

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480022382.2

[43] 公开日 2006年9月13日

[11] 公开号 CN 1833167A

[22] 申请日 2004.5.28

[21] 申请号 200480022382.2

[30] 优先权

[32] 2003.5.30 [33] ES [31] P200301292

[86] 国际申请 PCT/ES2004/000244 2004.5.28

[87] 国际公布 WO2004/106922 西 2004.12.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.5

[71] 申请人 国家航天科技研究所“埃斯特万·特拉达斯”

地址 西班牙马德里

共同申请人 塞纳工程系统股份有限公司
康斯乔最高科学研究公司

[72] 发明人 J·戈麦斯埃尔维拉罗德里格
E·塞瓦斯蒂安马丁内斯
C·布里奥内斯罗伦特

V·帕洛加西亚

J·A·罗德里格斯曼弗雷迪

C·孔波斯蒂佐萨纽多

P·L·埃雷罗贡萨洛

J·佩雷斯梅卡德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 原绍辉 赵辛

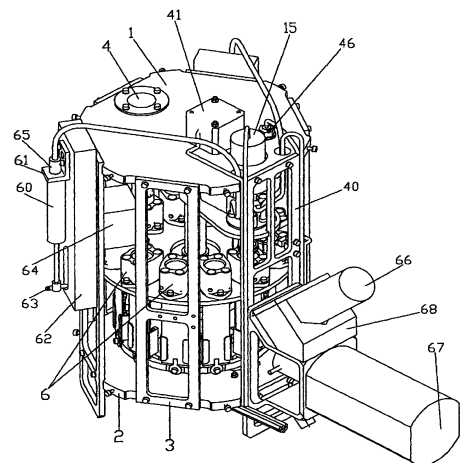
权利要求书5页 说明书33页 附图12页

[54] 发明名称

用于从一个或多个样本的分析来检测物质或分析物的方法和设备

[57] 摘要

本发明涉及用于从一个或多个样本的分析来检测物质或分析物的方法和设备。本发明的方法包括：将样本与适合的缓冲液体混合，均化样本，将试剂加入样本，过滤样本，将所述样本注入培育腔室内，允许样本与生物传感器反应，清洗未反应的多余的样本以及检测保持在生物传感器内的样本。本发明的设备包括：包括由转换器(49)和机臂(16)形成的压电超声器件的样本均化单元；包括用于均化的容器(6)和运动架(17)的样本处理单元；包括马达致动的注射器(60)的管理试剂和溶液的单元；包括形成反应腔室(51)的支撑件(50)的反应模块；以及包括激光二极管(66)和CCD照相机(67)的数据读取模块。



1. 一种用于从一个或数个样本的分析来检测物质或分析物的设备，其包括：样本均化器模块，其能够作用在包含在容器内的样本以使其均化；样本处理模块，其包括一系列独立的容器，其每个意在用作接收要分析的样本的一个；反应模块，其包括一系列反应腔室，反应腔室的数量与样本处理模块中包括的容器的数量相同，反应腔室的每个通过受控的通道导管与所述容器的一个连通，且包括用于检测物质的传感器系统；试剂和溶液管理模块，其在每个过程步骤中存储和分配必要的试剂和溶液；数据读取模块，通过该数据读取模块检测反应腔室内发生的反应并且处理检测的信号；及总控制器，其监控该过程和本发明的模块的每个。

2. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于，其还包括负责将样本添加或分配到选择的一个或多个处理模块容器并且用于使包含在选择的容器内的样本与均化器模块接触的样本分配模块。

3. 根据权利要求1和2所述的设备，其特征在于，样本分配模块包括具有固定的位置的进料斗或漏斗，要分析的样本倒入其中。

4. 根据权利要求1和2所述的设备，其特征在于，样本分配模块通过存储在多槽板内的样本注入器供给。

5. 根据前面的权利要求所述的设备，其特征在于，样本分配模块包括滚筒，样本处理模块容器装配在该滚筒内，该筒能够总是放置选择的容器与该进料斗或漏斗连通，并且接着与样本处理模块活塞连通。

6. 根据权利要求5所述的设备，其特征在于，样本处理模块容器装配在其中的滚筒可以围绕垂直轴旋转。

7. 根据权利要求5所述的设备，其特征在于，样本处理模块容器装配在其中的滚筒可以围绕水平轴旋转。

8. 根据权利要求1和5所述的设备，其特征在于，反应模块腔室装配在样本分配模块的滚筒内。

9. 根据权利要求1和6所述的设备，其特征在于，样本处理模块还包括用于在处理所述样本期间关闭容纳要分析的样本的容器的装置，该装置包括装配在定位在滚筒上方的架内的活塞，通过旋转所述筒可以将不同的容器放置在其下方，该架可以在纵向上在直接放置在其下的容器的顶部打开位置和另一个底部关闭位置之间运动。

10. 根据权利要求 1 和 7 所述的设备, 其特征在于, 样本处理模块还包括用于在处理所述样本期间关闭容纳要分析的样本的容器的装置, 该装置包括装配在定位在滚筒一侧的架上的活塞, 由于所述筒的旋转, 不同的容器可以布置为与其相对, 放置在筒的另一侧, 该架可以在打开位置和关闭位置之间运动。

11. 根据权利要求 1 所述的设备, 其特征在于, 样本处理模块容器的每一个还包括用于关闭其的装置, 该装置包括装配在每个容器内并且通过均化模块运动架的运动致动的活塞或阀。

12. 根据权利要求 1 所述的设备, 其特征在于, 每个样本处理模块容器包括一个或多个主均化腔室和一个或多个意在用于包含试剂的与主腔室互通的独立的次腔室, 所述主腔室打开以便接收要分析的样本和关闭装置, 并且具有带有过滤器和流量阀的底部口, 均化的样本通过该底部口注入反应模块内。

13. 根据权利要求 9 和 12 所述的设备, 其特征在于, 主腔室的壁具有定位在与次腔室互连口上方的排气口, 当所述口被活塞的垫圈超过时确定所述腔室被活塞气密地密封的时刻, 所述活塞可以从气密的密封位置在主腔室内运动, 以便导致所述腔室内的压力增加。

14. 根据权利要求 13 所述的设备, 其特征在于, 通过排气口执行将样本引入主腔室。

15. 根据权利要求 12 所述的设备, 其特征在于, 次腔室在顶部部分和底部部分通过帽关闭, 属于试剂管理模块的用于注入试剂或溶液, 或者携带了压力或温度传感器, 或者用于其它物理化学参数的传感器的套管, 可以通过该帽引入。

16. 根据权利要求 12 所述的设备, 其特征在于, 定位在每个样本处理模块容器的主腔室和反应模块腔室之间的流量阀包括单向阀, 当在反应模块腔室内相对于样本处理模块主腔室产生过压时, 该单向阀关闭。

17. 根据权利要求 9 所述的设备, 其特征在于, 样本处理模块架在所述模块的侧部之一装配在样本分配模块运动轴上, 其不能旋转但是能够在其上在通过传感器确定的端位置之间滑动。

19. 根据权利要求 1 和 9 所述的设备, 其特征在于, 该纵向运动架包括样本均化装置, 其包括热或机械作用的器件或能够作用在样本上的波发生器。

20. 根据权利要求 9 或 10 所述的设备, 其特征在于, 所述活塞具有管状结构并且样本均化器件通过活塞作用。

21. 根据权利要求 1 和 16 所述的设备, 其特征在于, 该反应模块对于每个样本处理模块容器包括限定了内部反应腔室的主体, 具有通过单向阀连接到所述容器的主腔室的入口, 清洗溶液通过其注入的连接到所述容器的次腔室的入口, 和到废物沉积处的溶液出口; 所述腔室的壁之一携带了负责检测存在于注入腔室内的均化的溶液或悬浮液中的物质的传感器系统。

22. 根据权利要求 1 所述的设备, 其特征在于, 试剂和溶液管理模块包括至少一个负责存储和分配流体的自动化注射器, 其还伴随有致动该注射器柱塞杆的线性致动器, 获得柱塞的位置的位置传感器, 单向阀和固定到样本处理模块运动框的注入套管。

23. 根据权利要求 22 所述的设备, 其特征在于, 其包括一系列试剂和溶液沉积处, 沉积处的数量与需要的不同的试剂和溶液的数量相同, 及至少一个能够从不同的沉积处抽吸流体并且将它们分配到均化或反应腔室内的泵送器件。

24. 根据权利要求 1 所述的设备, 其特征在于, 反应模块由容纳生物传感器的接收器构成, 其具有至少一个用于来自样本处理模块容器的样本的入口, 至少一个用于附加的液体溶液的入口, 和至少一个用于不同的溶液的出口以及必要的管道或导管。

25. 根据权利要求 24 所述的设备, 其特征在于, 入口和出口通过导管连接, 其中布置允许再循环生物传感器上的样本的泵送系统。

26. 根据权利要求 24 所述的设备, 其特征在于, 生物传感器定位在其中的接收器包括用于搅拌或运动液体样本以便改善所述生物传感器的工作的系统。

27. 根据权利要求 24 所述的设备, 其特征在于, 所述生物传感器通过分布在流体通道或腔室内的以微阵列或生物芯片的形式固定在固体支撑件上的检测物质形成。

28. 根据权利要求 1 所述的设备, 其特征在于, 数据读取模块包括反应检测器, 反应检测器包括用于激发生物传感器的光源和适合的辐射检测系统。

29. 根据权利要求 1 和 28 所述的设备, 其特征在于, 所述光源为单

色的并且检测系统为耦合到过滤器的 CCD 照相机，以仅检测适合的辐射。

30. 根据权利要求 28 和 29 所述的设备，其特征在于，通过波导引导该单色光，生物传感器定位在该波导内，作为在所述波导的外表面上形成的渐消失模式的结果，生物传感器被激发。

31. 根据权利要求 1 所述的设备，其特征在于，其包括笼形结构，中心垂直柱装配在该笼形结构中，该柱限定了样本分配模块滚筒的旋转轴，并且样本处理模块架可以沿该柱滑动，样本获取模块进料斗或漏斗、试剂管理模块和数据读取模块装配在所述笼形结构内。

32. 根据权利要求 1 和 7 所述的设备，其特征在于，其包括笼形结构，与水平轴相应的样本分配模块滚筒装配在该笼形结构中并且与所述轴平行，样本处理模块架通过其滑动的引导装置、样本获取模块进料斗或漏斗、试剂管理模块、数据读取模块和通信和控制模块也装配在所述笼形结构内。

33. 一种用于从一个或数个样本的分析来检测物质或分析物的方法，其特征在于，其包括以下步骤：a) 将所述样本与适合的缓冲液体混合；b) 用均化系统均化；c) 加入试剂以修改所述样本；d) 过滤样本；e) 将所述样本注入反应腔室内；f) 允许样本与生物传感器反应；g) 清洗未反应的多余的样本；及 h) 检测保持在生物传感器内的样本。

34. 根据权利要求 33 所述的方法，其特征在于，适合的缓冲液体为盐溶液。

35. 根据权利要求 33 所述的方法，其中，缓冲液体具有样本标记化合物。

36. 根据权利要求 33 所述的方法，其特征在于，多余的标记化合物用阻断剂化合物阻断。

37. 根据权利要求 1 和 33 所述的方法，其特征在于，生物传感器包括至少一种能够特定地结合到另一种物质的物质。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其特征在于，能够特定地结合到另外一种或多种物质的一种或多种物质从以下组中选择：a) 氨基酸类的物质；b) 蛋白质类的物质；c) 核苷酸类的物质；d) 核酸；e) 肽核酸 (PNA)；f) 脂类的物质；g) 糖类的物质；h) 前述物质的至少两种的组合的物质；i) 活的完整细胞；j) 孢子形式的完整细胞；k) 细胞的提取或溶胞产物；l) 细胞形成的组织；m) 完整的病毒或任何其成分；n) 合

成聚合物；和 o) 分子印迹聚合物 (MIP)。

39. 根据权利要求 38 所述的方法，其特征在于，能够特定地结合到其它物质的蛋白质为单细胞系的或多细胞系的抗体。

40. 根据权利要求 33 和 35 所述的方法，其特征在于，所述样本修改化合物从能够结合到存在于样本中的分析物的任何一种的化学试剂，或者从权利要求 38 和 39 中提到的那些物质中的一种或多种物质，或者它们的组合中选择。

41. 根据权利要求 33 所述的方法，其特征在于，保持在生物传感器内的样本的信号通过包含权利要求 38 和 39 中提到的那些物质的一种或多种物质的混合剂或混合物来放大。

42. 根据权利要求 33 和 41 所述的方法，其特征在于，所述混合剂包括用荧光物质、金属化合物或酶标记的一种或多种抗体。

43. 根据权利要求 33 和 41 所述的方法，其特征在于，所述混合剂包括用荧光物质、金属化合物或酶标记的一种或多种 PNA 或核酸片段。

用于从一个或多个样本的分析来检测物质 或分析物的方法和设备

本发明涉及用于从一个或多个样本的分析来检测物质或分析物的设备，其允许同时执行对大量样本的分析并且其还可以通过远程控制操作。本发明还包括用于检测所述物质或分析物的方法。

近年来，生物传感器，即基于生物的分子性质的检测系统的开发已经形成了真正的生物技术革命，因为其允许确定介质内某种物质的存在，并且分析其特征（这其中包括其可能的毒性或致病性）。

环境的生物传感器基于使用耦合到信号转换器的生物识别系统。存在三种基本的生物识别机制：生物催化、生物亲和和新陈代谢。同样地，转换系统可以为电化学的、光电的、光学的或声学的。以可检测的方式用传感器对物质（例如，污染化合物）的催化变换，或通过由所述物质抑制酶，是基于生物催化的生物传感器的两种基本操作机制。这些中的第一个的例子形成使用酪氨酸酶来检测酚类（Chen W. J., 1995; Marko-Varga 等, 1995），或使用有机磷酸盐水解酶来检测有机磷酸盐杀虫剂（Mulchandani 等人, 2000）。

其中，这些系统的固有的局限性为，作为已知的酶的基质的污染物的数量减少，需要使其能够检测到的污染物浓度相对高，在介质内存在抑制剂，需要使用额外的基质、伴因子或介体，产生试剂，等等。此外，许多酶基质互相作用的不可逆的性质意味着该生物传感器不能被重新使用。

抗体与其抗原，或在互补的核酸之间的杂化作用的高度特定的反应，形成最惯用的生物亲和系统。由于相对于大量的污染物质，单细胞系的和多细胞系的抗体的可用性，具有环境的应用的生物亲和生物传感器基于抗体的使用（Van Emon 和 López-Avila, 1992; Marco 等人, 1995），使得免疫传感器形成用于环境的用途的最惯用类型的生物传感器。在免疫传感器中有范围广的商业形式和成套工具（可重新使用的和单次使用的），其允许处理与多功能性、形式通用性、测试时间、灵敏度、成本、再现性、保存等等同等重要的方面。

用于环境应用的基于在核酸之间的亲和反应（特定的杂化作用）的

生物传感器的开发刚刚开始。此类型的生物传感器的应用的示例为检测由化学剂产生的 DNA 伤害 (Fojta 和 Palecek, 1997) 或通过使用物种特异性的 DNA 探针检测微生物 (Cheng 等人, 1998)。PE Biosystems 公司 (www.pebiosystems.com) 销售用于基于对通用的基因的放大和定序来检测和鉴定细菌的成套工具, 该基因编码为 16S 核糖体 RNA。

在基于抗原 - 抗体反应或基于核酸的特定杂化作用的生物医学领域内还存在不同类型的生物传感器, 用于检测和量化致病的微生物。已经开发出不同形式的免疫测定检测技术, 用于检测细菌和病毒性的病原体。这些技术的最精确的变体甚至允许量化存在于体液中的病原体, 诸如 Abbott (www.abbottdiagnostics.com) 开发的定量的 LCx - RNA 技术。作为基于核酸杂化作用的方法的示例, 提到了由 Roche (www.roche-diagnostics.com) 销售的 ranced - DNA 技术的几种变体, 其允许直接量化血流中的致病病毒, 其中包括人体免疫缺陷病毒或肝炎 B 或 C 病毒 (Collins 等人, 1997)。差别的微生物基因组与固定在硝化纤维条 (由 Abbott 销售的 LiPA 技术) 上的核酸探针的杂化作用允许实施病毒株或变体基因型 (Stuyver 等人, 1997)。

另一个生物识别系统是基于对微生物的代谢作用的研究。因此, 对根据细胞呼吸作用的化合物浓度增加的测量, 或通过所述化合物抑制呼吸作用, 以及对该化合物的部分上的基因表现促进剂或调节剂的特定识别, 为此种类型的生物传感器的示例 (Karube, 1990; Riedel, 1998)。通过与携带报告基因 (萤光素酶、 β 半乳糖苷酶等等) 的质体在通过感兴趣的分析物识别的促进剂的控制下变换被遗传地修改的微生物、识别并且检测环境的污染的存在, 已经被开发出来。

