(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
G01N 1/28

(11) 공개번호 10-2004-0045827
(43) 공개일자 2004년06월02일

(21) 출원번호 10-2004-7005454
(22) 출원일자 2004년04월14일
번역문 제출일자 2004년04월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/033465
(87) 국제공개번호 WO 2003/034038
(86) 국제출원출원일자 2002년10월21일
(87) 국제공개일자 2003년04월24일

(30) 우선권주장 60/330,092 2001년10월19일 미국(US)
60/372,080 2002년04월15일 미국(US)
60/373,658 2002년04월19일 미국(US)

(71) 출원인 모노젠, 인크.
미합중국 일리노이즈(우편번호 60061) 버논 힐즈 버터필드 로드 1033

(72) 발명자 프레스맨노만제이.
미국60022일리노이주글랜코그린우드애비뉴390

메이어윌리엄제이.
미국60010일리노이주사우쓰베링톤오버브루크58

로블레브스키루시엔제이.
미국60516일리노이주다우너즈그로브우드크레스트드라이브1201

(74) 대리인 주성민
안국찬

심사청구 : 있음

(54) 액체계 시료의 여과를 제어하기 위한 유동 제어 계량시스템 및 방법

요약

용기 내의 생체 액체 시료로부터 필터 수집 장소 상에서의 원하는 농도의 세포 샘플을 수집하기 위한 방법 및 장치가 개시된다. 시료 액체는 필터를 통한 액체의 체적 유량이 모니터링되면서 필터를 통해 이동된다. 모니터링된 액체 유량은 기준 값과 비교되고, 필터를 통한 액체 유동은 기준 값에서 종료된다. 미리 정해진 비율 값은 양호하게는 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수이다. 다른 방법 및 장치는 용기의 측정 중량의 변화 비율에 의존한다. 이러한 비율은 기준 값과 비교되고, 필터를 통한 액체 유동은 변화 비율이 소정 값으로 또는 그 아래로 감소되면 종료된다.

대표도

도 47

색인어

액체 시료, 세포 샘플, 필터, 바이알.

명세서

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2001년 10월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/330,092호, 2002년 4월 15일자로 출원된 제60/372,080호, 및 2002년 4월 19일자로 출원된 제60/373,658호에 기초하며, 이들은 모두 본원에서 전체적으로 참조되었다. 본 출원은 또한 2002년 4월 15일자로 출원된 미국 특허 출원 제10/122,151호에 관련되며, 이 또한 본원에서 전체적으로 참조되었다.

기술분야

본 발명은 현미경 슬라이드 또는 다른 표면 상에 조사(예를 들어, 세포학 프로토콜에서의 사용)에 적합한 입자의 균일한 층(예를 들어, 세포)을 수집하고 침착시키는 것을 포함하는, 입자 물질 함유 액체, 예를 들어 생체 유체의 시료를 수집 및 처리하기 위한 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

특히 임상 병리학 영역에서의 진단 세포학은 세포학적인 해석 및 진단을 세포 및 다른 미세한 대상의 조사에 기초한다. 스크리닝 처리 및 진단의 정확성, 그리고 시료로부터의 최적 해석 가능한 샘플의 준비는 전형적으로 적절한 시료 및 샘 플 준비에 의존한다. 이와 관련하여, 이상적인 샘플은 대체로 균일하게 이격된 세포의 단일층으로 구성되고, 이는 이상성(abnormality)이 더 쉽고 더 정확하고 더 재현 가능하게 식별될 수 있도록 세포 기술자, 세포학자, 다른 의료 종사자, 및 자동화된 스크린 및 진단 장비가 세포를 더욱 선명하게 관찰하거나 묘사하는 것을 가능케 한다. 면역 세포화학 및 세포 측정 화상 분석과 같은 새로운 방법은 안전하고 효과적이고 정확하고 정밀하고 재현 가능하고 저렴하고 효율적이며 빠르고 간편한 준비 장치 및 방법을 요구한다.

샘플의 세포학적 조사는 경부 시료의 경우에서와 같이 전형적으로 일정 영역을 문지르거나 닦아내거나 솔질함으로써, 또는 흉강, 담낭, 또는 척수로부터 얻어지는 것과 같은 체액을 수집함으로써, 또는 미세 니들 흡출 또는 미세 니들 생검에 의해 행해질 수 있는, 환자로부터의 세포 샘플을 포함하는 시료를 얻는 것으로 시작한다. 종래의 수동의 세포 준비에서, 유체 내의 세포는 그 다음 직접 또는 원심 분리에 기초한 처리 단계에 의해 관찰을 위해 유리 현미경 슬라이드 상으로 전달된다. 전형적인 자동화된 세포학적 준비에서, 필터 조립체는 액체 현탁액 내에 위치되며 필터 조립체는 필터 상에서 세포를 분산시키고 세포를 포착한다. 그 다음 필터는 제거되어 현미경 슬라이드와 접촉하도록 위치된다. 이러한 모든 노력에서, 샘플 준비 프로토콜의 제한 인자는 고형 물질을 그의 유체 담체로부터 적절하게 분리하고, 고형 물질을 현미경 하의 조사에 대해 즉시 이용 가능한 형태로 쉽고 효율적으로 수집 및 농축하는 것이다.

