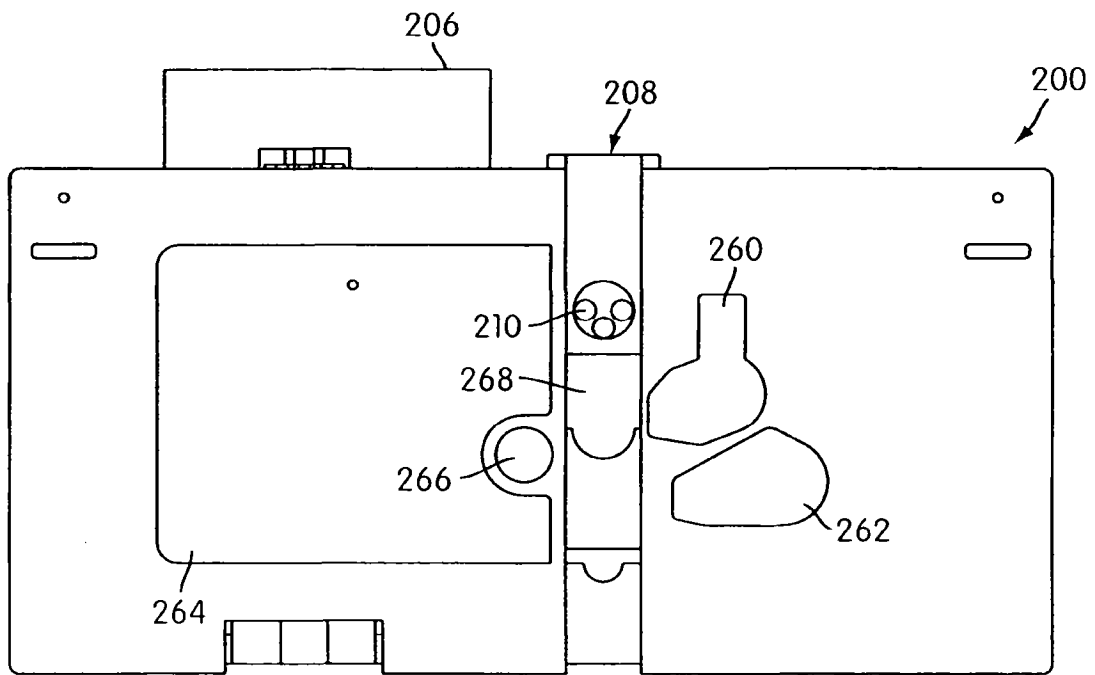


图 5

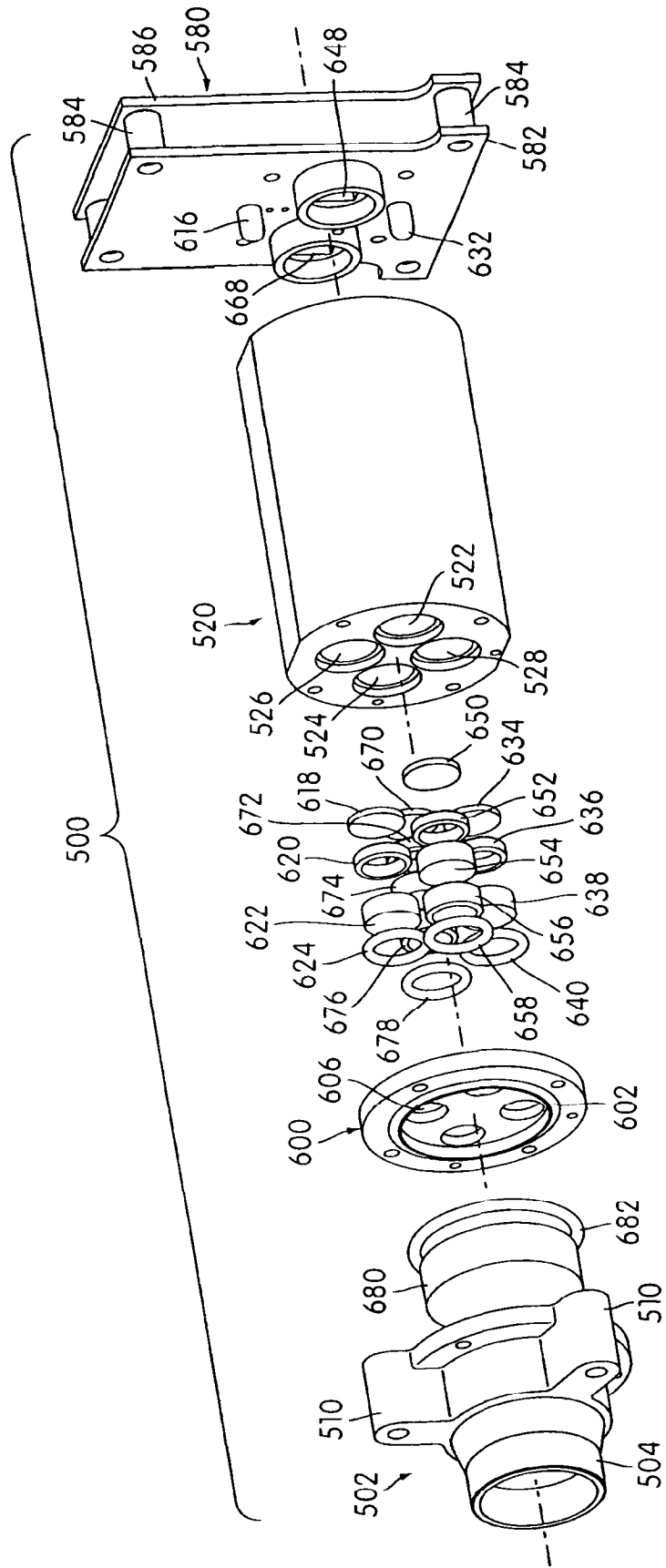


图 6

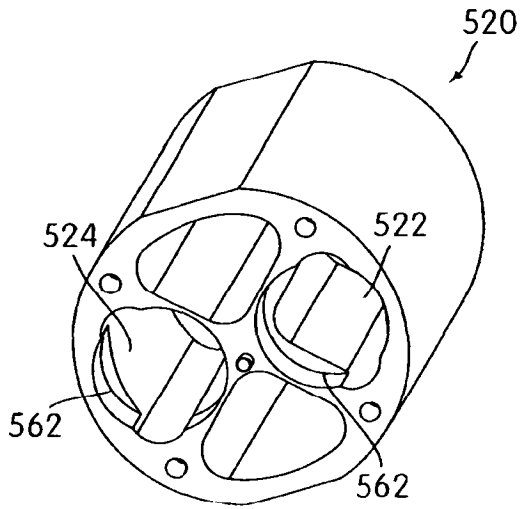


图 7

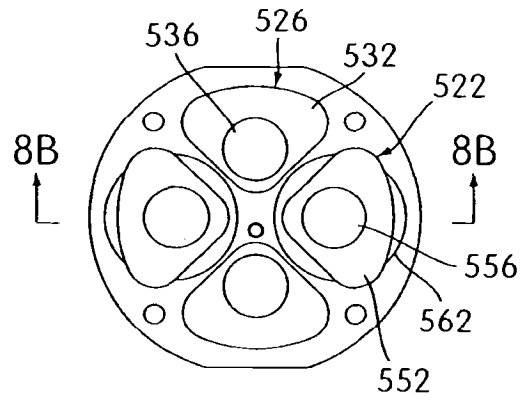


图 8A

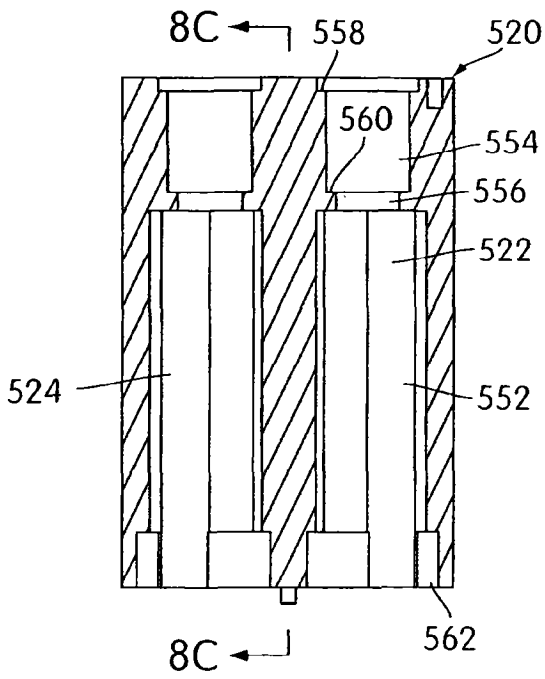