近来的对 DNA 微阵列技术的开发, 也称作 DNA 芯片或微芯片 (Southern 等人, 1994; 参看 *Nature Genetics* 21, 增刊, 1999), 允许将成千上万的分子探针 (核酸、蛋白质、碳水化合物等等) 共价地固定到固体的载体 (玻璃、硝化纤维、尼龙等等) 上, 从而在开发生物亲和生物传感器的规模和可能性上形成相当大的进步。

DNA 芯片可以主要地应用于基因表达、基因组重新定序和基因型研究。能够分析来自患病的组织 (癌, 被病毒、细菌、真菌等感染的等等) 或传染物自身的样本的成千上万的基因在 RNA 水平的表达 (Cheng 等人, 1998)。在这些过程中涉及的基因的发现允许找到和设计新药、新的诊断

方法等等。重新定序和基因型研究允许发现在研究的生物体内的核苷酸变异和多态现象 (SNPS) (Hacia 等人, 1999)。

应用 DNA 芯片的另一个领域为鉴定微生物的物种, 主要是相同物种的变体或种类 (或多或少是病毒的) (Gingeras 等人, 1998), 用于临床用途 (对药、毒素、致病性因素等的抵抗力) 或者用于生态用途 (生物多样化、多形态的散布等)。Gingeras 等人构造了一种 DNA 芯片, 其具有询问结核分支杆菌 *rpoB* 基因的 75bp DNA 片段的全部位置 (在两条链中) 的低聚核苷酸, 以便分析给予对在 *M. 肺结核* 的 63 临床分离株的收集中的利福平的抵抗力的变异的存在。物种鉴定是基于可以容易地用 DNA 微芯片测定的物种特定的多态现象的存在。使用 DNA 芯片来鉴定细菌的另一个示例为美国专利 5,925,522, 其中 Wong 等人 (1999) 描述了用于通过具有特定的低聚核苷酸序列的 DNA 芯片检测沙门氏菌的方法。

分析介质内物质的存在时的主要问题之一为, 在多数情况下, 这些物质是非常稀的, 使得其必须使用大量的开始体积。例如, 传染性的革兰氏阴性细菌可以在每毫升 (ml) 血液或饮用水中存在少于 10 个拷贝, 诸如人体免疫缺陷病毒的病毒可以在被感染的病人的每毫升血液内存在少于 5 个拷贝, 并且诸如大肠杆菌和沙门氏菌的传染物可以以少于每克食物 10 个拷贝自我出现。欧洲专利 EP 1 179 585, A3 (公布日期为 13-02-2002) 通过将微流体芯片或者部件包括到包含检测和处理通道、腔室、存储器或区域的任何组合的较大筒中, 基于微流体提供了对将大体积供给到分析系统的问题的解决方法。所述发明描述了用于从流体分离分析物并且将它们浓缩到小于原始体积的体积的器具。所述分析物可以来自生物体、细胞、蛋白质、核酸、碳水化合物、病毒性的微粒、化学或生物化学化合物, 虽然优选的用途为用于检测核酸。

根据前述内容, 显然, 测量空气、水和土壤中的污染物或病原体的能力对于理解和评价所述分析物的存在对人类健康和生态系统的风险是至关重要的。分析化学的固有成本变得越来越高, 并且作为响应, 在实验室检测方法和在分析现场技术中已经作出了相当大的进步, 在分析现场技术中采样和分析就地进行。通过与现场技术结合, 所有这些需要的, 即, 封装、传送、存储和维护等等的样本的传送减少, 并且促进决策。另一方面, 就地技术允许大大减少在采样和分析之间包含的时间, 从而其 (化学的、光化学的或热的) 退化或污染的风险相当大地减小。然而,

并且即使它们是相对快速并且便宜的方法，它们具有某些局限性，诸如分析窄范围的化合物的能力和灵敏度和精确性低于传统的实验室技术。然而，它们允许在污染的位置取得大量样本，并且它们对于在某些必须连续跟踪的区域内的完整的研究计划是特别重要的。使用的方法必须预期未预料到的污染物或病原体的存在，即使在非常小的浓度，其也可能是非常有害的。

对污染的区域特征鉴定必须通过分析实验室方法和就地诊断和跟踪方法的结合执行。一旦鉴定了关键标记，现场方法允许绘图其空间和时间分布，以及贯穿可能的矫正过程执行精确的跟随。已经描述了基于生物传感器的各种各样的实验室技术，并且它们中的许多已经销售，用于检测和测量介质或生物体内的生物标记的浓度。大量这样的技术通过仪器以半自动和自动化的方式执行。除了它们的复杂性、大尺寸和高经济成本以外，除了与此类型的这样的高度特定的产品相同的销售障碍以外，这样的仪器必须与诸如免疫测定、化学测试成套工具、和其它小型化的实验室技术的其它现场方法竞争。当前存在几种用于就地分析物检测的便携式的装备，但是它们需要接受过训练的专业人员来操作。因此，好的生物传感器仪器必须足够通用以测量多种元素并且在宽浓度范围内进行测量，尺寸小，并且能够自动地、连续地并且通过远程控制检测复杂的化学化合物。具有这些特征的装备是那些用于在河、海洋、湖等等的固定点内连续监测分析物的装备，或者用于结合在运动的系统（例如机器人）中的装备，该运动的系统允许在土壤或水生的介质的不同的位置分析样本。

当决定环境的和医疗性质时，检测介质或生物体中的污染（有毒或无毒）物质（分析物）是特别重要的。在许多情况下，离体的分析是足够的，但是许多时候连续地监测一个或数个分析物是必要的。为此，该过程必须由受过训练的操作人员重复必要的次数，造成随其发生的资源成本（经济、时间、和受过适合的训练的工作人员），此外，由于所述过程缺乏一致性，该结果可能受到损害。此问题通常通过具有复杂的和成熟的生物医学仪器或复杂的环境跟随站的自动或半自动采样和分析系统解决。此外，通过当前的方法能够同时分析的物质数量非常少，或者在多数情况下甚至只能同时分析单一的分析物。例如，当前用于水、土壤和建筑物的微生物分析的最广泛使用的方法是基于传统培养技术，基

于免疫化验，或者更进一些基于 PCR 反应，使用便携式的装备或在实验室内，但是通常样本和分析物的数量受到限制。另一方面，存在特殊的情况，其中就地采样和分析特别困难，诸如在难以到达的区域内或在被有毒的或生物的产物高度污染的地点。

本发明的目的为，通过开发易由远程控制操作的自动化的设备，和允许分析多个自然的样本，并且允许在单次化验中从好多打到成千上万不同的分析物同时检测和特征鉴定的方法，来消除上述缺点。本发明得益于近来开发的蛋白质和 DNA 微阵列技术，其显著地增加了分析能力和检测灵敏度，允许生物的、生物医学的和生物卫生问题的研究。与迄今为止已经开发出来的基于微阵列的技术（其需要特定的工作人员和用于处理样本的复杂并且冗长的规程）不同，在本发明中，对要分析的样本的处理相当大地简少并且整个过程自动地执行。

本发明包括能够处理体积范围从纳升到毫升的液体样本（体液、水）或悬浮液（土壤、沉积物或预先压碎的石头）的设备；和允许以简单的方式检测至少一种分析物并且不需要纯化或浓缩所述样本的方法。

该设备包括一系列操作模块，在其中操纵、处理并且分析样本，及一系列用于操作模块的控制模块，监控所述操作模块的工作。整个组件的工作通过总控制模块监控。该设备还具有通信模块。

更特定地，本发明的设备包括：

- 样本均化器模块
- 样本处理模块
- 试剂和溶液管理模块
- 反应模块
- 数据读取模块

本发明的设备还可以包括样本获取模块和样本分配模块。

关于通信和控制模块，它们将包括：

- 通信模块
- 总控制模块
- 样本获取控制模块
- 样本分配控制模块
- 样本均化器控制模块
- 处理和反应控制模块

- 试剂和溶液管理控制模块
- 数据读取器控制模块

将用本发明的设备和方法执行的过程的顺序为：

1. 通过样本获取模块提取要分析的样本。所述样本可以为液体或固体状态或为悬浮液。
2. 通过样本分配模块将该样本分配到均化和处理位置。
3. 在均化以前，以所述样本的内容物准备溶液或悬浮液。为此，试剂和溶液管理模块控制添加盐溶液或缓冲溶液，使得其与所述样本混合。
4. 样本均化包括形成所述样本和盐溶液或缓冲溶液的均化的混合物，其目的为最大程度地分解颗粒材料，并且溶解存在的分析物。此过程通过样本均化器模块执行。
5. 均化的样本可以在样本处理模块内经历不同的过程：化学的、生物化学的或生物的（其与活体细胞互相作用）修改，或物理的修改，诸如过滤、浓缩等等。处理的结果可以为分子的示踪或不是存在于样本内的分析物。所述示踪可以由荧光物质或任何其它允许随后鉴定修改的分析物的物质形成。
6. 处理过的样本运行通过反应模块，在反应模块内，处理过的样本接触传感器件。所述传感器由一种或多种能够与存在与样本内的分析物（修改的或没有修改的）互相作用的物质构成，使得所述分析物保持在反应模块内，同时多余的样本存储在废液沉积处。
7. 一旦全部样本已经运行通过反应模块，所述模块可以用通过试剂和溶液管理模块控制的溶液清洗，以便移除处理过的样本剩余物。如果需要，可以消除此清洗操作并且将新的试剂添加到反应模块并且稍后执行新的清洗。
8. 最终目的为检测保持在反应模块传感器内的分析物。为此，数据读取模块提供有检测那些示踪的分析物（荧光的或不是荧光的）的器件。如果所述分析物已经用荧光物质（荧光染料）修改，读取模块将提供有强辐射以激发所述荧光染料，和荧光检测器。
9. 检测的数据通过适合的软件处理以最终显示结果。所述显示可以包括由数据读取模块软件或远程站形成的产生计算机可以处理的图像的位图。
10. 过程的最终结果通过通信模块发送到诸如远程站。

相对于当前系统，本发明提供的主要优点为：

1. 自动化从采样、处理和分析到数据传输的整个系统的潜能。
2. 相当大地简化了处理样本必需的步骤的数量
3. 小型化的潜能
4. 在单次运行中检测从几种到成千上万种物质，优选地为来自生物的化合物的能力。
5. 低能量需求
6. 大的独立性
7. 远程控制的可能性。
8. 应用于行星探测（例如火星）的可能性

接下来将给出对形成本发明的模块的每一个的详细描述。

总之，用于从一个或多个样本的分析来检测物质或分析物的本发明的方法包括以下步骤：a) 将所述样本与适合的缓冲液体混合；b) 用均化系统均化；c) 添加试剂以修改所述样本；d) 过滤样本；e) 将所述样本注入反应腔室内；f) 允许样本与生物传感器反应；g) 清洗多余的未反应的样本；及 h) 检测保持在生物传感器内的样本。跟随命令将执行不同的步骤，其可以改变并且取决于要分析的样本的类型。

1. 通信模块

通信模块为装备与本地的或远程的使用者的接口。如果使用者是本地的，该通信模块允许根据以下的协议的任何一种建立连接：

1. 本地使用者情况下的控制台。
2. 通过 RS232、RS422 或 RS485 串口链路。
3. 并行链路。
4. USB（通用串行总线）链路。
5. TCP、UDP 或 IP 链路，或任何其它用于在计算机之间数据传输的协议。
6. 无线电通信，IRDA 链路...
7. 现场总线：PROFIBUS、CAN、FieldBus、InterBUS-S，...
8. 电话链路：GSM，...

在建立了数据链路的情况下，通信模块执行数据编码、封装、控制对介质的访问、发送/接收数据/命令，并且通过确认全部命令来执行安全选择。

2. -总控制器

此模块控制并且监控所有装备的工作并且执行至少下面的功能:

1. 从通信模块接收消息; 确认接收的参数和命令; 解释使用者发送的这样的命令(任务)。
2. 任务执行系统: 总的子过程定序, 发送命令到相应的本地控制器。
3. 执行预编程序的自动任务。
4. 监控每个模块的工作: 执行子任务和安全检验(监控过程参数并且检查它们是否在相应的适合的工作范围内)。如果安全需要的话紧急停止控制。
5. 从子系统故障恢复。
6. 通过通信模块将工作参数值发送给操作者用于他们总的过程的监控。

此控制器还允许本地和远程地操作该设备。

3. -样本获取模块

“样本获取模块”定义为允许以自动化的方式提取、存储和传送要分析的样本的模块; 这些样本可以为固体、液体或在悬浮液中。

样本获取模块包括两个部分: 用于提取样本的器件和用于存储和传送样本到进料斗的另一个器件。

接下来描述具体实施例:

1. 在本发明的具体实施例中, 模块具有用于提取固体样本的机器人, 其具有至少六个自由度, 具有定位在其远端的工具, 通过撞击器来允许在土壤或石头上钻孔, 当工作在 1 赫兹到 1 千赫兹之间的频率时, 该撞击器通过液压的、气动的或机械的系统致动, 对于高达 60 千赫兹的频率, 该撞击器通过压电致动器致动。通过气动抽吸和传送系统执行对粉碎的固体的传送。

2. 在本发明的另一个具体实施例中, 在给料斗内沉积液体样本的液压泵送系统用于提取液体样本。

3. 在本发明的另一个具体实施例中, 模块具有用于提取在悬浮液中(在空气中)的样本的抽吸和过滤系统。保持了颗粒的过滤器将部分液体转移到样本分配模块。

4. 在本发明的另一个具体实施例中, 抽吸系统从围绕本发明的介质取空气并且将获得的气体泵送到溶液中, 随后泵将部分液体转移到样本

分配模块。

4. 一样本获取控制器

样本获取控制器负责控制所有负责执行节 3 中描述的功能的机构。

样本获取控制模块将通过总控制模块致动，将执行预编程序的功能并且当其功能已经结束时，将电的、模拟的或数字的信号发送到总控制模块，当在其执行时检测到错误时也同样。

在节 3 的点 1 中描述的样本获取模块的具体实施例中，样本获取控制模块将执行控制铰接臂以及为其提供的用于在土壤、石头...中钻孔的工具和用于收集粉碎的样本的器件。

在节 3 的点 2 中描述的样本获取模块的具体实施例中，样本获取控制模块将控制负责收集液体样本的泵。

在节 3 的点 3 中描述的样本获取模块的具体实施例中，样本获取控制模块将控制空气抽吸系统和将过滤器转移到样本分配模块的机构。

在节 3 的点 4 中描述的样本获取模块的具体实施例中，样本获取控制模块将控制从空气已经被泵送的沉积物取得液体样本，并且将该液体样本沉积在样本分配模块内的空气抽吸系统和泵。

5. 样本分配模块

“样本分配模块”定义为允许独立分析用同一个样本获取模块取得的数个样本的器件组，所以其需要用于将来自进料斗的样本分配到不同的样本处理模块均化容器的机构。

在具体实施例中，样本分配模块提供有运动器件，例如以滚筒的形式，其能够容纳一个或多个均化容器，其允许将要使用的容器放置在用于接收固体或液体样本的进料斗或保持了悬浮液内颗粒的过滤器下面。一旦样本被引入均化腔室，筒再次旋转直到将该容器放置为与样本处理模块运动架对准，以便开始样本处理。

运动器件或滚筒可以装配在垂直的或水平的轴上，并且能够在其上旋转。

6. 一样本分配控制器

样本分配控制器负责控制该机构、传感器和机电致动器以适合地分配引入样本分配模块的样本。

样本分配控制控制模块将通过总控制模块致动，将执行预编程序的功能并且当其功能已经结束时，将电的、模拟的或数字的信号发送到总

控制模块，当在其执行时检测到错误时也同样。

在节 5 中说明的具体实施例中，其负责控制马达旋转滚筒，使用相应的传感器来识别滚筒位置。

7. 一样本均化器模块

样本均化器模块由能够作用在样本上以使其均化的器件构成。所述器件可以为诸如磨碎机和振动器件的机械作用、热作用（电阻，等等）或波发生器件（超声波，等等）。所述器件能够调节所述样本搅拌和均化的程度，从轻度的混合到导致与一些微生物的孢子一样坚固的细胞破坏（溶胞）。

样本均化器模块的接下来的具体实施例已经描述：

1. 在本发明的具体实施例中，样本均化器模块由产生超声波的压电器件形成，该压电器件将均化器控制器供给的高频电能转化成纵向振动。这样的振动通过牢固地依附到该压电器件的机臂的自由端放大。样本均化器模块容纳在关闭主样本处理模块腔室的架内，牢固地固定到其并且与关闭所述腔室的壁接触。

来自机臂的振动在包含处理的样本的溶液或悬浮液内产生压力波，其依次导致所述溶液或悬浮液内气穴现象，分解颗粒状的材料并且溶胞可能存在于样本内的细胞，并且从而均化所述样本。可以通过在液体样本内引入微球体来增进溶胞。

可以通过机臂在液体内的直接作用或通过膜来执行超声波溶胞，如在美国专利 6,431,476 中执行的。

样本处理模块压力和温度传感器监测过程的正确工作。

2. 在本发明的另一个具体实施例中，样本均化器模块由机械叶片或活塞均化器形成。叶片或活塞在液体内的机械作用和与壁的摩擦允许均化并且甚至允许溶胞。通过添加研磨剂可以增进均化。

