



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2008139433/15, 08.03.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**08.03.2007**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**10.03.2006 US 60/781,103**(43) Дата публикации заявки: **20.04.2010** Бюл. № 11(45) Опубликовано: **10.06.2013** Бюл. № 16(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **US 5182617 A, 26.01.1993. US 2002/0086340  
A1, 04.07.2002. GB 1490107 A, 26.10.1977.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **10.10.2008**(86) Заявка РСТ:  
**US 2007/005992 (08.03.2007)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2007/106376 (20.09.2007)**

Адрес для переписки:

**190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125, ООО  
"ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой**

(72) Автор(ы):

**ОКАН Алекс (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**Вивия Биотек С.Л. (ES)****(54) ВЫСОКОСКОРОСТНОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПОДАЧИ ОБРАЗЦОВ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к аналитической химии и может быть использована для подачи образцов в аналитический прибор. Устройство для подачи образцов в прибор для анализа содержит: первый и второй каналы для подачи образцов, каждый из которых содержит участок для загрузки и ввода образцов, трубку для содержания образцов и управляющий клапан; позиционный переключатель клапан для поочередного соединения указанных первого и второго каналов с прибором; канал для подачи чистящей жидкости в указанные первый и второй каналы; канал для ввода образца, сообщающийся с указанным первым каналом

или указанным вторым каналом через позиционный переключатель клапан; и клапан для выбора промывочной жидкости, предназначенный для выбора чистящей жидкости или системной жидкости для подачи в указанные первый и второй каналы, так что чистящая жидкость и системная жидкость поочередно протекают по первому и второму каналам. Группа изобретений относится также к способу анализа образцов, согласно которому подача образцов по одному каналу происходит во время очистки другого канала. Группа изобретений обеспечивает высокую скорость анализа нескольких образцов за короткий период времени, а также высокую скорость промывки системы чистящей

RU 2 4 8 4 4 7 0 C 2

RU 2 4 8 4 4 7 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G01N 33/48* (2006.01)  
*G01N 35/10* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008139433/15, 08.03.2007**

(24) Effective date for property rights:  
**08.03.2007**

Priority:

(30) Convention priority:  
**10.03.2006 US 60/781,103**

(43) Application published: **20.04.2010 Bull. 11**

(45) Date of publication: **10.06.2013 Bull. 16**

(85) Commencement of national phase: **10.10.2008**

(86) PCT application:  
**US 2007/005992 (08.03.2007)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/106376 (20.09.2007)**

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, OOO  
"PATENTIKA", M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):  
**OKAN Aleks (US)**

(73) Proprietor(s):  
**Vivija Biotek S.L. (ES)**

(54) **HIGH-SPEED SAMPLE FEEDING DEVICE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: device for feeding samples into an analysis device has: first and second sample feeding channels, each having a section for loading and inputting samples, a tube for holding samples and a control valve; a position switching valve for successive connection of said first and second channels with the device; a channel for feeding cleaning liquid into said first and second channels; a sample input channel which is linked to said first channel or said second channel through the position switching valve; and a valve for selecting washing

liquid which is meant for selecting washing liquid or system liquid for feeding into said first and second channels, such that the cleaning liquid and the system liquid successively flow on the first and second channels. The group of inventions also relates to a sample analysis method according to which samples are fed through one channel while cleaning the other channel.

EFFECT: group of inventions provides high rate of analysing multiple samples over a short period of time, high rate of washing the system with cleaning liquid.

28 cl, 6 dwg

RU 2 484 470 C 2

RU 2 484 470 C 2

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка притязает на приоритет по предварительной заявке США №60/781103 "Высокоскоростное устройство для подачи образцов", зарегистрированной 10 марта 2006, содержание которой полностью включено в настоящее описание.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к устройству для подачи образцов, предназначенному для высокоскоростной подачи образцов в исследовательский прибор, например проточный цитометр.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Обычно подачу образца в измерительную кювету проточного цитометра осуществляют созданием в трубке, содержащей образец для анализа давления, под действием которого образец втекает в канал для подачи образца. Автоматизация этого традиционного способа подачи затруднена из-за механических проблем, связанных с автоматической установкой и запечатыванием контейнеров для образцов. Такой способ подачи также способствует созданию аэрозолей биологически опасных материалов.

Еще один способ подачи образцов, который иногда применяют в проточных цитометрах, представляет собой всасывание образца в шприцевой насос проточного цитометра, а затем вытеснение образца в кювету проточного цитометра. Один из недостатков этого способа состоит в том, что пульсации, создаваемые в потоке образца, могут значительно усилить шумы измеряемого сигнала. Кроме того, время, необходимое для промывки между измерениями различных образцов, велико и замедляет процесс анализа образцов. Процесс промывки не может быть начат, пока образец полностью не выпущен в кювету проточного цитометра, что приводит к снижению пропускной способности.

Еще один способ подачи образцов описан в патенте США №5182617, который полностью включен в настоящее описание. В соответствии с этим патентом достигнуть более высокой пропускной способности можно путем создания двух идентичных участков, которые могут одновременно выполнять ввод образца и промывку. После использования проанализированные образцы налипают на стенки каналов системы, включая соединительные каналы, что вызывает серьезные проблемы, связанные с переносом вещества, при анализе последующих образцов. Известные средства не обеспечивают тщательной промывки соединительного канала между устройством для подачи образцов и проточным цитометром. Кроме того, в известных средствах не предусмотрено быстрой промывки системы чистящей жидкостью.

### РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложен способ анализа образцов, включающий следующие этапы: (a) получение с помощью робота первого жидкого образца из первого из источников образцов; (b) подачу первого жидкого образца через первый канал в прибор для анализа образцов; (c) получение с помощью робота второго жидкого образца из второго из источников образцов; (d) подачу второго жидкого образца через второй канал в прибор для анализа образцов; (e) очистку второго канала во время подачи образца в прибор по первому каналу; и (f) очистку первого канала во время подачи образца в прибор по второму каналу. В одном из вариантов выполнения способ также включает этап (g), на котором повторяют этапы (a)-(f) для получения и подачи в прибор образцов из всех указанных источников. Предпочтительно прибор представляет собой проточный цитометр. Еще в одном варианте выполнения прибор выбирают из группы,

включающей спектрофлуориметр, флуорометр, измеритель спектральной поглощающей способности и микроскоп.

В одном из вариантов выполнения первый и второй жидкие образцы, которые анализируют исследовательским прибором, могут быть независимо выбраны из группы, содержащей химические соединения, антитела, гранулы, живые клетки и фиксированные клетки. Может быть использован любой образец, обычно анализируемый проточным цитометром, высокоэффективным жидкостным хроматографом, спектрофлуориметром, флуорометром, измерителем спектральной поглощающей способности, микроскопом или другим прибором с высокой пропускной способностью, который принимает жидкие образцы.

Еще в одном варианте выполнения способ также содержит этапы, включающие подачу первого реактива в первый жидкий образец перед подачей образца в прибор и подачу второго реактива во второй жидкий образец перед подачей образца в прибор. Первый и второй реактивы могут быть независимо выбраны из группы, содержащей химические соединения, антитела, гранулы, живые клетки и фиксированные клетки. Еще в одном варианте выполнения перед вводом образца в прибор к нему могут быть добавлены реактивы.

Еще в одном варианте выполнения управляющий клапан чередует подачу чистящей жидкости с подачей жидкого образца по первому и второму каналам. Управляющий клапан может быть соединен с дополнительными каналами. Такие каналы также могут обеспечивать нагнетание давления воздуха или давления жидкости в системе. Дополнительно такие каналы также могут быть использованы в качестве сливного канала.

Предложено устройство для подачи образцов в прибор для анализа, содержащее: первый канал для подачи образцов, содержащий первый участок для загрузки и ввода образцов, второй канал для подачи образцов, содержащий вторую ветвь для загрузки и ввода образцов; механизм для управления потоком жидкости для поочередного присоединения первого и второго каналов для подачи образцов к прибору; по меньшей мере один канал для подачи чистящей жидкости в механизм для управления потоком, в первый канал для подачи образцов и во второй канал для подачи образцов; по меньшей мере один канал для ввода образцов; по меньшей мере один управляющий клапан для поочередной подачи чистящей жидкости в первый и второй каналы для подачи образцов таким образом, что образец и чистящая жидкость поочередно протекают по первому и второму каналам для подачи образцов. В одном из вариантов выполнения указанный по меньшей мере один канал для подачи чистящей жидкости подает чистящую жидкость во всю систему, включая исследовательский прибор.

Еще в одном варианте выполнения механизм для управления потоком жидкости содержит позиционный переключающий клапан. Позиционный переключающий клапан может содержать четырехсторонний двухпозиционный переключающий клапан. Двухпозиционный переключающий клапан может действовать в двух режимах. В одном из вариантов выполнения в первом режиме работы через позиционный переключающий клапан первый канал для подачи образцов сообщается с прибором, а второй канал для подачи образцов сообщается с каналом для ввода образцов. Еще в одном варианте выполнения во втором режиме работы через позиционный переключающий клапан первый канал для подачи образцов сообщается с каналом для ввода образцов, а второй канал для подачи образцов сообщается с прибором.

Еще в одном варианте выполнения участки для загрузки и ввода образцов первого и второго каналов для подачи образцов содержат симметричные участки для загрузки и ввода образцов. Еще в одном варианте выполнения первый канал для подачи образцов содержит первую трубку для содержания образцов, а второй канал для подачи образцов содержит вторую трубку для содержания образцов. В еще одном варианте выполнения первый управляющий клапан расположен в первом канале для подачи образцов, а второй управляющий клапан расположен во втором канале для подачи образцов. В некоторых вариантах выполнения первый и второй управляющие клапаны содержат каждый четыре жидкостных канала и выполнены с возможностью соединения первой и второй петель для содержания образцов с одним из этих каналов. Эти дополнительные жидкостные каналы могут быть соединены с выходными отверстиями управляющих клапанов для управления потоком насоса по меньшей мере одним каналом для подачи чистящей жидкости, сливным устройством или управляемым источником сжатого воздуха.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1 изображает схему, иллюстрирующую конструкцию одного из вариантов выполнения настоящего изобретения.

Фиг.2А и 2В изображают схему верхнего уровня, иллюстрирующую вариант выполнения одной операции управляющего блока.

Фиг.3 изображает схему, иллюстрирующую вариант выполнения одной последовательности команд управляющего блока для промывки обоих участков системы.

Фиг.4 изображает схему, иллюстрирующую вариант выполнения одной последовательности команд управляющего блока для добавления реактива в контейнеры для образцов обоих участков системы.

Фиг.5 изображает схему, иллюстрирующую вариант выполнения одной последовательности команд управляющего блока для смешивания и загрузки образцов в обоих участках системы; и

Фиг.6А и 6В изображают схему, иллюстрирующую вариант выполнения одной последовательности команд управляющего блока для ввода образцов и промывки соединительного канала в обоих участках системы.

#### ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термин "средства создания давления", который использован в настоящей заявке, относится к различным способам создания давления в каналах устройства. Не ограничивающие примеры средств создания давления включают регулируемое подведение сжатого воздуха из резервуара, регулируемый воздушный компрессор и шприцевой насос.

Термин "средства хранения", который использован в настоящей заявке, относится к различным контейнерам для образцов, из которых образец всасывают в канал для подачи образцов. Неограничивающие примеры средств хранения включают планшет на 96, 384 или 1536 лунок или штатив, содержащий любое число пробирок.

Термин "средства переключения каналов", который использован в настоящей заявке, относится к переключающему клапану, который направляет жидкость в каналах к требуемым местам в устройстве согласно любому из вариантов выполнения, раскрытых в настоящем описании.

На фиг.1 показан один из вариантов выполнения настоящего изобретения, который не ограничивает объема настоящего изобретения. Из фиг.1 видно, что исследовательский прибор 1, в данном случае проточный цитометр, сообщается с

четырёхсторонним двухпозиционным переключающим клапаном 3 через гибкий жидкостной соединительный канал 2. Соединительный канал может быть выполнен из любого известного материала для трубок, пригодного для использования с исследовательским прибором. Не ограничивающие примеры материала для трубок соединительного канала и всех других материалов для трубок, включенных в настоящее изобретение, включают трубки, выполненные из гибкого кремния, поливинилхлорида, полиэфирэфиркетона, политетрафторэтилена и любого другого пригодного полимерного материала, например полиэфиров, полиолефинов или полиамидов. Канал 2 может иметь внутренний диаметр примерно от 0,005 дюйма до 0,040 дюйма, хотя и другие внутренние диаметры также могут быть использованы в зависимости от используемого исследовательского прибора. Клапан 3 переключает канал 4 для ввода образцов (входной канал) и канал 2 между двумя симметричными участками 5 и 6 для загрузки и ввода образцов, включенными в систему. В первой позиции переключающего клапана 3 участок 5 сообщается с каналом 4, а канал 2 и, таким образом, исследовательский прибор 1 сообщается с участком 6. Когда клапан 3 переключен во вторую позицию (не показана), участок 5 сообщается с каналом 2 и, таким образом, с исследовательским прибором 1, а канал 4 сообщается с участком 6.

Другой конец канала 4 присоединен к шупу 7, который механически соединен с манипулятором 8. В одном из вариантов выполнения входной канал содержит шуп и манипулятор. Шуп 7 обеспечивает канал 4 соответствующим образцом. В настоящем изобретении может быть использован любой тип образца, который анализируют исследовательским прибором, включая жидкие, газообразные или твердые образцы. Не ограничивающие примеры пригодных образцов включают химические соединения и биологические соединения. Некоторые не ограничивающие примеры химических соединений включают химические реактивы, растворители, микросферы, гранулы и красители. Предпочтительно химические соединения содержат соединения, которые известны и используют в высокоэффективной жидкостной хроматографии или исследовательском приборе в виде проточного цитометра. Некоторые не ограничивающие примеры биологических соединений включают кровь, мочу, антитела, живые клетки, мертвые клетки и микроорганизмы. Клетки могут быть взяты от людей, животных, насекомых, бактерий, дрожжей или вирусов. Предпочтительно биологические соединения содержат соединения, которые известны и используют в исследовательском приборе в виде проточного цитометра.

В качестве манипулятора 8 может быть использован любой известный манипулятор. Манипулятору 8 может быть дана команда на перемещение шупа 7. Не ограничивающие примеры манипуляторов включают декартовый роботизированный пробоотборник и поворотный пробоотборник. Манипулятор 8 может представлять собой устройство для получения с помощью робота жидких образцов из источников образцов. Еще в одном примере в качестве манипулятора 8 может быть использован манипулятор, работающий в координатах XYZ, например роботизированный пробоотборник Tecan MSP9250 с диапазоном перемещения 15,4 дюйма по оси X, 11,8 дюйма по оси Y и 6,5 дюймов по оси Z. Точность расположения этого манипулятора составляет 0,004 дюйма по всем осям. Ось Z манипулятора 8 выполнена с возможностью установки шупов диаметром до 0,078 дюйма с помощью установочного винта. Еще в одном варианте выполнения роботизированный пробоотборник содержит отдельные патрубки для подачи различных реактивов к образцам. Еще в одном варианте выполнения роботизированный пробоотборник содержит отдельные патрубки, например один, два, три или четыре патрубка для

5 подачи различных образцов в исследовательский прибор. Еще в одном варианте выполнения к манипулятору роботизированного пробоотборника присоединен по меньшей мере один канал для ввода образцов. Еще в одном варианте выполнения роботизированный пробоотборник содержит два патрубка, а второй патрубок  
5 содержит насос для перемещения реактива. Еще в одном варианте выполнения второй патрубок доставляет различные реактивы, например первый и второй реактивы. Еще в одном варианте выполнения насос для перемещения реактивов содержит шприцевой насос, перистальтический насос или диафрагменный насос.

10 Шуп 7 может быть любой известной трубчатой системой, пригодной для перемещения образцов в системе. В одном из вариантов выполнения шуп 7 содержит трубку из нержавеющей стали с внешним диаметром примерно 0,072 дюйма и внутренним диаметром примерно 0,063 дюйма, хотя могут быть использованы трубки  
15 и других размеров. Например внешний диаметр шупа может быть примерно между 0,050 дюйма и 0,100 дюйма, а внутренний диаметр шупа может быть примерно между 0,045 дюйма и 0,095 дюйма. Типичная длина трубки шупа составляет примерно 4 дюйма, но может быть длиннее или короче в зависимости от типа используемых контейнеров 9 для образцов и пробирок 11 для реактивов.

20 Предпочтительно длина шупа 7 достаточна для достижения дна контейнеров 9 и пробирок 11 без соприкосновения конца оси Z с верхней частью контейнера. К этой минимальной длине шупа может быть добавлен один лишний дюйм, чтобы было место для установки шупа 7 на конце оси Z манипулятора 8.

25 Еще в одном варианте выполнения шуп 7 имеет прямоугольное отверстие, выполненное машинной обработкой в его боковой поверхности, начинающееся на расстоянии примерно 1 дюйм от конца шупа 7, которым он установлен на оси Z манипулятора 8, и проходящее примерно на 0,5 дюйма от этой точки. Глубина этого  
30 отверстия может быть равна примерно половине внешнего диаметра шупа 7. Канал 4 может проходить через это отверстие и выходить из конца шупа 7. Внешний диаметр канала 4 может быть таким, что он плотно входит во внутренний диаметр шупа 7. Например внешний диаметр канала 4 может быть примерно 0,0625 дюйма, а  
35 внутренний диаметр шупа 0,063 дюйма, так что канал 4 может при необходимости с усилием входить в шуп 7. Канал 4 может выступать из конца шупа 7 приблизительно на 0,5 дюйма, чтобы избежать контакта между внешней стенкой шупа 7 и содержимым контейнеров 9, если указанные контейнеры являются относительно плоскими, например планшет на 96 лунок, планшет на 385 лунок или планшет на 1536 лунок.

40 На манипулятор 8 может быть передана команда перемещать шуп 7 между несколькими устройствами, включая контейнеры 9, промывочную станцию 10 и любую из пробирок 11, расположенных в штативе 12 для реактивов. В описанных здесь вариантах выполнения может быть использовано множество различных контейнеров 9. Не ограничивающие примеры контейнеров для образцов включают штативы для пробирок, содержащие различные количества пробирок для образцов, и  
45 луночные планшеты на 96, 384 или 1536 лунок.

В одном из вариантов выполнения станция 10 соединена со сливным резервуаром 13 через широкий сливной канал 14. Еще в одном варианте выполнения резервуар 13 физически расположен ниже станции 10 для обеспечения отекания любых  
50 жидкостей, вытесненных в станцию 10, в резервуар 13 самотеком. Сливной канал промывочной станции должен иметь достаточно большой внутренний диаметр для предотвращения воздушной пробки в канале при сливе любых отходов. Типичный внутренний диаметр канала 14 примерно составляет не менее 3/8 дюйма.



В одном из вариантов выполнения участки 5 и 6 системы имеют идентичную конфигурацию и независимо управляемы. В еще одном варианте выполнения каждый из участков 5 и 6 включает соответственно трубку 15 и 16 для содержания образцов, управляющие клапаны 17 и 18, каналы 19-22 и 23-26, управляющие клапаны 27 и 28 для управления потоком насоса и насосы 29 и 30. В одном из вариантов выполнения трубки 15 и 16 сообщаются с переключающим клапаном 3. В одном из вариантов выполнения трубки 15 и 16 выполнены из отрезка трубки, внутренний объем которой больше, чем максимальный объем образца, который может быть загружен и введен системой. Это обеспечивает достаточный объем петель 15 и 16 для вмещения любого образца, который может быть в них введен.

Другой конец каждой трубки 15 и 16 сообщается с клапанами 17 и 18 соответственно. Для предотвращения всасывания образца в клапаны 17 и 18 внутренний объем петель 15 и 16, как правило, в полтора раза больше чем максимальный объем образца. В одном из вариантов выполнения оба клапана 17 и 18 представляют собой избирательные клапаны, содержащие четыре канала, выполненные с возможностью присоединения петель 15 и 16 к одному из четырех жидкостных каналов. Для вариантов выполнения, не требующих столько жидкостных каналов, избирательные клапаны могут содержать только два канала. В других вариантах выполнения могут быть использованы избирательные клапаны более чем с четырьмя каналами для обеспечения дополнительной мощности промывки системы.

Клапаны 17 и 18, содержащие несколько каналов, обеспечивают множество преимуществ настоящего изобретения. На фиг.1 клапаны 17 и 18 выборочно соединяют трубки 15 и 16 с одним из четырех возможных каналов. Трубка 15 соединена с каналами 19, 20, 21 и 22, а трубка 16 соединена с каналами 23, 24, 25 и 26.

В одном из вариантов выполнения клапаны 17 и 18 содержат каналы для насосов. Насосные каналы 19 и 23 соединены с соответствующими выходными отверстиями управляющих клапанов 27 и 28 для управления потоком насоса. Клапаны 27 и 28 представляют собой обычные трехсторонние клапаны с общим отверстием, нормально открытым отверстием и нормально закрытым отверстием. Общие отверстия клапанов 27 и 28 соединены с насосами 29 и 30, которые выполнены с возможностью всасывания и выпуска жидкостей. В одном из вариантов выполнения насосы 29 и 30 представляют собой независимые шприцевые насосы. Однако могут быть использованы и другие типы насосов. Не ограничивающие примеры включают перистальтические насосы и диафрагменные насосы. В одном из вариантов выполнения входные отверстия клапанов 27 и 28 соединены с резервуаром 31 для системной жидкости. Может быть использована любая системная жидкость, пригодная для обеспечения функционирования исследовательского прибора или способствующая его функционированию. Не ограничивающие примеры включают воду, солевой раствор или фосфатно-солевой буферный раствор.