현재, 생체 시료는 특수한 용기를 사용해서 세포학적인 조사를 위해 수집된 다. 이러한 용기는 보통 세포 시료를 수집 장소로부터 진단 세포학 실험실로 운반하는 동안 보존하기 위해 방부 및 이송 용액을 담는다. 또한, 면봉, 스패툴라, 또는 브러쉬를 사용하여 체강으로부터 수집된 세포 시료는 염색 또는 조사를 위해 세포를 슬라이드 또는 박막 상으로 전달하기 전에 정착제(예를 들어, 알코올 또는 아세톤 정착제)를 구비한 특수한 용기 내에 보존된다. 용기 자체와 관련된 (입자 물질 분리 챔버를 한정하는 필터 하우징 내의) 수집 장소 상에서 세포의 대체로 균일한 층을 얻기 위해 액체계 생체 시료가 용기 내에서 직접 처리되게 하는 시료 용기가 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에서 전체적으로 참조된 로프 에이. 구어기스의 미국 특허 제5,301,685호, 제5,471,994호, 제6,296,764호, 및 제6,309,362호 참조.

이러한 특허에 개시된 여과 기술은 실제로 슬라이드 상에 단일층에 가까운 세포를 얻는 관점에서 상당히 양호한 결과를 산출했지만, 개선의 여지가 있다. 또한, 이들 특허에 개시된 시료 용기의 유형은 특수하게 구성된 개구 커버와, 필터 하우징 및 용기로부터 액체를 흡출하여 필터를 통해 흡인하도록 사용되는 흡입 장비(예를 들어, 주사기 또는 기계화된 진공 공급원)와 정합되도록 설계된 커버용 어댑터를 요구한다. 또한, 필터가 수집된 세포를 슬라이드로 전달하기 위해 현미경 슬라이드에 대해 가압될 수 있도록 하는 필터의 취출은 커버 및/또는 그와 관련된 어댑터의 협동 부품들의 조립을 요구한다. 처리가 자동화된 장비에 의해 행해지면, 특수한 취급 장치가 그러한 분해를 수행하기 위해 요구된다. 이러한 모든 복잡성은 실제 세포학적 조사 이전에 요구되는 처리에 대해 시간과 재료 및 노동 비 용을 추가한다.

통상, 액체계 시료를 처리하기 위한 이렇게 개선된 자동화된 장비는 암 스크리닝 및 다른 세포학에 기초한 의료, 분석, 스크리닝 및 진단 절차에서의 현재의 그리고 예상되는 필요성을 만족시키기에 충분한 일관성, 신뢰성, 속도 및 자동화에 의해 수행되지 않았다. 본원에 개시된 바이알에 기초한 자동화된 처리 시스템은 이러한 문제점에 대한 안전하고 우수하고 효과적인 해결책을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본원에 개시된 시료 바이알은 전형적으로 내부에서 액체계 시료를 혼합하고 세포의 균일한 층이 시료로부터 수집될 수 있는 필터를 보유하기 위한 완전한 처리 조립체를 수용한다. 시료 바이알이 보편적인 바와 같이 액체 보존 용액과 함께 패키징되어 시료 수집을 위한 현장 검사 장소로 보내질 것으로 기대된다.

처리 조립체는 간단하고 저렴한 해제 가능한 결합에 의해 바이알을 위한 간단한 커버에 결합된다. 커버가 현장 검사 장소(내과의사 진료실, 의원, 병원 등)에서 제거되면, 처리 조립체는 바이알 내로의 생체 시료의 삽입을 위해 의료 종사자가 용기 내부로 쉽게 접근하도록 하기 위해 커버와 함께 남겨진다. 커버는 부착된 처리 조립체와 함께, 그 다음 바이알을 밀봉하도록 교체된다. 바이알은 그 다음 처리를 위해 연구실로 보내질 것이다.