8. 一样本均化器控制器

样本均化器控制器负责控制适合地均化引入样本均化器模块的样本所必需的机电机构和传感器。

样本均化器控制模块将通过总控制模块致动，将执行预编程序的功能并且当其功能已经结束时，将电的、模拟的或数字的信号发送到总控制模块，当在其执行时检测到错误时也同样。

在点 7 的具体实施例 1 中，样本均化器控制模块将来自供给系统的

电能转化为高频电能，根据预先设定的时序将该高频电能传输到压电器件。其还通过修改振动的幅度来调节输出到压电器件的电压。

在节 7 的样本均化器控制模块的具体实施例 2 中，操作叶片或活塞的机电器件必须被触发/停用。

9. 一样本处理模块

“样本处理模块”定义为器件组件，其目的为使所述样本经受不同的物理处理（均化、溶胞、加热、辐射等等）、化学处理（用诸如酶促反应等等的化学或生物化学剂修改）、或生物处理（与微生物互相作用）。

在本发明的具体实施例中，样本处理模块提供有两个明确地区分的子组件：容纳均化腔室内的样本的均化容器，和关闭所述腔室的运动架。

在本发明的具体实施例中，样本处理模块包括一个到数个均化容器，允许分析每个容器至少一个样本。每个均化容器提供有一个或多个被数个次腔室围绕的主均化腔室，次腔室通过不同尺寸的导管与主均化腔室连接。主均化腔室是打开的，以便通过样本获取模块进料斗接收固体或液体状态的样本。在处理样本期间，此开口通过关闭样本处理模块的架的活塞气密地密封。均化容器的次腔室用硅帽气密地密封并且通过不同段尺寸的导管与主腔室连通。这些次腔室用于将数种试剂引入均化腔室，通过试剂和溶液管理模块套管注入。这样的次腔室的数个容纳探针以测量主均化腔室内执行的过程的参数（温度、压力、pH、传导率等等）。

主腔室的壁具有排气口，当所述口被活塞超过时，通过活塞例如通过所述活塞的密封的环接件来确定气密地密封所述腔室的时刻。此活塞还可以从气密地密封的位置进一步运动到主腔室内部，以便导致腔室内的压力增加。样本可以通过此排气口引入主腔室。

次腔室可以在一侧通过帽关闭，属于试剂管理模块的套管可以通过该帽引入，以用于注入试剂或溶液，并且在另一侧用常闭阀关闭，该常闭阀可以通过试剂管理模块产生的过压，通过均化模块架的运动来电力地、机械地操作。

在本发明的具体实施例中，每个均化容器还包括定位在样本出口导管处的过滤器和阀的系统。过滤器用于防止尺寸超过要求的尺寸的固体进入反应模块。阀隔离或连通均化容器与反应模块，允许控制被处理的样本必须被注入反应模块内的时刻。

在本发明的具体实施例中，样本处理模块提供有包括关闭均化腔室

的运动架的第二子组件。在样本处理期间，通过固定到架并且提供有垫圈的活塞，此子组件气密地密封均化腔室的顶部部分。存在一个运动架用于所有样本处理模块容器，样本处理模块容器通过样本处理模块滚筒与架对准。架通过具有螺杆-螺帽齿轮减速的步进马达轴向地引导和操作。为此，所述架在所述筒或运动器件的侧部之一装配在样本分配模块轴上。此系统允许非常精确地控制活塞的轴向前进。依次，运动架容纳该试剂和溶液管理模块套管和样本均化器模块压电系统，其允许精确地定位以注入试剂、测量样本的参数并且执行均化。假设在压电系统机臂和活塞壁之间存在必要的接触，一旦气密的密封产生，活塞在均化腔室内前进在要处理的溶液或悬浮液内产生过压以在溶液或悬浮液内产生气穴现象。

在上述实施例中，活塞装配在其上以关闭该容器的架定位在具有垂直轴的滚筒上方，但是在滚筒具有水平轴的情况下，所述架将定位在滚筒的一侧，使得不同的容器可以定位在其另一侧。无论如何，样本处理模块容器中的每一个可以提供有用于关闭它们的装置。这些装置可以包括装配在每个容器内并且通过均化模块运动架的运动操作的活塞或阀。

10. -样本反应和处理控制器

样本反应和处理控制器负责控制适当地处理引入样本处理模块的样本并且在处理以后将样本注入反应模块内所必需的机电机构和传感器。

反应处理控制器将通过总控制模块致动，将执行预编程序的功能并且当其功能已经结束时，将电的、模拟的或数字的信号发送到总控制模块，当在其执行时检测到错误时也同样。

在节 9 中提到的具体实施例中，反应处理控制器负责控制在均化容器内定位该架的机电部件，以及用于知道架的位置的传感器和那些监测均化腔室的传感器。

11. -反应模块

“反应模块”定义为具有支撑件的器件，支撑件上具有反应腔室，反应腔室通过主导管与样本处理模块连通并且通过另一个导管与试剂和溶液管理模块连通。反应腔室容纳了能够检测存在于溶液或悬浮液内的物质（从分子到完整的微生物）的生物传感器或传感器系统。所述传感器系统可以包括至少一种以 DNA 或蛋白质微阵列（生物芯片）形式的检测物质，或基于微流体的任何其它系统。所述检测物质可以从以下组中

选择: a) 氨基酸类的物质; b) 蛋白质类的物质; c) 核苷酸类的物质; d) 核酸; e) 肽核酸 (PNA); f) 脂类的物质; g) 糖类的物质; h) 前述物质的至少两种的组的物质; i) 活的完整细胞; j) 孢子形式的完整细胞; k) 细胞的提取或溶胞产物; l) 细胞形成的组织; m) 完整的病毒或任何其成分; n) 合成聚合物和 o) 分子印迹聚合物 (MIP)。能够特定地结合到其它物质的蛋白质可以为单细胞系的或多细胞系的抗体。此外, 可以从能够结合到样本中存在的分析物的任何一种的化学试剂, 或来自那些前面提到的物质中的一种或多种物质, 或它们的组合中选择样本修改化合物。所述微阵列可以由单一类型或提到过的检测物质的混合 (例如, 在单一载体内包含 DNA 和蛋白质点的微阵列) 形成。反应腔室的功能类似流槽, 使得来自样本处理模块的溶液或悬浮液运行通过所述反应腔室, 以便允许存在于溶液或悬浮液中的物质与存在于传感器中的一种或多种检测物质互相作用。保持在生物传感器中的样本的信号可以通过包含上述物质的一种或多种的混合剂 (cocktail) 或样本放大。

在本发明的具体实施例中, 溶液或悬浮液从样本处理模块通过阀、过滤器系统和主导管运行到反应模块。一旦样本被处理, 其通过此主导管进入反应腔室。该腔室具有与废弃物存储容器连接的出口导管, 一旦样本已经与存在于传感器内的一种或多种检测物质反应, 样本终止于该废弃物存储器内。一个或数个附加的导管从样本均化器的次腔室直接到达反应腔室。在执行反应的读取或测量以前, 这些导管允许注入试剂, 或简单地注入清洗溶液, 到反应腔室内。

在具体实施例中, 一旦溶液或悬浮液均化, 使其与可以包括在 (通过共价的、离子的、疏水的或其它类型的结合) 存在于所述溶液或悬浮液内的物质 (从分子到完整的微生物) 的荧光试剂反应。一旦包括所述荧光试剂, 其还未反应的多余的部分通过钝化物质钝化, 防止其随后反应。所述钝化物质可以为化学阻断剂, 其提供可以与荧光试剂反应的多余的官能团 (例如氨基、羟基、巯基或其它基团)。一旦钝化的多余的荧光试剂被钝化, 样本被过滤并且连续或不连续地注入反应腔室内。其通过反应腔室的通道允许与传感器检测物质互相作用。一旦反应发生, 没有保持在传感器内的多余的标记的样本通过相继的对反应腔室的清洗来消除。清洗液体存储在废液沉积处。

在本发明的另一个具体实施例中, 在传感器中保持的样本的信号通

过包含一种或多种用荧光物质、金属化合物或酶标记的物质（DNA、抗体、PNA 等等）的混合剂放大。所述混合剂存储在样本处理模块次腔室之一内，直到一旦未与传感器反应的多余的样本被清洗，该混合剂被注入反应腔室内。在适合的潜伏期以后，用清洗溶液消除未保持的多余的所述混合剂。

不同的反应模块腔室将在运动器件中装配，例如在分配模块运动筒内。

12. 试剂和溶液管理模块

“试剂和溶液管理模块”定义为用于存储和在需要的时刻精确地分配在不同的样本处理步骤：均化、修改、反应、清洗等等中涉及的不同的溶液和试剂的器件的组件。

在本发明的具体实施例中，试剂和溶液管理模块的主要元件由执行流体存储和分配功能的机动化注射器构成。该模块提供有与所必需的不同数量的相同的机动化注射器的组件。每个组件包括接下来的元件：

1. 固定到模块架的注射器，其容量取决于要分析的样本的数量。
2. 提供有致动该注射器柱塞杆的步进马达的线性致动器。该致动器设计为当腔室处于由功能性的过程所限定的不同压力时，能够精确地将流体注入相应的腔室内。
3. 确定注射器柱塞位置的位置传感器，允许对组件的开环控制（“行程的末端”）或闭环（“编码器”）控制。
4. 当注射器未被致动时，维持流体回路内的压力势垒的无源的（单向的）或有源的（机动化的）阀。
5. 作为该模块的最后元件，套管穿透均化容器侧腔室的密封件。该套管固定到样本处理模块运动架，并且因此，其穿透运动与所述架的向前运动同步。
6. 连接形成流体回路的不同部件所必需的全部导管和附件。

本发明的另一个具体实施例，其特征在于，试剂和/或溶液的数量大，其中，试剂和溶液管理模块由以下元件形成：

- 数量与要使用的试剂和/或溶液数量相同的数个沉积处。
- 能够抽吸不同沉积处的流体并且将它们分配到均化或反应腔室内的单独的泵送系统。

- 一个或数个分配阀，它们中的每个提供有数个入口通道和一个出口通道，能够打开或关闭从沉积处到均化或反应腔室的不同导管。

此试剂和溶液管理模块的构造最大程度地简化了需要的致动器的数量和注入通道的数量。

本发明的另一个具体实施例，其特征在于，试剂和/或溶液的数量大，其中，试剂和溶液管理模块由以下元件形成：

- 数量与要使用的试剂和/或溶液相同的数个密封的注射器沉积处，提供有没有杆的柱塞，将注射器沉积处分为两个密封的隔室：一个提供有具有用于试剂或溶液的单向阀的出口通道，并且另一个提供有用于推进流体的入口通道。
- 由能够从沉积处抽吸所述流体并且将其分配到注射器沉积处的不同密封隔室内从而致动其柱塞的单个泵送系统形成的闭合的推进流体回路。
- 在推进流体回路中的一个或数个分配阀，它们中的每个提供有数个出口通道和一个入口通道，其允许选择要被致动的注射器沉积处。
- 用于提供有单向阀和套管的每个注射器沉积处的单独的出口和注入通道。
- 作为对前述点的替代，公用的注入通道提供有单向阀和通过一个或数个分配阀与每个注射器沉积处的出口通道连接的套管。

试剂和溶液管理模块的构造最大程度地简化了需要的致动器的数量并且允许通过单独的通道或如果流体相容性允许的话，可选地通过单一的通道注入试剂/溶液。

13. 试剂和溶液管理控制器

试剂和溶液管理控制器负责控制存储和在需要的时候精确地分配不同的样本处理步骤涉及的不同的溶液和试剂所必需的机电机构和传感器。

试剂和溶液管理模块控制器将通过总控制模块触发，将执行预编程序的功能并且当其功能已经结束时，将电的、模拟的或数字的信号发送到总控制模块，当在其执行时检测到错误时也同样。

在节 12 中说明的第一具体实施例中，试剂和溶液管理模块控制器负责控制运动注射器的致动器；用于控制确定柱塞的位置的传感器和用于作用于维持压力势垒（参看节 12 中说明的实施例的点 4）的电动阀。

14. -数据读取模块

“数据读取模块”定义为允许检测发生在反应腔室内的反应和适当地处理检测的信号的设备组件。

在本发明的具体实施例中，反应检测器为高分辨率和高灵敏度的 CCD 读取器，具有仅读取作为反应的结果产生的电磁辐射频率所必需的光学系统和过滤器。所述电磁辐射通过激发反应过程中涉及的反应的物质（荧光分子）产生。所述反应的物质的激发通过来自激光二极管的单色光来实现。该 CCD 读取器与反应腔室相对并且激光束以某个角度透过反应腔室以防止反射透过该 CCD 读取器。

该单色光可以通过波导引导，其中具有生物传感器，作为在波导的外表面上形成的渐消失模式的结果，该生物传感器被激发。

15. -数据读取控制器

数据读取控制器负责控制用于检测发生在反应腔室内的反应的器件。

数据读取控制模块将通过总控制模块触发，将执行预编程序的功能并且当其功能已经结束时，将电的、模拟的或数字的信号发送到总控制模块，当在其执行时检测到错误时也同样。

在节 14 中说明的具体实施例中，数据读取器控制模块负责在预先确定的时间期间触发激光，以及用于读取从腔室接收的信息，并且适当地处理该信息（过滤、触发的区域识别、触发的区域量化等等），并且随后将其传输到总控制模块。

本发明的设备和方法的特征和优点将通过接下来参考附图进行的详细描述更好地理解，附图中示出了非限制性的实施例。

其中：

图 1 示出了本发明的设备的正视等距视图。

图 2 示出了本发明的设备的后视等距视图。

图 3 示出了本发明的设备的顶视图，其中顶盖已经被移除。

图 4 示出了根据图 3 的 IV-IV 剖面线的截面。

图 5 和 6 分别示出了根据图 3 的 V-V 和 VI-VI 剖面线的处理模块和

反应模块的垂直截面。

图 7 示出了反应模块的等距视图。

图 8 到 14 示出了遍及过程的样本处理和均化模块的不同位置。

图 15 对应本发明的设备的工作图。

图 16 和 17 示出了本发明的设备的实施例变体的前和后透视图。

图中所示的设备包括允许检测存在于土壤或底土内的生物标记（有机分子和来源于生物的高分子）的自动化的装备。检测和特征鉴定这样的生物标记的方法是基于它们与固定在固体支撑件的特定位置的特定的抗体的阵列（称作芯片或微阵列）的互相作用。

此设备包括用于自动地执行实验所必需的全部机构、检测器和电子设备。使用的部件主要购买、设计和/或选择为在环境的情况下起作用。

为了帮助说明不同的部件及其工作，接下来将描述构成本发明的设备的不同模块。

在图 1 到 14 示出的示例中，设备没有样本获取模块，手工地引入要分析的样本。这也是为什么该设备也没有相应的获取模块控制器的原因。

该设备包括由顶盖 1、底盖 2 和一系列中间框 3 构成的架。此架起用于装配不同的模块的框架的作用。

样本分配模块包括固定到架的顶盖 1 并且具有圆锥形开口的圆筒形进料斗 4（参看图 4），质量大约为 250mg 并且颗粒尺寸小于 0.5mm 的每个土壤样本通过该圆锥形开口引入。进料斗的底端提供有内圆锥 4'，其功能为在属于样本处理模块的容器的底部上分配样本，如下面将要解释的。进料斗 4 可以用固定的或运动的适配器代替。样本分配模块还可以通过操作者手工地供给或通过存储在多槽板（multiwell plate）内的样本的注入器来供给。

样本分配模块支撑、容纳并且定向样本处理和反应模块的部件并且主要由滚筒形成，该滚筒由阳极化铝制造，由两个法兰构成：容纳 12 个样本处理模块容器 6 的顶部法兰 5（参看图 4）；具有用于固定反应模块元件的器件的底部法兰 7。全部法兰装配在各自的角接触轴承 8 上，通过其接附螺钉稍微预加负载。装配在架的中心轴 9 上的轴承允许筒围绕所述轴旋转。

通过拧到架的底盖 2 的步进马达 10，通过由固定到马达轴的小齿轮 11 构成的齿轮传动，和拧到筒的底部法兰 7 的轮 12，来执行筒的旋转。

马达的分辨率为 1.8 度/步，并且能够提供 0.16Nm 的扭矩。齿轮传动比率为 $i=5:1$ ，那么滚筒的最终分辨率为 0.36 度/步，其允许样本处理模块容器的轴的圆周位移分辨率为 0.45mm/步。

当依附到筒的指示器 14 与传感器激光束干涉时，滚筒的初始位置通过固定到架的框 3 的光学传感器 13 确定。

样本均化器模块包括由商品化的转换器 15（参看图 4）和牢固地拧到该转换器的端部的机臂 16 形成的超声压电器件。

转换器 15 形状为圆筒形（直径 32 毫米，长度 89 毫米）并且在 40kHz 频率被激发。

由钛（Ti 6Al 4V）制造的机臂（直径 16 毫米，长度 49 毫米）由通过平滑过渡连接的圆筒形部分形成。机臂的自由端以平的圆形法兰（直径 12.2 毫米）结束，其与关闭样本处理模块均化腔室的壁接触。

