



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107649228 A

(43)申请公布日 2018.02.02

(21)申请号 201710826817.8

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11484

(22)申请日 2013.07.31

代理人 张永新

(30)优先权数据

61/677,976 2012.07.31 US

61/783,952 2013.03.14 US

(62)分案原申请数据

201380046526.7 2013.07.31

(71)申请人 简·探针公司

地址 美国加利福尼亚州

(51)Int.Cl.

B01L 7/00(2006.01)

B01L 9/06(2006.01)

C12Q 1/686(2018.01)

G01N 21/64(2006.01)

C12M 1/00(2006.01)

C12M 1/34(2006.01)

C12M 1/38(2006.01)

(72)发明人 D·布斯 D·H·库姆斯

N·D·哈根 D·奥帕尔斯基

B·理查森 A·普拉萨德

K·莫拉维克 T·穆尔

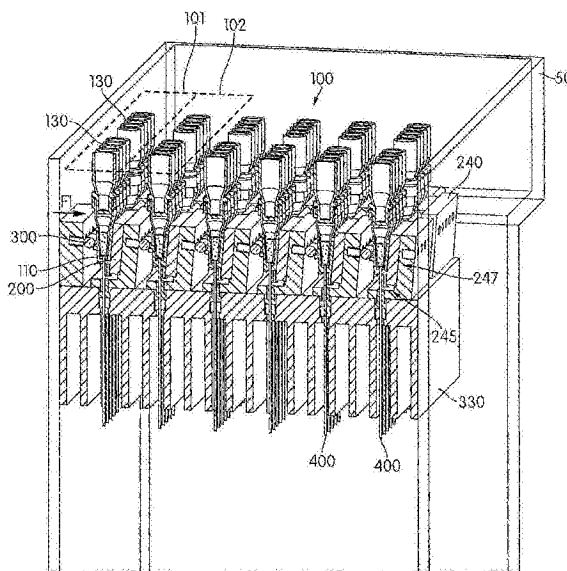
权利要求书1页 说明书26页 附图31页

(54)发明名称

用于自动温育的系统、方法和设备

(57)摘要

本发明提供了用于改变至少一个容器保持器的温度的系统、设备和方法,所述至少一个容器保持器经调整以用于能够进行基于核酸的扩增测试的自动仪器。另外本发明提供了用于使用所述相同系统和设备进行自动、随机进入温育过程的方法。



1. 一种设备,包括:

一个或多个容器保持器,每个由导热材料构成并包括:

多个容器孔,每个容器孔被构造成在其中接纳容器;

多个通孔,每个通孔从所述容器孔之一的内表面延伸到所述容器保持器的外表面;

多根光纤,每根光纤具有第一末端和第二末端,其中所述第一末端与所述容器孔之一光学连通,并且所述第二末端与激发信号源和发射信号检测器中的至少一者光学连通,每根光纤的所述第一末端设置在每个容器孔中的对应通孔之外、之内或延伸穿过所述通孔,并且其中每根光纤的所述第一末端相对于所述容器孔的所述表面在所述通孔之一内为可移动的;和

一个或多个热元件,所述一个或多个热元件被定位成临近所述容器保持器,以用于改变所述容器保持器的单个温度或多个温度。

2. 根据权利要求1所述的设备,还包括覆盖件,所述覆盖件在相对于所述容器保持器的打开位置和闭合位置之间为可移动的,其中当所述覆盖件移动到所述闭合位置中时,通过所述覆盖件使设置在所述容器孔中的一者或多者内的一个或多个容器坐置或固定到所述容器孔中,

其中当(1)所述覆盖件移动到所述闭合位置和/或打开位置、或(2)所述容器孔中存在容器并且所述覆盖件移动到所述闭合位置和/或打开位置时,每根光纤的所述第一末端在其对应通孔内移动。

3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述第一末端或临近每根光纤的所述第一末端的区域通过弹性元件与相应的通孔直接或间接相关,使得当所述覆盖件在闭合或处于闭合位置中并且所述孔中存在容器时,所述容器接触所述光纤的所述第一末端并压缩所述弹性元件,从而相对于所述容器孔的所述内表面移动所述光纤的所述第一末端。

4. 根据权利要求2-3所述的设备,其中当所述覆盖件在闭合或处于闭合位置中时,所述光纤的所述第一末端从所述通孔之内或之外朝所述容器孔的所述内表面移动,或进一步进入所述容器孔中。

5. 根据权利要求4所述的设备,其中当所述孔中存在容器时,所述光纤的所述第一末端接触所述容器。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的设备,其中所述热元件被定位成临近所述容器保持器的侧面,并且通过所述容器保持器向所述多个容器孔中的每个提供热能。

7. 根据权利要求6所述的设备,其中提供给所述多个容器孔中的每个的热能为均匀的。

8. 根据权利要求6或权利要求7所述的设备,还包括一个或多个支承,每个被定位成临近所述容器保持器中的一者或多者,并且热元件定位在所述支承和所述容器保持器之间。

9. 根据权利要求8所述的设备,还包括一个或多个横拉条,所述一个或多个横拉条被定位成在所述容器保持器与所述支承之间提供压缩力。

10. 根据权利要求8所述的设备,还包括具有低导热率的一个或多个主体,每个与接头直接或间接连接,被定位成在所述容器保持器与所述支承之间提供压缩力。

用于自动温育的系统、方法和设备

[0001] 本申请是简·探针公司于2013年7月31提交的名称为“用于自动温育的系统、方法和设备”的第201380046526.7号发明专利申请(国际申请号为PCT/US2013/052966)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据美国法典第35卷第119(e)条要求提交于2012年7月31日的美国专利No.61/677,976和提交于2013年3月14日的美国专利No.61/783,952的优先权的权益,上述专利申请中的每个的全部内容均以引用方式并入本文。

背景技术

[0004] 本发明整体涉及用于样品的自动加热和/或冷却的系统和设备。

[0005] 背景技术信息

[0006] 自动分子测定仪器提供许多优点,然而大多数自动仪器具有一组有限的测定能力。这些有限的的能力使多种测定的并行处理复杂化或受到抑制,并且因此降低测定选择中的样品通过量和灵活性。对于需要进行某种温育的测定而言尤其如此,诸如基于聚合酶链反应(PCR)的测定所必需的温度循环。在PCR仪器中,包括热循环仪,该热循环仪能够使许多样品的温度循环,所述样品诸如为保持在96孔微量滴定板内的一批样品。该测定格式需要先制备整批样品之后再使其经受初始温度循环。例如,完全针对温度循环所制备的第一样品必须等待,直到制备最后一个样品之后再进行温度循环。就96孔板而言,该等待时间可能相当长,从而降低仪器的通过量。此外,由于所有样品受到相同的温度分布和循环参数的影响,因此可并行运行的测定类型是有限的。不同测定常常必须在完全不同的热循环仪单元中运行或等待前一批样品的热循环仪的可用性。这样也会抑制提供快速测定结果的能力。

[0007] 本发明解决了在本领域中的这些需要和其他需要。

[0008] 本文提及的所有文献或指出的部分据此以引用方式并入本文。然而,并不承认任何文献是要求保护的主题的现有技术。

发明内容

[0009] 本发明涉及用于改变至少一个容器保持器的温度的系统和设备,所述容器保持器经调整以用于能够进行生物化学测定的自动仪器。

[0010] 在本发明的一个方面,提供了设备,设备包括由导热材料制成的一个或多个容器保持器。每个容器保持器包括多个容器孔,每个容器孔被构造成在其中接纳容器;多个通孔,每个通孔从容器孔之一的内表面延伸到容器保持器的外表面;多根光纤,每根光纤具有第一末端和第二末端,其中第一末端与容器孔之一光学连通,并且第二末端与激发信号源和发射信号检测器中的至少一者光学连通,每根光纤的第一末端设置在每个容器孔中的对应通孔之外、之内或延伸穿过该通孔,并且其中每根光纤的第一末端可移动或固定设置在相对于容器孔的表面的通孔之一内;和一个或多个热元件,其被定位成临近容器保持器以用于改变容器保持器的单个温度或多个温度。在某些实施例中,设备包括在相对于容器保

持器的打开位置和闭合位置之间可移动的覆盖件,其中在将覆盖件移动到闭合位置中时通过覆盖件使设置在容器孔中的一者或多者内的一个或多个容器坐置或固定到容器孔中。在示例性实施例中,当(1)覆盖件移动到闭合位置和/或打开位置、或(2)容器孔中存在容器并且覆盖件移动到闭合位置和/或打开位置时,每根光纤的第一末端在其对应的通孔内移动。在多种这些实施例中,设备不包括覆盖件。另外,在多种这些实施例中,当这些设备包括在系统中时,这些设备中的一者或多者不包括覆盖件。此类系统中通常包括一个或多个容器传送机构以将容器传送至容器孔,使容器沉积于容器孔中,通过使用例如物理接触以及将每个容器从其相应的容器孔中移除而任选地确保每个容器牢固地坐置于其相应容器孔中。在此类实施例中可利用不止一个容器传送机构以影响这些步骤中的一者或多者。

[0011] 在各种实施例中,热元件被定位成临近容器保持器的侧面,并且通过容器保持器向所述多个容器孔中的每个提供热能。该热能可为均匀的。在常见实施例中,设备还包括一个或多个支承,每个被定位成临近容器保持器中的一者或多者的侧面,并且热元件定位在支承与容器保持器之间。可将一个或多个热敏电阻器设置成与容器保持器接触。在多种实施例中,所述一个或多个热敏电阻器和/或其相关的电线设置在形成于容器保持器中的通道内。在某些实施例中,设备还包括形成于容器保持器的容器孔的相对侧上的一个或多个封端式通道,每个具有在其中设置的热敏电阻器之一。

[0012] 在某些实施例中,设备还包括被定位成在容器保持器与支承之间提供压缩力的一个或多个横拉条。在其他实施例中,设备还包括具有低导热率的一个或多个主体,每个与接头直接或间接连接,其被定位成在容器保持器与支承之间提供压缩力。在各种实施例中,设备的支承为散热器或支承设置成与散热器热量互通。设备可包括电连接到热元件以使热元件的温度循环的第一控制器,并且可包括一个或多个电机,该一个或多个电机被电连接到与覆盖件(如果存在)可移动连通设置的第一控制器。在各种实施例中,如果存在,覆盖件可包括刚性元件以及一个或多个柔性延伸部,其中柔性延伸部附接到刚性元件并且侧向地延伸远离刚性元件,以在覆盖件处于闭合位置中时向一个或多个容器(当存在于容器孔内时)的至少一部分施加力。

[0013] 在示例性实施例中,设备还包括冲孔模板,该冲孔模板与容器保持器可移动相关,以用于从向容器保持器递送容器的容器传送机构中移除容器。冲孔模板可相对于容器孔移动到解锁位置和锁定位置,其中解锁位置允许容器进入容器孔,并且其中锁定位置抑制从容器孔中移除容器而不抑制容器传送机构触及容器。

[0014] 在另一方面,本发明提供了包括本发明的一个或多个设备的系统。在各种实施例中,一个或多个设备中的每个与单个散热器独立地热量互通。可独立地控制对应于系统内每个容器保持器的热元件以仅改变其对应容器保持器的温度。在常见实施例中,系统包括电连接到热元件以及电连接到一个或多个电机的一个或多个控制器,其中电机被设置成与对应于每个容器保持器的覆盖件可移动地连通。在各种实施例中,系统不包括覆盖件。系统可包括至少十个容器孔和至少十根对应光纤,其中光纤中的全部的第二末端与一个或多个激发信号源和/或一个或多个发射信号检测器光学连通。在常见实施例中,系统设置在单一壳体中。

[0015] 在另一方面,本发明提供了进行自动、随机进入温育过程的方法。在一个示例性实施例中,该方法包括下述自动步骤:将第一组容器转移到第一容器保持器并使第一组容器

的内容物经受第一温育过程,以及在第一温育过程期间,将第二组容器转移转移到第二容器保持器并使第二组容器的内容物经受第二温育过程。在另一个示例性实施例中,第一容器保持器和第二容器保持器为本文所公开的设备的组件。第一组容器和第二组容器中的每个可密封以阻止污染和/或蒸发。在各种示例性实施例中,第一容器保持器和第二容器保持器各自与单个温度循环设备热量互通,如本文所述。

[0016] 在常见实施例中,该方法还包括在第二温育过程期间开始三个或更多个独立过程中的第三过程,包括:将第三组容器或更高一组容器转移到第三容器保持器或更高容器保持器并且使第三组容器或更高一组容器的内容物经受第三温育过程或更高温育过程,其中在完成紧接的先前每组容器的所述温育过程之前开始转移连续的每组容器。第一组容器和第二组容器的转移可通过容器传送机构进行。如本文所述,可在完成下一个连续的温育过程之前将每组容器从其相应的容器保持器中移除。

[0017] 在另一方面,本发明提供了在容器与设备壳体内的激发信号源和/或发射信号探测器之间建立光学连通的方法。方法包括下述自动步骤:将容器提供给由导热材料构成的容器保持器的孔,向容器施加第一力,从而使容器坐置于孔内,以及下述中的任一者:(1)在将力施加到容器时,使光纤的末端朝坐置的容器移动并与该容器产生接触,或(2)在将力施加到容器时,容器向设置在孔内的光纤的末端施加第二力,使得光纤的末端沿着与所施加第二力的方向相反的方向在孔内移动。

[0018] 在各种实施例中,容器在步骤(a)期间或之后与光纤接触,并且在将力施加到容器时,容器与设置在孔内的光纤的末端接触并向该端部施加力,使得光纤的末端沿着与所施加力的方向相反的方向在孔内移动。光纤的末端或临近光纤端部的区域可用弹性元件直接或间接连接到容器保持器,使得在向容器施加力时弹性元件压缩。

[0019] 在又一个示例性方面,本发明提供了设备,设备包括壳体、包含在壳体内的多个容器保持器,每个由导热材料构成,其中每个容器保持器包括多个容器孔、一个或多个热元件,所述一个或多个热元件被定位成临近每个容器保持器以用于改变所述多个容器孔的单个温度或多个温度。在各种实施例中,设备还包括多个覆盖件,每个被设置成与容器保持器可移动相关,其中第一控制器控制每个覆盖件在打开位置和闭合位置之间的移动。当所述多个容器孔中存在至少一个容器时,覆盖件处于闭合位置中时通过覆盖件将容器固定在容器孔内。当覆盖件处于打开位置时,容器传送机构可进入所述多个容器孔以引入或移除容器。此外,每个覆盖件可连同或独立于一个或多个其他覆盖件在打开位置和闭合位置之间移动。在各种其他实施例中,设备不包括覆盖件。

[0020] 在各种实施例中,设备还包括光纤,该光纤与每个容器孔相关,使得在每个容器孔的内部与激发信号源和/或发射信号探测器之间建立光学连通。设备还可包括所述多个容器孔中的一个或多个容器,并且通过光纤在每个容器与激发信号源和/或发射信号探测器之间建立光学连通。在常见实施例中,设备还包括冲孔模板,该冲孔模板与每个容器保持器可移动相关,以用于从容器传送机构中移除容器。

[0021] 在各种实施例中,设备的支承为散热器或支承被设置成与散热器热量互通。设备可包括电连接到热元件以使热元件的温度循环的第一控制器,并且可包括一个或多个电机,该一个或多个电机被电连接到与覆盖件(如果存在)可移动连通设置的第一控制器。在各种实施例中,如果存在,覆盖件可包括刚性元件以及一个或多个柔性延伸部,其中柔性延

伸部附接到刚性元件并且侧向地延伸远离刚性元件,以在覆盖件处于闭合位置中时向一个或多个容器(当存在于容器孔内时)的至少一部分施加力。

[0022] 在又一个示例性方面,本发明提供了设备,设备包括壳体、包含在壳体内的多个保持器,每个由导热材料构成,其中每个容器保持器包括多个容器孔和一个或多个热元件,所述一个或多个热元件电连接到第一控制器并被定位成临近每个容器保持器,以用于改变所述多个容器孔的单个温度或多个温度。在各种实施例中,设备还可包括多个覆盖件,每个相对于容器保持器在第一非接合位置与第二接合位置之间为可移动的,其中每个覆盖件包括一系列柔性延伸部,其中每个单独的柔性延伸部与容器保持器内的单一容器孔相关,并且其中第一非接合位置与第二接合位置之间的移动由第二控制器控制。当所述多个容器孔中存在至少一个容器时,覆盖件处于第二位置中时通过覆盖件将容器固定在容器孔内。当覆盖件处于第一位置中时,容器传送机构可进入所述多个容器孔以引入或移除容器。此外,每个覆盖件可连同或独立于一个或多个其他覆盖件在第一位置和第二位置之间移动。第一控制器和第二控制器可为相同单元。在各种其他实施例中,设备不包括一个覆盖件或多个覆盖件。

[0023] 在各种实施例中,设备的支承为散热器或支承被设置成与散热器热量互通。设备可包括电连接到热元件以使热元件的温度循环的第一控制器,并且可包括一个或多个电机,该一个或多个电机被电连接到与覆盖件(如果存在)可移动连通设置的第一控制器。在各种实施例中,如果存在,覆盖件可包括刚性元件以及一个或多个柔性延伸部,其中柔性延伸部附接到刚性元件并且侧向地延伸远离刚性元件,以在覆盖件处于闭合位置中时向一个或多个容器(当存在于容器孔内时)的至少一部分施加力。

[0024] 在又一个示例性方面,本发明提供了设备,设备包括由导热材料制成的一个或多个容器保持器。每个容器保持器包括多个容器孔,每个容器孔被构造成在其中接纳容器;多个通孔,每个通孔从容器孔之一的内表面延伸到容器保持器的外表面;和多根光纤,每根光纤具有第一末端和第二末端,其中第一末端与容器孔之一光学连通,并且第二末端与激发信号源和/或发射信号检测器中的至少一者光学连通,每根光纤的第一末端设置在每个容器孔中的对应通孔之外、之内或延伸穿过该通孔,一个或多个热元件被定位成临近容器保持器,以用于改变容器保持器的单个温度或多个温度。在各种实施例中,设备不具有覆盖件。在各种实施例中,设备还包括一次覆盖件,该覆盖件固定定位在容器保持器上方并且具有一个或多个固定臂,所述固定臂与容器保持器的每个容器孔对齐并设置成用容器保持器的每个容器孔围绕的构造,其中设置在容器孔中的一者或多者内的一个或多个容器通过固定臂坐置或固定到容器孔中;和二次覆盖件,该覆盖件固定定位在一次覆盖件上方并且具有与一次覆盖件的固定臂对齐并滑动接触的一个或多个释放臂。在示例性实施例中,将力施加到释放臂上的步骤促使固定臂沿着相对于容器孔的轴向中心的径向向外方向挠曲,从而释放设置在容器孔内的容器。可以设想一个、两个、三个、四个或更多个固定臂。在各种其他实施例中,设备不包括一次覆盖件或二次覆盖件。在多种实施例中,所述一个或多个热敏电阻器和/或其相关的电线设置在形成于容器保持器中的通道内。在某些实施例中,设备还包括形成于容器保持器的容器孔的相对侧上的一个或多个封端式通道,每个具有在其中设置的热敏电阻器之一。

[0025] 在又一个示例性方面,本发明提供了设备,设备包括由导热材料制成的一个或多

个容器保持器。每个容器保持器包括多个容器孔,每个容器孔被构造成在其中接纳容器;多个通孔,每个通孔从容器孔之一的内表面延伸到容器保持器的外表面;多根光纤,每根光纤具有第一末端和第二末端,其中第一末端与容器孔之一光学连通,并且第二末端与激发信号源和发射信号检测器中的至少一者光学连通,每根光纤的第一末端设置在每个容器孔中的对应通孔之外、之内或延伸穿过该通孔,并且其中每根光纤的第一末端相对于该容器孔的表面在通孔之一内为可移动的;和一个或多个热元件,其被定位成临近容器保持器以用于改变容器保持器的单个温度或多个温度。在各种实施例中,设备还可包括在相对于容器保持器的打开位置和闭合位置之间为可移动的覆盖件。当存在时,设置在容器孔中的一者或多者内的一个或多个容器牢固地坐置以使与容器孔内表面的接触最大化而无需与覆盖件接触。在某些实施例中,设备可不包括覆盖件。在多种实施例中,所述一个或多个热敏电阻器和/或其相关的电线设置在形成于容器保持器中的通道内。在某些实施例中,设备还包括形成于容器保持器的容器孔的相对侧上的一个或多个封端式通道,每个具有在其中设置的热敏电阻器之一。

[0026] 在其他实施例中,本发明提供了利用流体传送设备在容器保持器中引入和移除容器的方法,其中流体传送设备被构造成将容器固定引入容器保持器以及从设置在容器保持器内的固定机构中释放容器,所述固定机构将容器固定保持在容器保持器内。

[0027] 在又一个示例性方面,本发明提供了系统,该系统包括本发明的一种或多种设备。在各种实施例中,系统还包括容器传送机构,该机构可为改进的移液器。容器传送机构包括具有滑动设置于其中的柱塞的主体,以及铰接地附接到主体并被定位成与固定附接至柱塞的旋钮滑动连通的一个或多个肢状物。当柱塞在第一位置时,所述一个或多个肢状物的下部临近主体,并且当柱塞在第二位置时,所述一个或多个肢状物的下部沿着相对于主体的径向向外方向延伸

附图说明

[0028] 图1为示出本发明的设备的直观图。

[0029] 图2为示出安装在壳体中的本发明的设备的直观图。

[0030] 图3A-3C为示出本发明的容器保持器的直观图。

[0031] 图4为示出安装在壳体中的本发明的设备的顶视图的直观图。

[0032] 图5A-5C为示出安装成与支承滑动接合的容器保持器的直观图。支承被安装成与散热器热量互通(图5A)。横拉条可安装到支承以将力施加到容器保持器的前表面上(图5B)。图5C中示出了支承的详细视图。

[0033] 图5D和图5E为示出示例性容器保持器的直观图。容器保持器可包括通道,可通过该通道设置用于一个或多个热敏电阻器的电线和/或电连接(图5D)。容器保持器也可包括对应于封闭的通孔而形成的一个或多个鼓包,所述通孔设置在用于包含所述一个或多个热敏电阻器的通道内(图5E)。

[0034] 图6A和图6B为示出安装成与支承滑动接合的容器保持器的直观图。

[0035] 图7A和图7B为直观图,其示出了设置在本发明的设备中的多排容器保持器(图7A),并且筒式加热器可设置在设备的散热器内(图7B)。

[0036] 图8A-8E为直观图,其示出了设置在本发明的设备内的示例性覆盖件和冲孔模板。

[0037] 图9A-9C为直观图,其示出了在将容器坐置于容器保持器的容器孔内之前和之后本发明设备的光纤的移动以及与之相关的力。

[0038] 图10为直观图,其示出了设备,设备与仪器的壳体内部的激发信号源和/或发射信号检测器光学连通以用于进行生物化学测定。

[0039] 图11A和图11B为流程图,其示出了涉及某种方法的示例性步骤,该方法用于在容器与设备的壳体内部的激发信号源和/或发射信号检测器之间建立光学连通,同时允许在容器孔的表面与容器之间进行最大接触。

[0040] 图12A-12D为直观图,其示出了涉及将容器填充到本发明设备的容器保持器的容器孔内的示例性步骤。

[0041] 图13为流程图,其示出了涉及进行自动、随机进入温度循环过程的方法的示例性步骤。

[0042] 图14A-14D为直观图,其示出了本发明设备的第二示例性实施例。

[0043] 图15A-15C为示出用作本发明系统内的容器传送机构的改进的移液器。

[0044] 图16为直观图,其示出了设备的覆盖件机构的另选示例性实施例的透视图。

具体实施方式

[0045] 本发明涉及用于温育至少一个容器保持器的系统、设备和方法,所述容器保持器经调整以用于能够进行基于核酸的扩增测定的自动仪器。另外提供了用于使用相同容器保持器进行自动、随机进入温度循环过程的方法。

[0046] 在描述本发明的系统、方法和设备之前,应当理解,本发明不限于所描述的特定方法和实验条件,因为此类方法和条件可以有差别。另外应当理解,由于本发明的范围将仅仅在所附权利要求中受到限制,因此本文所用的术语仅仅是为了描述特定实施例,而并非旨在进行限制。

[0047] 如本说明书和所附权利要求中所用,除非内容另外明确指出,否则单数形式“一个”和“所述”包含复数指代物。因此,例如,提及“所述方法”包括一个或多个方法,和/或本文所述的类型的步骤,在阅读本公开内容等等之后,这对本领域的技术人员来说将是显而易见的。

[0048] 与“包括”、“包含”、“具有”或“通过...来表征”可互换使用的术语“包括”是包括在内的或者可广泛解释的语言,并且不排除另外的、未提到的元件或方法步骤。短语“由...组成”排除了未在权利要求中指定的任何元件、步骤或成分。短语“基本上由...组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤以及对所公开主题的基本特性和新颖特性无实质性影响的那些材料或步骤。本发明设想了对应于这些短语中的每个的范围的设备的示例性实施例及其使用方法。因此,包括所列举元件或步骤的设备或方法设想了特定实施例,其中设备或方法基本上由那些元件或步骤组成或者由那些元件或步骤组成。

[0049] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。尽管类似于或等同于本文所述的那些的任何方法和材料均可用于本文所公开的操作或测试中,但现在描述优选的方法和材料。

[0050] 如本文所用,“反应混合物”是指一定体积的流体,该流体包含下述中的一者或多者:用于核酸扩增反应的缓冲液、一种或多种核苷酸、酶以及包含或怀疑包含核酸的样品。