바이알이 여전히 폐쇄되어 간단한 방식으로 조작될 때, 처리 조립체는 커버로부터 분리되어 이후에 커버가 제거되면 자동 또는 수동 실험실 장비가 접근하도록 바이알 내에 남는다. 양호한 실시예에서, 커버로부터 처리 조립체를 분리하기 위해 커버의 중심에 대해 하향력만이 요구된다. 전술한 종래 기술의 시료 바이알과 대조적으로, 본 발명의 바이알은 간단한 캡 제거 장치에 의해 제거될 수 있으며 오염을 회피하기 위해 폐기되는 커버와의 더 이상의 상호 작용을 요구하지 않는다. 바이알 내부의 리브는 처리 중에 접근을 위한 적절한 위치 내에 처리 조립체를 지지한다. 이러한 자납식 바이알 및 처리 조립체 배열은 가래 또는 뇨, 척수 천자 유체, 위 세척액, 미세 니들 흡출액, 및 여성의 샘플과 같은 다른 시료 유형의 결핵 또는 다른 병원균과 같은 생물학적 위험에 대한 작업자 노출을 최소화한다.

본원에 개시된 자동화된 시료 처리 장치는 'LBP(액체계 준비)' 장치로서 불리고, 높은 품질 및 일관성의 슬라이드를 생성하도록 설계된다. LBP 장치는 또한 세포 수준에서의 다중 형태학적, 세포 화학적, 및/또는 분자적 변화를 검출 및/또는 정량하기 위한 장치와 접속될 수 있다.

지난 2년여 동안, 문헌 조사 및 기존 데이터 분석은 가장 보편적인 암인 폐암을 높은 감도 및 특이성으로 검출하고 특징지을 수 있는 분자 진단 시약의 패널의 식별로 이어졌다. 예를 들어, 2002년 3월 12일자로 출원된 미국 특허 출원 제10/095,297호 및 2002년 9월 12일자로 출원된 제10/241,753호 참조. 여기서, 세포는 항체 및/또는 암의 진단과 일치하는 변화의 패턴을 식별하는 핵산 '프로브'와 반응할 수 있다. 분자 시스템은 종양 이질성에 대해 미세 조정된 알고리즘을 이용할 수 있다.

세포 수준에서 분자 변화를 식별하는 것은 암이 조기에 그리고 더 치료 가능한 단계에 검출될 수 있는 방식 중 하나이다. 그러한 분자 진단 장치는 진행하는 암에 대한 위험에 처한 사람에 대한 집단에 기초한 스크린으로서의 용도를 정당화하는데 필요한 민감도 및 특이성으로 조기 검출 및 진단을 위해 사용될 수 있다. 그러한 분자 진단 장치는 또한 종양을 특징짓도록 사용될 수 있고, 이에 의해 치료 효율과 질병 퇴화, 진행 또는 재발을 평가하기 위해 종양학자가 그의 환자를 만족시키고 치료를 개별화하고 환자를 모니터링하도록 한다. 그러한 테스트의 이용성은 또한 조기 단계 질병의 처리를 위한 새롭고 더 효과적인 치료 접근법의 개발을 촉진할 것이다.

그러한 분자 진단은 비용과 테스트 성능을 균형 맞추도록 설계된다. 스크리닝 테스트가 높은 민감도 및 특이성을 나타내야 하지만, 위험이 있을 때 전형적으로 질병의 증상 징후를 갖지 않는 많은 사람에 대해 테스트가 수행되므로 비용은 항상 중요한 인자이다. 이에 대해, 본 LBP 장치는 사람에 대한 간섭이 최소이거나 없는 암을 자동으로 진단하기 위한 시스템을 개발하기 위해 분자 진단 장치와 접속될 수 있다. 또는, 본 LBP 장치는 의료 종사자가 LBP 장치에 의해 준비된 개별 슬라이드를 관찰할 수 있는 병리학 워크 스테이션과 접속될 수 있다. 최종 진단 시스템은 자동화된 장치가 접속되든지 또는 수동 관찰 장치가 접속되든지에 관계없이, 데이터 입력 및 정보 교환을 관리하는 특수화된 소프트웨어 및 컴퓨터 운영 체제에 기초한 통합식 데이터 관리 시스템과 접속되며 실험실 및 병원 정보 시스템과 네트워킹될 수 있다.

본 LBP 장치는 다양한 처리 스테이션을 통해 순차적으로 전술한 신규한 유형의 복수의 시료 바이알을 이송하며, 각각 바코딩되어 데이터 관리 시스템을 통해 바이알 및 그가 나온 환자에 링크된 슬라이드 상에 정착된 시편을 생성한다. 새로운 슬라이드는 카세트로부터 한번에 하나씩 자동으로 제거되며 각각 시료가 그 위에 정착된 후에 동일한 카세트로 복귀된다. 복수의 슬라이드 카세트는 LBP 장치 내로 로드될 수 있고, 장치는 이전의 카세트의 모든 슬라이드가 사용된 후에 다음의 카세트로부터 새로운 슬라이드를 자동으로 인출할 것이다. 슬라이드 카세트는 양호하게는 액체 침지 및 카세트로부터 슬라이드를 제거할 필요가 없이 시료를 염색하는 자동화된 염색 장비와 접속하도록 구성된다. 이와 관련하여, 카세트는 양호하게는 액체 배수를 허용하는 슬롯과, 다른 유형의 슬라이드 홀더를 현수하기 위해 염색 장비에서 보통 사용되는 후크와 협동하는 슬롯 또는 다른 수단을 갖는다. 동일한 슬라이드 카세트는 또한 자동화된 진단 장비 또는 통합식 시스템의 일부인 다른 장치와 접속하도록 구성된다.