此组件容纳在关闭样本处理模块主腔室的纵向运动架 17 内，并且通过保持转换器 15 的圆筒形外壳的夹具 17' 牢固地固定到该纵向运动架。

转换器将样本均化器控制模块供给的高频电能转化成通过机臂的自由端放大的纵向振动。机臂的振动又在被处理的样本溶液内产生压力波，其导致所述溶液内气穴现象，均化样本。可以通过选择振动的幅度来控制气穴现象的强度，并且由此调节混合物均化的程度，范围覆盖从对应低幅度的轻度的均化到对应高幅度水平的细胞破坏。

样本均化器控制模块控制转换器，通过根据在机臂的端部建立的阻抗增加或减少供给的电能，使得其倾向于维持预先选择的幅度。该器件设计为供给最大输出功率为 130W。

样本处理模块提供有两个明确地区分的子组件（参看图 4 到 6）：

-关闭均化腔室的均化容器 6 和运动架 17。

-均化容器 6 包含在均化过程期间通过样本分配模块沉积在其中的样本。

该设备设计为容纳多达 12 个均化容器，允许每个容器分析单一的样本。

该容器由透明的丙烯酸塑料制造，以便能够观察均化过程。

每个容器提供有被 4 个次腔室 19、20、21、22 围绕的主均化腔室 18，次腔室通过不同尺寸的导管 23 与主均化腔室连接。

圆筒形的均化腔室 18（直径 19 毫米，长度 22 毫米）在其顶部部分

打开，以便接收通过进料斗 4 提供的固体或液体状态的样本。在样本处理期间，此开口通过运动架 17 的活塞 24 气密地密封。腔室的底部提供有直径 10 毫米的口 25，均化的混合物通过该口注入反应模块内。腔室的圆筒形壁提供有直径 0.5 毫米的排气口，该排气口没有示出，定位在腔室的底部上方 9.3 毫米的高度处，当通过架的活塞携带的垫圈 26 密封所述口时，该排气口确定气密地密封腔室的时刻。

次腔室 19 到 22 在它们的上部和底部部分用硅帽 27 气密地密封，并且通过导管 23 与主腔室连通。该容器具有接下来的次腔室：

荧光标记腔室 22：此为通过直径 1 毫米的导管 23 连接到主腔室的圆筒形腔室（尺寸为直径 4 毫米，长度 7 毫米）。其内部容纳了 1mg 粘附到腔室底部的固态荧光标记化合物。此腔室用于通过试剂和溶液管理模块套管 28 注入准备 1 毫升样本溶液所必需的盐溶液。在注入盐溶液期间，荧光标记被溶解并且引入均化腔室 18，形成样本溶液的一部分。

阻断剂腔室 21：此为通过直径 1 毫米的导管 23 连接到主腔室的圆筒形腔室（尺寸为直径 4 毫米，长度 4 毫米）。此腔室用于通过试剂和溶液管理模块套管 29 注入用于阻断未与样本的分子反应的多余的荧光标记所必需的 BSA 阻断剂溶液。圆锥形口定位在此腔室的底部帽 27 下方，反应模块清洗导管的 Luer 联结器 28' 容纳在圆锥形口内。

压力传感器腔室 20：为了促进溶解进入其中，此为通过直径 4 毫米的宽导管 23 连接到主腔室的圆筒形腔室（尺寸为直径 4 毫米，长度 5 毫米）。在均化过程期间，此腔室容纳运动架 17 携带的套管 29'，其与负责监测过程的不同压力的压力传感器 30 连接。

温度传感器腔室 19：此为与压力传感器腔室相同的腔室。在均化过程期间，此腔室容纳运动架 17 携带的套管 31，套管又容纳温度传感器探针 32，负责监测所述过程期间的样本溶液温度。

传感器腔室 19 和 20 的底部表面和均化腔室 18 的底部表面用表面活性剂处理，以便促进溶液透入所述次腔室。

每个均化容器还包括直径 12 毫米并且提供有直径 20 微米的孔的过滤器 33，过滤器 33 用于防止尺寸超过要求的尺寸的固体进入反应模块。该过滤器定位在过滤器保持器 34 上，其容纳在拧上帽 35 内。此组件拧在容器的基座上，在均化腔室出口下方。垫圈 36 为组件提供必要的密封性。

拧上帽 35 提供有阳 Luer 锥形物，单向阀 37 连接到该阳 Luer 锥形物。此阀连接均化容器 18 与反应模块。由于在反应模块内存在的 1.3 巴过压，该阀通常关闭，隔离两个模块。可以布置常闭的并且用电致动的阀，或者通过均化模块架的运动来机械地致动的阀，来代替单向阀 37。

如图 4 所示，关闭该均化腔室的运动架 17 在样本处理期间执行均化腔室 18 的顶部部分的气密地密封。

有一个运动架用于所有通过样本分配模块滚筒与该架对准的模块容器。

该子组件包括架 17，架 17 由铝制造，其容纳不同的子组件元件。其提供有用于固定样本均化器模块的转换器 15 的顶部法兰 38。底部法兰 39 又分别容纳活塞 24、试剂和溶液管理模块套管 28 和 29、以及压力和温度传感器套管 29 和 31。

架通过两个衬套 39 沿轴 9 滑动，并且沿框 40 的中心肋轴向地引导。

通过拧到架的顶盖 1 的步进马达 41，通过固定到马达轴的螺杆 42 和容纳在运动架 17 的主体内的螺帽 43 的传动来执行架的轴向运动。马达的分辨率为 1.8 度/步，并且能够提供 0.16Nm 的扭矩。该螺杆提供有 M6 × 1 螺纹，那么架运动的最终分辨率为 5 微米/步，允许非常精确地控制所述运动，其又转化为精确地定位试剂的注入、样本参数测量和超声均化的性能。

当连接到架的底部法兰的指示器 45 与传感器光束干涉时，通过固定到架的框 40 的光学传感器 44 确定最终运动架位置。

如图 5 所示由不锈钢制造的活塞 24 为空心的旋转部分，其提供有顶部法兰，活塞 24 通过该顶部法兰固定到运动架。底部端以锥形物结束并且提供有垫圈 26 的有螺纹的衬套 46 装配到其上。两个部分拧到一起，通过衬套 46 的内锥形物施加的压力牢固地保持膜 47。膜 47 由聚四氟乙烯制造，厚度为 0.1 毫米。活塞的内部容纳搁在膜 47 上的样本均化器模块机臂 16。作为由垫圈 26 和膜 47 产生的密封的结果，此组件气密地密封均化腔室的顶部开口。一旦已经形成对均化腔室的气密的密封，活塞 24 在均化腔室内前向的运动在要处理的溶液内产生过压，确保在压电系统机臂 16 和活塞的膜 47 之间的必要的接触以在溶液内产生气穴现象。

压力传感器 30 监测均化腔室的过压。其基于惠斯通电桥，并且其主要特征为：

- 测量范围：0 ÷ 207kPa
- 激发电压：10V
- 输出信号满量程：100mV
- 输出信号灵敏度：0.483mV/kPa

腔室内的过压参数用于控制和限定活塞均化器组件的均化位置。当腔室内的过压值达到 0.8 巴时，反应和处理控制器抑制运动架的马达 41。其还用于控制和限定均化时间。当腔室内的过压值超过 1.0 巴时，样本均化器控制模块抑制压电系统转换器 15。

温度传感器 32 监测样本溶液在均化过程期间的温度。其基于提供有容纳在直径 0.5 毫米长度 250 毫米的不锈钢护套内的 K 型热电偶的探针。该探针通过双头螺栓固定在设备的顶盖 1 上，然而其自由端引入促进将探针插入通过硅帽 27 的套管 31。

样本溶液温度参数用于控制和限定均化时间。当溶液温度超过预先确定的临界值时，样本均化器控制模块抑制压电系统转换器 15。

反应模块（参看图 5 到 7）包括平行六面体支撑件 50（尺寸：76 × 26 × 6.5 毫米），其中存在打开腔 51，称作反应模块，其具有对称的不规则六边形形状（总尺寸：14 × 8 毫米），深度为 0.3 毫米。此腔室提供有接下来的进入通道：

- 均化的溶液或悬浮液入口通道 52。其在腔室的顶部拐角内并且通过直径 1 毫米的导管形成，以阴 Luer 锥形物结束，以与样本处理模块 75 单向阀 37 密封地连接。
- 清洗溶液入口通道 53。定位在腔室的顶部拐角内并且通过直径 2.5 毫米的导管形成，以与清洗导管 28' 密封地连接。
- 溶液出口通道 54。定位在腔室的底部拐角内并且通过直径 2 毫米的导管形成，以阴 Luer 锥形物结束，以与废物沉积处 57 密封地连接。
- 入口 52 和 53 以及出口 54 可以通过提供有泵送系统的导管连接，没有示出，其将允许样本在生物传感器上再循环。腔室 51 还可以包括用于搅拌或运动液体样本以改善生物传感器操作的系统。

反应腔室 51 具有薄的疏水剂 SIGMACOTE 涂层，其目的为增进不同的流体的循环，防止固体颗粒和分子粘附到其表面。

反应腔室 51 及其进入通道通过玻璃滑动片 55 (尺寸: 75 × 25 × 1 毫米) 关闭, 能够检测存在于均化的溶液内的从分子到整个微生物的物质的生物传感器或传感器系统 56 被沉积在玻璃滑动片内侧, 与腔室重合。此传感器系统由以微阵列的形式不同的检测物质构成。

滑动片 55 通过两个夹具 50' 固定到支撑件 50。通过矩形的 CV-1152 硅周界来保证接附的密封性, 该硅周界通过定位在支撑件 50 的相对侧上的两个口注入。一旦硅固化, 其形成围绕反应模块及其进入通道的具有 1 × 1 毫米截面的密封垫圈。

清洗导管 28' 由内直径为 1.6 毫米并且长度大约为 90 毫米的塑料管形成。在其开口端提供有金属联结器, 以阳 Luer 锥形物结束, 其在阻断剂腔室下方气密地连接在均化容器 18 的壳体内。其在底端处具有弯曲的塑料联结器, 用于与反应模块清洗通道密封连接。

废物沉积处 57 通过塑料注射器形成, 该塑料注射器容量为 5 毫升, 提供有连接到反应腔室出口通道的偏心的阳 Luer 锥形物。该注射器没有柱塞, 并且替代地具有气密地密封其顶部开口的硅帽 58。

废物沉积处 57 可以被所有反应模块公用并且通过装配到滑动架上的套管连接到其出口。

组件由透明材料 (玻璃、丙烯酸树脂等等) 制造, 以便能够观察流体回路。

一旦腔室 18 已经装配并且连接到样本处理模块均化容器 6, 与其进入通道、导管和沉积处一起形成密封的回路, 该回路之前在 1.3 巴的过压下充满盐溶液。在废物沉积处 57 内的溶液水平为 1 毫升, 沉积处的剩余部分充满在所述过压下加压的空气。

该设备设计为容纳多达 12 个反应模块, 允许每个模块分析单一样本。

试剂和溶液管理模块包括存储和在要求的时间精确地分配在不同的样本处理步骤中涉及的不同的溶液和试剂所必需的所有元件。

试剂和溶液管理模块主要元件 (参看图 1 和 2) 由执行流体存储和分配功能的机动化的注射器 60 构成。该模块包括两个相同的机动化的注射器的组件: 一个意在用于用来溶解固体样本的盐溶液, 并且另一个意在用于 BSA 阻断溶液, 其又执行反应腔室清洗溶液功能。在流体在试剂管理模块内的情况下, 该设备可以包括将它们注入反应腔室内的器件。

每个组件包括接下来的元件:

1. 通过底板固定到该设备的结构的框 3 的商品化的机动化注射器 60 (尺寸: 203 × 56 × 94 毫米)。其主要部件为:

- 容量为 10 毫升且提供有具有锁定封闭器的阳 Luer 锥形物的注射器 60。锥形物的端部固定到支撑件 61, 其又拧到组件的底板 62。柱塞杆拧到线性致动器杆 63。
- 提供有致动该注射器柱塞杆的步进马达 64 的线性致动器。该致动器设计为施加 89 牛顿的最大力。当以非过压注入时获得的分辨率为 10 微升/步。
- 光学传感器, 没有示出, 其容纳在底板上, 确定注射器柱塞的位置, 允许开环控制该组件。

2. 当注射器没有被致动时, 维持流体回路中的压力势垒的单向阀 65。

3. 有螺纹的套管 (尺寸: 直径 1, 长度 20 毫米), 没有示出, 其作为穿透均化容器 18 的侧腔室的硅帽的组件的最终元件。该套管固定到样本处理模块运动架 17, 并且因此其穿透运动与所述架的前向运动同步。

4. 连接不同部件形成流体回路所必需的所有导管和附件 (尺寸: 1/16 英寸)。

数据读取模块包括允许检测发生在反应腔室内的反应的部件。

其主要地由激光二极管 66 (参看图 1 和 4) 和 CCD 照相机 67 构成, 它们都是商品化的并且装配在拧到设备的结构的框 40 的支架 68 上。

激光二极管 66 发射单色光束, 其波长为 635 纳米并且宽度足够照射整个反应腔室 51, 激发荧光分子。其装配在支架 68 上, 使得光束以 45 度角透过反应腔室平面, 防止在 CCD 照相机的轴线的方向发生反射。容纳在圆筒形外壳 (尺寸: 直径 38, 长度 158 毫米) 内的激光二极管 66, 最大功率为 250 毫瓦, 并且具有允许调节二极管温度的冷却系统。

CCD 照相机 67 检测当荧光分子被激光束激发时, 荧光分子发射的电磁辐射。具有中心在 670 纳米的频谱带的所述辐射, 对应使用荧光染料 Cy5 作为标记的最大发射。为了防止其它波长的辐射进入 CCD 内, 照相机提供有直径为 25 毫米的 695AF55 发射过滤器 69。该器件还包括允许聚焦和放大 CCD 内的图像的透镜 70 和分离器 71。这三个部件: 过滤器、透镜和分离器, 为商品化的产品。

照相机为数字的、黑白的、高分辨率和高灵敏度的照相机。其具有以下特征：

- 尺寸：146 × 76 × 64 毫米
- 传感器：1280 × 1024 像素的 CCD
- 正方形像素尺寸：6.7 × 6.7
- 传感器尺寸：2/3 英寸
- 动态范围：12 位
- 灵敏度：4350 e/lux/um²/s
- 冷却的

可以理解，设备的容量可以根据需要改变，如果必要的话包括两个或更多的样本均化器和样本处理模块，以及两个或更多样本分配模块。

如说明的，设备包括通信模块（通信模块），其为装备与使用者的接口，能够通过适合的通信协议本地或远程地操作装备。

通信模块相应于在 National Instrument® 的 LabView® 下开发的软件，其在器件控制系统内运行并且补充必要的协议机，以建立通信链路，与其通过以进行控制的连接无关。此连接可以为以下任何一种：

- 本地使用者情况下的控制台。
- 通过 RS232、RS422 或 RS485 串口链路。
- 并行链路。
- USB（通用串行总线）链路。
- TCP、UDP 或 IP 链路，或任何其它用于在计算机之间数据传输的协议。

- 无线电通信，IRDA 链路
- 现场总线：PROFIBUS、CAN、FieldBus、InterBUS-S, ...
- 电话链路：GSM, ...