[0051] 如本文所用,“样品”或“测试样品”是指怀疑包含靶生物体或生物分子诸如核酸的任何物质。物质可为例如未处理的临床标本、包含标本的经缓冲培养基、包含用于释放属于靶生物体的核酸的标本和裂解剂的培养基、或者包含衍生自靶生物体的核酸的培养基,所述靶生物体已在反应容器中或在反应材料或装置上隔离和/或纯化。在一些情况下,样品或测试样品可包括生物标本(诸如待检测的扩增核酸)的产物。

[0052] 如本文所用,“被分析物”是指在分析工序中检测或测量的物质,诸如核酸或蛋白质。被分析物可包含在经历测试的样品中。

[0053] 如本文所用,“多核苷酸”是指RNA、DNA或者包含RNA和DNA两者的嵌合分子。

[0054] 如本文所用,“核酸”是指多聚体化合物,该化合物包含具有含氮杂环碱基或碱基类似物的核苷或核苷类似物,该核苷或核苷类似物通过磷酸二酯键或其他键连接以形成多核苷酸。核酸包括RNA、DNA或嵌合的DNA-RNA聚合物及其类似物。核酸“主链”可由多种键组成,包括糖磷酸二酯键、肽核酸(PNA)键(PCT No. WO 95/32305)、硫代磷酸酯键、甲基磷酸酯键或其组合中的一者或多者。核酸的糖部分可为核糖或脱氧核糖,或者具有已知取代物的类似化合物,所述取代物诸如为2'甲氧基取代物和2'卤化取代物(例如,2'-F)。含氮碱基可为常规碱基(A、G、C、T、U)、其类似物(例如,肌苷)、嘌呤或嘧啶碱基的衍生物(诸如N⁴-甲基脱氧鸟苷、脱氮嘌呤或氮杂嘌呤、脱氮嘧啶或氮杂嘧啶)、在5或6位置处具有取代基团的嘧啶碱基、在2、6和/或8位置处具有经改变或替换取代基的嘌呤碱基(诸如2-氨基-6-甲基嘌呤、0⁶-甲基鸟嘌呤、4-硫代-嘧啶、4-氨基-嘧啶、4-二甲基胍-嘧啶和0⁴-烷基-嘧啶)以及吡唑并化合物,诸如未取代的或3-取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶(美国专利No. 5,378,825、No. 6,949,367和PCT No. WO 93/13121)。核酸可包括“脱碱基”位置,其中主链不包括用于一个或多个残基的含氮碱基(参见美国专利No. 5,585,481)。核酸还包括“锁核酸”(LNA),即包含一个或多个LNA核苷酸单体的类似物,其中双环呋喃糖单元锁定在模仿RNA的糖构象中(Vester et al., 2004, *Biochemistry* 43(42):13233-41 (Vester等人, 2004年,《生物化学》,第43卷,第42期,第13233-13241页))。核酸可仅包含如存在于RNA和DNA中的常规糖、碱基和键,或可包括常规组分和取代物(例如,由2'甲氧基主链连接的常规碱基,或包含常规碱基与一种或多种碱基类似物的混合物的核酸)。用于体外用于合成核酸的方法在本领域为人们所熟知。

[0055] 如本文所用,“寡核苷酸”或“低聚物”是指由联接在一起的两个或更多个核苷亚单元或核碱基亚单元组成的聚合物。寡核苷酸优选具有10-100个核苷酸、更优选10-80个核苷酸以及还更优选15-60个核苷酸范围内的长度。寡核苷酸可为DNA和/或RNA及其类似物。核苷亚单元的糖基可为核糖、脱氧核糖和它们的类似物,包括例如对呋喃核糖基部分具有2'-O-甲基取代的核糖核苷。在美国专利No. 6,130,038中公开了包括具有2'取代的核苷亚单元并且可用作检测探针、捕集寡聚物和/或扩增寡核苷酸的寡核苷酸。核苷亚单元可通过键诸如磷酸二酯键、经改性键或通过非核苷酸部分接合,这样不阻止寡核苷酸与其互补的靶核酸序列杂交。经改性键包括其中标准磷酸二酯键被取代为不同键(诸如硫代磷酸酯键或甲基磷酸酯键)的那些键。可例如通过用伪肽主链取代DNA的天然脱氧核糖磷酸主链接合核碱基亚单元,所述伪肽主链诸如为2-氨基乙基甘氨酸主链,其使用羧甲基连接基将核碱基亚单元联接到中心仲胺。(具有伪肽主链的DNA类似物通常称为“肽核酸”或“PNA”,并且在美国专利No. 5,539,082中有所公开)。本发明设想到的寡核苷酸或低聚物的其他非限制性例

子包括含有双环和三环核苷的核酸类似物以及称为“锁核酸”、“锁核苷类似物”或“LNA”的核苷酸类似物。(参见例如美国专利No.6,083,482、美国专利No.6,268,490、和美国专利No.6,670,461)。本发明可设想任何核酸类似物,前提条件是经改性的寡核苷酸可在严格杂交条件或扩增反应条件下与靶核酸杂交。

[0056] 如本文所用,术语“生物化学测定”是指定性评估或定量测量靶实体的存在或量或者功能活性的科学调查工序,所述靶实体诸如但不限于生物化学物质、细胞、有机样品或靶核酸序列。术语“生物化学测定”中包括核酸扩增和热变性(即,熔融)。核酸熔融通常涉及使双链核酸分子精确加温至两条链分开或“熔融”分开的温度。熔融过程通常在约50℃至约95℃的温度下进行。

[0057] 如本文所用,“靶核酸序列”或“靶序列”是指待测定的核酸分子的链。因此,当在扩增测定的语境中使用,靶序列是指旨在被复制的核苷酸的序列或核酸分子的一部分。

[0058] 如本文所用,“扩增”或“扩增中”是指获取靶核酸序列、其互补序列或其片段的多个复制物的体外工序。例如,体外扩增反应为酶催化反应,该反应导致靶核酸序列、其互补序列或其片段的多个复制物合成。下面给出了可用于制备体外扩增反应的扩增方法的例子。优选的体外扩增反应以指数级方式合成扩增子,表示一个扩增子用作制备新扩增子的模板。如本文所用,术语“扩增子”或“扩增产物”是指在核酸扩增反应中生成的核酸分子。扩增子或扩增产物包含可与靶核酸具有相同或相反意义的靶核酸序列。

[0059] 靶核酸扩增涉及使用扩增寡核苷酸(例如,引物序列)和酶(例如,聚合酶)合成包含某序列的核酸扩增产物(复制物),所述序列与被扩增的模板核酸序列互补或同源。如本文所用,“扩增寡核苷酸”是指用作制备扩增产物的起始点的核酸的链。扩增产物可为在基于转录的扩增工序中生成的延伸产物或转录物。可将扩增寡核苷酸提供给游离于溶液中的反应混合物或者可将扩增寡核苷酸中的一者或多者固定在固体载体上,包括容器内的单个腔室或多个腔室的内表面。参见例如美国专利No.5,641,658和No.7,582,470。在本领域中实施的核酸扩增工序的例子包括但不限于聚合酶链反应(PCR)、链置换扩增(SDA)、解旋酶依赖性扩增(HDA)、环介导等温扩增(LAMP)以及多种基于转录的扩增工序,包括转录介导的扩增(TMA)、基于核酸序列的扩增(NASBA)和自动维持序列扩增(3SR)。参见例如Mullis的“Process for Amplifying, Detecting, and/or Cloning Nucleic Acid Sequences”(用于扩增、检测和/或克隆核酸序列的方法),美国专利No.4,683,195;Walker的“Strand Displacement Amplification”(链置换扩增),美国专利No.5,455,166;Kong等人的“Helicase Dependent Amplification of Nucleic Acids”(核酸的解旋酶依赖性扩增),美国专利No.7,282,328;Notomi等人的“Process for Synthesizing Nucleic Acid”(用于合成核酸的方法),美国专利No.6,410,278;Kacian等人的“Nucleic Acid Sequence Amplification Methods”(核酸序列扩增方法),美国专利No.5,399,491;Becker等人的“Single-Primer Nucleic Acid Amplification Methods”(单一引物核酸扩增方法),美国专利No.7,374,885;Malek等人的“Enhanced Nucleic Acid Amplification Process”(增强的核酸扩增方法),美国专利No.5,130,238;和Lizardi等人的(1988) *BioTechnology* 6: 1197 (1988年,生物技术,第6期,第1197页)。关于一些工序,可检测扩增产物的形成取决于初始抗体/抗原交互作用。参见例如Cashman的“Blocked-Polymerase Polynucleotide Immunoassay Method and Kit”(封端聚合酶多核苷酸免疫分析方法和试剂盒),美国专利

No.5,849,478。当存在于样品中的被分析物(例如,靶向核酸、抗原或抗体)的量非常低时,核酸扩增特别有利。通过扩增与被分析物相关的靶序列并检测合成的扩增产物,测定的灵敏度可大大改善,因为在开始测定时需要较少被分析物以确保被分析物的检测。

[0060] 如本文所用,术语“温育”、“温育过程”及其所有变体统指以受控方式改变对象的温度,使得条件足以用于进行所需的生物化学测定。因此,可以设想上述术语涵盖将容器加热至所需温度并且将此类温度保持固定的时间间隔。另外术语包括使容器经受一个或多个加热和冷却循环(即,“温度循环”的操作。虽然温度循环通常以相对高的温度变化速率进行,但术语并不局限于此,并且可涵盖任何温度变化速率。

[0061] 如本文所用,“可检测标记”或只是“标记”是指可检测或可导致可检测响应的化学部分。根据本发明的可检测标记可直接或间接连接到探针,诸如杂交探针。可检测标记的例子包括但不限于放射性同位素、酶、半抗原、发色团诸如赋予可检测色彩的染料或颗粒(例如,乳胶小珠或金属颗粒)、发光化合物(例如,生物发光、磷光或化学发光部分)和荧光化合物。

[0062] 容器保持器

[0063] 核酸扩增反应的条件可为基本上等温的或者其可能需要定期的温度变化,如同PCR热循环一样。本文所述设备可用于将包含核酸的样品加热并保持至恒定或环境温度或者可用于使其温度波动。靶核酸扩增反应可为“实时”测定或“终点”测定。因此,在示例性方面,提供了设备来进行核酸扩增测定所必需的加热(即,等温或温度循环)。如图1所示,设备100包括一个或多个(即,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或在1与20之间的任何整数或更多个)容器保持器110(还可参见图3)。在示例性实施例中,设备100包括两个或更多个容器保持器110。此类设备可包括所述一个或多个容器保持器110位于其内的壳体50(参见图2和图4)。壳体50可由任何合适的结构材料制成,例如塑料或金属。

[0064] 当本文所述设备中提供多个容器保持器110时,设置在设备内的每个容器保持器110可设置成彼此对齐以有利于涉及核酸扩增测定的自动处理步骤。应当理解,可根据设备的尺寸和形状使用任何对齐。在示例性实施例中,容器保持器以每排两个容器保持器的一排或多排(即,1排、2排、3排、4排、5排、6排、7排、8排、9排、10排或更多排)形式设置在设备内,如图4所示。因此,两个容器保持器可成一排设置为彼此热连接或热分开。在示例性实施例中,设备100包括六排容器保持器,每排两个。

[0065] 如图3A-3C所示,容器保持器110包括多个(即,两个或更多个)容器孔120,其被构造成接纳任选地包含样品或反应混合物140的容器130。出于说明的目的,容器130插入其中的容器保持器的表面将称为它的“顶部表面”150。同样,与容器130插入其中的表面相背的容器保持器的表面将称为“底部表面”160。在示例性实施例中,每个容器保持器110包括五个或更多个(即,5个、6个、7个、8个、9个、10个或1与10之间的任何整数或更多个)容器孔120。在另一个示例性实施例中,每个容器保持器110包括一至十个容器孔。在另一个示例性实施例中,每个容器保持器包括三至六个容器孔。在又一个示例性实施例中,每个容器保持器包括五个容器孔。相应容器保持器内的所述多个容器孔中的每个可设置成彼此对齐。在示例性实施例中,容器孔120设置成沿着容器保持器110的顶部表面150的长度延伸的一排。

[0066] 可由其制成容器保持器的示例性材料包括但不限于铝、钛、铜、钢、镁、金属复合材料、金属合金、陶瓷、塑料、塑料复合材料或任何合适的导热材料。

[0067] 如本文所用,“被构造成接纳”特定尺寸或形状容器的容器保持器的容器孔是指这样的容器孔,其维度基本上类似于容器130(即,样品管)的尺寸和形状,使得容器130紧密地贴合在容器孔120内,从而使容器孔120的表面与容器130之间的接触最大化。在某些实施例中,该最大接触是指容器孔120与容器130的至少一部分的物理接触。在各种实施例中,根据本发明的容器130为单独的反应容器,所述反应容器由合适的刚性或柔性材料制成,并且形状和尺寸被设计为贴合在本文所述的设备的容器孔内。在其他实施例中,两个或更多个(即,2个、3个、4个、5个或更多个)容器可制造为单一单元,该单元被构造成贴合在容器保持器内。可封闭或密封每个容器130以阻止其中的内容物污染和/或蒸发,和/或有利于处理或传送每个容器。此类密封件可为永久性或半永久性的并且可为流体密封性的。在某些实施例中,密封件包括顶盖或封盖135。

[0068] 每个容器孔120内有至少一个通孔170,该通孔从容器孔的内表面180延伸到容器保持器的外表面。在示例性实施例中,特定容器孔120的通孔170从容器孔120的内表面180的底部中心延伸并延伸到与容器130插入其内的容器保持器的表面相背的容器保持器110的表面(即,在该实施例中,通孔从容器孔120的底部延伸到容器保持器110的底部表面160)。在某些实施例中,通孔170的直径与容器孔120的内表面180的底部190的直径相同。在其他实施例中,通孔170包括维度小于容器孔120的内表面180的底部190的孔或开口。在其他实施例中,通孔170包括维度与容器孔120的内表面180的底部190相同或更大的孔或开口。通孔170的精确维度可有差别,前提条件是通孔170的存在对容器保持器110向和从保持在容器孔120内的容器130有效传送热量的能力不产生不利影响。

[0069] 热元件

[0070] 如图5A和图5B所示,临近容器保持器定位有一个或多个热元件200,以用于改变容器保持器110的单个温度或多个温度。如本文所用,术语“热元件”可包括用于加热和冷却应用的任何已知加热元件。在一个实施例中,热元件为电阻加热元件,诸如通过使用熟知的方法诸如溅射或受控气相沉积施加到容器保持器110的金属薄膜。加热元件也可作为结合到容器保持器110中的模制插件或机械加工插件(例如,诸如卡座)提供。

[0071] 在示例性实施例中,热元件200为热电装置,诸如“珀尔帖(Peltier)装置”,该装置通常由充当微型热泵的电子掺杂n-p半导体对构造而成。在将电流施加到半导体对时,会形成温度差值,而一侧变热并且另一侧变冷。如果电流方向相反,则热表面和冷表面将相反。通常非导电材料层,诸如氮化铝或聚酰亚胺,设置在热电模块的基底面上方,以便允许正确隔离半导体元件阵列。

[0072] 如本文所用,容器保持器的“经改变的单个或多个温度”是指容器保持器110的温度增加或降低。通常,温度的增加或降低相对于环境温度确定。该术语中包括以下能力,即单独地调整一个或多个容器孔120的温度,同时独立地调整同一容器保持器内的其他容器孔的温度。因此,术语可指均匀地升高/降低容器保持器110内的所有容器孔120的温度或可指改变单个容器保持器110内的容器孔120的子集。如本文所用,“环境温度”是指周围环境的温度,该温度可包括流体(例如,空气或液体)或固体结构。

[0073] 热元件200可电连接到可控电源210以用于在整个元件上施加电流以改变元件的温度。电源210控制可通过适当编程处理器220(诸如计算机)进行,该处理器接收来自与容器保持器110热量互通的一个或多个热传感器610(参见图5A和图6A)的信号,如下所述,和/

或来自对涉及温度循环过程的自动过程步骤进行控制的另一个处理器的信号。

[0074] 热元件200可通过一个或多个支承240(参见图5C)保持与容器保持器110的侧面115(参见图3A)接触,所述支承可定位成与容器保持器110滑动接合。如本文所用,定位成“滑动接合”是指本文所述设备的不同部件的相邻表面之间的非固定接触。因此,当设备100包括两个或更多个容器保持器110时,所述两个或更多个容器保持器中的每个被构造或与支承240滑动接合。如本文所用,术语“支承”是指刚性结构,该结构可具有导热性。可由其制成支承的示例性材料包括但不限于铝、钛、铜、钢、镁、金属复合材料、金属合金、陶瓷、塑料、塑料复合材料或任何合适的刚性导热材料。支承还可包括由材料例如塑料、金属(包括合金和复合材料)、陶瓷或不同类型的这些材料中的一者或多者的组合形成的结构。

[0075] 如本领域中所公知的,热元件可能需要特定力以实现与待加热组件的充分热接触。例如,某些珀尔帖装置需要大约150-300psi的安装力以将热能有效地转移到装置。参照图5B,设备可包括安装到支承240并且将力F1施加到容器保持器110的前表面117上的一个或多个横拉条248。力F1足以实现能量从热元件200热转移到容器保持器200。在某些实施例中,设备针对每个容器保持器110包括一个横拉条248。在其他实施例中,设备针对每排容器保持器110包括一个横拉条248。在此类实施例中,横拉条通常包括具有低导热率的部分或层作为与容器保持器110直接接触的部分。如下所述,在其他实施例中,具有低导热率的主体300用于施加能量热转移到容器保持器110所需的力。

[0076] 支承

[0077] 如图5C所示,支承240可形成为适用于本文所述设备中的形状。在示例性实施例中,支承为具有基座部分245和竖式部分247的固体构件。在某些实施例中,基座部分245和竖式部分247包括单一邻接材料。竖式部分247可成直角与基座部分相交或可成大于或小于90°的角与基座部分245相交。基座部分内设置有多个通孔242,通孔242优选与将定位成与之滑动接合的容器保持器110的底部表面160的通孔170对齐。支承240的基座部分245的通孔242中的每个形成通道,光纤400和/或相关的组件诸如固定或可移动套管可穿过该通道,从而提供在每个容器孔120与激发信号源和/或发射信号检测器之间的光学连通,如下所述。

[0078] 支承240的竖式部分247包括第一侧面243和第二侧面244。第一侧面243被构造成临近容器保持器110的侧面115而定位,并且热元件200定位在支承240的第一侧面243与容器保持器110之间。支承240的竖式部分247的第二侧面244提供固体表面,具有低导热率的至少一个主体300可设置到该表面(参见图6A、图6B和图7A)。

[0079] 主体&接头

[0080] 如图6A、图6B和图7A所示,当设备100包括如上所述成排取向的多个支承240时,设备可包括具有低导热率的一个或多个主体300,每个主体与容器保持器110的相应容器孔120相关。在某些实施例中,设备将包括用于穿过主体300将力F1施加到容器保持器110上的接头。

[0081] 如本文所用,术语“接头”是指任何装置,该装置可沿着延伸远离装置安装于其上的表面的方向施加力。可用于设备中的示例性接头包括但不限于弹簧、垫片、线性扩展器、由弹性材料或橡胶材料形成的材料、压电器件、杠杆、螺钉等。同样,在示例性实施例中,接头310(例如,弹簧)的第一末端312安装到支承240的竖式部分247的第二侧面243,而第二末

端314接触并将力F1施加到具有较低导热率的主体300(例如,玻璃或塑料小珠、顶盖或插件)上。每个主体300随后将通过接头310施加到其上的力F1转移到与接触热元件200的容器保持器110的侧面115相背的容器保持器110的侧面117上,从而确保在热元件200与容器保持器110之间进行最大接触。在一个实施例中,根据定位成与支承240滑动接合的容器保持器110的数目,设备100包括每个支承240有一至十个接头310。在另一个实施例中,设备100包括每个容器孔120有一个接头310。在又一个实施例中,设备100包括每个支承240有两个接头310。在又一个实施例中,设备100包括每个支承240有五个接头310。

[0082] 应当注意,主体300应当具有低于容器保持器110的导热率以便阻止热能从容器保持器110转移到主体300和/或支承240。用于设备中的示例性主体包括但不限于玻璃或塑料小珠,所述小珠通过位于支承240与主体300之间的接头310直接或间接连接到容器保持器。

[0083] 因此,如图7A所示,一排容器保持器110的支承240可作为固体表面提供,主体300和接头310通过该表面向容器保持器110施加力F1,容器保持器110被定位成与位于紧邻容器保持器110的所述一排中的支承240滑动接合。例如,定位在容器保持器110的第一排101中的第一支承240的主体300将力F1施加到被定位成与第二排102滑动接合的容器保持器110的侧面117上,其中第一排101和第二排102在设备100内彼此相邻,如本文所述。

[0084] 在某些实施例中,设备可包括与所有容器保持器110滑动接合的单个支承240,或可包括与每一排(例如,图4和图7A中的101-106)容器保持器110滑动接合的单个支承240,或可包括与每个单独的容器保持器110滑动接合的单个支承240。

[0085] 热敏电阻器

[0086] 在各种实施例中,设备还可包括一个或多个(即,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个)热传感器610来监控容器保持器110的温度。很多种微传感器可用于测定温度,包括例如具有产生依赖于温度的电动势(EMF)的双金属结的热电偶、包括具有与材料的温度成比例的电阻的材料的热敏电阻器、IC温度传感器、石英温度计等。参见例如Horowitz and Hill, *The Art of Electronics*, Cambridge University Press 1994 (2nd Ed. 1994) (Horowitz和Hill,《电子学》,剑桥大学出版社,1994年,第二版,1994年)。如本文所用,术语“热敏电阻器”是指其电阻随温度显著变化的一种电阻器。此类热敏电阻器610可设置成与容器保持器110直接或间接接触。在一个实施例中,两个或更多个热敏电阻器610被设置成与容器保持器110接触。在另一个实施例中,一个或多个热敏电阻器610被设置成与单个容器电阻器110的容器孔120中的每个接触以允许监控单独的容器孔120中的每个的温度。

[0087] 如图5D所示,在示例性实施例中,容器保持器110可包括设置在侧面115内的通道612。在各种实施例中,通道从侧面115的边缘延伸到与容器保持器110的最中心容器孔120相对应的位置。例如,在其中容器保持器110包括五个容器孔120的实施例中,通道612很多情况下延伸到与第三/中心容器孔120相对应的位置。通道612被构造成在其中接收容器块的热敏电阻器610的电线和/或电连接。将热敏电阻器610的电线和/或电连接设置在通道612内的步骤可保护热敏电阻器及其相关的电线免受环境温度的热量消耗影响,从而确保准确监控容器保持器110的温度。在与最中心容器孔120相对应的通道612的端部处可提供一个或多个封闭通孔614,穿过该通孔可提供热敏电阻器,使得热敏电阻器与最中心容器孔120接触。在某些实施例中,通道612内提供了两个通孔614,使得两个热敏电阻器可设置于

其中以监控最中心容器孔120的相对侧上的容器保持器110的温度。尽管未示出,但通道612可延伸容器保持器110的长度,并且可在该通道中提供与容器孔120中的每个相对应的两个封闭通孔614。

[0088] 如图5E所示,为了接纳插入穿过通孔614的热敏电阻器,容器保持器110可形成为包括设置在最中心容器保持器120的相对侧上的一个或多个鼓包616。鼓包616提供围绕容器孔120的一部分的封端式通道,其从容器保持器110的侧面115延伸并且在与容器保持器110的侧面115相对的侧面117处终止。因此,当提供两个热敏电阻器610来监控容器保持器110的温度时,在其每个鼓包616中提供一个热敏电阻器610。尽管未示出,但当通道612延伸容器保持器110的长度,并且对应于容器孔120中的每个提供两个通孔614时,容器保持器110可每个通孔614包括一个鼓包616以在其中接纳单独的热敏电阻器。可以设想,可对应于容器孔中的两个或更多个提供通孔614,包括每个容器孔有一个或多个通孔614。

[0089] 散热器

[0090] 在示例性实施例中,每个支承240为散热器或与单独的散热器330热量互通。如本文所用,术语“散热器”是指将热能从较高温度转移到较低温度液体培养基的组件。液体培养基在很多情况下为空气,但也可水或就换热器、制冷剂和油而言。多种合适的散热器构型和相关材料在本领域为人们所熟知。如本文所用,术语“热量互通”是指将热能从一个主体转移到另一个或从一个主体转移到液体培养基的能力。

[0091] 如图7A所示,在某些实施例中,每个支承240被设置成与单个散热器330热量互通。被定位成与设备100的一个或多个支承240热量互通的每个散热器330还可包括设置在其表面中的多个通孔332(参见图7B)。每个通孔332可与支承的通孔242和/或被定位成与支承滑动接合的容器保持器110的底部表面160处的通孔170直接对齐。此类通孔332形成通道,例如光纤和/或相关的组件可穿过该通道,从而提供在每个容器孔120与激发信号源和/或发射信号检测器之间的光学连通,如下所述。