시료 바이알이 수동으로 이송부 내로 로드될 수 있지만, 자동화의 완전한 이점은 처리를 위해 시료 바이알을 자동으로 로드하고 그의 처리가 완료된 후에 하나씩 제거하는 선택적인 바이알 처리 시스템을 사용함으로써 실현될 수 있다. 그러한 처리 시스템의 일 실시예에서, 바이알은 초기에 각각 41개까지의 바이알을 보유하는 특수한 공간 절약형 트레

이 내로 수동으로 로드된다. 8까지의 트레이가 LBP 장치 내로 로드될 수 있고, 장치는 이들 모두를 트레이로부터 한 번에 하나씩 제거하고 처리되고 (재밀봉된) 바이알을 트레이로 복귀시키면서 순차적으로 처리할 것이다. 트레이는 또한 처리된 바이알을 저장 및 회수하기 위해 사용될 수 있다.

각각의 바이알은 컴퓨터 제어식 컨베이어 상에서 LBP 장치를 통해 그 자신의 리셉터클 내로 이송된다. (개시된 예에서, 컨베이어는 30개의 리셉터클을 갖는다.) 바이알 및 리셉터클은 바이알이 적절한 배향으로 처리 경로를 따라 진행하고 그의 각각의 리셉터클과 독립적으로 회전할 수 없도록 키이로 고정된다. 이들은 먼저 (데이터 획득 스테이션에서) 바코드 판독기를 통과하여, 바이알 바코드가 판독되고, 그 다음 LBP 장치의 다음의 처리 스테이션, 캡 처분 작업을 포함하는 캡 제거 스테이션, 1차 혼합 또는 분산 스테이션, 필터 로딩 스테이션, 시료 획득 및 필터 처분 스테이션, 세포 침착 스테이션, 및 재캡핑 스테이션을 통해 단계적으로 진행한다. 또한, 새로운 현미경 슬라이드가 시료를 슬라이드로 이송하기 위해 시료 획득 스테이션으로 제공되는 슬라이드 제공 스테이션이 있다. 스테이션 각각은 컨베이어에 의해 제공되는 바이알에 대해 독립적으로 작동하지만, 컨베이어는 모든 작업 스테이션이 그들 각각의 작업을 완료할 때까지 전진하지 않을 것이다.

바이알 캡 제거 스테이션은 바이알로부터 커버를 돌려서 빼는 회전식 그리퍼를 갖는다. 그러나, 캡 제거 헤드는 그렇게 하기 전에, 커버로부터 내부 처리 조립체를 분리하기 위해 커버의 중심 상에 가압한다. 1차 혼합 단계는 처리 조립체를 파지하고 그를 약간 상승시키고 그를 시료에 따른 교반 프로토콜(속도 및 기간)에 따라 이동시키는 확장식 콜릿(collet)을 갖는다. 필터 로딩 스테이션은 처리 조립체의 상부에서 시료에 따른 필터 유형을 입자 물질 분리 챔버(매니폴드) 내로 분배한다. 시료 획득 스테이션은 처리 조립체의 상부에서 필터에 대해 밀봉하며 먼저 액체계 시료 내에 입자 물질을 재현탁하도록 처리 조립체를 이동시키는 흡입 헤드를 갖는다. 그 다음 흡입 헤드는 바이알로부터 필터를 지나 액체계 시료를 흡 출하도록 필터 상에 진공을 흡인하여, 필터의 바닥 표면 상에 세포의 단일층을 남긴다. 그 후에, 단일층 시료는 새로운 슬라이드로 이송되고, 바이알은 재캡핑 스테이션으로 이동하여 호일 시일이 바이알에 대해 인가된다.

개선된 필터 시스템은 최고 품질의 단일층 시료가 생성되는 것을 보장한다. 시료 액체는 필터를 통해 그리고 그 후에 필터의 전방 표면을 가로질러 유동한다. 특히, 시료 액체는 필터 표면을 가로지른 2차 유동 성분을 갖도록 만들어진다. 2차 유동은 반경방향 외측으로 유동하도록 또는 대체로 반경방향 성분을 갖도록 설계되고, 이는 더욱 균일하게 분배된 더 얇은 층이 필터의 전방 표면 상에 형성될 수 있도록 비교적 약하게 부착된 입자의 클러스터를 세정 또는 세척하는 전단 작용을 생성한다. 이에 대해, 본 시스템은 시료 액체가 필터의 전방 표면에 인접한 영역으로부터 유동할 수 있는 주연 출구를 포함한다.