在建立了数据链路的情况下，通信模块执行数据编码、封装、控制对介质的访问、发送/接收数据/命令，并且通过确认全部命令来执行安全选择。

有总控制器和每个模块一个控制器用于控制组件。

总控制器（总控制模块）指的是过程和构成本发明的模块中的每一个的总系统监控器。其还可以允许本地和远程地操作该设备。

把控制系统看作 PC 体系结构,具有输入/输出卡,运行在 National Instrument®的 LabView®下开发的软件,总控制模块对应主过程,其与剩下的控制器接口,以执行整个过程和分析。其执行以下功能:

- 接收来自通信模块的消息; 确认接收到的参数和命令; 解释使用者发送的这样的命令(任务)。

- 任务执行系统: 总的子过程定序, 发送命令到相应的本地控制器。

- 执行预编程序的自动任务。

- 监控每个模块的工作: 执行子任务和安全检验(监控过程参数并且检查它们是否在相应的适合的工作范围内)。如果安全需要的话紧急停止控制。

- 从子系统故障恢复。

- 通过通信模块将工作参数值发送给操作者用于他们总的过程的监控。

- 接收、预处理并且将数据读取模块接收到的数据发送给计算机。

样本分配模块控制器为除上述数个卡以外在控制系统内运行的过程,用于控制步进马达,以及用于读取传感器的其它数字输入和输出。

其负责执行涉及在不同的样本处理模块中通过样本获取模块收集的样本的分配的子任务。

样本分配控制模块必须能够执行以下任务:

- 时时知道每个样本处理模块的位置。

- 适当地定位样本处理模块。

- 执行对样本分配模块的本地监控。

- 接收来自总控制器的命令。

- 将对应当前状态的数据发送到总控制器。

样本分配控制模块具有来自行进和线性或角度位置编码器的端部的信息,以及控制构成样本分配模块的致动器。通过来自总控制器的适合的指令,样本分配控制模块将操作致动器以便使适合的样本处理模块位于样本获取模块下方。

考虑由上述滚筒构成的样本分配模块,用于运动的步进马达和行进光学传感器的端部连接到它,样本分配控制模块的任务包括通过使

得筒旋转到要求的位置来执行来自总控制器的命令。

第一总工作阶段包括校准样本分配模块，作为其结果，分配模块控制器将筒移动到行进光学传感器的端部被触发的位置，其涉及已知的位置。从而，分配模块控制器将知道筒的绝对位置。

通过来自总控制模块的相应命令，通过适合的数量的马达的步，分配模块控制器能够将样本处理模块移动到任何要求的位置，其信息通过此控制器操纵。

试剂和溶液管理控制模块控制那些意在用于提供执行整个生物化学过程所必需的溶液的器件。

在使用以前的控制器时，试剂和溶液管理控制模块包括子过程，其在控制计算机内与用于控制步进马达和控制用于读取传感器的数字输入的卡一起运行。

试剂和溶液管理控制模块允许：

- 监控构成试剂和溶液管理模块的器件中的每一个的状态和操作：容量、可用性、器件内发生的错误/故障，...
- 致动这样的分配元件以将精确和特定的量的溶液注入反应腔室内。
- 接收来自总控制器的命令并且将关于状态的数据发送到总控制器。

在以前描述的试剂和溶液管理模块的构造中，致动控制注射器的步进马达允许将精确的量的溶液注入系统内。

反应和处理控制器负责控制在均化容器内定位运动架的机电部件，以及确定运动架的位置的传感器。

反应和处理控制器还负责监测和监控过程中涉及的参数（压力和温度）。

来自监测过程的不同传感器的信息必须时时被分析，其目的为确定其是否在允许的范围内执行。

此分析的结果发送到总控制器，其在总过程内作出适合的决定。

对于样本均化过程监测，反应和处理控制器包括两个传感器，压力传感器和温度传感器，以及用于调整这些信号的硬件元件，反应执行的物理参数可以通过这些信号测量。如果把达到预定的温度看作结束给定的子过程的标准，分析这些参数可以确定给定的子过程执行的

时间。

数据读取器控制模块是通过它可以与数据读取模块互相作用的装置。其必须允许：

- 致动该机构以分析获取的结果，该结果在反应腔室内执行反应以后通过数据读取模块提供。此致动将在来自总控制器的相应的命令以后执行。

- 获得数据读取模块提供的反应结果。

- 监控数据读取模块状态。

- 处理从反应获得的信息。

- 通过所述总控制器发送的某些命令，将所有前面的信息发送到总控制器。

图15对应所述设备的工作图。

通过获取模块 72 取得要分析的样本 72，获取模块将它们包括在分配模块 74 内，并且它们从分配模块去往处理模块 75，在分配模块它们通过均化模块 76 均化。样本最终去往反应模块 86，反应模块 86 与试剂管理模块 77 连通，数据最终被数据读取模块 78 取得。

这些模块中的每一个通过相应的控制器 79 到 83 监控，并且组件通过总控制器 84 监控，其通过通信模块 85 管理。

在下面的节中将详细描述本发明的设备的功能，考虑两个方面：物质检测过程和所述设备的自动化操作顺序。

1. 系统初始化（参看图 8a 和 8b 到 11a 和 11b 和图 15）

操作步骤：

a. 触发总控制模块 84

b. 触发反应和处理控制模块 81。触发马达 41 并且检验运动架 17 的正确的初始位置（靠着机械挡块的顶部位置）。开始马达 41 的计步。去能马达 41 并且去能样本均化器控制模块控制器 82。

c. 触发样本分配控制模块控制器 80。触发马达 10 并且检验滚筒 5 的正确的初始位置（靠着机械挡块）。开始马达 10 的计步。

2. 将样本引入均化腔室 18

操作步骤：

a) 旋转滚筒 5，直到要使用的均化容器 6 与进料斗 4 垂直地对准。

b) 通过进料斗 4 将 250 毫克颗粒尺寸小于 0.5 毫米的固体样本

手工引入均化腔室。

3. 准备样本溶液

操作步骤:

a. 旋转滚筒 5 (+180 度), 直到包含样本的均化容器 6 的轴线与样本处理模块 75 活塞 24 的轴线垂直地对准。马达 10 仍然被激励, 以便维持位置滚筒 5 的位置。

b. 触发处理和反应控制模块控制器 81。触发马达 41。

c. 将运动架 17 降低到捕获位置 (参看图 9a 到 9b)。在 100 步/秒的速度从步 0 到步 1960 (马达 41 计步器的绝对值) 执行该运动。

在此位置, 活塞 24 和套管 29、31、28 和 29' 部分引入均化容器 18 内, 但是在元件之间不接触。筒的意外旋转是不可能的, 因为容器和活塞会干涉。

d. 马达 10 去能

在此时刻滚筒 5 未锁定但是通过活塞 24 防止其旋转。

e. 将运动架 17 降低到盐溶液注入位置 (参看图 10a 到 10b)。在 50 步/秒的速度从步 1960 到步 4480 (马达 41 计步器的绝对值) 执行该运动。在行进端部处去能运动架的马达 41。

在此位置, 盐溶液套管 28 已经穿过荧光标记腔室的顶帽 27a 并且准备好分配溶液。1 毫克粘附到腔室的底部和壁的固态荧光标记 Cy5 沉积在此腔室内。

垫圈 26 又定位在均化腔室排气口上方, 所以腔室的气密的密封还没有发生。

f. 触发试剂和溶液管理控制模块控制器 82。触发盐溶液注射器的马达 64, 直到注入 1362 微升 (速度为 5 步/秒的马达的 139 步)。注入结束后去能马达 64。

当穿过腔室时, 盐溶液 ($0.1\text{M NaCO}_3/\text{NaHCO}_3$) 溶解荧光标记 Cy5, 使其进入样本所在的均化器腔室 18。在注入过程期间, 盐溶液透入传感器腔室和其它到均化腔室的进入导管。最后, 在此腔室内获得大约 1200 微升样本和标记溶液, 该溶液能够结合携带了氨基团 (NH_2) 的分子。

g. 触发运动架的马达 41, 并且将其降低到均化位置。去能马达 41。

当马达 38 的绝对计数器大约标记 4740 时（参看图 11a 到 11b），在此活塞 24 的降低运动期间执行气密地密封均化腔室 18。从此时刻开始，均化器腔室 18 开始增压，随着活塞 24 降低，过压增加。在此位置，压力和温度传感器 30 和 32 的套管 29' 和 31 已经分别穿过它们各自的腔室的顶帽，并且因此，它们开始监测均化腔室条件。当传感器 30 指示的过压值达到 0.8 巴时停止降低活塞 24。此时达到均化位置（参看图 12a 到 12b）。

在此位置，聚四氟乙烯膜 41 接触样本溶液，准备好被均化机臂 16 激发。存在于腔室内的增压的空气保持在活塞 24 的衬套 46 形成的腔内，对垫圈 26 关闭。

在两个连续的但是区分的步骤中执行下降运动：第一步骤，达到腔室的气密的密封，以 10 步/秒的速度在马达 41 的绝对步 4480 和 4740 之间执行；第二步骤，达到均化位置，以 5 步/秒的速度在马达 41 的绝对步 4740 和 5080 之间缓慢地执行（最终步是近似的，因为控制通过压力传感器执行）。

4. 样本溶液均化

操作步骤：

a. 触发样本均化器控制模块控制器 82。触发样本均化器模块压电系统以均化样本。

在样本均化过程期间，转换器 49 将样本均化器控制模块 82 供给的高频电能（40kHz）转化成通过机臂 16 的自由端放大的纵向振动。机臂的振动又在处理的样本溶液内产生压力波，导致溶液内气穴现象，均化样本。可以通过选择振动的幅度来调节气穴现象的强度，并且由此调节混合物均化的程度，能够覆盖从对应低幅度的轻度的均化到对应高幅度水平的细胞破坏的范围。

在均化过程期间，由于均化器提供的能量，样本过程温度增加。温度增加导致腔室内过压增加。如果过程时间延长，均化腔室 18 内的过压匹配反应腔室的过压，导致样本溶液自发地并且不受控制地流向所述腔室。另一方面，溶液的温度增加可以导致对细胞的不可逆的损害。通过两个参数控制均化过程来防止这些潜在危险：

- 溶液温度，通过温度传感器 32 监测，其上限不能超过预先确定的临界温度。

- 均化腔室内的过压，通过压力传感器 30 监测，其用于均化的有用范围必须在 0.8 巴 ÷ 1.0 巴之间。

这两个参数都与其它参数紧密相关，诸如：

- 均化器激发强度，其值根据要求的均化程度预先确定，与超声振动幅度关联。此幅度在样本均化器控制模块控制器 82 中预先选择。有用的范围可以认为在幅度的 10% 到 100% 之间。
- 均化器激发时间，其与选择的激发温度关联：强度越大，温度和压力增加得越快，并且因此激发间隔必须减小以便不超过上限压力和温度限度。
- 样本性质、室温等等。

能够导致可能存在于样本溶液内的细胞破坏和溶胞的均化模式包括间歇地触发样本均化器模块 76，激发幅度为 80%，激发间隔不超过 20 秒，通过前述的压力和温度限度限制。间隔之间的等待时间通过样本冷却产生的压力下降限定，当过压值达到 0.8 巴时再继续激发。

b) 等待 30 分钟以促进 Cy5 标记与样本分子反应。

5. 荧光标记阻断

操作步骤：

a. 触发运动架的马达 41 并且将运动架升高到阻断剂注入位置（参看图 13a 到 13b）。去能马达 41。

以 20 步/秒的速度在马达 41 的绝对步 5080（近似）和 4500 之间连续地执行升高运动。随着活塞 24 升高，均化腔室内的过压降低，当垫圈 26 超过腔室排气口（马达 38 的绝对步 4560）时减小到 0 巴。在此步骤末端，套管 29 定位在阻断剂腔室 21 内，准备好分配 BSA 溶液。

b. 触发试剂和溶液管理控制模块控制器 77。触发 BSA 阻断剂溶液注射器 10 的马达 64，直到注入 343 微升（速度为 5 步/秒的马达的 35 步）。注入结束时去能马达 64。

阻断剂注射器包含 BSA 阻断剂浓度为 10% 的盐溶液。因此添加了通过套管 25 注入的溶解在 343 微升盐溶液中的 34 毫克 BSA 阻断剂。阻断剂与未与样本分子反应的多余的荧光标记结合。这允许减小最终获得的图像的背景噪声，因为防止了非特定的自由标记与抗体的结

合。

c. 触发运动架的马达 41 并且将运动架降低到样本溶液搅拌位置。去能马达 41。

如在操作步骤 3 g) 中所述, 在活塞 24 向下运动期间, 当马达 41 的绝对计步器大约标记步骤 4740 时, 执行对均化腔室气密地密封。从此时刻开始, 均化腔室开始增压, 随着活塞 24 降低, 过压增加。当传感器 30 指示的过压值达到 0.8 巴时停止降低 (大约在马达 41 的步 4980)。在两个连续的步骤中执行下降运动: 第一步骤, 以速度 20 步/秒, 在马达 41 的绝对步 4480 和 4740 之间; 第二步骤, 以 5 步/秒的速度直到达到 0.8 巴过压。

d. 触发样本均化器控制模块控制器 82。触发样本均化器模块 76 压电系统以便轻度地搅拌样本。

此搅拌的目的为均化样本溶液和 BSA 阻断剂混合物。其以低激发水平 (20% 的幅度) 执行大约 5 秒的短间隔。

e. 等待 30 分钟以促进阻断剂与多余的标记反应。

6. 将样本注入反应腔室 18 内

操作步骤:

a. 触发运动架的马达 41, 并且将运动架降低到单向阀 37 的打开位置。

当均化腔室内的过压稍微大于反应模块 86 的回路内的过压时, 即当其值达到大约 1.3 巴时, 单向阀打开。此情况大约在马达 41 的步 5040 发生。

b. 通过降低运动架将第一样本注入引入反应腔室。

在第一注入中, 马达 41 以 5 步/秒的速度降低 210 (相对) 步, 使得样本到达反应腔室, 穿过过滤器 33、过滤器保持器 34、单向阀 37 和所有进入导管, 以及反应腔室自身, 检测物质微阵列定位在该反应腔室处。

放置在均化腔室 18 下方的过滤器 33 防止超过 20 微米的颗粒进入反应模块。反应腔室体积为大约 28 微升。有用的检测物质微阵列尺寸为 8×8 毫米。

b. 去能马达 41。

c. 等待 20 分钟以促进均化的样本物质与反应腔室检测物质反应。

e. 通过降低运动架，将第二样本注入引入反应腔室。

使数个体积的样本顺序通过相同的微阵列。在第二和相继的注入中，马达 41 以 5 步/秒的速度降低 20（相对）步，使得反应腔室被新的样本占据。在以前的步骤中化验的样本转到废物沉积处 46，其在那里存储。

f. 重复步骤 c)、d) 和 e) 必要的次数，直到到达最终位置（参看图 14a 到 b）。这大约在马达 41 的步 5500 发生。

当新的样本注入被引入反应腔室时，回路的过压增加，直到在样本注入过程结束时达到大约 1.7 巴的值。

g. 去能马达 41。

7. 清洗反应腔室

操作步骤：

a. 触发试剂和溶液管理控制模块控制器 82。触发 BSA 阻断剂溶液注射器 60 的马达 64，直到注入 1000 微升（速度为 5 步/秒的马达的 160 步）。注入结束时去能马达 64。

在图 14a 到 14b 所示的最终位置，套管 29 已经穿过阻断剂腔室 21 的底帽 27，穿透反应模块 86 清洗导管 53。这允许注入 10% 的 BSA 阻断剂溶液，其也用作反应腔室清洗溶液。

该清洗允许移除存在于反应腔室内的多余的标记和样本。清洗溶液最终存储在废物沉积处 57 内，增加反应模块内的过压达到大约 2.5 巴。此过压不通过传感器 30 监测，因为单向阀 37 用作压力势垒。

8. 触发荧光标记并且检测荧光。

操作步骤：

a. 触发数据读取器控制模块控制器 83。

b. 通过激光二极管激发 Cy5 荧光标记并且通过 CCD 传感器同时检测荧光分子发射的电磁辐射。

使用的 Cy5 标记具有在 649 纳米的最大吸收和在 670 纳米的最大发射。

c. 在盘上记录 CCD 传感器图像。

9. 重新启动设备。

操作步骤：

a. 触发运动架的马达 41，并且将运动架升高到均化容器捕获位

置(参看图 9a 到 9b)。

以 50 步/秒的速度连续地执行升高运动到马达 41 的步 1960。

b. 激发滚筒的马达 10。

c. 触发运动架的马达 41, 并且将运动架升高到初始位置(参看图 8a 到 8b)。去能马达 41。

以 50 步/秒的速度连续地执行升高运动到马达 41 的步 0。

d. 旋转滚筒到其初始位置。

在此位置, 设备准备好处理新的样本。

图 16 和 17 示出了设备的实施例的变体, 其中相同的参考符号用于设计匹配的或相等的对象。

在此实施例中, 样本处理模块容器 6 装配在具有水平轴的滚筒上, 该轴如在以前的情况中通过具有角度电位计 10' 的齿轮传动的马达 10 致动。

腔室 6 提供有用于接收通过进料斗 4 供应的样本的提供有关闭装置的侧装载开口 90。

如在以前描述的实施例中, 在图 16 和 17 的情况下, 均化器模块包括压电器件, 该压电器件包括转换器 15 和机臂 16, 所有这些装配在架 17 上, 架 17 的运动移动关闭装置, 并且通过其以及通过压电器件的致动执行样本均化。架 17 装配在引导装置 92 上, 并且可以通过具有线性电位计 15' 的线性致动器 93 沿引导装置 92 在滚筒的一侧运动并且不能旋转。

在所有其它方面, 在此实施例中, 符合参考图 4 到 14 描述的构造的设备包括激光器 66、数据读取照相机 67 等等。其还可以具有冷却模块 94、溶液沉积处 95 和溶液泵 96。