В одном из вариантов выполнения клапаны 17 и 18 включают каналы для содержания чистящей жидкости для промывки и очистки системы. Промывочные каналы 20 и 24 сообщаются друг с другом и с промывочным насосом 32 через тройниковое соединение 33. Насос 32 сообщается с общим отверстием трехстороннего клапана 34 для выбора промывочной жидкости, который содержит общее отверстие, нормально открытое отверстие и нормально закрытое отверстие. Нормально открытое отверстие клапана 34 соединено с резервуаром 31 через канал 35, а нормально закрытое отверстие клапана 34 соединено с резервуаром 37 для чистящей жидкости через канал 36. Насос 32 в этом варианте выполнения представляет собой

диафрагменный насос, выполненный с возможностью быстрой перекачки чистящих жидкостей в клапаны 17 и 18. Другие не ограничивающие примеры подходящих насосов, которые могут быть использованы для перекачки жидкостей через систему, включают перистальтический насос, шприцевой насос и резервуар под давлением. В  
5 одном из вариантов выполнения клапаны 17 и 18 содержат сливные каналы. Сливные каналы 21 и 25 сообщаются друг с другом и с резервуаром 13 через тройниковое соединение 38.

В одном из вариантов выполнения клапаны 17 и 18 содержат каналы для  
10 управления давлением в каналах. Находящиеся под давлением каналы 22 и 26 сообщаются друг с другом и с резервуаром 39 для системной жидкости, находящейся под давлением, через тройниковое соединение 40. Давление в резервуаре 39 создают с помощью точно управляемого источника 41 сжатого воздуха. Управляемые  
15 источники сжатого воздуха, пригодные для настоящего изобретения, включают регулируемый резервуар со сжатым воздухом или регулируемый воздушный компрессор. Может быть также использован источник прибора 1, если такой источник имеется. Однако каналы 22 и 26 предпочтительны в том случае, когда необходимо  
20 выполнить очень точные измерения, а ввод образцов посредством насосов 29 и 30 увеличивает отношение сигнал/шум.

Одно из преимуществ, обеспечиваемое клапанами 17 и 18, состоит в возможности быстрой промывки каналов 15 и 16 чистящей жидкостью 37. Вязкое соединение представляет собой любое соединение, которое остается в каналах системы и может  
25 загрязнять последующие образцы. Часто при применении исследовательских приборов, например проточных цитометров, используют вязкие соединения, например сфингозин-1-фосфат, эндотелин-1 и родамин. Поэтому необходимо очищать каналы системы между исследованиями образцов с помощью очищающего раствора для  
30 устранения возможности переноса вещества, которое может оставаться от предыдущих образцов. Типичные системные жидкости, например солевой раствор, по сравнению с чистящими жидкостями, имеют тенденцию оставлять после себя в каналах системы вязкие соединения. Это вызывает загрязнение сотен образцов, анализируемых после этого.

Другая особенность клапанов 17 и 18 состоит в том, что они обеспечивают  
35 возможность смыва из прибора 1 обратным потоком остатков образца в канале 2 назад через устройство в слив. Поскольку образец поступает через канал 2 и каналы 15 и 16, он удлиняется, потому что образец в центре трубки движется быстрее, чем у поверхности. Это часто приводит к тому, что образец полностью никогда не  
40 поступает в исследовательский прибор.

Для этого канал 2 может быть соединен с одним из каналов 15 и 16, а клапаны 17 и 18 с каналами 21 и 25. Если в качестве исследовательского прибора используют проточный цитометр, он может создавать давление во входном канале 2 и  
45 обеспечивать соединение со сливным каналом, давление в котором равно атмосферному. Это часто вызывает быстрый поток чистой жидкости, протекающий от прибора 1 через соединительный канал 2. В результате исследование образцов может проходить с высокой скоростью, т.к. нет необходимости долго ждать, пока образец очистит трубку.

Еще одна особенность клапанов 17 и 18 состоит в том, что они обеспечивают  
50 возможность загрузки больших объемов образца с использованием шприцов 29 и 30. Большие объемы образца затем могут быть введены с высокой точностью с использованием системной жидкости 39 под давлением. Это особенно важно при

увеличении размера шприца. При увеличении размера шприца также растет минимальный расход, который шприцевой насос может поддерживать без флуктуации. При увеличении расхода падает точность исследовательского прибора, в частности проточного цитометра, при измерении образцов. Настоящее изобретение позволяет 5 специалисту загружать большой объем образца, например 1 мл, 2 мл или более, а затем вводить его очень медленно, обеспечивая такую же точность, как при ручном введении посредством трубки, но с дополнительным преимуществом полной автоматизации.

10 Еще в одном варианте выполнения сосуд 39 для системной жидкости, находящейся под давлением, может быть заменен шприцевым насосом с высоким разрешением. Шприцевые насосы с высоким разрешением обеспечивают подачу больших объемов жидкости с очень малым расходом. Вставить шприцевой насос с высоким разрешением можно путем замены сосуда 39.

15 Настоящее изобретение обеспечивает возможность подачи по меньшей мере одного реактива в контейнеры для образцов перед их вводом в систему посредством отдельного патрубка автоматического пробоотборника, содержащего собственный шприц для всасывания или выпуска. Такая особенность предотвращает перенос 20 вещества из контейнеров для образцов обратно к реактиву, если патрубков автоматического пробоотборника, несущий реактив, выпускает этот реактив в лунки, расположенные выше поверхности жидкости образца. В одном из вариантов выполнения автоматический пробоотборник содержит несколько патрубков, например два, три или четыре патрубка. Еще в одном варианте выполнения 25 автоматический пробоотборник содержит два патрубка. Если в качестве реактива используют клетки, а один и тот же одиночный патрубок автоматического пробоотборника используют для подачи клеток к образцу, смешивания, ввода, а затем возврата к клеткам, возможен перенос несмытых частиц образца обратно к клеткам. В 30 одном из примеров, в случае, когда к образцу перед вводом в прибор может быть добавлено несколько реактивов, на планшетной лунке имеются соединения агонистов, и в эту лунку добавляют клетки перед их вводом в исследовательский прибор. Агонисты и клетки могут быть заменены другими комбинациями реактивов и образцов, в соответствии с описанием. Еще один пример включает размещение 35 аллостерического модулятора или других соединений веществ-антагонистов в планшетной лунке, добавление клеток из пробирки для реактивов и, наконец, добавление другого соединения агониста в лунку. Затем смесь может быть введена в проточный цитометр. К каждому образцу может быть добавлены реактивы, 40 различные по типу и количеству. В одном из вариантов выполнения подачу первого и второго реактивов, а при необходимости и дополнительных реактивов, выполняют с помощью отдельных патрубков автоматического пробоотборника.

В некоторых вариантах выполнения каналы, включенные в систему, выполнены из полимерных трубок с внутренним диаметром примерно 0,02 дюйма. Еще в одном 45 варианте выполнения для уменьшения проблем, связанных с газовой проницаемостью, может быть использован материал перфторалкоксил. Каналы, соединенные с резервуаром 31, обычно выполнены из трубки, имеющей больший внутренний диаметр, например, примерно 1/16 дюйма или примерно 0,094 дюйма. Еще 50 в одном варианте выполнения для уменьшения необходимой длины трубки трубки 15 и 16 выполнены из трубки с большим внутренним диаметром, а клапан 3 и клапаны 17 и 18 расположены близко друг к другу.

В одном из вариантов выполнения управляющий блок 42 электрически соединен с

клапаном 3, манипулятором 8, насосом 32, клапаном 34, клапанами 17 и 18, клапанами 27 и 28 и насосами 29 и 30. Блок 42 может быть реализован в форме компьютера, выполненного с возможностью независимого управления всеми связанными устройствами. Блок 42 также может устанавливать давление 41 подачи воздуха посредством регулятора. Давлением подачи воздуха также можно управлять с помощью ручного регулятора давления. В одном из вариантов выполнения давление 41 устанавливают немного выше противодействия, создаваемого прибором 1. Например, давление подачи воздуха может быть установлено выше противодействия примерно на 0,5-2,0 фунта на квадратный дюйм.

Работа вышеупомянутого устройства, имеющего вышеописанную конфигурацию, ниже описана на примере нескольких неограничивающих вариантов выполнения. Управление работой устройства предпочтительно осуществляют командами от блока 42.

Первоначально выполняют операцию заполнения системной жидкостью всех каналов системы, за исключением каналов 21 и 25. На манипулятор 8 передают команду переместить щуп 7 в станцию 10. Клапан 27 переключают для обеспечения возможности подачи системной жидкости из резервуара 31 в насос 29. После этого командой из блока 42 заполняют насос 29 системной жидкостью. Клапан 27 затем переключают для обеспечения возможности подачи системной жидкости из насоса 29 в канал 19. Клапан 3 переключают в положение, в котором канал 4 сообщается с трубкой 15.

Затем клапан 17 переключают в положение, в котором трубка 15 сообщается с каналом 19. На насос 29 подают команду полностью вытолкнуть системную жидкость в канал 19 и в трубку 15 с эффективным продуванием воздухом и заполнением их обеих системной жидкостью. Клапан 17 затем переключают в положение, в котором трубка 15 сообщается с каналом 20, который соединен с насосом 32. Клапан 34 переключают в положение, в котором насос 32 сообщается с резервуаром 37 через канал 36. Затем включают насос 32 для заполнения канала 36 чистящей жидкостью. Может быть выбрана любая чистящая жидкость, способная удалять осадок образца и обеспечивать незагрязненную поверхность указанных каналов. Некоторые не ограничивающие примеры чистящих жидкостей включают растворители, например этанол, диметилсульфоксид или детергент. Клапан 34 затем переключают в положение, в котором насос 32 сообщается с резервуаром 31 через канал 35. Системная жидкость заполняет насос 32, канал 20, клапан 17, трубку 15, клапан 3, канал 4 и щуп 7.

Затем насос 32 выключают с задержкой на время, достаточное для заполнения вышеупомянутых компонентов системной жидкостью. Если резервуар 39 соединен с клапаном 17, то клапан 17 переключают для обеспечения возможности подачи системной жидкости под давлением из резервуара 39 в трубку 15 через канал 22. По истечении времени задержки для заполнения канала 22 системной жидкостью клапан 17 переключают для подачи жидкости из трубки 15 в канал 21.

Для заполнения системной жидкостью второго участка системы клапан 3 переключают в положение для обеспечения возможности подачи жидкости из канала 4 в трубку 16. Затем последовательность действий, описанных выше для первого участка системы, повторяют для эквивалентных частей второго участка системы. В результате система оказывается в состоянии, в котором щуп 7 размещен в станции 10, а все каналы системы, кроме каналов 21 и 25, заполнены системной жидкостью. Еще в одном варианте выполнения процесс заполнения каналов системными жидкостями

также может быть осуществлен с использованием дополнительных участков.