필터 조립체는 양호하게는 홀더, 홀더 내에 안착된 프릿(frit), 및 프릿의 외측 표면 위에 위치되어 그와 접촉하는 박막 필터를 갖는다. 프릿은 홀더의 단부를 넘어 연장될 수 있다. 박막 필터는 홀더에 부착될 수 있다. 홀더를 넘어 연장되는 측벽 부분은 시료 액체가 유동할 수 있는 영역을 형성하여, 2차 유동을 생성한다. 홀더는 압력이 시료 전달 단계 중에 슬라이드에 인가될 때 프릿의 중심부가 더욱 효과적인 전달을 위해 슬라이드에 대해 박막 필터를 더욱 균일하게 접촉시키도록 평평해지도록 프릿이 중심에서 외측으로 약간 구부러지도록 구성될 수 있다.

처리 조립체의 상단부의 매니폴드는 박막 필터 측면을 아래로 향하게 하여 필터 조립체를 안착시킨다. 매니폴드는 양호하게는 (처리 조립체의 현수된 흡입 튜브 부분과 연통하는) 중심 입구로부터 상승한 대체로 원추형으로 구성된 바닥 벽을 갖는다. 필터 조립체 및 원추형으로 구성된 바닥 벽은 스페이서로서 작용하는 상승된 부재 또는 이격체에 의해, 주연부에서 약간의 갭을 가져서 주연 출구를 형성하는 매니폴드 챔버를 형성한다. 이격체들은 그들 사이에 채널을 가질 수 있고, 이를 통해 시료 액체가 매니폴드 챔버로부터 유동할 수 있다.

다양하고 양호한 재료 및 가능한 대안은 본원에서 시스템의 여러 부품에 대해 특정화되어 있다. 재료 선택은 언급된 특정 재료로 제한되지 않으며, 다른 재료의 선택은 (예를 들어, 사용자 요구 또는 마케팅 이슈를 처리하도록) 기능성, 성형 정확성, 내구성, 화학 저항성, 저장 수명, 비용, 이용성, 및/또는 광학적인 투명성과 같은 많은 인자에 의해 지배된다.

본 발명의 일 태양은 용기 내의 생체 액체 시료로부터 필터 수집 장소 상에 원하는 농도의 세포 샘플을 수집하는 방법에 관한 것이다. 이는 대체로 일정한 압력 하에서 필터를 통해 용기로부터 시료 액체를 이동시키는 단계와, 필터를 통한 액체 유동의 체적 유량을 모니터링하는 단계와, 기준값에 대한 모니터링되는 액체 유량의 비율이 소정의 비율 값에 도달하거나 초과하면 필터를 통한 액체 유동을 종료시키는 단계를 포함한다. 방법은 시료로부터 복수의 세포 샘플을 수집하기 위해 반복될 수 있다.

소정의 비율 값은 양호하게는 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수이다. 필터를 통과한 액체의 전체 체적이 모니터링될 수 있고, 필터를 통한 액체 유동은 전체 체적이 소정의 전체 값에 도달하면 종료될 수 있다. 기준값에 대한 모니터링 되는 액체 유동의 비율이 소정의 비율 값에 도달하거나 초과하기 전에 필터를 통한 액체 유동이 종료되면, 경보 신호가 발생될 수 있다.

상기 방법을 수행하기 위한 장치는 대체로 일정한 압력 공급원, 여과되는 액체 체적 계량기, 및 압력 공급원 및 계량기에 작동식으로 연결된 제어기를 포함한다.

본 발명의 다른 태양에 따르면, 필터 수집 장소 상에서 원하는 농도의 입자를 수집하도록 입자 물질 함유 액체 시료를 여과하기 위한 방법 (및 장치)은 대체로 일정한 압력 하에서 필터를 통해 시료 액체를 이동시키는 단계와, 액체의 제1 소정 체적이 언제 필터를 통과하는 지를 검출하는 단계와, 제1 소정 체적에 상응하는 액체의 다음의 증분 체적이 필터를 통과하는 데 걸리는 시간(표준 시간 기준)을 결정하는 단계와, 제1 소정 체적에 상응하는 액체의 각각의 이후의 증분 체적이 필터를 통과하는 데 걸리는 시간(증분 시간 기준)을 결정하는 단계와, 각각의 증분 시간 기준을 결정한 후에 이를 표준 시간 기준과 비교하는 단계와, 표준 시간 기준에 대한 증분 시간 기준의 비율이 소정의 비율 값에 도달하거나 초과하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 포함한다.

본 발명의 또 다른 태양은 용기의 측정 중량에 의존하는 다른 방법 (및 장치)를 포함한다. 용기 중량의 변화 비율은 시료 액체가 용기로부터 흡출되는 동안 모니터링된다. 모니터링된 변화 비율은 기준값과 비교되고, 필터를 통한 액체 유동은 용기 중량의 변화 비율이 소정 값으로 또는 그 아래로 감소하면 종료된다.