图 16 和 17 中示出的整个组件将被装配在笼结构中, 进料斗 4、试剂管理模块、数据读取模块和通信和控制模块也将被装配在其中。

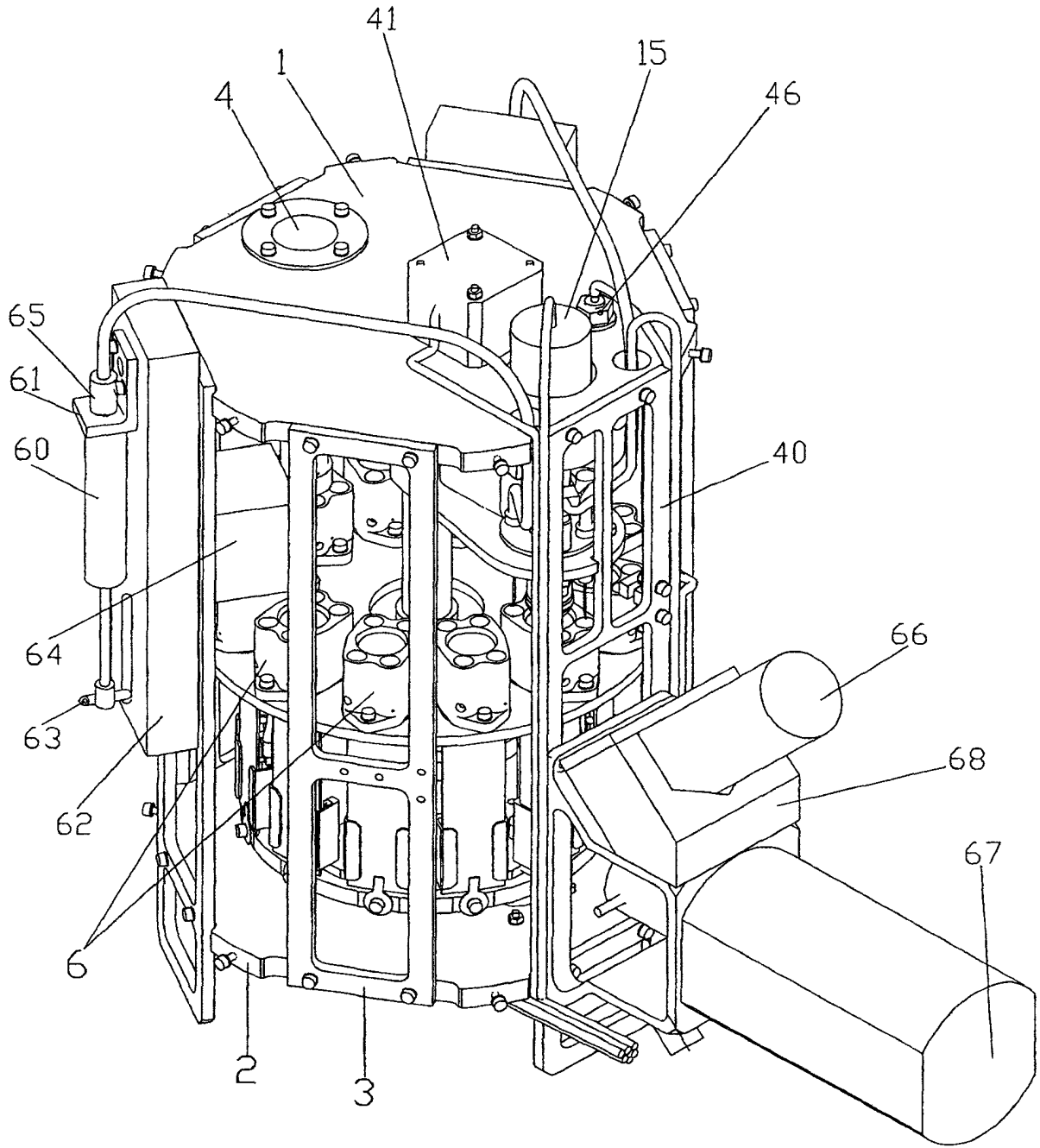


图 1

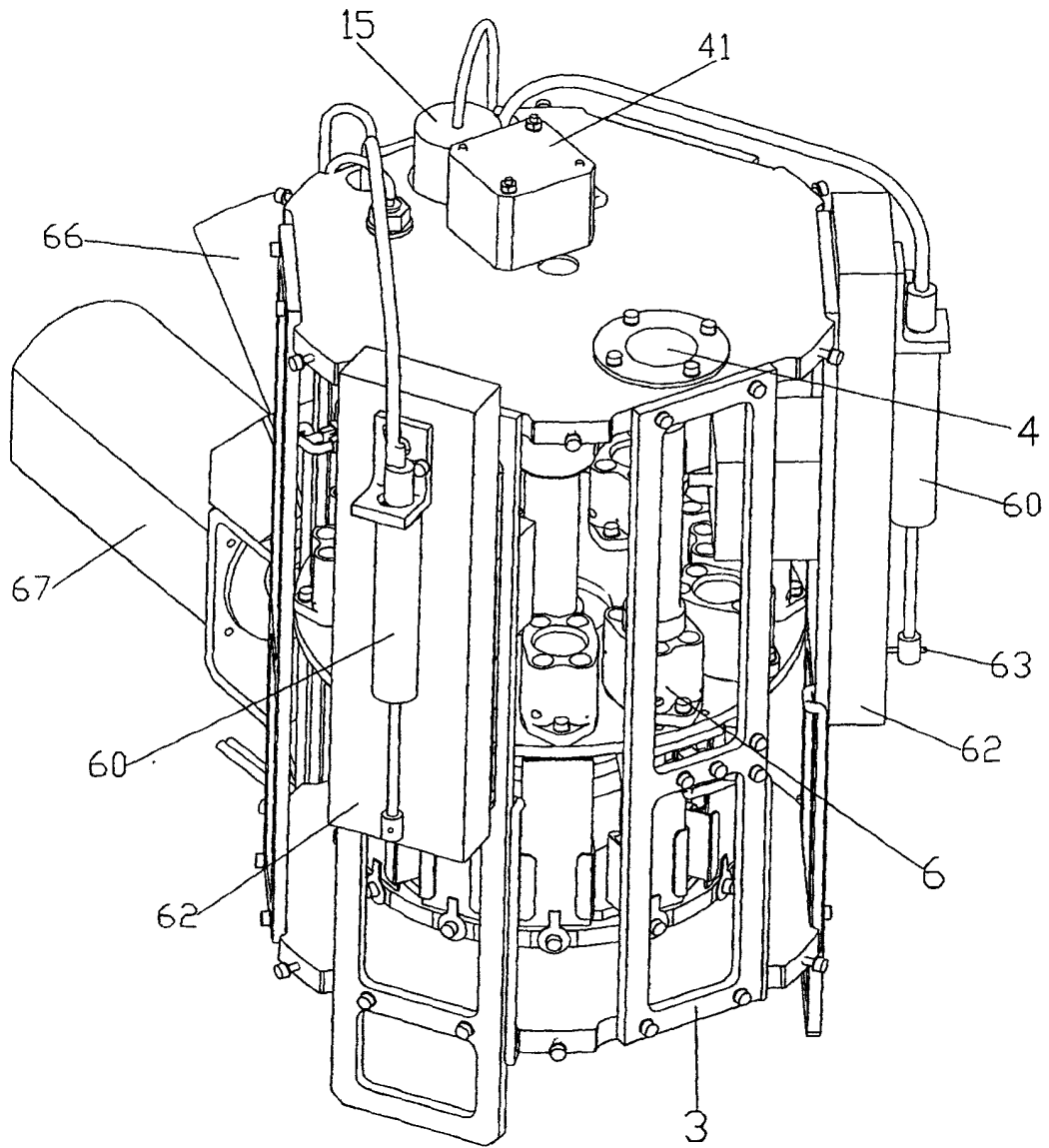


图 2

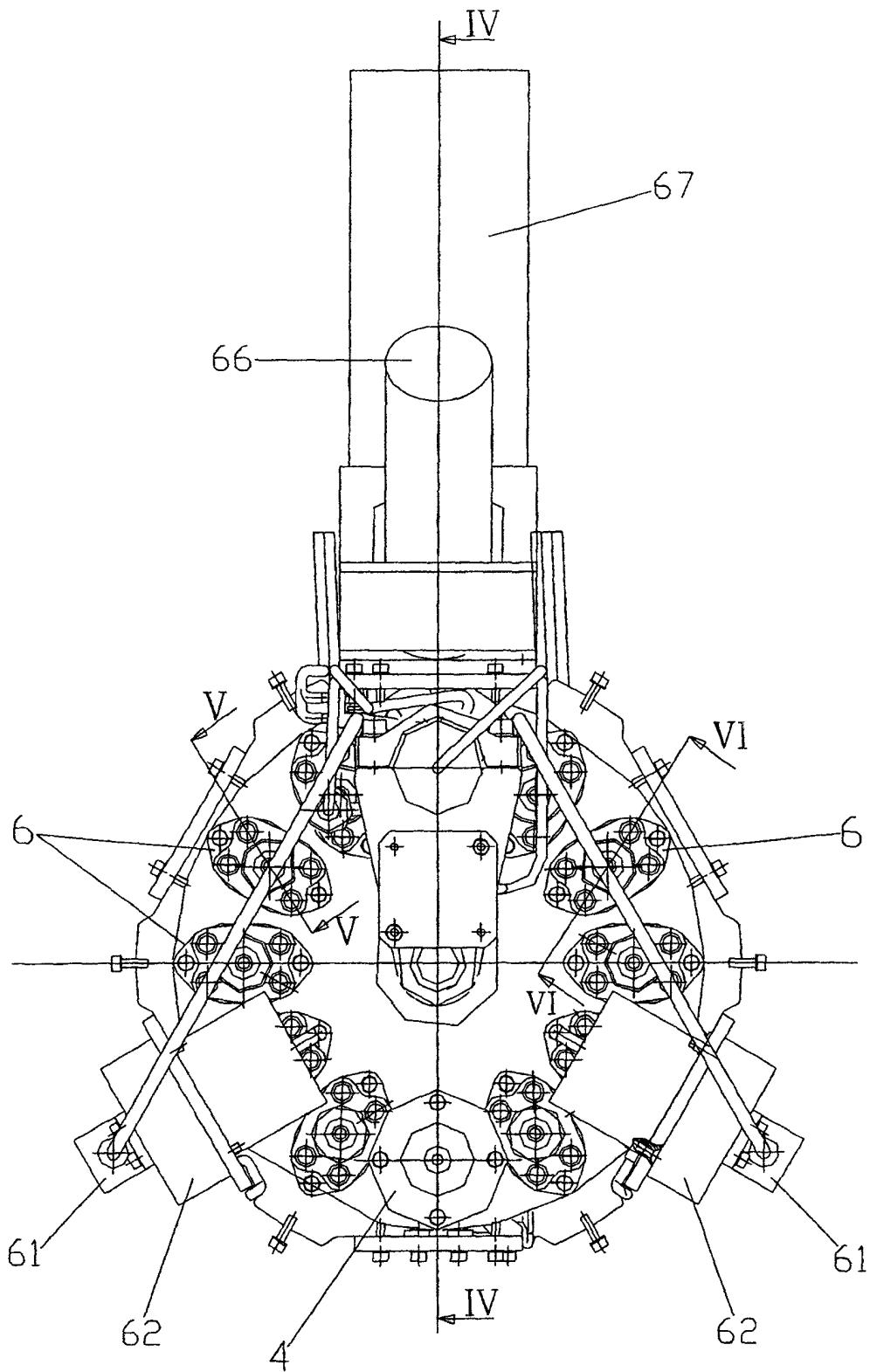


图 3

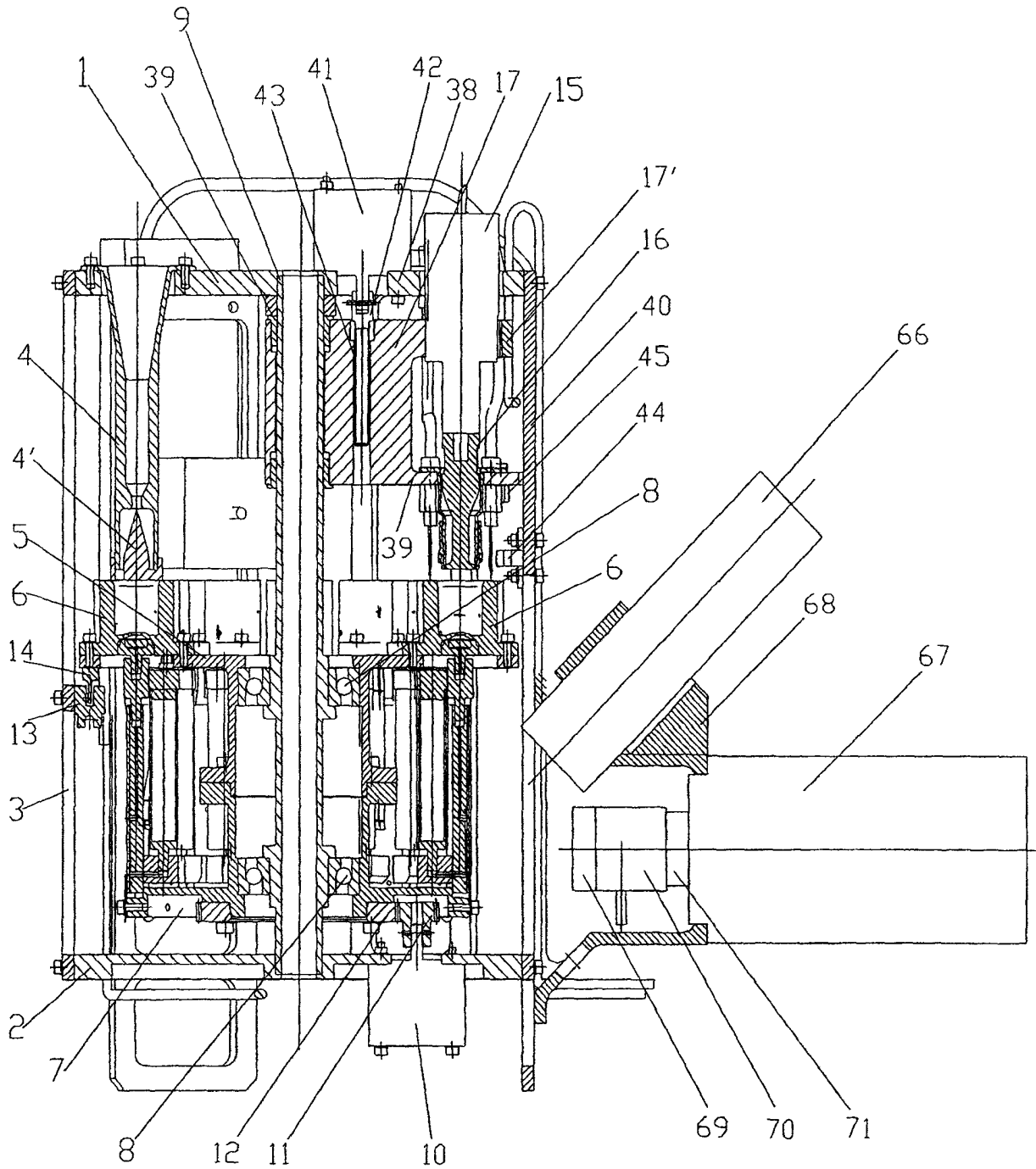


图 4

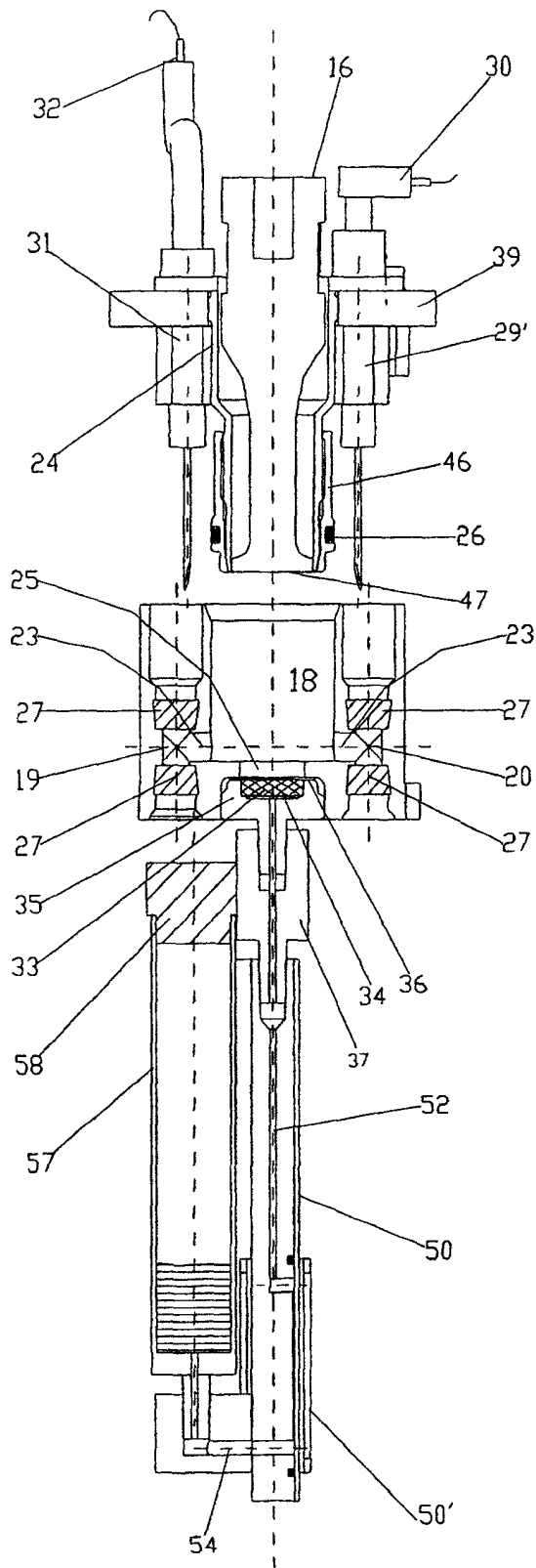


图 5

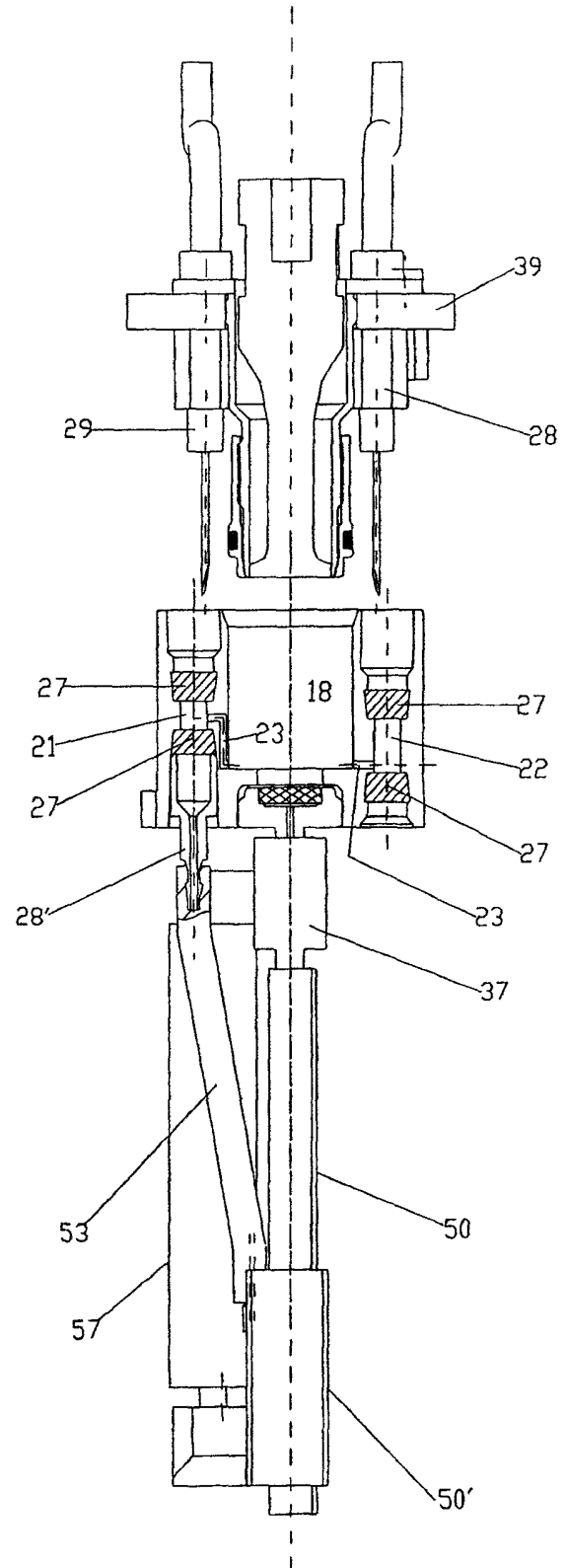


图 6

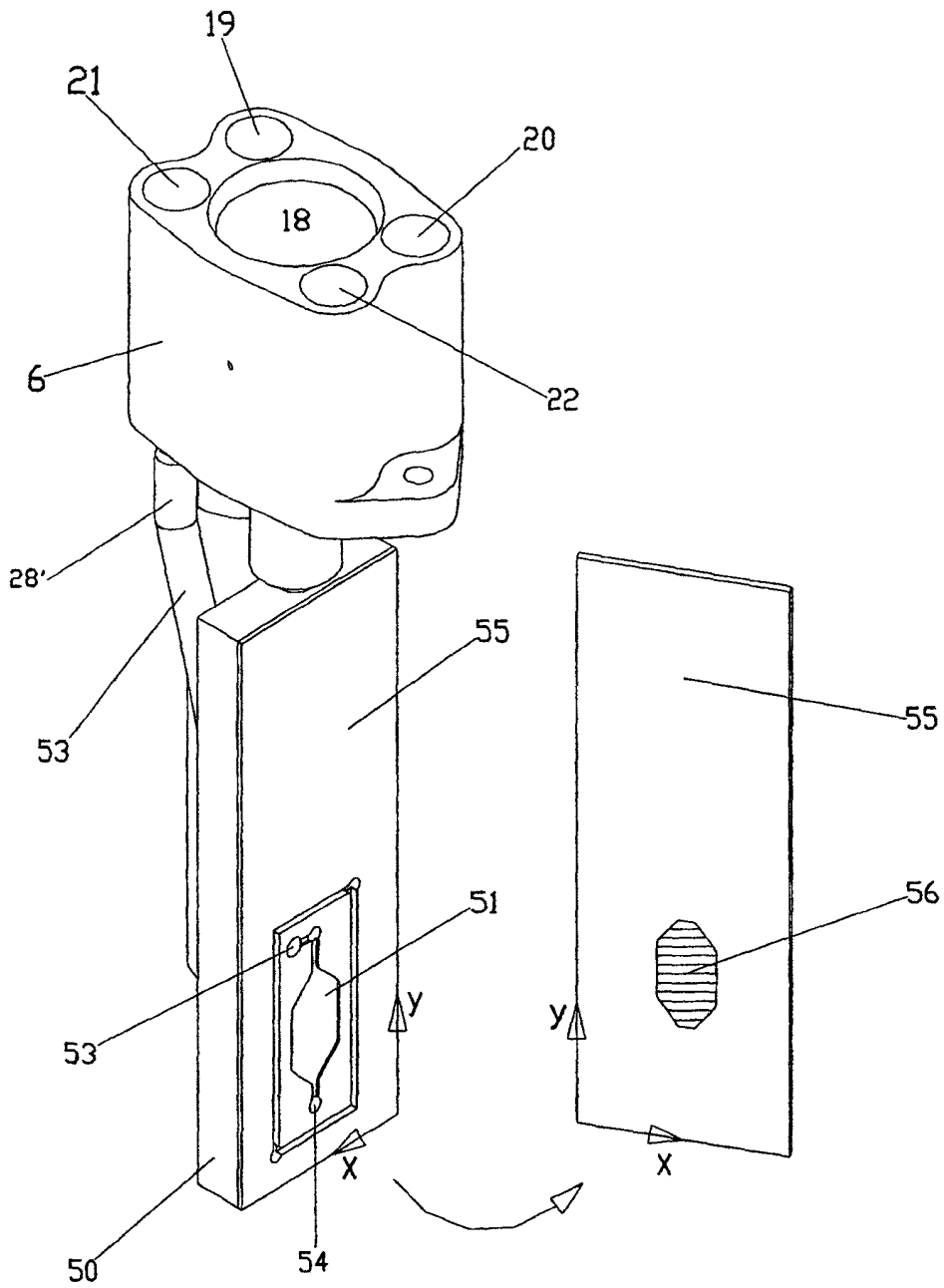