[0092] 在某些实施例中,散热器330内可设置有一个或多个热装置,该装置与用于加热容器保持器的那些装置分开以在扩增测定之前对散热器预加热。可能期望对散热器预加热以减小在经历加热的容器保持器110与散热器之间的温度差值,从而避免逐渐消耗由热元件200转移到容器保持器110的热能。已经发现,除了别的以外,对散热器预加热可提高温度循环速率并减小热元件上的电应变和热应变,从而减小功率消耗并增加热元件的生命周期。散热器可预加热到超过环境温度、但处于或低于核酸退火温度的温度,例如,处于或低于约50°C-64°C、但超过约20°C-22°C。在另一个实施例中,散热器可预加热到在退火温度与伸长/延伸温度之间的温度,例如,在约50°C-64°C与约72°C-80°C之间。在另一个实施例中,散热器可预加热到在伸长/延伸温度与熔融/变性温度之间的温度,例如,在约72°C-80°C至约94°C-98°C之间。在另一个实施例中,散热器可预加热到在退火温度与熔融/变性温度之间的温度,例如,在约50°C-64°C与约94°C-98°C之间。用于对散热器330预加热的示例性热装置包括但不限于筒式加热器334。在各种实施例中,所述一个或多个筒式加热器334在扩增测定之前将散热器330预加热到例如约45°C-50°C。应当理解,另外的热敏电阻器可被设置成与散热器的一个或多个部分热接触来监控其温度以避免逐渐消耗由热元件200转移到容器保持器110的热能。

[0093] 覆盖件

[0094] 如图1、图2、图8和图12所示,设备100还可包括覆盖件350,其被定位成与容器保持器110可移动相关。可以期望,覆盖件350在相对于容器保持器110的打开位置(图8B)和闭合位置(图8C)之间为可移动的,并且可在必要时移动到在打开和闭合之间的任何位置。在打开位置中,覆盖件350不阻碍进入容器保持器110内的容器孔120(参见图8A)。当在闭合位置时,覆盖件350将阻挡和/或阻碍进入容器孔120。此外,当闭合时,覆盖件350可将力F2施加到容器孔120内的任何容器上以使容器130坐置或固定到容器孔120中(参见图8C)。如上所述,由于容器孔120被构造成接纳容器130,因此由覆盖件350施加的力F2起到确保容器130紧密贴合在容器孔120内的作用,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触。

[0095] 覆盖件350可由适用于将朝下压力施加到设置在容器孔内的容器上的任何刚性或半刚性材料制成。可由其制成覆盖件的示例性材料包括但不限于铍铜、弹簧钢、铬钒、铬硅、磷青铜、不锈钢、铝、钛、钨、金属合金、金属复合材料、塑料或任何合适的刚性或半刚性材料。

[0096] 覆盖件350通过设备中包括的任何合适的机械元件为可移动的。在一个实施例中,覆盖件350铰接地附接到设备100以便允许在打开和闭合位置之间移动。附接点包括但不限于设备的一个或多个支承中的任何者或者包含设备的壳体内的任何合适位置。如图1所示,覆盖件350可固定地附接到刚性可旋转构件352,该构件与一个或多个电机355可移动地连通。可旋转构件可旋转安装到设备的壳体50的相对侧或其另外的支承构件的相对侧,并且平行于一个或多个容器保持器的取向延伸设备的一定长度,使得可旋转构件352的致动导致覆盖件350相对于所述一个或多个容器保持器110移动到打开或闭合位置中。在示例性实施例中,可旋转构件352为具有圆形横截面并在其中心处具有旋转轴的圆柱形杆,如图8E所示,其为沿图8D中的A'-A'截取的剖面图。可由其制成刚性可旋转构件的示例性材料包括但不限于钢、钛、铝或任何合适的刚性材料。如本文所用,术语“可旋转安装”是指允许可旋转构件绕其中心轴旋转的任何安装取向。

[0097] 覆盖件350可包括附接到并侧向延伸远离刚性可旋转构件352的一个或多个(即,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个)柔性延伸部360。此类柔性延伸部360被构造成当覆盖件处于、接近闭合位置或在离开闭合位置后的较短距离时与设置在容器保持器110内的容器130的至少一部分接触。由于在柔性延伸部360与容器130的至少一部分之间建立了接触,因此在将力F2直接施加到容器130的至少一部分时柔性延伸部360挠曲。在示例性实施例中,覆盖件350包括沿着远离刚性可旋转构件352的相同方向延伸的两个或更多个(即,2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个)柔性延伸部360。在某些实施例中,柔性延伸部360侧向延伸远离覆盖件350至设备100的铰接附接。在常见实施例中,对于容器保持器110的每个容器孔120,覆盖件350包括一个柔性延伸部360。另外在常见实施例中,覆盖件350的一个柔性延伸部360可接触设置在容器保持器110内的不止一个容器130的至少一部分。同样,不止一个柔性延伸部360可接触设置在容器保持器110内的不止一个容器130的至少一部分。

[0098] 本发明的覆盖件350通常包括多个组件,诸如柔性延伸部360、可旋转构件352或其他元件,其作为单个模制的覆盖件单元,或呈包括整个覆盖件单元的多个元件形式。例如,柔性延伸部360可附接到可旋转构件352,或单个材料可包括可旋转构件352和柔性延伸部

360。

[0099] 设备100可包括与所有容器保持器110(未示出)可移动相关的单个覆盖件350,或针对每排容器保持器110可包括单个覆盖件350,或针对每个单独的相应容器保持器110可包括单个覆盖件350。可通过设置在设备100内或设备位于其中的壳体50内的电机355致动每个覆盖件350的移动。当设备100包括不止一个覆盖件350时,每个覆盖件350可通过其自身的电机355致动,或不止一个覆盖件350可通过相同电机355致动。同样,当设备100包括不止一个覆盖件350时,每个覆盖件350可独立于下一个覆盖件移动和/或不止一个覆盖件350可同时移动。本领域技术人员将认识到,利用单个电机的多个覆盖件的独立移动可通过例如其与每个覆盖件的连接的适当的凸轮提供。电机355电连接到可控电源210以用于向其施加电流。电源210的控制可通过适当编程的处理器370(诸如计算机)进行,该处理器可接收来自控制涉及温度循环过程的自动过程步骤的另一个处理器的信号。

[0100] 尽管本发明的设备和方法的若干实施例包括覆盖件,但覆盖件不是必需的,并且通常不包括或不需要覆盖件。例如,在特别常见实施例中,容器保持器不具有处于与之可操作取向的覆盖件。在此类实施例中,容器通常通过例如重力、摩擦和/或另一个模式保持在容器保持器中的适当位置。当提供的设备不具有用于容器的覆盖件时,其在很多情况下将包括本文所述的设备的构型中的任何者,但缺少覆盖件,包括所有相关的仪器以及与之相关的机械元件和/或电气元件。很多情况下,在此类实施例中,移液器或容器传送机构将不受抑制地进入容器保持器以随意引入或移除容器。图14B中示出了不具有覆盖件的设备的例子。此类设备可易于附接到与检测系统连通的散热器以及电源并且完全可操作。在常见实施例中,这些设备中的多个结合在单个散热器上。

[0101] 光纤

[0102] 现在参照图9A-9C,设备100还包括多根(即,不止一根)光纤400以提供容器孔与激发信号源500和发射信号检测器510中的至少一者的光学连通(参见图10)。在一个实施例中,设备100包括每个容器孔120有一根光纤400。因此,当设备100包括十个容器孔120时,将提供至少十根光纤400以在容器孔120与一个或多个激发信号源500和/或一个或多个发射信号检测器510之间建立光学连通。

[0103] 如本文所用,“光纤”是指由玻璃或塑料制成的柔性、透明纤维,其用作波导以在纤维的两个端部(即,第一末端和第二末端)之间传输光。通常,光纤包括由具有较低折射率和低至无的自发荧光特性的不透明镀层材料围绕的透明芯。应当理解,包括光纤的光学通路或组件可任选地包括一个或多个过滤器、透镜、非球面等以改性和/或聚焦穿过其中的激发信号或发射信号。任选地,设备100在每根光纤400的第一末端410与容器130之间可包括光学界面440(参见图9C)。此类光学界面440可包括过滤器、透镜、非球面、鼻部、顶盖或具有所需光学特性的任何其他元件。然而,应当理解,在各种实施例中,界面440不是和/或不用作透镜。可用于设备中的示例性界面440包括但不限于玻璃或塑料球、覆盖光纤400的第一末端410的鼻部或顶盖、或任何合适的光学透明材料。

[0104] 所述多根光纤400中的每个的第一末端410设置在容器孔120的通孔170之外、之内或延伸穿过该通孔,从而提供与容器孔120和/或设置在容器孔120内的容器130的光学连通。当设置在容器孔120内时,如图9A所示,光纤400的第一末端410相对于容器孔120的内表面180在容器孔120的通孔170内为可移动的。可以设想光纤400的第一末端410在通孔170内

的多种移动方式。例如,光纤400的第一末端410可延伸到容器孔120中,并且当将容器130置于孔120内时,容器130与光纤400的第一末端410接触,从而在容器130与光纤400之间提供光学连通。在示例性实施例中,容器孔120内容器130的存在将使得光纤400沿着与容器孔120的内表面180相反的方向在通孔170内移动(例如,通过直接施加力),使得容器130可与容器孔120的内表面180进行最大接触,同时保持与光纤400的光学连通,如图9B所示。在另一个实施例中,由覆盖件350和/或覆盖件350的柔性延伸部360施加到设置在容器孔120内的容器130的至少一部分上的朝下力F2使得当容器130接触光纤400时,光纤400在通孔170内移动。在此类实施例中,容器130可沿着与施加到容器的力F2基本上相同的方向将力F3施加到光纤400的第一末端410,所述容器设置在孔内,使得光纤400的端部410在孔120内移动。

[0105] 如本领域中所公知的,光纤为刚性构件,从而具有特定量的固有移动弹性。因此,本领域技术人员将理解,可用于设备100中的光纤应当具有足够刚度以在将力F3施加到光纤的第一末端410上时抵抗容器保持器120内的弯曲或以其他方式变形。或者,可利用柔性光纤400,但可通过例如刚性套管围绕或保护光纤410的第一末端410,所述刚性套管响应于施加或释放力F3而任选地在通孔内移动。

[0106] 通常,所述多根光纤400中的每个的第一末端410,或临近所述多根光纤400中的每个的第一末端410的区域420,利用弹性元件600直接或间接连接到容器孔120的相应通孔170。弹性元件600从而在光纤400于通孔170内移动时压缩和/或变形,并且当光纤400返回至其静止位置时返回至其未压缩和/或初始形式以从而使光纤400的移动减速。如本文所用,光纤的“静止位置”是指当容器孔内不存在任何容器时和/或当覆盖件350未将任何朝下力F2施加到设置在容器孔120内的容器130的至少一部分上时光纤的第一末端410的位置。示例性弹性元件包括但不限于弹簧、塑料、开孔或闭孔泡沫、橡胶、阻尼器、气动式元件、液压式元件、电磁元件或其组合。

[0107] 本领域技术人员将会理解,当选择要用于设备100中的弹性元件600时,应当将光纤400的固有弹性/刚度考虑在内,以避免使光纤的固有刚度妨碍其在通孔170内移动的能力。因此,在常见实施例中,设备100中的每根光纤400具有一个或多个专用弹性元件600。另外在常见实施例中,两根或更多根光纤400与单个弹性元件600接触,该弹性元件允许所述两根或更多根光纤400单独或协调移动。

[0108] 在又一个示例性实施例中,光纤400在容器孔120的通孔170内的移动与设备100的覆盖件350的移动相关。例如,在此类实施例中,光纤400可设置在容器孔120的通孔170之外、之内或延伸穿过该通孔(如图9A所示)。此处光纤400可例如与致动覆盖件350的电机355可移动连接,使得相同电机355致动光纤400在通孔170内的移动。或者,光纤400可例如与不同于致动覆盖件350的电机355的电机(未示出)可移动连接,但电机对覆盖件350和光纤400的操作可进行协调,使得光纤400在对应于覆盖件350的移动的时间段内在通孔170内移动。该对应的时间段可包括重叠的时间段或不同但相关的时间段。例如,光纤400可与覆盖件350同时移动,光纤400可在覆盖件350移动的时间的仅一部分期间移动,或光纤400可在覆盖件350移动之前或之后的时间期间移动。在常见的不重叠时间段实施例中,覆盖件350开始朝闭合位置移动之前,光纤400的第一末端410可在通孔170内朝容器孔120的内表面180移动。或者,在其他常见的不重叠时间段实施例中,光纤400的第一末端410开始朝容器孔

120的内表面180移动之前,覆盖件350朝闭合位置移动。然而,通常,对光纤400和覆盖件350的移动进行协调,使得在覆盖件350已开始移动并接近闭合位置之后,光纤400的第一末端410朝容器孔120的内表面180移动。在此类实施例中,可致动光纤400的第一末端410以在覆盖件350开始移动远离闭合位置或在另一定的时间段朝容器孔120的内部移动。

[0109] 在另一个示例性实施例中,光纤400的第一末端410的静止位置位于容器孔120的内表面180的下方。换句话讲,光纤400的第一末端410在容器保持器110的通孔170内处于静止状态。在此类实施例中,光纤400的第一末端410因此在覆盖件350移动到闭合位置之前、期间或之后朝容器孔的内部移动,以便使第一末端410与设置在容器孔120内或以其他方式定位成临近但不与容器130的一部分接触的容器130的至少一部分产生接触,以便在两者间建立光学连通。如上所述,光纤400可例如与致动覆盖件350的电机355可移动连接,使得相同电机355致动光纤400在通孔170内的移动。或者,光纤400可例如与不同于致动覆盖件350的电机355的电机(未示出)可移动连接,但电机对覆盖件350和光纤400的操作可进行协调,使得光纤400在对应于覆盖件350的移动的时间段内在通孔170内移动。

[0110] 在又一个示例性实施例中,光纤400在通孔170内的移动(进入或离开容器孔120的内部)可通过与覆盖件350的刚性可旋转构件352的机械连接而致动。例如,具有刚性可旋转构件352的齿轮式或凸轮式机械连接(未示出)可用于将光纤400的第一末端410的移动协调为在覆盖件350移动到打开或闭合位置中时进入和远离容器孔120的内部。同样,设备100的光纤400可结合设备100的覆盖件350的打开和闭合而移动进入容器孔120中和从容器孔120中移动出来。

[0111] 在某些实施例中,在容器孔120内放置容器130通常将不会导致光纤400在通孔170内移动。然而,如上所述,由覆盖件350施加到容器130的至少一部分上的力 F_2 将阻止容器130在容器孔120内的移动,并且允许在容器130与光纤400之间的光学连通,同时保持在容器孔130与容器孔120的内表面180之间进行最大接触。在其中光纤400的静止位置导致其第一末端410设置在容器孔120的内表面180下方的实施例中,即使在光纤400致动移动到容器孔120的内部中之后力 F_2 仍使容器130保持在容器孔120内的坐置位置。如应当理解,将光纤400致动至与容器130接触的步骤通常将力 F_4 (图9C)施加到容器130的封闭底部末端138上。在不存在由覆盖件350施加到容器130的至少一部分上的力 F_2 的情况下,力 F_4 可分离或以其他方式削弱容器130与容器孔120的内表面180的最佳接触。因此,在此类实施例中, F_4 通常具有等于或小于力 F_2 或力 F_3 的大小。

[0112] 建立光学连通的方法

[0113] 在另一个方面,本文公开了用于在容器与设备的壳体内部的激发信号源和/或发射信号检测器之间建立光学连通、同时允许在容器孔的表面与容器之间进行最大接触(图11A)的方法。如上文详述,该方法包括向容器保持器110的容器孔120提供容器130(步骤S110)。然后,将力 F_2 施加到容器130或容器130的至少一部分,使得容器130紧密贴合在容器孔120内,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触(步骤S120)。在将力 F_2 施加到容器130的至少一部分时,光纤400的第一末端410实现朝容器孔120的内表面180移动(步骤S130)。在此类实施例中,容器130可沿着与施加到容器130的力 F_2 基本上相同的方向将力 F_3 施加到光纤400,施加到光纤400的第一末端410,其设置在容器孔120内,使得在容器130的底部138与光纤400的第一末端410之间建立光学连通(步骤S140)。如上所述,

将光纤400的第一末端410的移动与覆盖件350进入闭合位置中的移动进行协调。同样,该方法还可包括与光纤400的第一末端410的移动相协调的覆盖件350的移动。

[0114] 图11B中示出了用于在容器与设备的激发信号源和/或发射信号检测器之间建立光学连通、同时允许在容器孔的表面与容器之间进行最大接触的方法的另一个示例性实施例。在该实施例中,该方法包括向容器保持器110的容器孔120提供容器130(步骤S210)。然后,将覆盖件350移动到闭合位置中(步骤S220),从而将力F2施加到容器130或容器130的至少一部分上,使得容器130紧密贴合在容器孔120内,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触(步骤S230)。在将覆盖件350移动到闭合位置中之前、期间或之后,光纤400的第一末端410实现朝坐置容器130移动并与坐置容器130接触(步骤S240)。在光纤400的第一末端410与容器130的闭合端部138接触时,通过第一末端410将力F4施加到容器130上。在此类实施例中,容器130可沿着与力F2基本上相同的方向将大于力F4的力F3施加到光纤400的第一末端410上。同样,在光纤的第一末端410与容器130之间建立光学连通,同时确保在容器130与容器孔120的内壁180之间进行最大接触(步骤S250)。如上所述,将光纤400的第一末端410的移动与覆盖件350进入闭合位置中的移动进行协调。

[0115] 通常,所述多根光纤400中的每个的第一末端410,或临近所述多根光纤400中的每个的第一末端410的区域420,利用弹性元件600直接或间接连接到容器孔120的相应通孔170,如上所述。弹性元件600从而在光纤400于通孔170内移动时压缩和/或变形,并且当光纤400返回至其静止位置时返回至其未压缩和/或初始形式。

[0116] 冲孔模板

[0117] 现在参照图12A-12D,设备100还可包括安装成与容器保持器110可移动相关的一个或多个冲孔模板650。与覆盖件350类似,冲孔模板350可在打开和闭合位置之间移动,该位置参考冲孔模板650将称为“解锁位置”和“锁定位置”。当冲孔模板650处于解锁位置(图12B)时,其允许将容器130转移到容器孔120中以及将容器130从容器孔120中移出。当处于锁定位置中时,冲孔模板650抑制移除设置在容器孔120内的容器130,从而允许容器传送机构700诸如移液器或抓放机械手从容器130中撤出(图12D)。应当理解,当处于锁定位置中时,冲孔模板650不抑制通过用于递送至和/或移除容器130的容器传送机构700进入容器130的顶部,但将阻止移除容器130。因此,如果存在冲孔模板650,则仅当冲孔模板650处于解锁位置时才可移除容器130。

[0118] 当存在时,冲孔模板650可由适用于从容器传送机构700中移除容器130的任何刚性材料制成。可由其制成冲孔模板的示例性材料包括但不限于铍铜、弹簧钢、铝、钛、塑料或任何合适的刚性材料。

[0119] 在各种实施例中,设备100可包括与所有容器保持器110可移动相关的单个冲孔模板650,或可针对每一排容器保持器110包括单个冲孔模板650,或可针对每个单独的容器保持器110包括单个冲孔模板650。冲孔模板650的移动可通过设置在设备100内或设备位于其中的壳体50内的电机660来致动。当设备中提供不止一个冲孔模板650时,每个冲孔模板650可通过其自身的电机660来致动,或不止一个冲孔模板650可通过相同电机660来致动。同样,当设备100包括不止一个冲孔模板650时,每个冲孔模板650可独立于下一个冲孔模板移动和/或不止一个冲孔模板650可同时移动。实现所述一个或多个冲孔模板650移动的电机660电连接至可控电源210以用于向其施加电流。电源210的控制可通过适当编程的处理器

670 (诸如计算机) 进行, 该处理器可接收来自控制涉及温度循环过程的自动过程步骤的另一个处理器的信号。

[0120] 与上述的光纤400的移动相同, 冲孔模板650在锁定位置和解锁位置之间的移动可与设备100的覆盖件350的移动相关。例如, 在此类实施例中, 冲孔模板650可设置成与致动覆盖件350的电机355可移动连接, 使得相同电机355在必要时致动冲孔模板650的移动。因此, 电机对覆盖件350和冲孔模板650的操作可进行协调, 使得冲孔模板650在相对于覆盖件350的移动的时间段内移动。该对应的时间段可包括重叠的时间段或不同但相关的时间段。例如, 冲孔模板650可与覆盖件350同时移动, 冲孔模板650可在覆盖件350移动的时间的仅一部分期间移动, 或冲孔模板650可在覆盖件350移动之前或之后的时间期间移动。然而, 冲孔模板的移动必须定时, 使得容器传送机构700可从容器130中撤出而不妨碍覆盖件350的移动。

[0121] 在其他示例性实施例中, 冲孔模板650通过设备中包括的任何合适机械元件在锁定位置和解锁位置之间为可移动的。在示例性实施例中, 冲孔模板650铰接地附接到设备100以便允许在锁定位置和解锁位置之间移动。附接点包括但不限于设备的一个或多个支承中的任何者或者包含设备100的壳体50内的任何合适位置。在另一个实施例中, 冲孔模板650滑动附接到设备100的支承的相对侧。例如, 冲孔模板650可沿着垂直于所述多排(101-106排) 容器保持器110的取向的方向侧向滑动。虽然可利用冲孔模板, 但在本文所述的某些实施例中, 当容器传送机构700提供有容器释放装置诸如顶端冲孔模板、顶出机构或本领域已知的其他容器释放机构时, 通常不结合冲孔模板作为特征。

[0122] 设备的第二示例性实施例

[0123] 现在参照图14A-14D和图16, 提供了本文所述的设备800的第二示例性实施例。描述将基于与上述第一示例性实施例的差异而提供。同样, 对类似元件的任何引用应当理解为如上所述。

[0124] 如在前一个示例性实施例中一样, 设备800包括一个或多个(即, 1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或在1与20之间的任何整数或更多个) 容器保持器110(还可参见图3)。当本文所述设备中提供多个容器保持器110时, 设置在设备内的每个容器保持器110可设置成彼此对齐以有利于涉及核酸扩增测定的自动处理步骤。此类设备800可包括所述一个或多个容器保持器110位于其内的壳体50(参见图2和图4)。壳体50可由任何合适的结构材料制成, 例如塑料或金属。

[0125] 如图14A所示, 支承240的竖式部分247包括从支承的第三侧突出的安装座810, 以用于附接到控制器板820。可通过本领域已知的任何方式实现控制器板820至支承240的安装座810的附接。例如, 可通过铆钉或螺钉825固定地附接控制器板820。通常, 附接通过某种机构进行, 该机构允许在支承240与控制器板820之间进行独立的侧向移动。此类附接可通过使用有肩螺钉或支承240中的附接点的机械加工, 使得控制器板可在其上方侧向移动, 而不论所利用的固定装置的类型, 包括带标准螺纹的螺钉。控制器板820的此类侧向移动有利于将支承240/控制器板820单元安装到散热器330, 并且允许支承240的通孔242与散热器330的通孔332正确对齐, 从而提供光纤400的最佳定位以用于检查容器孔120的内容物。

[0126] 控制器板820可包括用于进行上述的机动化和温度控制功能中的一者或多者的逻辑和控制电路。在各种实施例中, 控制器板820包括至少一个电子连接点830以用于电连接

到设置在设备800上的第二控制器板835。在常见实施例中,图14B中示出的整个单元(或设备),包括控制器板820上的电路,代表当插入到电源中并且取向成与检测系统(诸如光学系统或另一个检测系统)连通时可利用的独立校准单元。在此类实施例中,控制器板820已被构造成用图14A-14D中所识别的安装元件操作,其中具有或不具有一次覆盖件840或二次覆盖件850,或任何其他覆盖件装置。实质上,图14B中举例说明的单元可作为“即插即用”类型的设备操作和利用,由此其可随意安装、移除或取代为不同单元,并且无需在安装之后独立校准总体检测系统。如上所述,在容器保持器110和支承240的竖式部分247之间设置有热元件200,诸如“珀尔帖装置”。具有顶部表面857的压缩壳体855被构造用于可固定附接在容器保持器110上方。压缩壳体855的顶部表面857中设置有多个通孔,每个与容器保持器110的容器孔120对应并且对齐。一个或多个横拉条248安装到支承240,并且将力F1(图5B)施加到压缩壳体855的侧面上,其继而将力F1施加到容器保持器110上。支承240和压缩壳体855可各自具有低导热率的材料诸如塑料形成。在某些实施例中,由其形成支承240和压缩壳体855的材料可为相同材料或可为不同材料。

[0127] 图14D示出了图14A-14C中提供的设备800的一部分的顶视图。在各种实施例中,压缩壳体855形成为具有朝容器保持器110取向的倾斜边缘859。倾斜边缘859可增强压缩壳体855对容器保持器110的压缩力的均匀度,同时简化单元的压缩连接、安装容易性和可用性。在该实施例中,螺钉827可穿过竖式部分247并进入横拉条248中。当拧紧螺钉827时,朝竖式部分247牵拉横拉条248的外边缘249,从而导致横拉条248围绕压缩壳体855成弓形弯曲(未示出)。斜边859允许横拉条248翘曲,同时增强所施加压缩力F1的总体均匀度。本领域技术人员将认识到,在不脱离本发明范围的前提下,可提供横拉条248/压缩壳体855连接的另外取向和构型。

[0128] 现在参照图16,每个支承240可为散热器,可与单独的散热器330热量互通,或可与单个散热器330热量互通。被定位成与设备800的一个或多个支承240热量互通的每个散热器330还可包括设置在其表面中的多个通孔332(参见图7B)。每个通孔332可与支承的通孔242和/或被定位成与支承接合的容器保持器110的底部表面160处的通孔170直接对齐。此类通孔332形成通道,例如光纤和/或相关的组件可穿过该通道,从而提供在每个容器孔120与激发信号源和/或发射信号检测器之间的光学连通,如上所述。