본 발명을 수행하기 위한 최적 모드를 포함하는, 개시된 시스템 및 본 발명 의 양호한 실시예가 첨부된 도면을 참조해서 단지 예시적인 방식으로 이하에서 상세하게 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

도1은 커버에 결합된 바이알 내의 처리 조립체(교반기)를 도시하는, LBP 장치와 함께 사용하기 위한 시료 바이알의 수직 단면도이다.

도2a는 바이알의 용기 부분의 정면도이다.

도2b는 교반기가 제거되어 도시된 용기의 평면도이다.

도3은 교반기의 평면도이다.

도4는 커버 내에 끼워진 라이너의 저면도이다.

도5는 교반기 및 교반기 내에서 사용하도록 되어 있는 필터 조립체의 분해된 수직 단면도이다.

도6은 입자 물질 분리 챔버 내의 위치에 있는 필터 조립체를 도시하는, 교반기 상부의 수직 단면도이다.

도7a는 액체 및 그로부터 분리된 입자 물질의 유동을 도시하는, 도6에 도시된 배열의 부분적인 개략도이다.

도7b는 종래 기술의 필터 시스템 내의 액체 유동을 도시하는, 도7a와 유사한 도면이다.

도8은 필터 조립체의 분해된 단면도이다.

도9는 유동 매니폴드의 치수 구성의 개략도이다.

도10은 도1과 유사하지만 커버로부터 분리된 교반기를 도시하는 시료 바이알 의 수직 단면도이다.

도10a는 교반기의 변형을 도시하는, 도10과 유사한 부분적인 수직 단면도이다.

도11은 LBP 장치의 평면도이다.

도11a는 LBP 장치의 작동 시퀀스의 개략적인 선도이다.

도12는 명확하기 하기 위해 특정 부분이 제거되어 있는 LBP 장치의 전방 사시도이다.

도13은 자동 로더/언로더 기구를 도시하는, LBP 장치의 일부의 후방 사시도이다.

도14는 자동 로더/언로더 기구의 평면도이다.

도15는 자동 로더/언로더 기구의 정면도이다.

도15a는 도14의 선 15a-15a를 따라 취한 상세도이다.

도16은 자동 로더/언로더 기구를 위한 그리퍼(gripper)의 다른 실시예의 입면도이다.

도17은 자동 로더/언로더 기구 내에서 사용되는 시료 바이알 트레이의 사시도이다.

도18은 도17의 포위선(18)에서 취한 확대된 상세도이다.

도19는 도17의 시료 바이알 트레이의 저부 사시도이다.

도20은 세 개의 적층된 시료 바이알 트레이의 사시도이다.

도21은 시료 바이알 취급 및 데이터 흐름을 도시하는 블록 선도이다.

도21a는 LBP 장치를 포함하는 전체 실험실 시스템을 도시하는 모식도이다.

도21b는 관련 데이터 베이스 표이다.

도22는 컴퓨터 또는 워크 스테이션을 도시하는 블록 선도이다.

도23은 컴퓨터 스크린의 사진이다.

도24는 다른 컴퓨터 스크린의 사진이다.

도25는 두 개의 컴퓨터 스크린의 사진이다.

도26은 캡이 제거된 시료 바이알의 수직 단면도이다.

도27은 LBP 장치의 캡 제거 헤드에 의해 맞물린 시료 바이알의 부분 단면된 정면도이다.

도28은 도27의 선 28-28을 따라 취한, 캡 제거 헤드의 평면도이다.

도29는 LBP 장치의 캡 제거 스테이션의 측면도이다.

도30은 도29의 선 30-30을 따라 취한 단면도이다.

도31은 도29의 캡 제거 스테이션의 평면도이다.

도32는 1차 교반 헤드에 의한 맞물림을 도시하는 시료 용기의 수직 단면도이다.

도33은 LBP 장치의 1차 교반 스테이션의 측면도이다.

도34는 1차 교반 스테이션의 정면도이다.

도35는 1차 교반 스테이션의 평면도이다.

도36은 필터 로딩 중의 시료 용기의 수직 단면도이다.

도37은 LBP 장치의 필터 로딩 스테이션의 매거진 부분의 측면도이다.

도38은 필터 로딩 스테이션의 푸셔(pusher) 부분의 정면도이다.

도39는 필터 로딩 스테이션의 푸셔 부분의 평면도이다.

도40은 필터 로딩 스테이션의 매거진 부분의 평면도이다.

도41은 시료 획득 중의 시료 용기의 수직 단면도이다.

도42는 슬라이드로의 시료 전달 중의 시료 용기의 수직 단면도이다.