图 8B

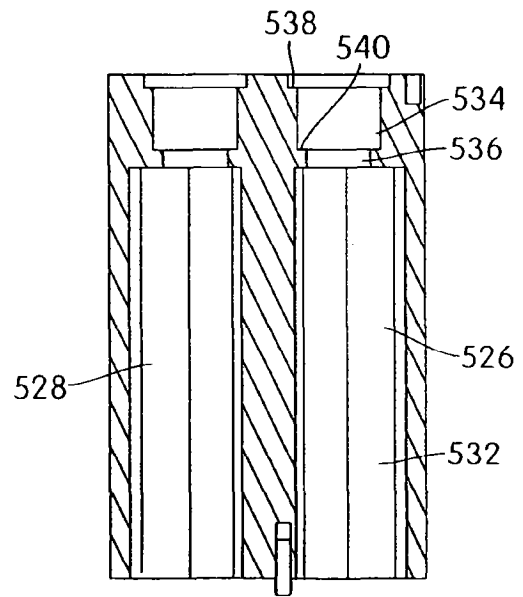


图 8C

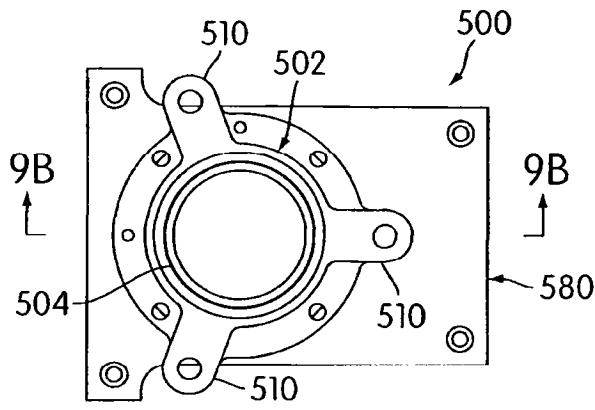


图 9A

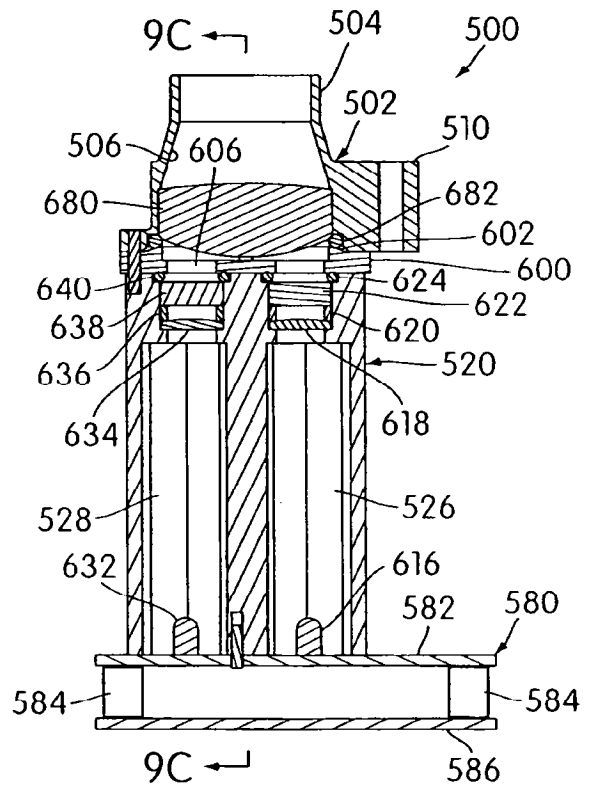


图 9B

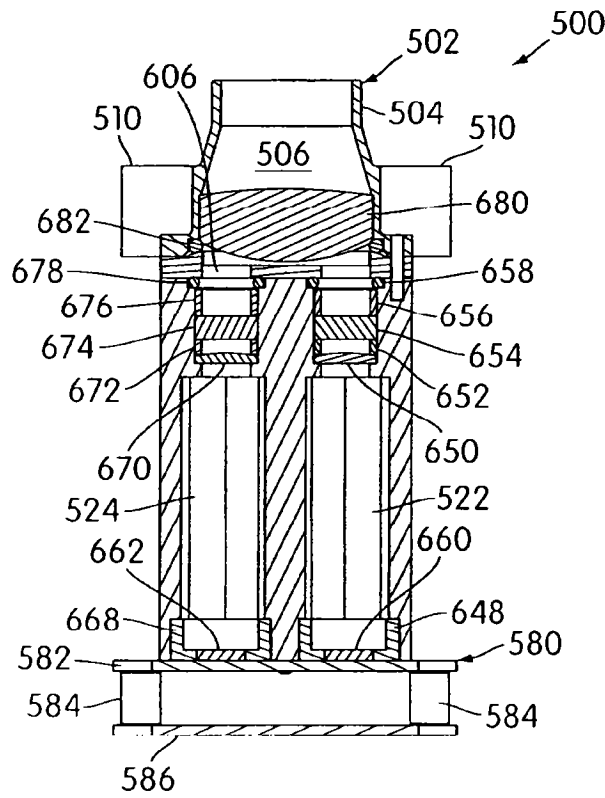


图 9C

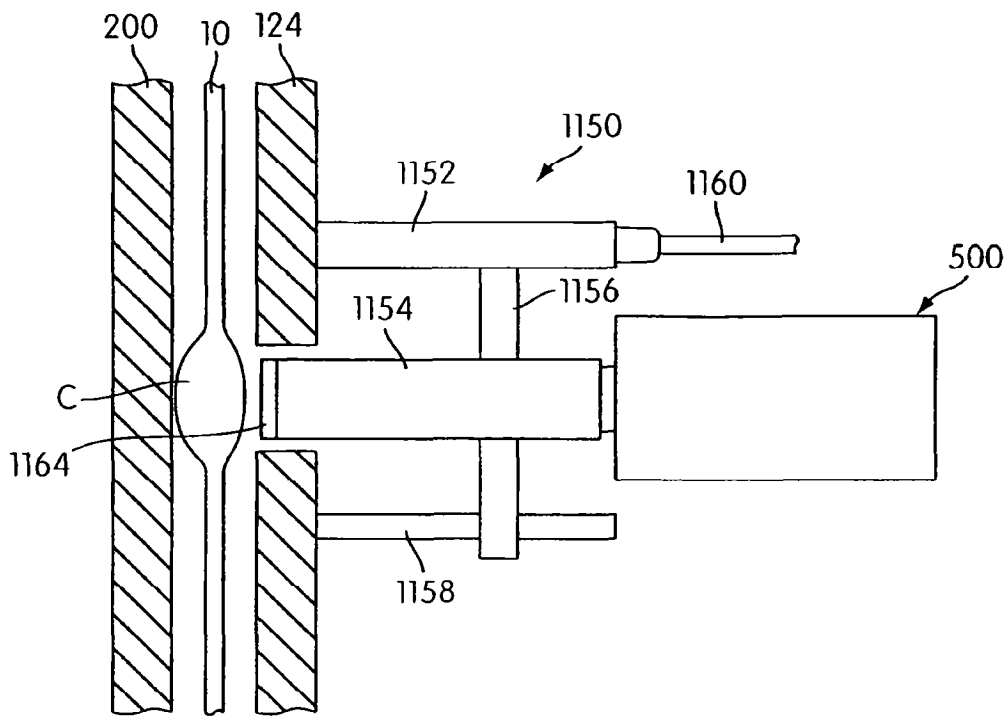