[0129] 如图14C所示,设备800还可包括固定定位在容器保持器110上方的一次覆盖件840。一次覆盖件840可形成为带有与容器保持器110的每个容器孔120直接对齐并且围绕每个容器孔120的一个或多个(即,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个)固定臂845。在某些实施例中,一次覆盖件840形成为带有与容器保持器110的每个容器孔120直接对齐并设置为具有每个容器孔120的围绕布置方式的四个固定臂845。固定臂840被构造用于可固定附接到与容器130附接的容器或顶盖135的至少一部分。此类可固定附接与如上所述由覆盖件350所施加的力F2相似,以用于确保容器130紧密贴合在容器孔120内,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触。固定臂可由任何合适材料制成,包括塑料、金属或金属复合材料。

[0130] 设备800还可包括固定定位在一次覆盖件840上方的二次覆盖件850。二次覆盖件850可形成为带有一个或多个(即,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个)释放臂855,每个与一次覆盖件的固定臂845直接对齐并滑动接触。在各种实施例中,一

次覆盖件的固定臂845包括倾斜表面847,当在自动过程期间致动时二次覆盖件850的对应释放臂855可在该表面之上滑动。二次覆盖件850还可包括一个或多个(即,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个)致动器860,所述致动器固定连接到释放臂855,并且被定位成使得当在其上施加力时,力从致动器860转移到释放臂855,释放臂继而按压到一次覆盖件840的倾斜表面847上并且释放与附接到容器130的顶盖135的可固定附接。

[0131] 因此可以设想,设备800位于其内的壳体50将包括至少一个改进的移液器900,如图15A和图15B所示。如图15A所示,改进的移液器900被改进为使得柱塞910滑动连接到一个或多个肢状物915,所述肢状物铰接地附接到改进的移液器900的主体920。因此,当改进的移液器900使得柱塞910处于第一位置(如图15A)时,所述一个或多个肢状物915处于回缩位置,使得其下部915紧邻主体920放置。当改进的移液器900使得柱塞910处于降低的第二位置(如图15B所示)时,所述一个或多个肢状物915随后移动到延伸位置中,使得其下部915移动远离主体920。

[0132] 此改进的移液器900可用于在朝下移动中接合二次覆盖件850并按压在二次覆盖件850上,由此通过释放臂855的物理操作致动释放固定臂845。当以这种方式压下释放臂855时,将固定臂845轴向拉离容器130和顶盖135,从而允许其通过移液器不受阻碍地释放和提升。在此类情况下,有利的是使固定臂与释放臂855保持接触并以径向向外方式压下并且持续一定的时间段,该时间段是移液器柱塞910摩擦接合容器顶盖并且竖直提升容器和顶盖脱离固定臂845所需的。

[0133] 图16示出了由自动移液器或改进的移液器900致动的覆盖件机构824的替代实施例,如上所述。在该实施例中,移液器910的端部或柱塞接触并压下覆盖件释放机构852,该机构打开覆盖件822,从而允许容器130进入孔120。一旦将容器130置于孔120中,就利用移液器端部或柱塞压下覆盖件固定机构854,使得力施加到顶盖135和/或容器130上,容器130随后牢固地坐置于孔120中。该力与如上所述由覆盖件350所施加的力F2相似,以用于确保容器130紧密贴合在容器孔120内,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触。覆盖件822可为电机致动的,如上所述,可通过设置在覆盖件822固定附接到的刚性可旋转构件352(图8B)上的一个或多个扭力弹簧而致动,或可通过使得覆盖件822相对于容器保持器110垂直移动的弹簧机构而致动。在各种实施例中,弹簧支承覆盖件822可包括推锁紧固件,其可将弹簧支承覆盖件822锁定到锁定位置。推锁机构可与覆盖件释放机构852和/或覆盖件固定机构854直接或间接相关。

[0134] 在某些实施例中,本文所述设备中的任何者将不包括覆盖件或机构以将力F2施加到封端容器130上。在此类实施例中,容器130紧密贴合在容器孔120内,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触而无需力F2。

[0135] 在某些实施例中,本文所述设备中的任何者可包括覆盖件,但将不包括机构以将力F2施加到封端容器130上。在此类实施例中,容器130紧密贴合容器孔120内时覆盖件不接触封端容器,从而允许在容器孔120的内表面180与容器130之间进行最大接触而无需力F2。

[0136] 设备在生物化学测定中的使用

[0137] 使用本文所述的设备被设想为但不限于作为进行生物测定诸如核酸扩增的自动过程的一部分。因此,在另一个方面,提供了一种进行自动、随机进入温度循环过程的方法(参见图13)。通过下述步骤制备反应混合物:首先向第一容器130或第一组容器提供油(步

骤S310), 重构PCR主混合物(步骤S320) 并将重构的PCR主混合物提供给容器130(步骤S330)。随后将待测定的样品插入包含PCR主混合物的容器130中(步骤S340), 从而形成反应混合物140, 并且将容器130封端(步骤S350)。通过容器传送机构700将第一容器130或第一组容器(每个包含反应混合物140) 转移到设备100的第一容器保持器110(步骤S360)。制备反应混合物的步骤可任选地重复以填充特定容器保持器110和/或特定一排(步骤S370)。

[0138] 如果与特定容器保持器110相关的覆盖件350和/或冲孔模板650存在并处于闭合和/或锁定位置中, 则将覆盖件和/或冲孔模板移动到打开和/或解锁位置以接纳第一容器130或第一组容器。或者, 如果设备包括覆盖件824的可供选择的实施例, 则容器传送机构700、移液端(即, 移液器的端部) 或改进的移液器900可压下覆盖件释放机构852, 从而使得覆盖件822移动到打开位置。然而在另一个可供选择的实施例中, 如果不存在覆盖件, 则涉及覆盖件移动的任何步骤均是不必要的并因此可忽略。一旦与容器保持器110相关的覆盖件350和/或冲孔模板650处于打开和/或解锁位置, 容器传送机构700就将第一容器130或第一组容器置于第一容器保持器110的一个或多个容器孔120中(步骤S360)。在撤回容器传送机构700(如果存在) 之前, 将冲孔模板650移动到锁定位置中以阻止从第一容器保持器110(未示出) 中移除所转移的第一容器130或所述第一组容器。在可供选择的实施例中, 容器传送机构700提供有机构以移除容器而不利用冲孔模板(参见例如美国公开No. 2010/0179687、美国公开No. 2005/0244303、美国专利No. 6, 869, 571、美国专利No. 6, 824, 024和美国专利No. 6, 431, 015), 从而使得在任选设备中使用冲孔模板650或等同机构。所转移容器130或所述一组容器随后可在当容器传送机构700从其撤回而与冲孔模板650接触时从容器传送机构700中释放。在围绕第一容器保持器的区域清除容器传送机构之后, 覆盖件350移动到闭合位置中(步骤S380)。如果覆盖件机构824的可供选择的实施例存在于设备中, 则容器传送机构700、移液端或改进的移液器900压下覆盖件固定机构854, 从而使得覆盖件822移动到闭合位置。如上所述, 一旦处于闭合位置中, 覆盖件就可将力F2施加到容器130或一组容器的至少一部分上。然而, 在某些实施例中, 覆盖件不将力F2施加到容器130上。

[0139] 如本文所用, 一“组”容器是指保持在容器保持器110内的一个或多个容器130。例如, 一“组”容器130是指至少部分地或完全填充特定容器保持器110所需的容器130的数目。因此, 一组容器130可指正由设备100处理的单个容器130, 或可指最多至并包括特定容器保持器110内的容器孔120最大数目的任何整数的容器130。

[0140] 随后使第一容器保持器110经受第一温育过程(步骤S390), 该过程包括将电压施加到设备100的第一热元件200以改变第一容器保持器110的温度。通过改变第一容器保持器110的单个温度或多个温度, 第一容器保持器110内的第一组容器130, 包括每个容器130中包含的反应混合物140, 升至预定的温度并任选地在该温度下维持预定的时间。

[0141] 在第一温育过程期间, 第二组容器130, 每个包含反应混合物140, 任选地通过容器传送机构700转移到设备100的第二容器保持器110(步骤S400)。如同第一组容器一样, 如果与第二容器保持器110相关的覆盖件350和/或冲孔模板650存在并处于闭合和/或锁定位置中, 则将覆盖件和/或冲孔模板移动到打开位置和/或解锁位置以接纳第二组容器。一旦与第二容器保持器110相关的覆盖件350和/或冲孔模板650处于打开位置和/或解锁位置中, 容器传送机构700就将第二组容器置于第二容器保持器110的容器孔120中。如果在撤回容器传送机构700之前利用冲孔模板650, 则将冲孔模板650移动到锁定位置中以阻止从第二

容器保持器110中移除所转移的第二组容器。所转移的第二组容器130随后可在当容器传送机构700从其撤回而与冲孔模板650接触时从容器传送机构700中释放。当围绕第二容器保持器110的区域清除容器传送机构700时,与之相关的覆盖件350移动到闭合位置中。如上所述,一旦处于闭合位置中,覆盖件350就将力F2施加到相应的一组容器的至少一部分上。

[0142] 随后使第二容器保持器110经受第二温育过程,该过程在其温度和持续时间方面可与第一温育过程相同或不同。应当理解,第一温育过程和第二温育过程可同时进行或依次进行。另外应当理解,可将第三或更高(即,第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或更高)一组容器130转移到设备100,设备然后可使第三组容器或更高一组容器130经受第三或更高(即,第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或更高)温育过程。此类另外的各组容器130可根据需要同时或依次转移到和/或经受另外的温育过程。可在完成紧接在前面的每一组容器130的温育过程之前开始转移后续的每组容器130。

[0143] 在一个示范性实施例中,在将第二或后续一组容器130中的最后一个置于第二容器保持器110内之后,立即从第一容器保持器110中移除第一组容器130(图13的步骤S410)。在一个相关的示范性实施例中,在将第三或后续一组容器130中的最后一个置于第二容器保持器110内之后,立即从第二容器保持器110中移除第二组容器130,以此类推。本领域的技术人员将认识到,术语“第一”、“第二”、“第三”和更高术语为相对术语,并且因此不限于容器保持器110在设备100内的定位或取向。相似地,本领域的技术人员将认识到,术语“第一”、“第二”、“第三”和更高术语不限于相对于对设备100进行设置的定时的温育过程的定时。这些术语仅仅旨在相对于特定的任一组容器130在每个相应容器保持器110内的放置和温育的定时。例如,第50组容器可相对于第51组容器被视为第一组容器。

[0144] 使用本文所述设备800(类似第一示范性设备)的第二示范性实施例也可设想为但不限于作为进行生物化学测定诸如核酸扩增的自动过程的一部分。如上,如果不存在覆盖件、一次覆盖件或二次覆盖件,则涉及覆盖件移动的任何步骤均为不必要的并且因此可忽略。如上,通过下述步骤制备反应混合物:首先向第一容器130或第一组容器提供油(步骤S310),重构PCR主混合物(步骤S320)并将重构的PCR主混合物提供给容器130(步骤S330)。随后将待测定的样品插入包含PCR主混合物的容器130中(步骤S340),从而形成反应混合物140,并且将容器130封端(步骤S350)。通过容器传送机构700将第一容器130或第一组容器(每个包含反应混合物140)转移到设备100的第一容器保持器110(步骤S360)。制备反应混合物的步骤可任选地重复以填充特定容器保持器110和/或特定一排(步骤S370)。第一容器130或第一组容器的转移通过下述步骤实现:首先进行将改进的移液器900的柱塞910移动到升高位置(如图15A所示)中的自动运动,从而使得旋钮912滑动接触所述一个或多个肢状物915并将肢状物915移动到回缩位置中,使得其下部915紧邻移液器900的主体920布置。具有封端第一容器130或摩擦地附接到其上的第一组容器的移液器900将第一容器130或第一组容器置于第一容器保持器110的一个或多个容器孔120中(步骤S360)。当第一容器130或第一组容器降低进入容器孔120中时,第一容器130或第一组容器接触一次覆盖件840的固定臂845的至少一部分。由容器施加到固定臂845的朝下力使得固定臂845沿着相对于容器孔120的轴向中心的径向向外方向挠曲,使得顶盖的下部脱离固定臂845。一旦顶盖135的下部脱离固定臂845,固定臂就返回其静止位置,从而牢固地接触顶盖135的至少一部分,确保

封端的容器紧密贴合在容器孔120内,从而允许在容器孔120的内表面180和容器130之间进行最大接触。

[0145] 随后使第一容器保持器110经受第一温育过程(步骤S390),该过程包括将电压施加到设备100的第一热元件200以改变第一容器保持器110的温度。通过改变第一容器保持器110的单个温度或多个温度,第一容器保持器110内的第一组容器130,包括每个容器130中包含的反应混合物140,升至预定的温度并任选地在该温度下维持预定的时间或在一系列温度之间波动。

[0146] 如上,在第一温育过程期间,第二组容器130,每个包含反应混合物140,任选地通过容器传送机构700转移到设备100的第二容器保持器110(步骤S400)。

[0147] 在完成温育过程时,从设备800的第二示例性实施例中移除第一容器135或第一组容器通过下述步骤而实现:进行将改进的移液器900的柱塞910移动到降低位置(如图15B所示)中的自动运动,从而使得旋钮912滑动接触所述一个或多个肢状物915并将肢状物915移动到延伸位置中,使得其下部917移动远离主体920。然后,使改进的移液器900降低进入第一容器130或第一组容器的顶盖135的开口端中。如图15C所示,在降低改进的移液器900时,肢状物915的延伸下部917接触二次覆盖件850的致动器860并向其施加朝下力。朝下力使得释放臂855滑动接触一次覆盖件840的固定臂845,从而使得固定臂845在改进的移液器900摩擦接合顶盖135的开口端时沿着相对于容器孔120的轴向中心的径向向外方向挠曲。固定臂845的挠曲释放封端的容器135或一组容器,从而允许在将改进的移液器900从容器孔120升高时从容器孔120中移除封端的容器。

[0148] 在某些实施例中,期望在温育过程之前或期间对设备100的散热器330预加热。在那些实施例中,在通过容器传送机构700将每个包含反应混合物140的第一容器130或第一组容器转移到设备100的第一容器保持器110之前、期间或之后,将电压施加到与散热器330热量互通的热元件334。如上所述,可在生物化学测定之前将散热器加温至例如约45-50℃。所转移容器130或所述一组容器随后可在当容器传送机构700从其撤回而与冲孔模板650接触时从容器传送机构700中释放。在围绕第一容器保持器的区域清除容器传送机构之后,覆盖件350移动到闭合位置中。如上所述,一旦处于闭合位置中,覆盖件就将力F2施加到容器130或一组容器的至少一部分上。随后使容器保持器110经受第一温育过程,该过程包括将电压施加到设备100的第一热元件200以改变第一容器保持器110的温度。通过改变第一容器保持器110的单个温度或多个温度,第一容器保持器110内的第一组容器130,包括每个容器130中包含的反应混合物140,升至预定的温度并任选地在该温度下维持预定的时间。

[0149] 在各种实施例中,由于对前一个容器130或所述一组容器进行的前一个温育过程,或由于散热器330的预加热,容器保持器110的温度将在环境温度之上。在这些实施例中,由于热量逐渐消耗的风险降低,可能或可能不需要对散热器330预加热或另外加热,如上所述。

[0150] 根据设备100、系统或生物化学仪器的构型,第一组和第二组容器130(和/或另外的任何各组容器)中的每个可通过单个容器传送机构700转移到设备100或可通过不止一个容器保持机构700进行转移。

[0151] 在完成生物化学测定之前,每组容器130可经历单个温育过程或多个温育过程。作为另外一种选择或者相结合而言,出于例如熔融曲线分析的目的,每组容器130可经历单个

温度斜坡。如果一组容器130经历多个温度循环,则每个后续的温度循环可与紧接着其之前的温度循环相同或不同。在单个或多个温育过程期间,在温度斜坡期间,或在完成预定数目的温育过程时,激发信号源500通过设备100的光纤400将激发信号传输到所述一组容器130。从其所得的任何发射信号随后通过光纤400传输到一个或多个发射信号检测器510。尽管图10示出了分支到激发信号源500和发射信号检测器510的单独的光纤,但本发明的各种实施例在激发信号源500与其对应的发射信号检测器510之间利用单根光纤(即,光管)。本领域的技术人员将认识到,可利用反射镜、二向色镜和/或滤光器的集合来分离行进通过在激发信号源500和其对应发射信号检测器510之间的单根光纤的激发信号和发射信号。在这些实施例中,单根光纤的一端终止于单个容器孔中或单个容器孔处,并且单根光纤的另一端终止于与激发信号源500和其对应发射信号检测器510光学连通的位置处。通常,在此类构型中,设备中的每个容器孔将配备有类似的光纤布置方式。

[0152] 在完成所有温育过程和/或检测步骤后,从设备100的相应容器保持器110中移除相应一组容器130。移除一组容器130通常如下进行。将与所测定容器130坐置于其中的容器保持器110相关的覆盖件350(如果存在)移动到打开位置。与此同时或之后不久,将冲孔模板650(如果存在并处于锁定位置中)移动到解锁位置。将容器传送机构700移动到适当的位置中并朝容器保持器110降低以接触坐置于其中的容器130中的每个的顶部。在常见实施例中,容器传送机构700在任何特定时刻接触单个容器130。在某些实施例中,容器传送机构700能够接触并移除一组容器130。在撤回容器传送机构700时,与之接触的任何容器均从容器保持器110中被移除。应当理解,可在完成任何先前或后续一组容器的温度循环过程之前、期间或之后移除所测定容器130或所测定各组容器。

[0153] 因此,可在完成第二容器保持器110内的第二组容器130的第二温育过程之前从第一容器保持器110中移除第一组容器。同样,可在完成第三容器保持器或更高容器保持器110内的第三组容器或更高一组容器130的第三温育过程或更高温育过程之前从第二容器保持器110中移除第二组容器130。

[0154] 由于本发明设备100、800能够同时进行多种不同测定,因此也可设想由于特定测定、样品、试剂或任何其他原因的需要,可使第二组容器130经受比第一组容器130较短的温育过程,使得可在移除第一组容器之前移除第二组或后续一组容器。

[0155] 因此,本文所述设备100、800提供使温育过程自动化的能力,同时涉及相同或不同生物化学测定。在示例性实施例中,设备包括六排(101-106)容器保持器110,其中每排有两个容器保持器110并且每个容器保持器110有五个容器孔120。同样,示例性实施例的设备能够在任何给定时间同时温育最多至六十个容器130。假定每个容器保持器内的每组容器130的温育时间为六十分钟,并且每五分钟为每个容器保持器110(包含五个容器孔120)填充一组容器130,则第一组容器将在第一容器130置于容器孔120中约六十五分钟之后完成温育。此后,每隔五分钟另一组五个容器将完成其温育周期。当每组容器完成其温育后,所述一组容器从容器保持器中移除并以新的一组容器取代以进行另一个温育周期。因此,当设备100、800结合自动仪器使用以用于进行生物化学测定诸如PCR时,设备在典型的8小时轮班内增加仪器通过量生产能力。

[0156] 用于自动随机进入温育的系统

[0157] 在另一方面,本发明提供了用于核酸扩增测定的用于自动随机进入温育的系统。

系统包括设备100、800中的一者或多者并且允许同时或分别进行测定。系统包括所述一个或多个设备100、800定位到其中的壳体50。如上所述,对应于每个容器保持器110的热元件200可为独立可控的以仅改变其对应容器保持器110的温度。因此,系统可包括不止一个控制器220,其中的每个电连接到单独容器保持器110的单个热元件200以及一个或多个热敏电阻器610,和/或连接到可控电源212,该电源连接到单独容器保持器110的电机355和/或电机660,其中电机355实现到覆盖件350(如果存在)的移动,电机660实现到冲孔模板650(如果存在)的移动。应当理解,任一个或多个控制器(220、370、670)可结合以实现不止一个热元件200和/或连接到电机(355、660)的可控电源212的独立控制。因此,系统可包括单个控制器,该控制器电连接到热元件200中的每个以及设置成与对应于每个容器保持器110的覆盖件350和/或冲孔模板650可移动连通的一个或多个电机355。同样,系统可包括适当编程处理器750(诸如计算机),该处理器电连接到每个控制器(220、370、670)以发送和/或接收用于进行温育过程的信号/命令。在某些实施例中,控制器(220、370、670)和处理器750将被构造用于相同单元中,从而减少系统内的组件数目。

[0158] 如上所述,系统将包括至少一个散热器330。因此,系统内的所述一个或多个设备100、800中的每个可设置成与单个散热器330独立热量互通(即,每个设备一个散热器),或每个设备100、800可与单个散热器330热量互通。在某些实施例中,系统的每个设备100、800的每个容器保持器110将设置成与专用散热器330独立热量互通(即,每个容器保持器一个散热器),如上所述。

[0159] 如图10所示,系统还可包括一个或多个激发信号源500与一个或多个发射信号检测器510,包括在其中的设备100、800的光纤400的第二末端430与之光学连通。本发明设想到的激发信号源500和发射信号检测器510包括但不限于荧光剂、光度计、分光光度计、红外检测器和电荷耦合器件。这些类型的光学检测系统中的每个可视情况定位在设备100、800的壳体内、系统的壳体内、或生物化学分析仪器的总体壳体内。多个类型的信号源500和信号检测器510可活动安装在平台上以有利于用于不同过程的不同检测方法。系统还可包括具有相同或不同类型的多个检测器以用于检测同时从不同容器130发出的信号。如上所述,尽管图10示出了分支到激发信号源500和发射信号检测器510的单独的光纤,但本发明的某些实施例在激发信号源500与其对应的发射信号检测器510之间利用单根光纤(例如,光管)。

[0160] 系统还可包括定位在系统的壳体内或仪器的总体壳体内的容器传送机构700(例如,拾取和放置机构、移液器或改进的移液器)。容器传送机构700被构造成将一个或多个容器130单独或作为一个组从设备100的容器保持器110中转移和/或移除。在各种实施例中,改进的移液器900包括柱塞滑动设置于其中的主体,以及铰接地附接到主体并定位成与固定附接至柱塞的旋钮滑动连通的一个或多个肢状物。当柱塞处于第一位置中时,所述一个或多个肢状物的下部临近主体,并且当柱塞处于第二位置中时,所述一个或多个肢状物的下部沿着相对于主体的径向向外方向延伸。在某些实施例中,容器传送机构700被构造成另外将液体分配到单独的容器130中和/或从单独的容器130中移除液体。