图 7

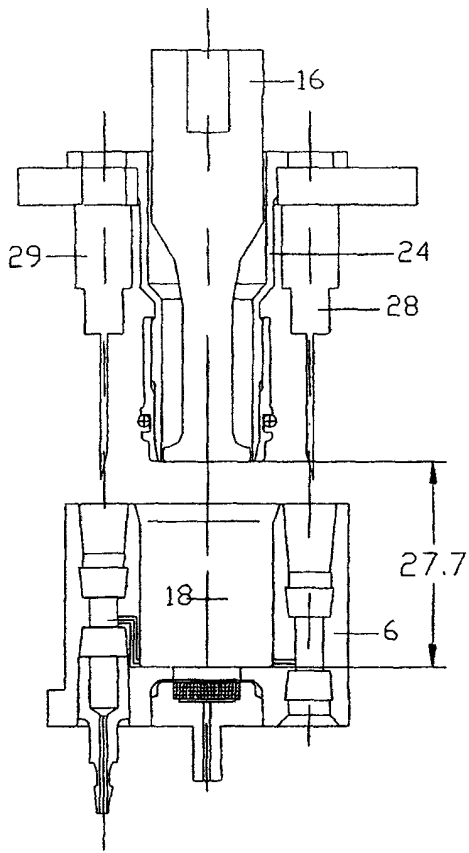


图 8a

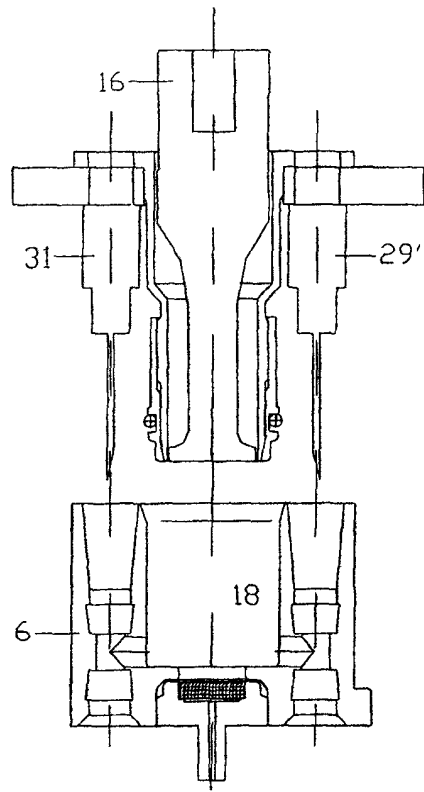


图 8b

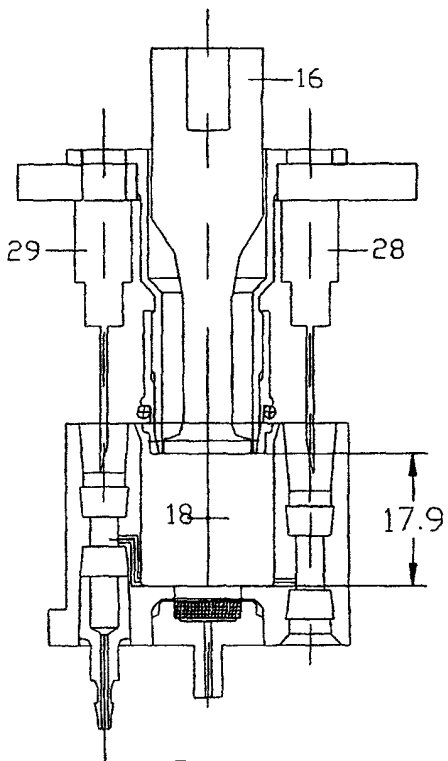


图 9a

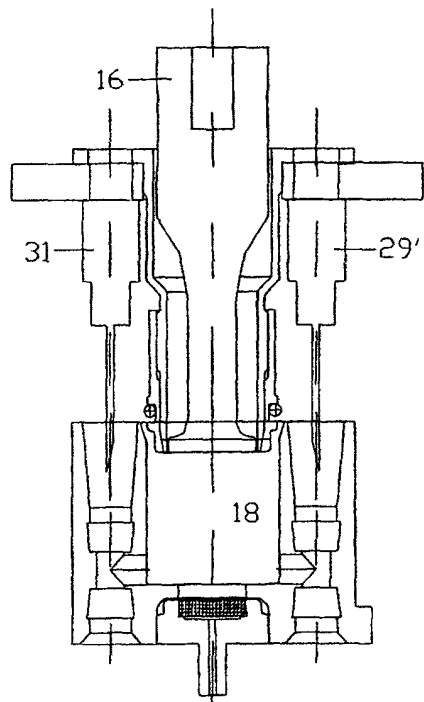


图 9b

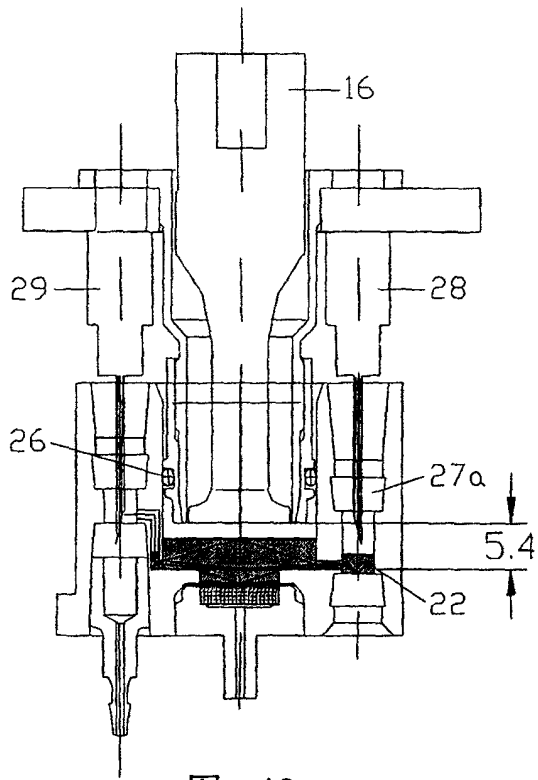


图 10a

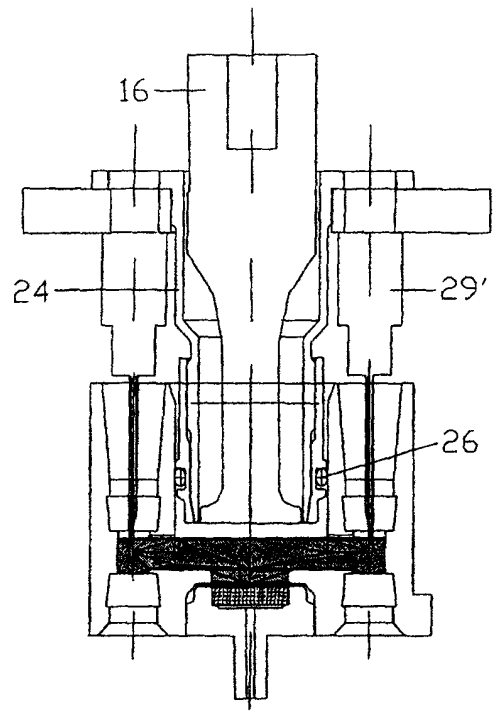


图 10b

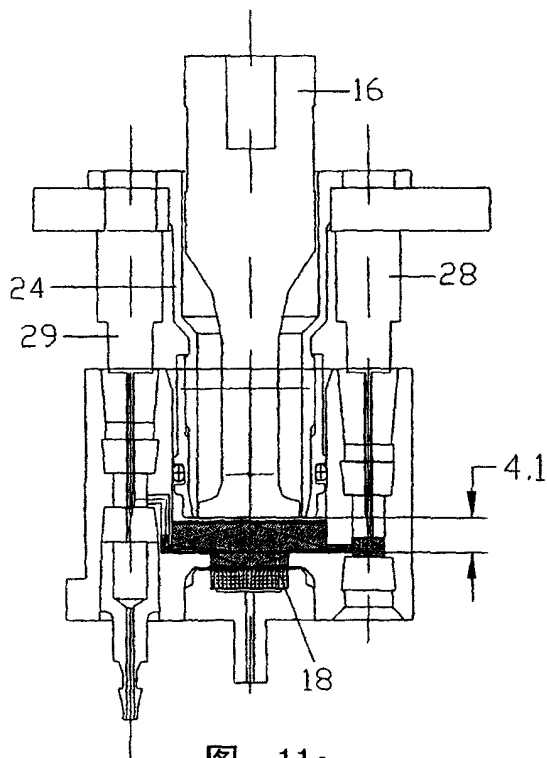


图 11a

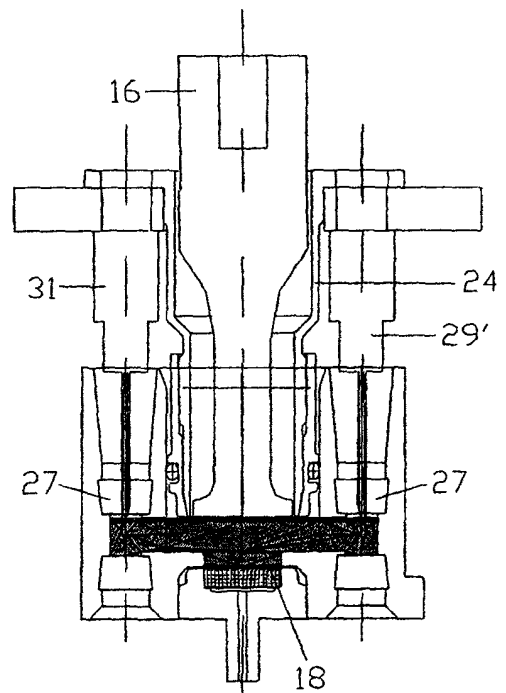