На фиг.2А и 2В показан еще один вариант выполнения настоящего изобретения, не ограничивающий объем настоящего изобретения. На фиг.2А и 2В показана последовательность этапов для исследования по меньшей мере одного образца из контейнеров 9. На этапе 43, который является начальной точкой схемы, представленной на фиг.2А, выполняют промывочный цикл 68 в участке 5, проиллюстрированный далее на фиг.3. Цикл 68 обеспечивает промывку участка 5 и его заполнение системной жидкостью. В некоторых вариантах выполнения может быть целесообразно добавить реактивы в контейнеры 9 перед анализом образца. Не ограничивающие примеры реактивов включают агонисты, антагонисты, модуляторы, красители, пигменты, клетки и гранулы. Если пользователь решает добавить реактив к образцу на этапе 44, то цикл 94 добавления реактива в участке 5 выполняют на этапе 45. На этапе 46 первый образец загружают в трубку 15 выполнением цикла 110 смешивания и загрузки следующего образца в участок 5, далее проиллюстрированного на фиг.5. На этапе 47 клапан 3 переключают в положение, в котором трубка 15 сообщается с каналом 2. Затем выполняют два параллельных и независимых процесса. Первый процесс содержит этап 48, а второй процесс содержит этапы 49-53.

В ходе первого процесса на этапе 48 вводят образец в прибор 1 и промывают канал 2 путем выполнения цикла 128 ввода образца и промывки соединительного канала в участке 5, далее проиллюстрированного на фиг.6А. В ходе второго процесса сначала определяют, остались ли еще образцы для обработки на этапе 49. Если были обработаны все образцы, то второй процесс завершают переходом к этапу 54. В противном случае на этапе 50 промывают участок 6 выполнением промывочного цикла 81, далее проиллюстрированного на фиг.3. Если на этапе 51 пользователь выбрал добавление реактива к образцу, то на этапе 52 выполняют цикл 102 добавления реактива в участке 6, далее проиллюстрированного на фиг.4. На этапе 53 в трубку 16 загружают следующий образец выполнением цикла 119 смешивания и загрузки следующего образца в участке 6, далее проиллюстрированного на фиг.5. После завершения на этапе 54 обоих процессов на этапе 55 выполняют проверку, проиллюстрированную на фиг.2В, для определения все ли образцы обработаны. Если образцов больше не осталось, то на этапе 65 продолжают выполнение.

Если имеются еще образцы для обработки, то на этапе 56 клапан 3 переключают для обеспечения соединения и сообщения трубки 16 и канала 2. Затем выполняют два параллельных и независимых процесса. Первый процесс содержит этап 57, а второй процесс содержит этапы 58-62.

В ходе первого процесса на этапе 57 вводят образец в прибор 1 и промывают канал 2 выполнением цикла 137 ввода образца и промывки соединительного канала в участке 6, далее проиллюстрированного на фиг.6В. В ходе второго процесса сначала на этапе 58 определяют, остались ли еще образцы для обработки. Если все образцы обработаны, то второй процесс заканчивают переходом к этапу 63. В противном случае на этапе 59 промывают участок 5 выполнением промывочного цикла 68. Если на этапе 60 пользователь выбирает добавление реактива к образцу, то на этапе 61 выполняют цикл 94 добавления реактива в участке 5. На этапе 62 в трубку 15 загружают следующий образец выполнением цикла 110 смешивания и загрузки следующего образца в участке 5, далее проиллюстрированного на фиг.5. После завершения на этапе 63 обоих процессов на этапе 64 выполняют проверку для определения того, все ли образцы обработаны. Если больше образцов не осталось, то

на этапе 65 продолжают выполнение, в противном случае выполнение продолжают на этапе 47, описанном выше.

На этапе 65 участок 5 промывают выполнением промывочного цикла 68. Затем на этапе 66 промывают участок 6 выполнением промывочного цикла 81. На этапе 67  
5 обработку образца завершают с приведением системы в состояние готовности для начала обработки другого набора образцов после замены контейнеров 9.

На фиг.3 показан еще один вариант выполнения настоящего изобретения, не ограничивающий его объема. На фиг.3 показана последовательность этапов, при  
10 которой оба участка описанной здесь системы промывают. Начальный промывочный цикл 68 начинают на этапе 69 перемещением щупа 7 к станции 10. На этапе 70 переключают клапан 17 для соединения канала 20 с трубкой 15. В некоторых вариантах выполнения образцы, которые вводят в прибор 1, могут быть гидрофобными и склонными к прилипанию к стенкам канала. Часто необходимо  
15 промыть каналы чистящей жидкостью для уменьшения вероятности перекрестного загрязнения следующего образца от предыдущего. Может быть выбрана любая чистящая жидкость, способная удалять осадок образца и обеспечивать незагрязненную поверхность каналов. Некоторые неограничивающие примеры чистящих жидкостей включают растворители, например этанол, диметилсульфоксид  
20 или детергент.

На этапе 71 переключают клапан 34 для соединения канала 36 с насосом 32. Затем на этапе 72 включают насос 32 для закачки чистящей жидкости в управляющие клапаны. На этапе 73 вводят заданную пользователем задержку X1 секунд для  
25 обеспечения закачки чистящей жидкости через клапан 17, трубку 15, клапан 3, канал 4 и щуп 7 в станцию 10. Фактическое необходимое время может изменяться в зависимости от используемой системы и длины каналов. Специалист, руководствуясь приведенным здесь описанием, может определить, сколько времени необходимо для прокачки чистящих жидкостей через всю систему.  
30

При все еще работающем насосе 32 на этапе 74 клапан 34 переключают для соединения канала 35 с насосом 32. В результате возникает поток системной жидкости из резервуара 31 через насос 32. На этапе 75 вводят заданную пользователем задержку Y1 секунд для обеспечения закачки системной жидкости через клапан 17,  
35 трубку 15, клапан 3, канал 4 и щуп 7 в станцию 10 и таким образом смыва всей оставшейся чистящей жидкости. Фактическое необходимое время может изменяться в зависимости от используемой системы и длины каналов. Специалист, руководствуясь приведенным здесь раскрытием, может определить, сколько времени необходимо для смыва чистящих жидкостей.  
40

На этапе 76 выключают насос 32, а на этапе 77 переключают клапан 17 для соединения канала 19 с трубкой 15. На этапе 78 переключают клапан 27 для соединения канала 19 с насосом 29. Затем на этапе 79 выводят всю жидкость из насоса 29. На этапе 80 завершают промывочный цикл 68.

Промывочный цикл 81 промывки участка 6 системы идентичен промывочному циклу 68 промывки участка 5, но все элементы участка 5 заменены соответствующими элементами участка 6. Цикл 81 проиллюстрирован этапами 82-93. Начальный цикл 81  
45 начинают на этапе 82 перемещением щупа 7 к станции 10. На этапе 83 переключают клапан 18 для соединения канала 24 с трубкой 16. Как указано выше в отношении цикла 68, некоторые варианты выполнения включают ввод в прибор 1 образцов, которые являются гидрофобными и склонными к прилипанию к стенкам канала. В цикле 81 могут быть использованы такие же чистящие жидкости, как и в цикле 68.  
50

На этапе 84 переключают клапан 34 для соединения канала 36 с насосом 32. Затем на этапе 85 включают насос 32 для закачки чистящей жидкости в управляющие клапаны. На этапе 86 вводят заданную пользователем задержку X2 секунд для обеспечения закачки чистящей жидкости через клапан 18, трубку 16, клапан 3, канал 4 и щуп 7 в станцию 10. Количество секунд X2, используемое на этапе 86, может быть тем же, как и на этапе 73 цикла 68 в участке 5, или другим. Специалист, руководствуясь приведенным здесь описанием, может определить, сколько времени необходимо для прокачки чистящих жидкостей через систему.

При все еще работающем насосе 32 на этапе 87 переключают клапан 34 для соединения канала 35 с насосом 32. В результате возникает поток системной жидкости из резервуара 31 через насос 32. На этапе 88 вводят заданную пользователем задержку Y2 секунд для обеспечения закачки чистящей жидкости через клапан 18, трубку 16, клапан 3, канал 4 и щуп 7 в станцию 10 и, таким образом, удаления всей оставшейся чистящей жидкости. Фактическое необходимое время может изменяться в зависимости от используемой системы и длины каналов. Количество секунд Y2, используемое на этапе 88, может быть тем же, что на этапе 75 цикла 68 в участке 5, или другим. Специалист, руководствуясь приведенным здесь описанием, может определить, сколько времени необходимо для смыва чистящих жидкостей.

На этапе 89 выключают промывочный насос 32, а на этапе 90 переключают клапан 18 для соединения канала 23 с трубкой 16. На этапе 91 переключают клапан 28 для соединения канала 23 с насосом 30. Затем на этапе 92 выводят из насоса 30 всю жидкость. На этапе 93 завершают цикл 81.

На фиг.4 показан еще один вариант выполнения настоящего изобретения, не ограничивающий его объема. На фиг.4 показана последовательность этапов для добавления реактива в обоих участках системы. Цикл 94 добавления реактива начинают на этапе 95, на котором переключают клапан 17 для соединения трубки 15 с каналом 19. Затем на этапе 96 переключают клапан 27 для соединения канала 19 с насосом 29. Затем на этапе 97 перемещают щуп 7 в выбранную пользователем пробирку 11. На этапе 98 всасывают объем реактива в щуп 7 и канал 4 путем подачи команды на всасывание на насос 29. Объем реактива, всасываемый в щуп 7 и канал 4, выбирает пользователь системы, и он может быть любым, необходимым для проведения соответствующего анализа. Затем на этапе 99 перемещают щуп 7 из пробирки для реактивов в контейнер для образцов, содержащий следующий образец для загрузки. Затем на этапе 100 реактив выпускают в образец из канала 4 путем подачи команды на выпуск на насос 29. На этапе 101 заканчивают цикл 94 добавления реактива.

Цикл 102 добавления реактива в участке 6 системы идентичен циклу 94 в участке 5, но все элементы участка 5 заменены соответствующими элементами участка 6. Цикл 102 проиллюстрирован этапами 103-109. Цикл 102 начинают на этапе 103, на котором переключают клапан 18 для соединения трубки 16 с каналом 23. Затем на этапе 104 переключают клапан 28 для соединения канала 23 с насосом 30. Затем на этапе 105 перемещают щуп 7 в выбранную пользователем пробирку 11. На этапе 106 всасывают объем реактива в щуп 7 и канал 4 путем подачи команды на всасывание на насос 30. Объем реактива, всасываемый в щуп 7 и канал 4, выбирает пользователь системы, и этот объем может быть любым, необходимым для проведения соответствующих анализов.

Затем на этапе 107 перемещают щуп 7 из пробирки для реактивов в контейнер для образцов, содержащий следующий образец для загрузки. Затем на этапе 108 реактив

выпускают в образец из канала 4 посредством подачи на насос 30 команды на выпускание. На этапе 109 завершают цикл 102 добавления реактива.