图 10A

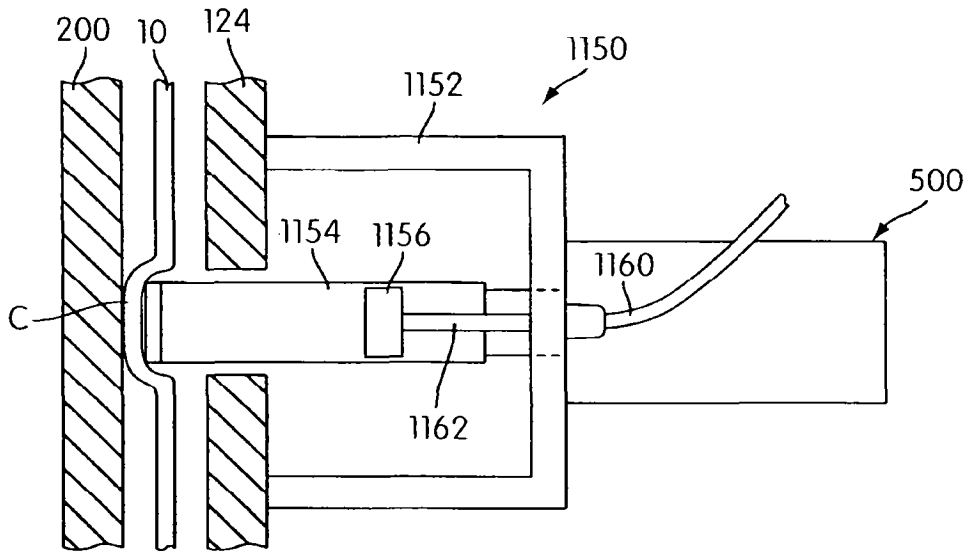


图 10B



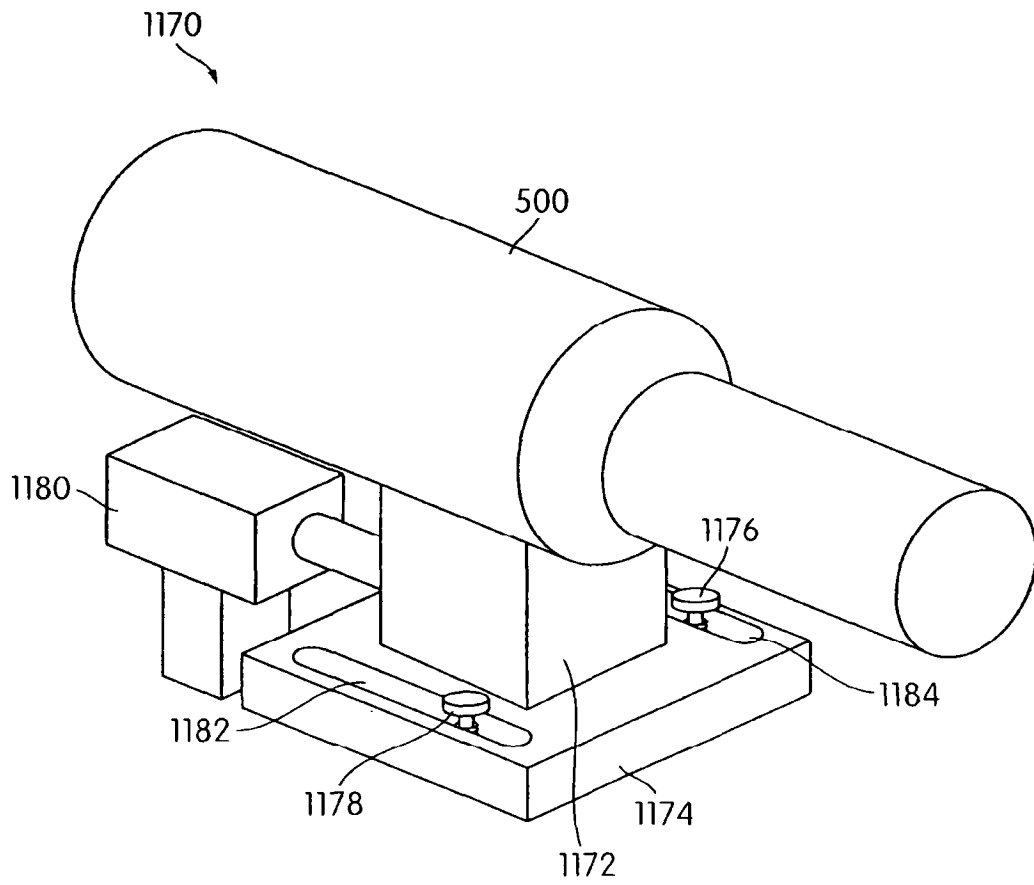


图 11

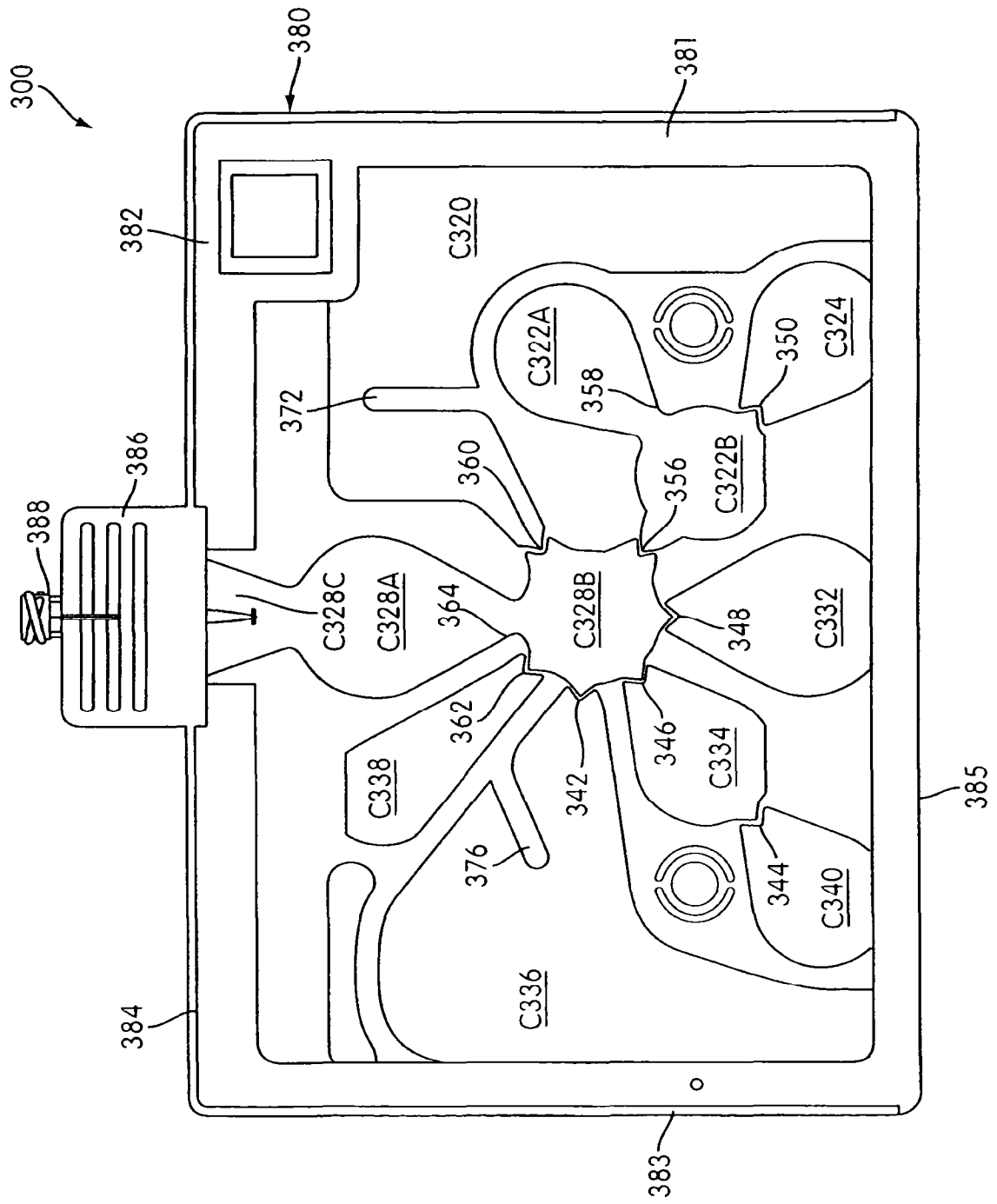


图 12A

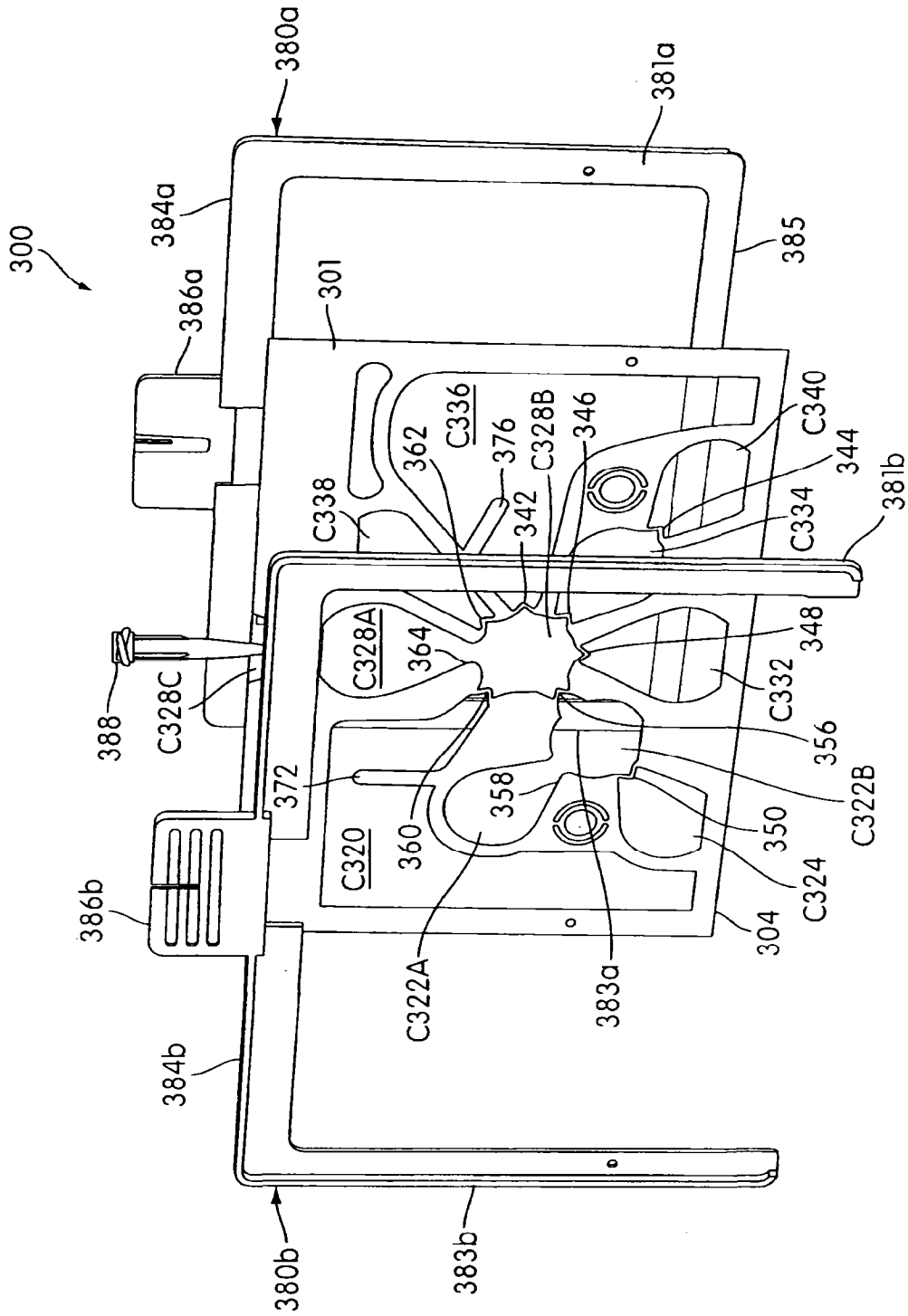


图 12B