도43은 LBP 장치의 시료 획득 스테이션의 측면도이다.

도44는 시료 획득 스테이션의 하부의 정면도이다.

도45는 도43의 선 45-45를 따라 취한 부분 단면된 시료 획득 스테이션의 평면도이다.

도46은 시료 획득 스테이션의 평면도이다.

도47은 시료 획득 스테이션 내에서 사용되는 버블 유동 계량기의 개략도이다.

도47a는 도47의 유동 계량기의 변형의 개략도이다.

도48은 시료 획득 스테이션 내에서 사용되는 진공 시스템의 개략도이다.

도49는 도48의 진공 시스템에 대한 작동 챠트이다.

도50은 LBP 장치의 재캡핑 스테이션의 전방 사시도이다.

도51은 재캡핑 스테이션의 측면도이다.

도52는 LBP 장치 내에서 사용되는 슬라이드 카세트의 전방 사시도이다.

도53은 도52로부터 취한 슬라이드 카세트의 상세한 사시도이다.

도54는 슬라이드 카세트의 후방 사시도이다.

도55는 슬라이드 카세트의 측면도이다.

도56은 LBP 장치의 슬라이드 제공 시스템의 평면도이다.

도57은 슬라이드 제공 시스템의 측면도이다.

실시예

이러한 바이알에 기초한 시료 취급 및 처리 시스템에 대한 완전한 설명은 용기, 커버, 바이알 내의 처리 조립체(교반기)로 구성된 바이알 자체에서 시작해야 한다.

시료 바이알

도1, 도2a, 및 도2b를 참조하면, 바이알(10)은 용기(20), 커버(30), 및 처리 조립체(40)를 포함한다. 처리 조립체(40)는 혼합을 포함하는 여러 기능을 수행하도록 설계되고, 이러한 양호한 회전식 실시예에 대해서는 간편하게 교반기로서 불릴 것이다. 용기(20)는 투명 플라스틱, 양호하게는 폴리프로필렌으로 성형되고, 종방향 축 둘레에서 원추형 바닥벽(22)에 연결된 대체로 원통형인 벽(21)을 갖는다. 가능한 대안적인 플라스틱은 ABS 및 폴리사이클로헥실렌디메틸렌 테레프탈레이트, 글리콜[상표명이 에스터(EASTAR) DN004로 이스트만 코닥 컴파니(Eastman Kodak Co.)로부터 상업적으로 구입 가능함]을 포함한다. 벽(21)의 작은 부분(24)은 양호하게는 평평하고, 평평한 부분의 외측 표면은 바이알 내에 위치된 시료에 관한 정보를 포함하는 표시부, 예를 들어 바코드 라벨을 수납하도록 되어 있다. 하나의 평평 부분만이 도시되어 있지만, 용기는 평평 부분이 없이 또는 각각 표시부를 수납하도록 되어 있는 둘 이상의 평평 부분을 구비하여 구성될 수 있다. 또 는, 표시부는 벽의 만곡된 부분 상에 위치될 수 있다. 평평 부분(24)의 바닥 단부는 언급된 바와 같이 용기를 받쳐서 다양한 처리 스테이션을 통해 이동시키도록 설계된 LBP 장치에 의해 취급될 때 용기를 적절한 배향으로 유지하도록 작용하는 아치형 노치(25)를 갖는다. 상이한 형상의 노치(예를 들어, V형)가 노치가 LBP 장치와 적절하게 정합되는 한 사용될 수 있다. 다른 적합한 정합 구조물이 대신 사용될 수 있다.

네 개의 종방향 리브(26; rib)는 벽(21)으로부터 내측으로 돌출한다. 리브(26)의 상단부(27)는 커버(30)로부터 분리되었을 때 교반기(40)에 대한 받침을 형성한다 (도10 참조). 용기(20)의 상부는 개구(28)와, 양호하게는 1.5 회전으로 연장되어 커버(30) 상의 유사한 나사산과 정합되는 표준 우선 나선형 나사산(29)을 갖는다. 베이어닛 결합, 스냅 결합 배열 등과 같은 다른 유형의 커버 대 용기 결합이 사용될 수 있다.

커버(30)는 상용의 단순한 성형 플라스틱 나사 캡(31)과, 캡 내에 보유되는 신규한 라이너(32)를 포함한다. 캡(30)은 양호하게는 폴리프로필렌으로 성형되지만, 다른 것보다는 ABS 및 EASTAR(등록상표) DN004가 대안적인 플라스틱 재료 선택이다. 캡(31)은 평평한 솔리드 상부와, 용기(20) 상의 나사산(29)과 정합되는 내부 나선형 나사산(33)을 구비한 외부가 널링(knurling)된 현수 플랜지를 갖는다. 도4를 참조하면, 라이너(32)는 플라스틱 재료, 양호하게는 폴리에틸렌으로 성형되고, 라이너가 캡으로부터 쉽게 분리되도록 나사산(33) 후방에서 캡(31) 내에 꼭 맞게 끼워지는 크기의 대체로 평평한 기부(34)를 갖는다. 도1에 도시된 바와 같이, 라이너 기부(34)는 캡(31)과 용기 벽(21)의 림 사이의 가스켓형 시일로서 사용된다.