5 На фиг.5 показан еще один вариант выполнения настоящего изобретения, не ограничивающий его объем. На фиг.5 показана последовательность этапов для смешивания и загрузки следующего образца в обоих участках системы. Для некоторых типов образцов, например живых клеток или гранул, которые могут оседать у дна  
10 контейнеров 9, может быть необходимо перемешать образец несколько раз перед его всасыванием в трубку 70 для содержания образца. Цикл 110 смешивания и загрузки следующего образца начинают на этапе 111, на котором переключают клапан 17 для соединения трубки 15 с каналом 19. На этапе 112 переключают клапан 27 для соединения канала 19 с насосом 29. Затем на этапе 113 перемещают щуп 7 в  
15 контейнер 9, содержащий следующий образец для загрузки. На этапе 114 всасывают заданный пользователем объем смеси образца в щуп 7 и канал 4 посредством подачи команды на всасывание на насос 29. Затем на этапе 115 выпускают образец обратно в контейнер 9 посредством подачи команды на выпускание на насос 29.

Пользователь системы может задать любое число циклов смешивания, необходимое для выполнения нужного анализа. Если на этапе 116 задаваемое пользователем число  
20 циклов смешивания не установлено, выполнение повторяют с этапа 114. В противном случае на этапе 117 насос 29 всасывает в трубку 15 заданный пользователем объем образца и мертвый объем входного канала. Затем цикл 110 завершают на этапе 118.

Цикл 119 смешивания и загрузки следующего образца для участка 6 системы идентичен циклу 110 для участка 5, но все элементы участка 5 заменены  
25 соответствующими элементами участка 6. Цикл 119 проиллюстрирован этапами 120-127. Цикл 119 начинают на этапе 120, на котором переключают клапан 18 для соединения трубки 16 с каналом 23. На этапе 121 переключают клапан 28 для соединения канала 23 с насосом 30. Затем на этапе 122 перемещают щуп 7 в  
30 контейнер 9, содержащий следующий образец для загрузки. На этапе 123 всасывают заданный пользователем объем смеси образца в щуп 7 и канал 4 посредством подачи команды на всасывание на насос 30. Затем на этапе 124 выпускают образец обратно в контейнер 9 посредством подачи команды на выпускание на насос 30.

Пользователь системы может задать любое число циклов смешивания, необходимое  
35 для выполнения нужного анализа. Если задаваемое пользователем число циклов смешивания на этапе 125 не установлено, то выполнение повторяют с этапа 123. В противном случае насос 30 всасывает заданный пользователем объем образца и мертвый объем входного канала в трубку 16 на этапе 126. Затем цикл 119 завершают  
40 на этапе 127.

На фиг.6А и 6В показан еще один вариант выполнения настоящего изобретения, не ограничивающий его объем. На фиг.6А показана последовательность этапов для  
45 ввода образца и промывки канала 2 в обоих участках системы. Цикл ввода образца и промывки соединительного канала начинают на этапе 128. После ввода образца в прибор 1 может потребоваться значительное время для прохождения образцом канала 2, особенно если прибор 1 представляет собой проточный цитометр, в котором скорости могут быть невысокими и составлять примерно 1 мкл/сек. Для уменьшения  
50 времени ввода образца на этапе 129 заданный пользователем ускоряющий объем, соответствующий внутреннему объему канала 2, с большой скоростью выводят из трубки 15 в прибор 1. Например, скорость, с которой образец вводят в исследовательский прибор, может достигать примерно 10 мкл/сек или более. Еще в одном варианте выполнения скорость, с которой образец вводят в исследовательский



прибор, может достигать примерно 50 мкл/сек или более. Еще в одном варианте выполнения скорость, с которой образец вводят в исследовательский прибор, может достигать примерно 100 мкл/сек или более. Это обеспечивает эффективную подачу фронта массы образца в прибор 1 за короткий период времени.

5 Ввод может быть осуществлен под давлением или без давления. Если пользователь на этапе 130 не выбрал подачу образца под давлением, то на этапе 131 образец вводят в прибор 1 путем выпуска заданного пользователем объема образца посредством насоса 29 с обычной скоростью. В противном случае выполняют этапы 132 и 133. На  
10 этапе 132 переключают клапан 17 для соединения трубки 15 с каналом 22, находящимся под давлением. На этапе 133 пользователь может задать задержку, достаточную для ввода образца в исследовательский прибор. На этапе 134 переключают клапан 17 для соединения трубки 15 с каналом 21. На этапе 135 пользователь может задать задержку очистки для обеспечения обратного давления в  
15 направлении от прибора 1 к соединительному каналу 2 для обратной промывки, направленному в резервуар 13. На этапе 136 цикл 128 завершают.

На фиг.6В показан цикл 137 для участка 6 системы, который идентичен циклу 128 для участка 5, но все элементы участка 5 заменены соответствующими элементами  
20 участка 6. Цикл 137 проиллюстрирован этапами 138-145. На этапе 138 заданный пользователем ускоряющий объем, соответствующий внутреннему объему канала 2, выводят с большой скоростью из трубки 16 в прибор 1. Например, скорость, с которой образец вводят в исследовательский прибор, может достигать примерно 10 мкл/сек или более. Еще в одном варианте выполнения скорость, с которой образец  
25 вводят в исследовательский прибор, может достигать примерно 50 мкл/сек или более. Еще в одном варианте выполнения скорость, с которой образец вводят в исследовательский прибор, может достигать примерно 100 мкл/сек или более. Это обеспечивает эффективную подачу фронта массы образца в прибор 1 за короткий  
30 период времени.

Ввод может быть выполнен под давлением или без давления. Если пользователь на этапе 139 не выбрал подачу образца под давлением, то на этапе 140 образец вводят в прибор 1 путем выпуска заданного пользователем объема образца посредством насоса 30 с обычной скоростью. В противном случае выполняют этапы 141 и 142. На  
35 этапе 141 переключают клапан 18 для соединения трубки 16 с каналом 26, находящимся под давлением. На этапе 142 пользователь может задать задержку, достаточную для ввода образца в исследовательский прибор. На этапе 143 переключают клапан 18 для соединения трубки 16 с каналом 25. На этапе 144 пользователь может задать задержку очистки для обеспечения обратного давления в  
40 направлении от прибора 1 к соединительному каналу 2 для обратной промывки, направленному в резервуар 13. Цикл 137 завершают на этапе 145.

Предлагаемый высокоскоростной пробоотборник применим для подачи образцов в исследовательский прибор любого типа. Предпочтительно предлагаемое устройство  
45 используют для подачи образцов в проточный цитометр. Проточные цитометры являются хорошо известными аналитическими инструментами, которые способны анализировать несколько тысяч частиц в секунду и могут активно отделять и изолировать частицы с конкретными свойствами. Например, предложенное  
50 высокоскоростное устройство для подачи образцов может быть использовано в проточных цитометрах, описанных в патентах США №6713019, 5824269, 5367474, 5135502 и 4702598, которые полностью включены в настоящее описание.

Все патенты, включенные в настоящее описание, включены только в части

конкретных вариантов выполнения, материалов, способов изготовления и способов использования, описанных в них. Каждый из этих патентов не может быть признан включенным в настоящее описание в части явно или косвенно содержащегося в нем мнения или утверждения либо содержащейся в нем характеристики или определения, вступающего или вступающей в противоречие с мнением, утверждением, характеристикой или определением, явно выраженным или выраженной в настоящем описании.

Настоящее описание содержит примеры и предпочтительные варианты выполнения настоящего изобретения, однако после ознакомления с вышеизложенным специалистам будут очевидны и другие модификации настоящего изобретения. Поэтому подлежат защите приложенной формулой все такие модификации как находящиеся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, изобретение, подлежащее защите патентом на изобретение, ограничено нижеследующей формулой изобретения.

#### Формула изобретения

##### 1. Способ анализа образцов, включающий

(a) получение с помощью робота первого жидкого образца из первого из источников образцов;

(b) установление позиции первого переключающего клапана для обеспечения сообщения первого жидкого образца с прибором;

(c) подачу первого жидкого образца по первому каналу в прибор для анализа образцов;

(d) получение с помощью робота второго жидкого образца из второго из источников образцов;

(e) переключение первого переключающего клапана для обеспечения сообщения второго жидкого образца с прибором;

(f) подачу второго жидкого образца по второму каналу в прибор для анализа образцов, причем во втором канале расположен второй управляющий клапан;

(g) установление позиции первого управляющего клапана, расположенного в первом канале, для обеспечения сообщения между первым каналом и промывочным каналом с обеспечением очищения первого канала во время подачи образца к прибору по второму каналу;

(h) установление позиции второго управляющего клапана, расположенного во втором канале, для обеспечения сообщения между вторым каналом и промывочным каналом с обеспечением очищения второго канала во время подачи образца к прибору по первому каналу.

##### 2. Способ по п.1, дополнительно включающий:

(i) повторение этапов (a)-(h) для получения и подачи в прибор дополнительных образцов из указанных источников.

##### 3. Способ по п.1, в котором прибор представляет собой проточный цитометр.

4. Способ по п.1, в котором первый и второй жидкие образцы независимо выбирают из группы, содержащей химические соединения, антитела, гранулы, живые клетки и фиксированные клетки.

##### 5. Способ по п.1, дополнительно включающий:

- подачу первого реактива в первый жидкий образец перед подачей этого образца в прибор; и

- подачу второго реактива во второй жидкий образец перед подачей этого образца в

прибор.

6. Способ по п.5, в котором первый и второй реактивы независимо выбирают из группы, содержащей химические соединения, антитела, гранулы, живые клетки и фиксированные клетки.

7. Способ по п.5, в котором к образцу добавляют реактивы перед вводом этого образца в прибор.

8. Способ по п.1, в котором в первом и втором каналах с помощью клапана для выбора промывочной жидкости чередуют подачу чистящей жидкости с подачей системной жидкости.

9. Способ по п.1, в котором первый и второй управляющие клапаны соединены с находящимся под давлением каналом.

10. Способ по п.1, в котором первый и второй управляющие клапаны соединены со сливным каналом.

11. Способ по п.1, в котором первый управляющий клапан соединен по меньшей мере с двумя каналами.

12. Способ по п.1, в котором второй управляющий клапан соединен по меньшей мере с двумя каналами.

13. Устройство для подачи образцов в прибор для анализа, содержащее:

- первый канал для подачи образцов, содержащий первый участок для загрузки и ввода образцов, первую трубку для содержания образцов и первый управляющий клапан, расположенный в первом канале для подачи образцов;

- второй канал для подачи образцов, содержащий второй участок для загрузки и ввода образцов, вторую трубку для содержания образцов и второй управляющий клапан, расположенный во втором канале для подачи образцов;

- механизм для управления потоком жидкости, содержащий позиционный переключающий клапан для поочередного соединения указанных первого и второго каналов с прибором;

- по меньшей мере один канал для подачи чистящей жидкости в указанные первый и второй каналы;

- по меньшей мере один канал для ввода образца, сообщающийся с указанным первым каналом или указанным вторым каналом через позиционный переключающий клапан; и

- по меньшей мере один клапан для выбора промывочной жидкости, предназначенный для выбора чистящей жидкости или системной жидкости для подачи в указанные первый и второй каналы, так что чистящая жидкость и системная жидкость поочередно протекают по первому и второму каналам.