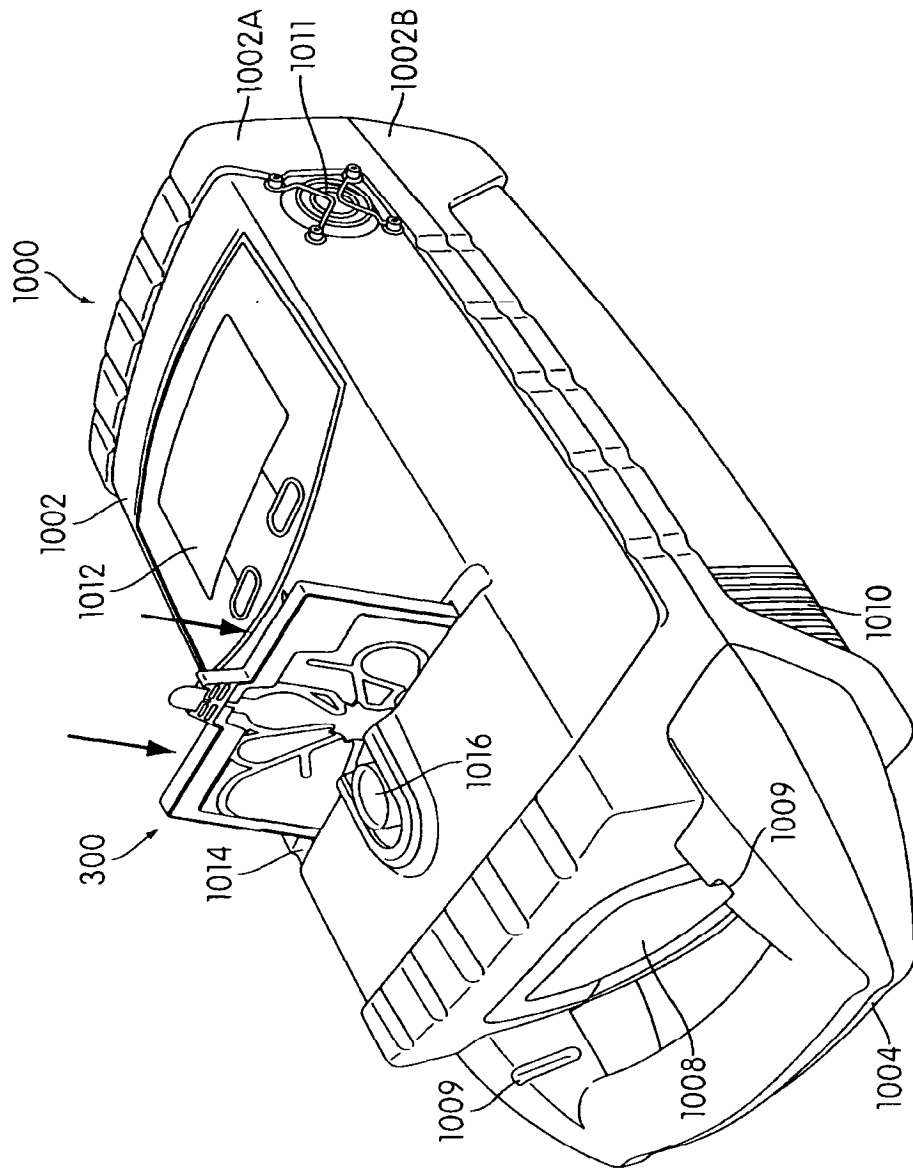


图 13

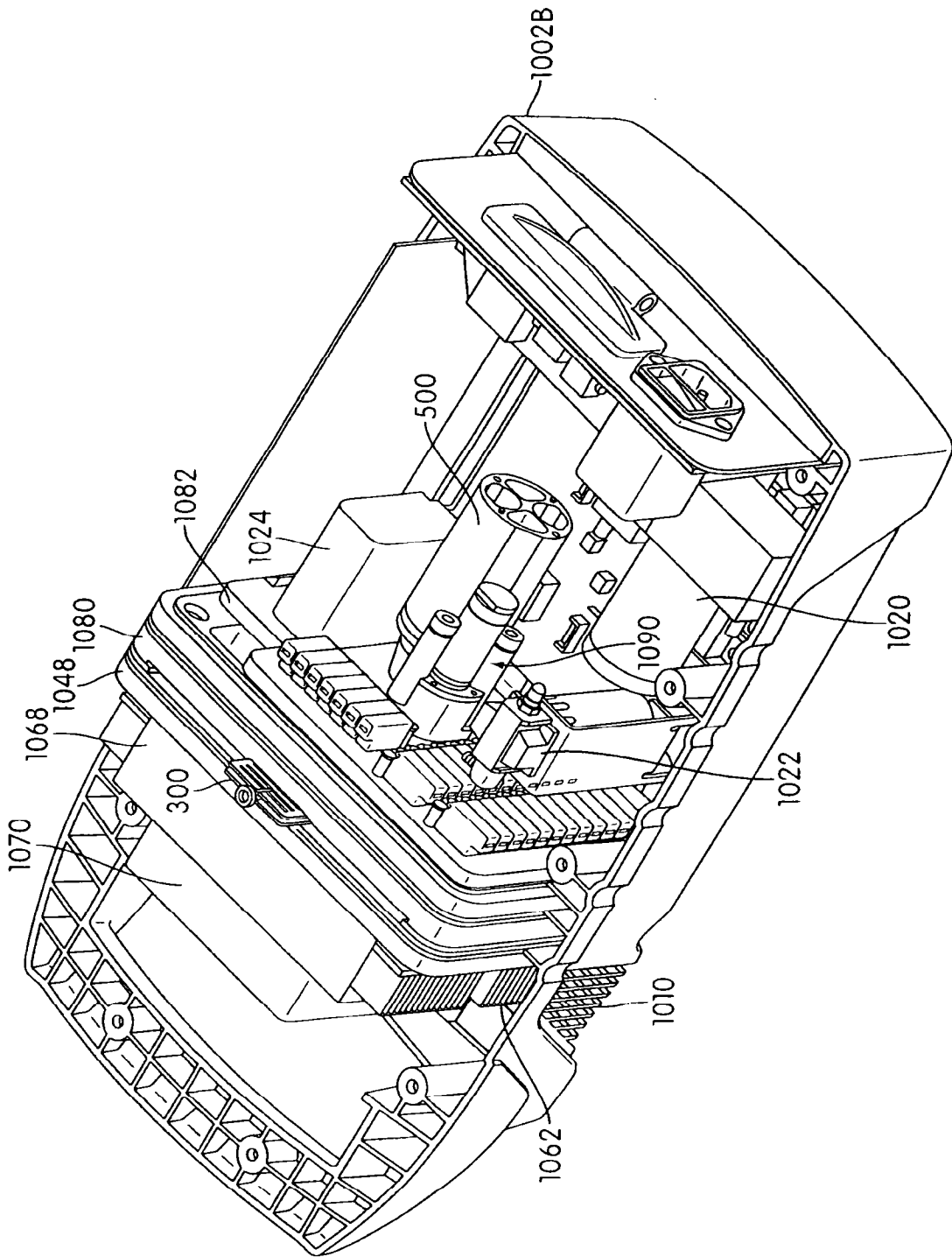


图 14

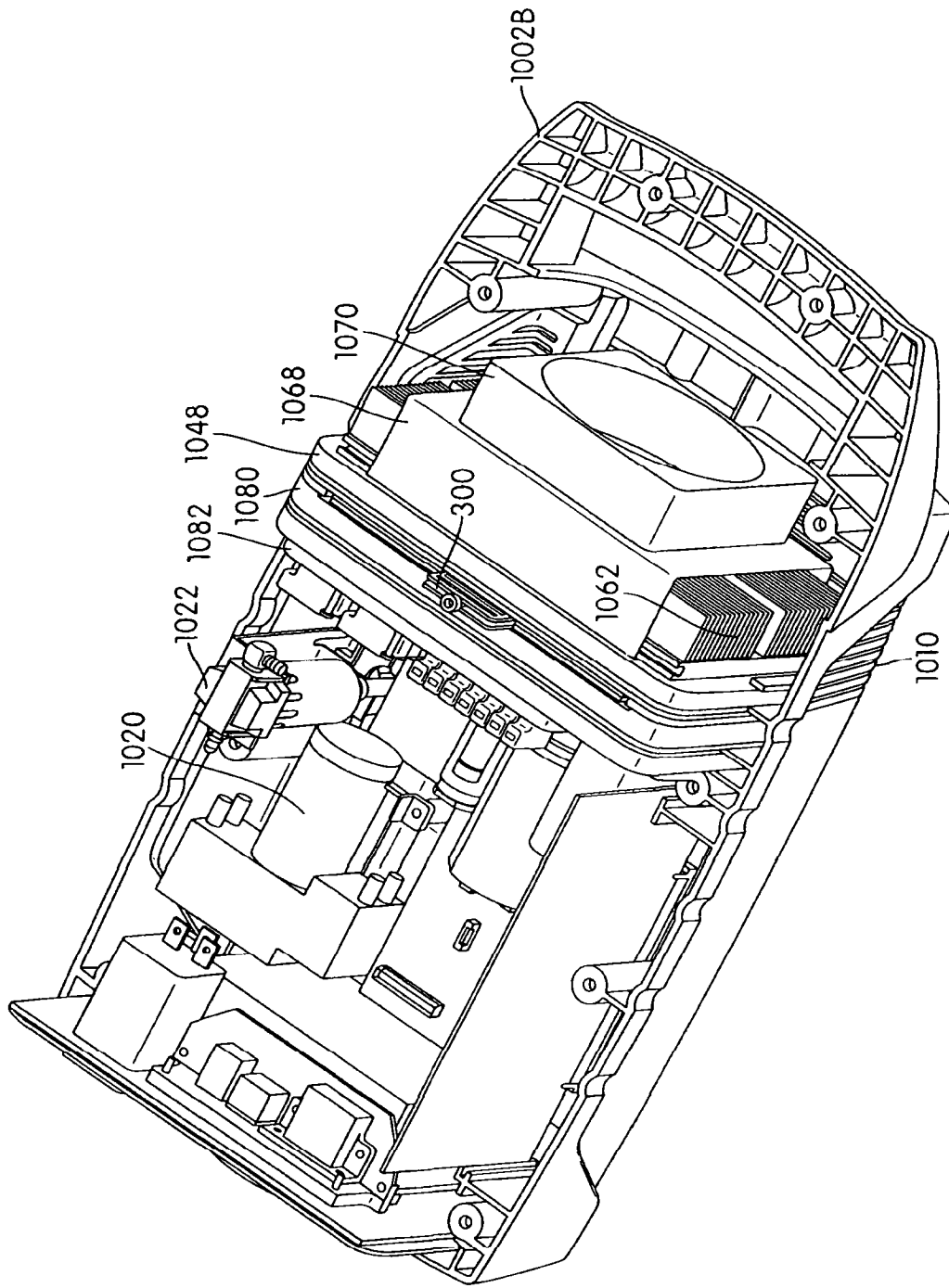


图 15

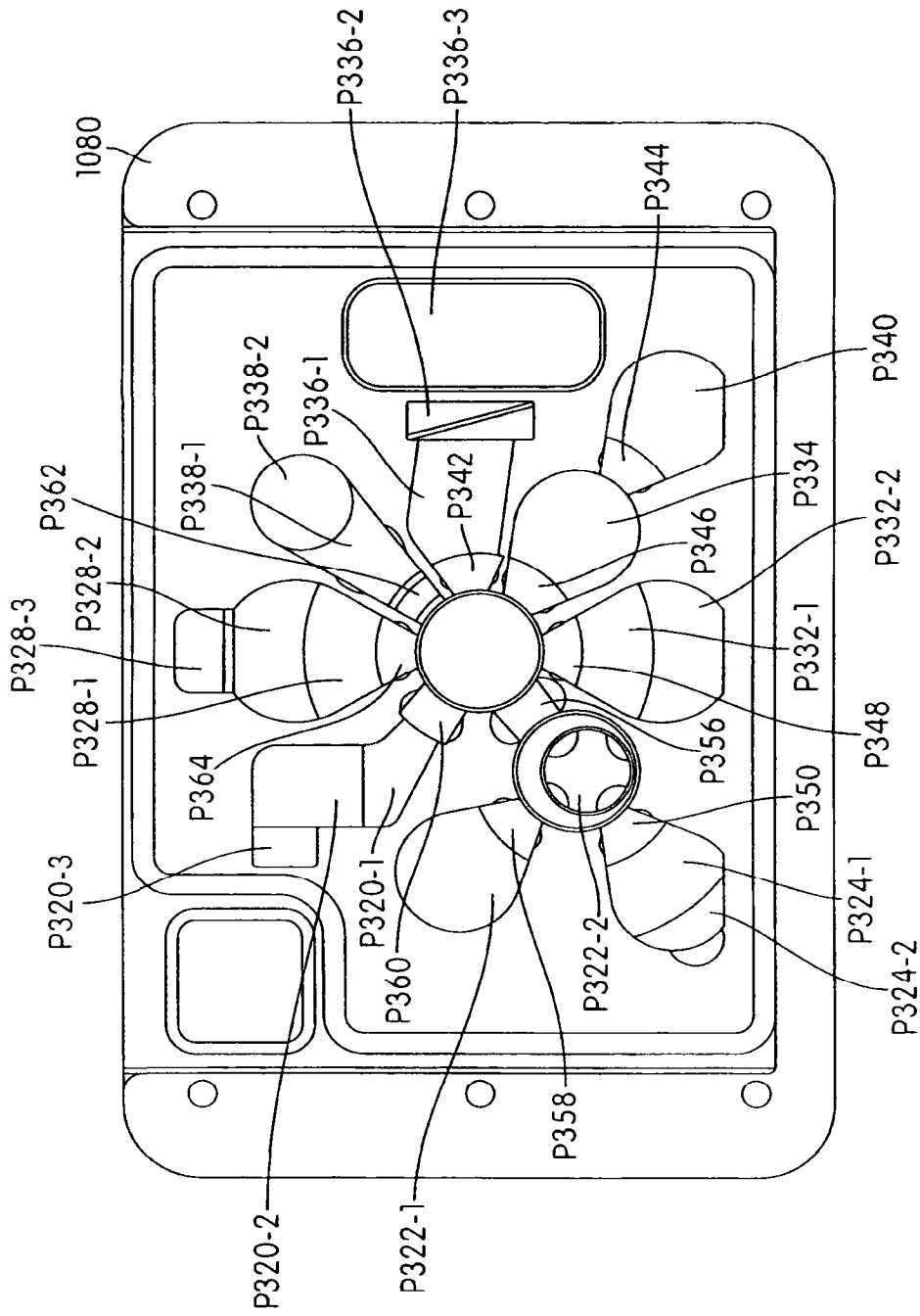


图 16

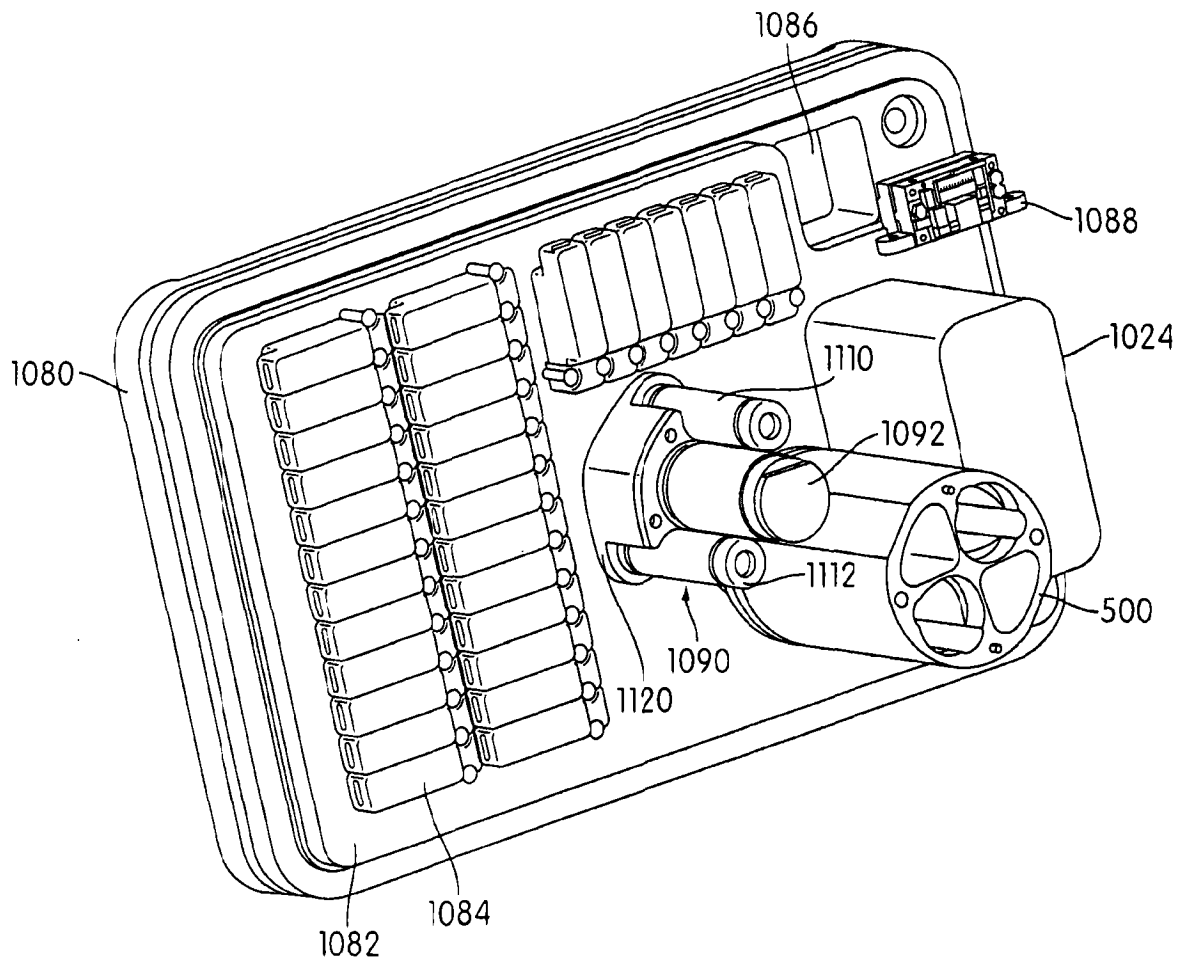


图 17A