[0161] 尽管已参考上述例子描述了本发明,但应当理解,多种修改和变型都包含在本发明所公开主题的精神和范围内。因此,本发明仅受以下权利要求书的限制。

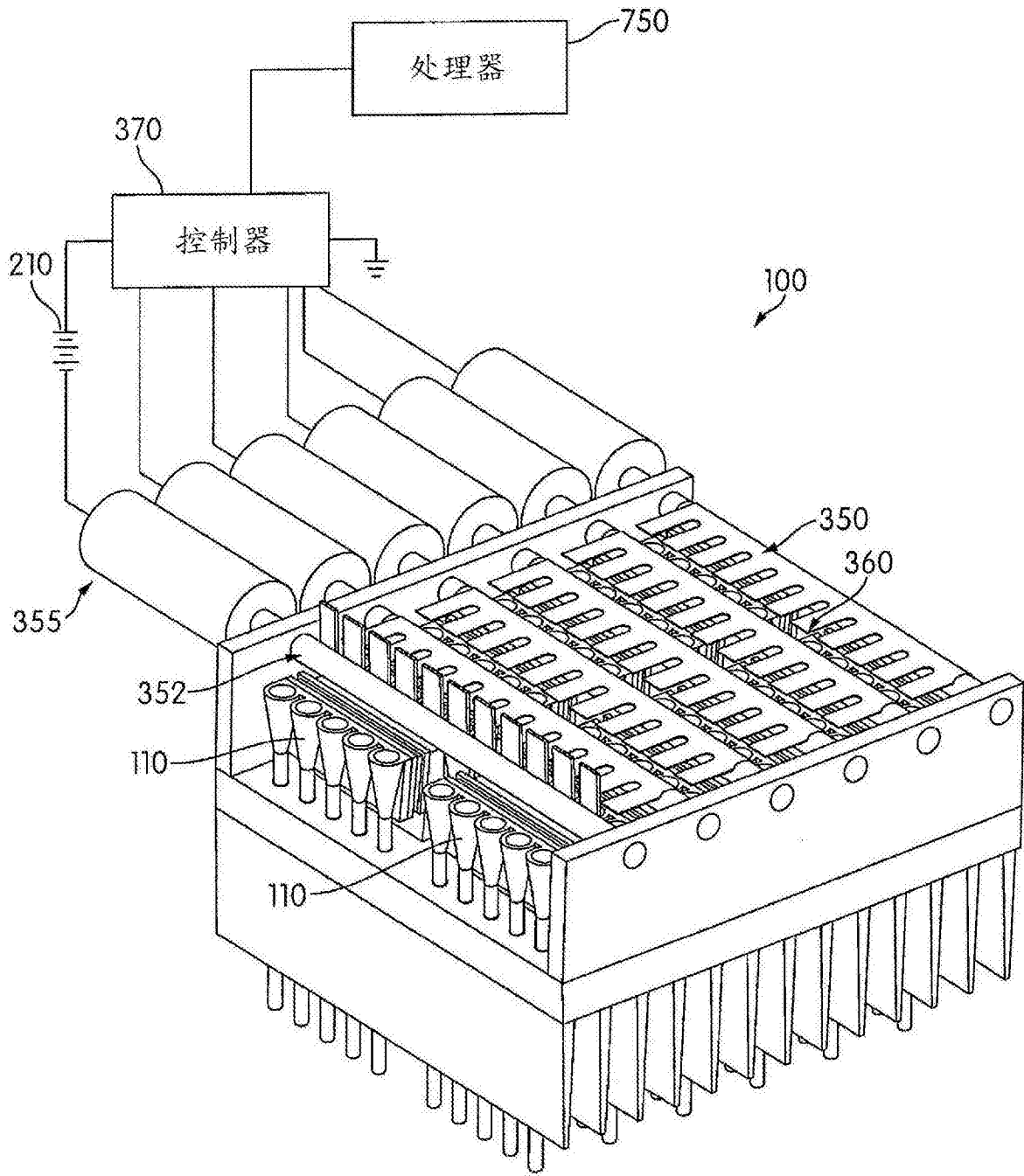


图1

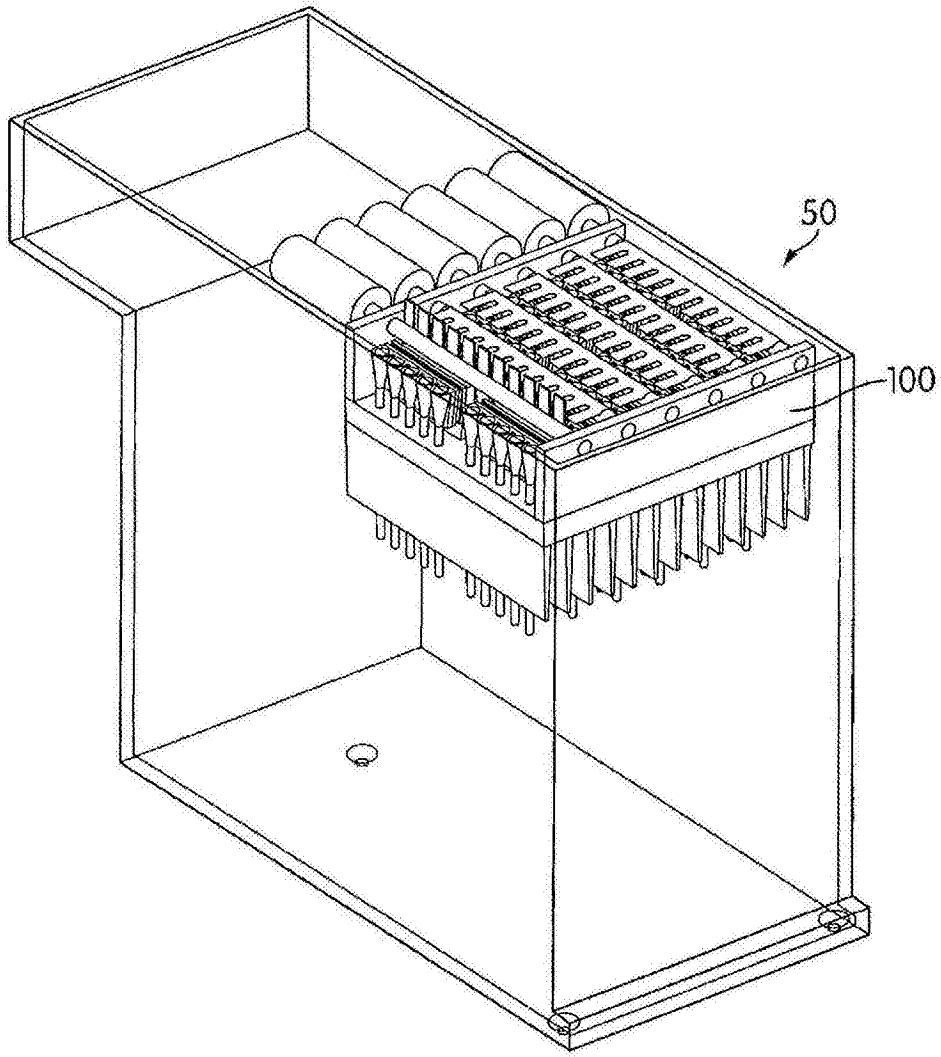


图2

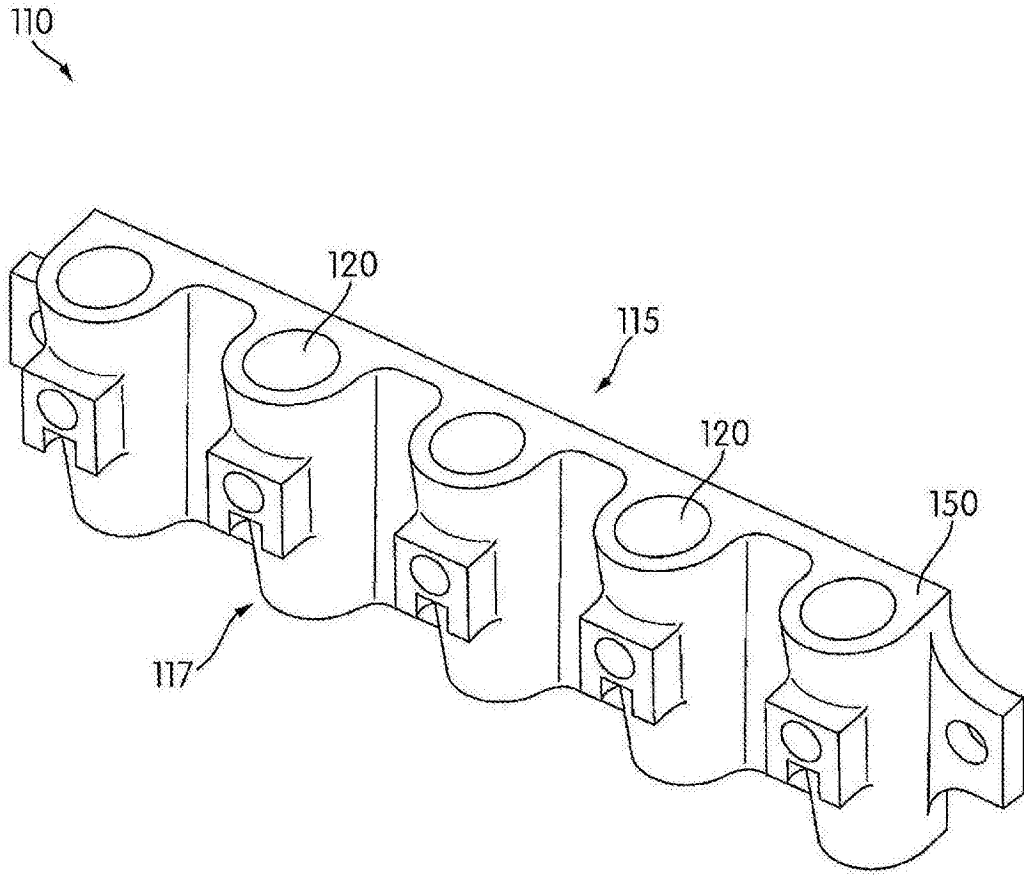


图3A

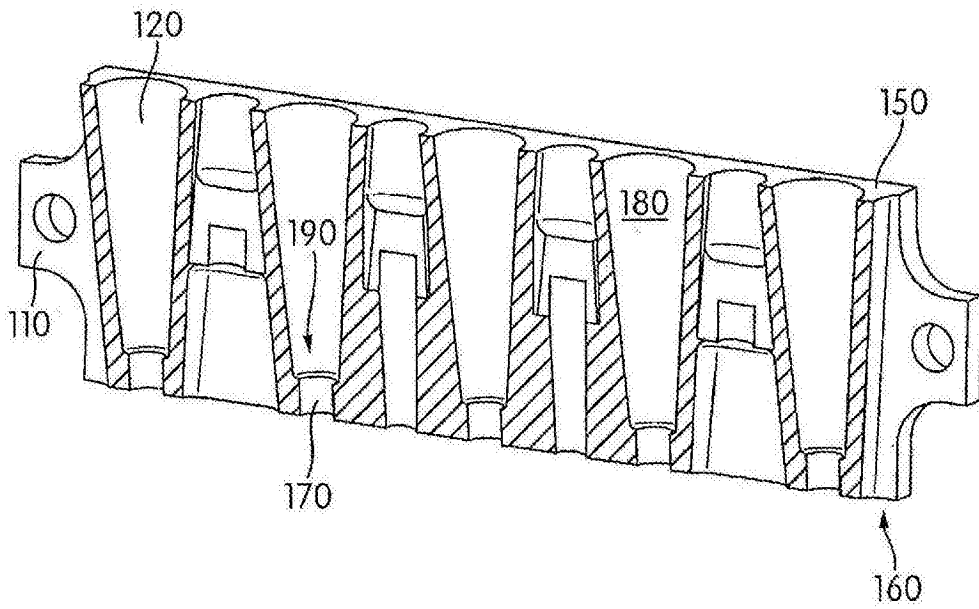


图3B

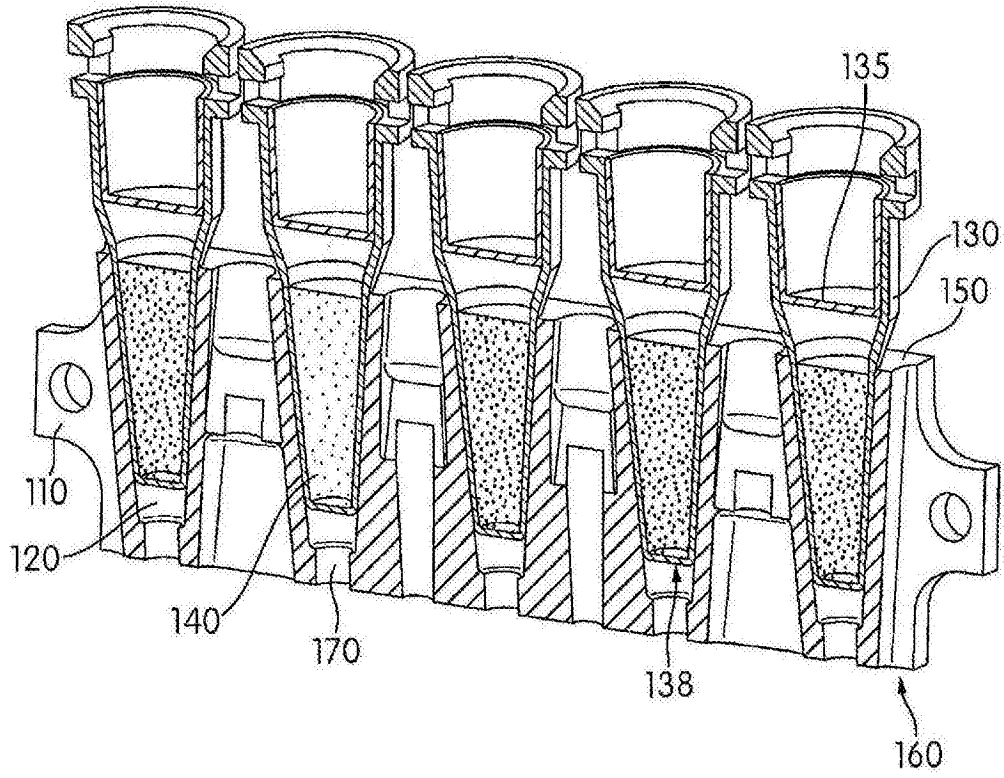


图3C

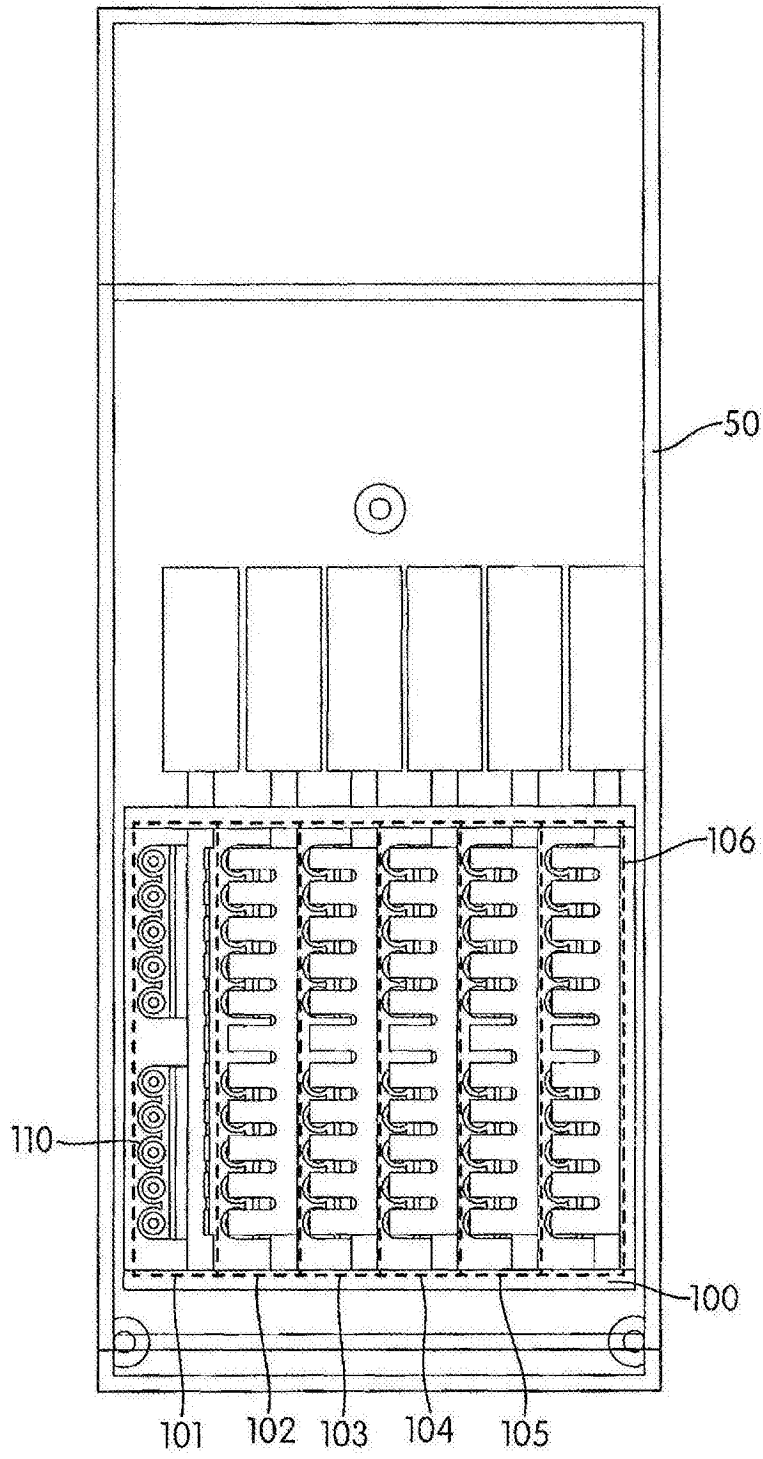


图4

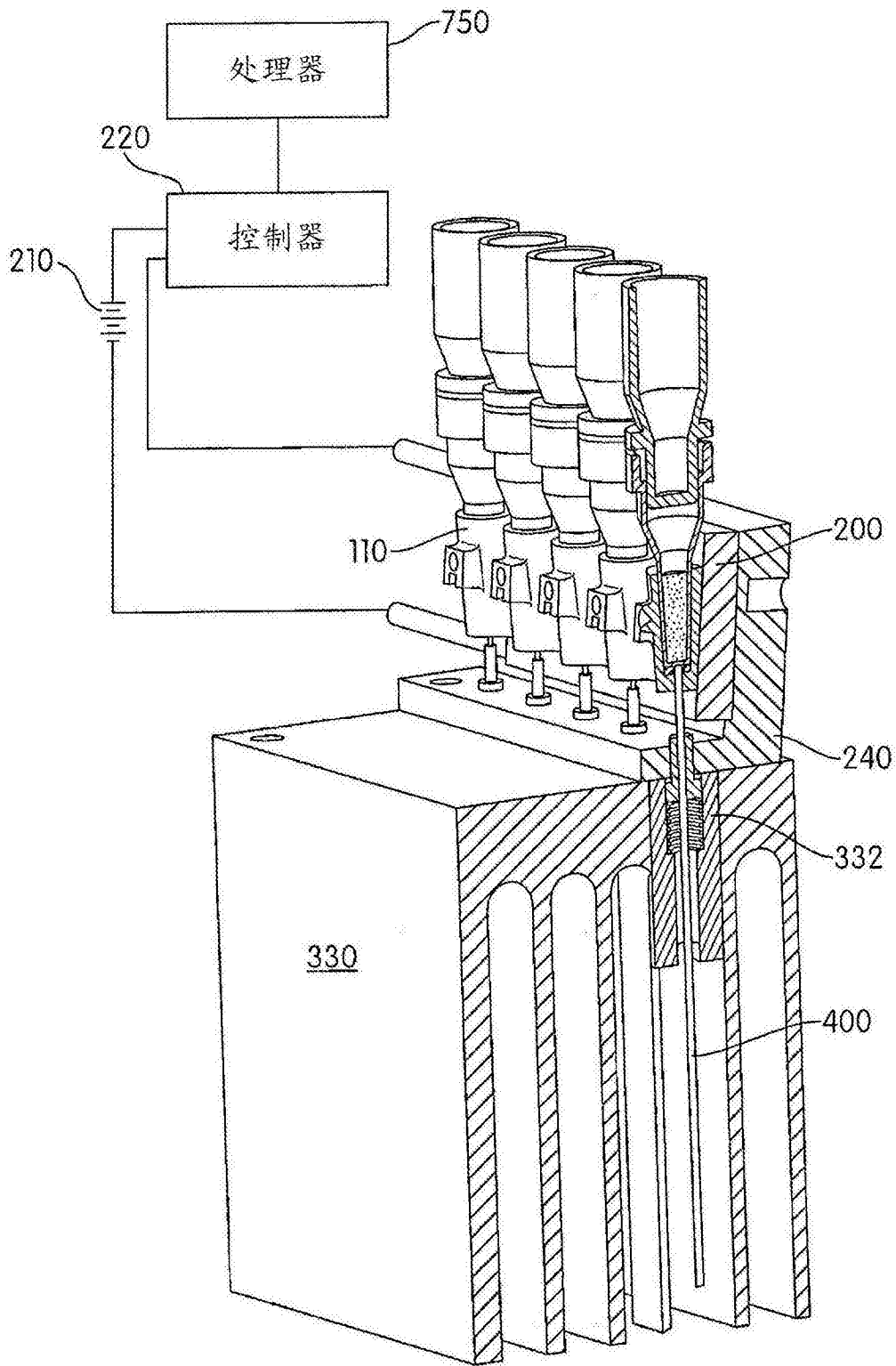


图5A

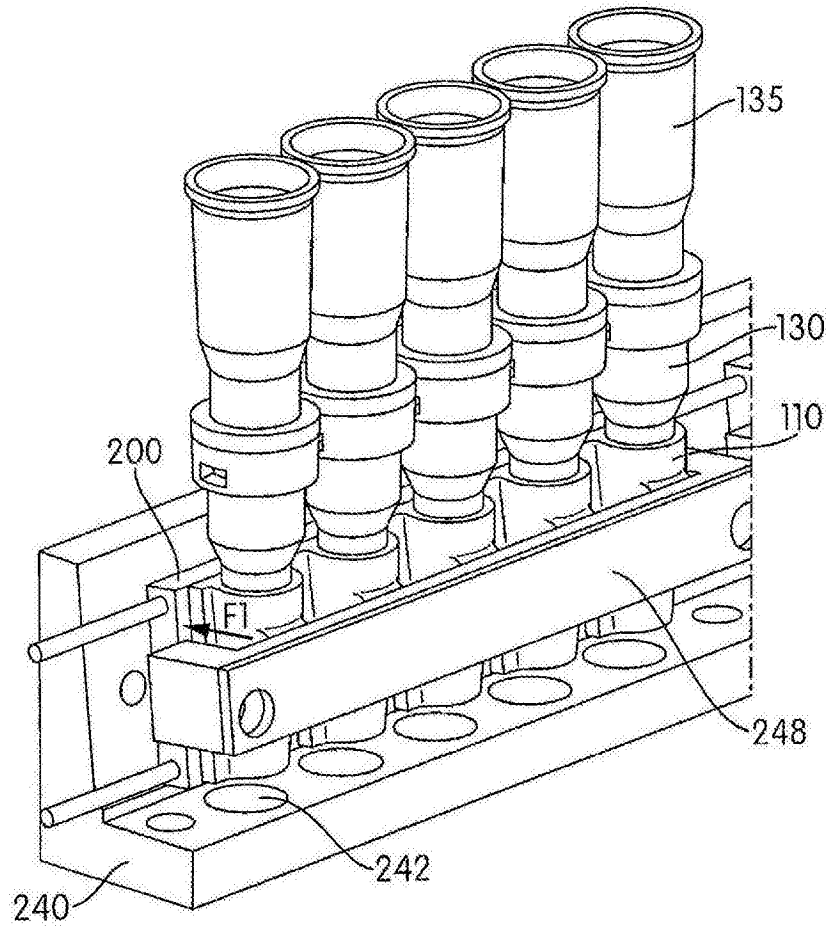


图5B

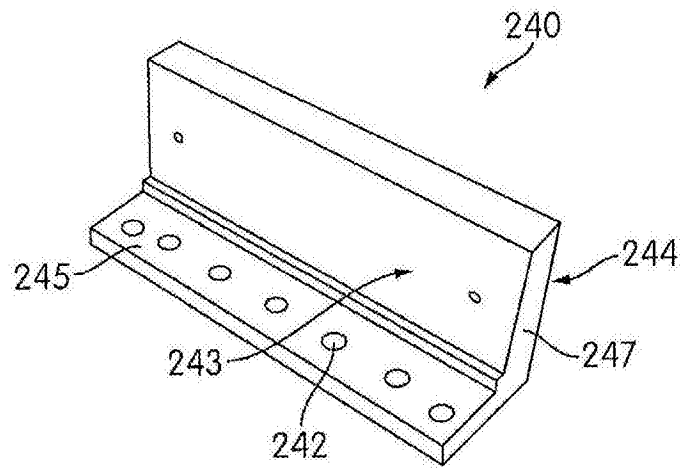