14. Устройство по п.13, в котором позиционный переключающий клапан содержит четырехсторонний двухпозиционный переключающий клапан.

15. Устройство по п.13, в котором через позиционный переключающий клапан первый канал для подачи образцов сообщается с прибором, а второй канал для подачи образцов сообщается с каналом для ввода образцов.

16. Устройство по п.13, в котором через позиционный переключающий клапан первый канал для подачи образцов сообщается с каналом для ввода образцов, а второй канал для подачи образцов сообщается с прибором.

17. Устройство по п.13, в котором участки для загрузки и ввода образцов первого и второго каналов для подачи образцов содержат участки для загрузки и ввода образцов, имеющие идентичную конфигурацию.

18. Устройство по п.13, в котором указанные первый и второй управляющие

клапаны содержат каждый четыре жидкостных канала, выполненных с возможностью соединения первой и второй труб для содержания образцов с одним из указанных четырех жидкостных каналов.

5 19. Устройство по п.18, дополнительно содержащее насос и клапан для управления насосом, содержащий выходное отверстие, причем один из четырех жидкостных каналов соединен с этим отверстием.

20. Устройство по п.18, в котором один из четырех жидкостных каналов соединен по меньшей мере с одним каналом для подачи чистящей жидкости.

10 21. Устройство по п.18, содержащее сливное устройство, причем один из четырех жидкостных каналов соединен со сливным устройством.

22. Устройство по п.18, содержащее управляемый источник сжатого воздуха, причем один из четырех жидкостных каналов соединен с этим источником.

15 23. Устройство по п.13, в котором по меньшей мере один канал для ввода образцов содержит манипулятор роботизированного пробоотборника.

24. Устройство по п.23, в котором манипулятор представляет собой роботизированный пробоотборник и содержит один патрубок или два патрубка.

20 25. Устройство по п.24, в котором манипулятор представляет собой роботизированный пробоотборник и содержит два патрубка, а второй патрубок содержит насос для перемещения реактива.

26. Устройство по п.25, в котором насос для перемещения реактива содержит шприцевой насос, перистальтический насос или диафрагменный насос.

25 27. Устройство по п.13, дополнительно содержащее прибор для анализа образцов, через соединительный канал сообщающийся с механизмом для управления потоком жидкости.

28. Устройство по п.27, в котором прибор содержит проточный цитометр.