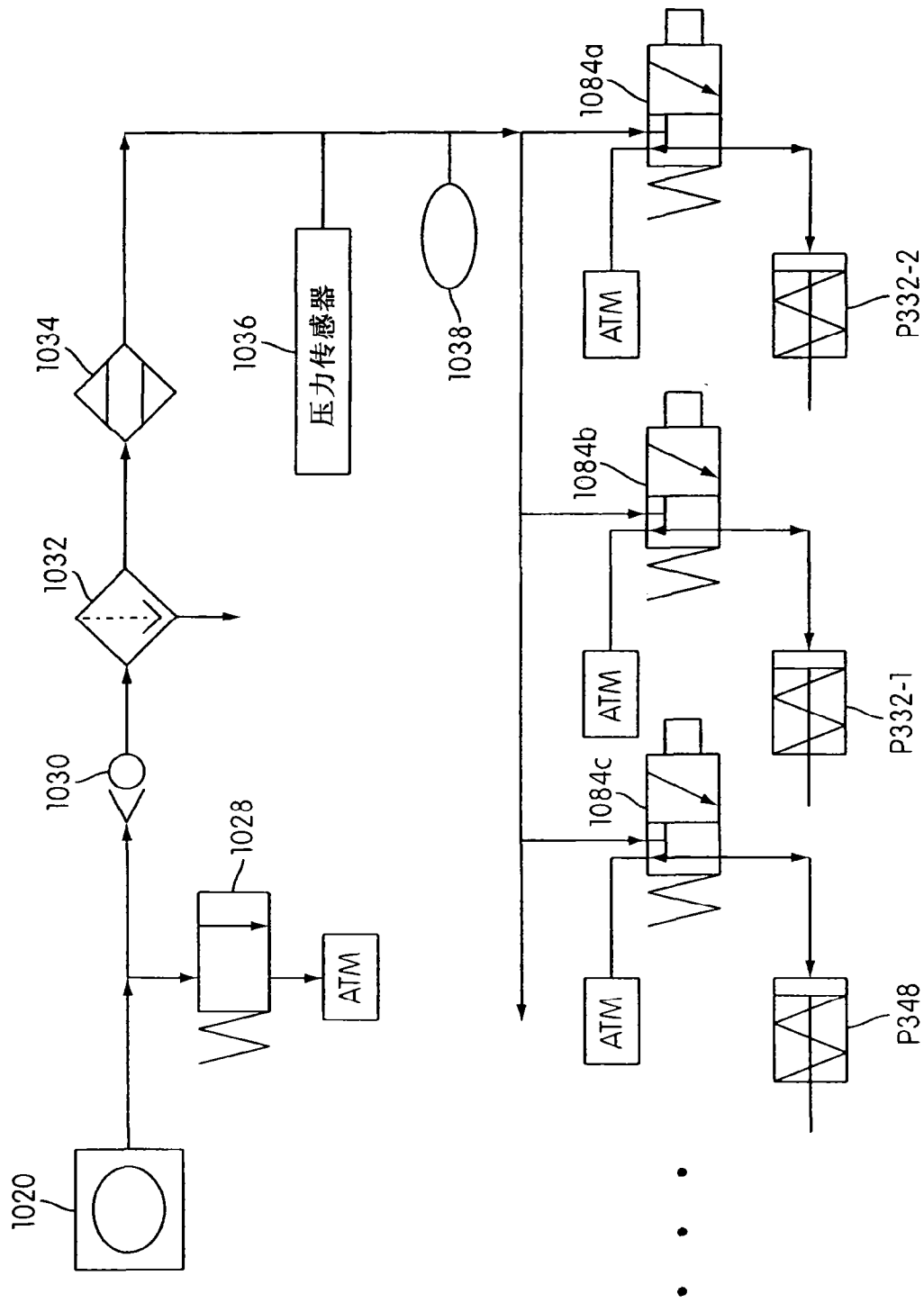


图 17B

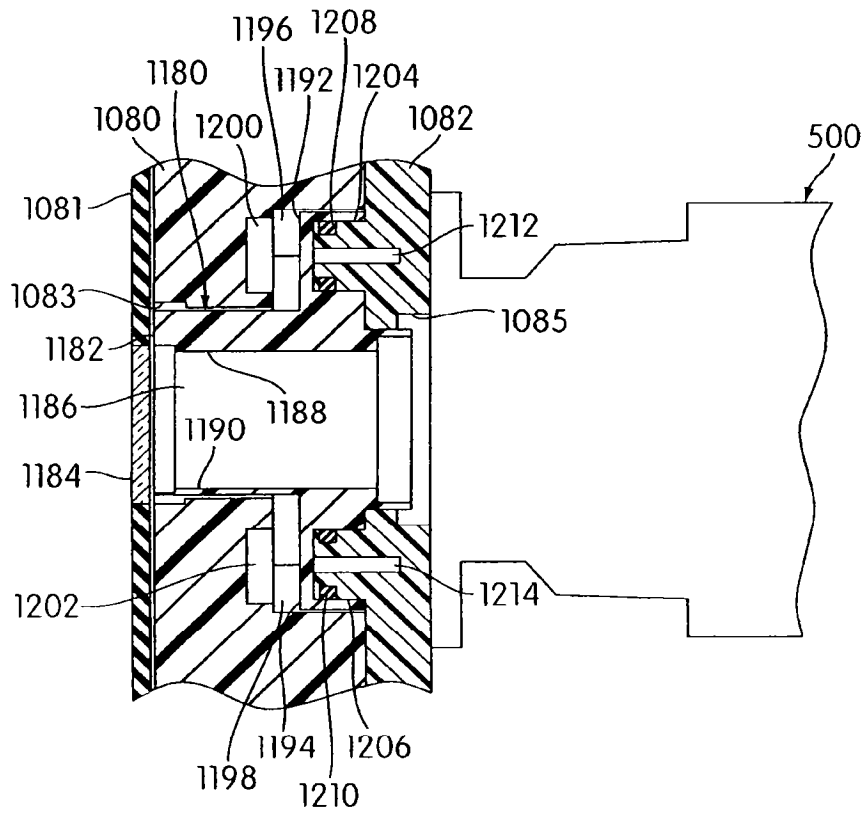


图 18

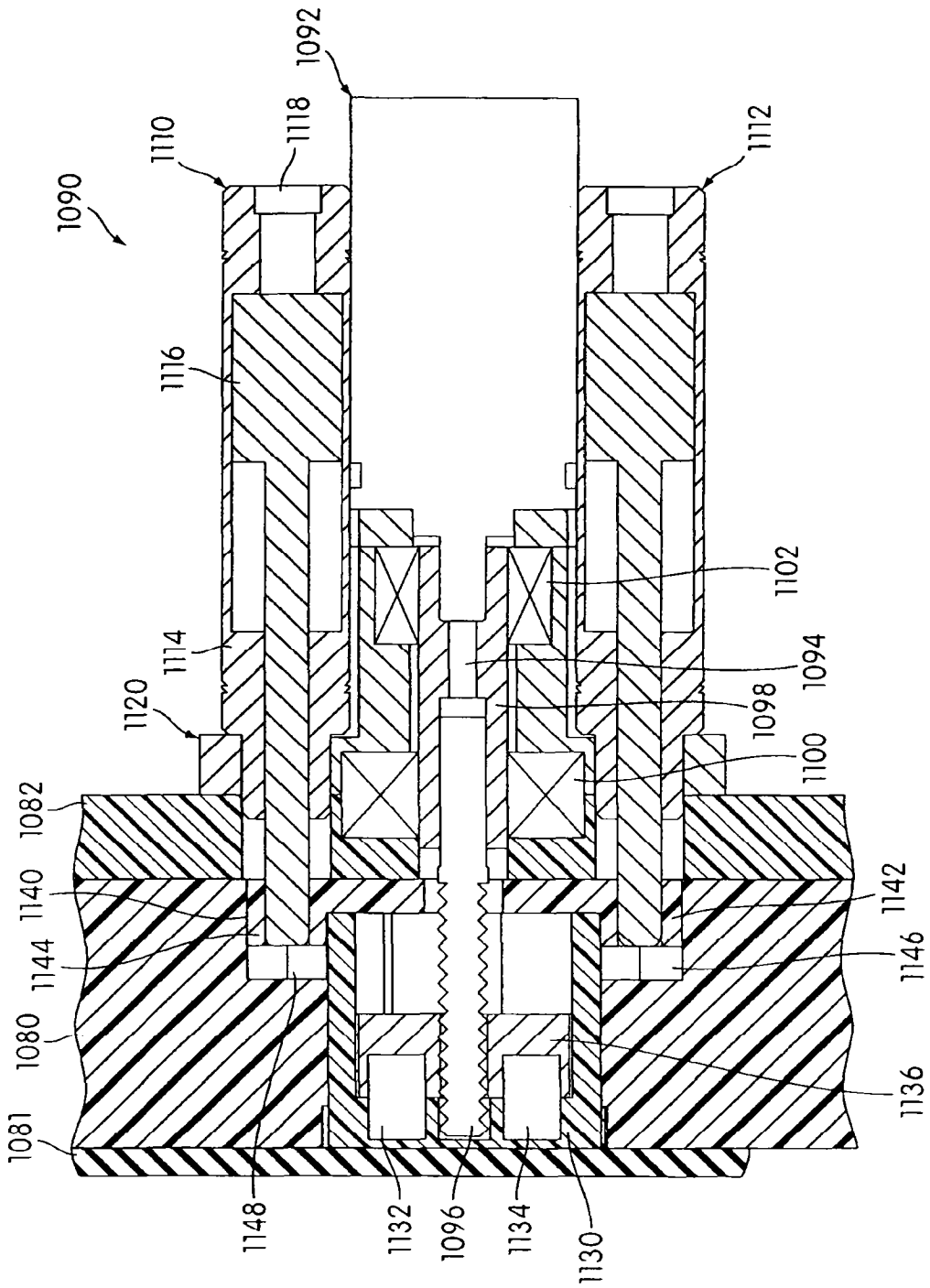


图 19

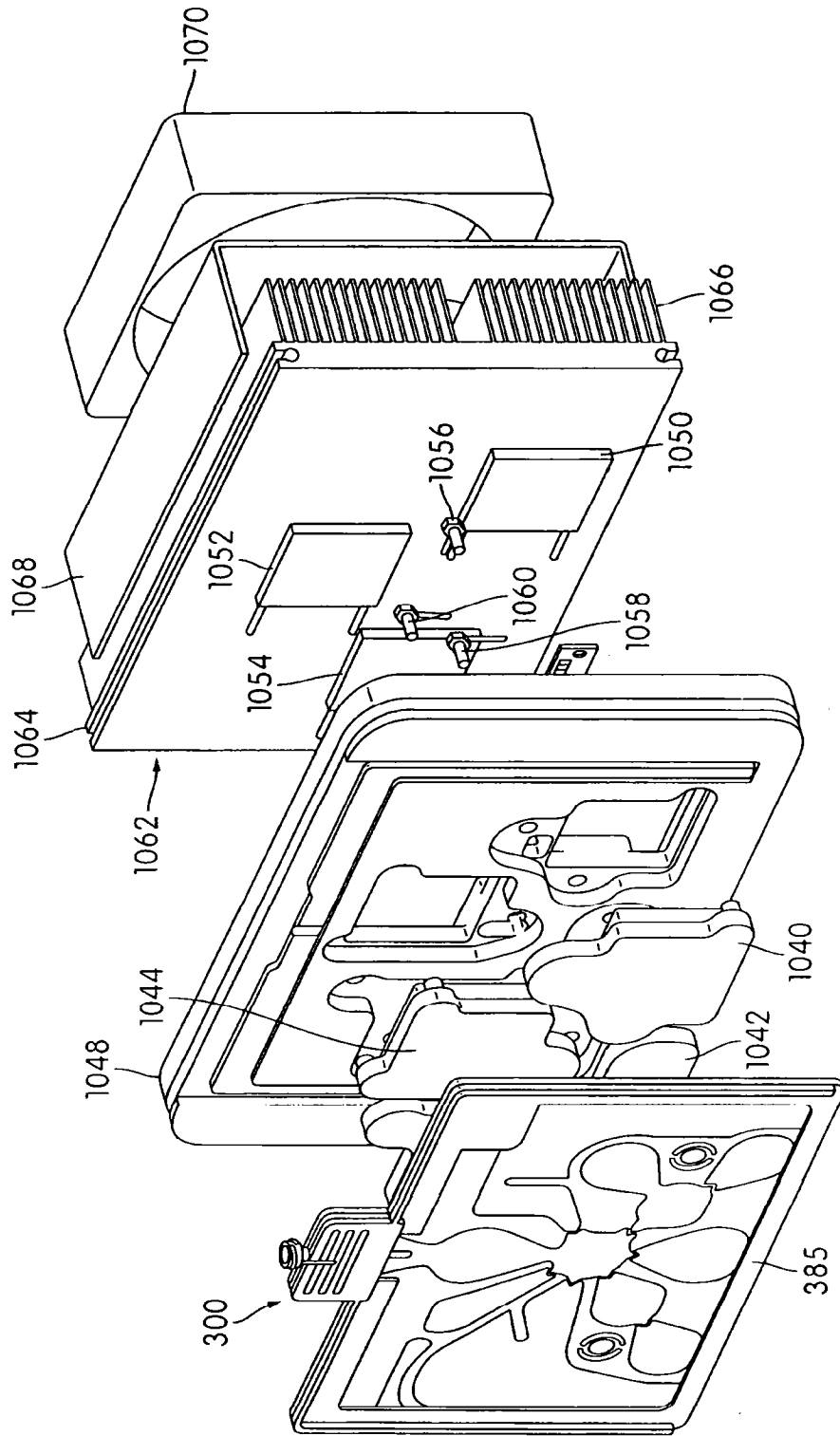
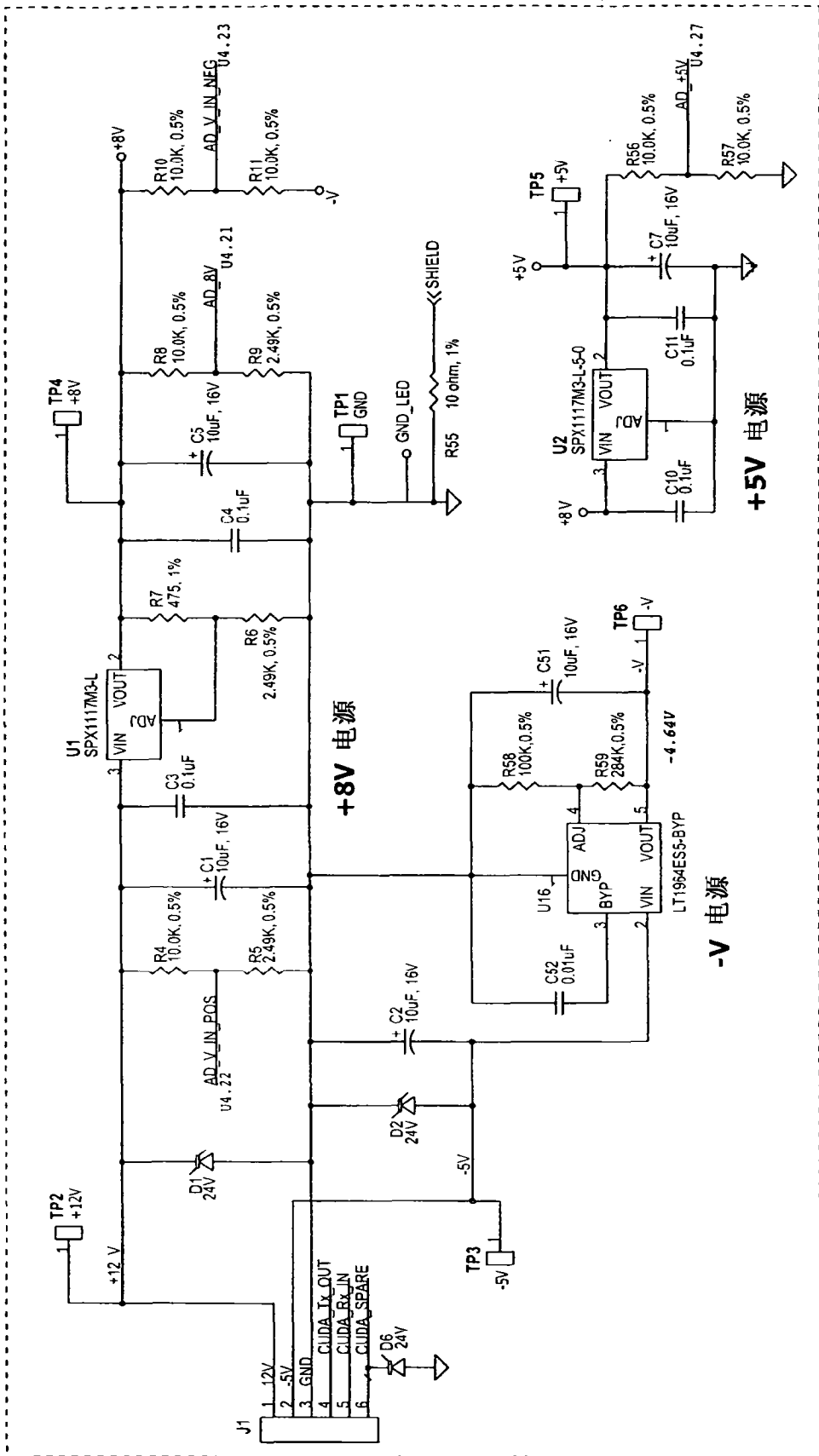