图5C

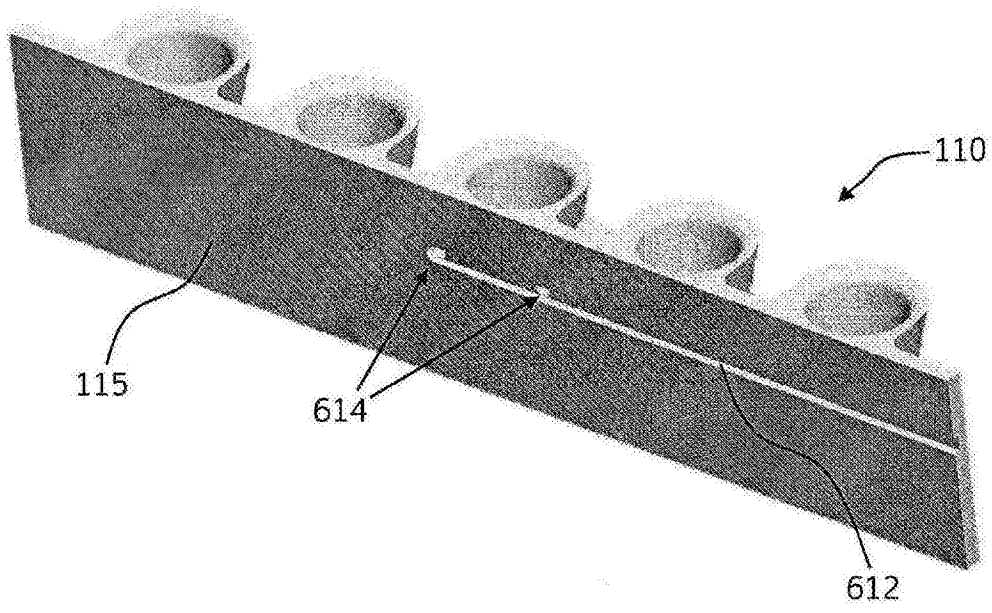


图5D

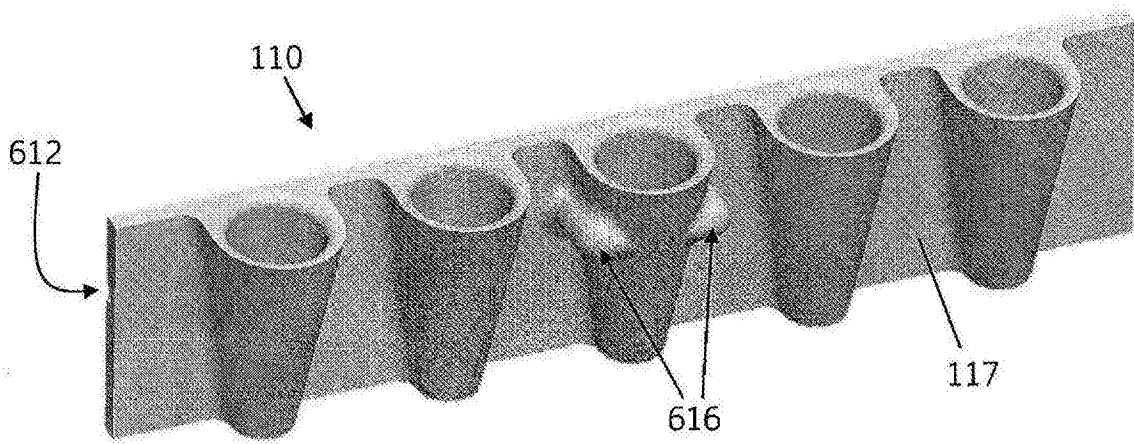


图5E

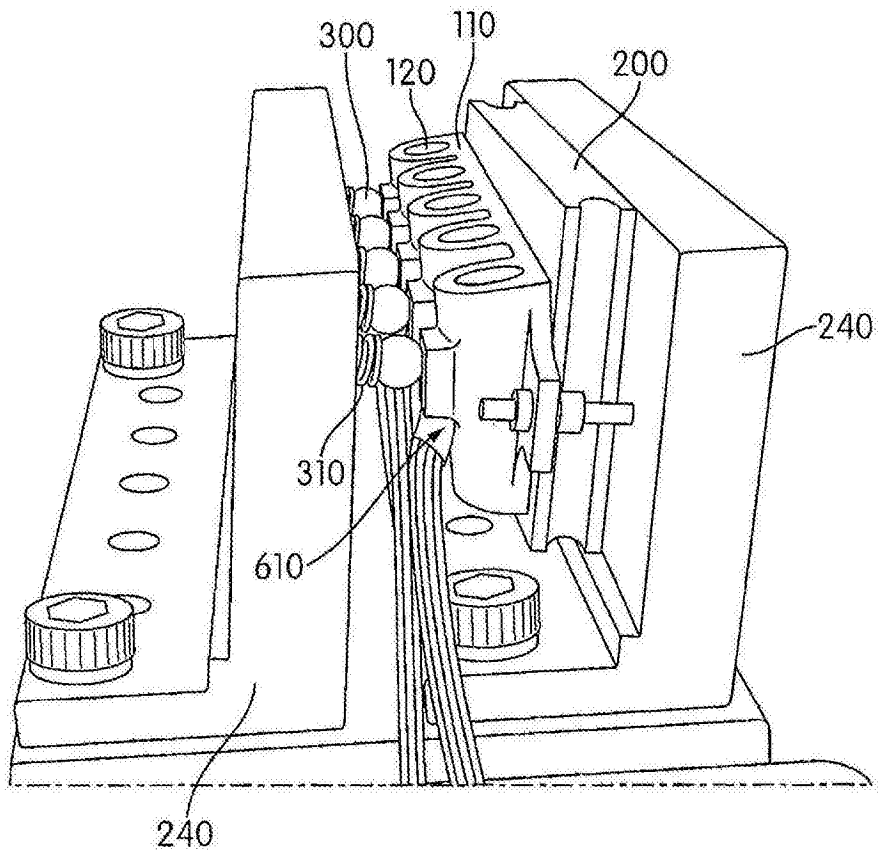


图6A

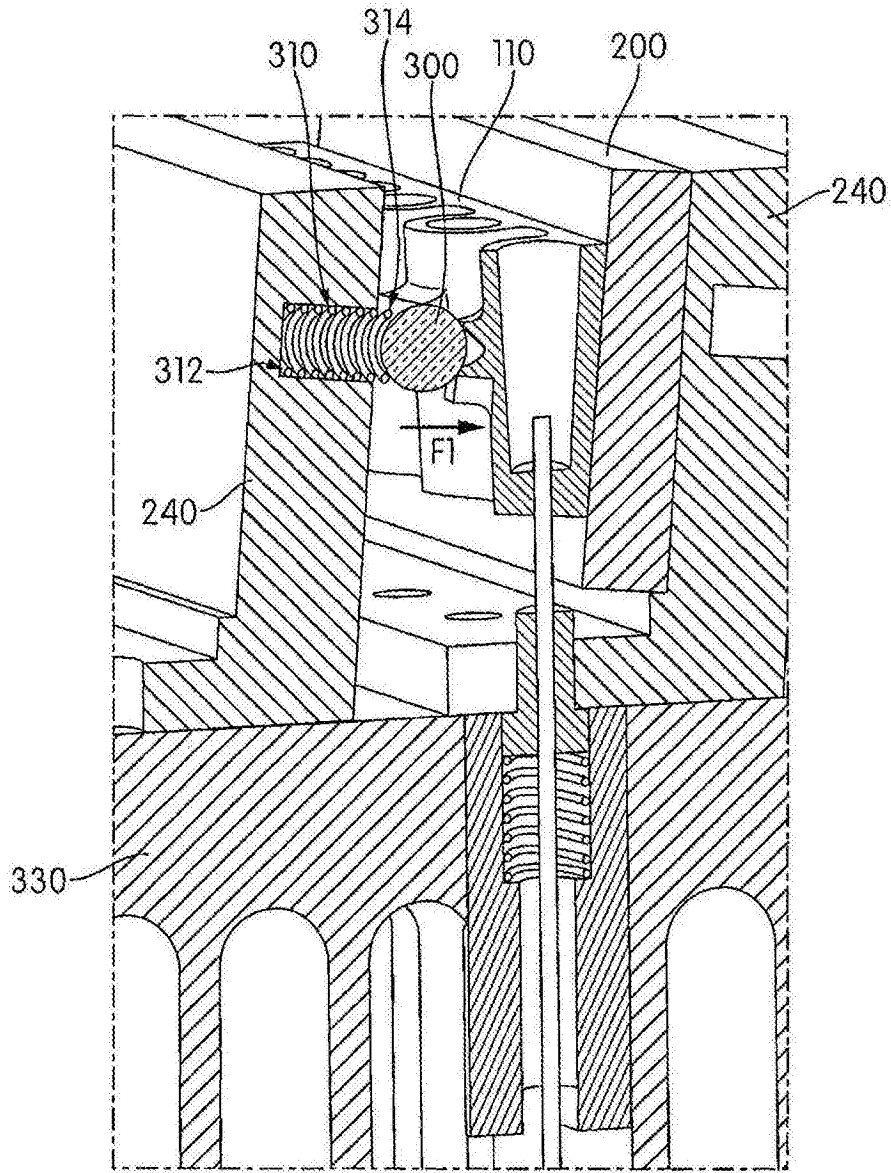


图6B

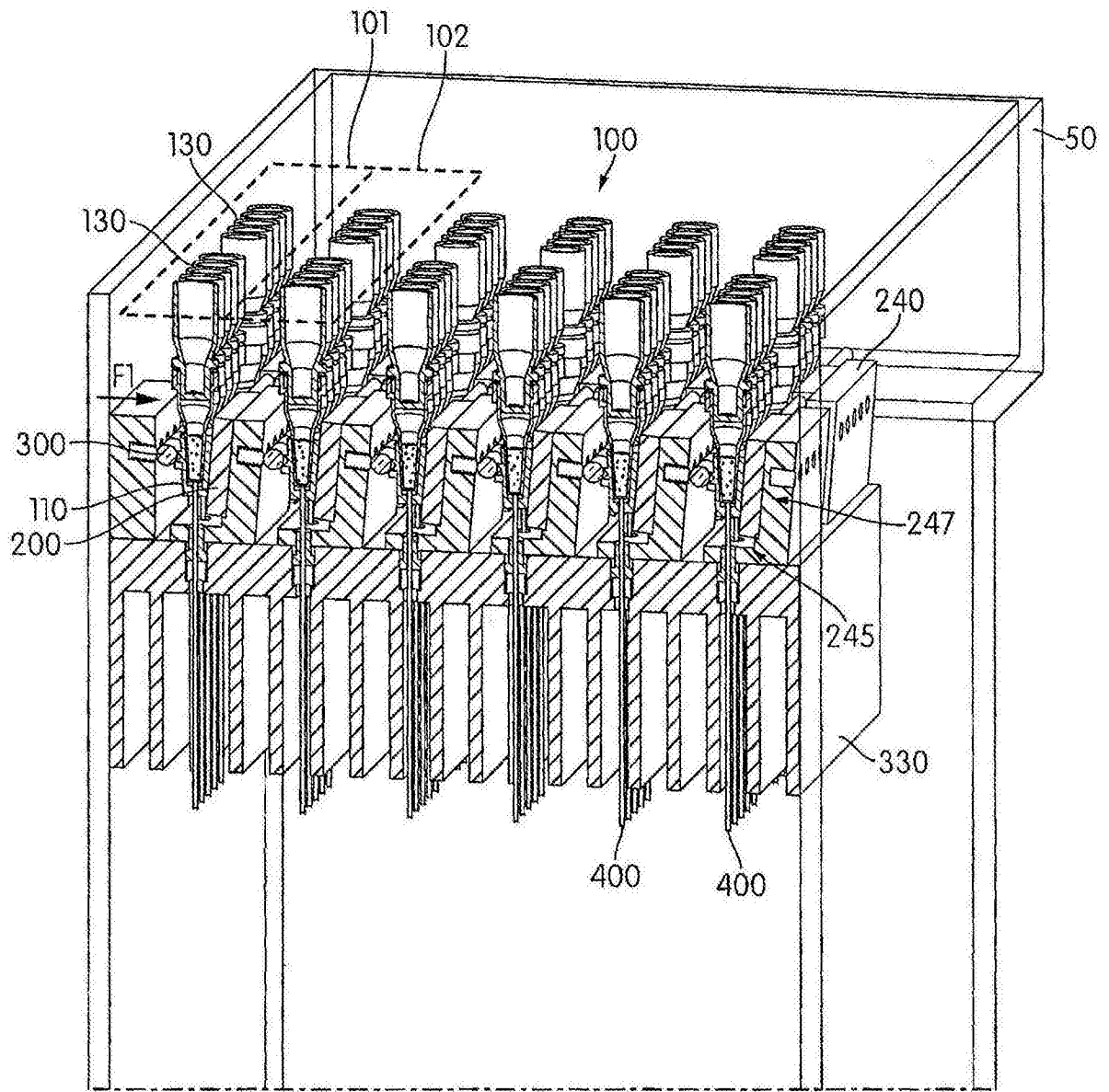


图7A

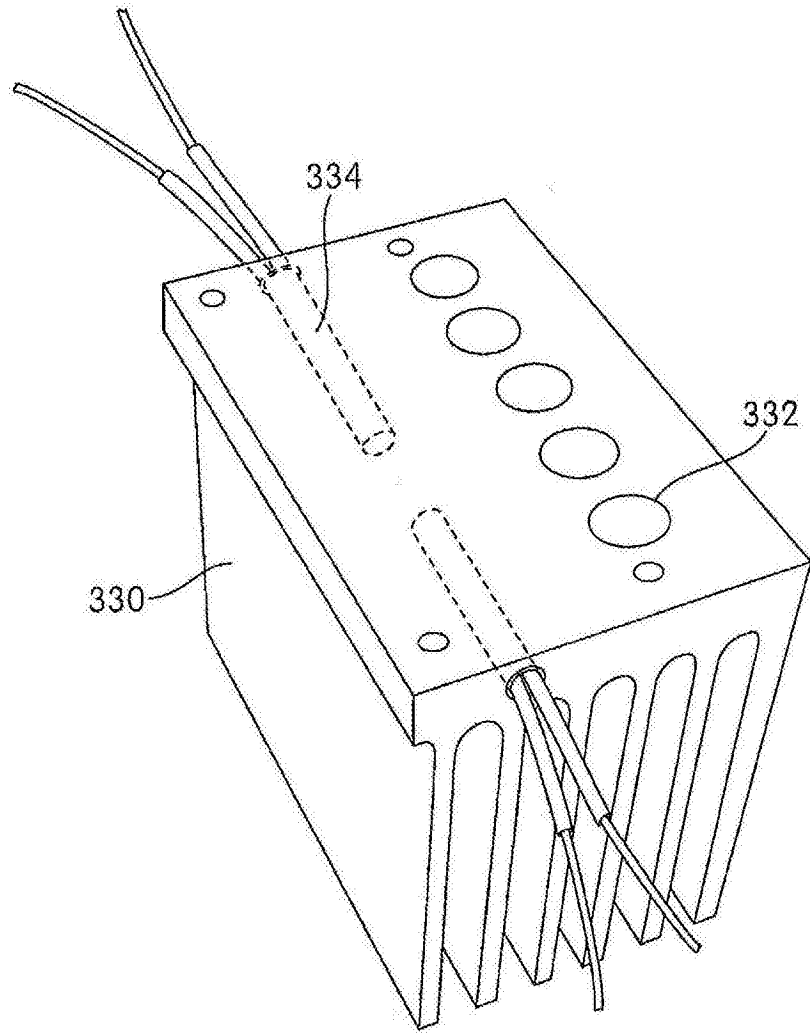


图7B

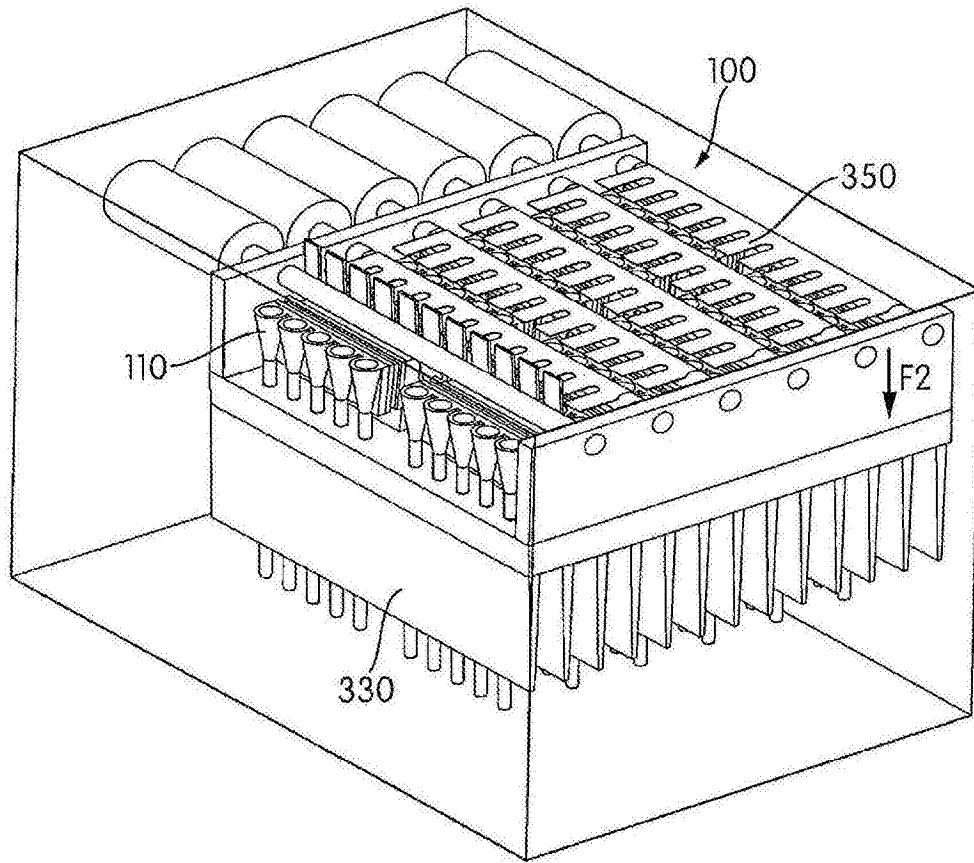


图8A

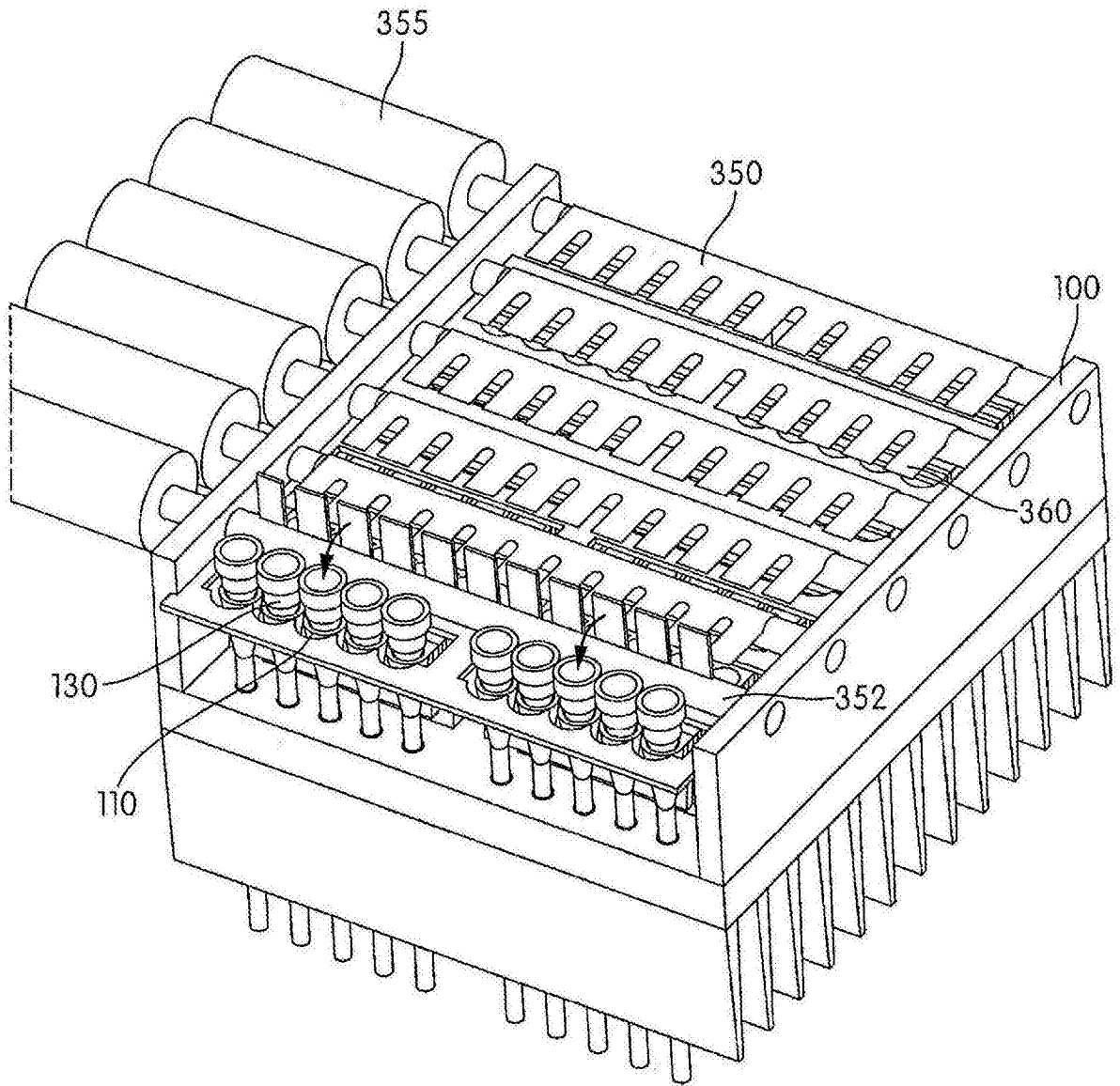


图8B

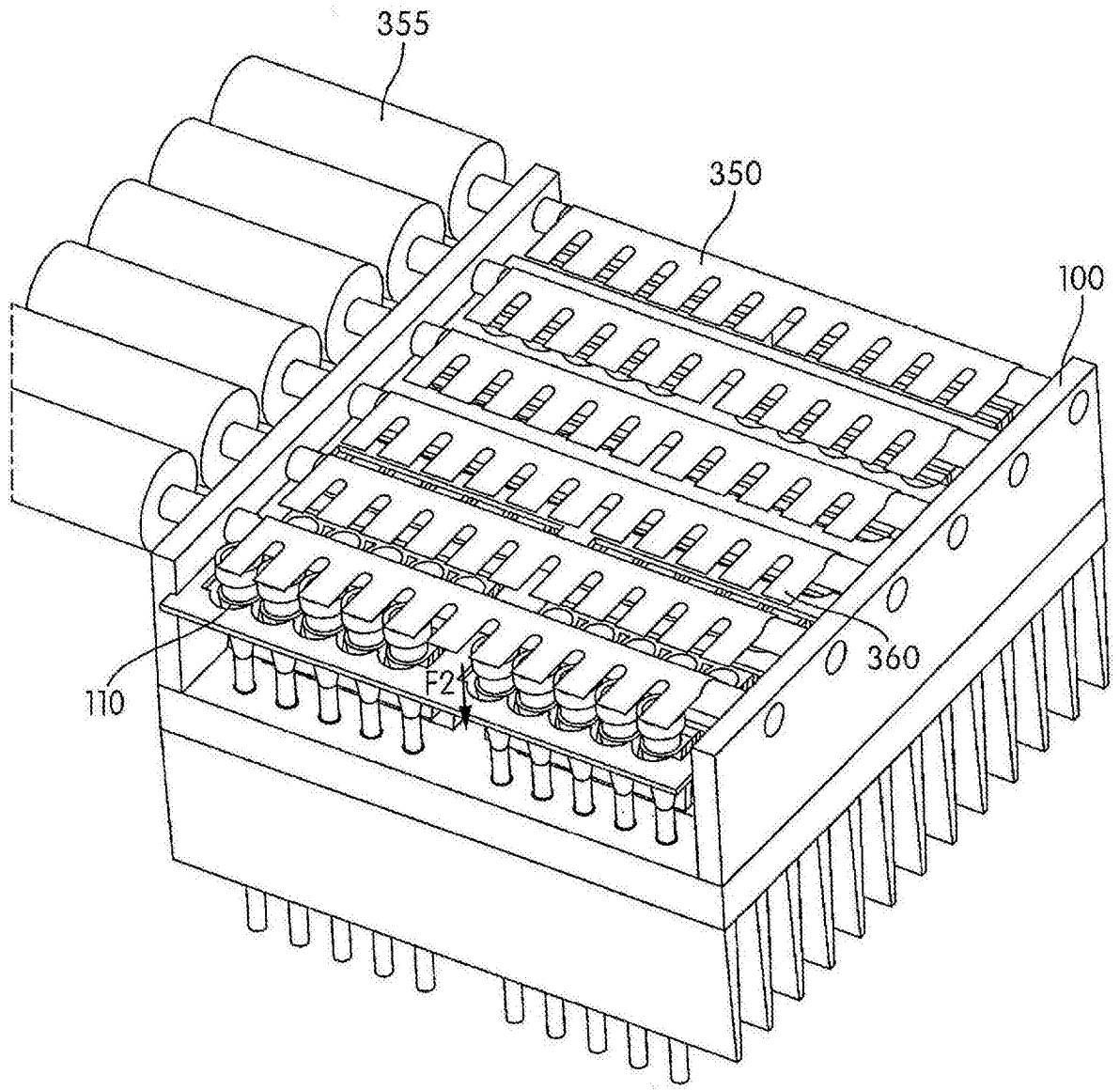


图8C

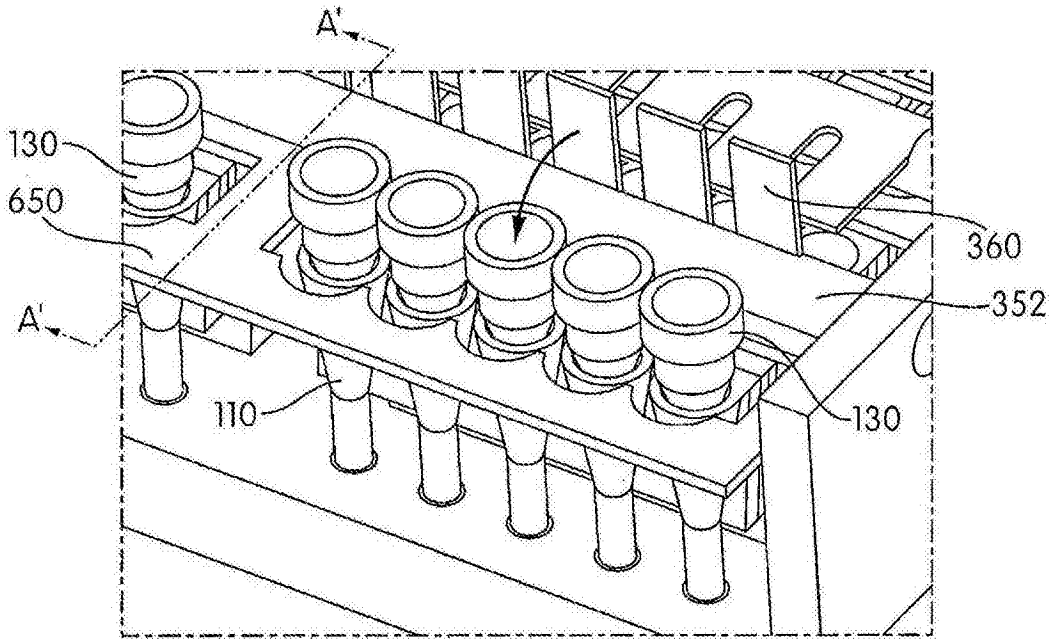