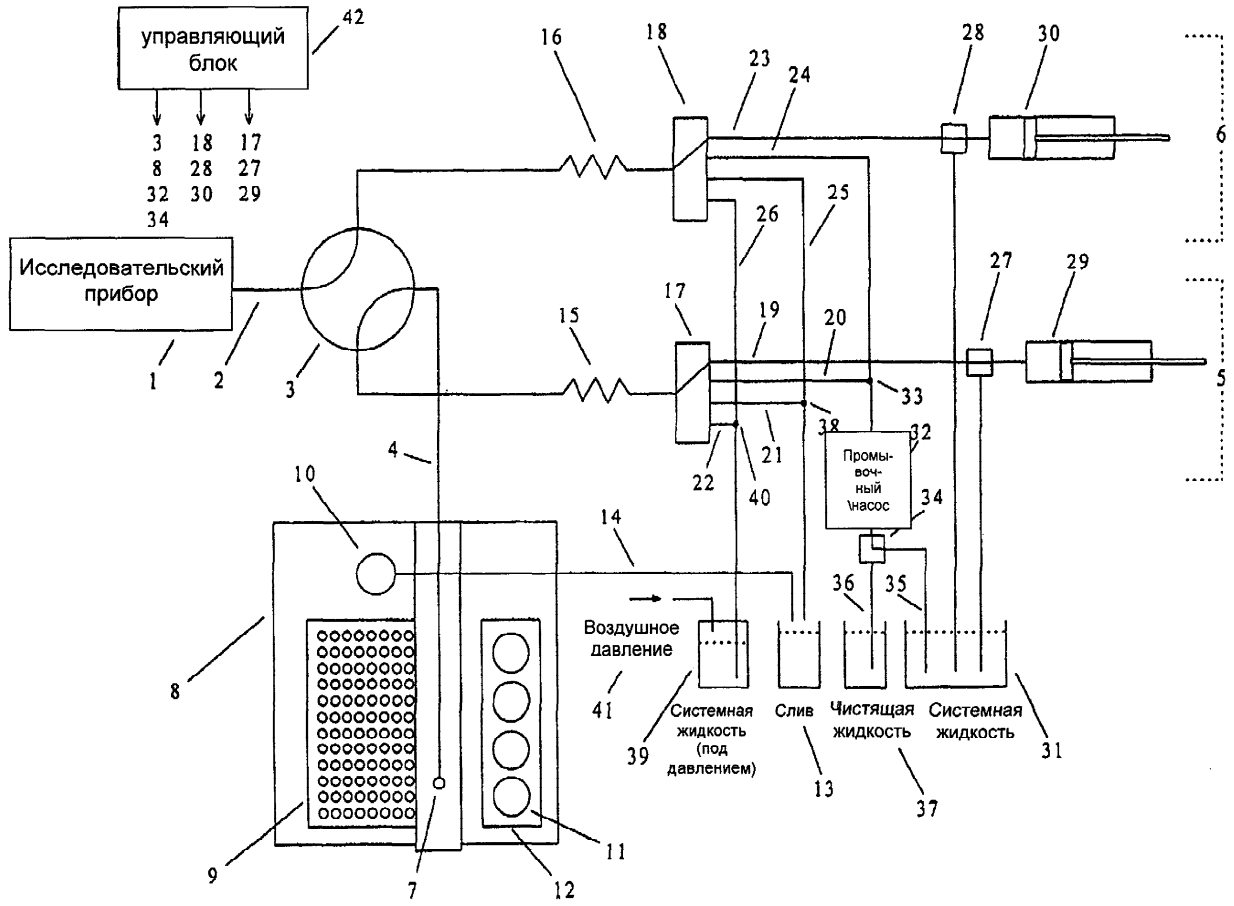
30

35

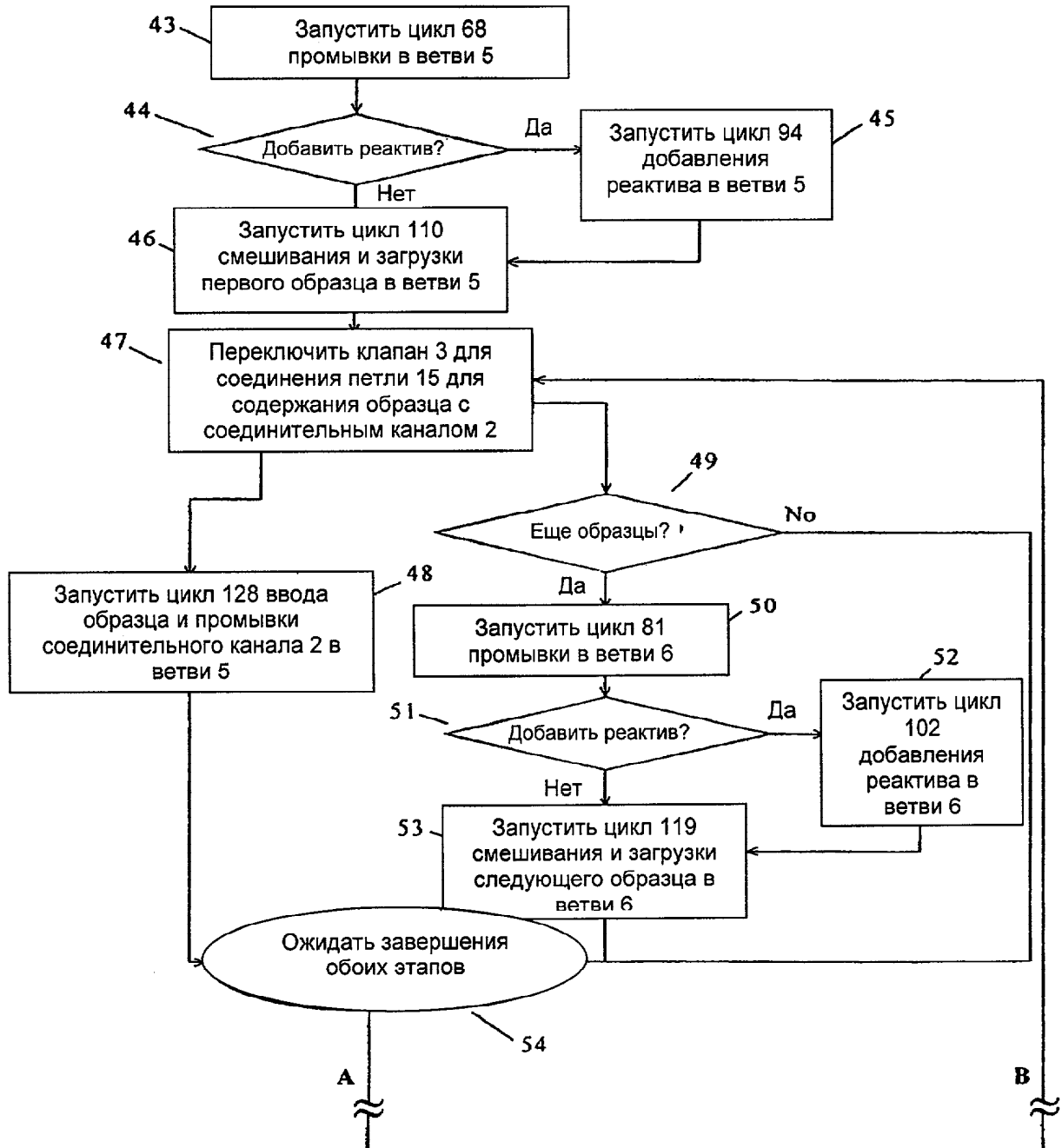
40

45

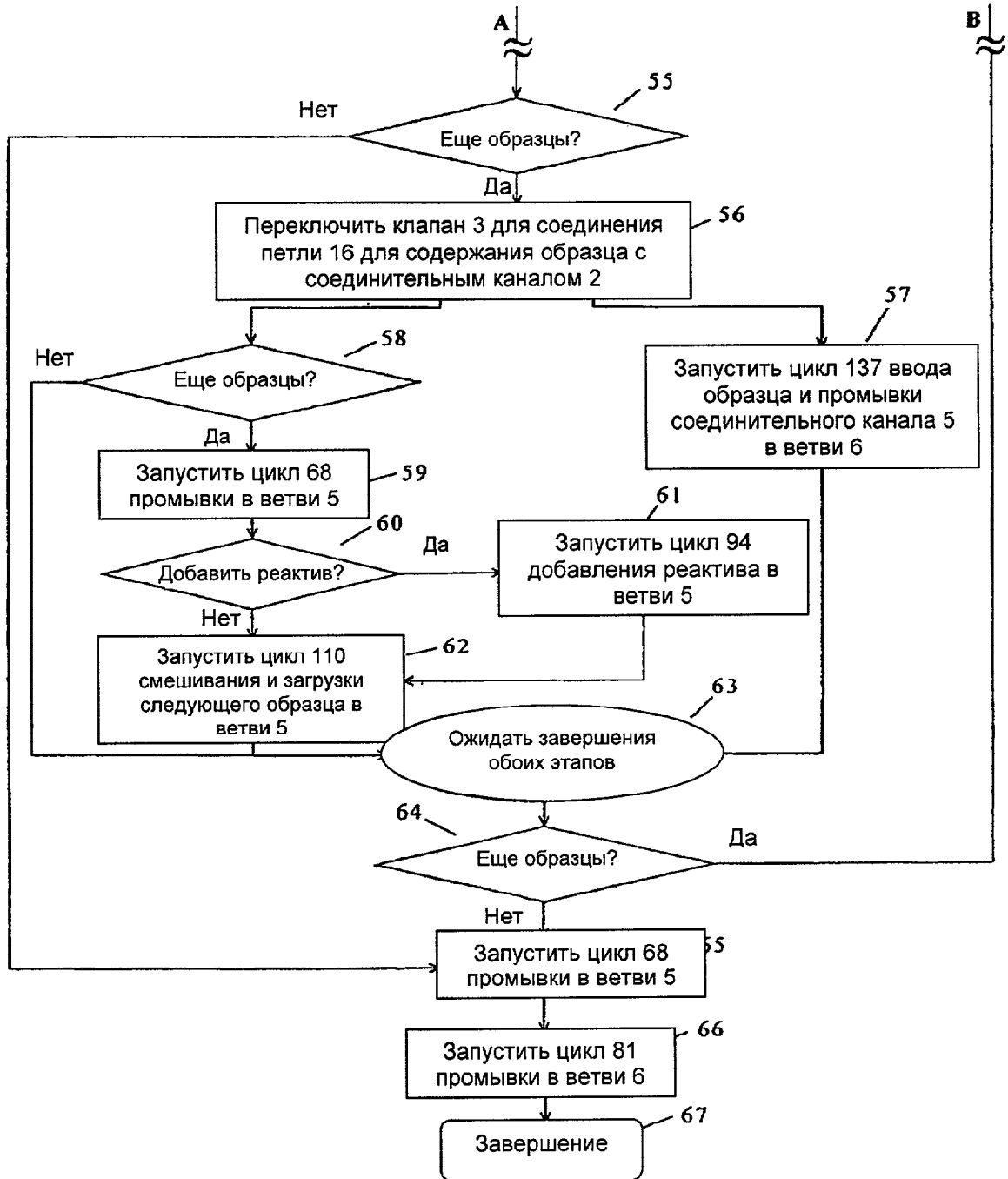
50



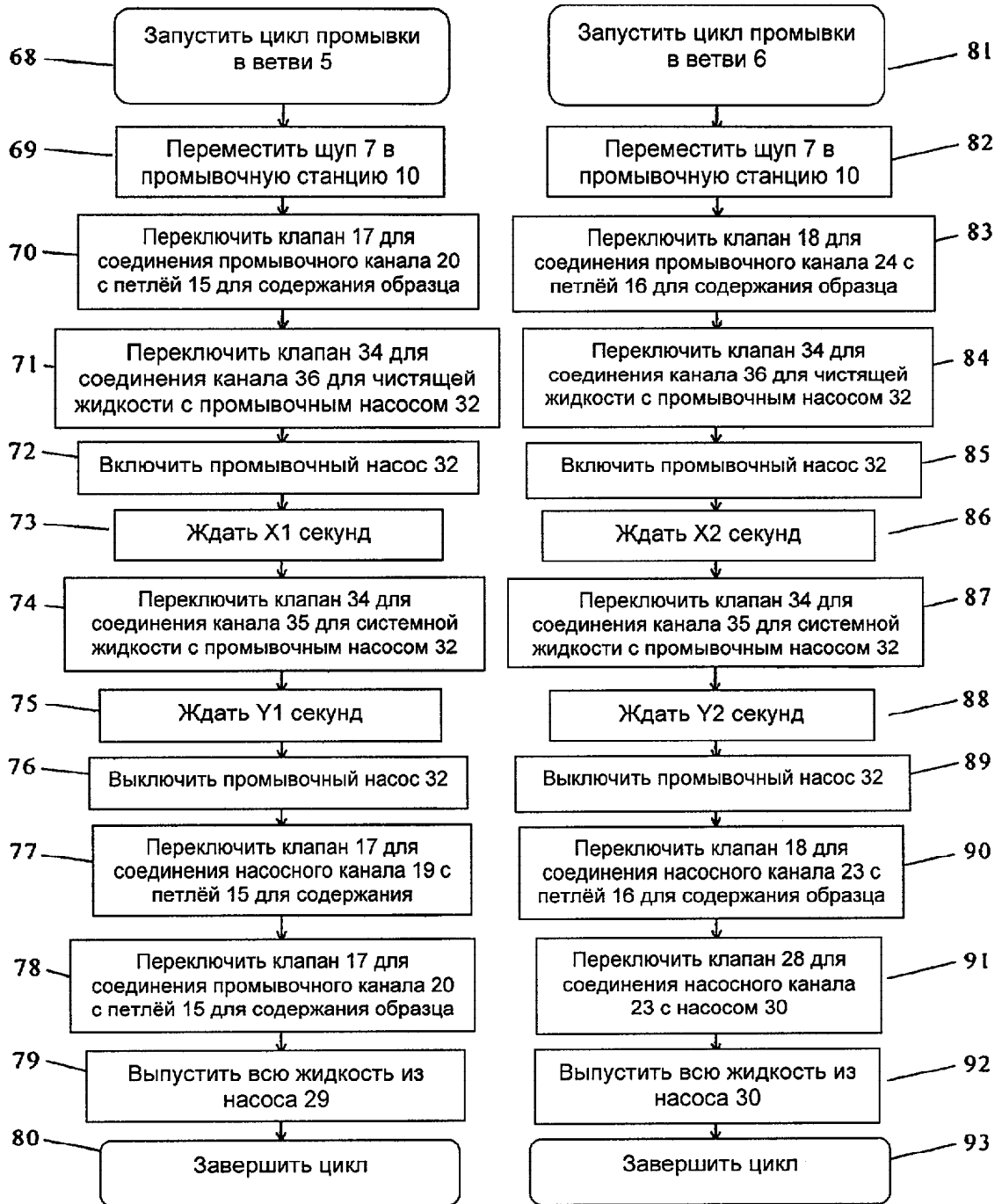
ФИГ. 1



ФИГ. 2А

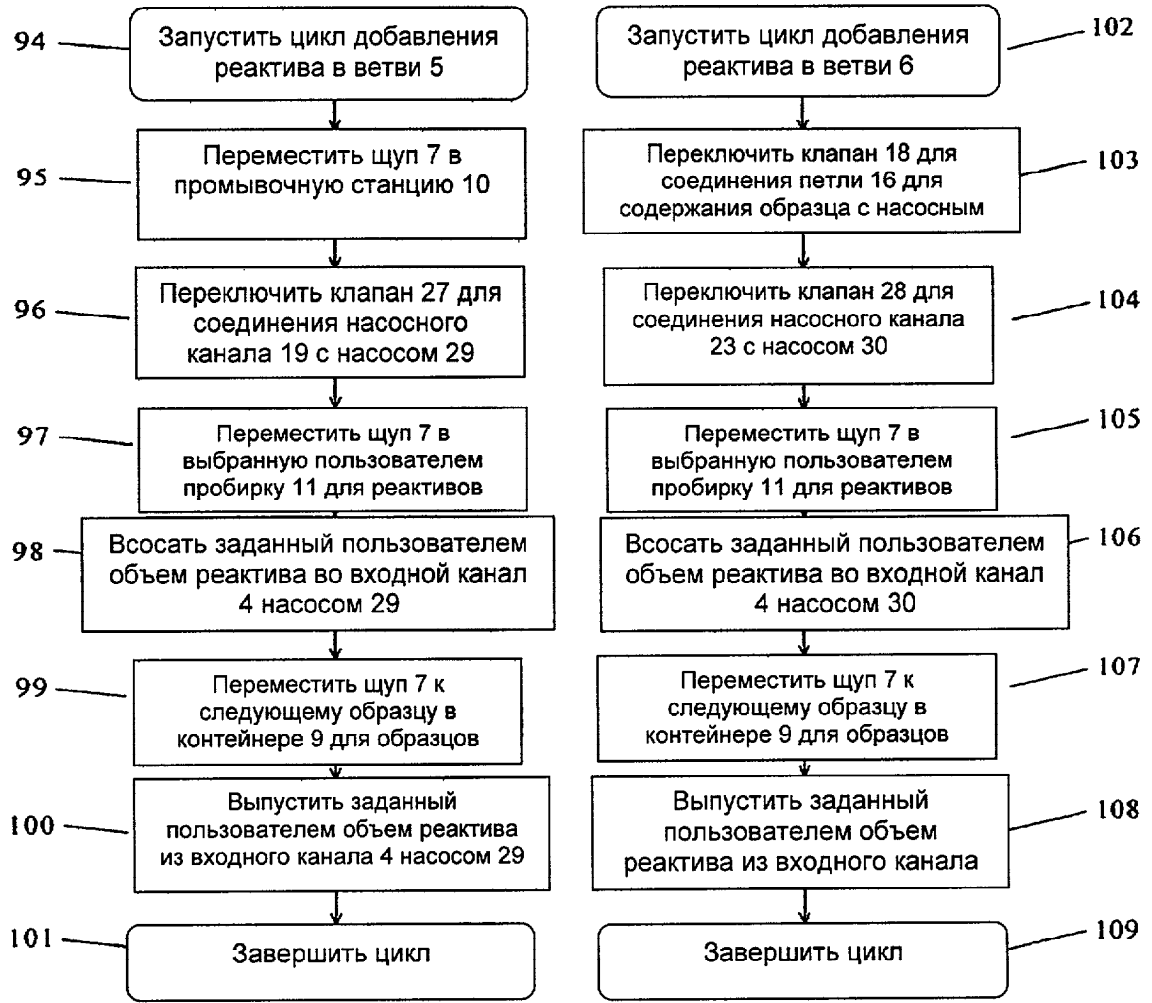