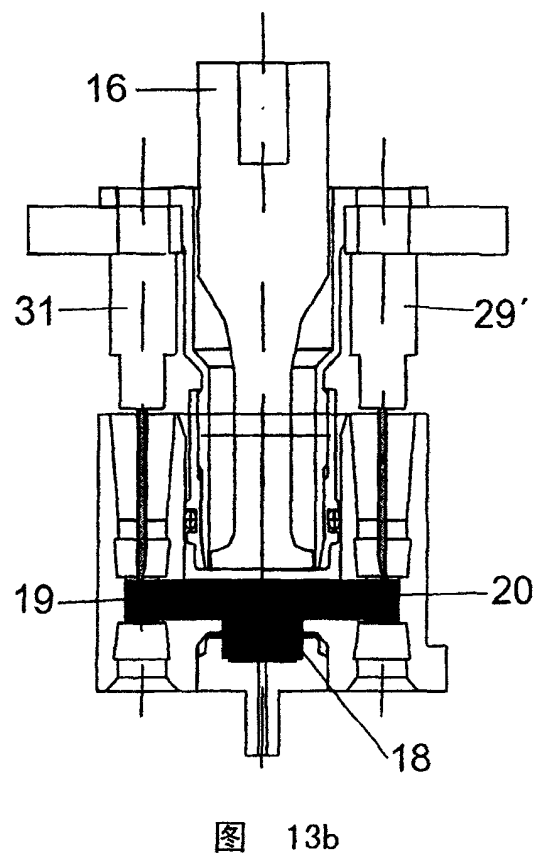
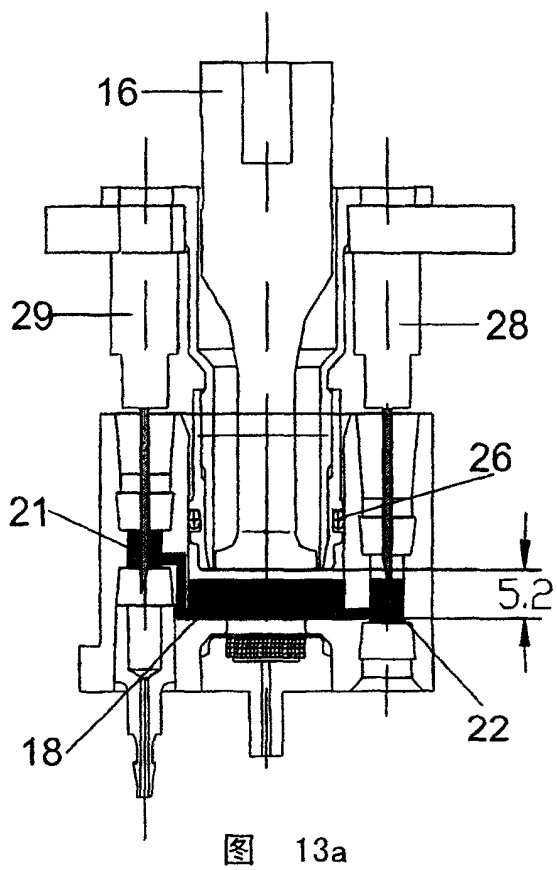
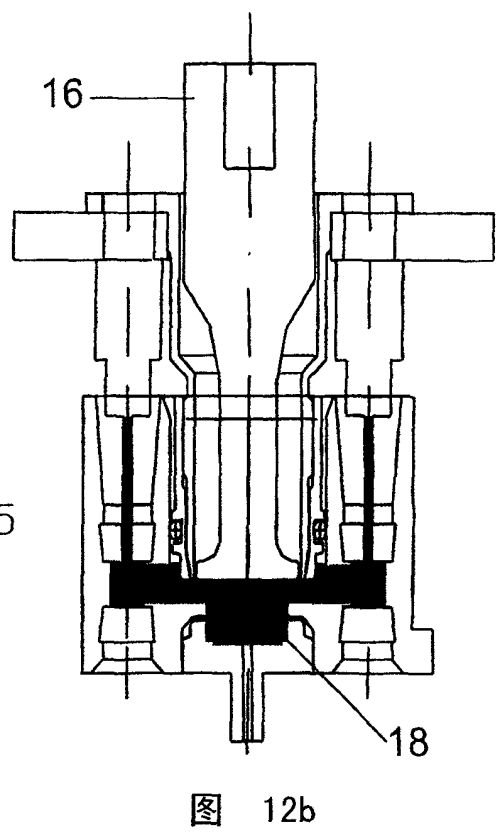
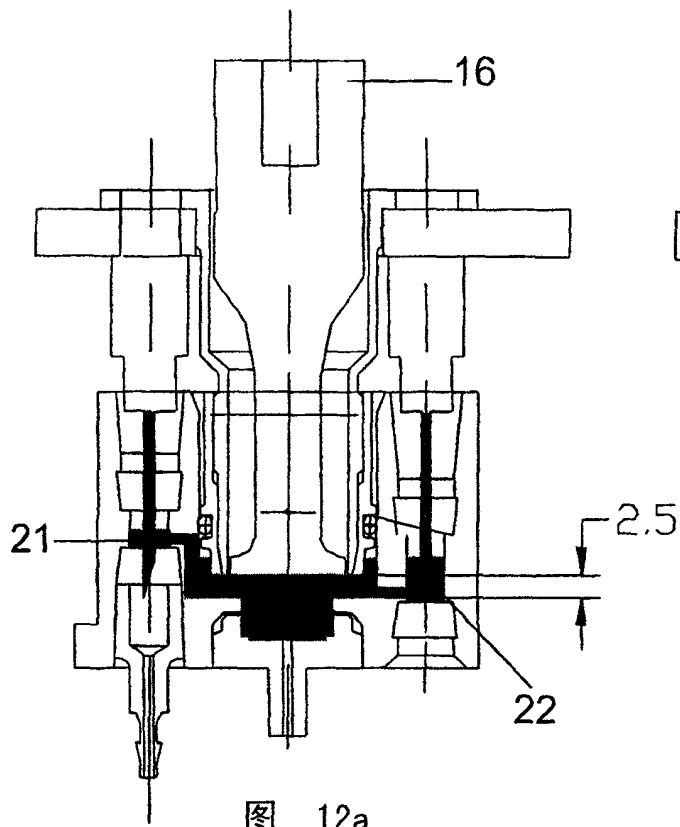


图 11b



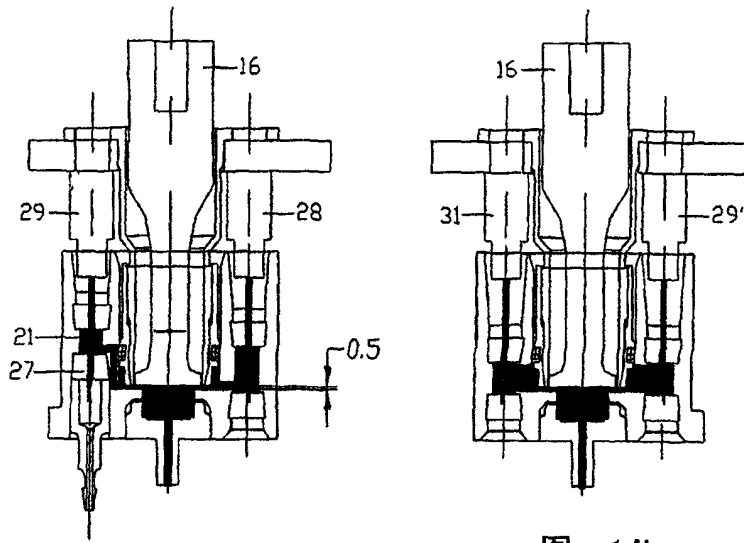


图 14a

图 14b

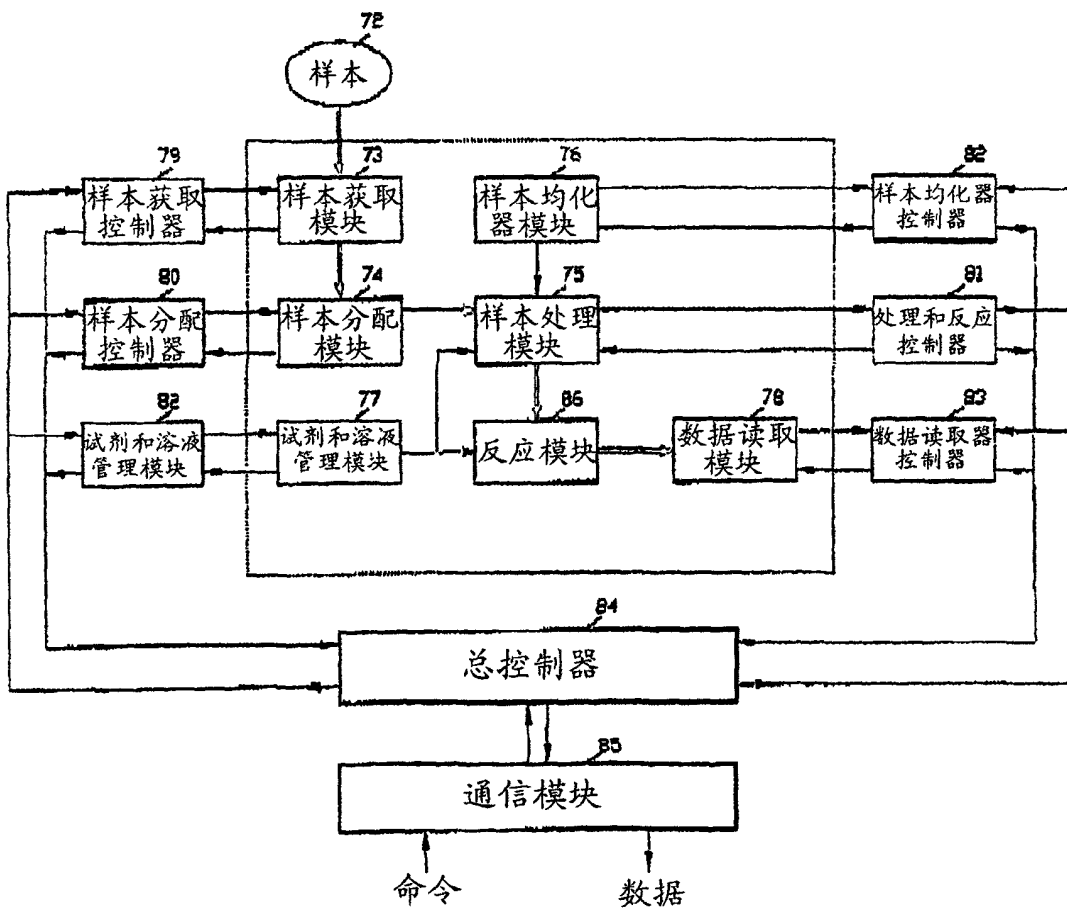


图 15

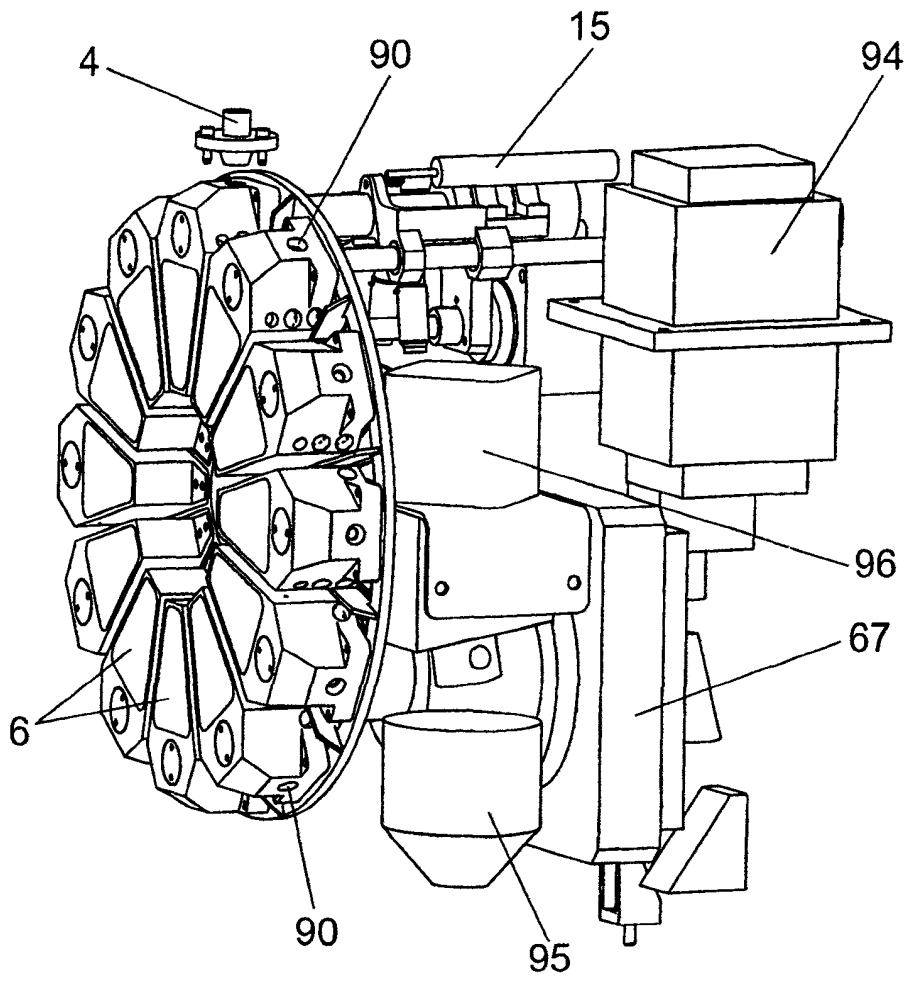


图 16

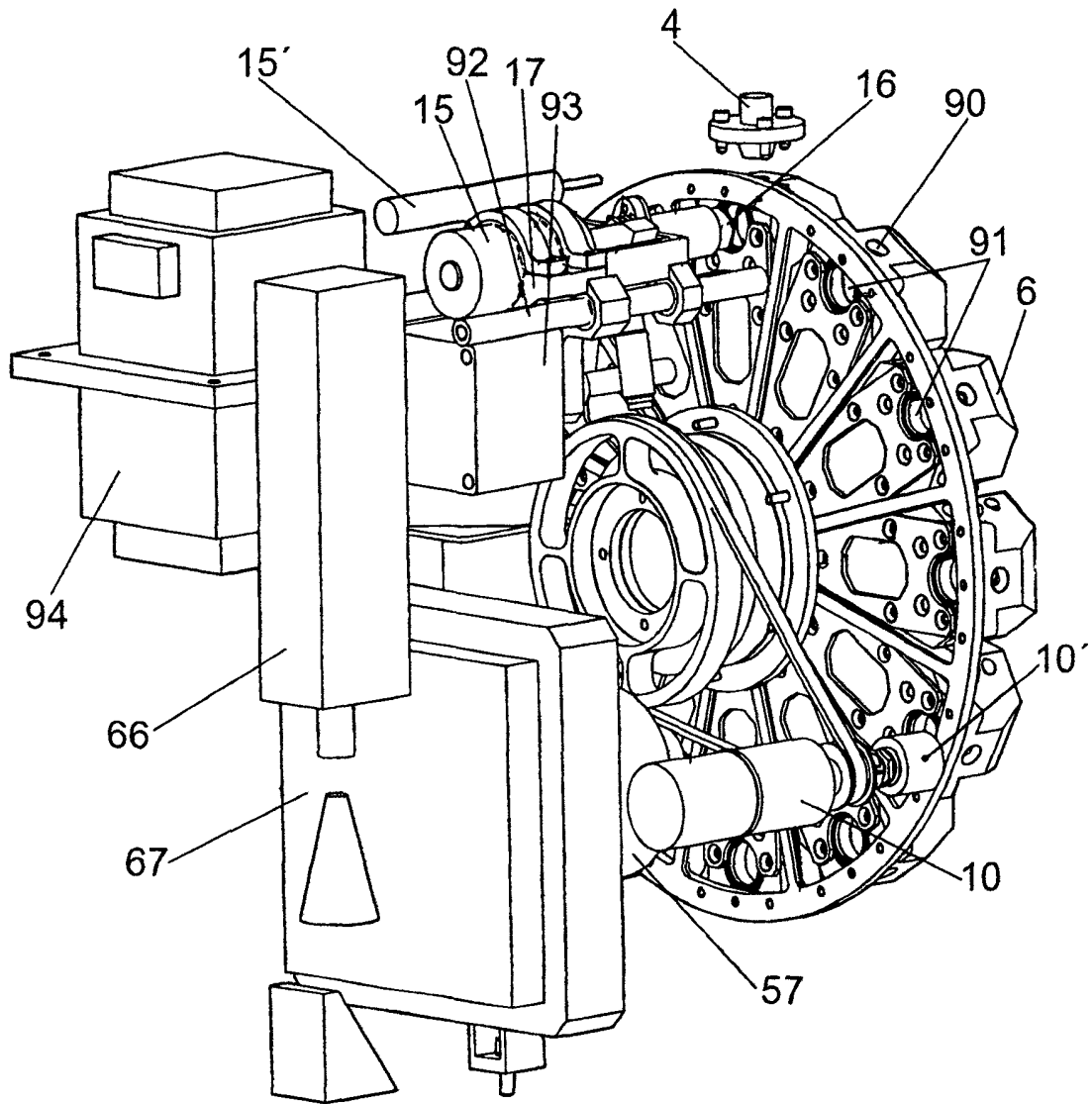


图 17