图8D

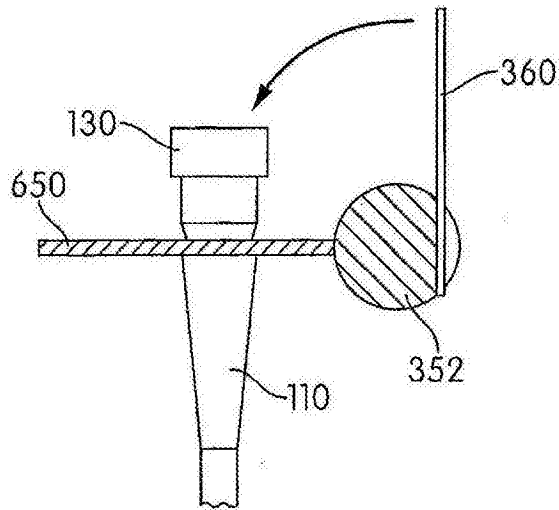


图8E

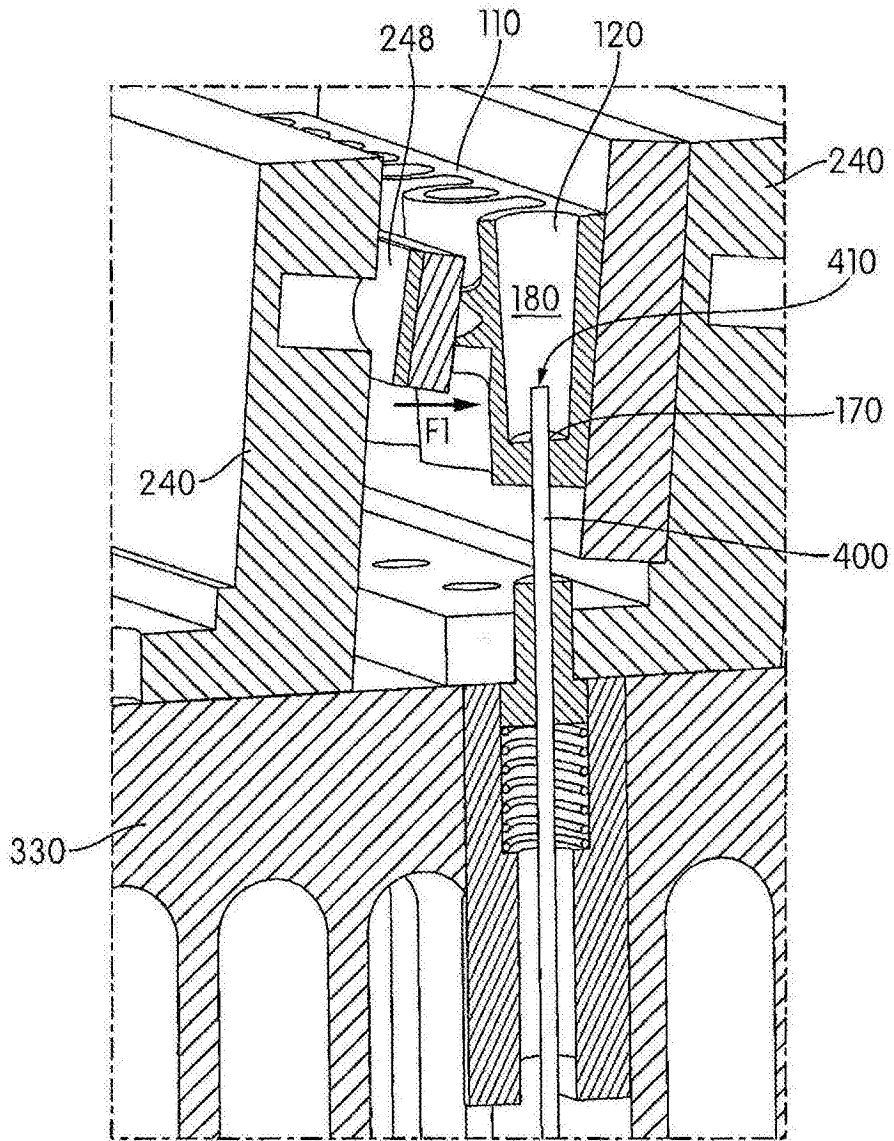


图9A

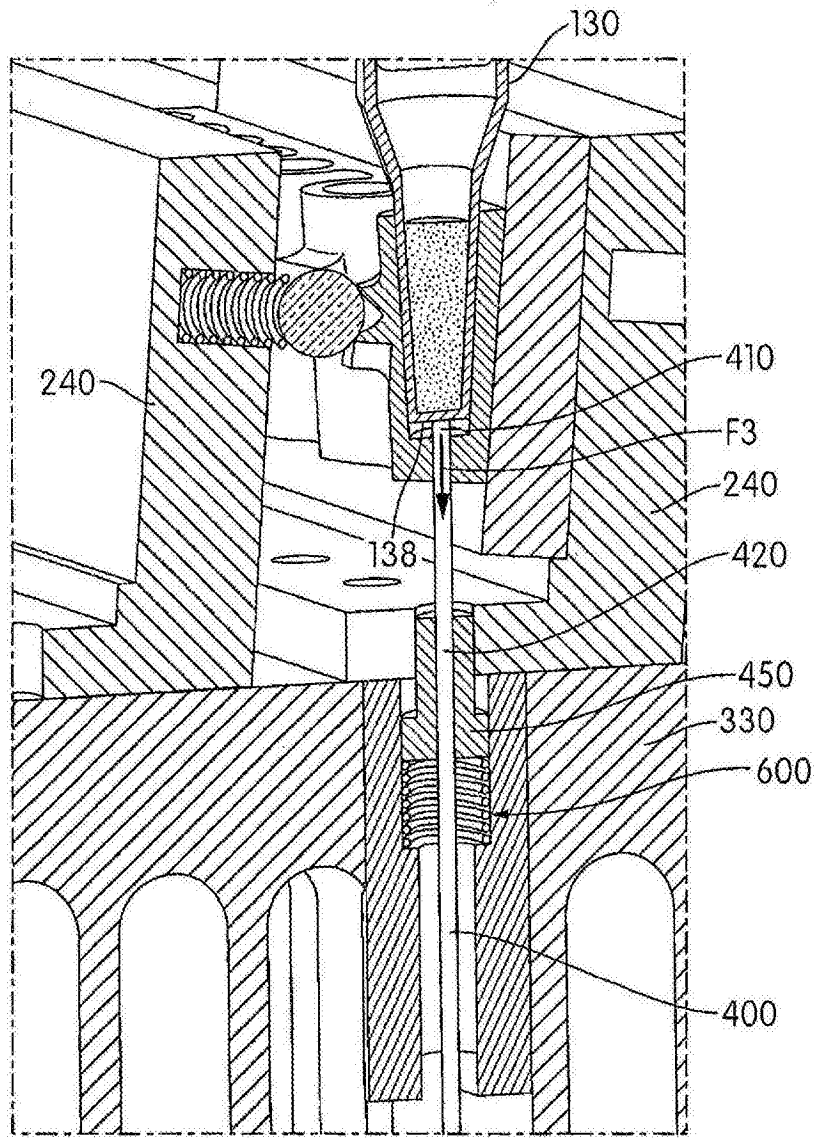


图9B

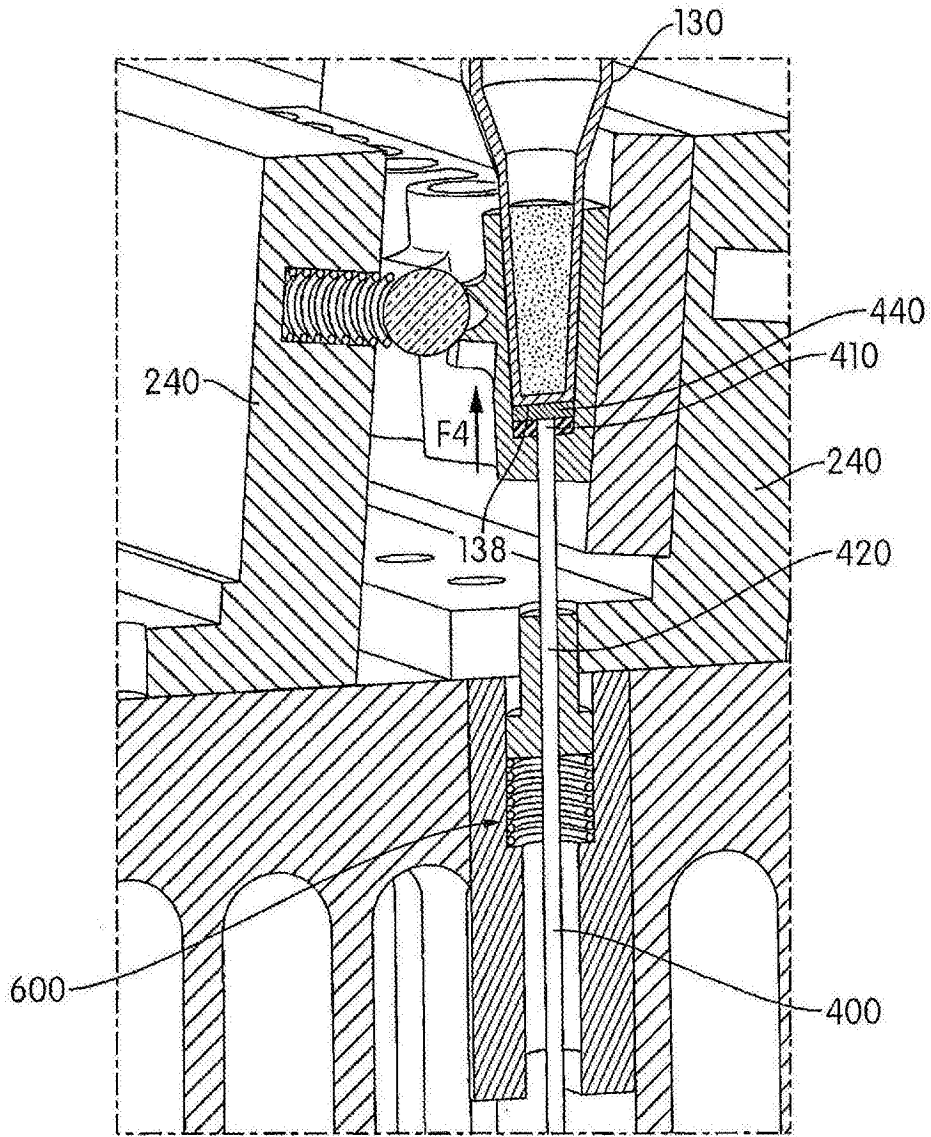


图9C

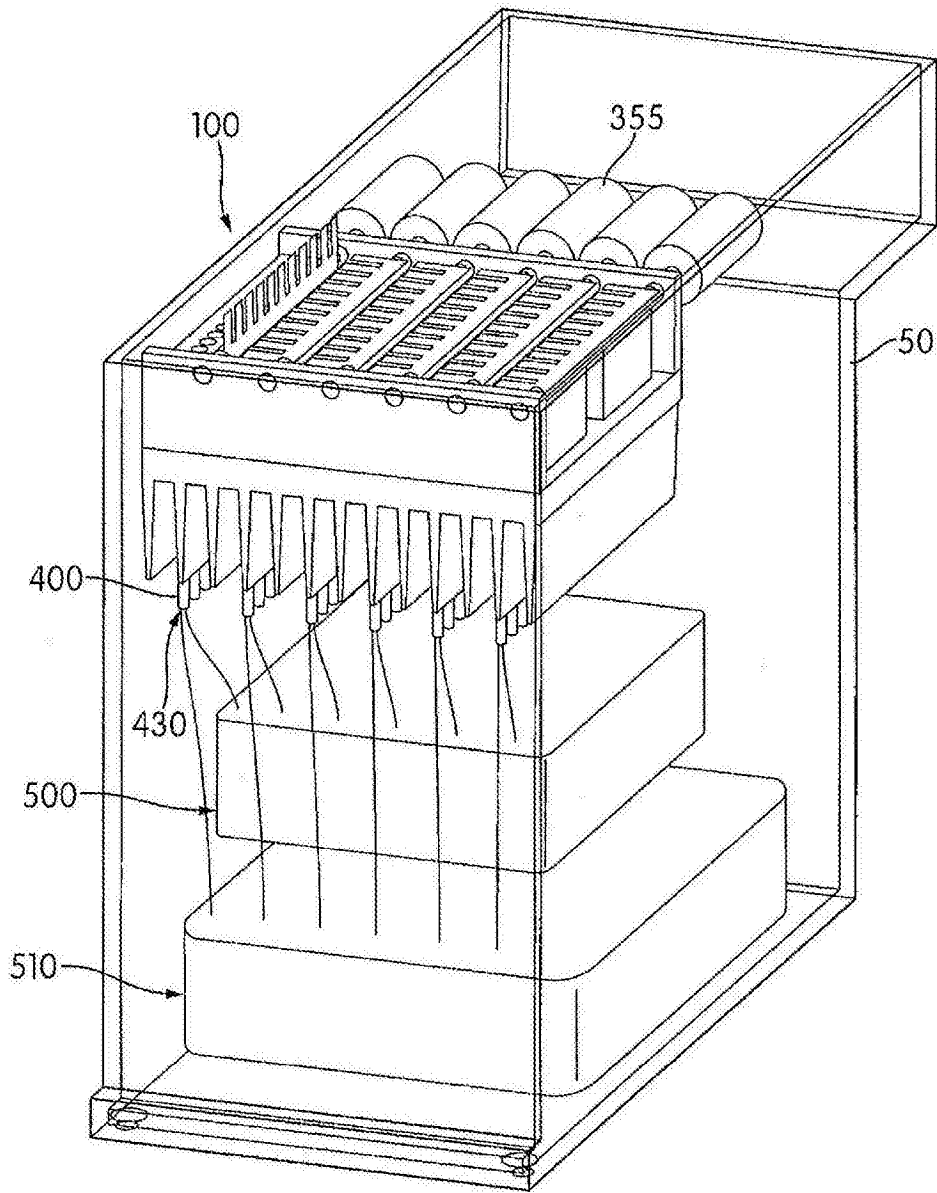


图10

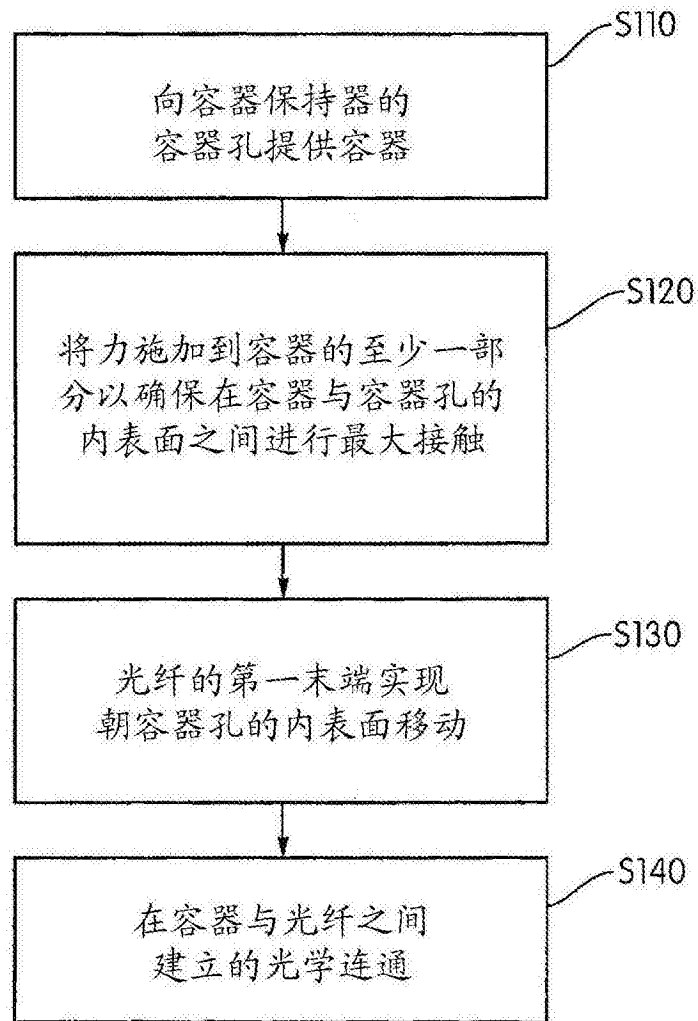


图11A

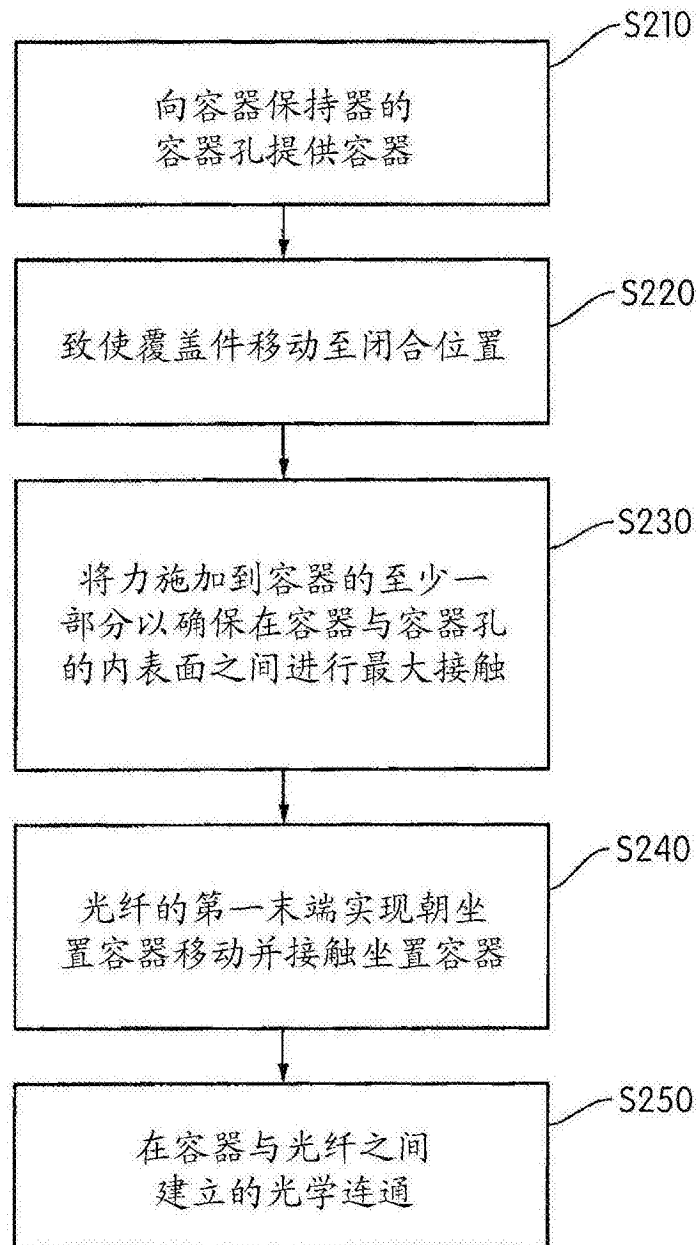


图11B

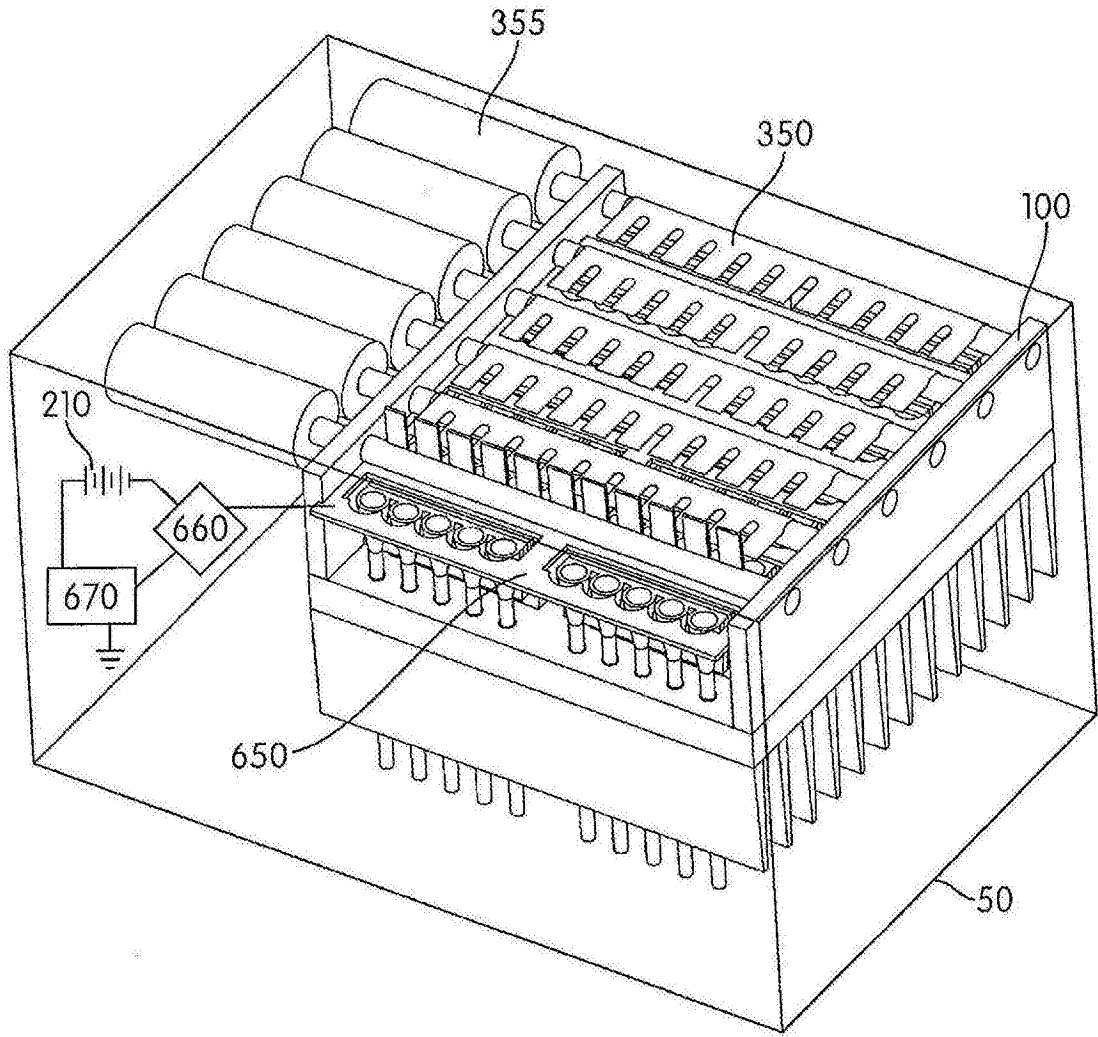


图12A

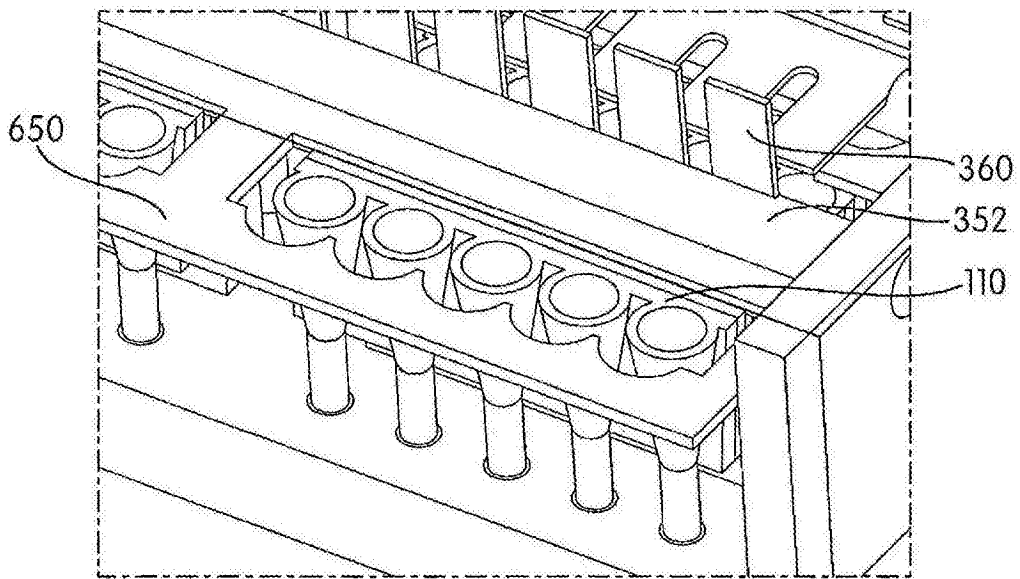


图12B

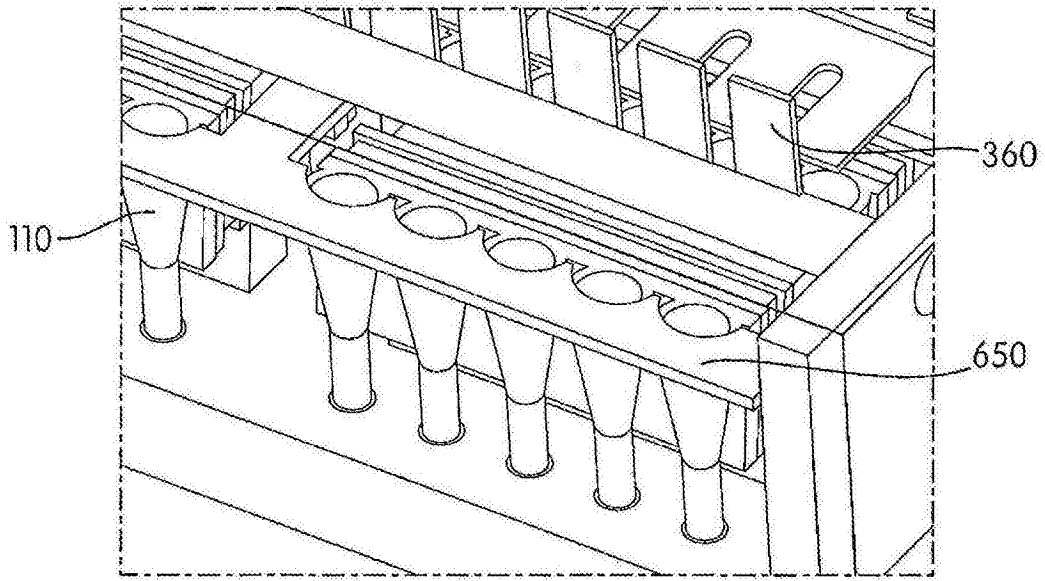