ФИГ. 2В

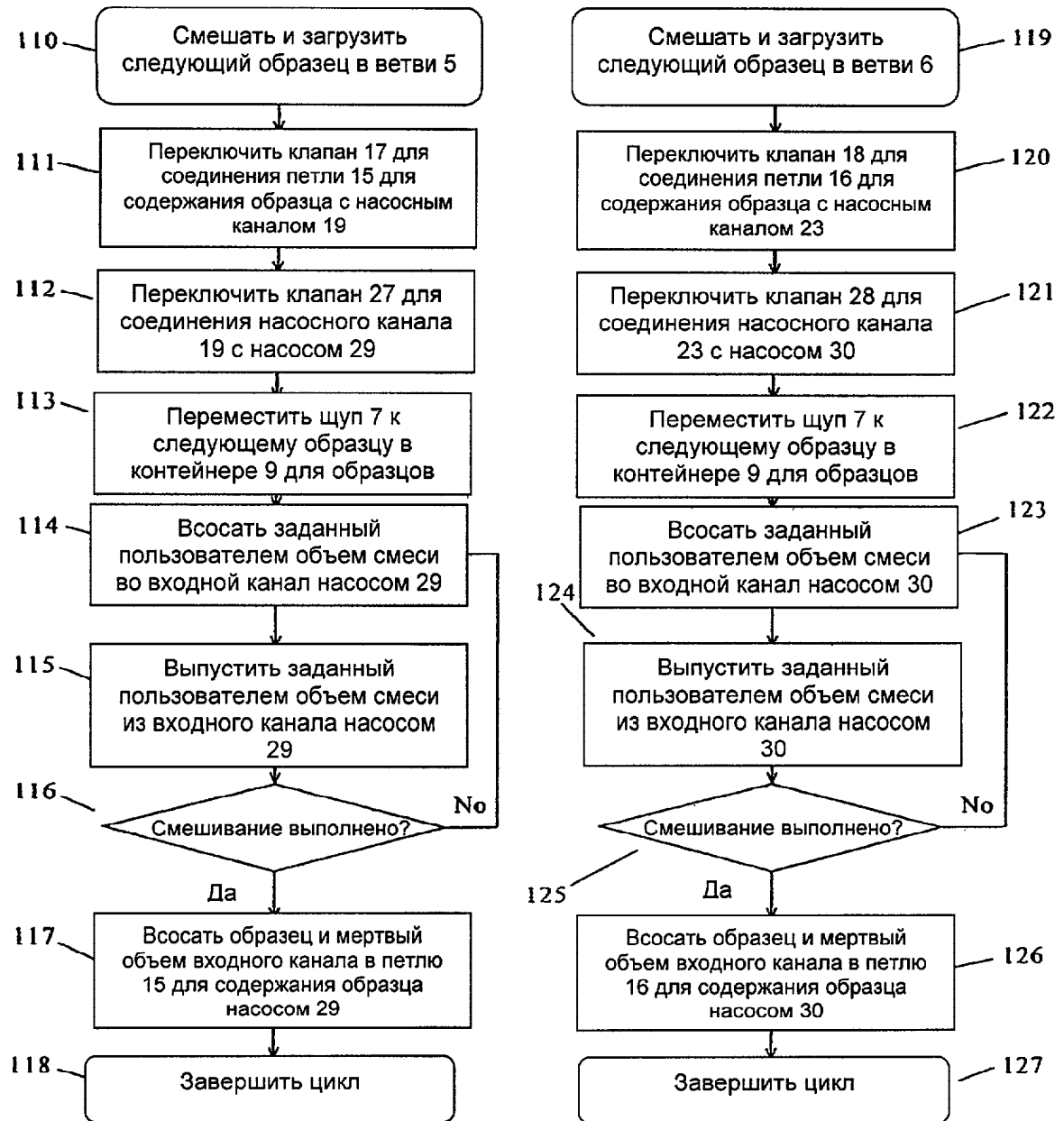


ФИГ.3

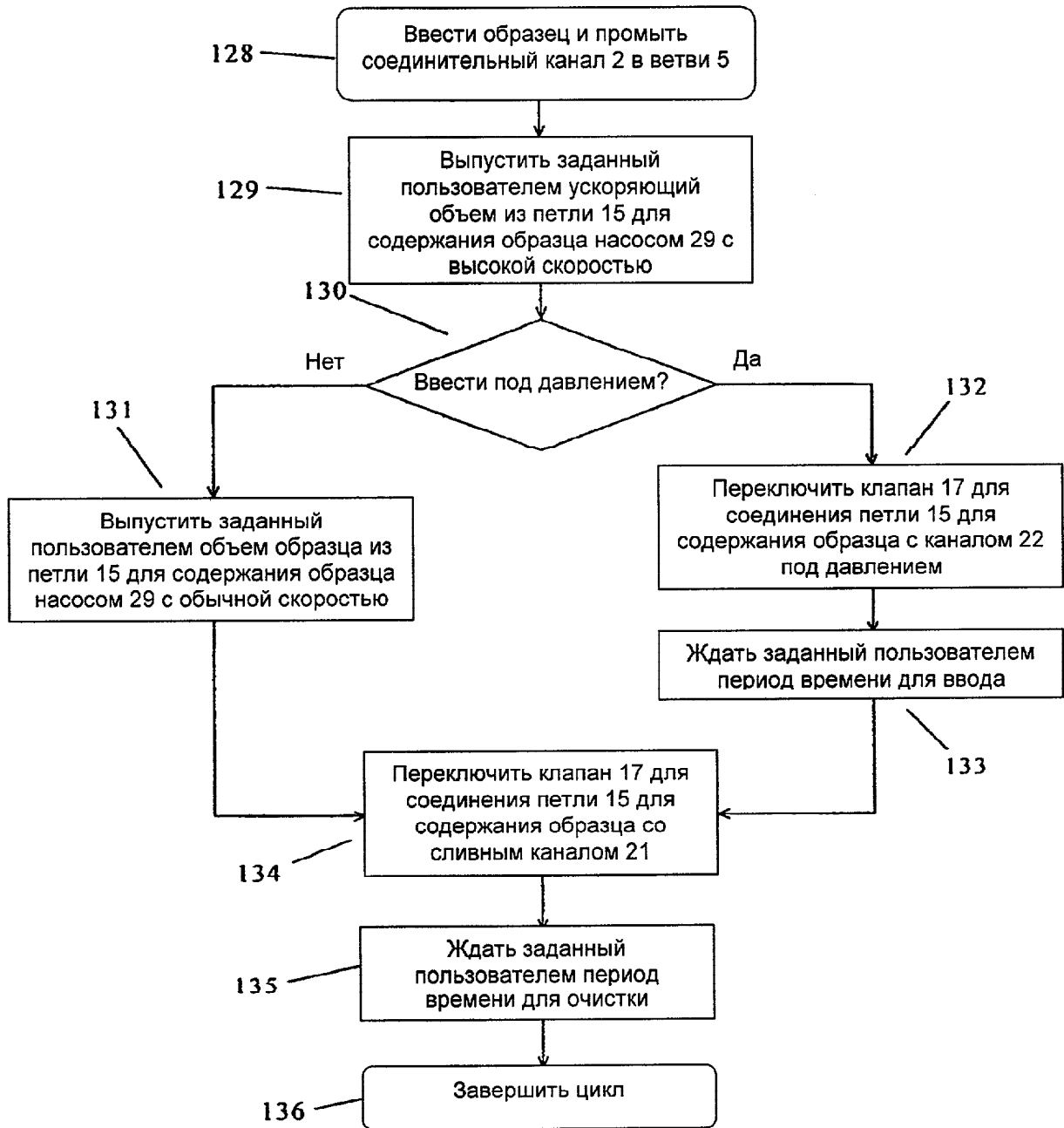




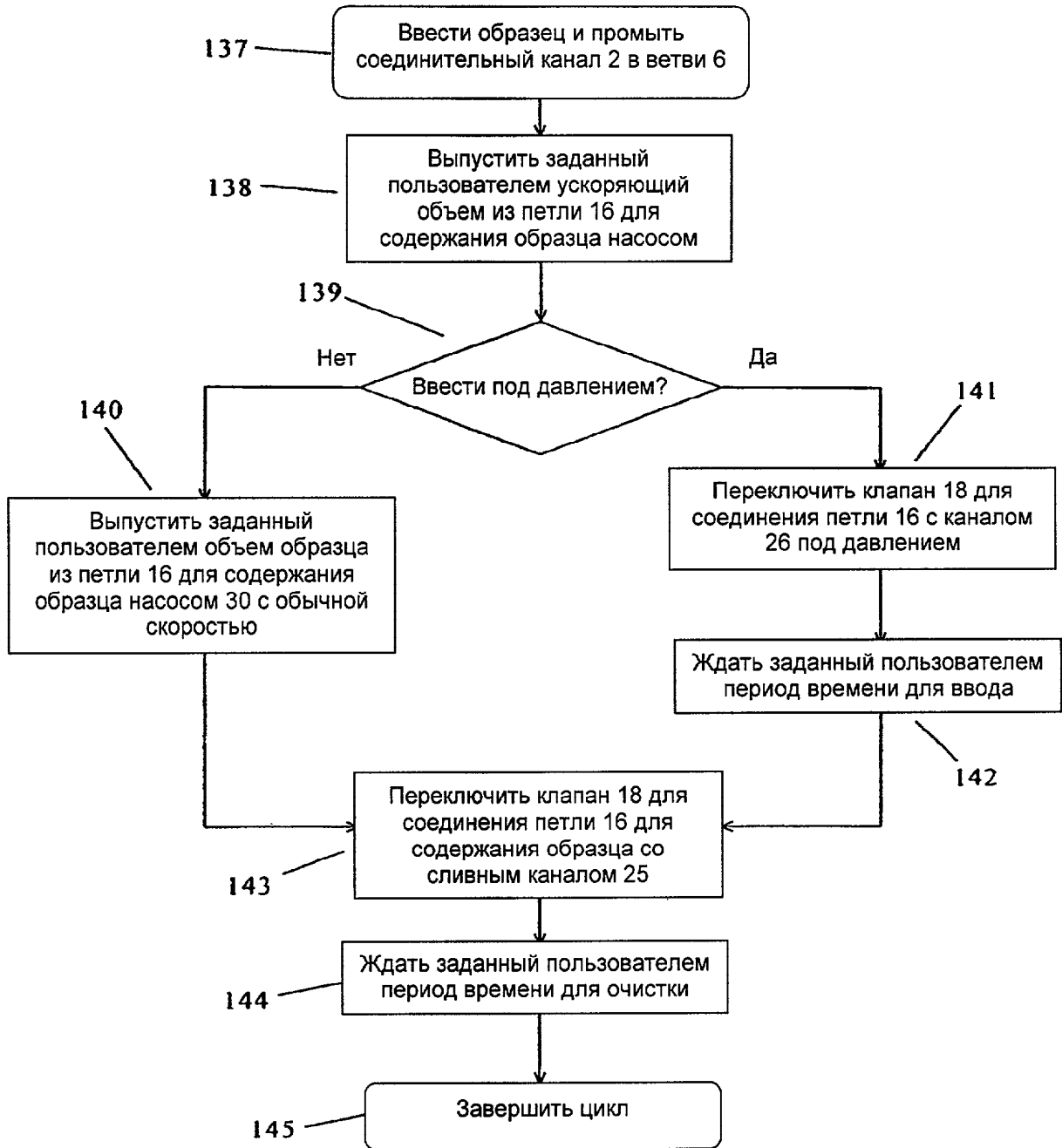
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6А



ФИГ. 6В