图 20



输入功率滤波

图 21

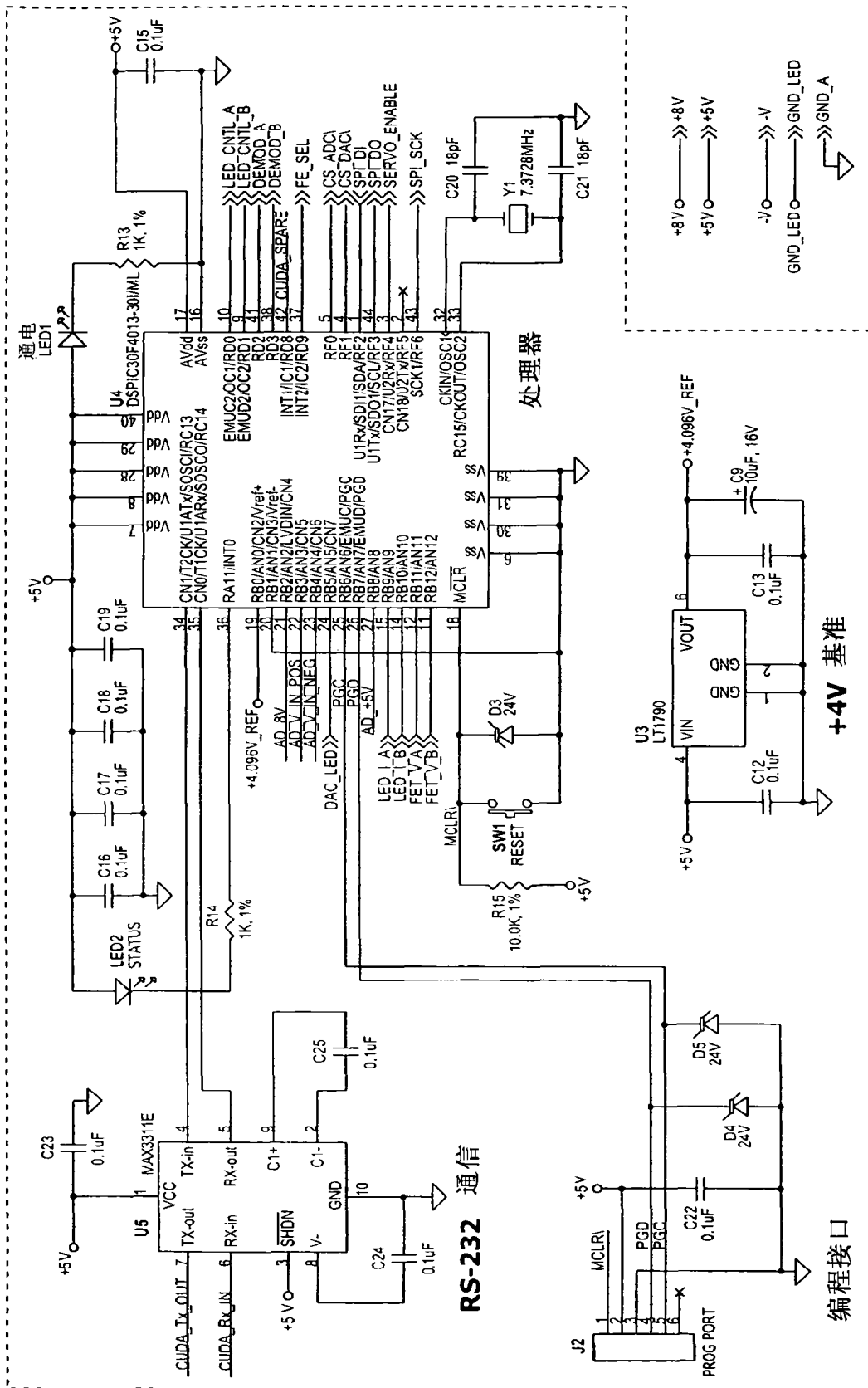


图 22

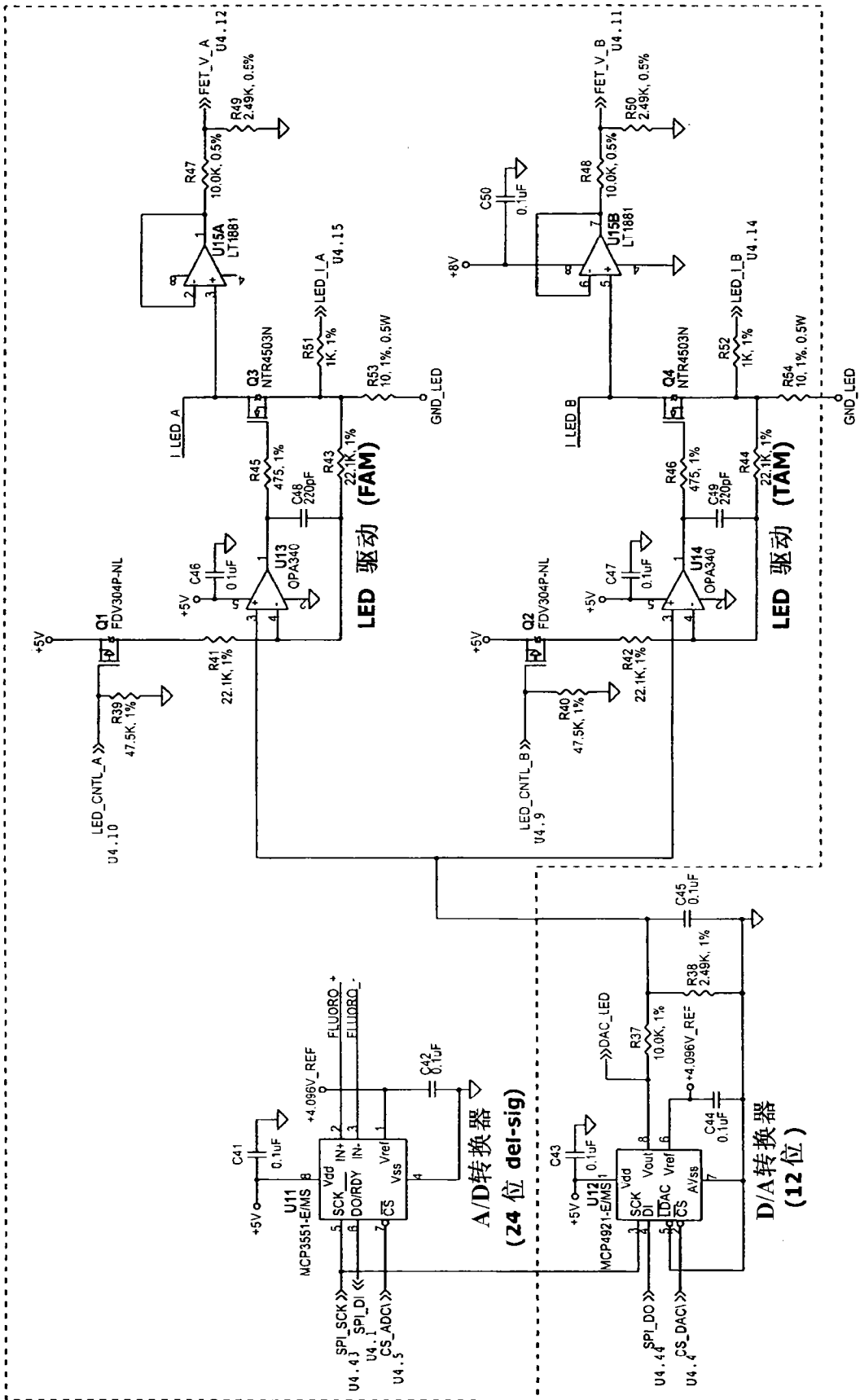


图 23

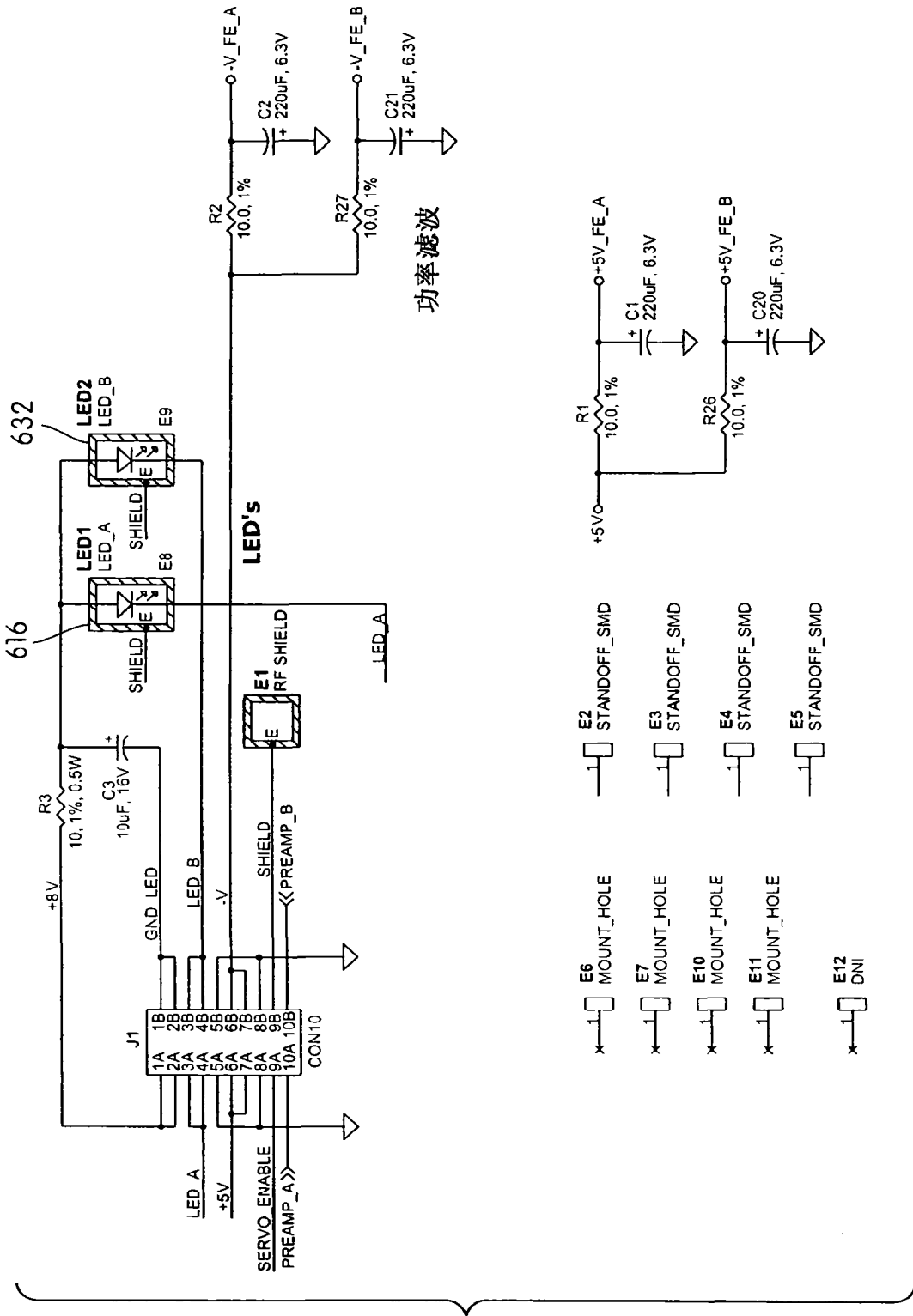


图 24