图12C

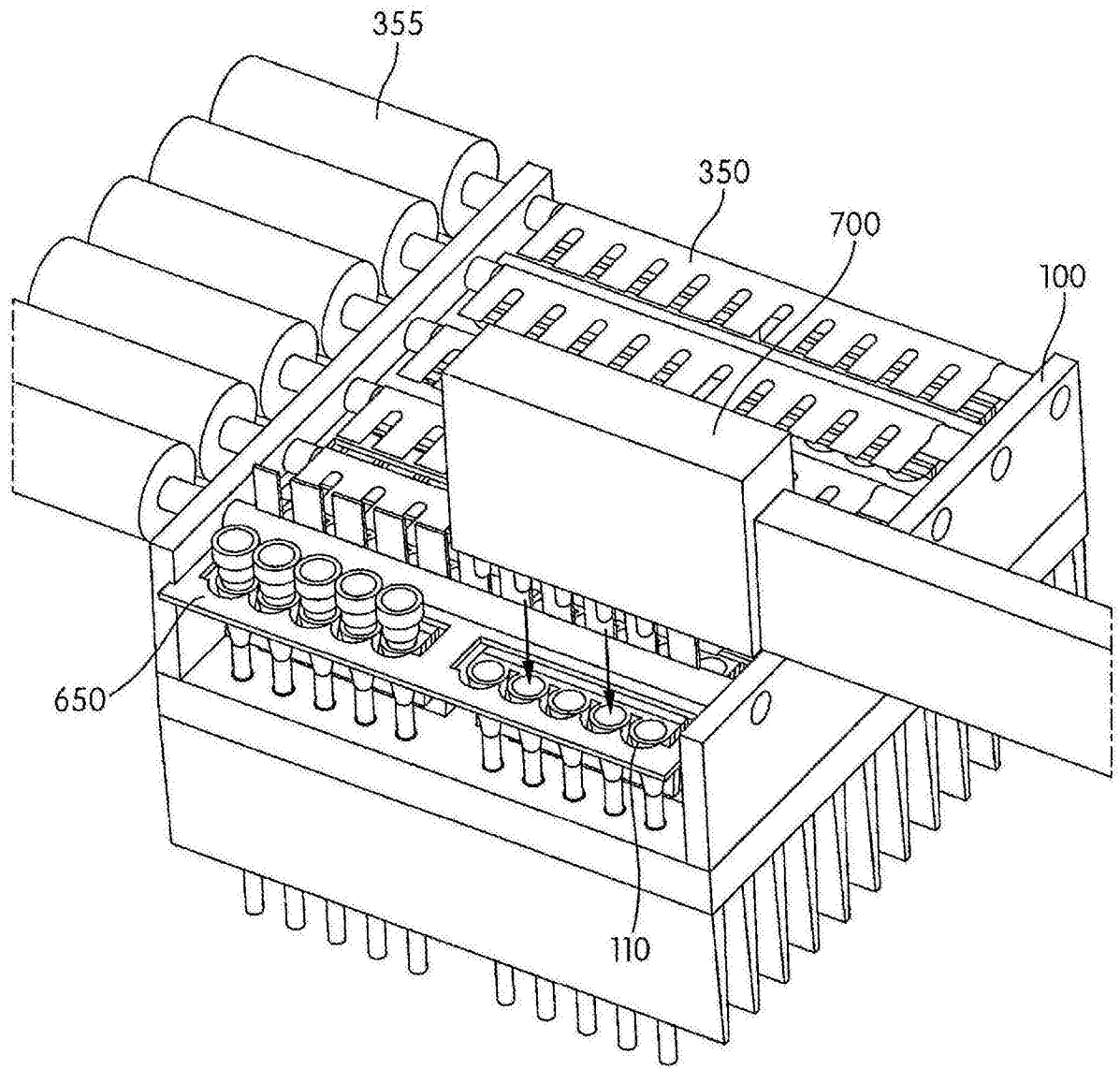


图12D

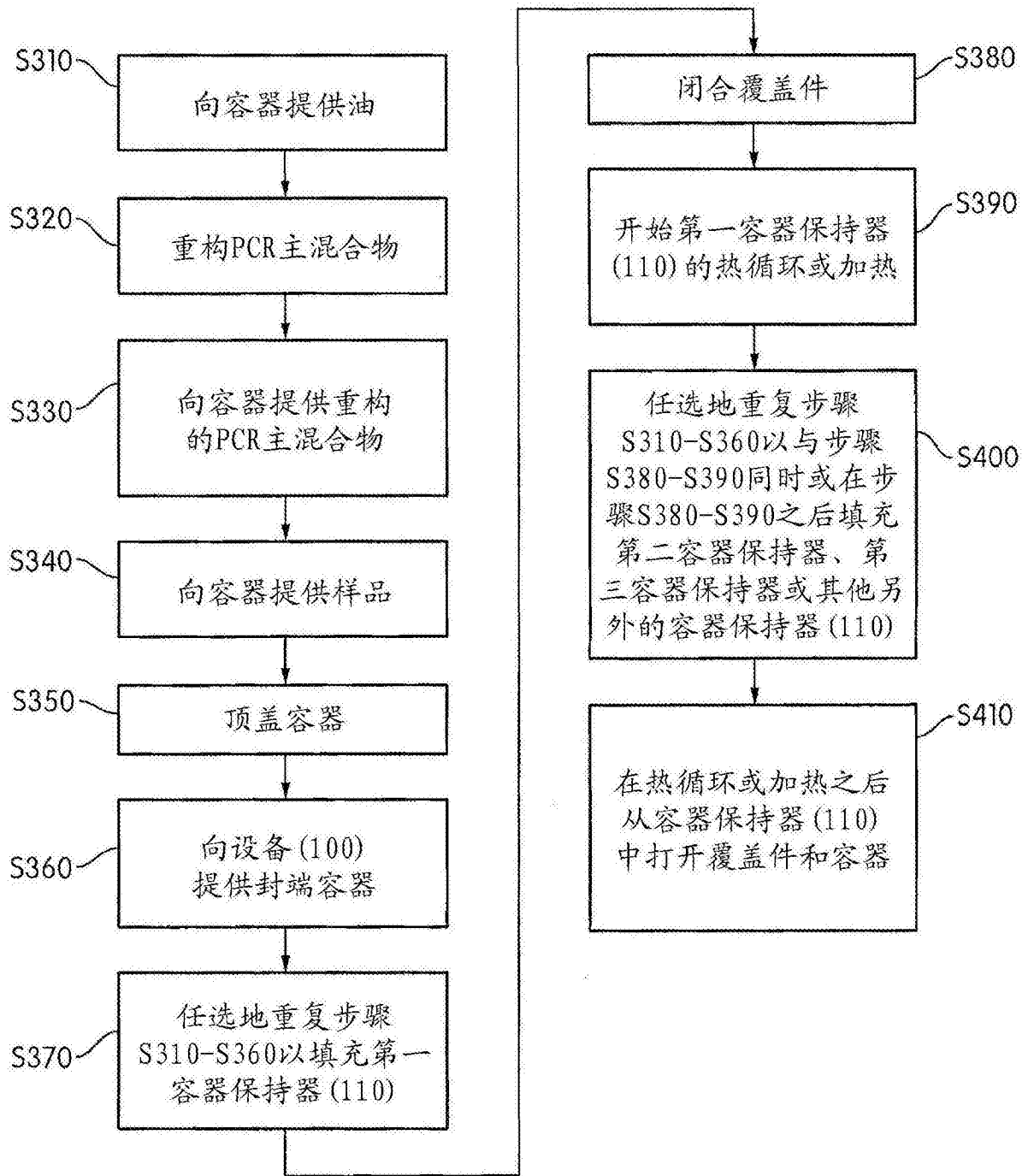


图13

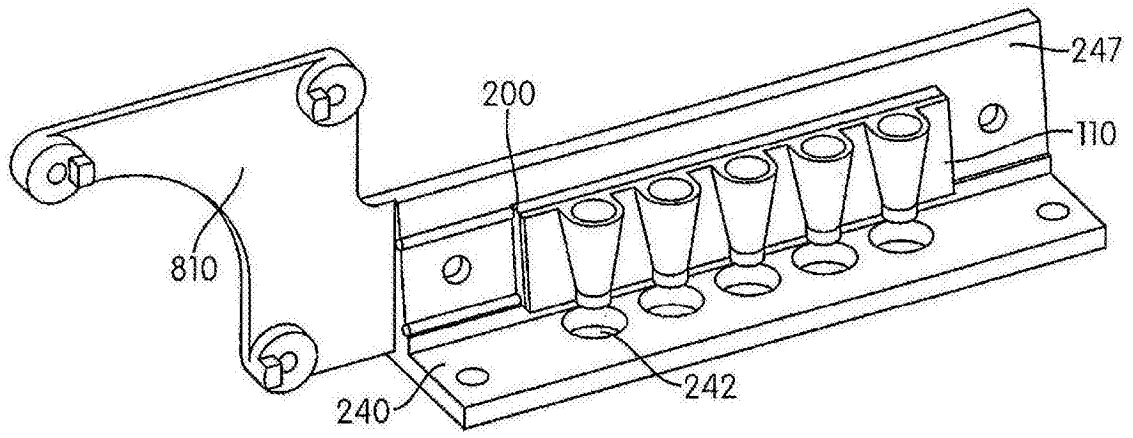


图14A

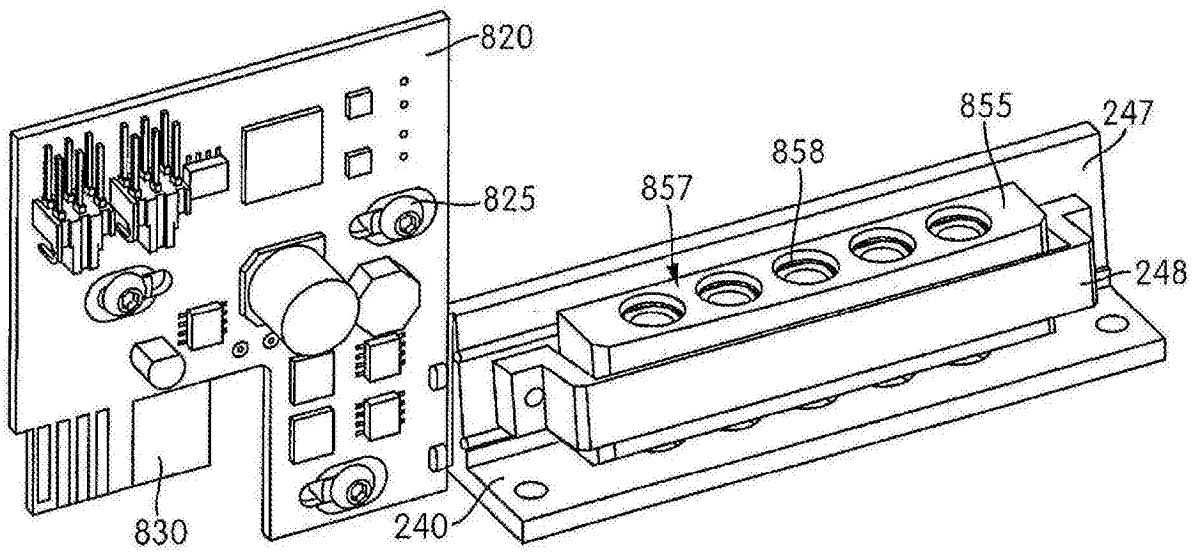


图14B

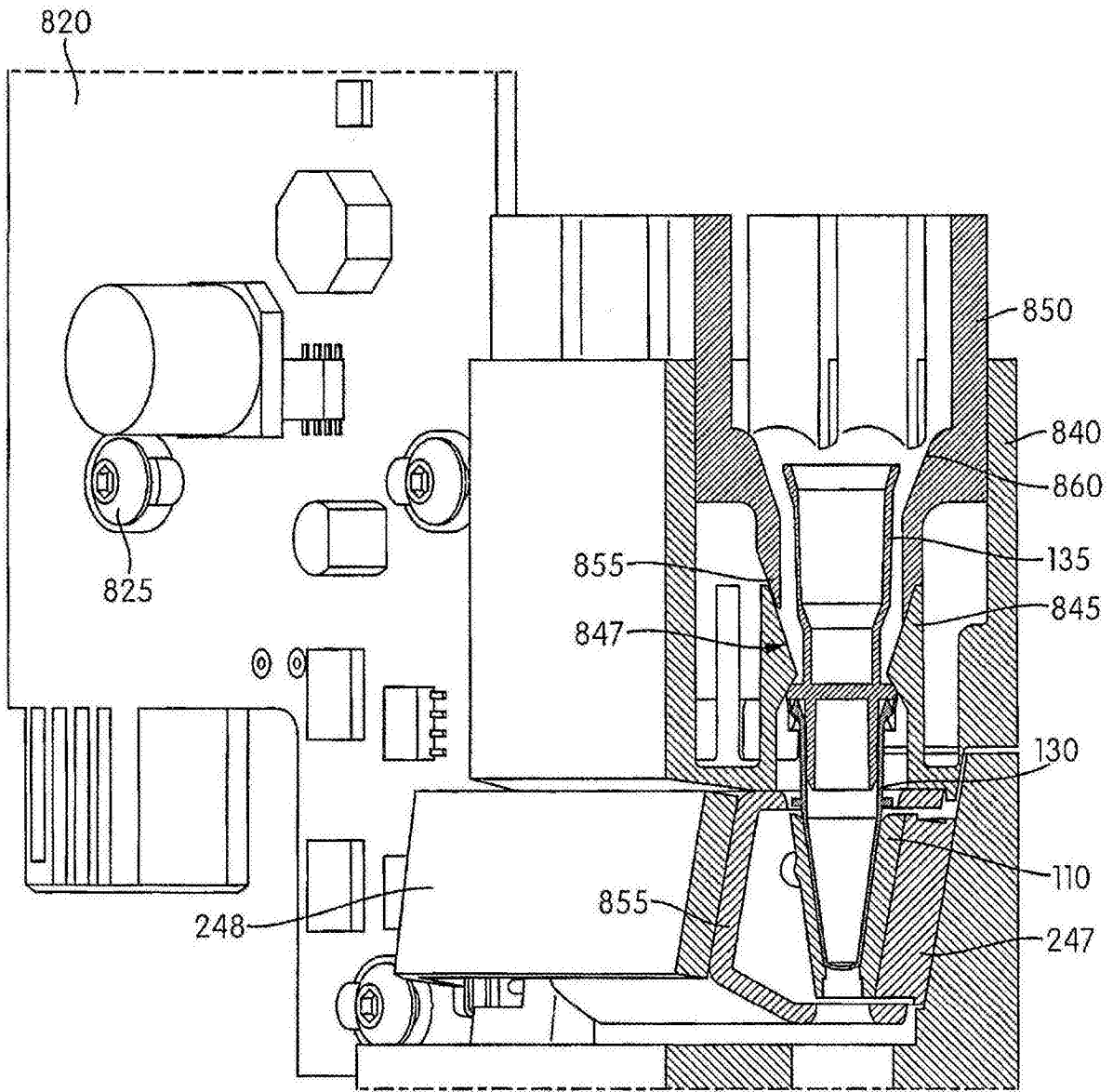


图14C

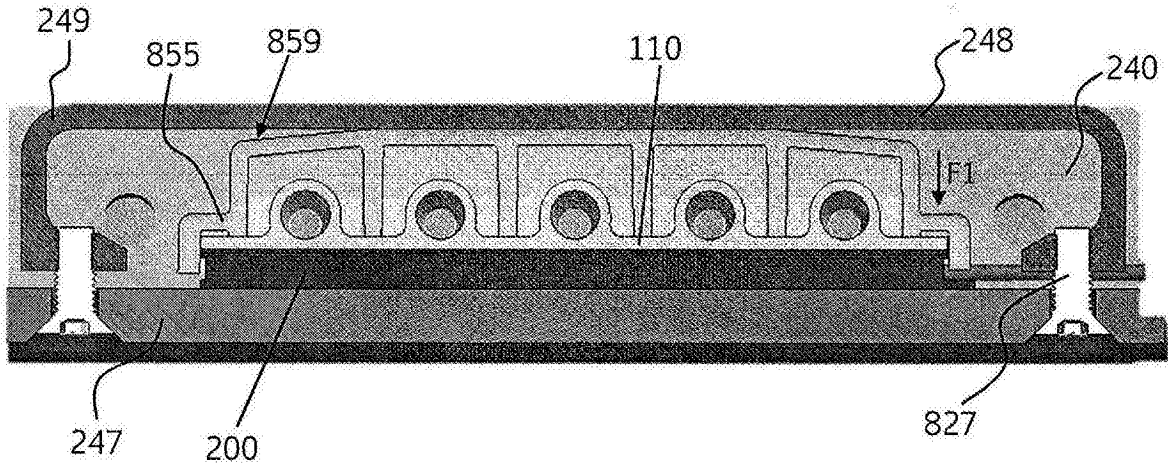


图14D

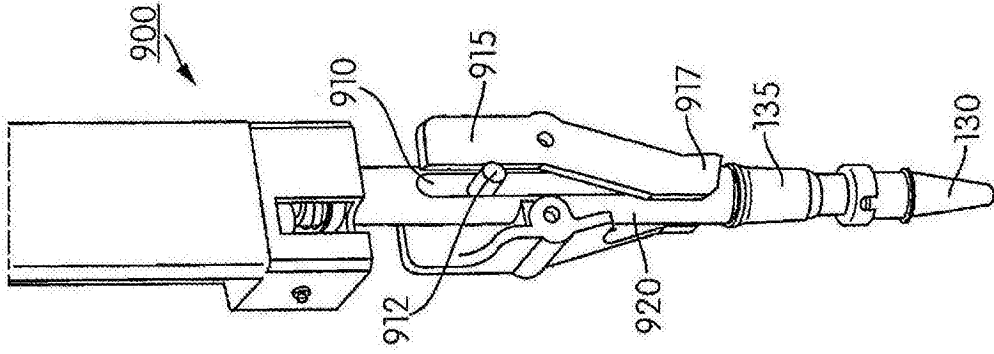


图15A

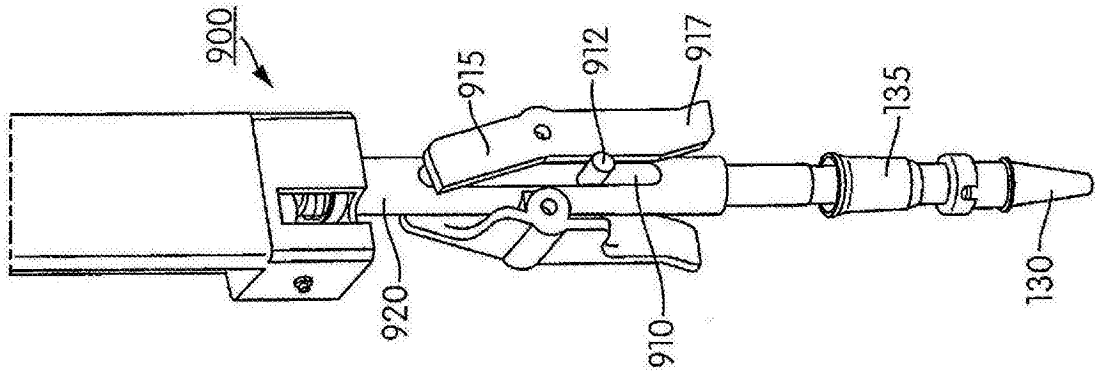


图15B

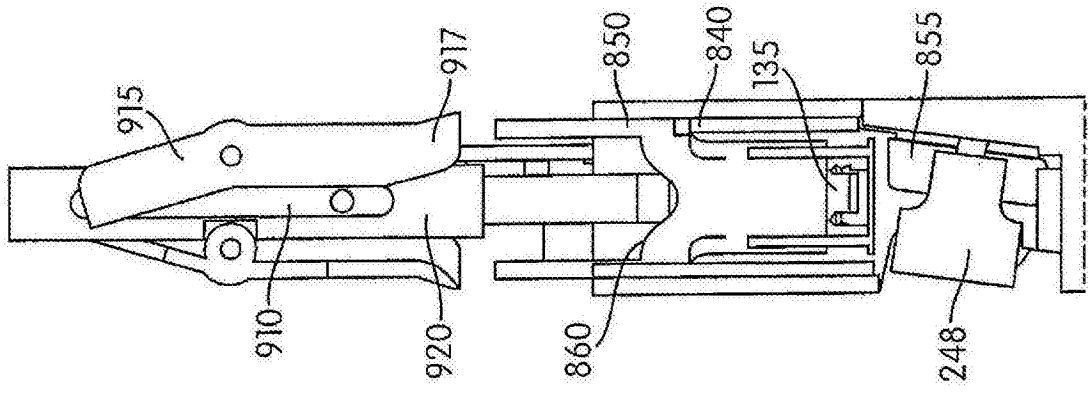


图15C

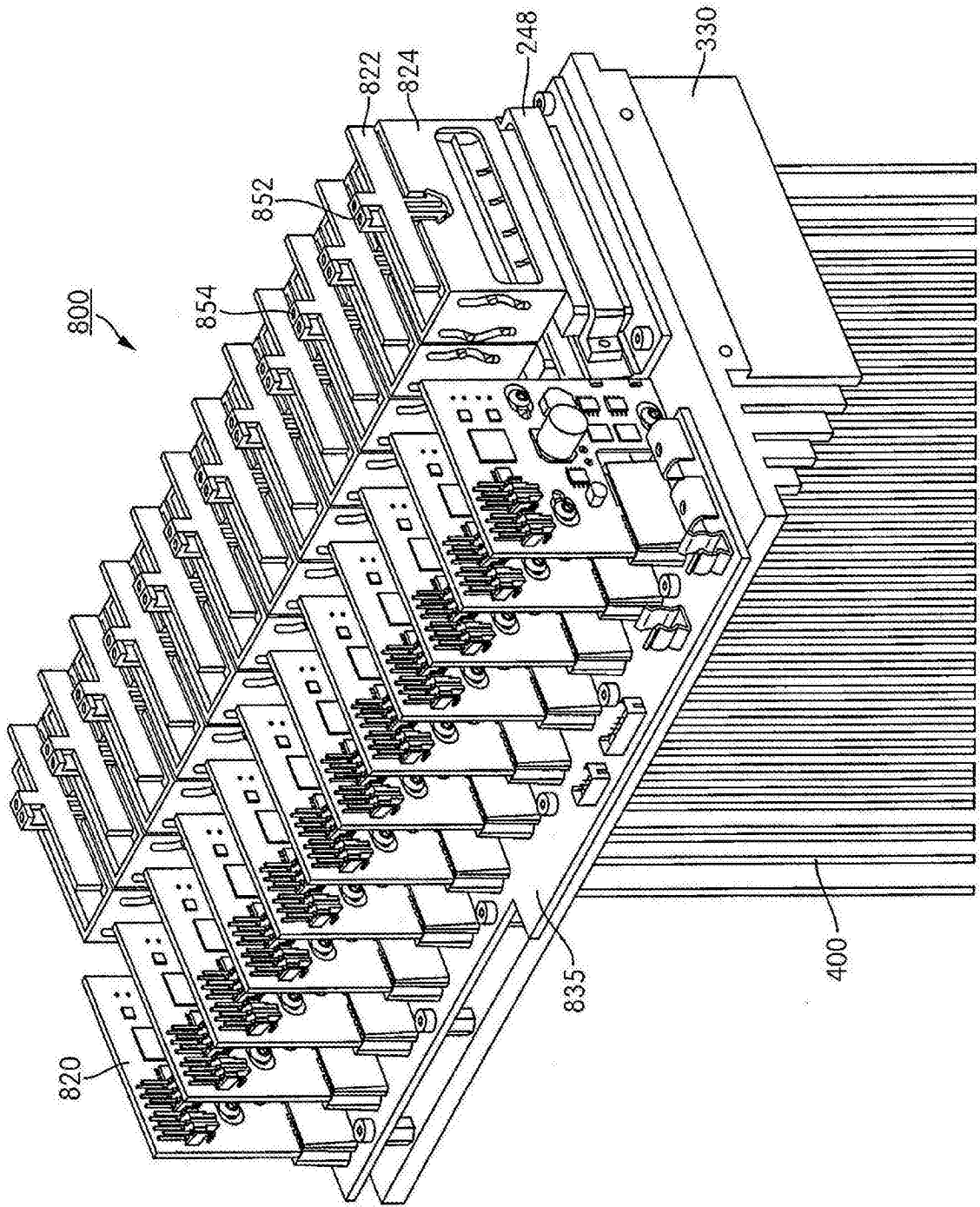


图16