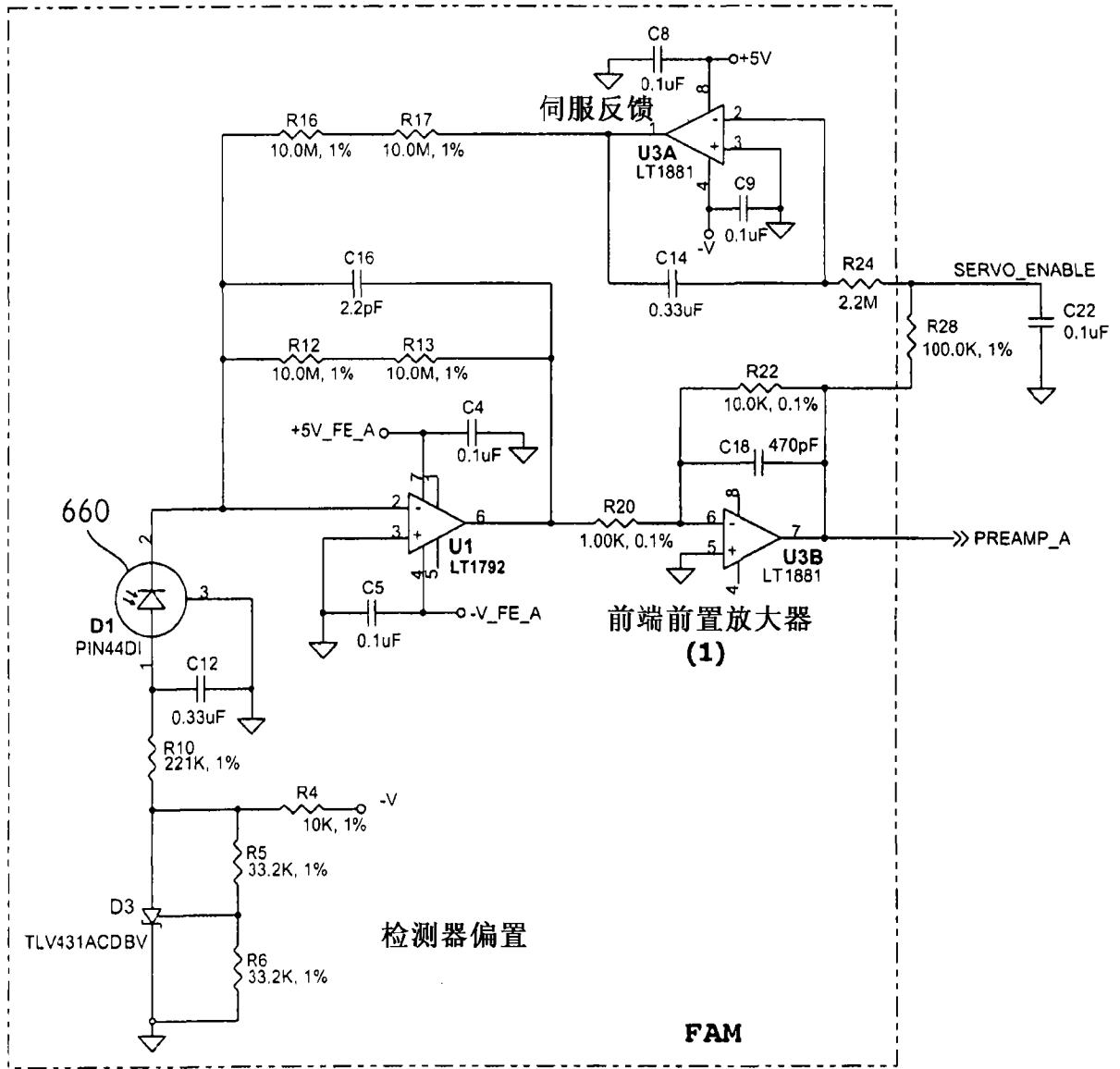


图 25A

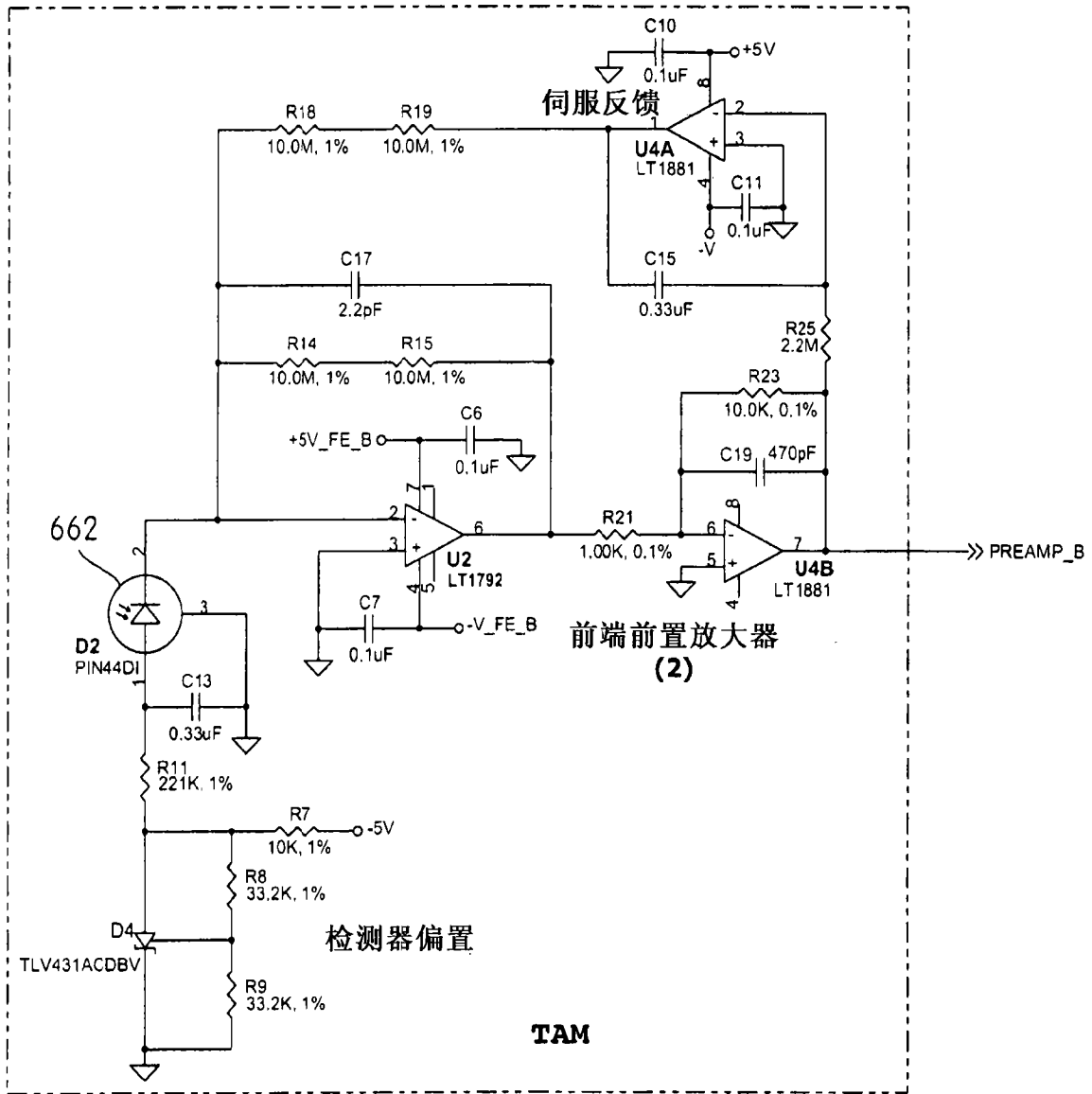


图 25B

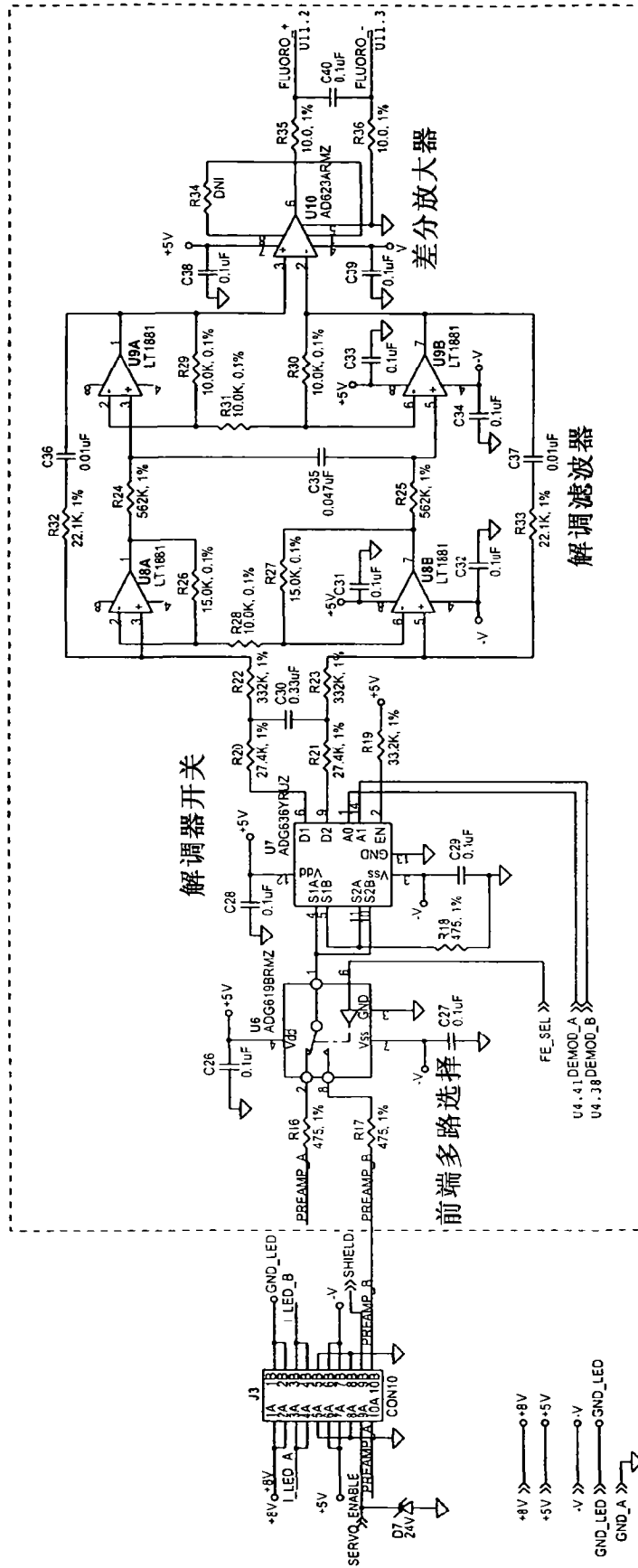


图 26

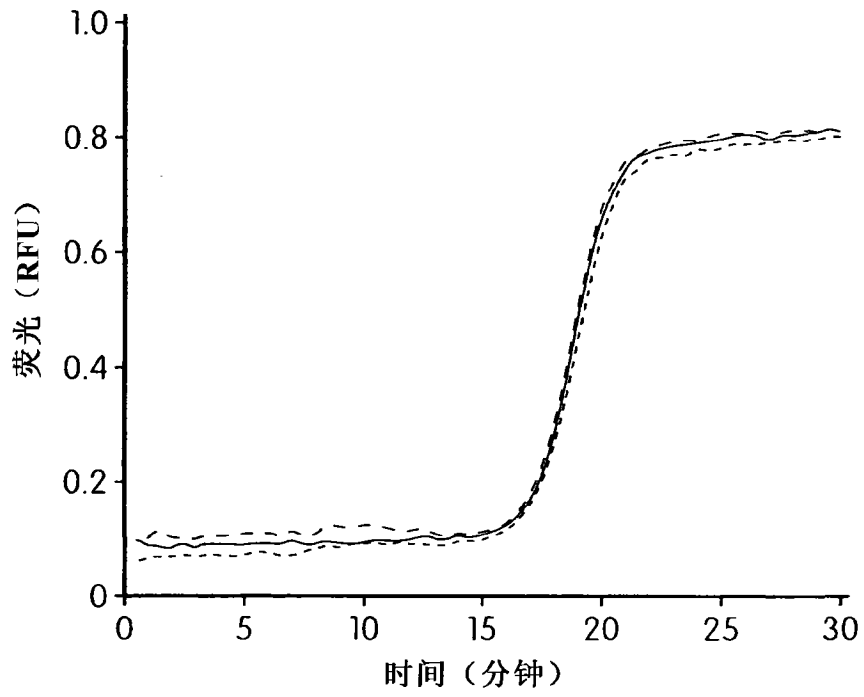


图 27

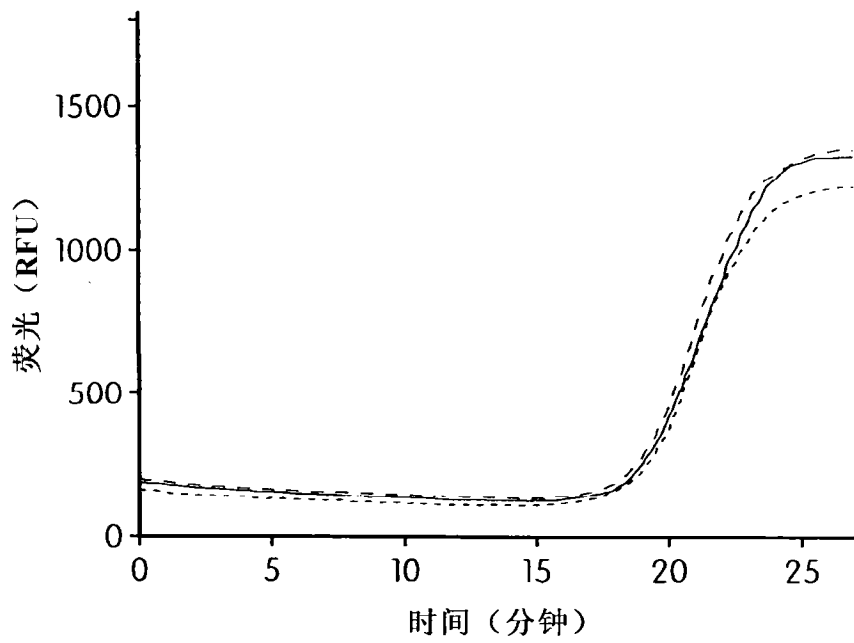


图 28

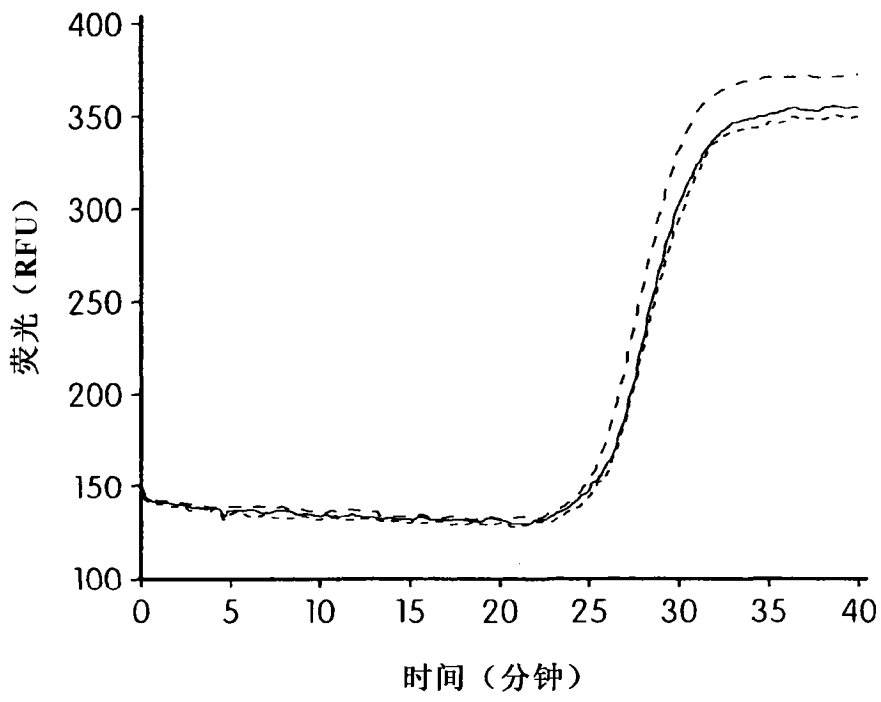


图 29

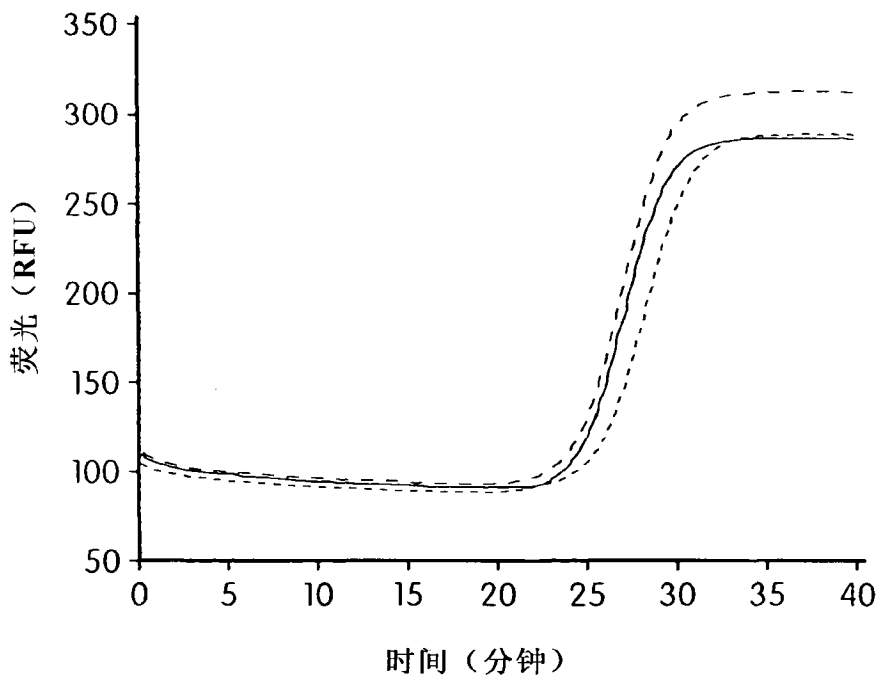


图 30

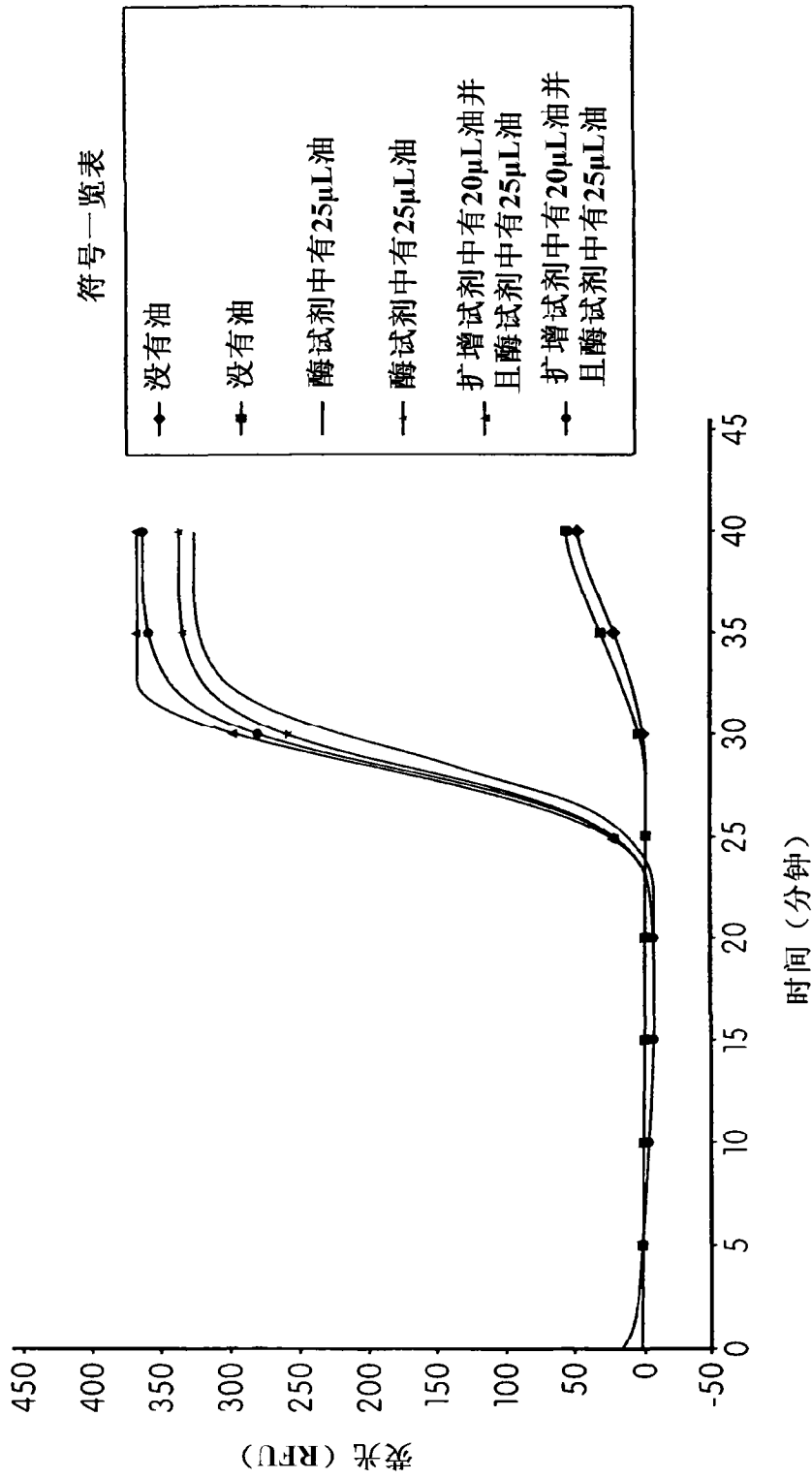


图 31