라이너 기부(34)는 양호하게는 중심 축에 대해 약5 ° 의 각도를 형성하는 약간 원추형 형상인 환형 돌출부(35) 형태의 커플러를 갖는다. 바꾸어 말하면, 환형 커플러(35)의 내경은 그의 말단부보다 라이너 기부(34)와 연결되는 기부 단부에서 더 크다. 라이너 기부(34)는 또한 이하에서 설명되는 바와 같이 교반기(40)와 상호 작용하도록 환형 커플러(35)보다 기부(34)로부터 더 돌출하는 중심 환형 보스(36)를 갖는다. 표준 캡에 정합되는 분리된 라이너의 사용이 양호하지만, 커버는 환형 커플러(35) 및 중심 환형 보스(36)를 포함하도록 단일편으로 일체로 성형될 수 있다. 그러한 단일편 커버 (또는 이하에서 설명되는 2-부품 커버)는 용기 벽(21)의 림의 내부로 돌출하여 그에 대해 밀봉함으로써 플러그형 시일로서 작용하도록 구성될 수 있다.

도1, 도3, 및 도5를 참조하면, 교반기(40)는 플라스틱, 양호하게는 폴리프로필렌으로 성형되고, 중심 입구 포트(42)를 구비하며 중심에서 경사진 원형 기부 또는 바닥 벽(41)과, 튜브의 바닥 근방에서 두 개의 직경방향으로 대향된 흡입 포트(44)를 구비한 중심 현수 흡입 튜브(43)와, 측방향으로 연장되는 베인(45)의 형태인 분산(혼합) 요소를 갖는다. 교반기(40)의 상부는 기부(41) 및 직립 환형 벽(47)에 의해 한정된 컵형 입자 물질 분리 챔버 또는 매니폴드(46)를 갖는다. 벽(47)의 상부 모서리는 경사지고, 내측 모서리(48)는 양호하게는 이하에서 설명되는 바와 같이 매니폴드(46) 내에서의 필터 조립체(F)의 배치를 용이하게 하기 위해 더 큰 각도로 경사진다. 교반기에 대한 가능한 대안적인 플라스틱 재료는 ABS 및 EASTAR ® DN004를 포함한다.

환형 벽(47)은 캡 라이너(32)에 교반기(40)를 해제 가능하게 결합시키기 위한 커플러로서 사용되고, 그러므로 환형 커플러(35) 내에 꼭 맞게 끼워지는 치수이다 (도1 참조). 특히, 폐쇄된 바이알의 정상적인 취급 및 (예를 들어, 용기 내에 생체 시료를 위치시키기 위해) 용기(20)로부터 제거되었을 때 커버(30)의 정상적인 취급이 커버로부터의 교반기의 분리를 야기하지 않도록 커플러(35, 37)들 사이에 마찰 또는 억지 끼워 맞춤이 있다. 커플러(47)는 커플러(35)에 대해 양호하게는 약 0.31 mm의 매우 약간의 초기 직경방향 간섭이 있도록 치수가 결정된다. 커플러(47)는 커플러(35)보다 더 강성이고, 따라서 커버에 대한 교반기의 조립은 주로 커플러(35)의 약간의 변형을 포함하여, 교반기와 커버를 맞물리게 유지하는 마찰력을 생성한다. 이러한 마찰 보유력을 극복하는 바이알에 대한 외력의 인가는 교반기(40)가 커버(30)로부터 분리되어 중력에 의해 용기(20) 내로 강하되게 한다.

외부 분리력은 양호하게는 커버(30)의 중심부에 인가되고 (도10의 화살표 참조), 이는 캡(31)과 라이너(32)를 내측으로 변형시킨다. 도1에 도시된 바와 같이, 라이너(32) 상의 중심 보스(36)는 그의 말단부가 교반기의 기부(41)와 접촉만하거나 그에 매우 가까이 놓이도록 치수가 결정된다. 따라서, 커버의 중심부가 눌리면, 중심 보스(36)는 라이너(32) 상의 환형 커플러(35)보다 더 변형되어 교반기(40)를 커플러(35)와의 맞물림으로부터 밀어낸다. 라이너(32)의 내향 변형은 또한 커플러(35)가 외측으로 확장되게 하고, 이에 의해 보유력을 감소시키며 교 반기의 분리를 용이하게 한다. 커버(30)에 인가되며 교반기를 분리하기 위해 요구되는 분리력은 2.27 내지 13.6 kg(5 내지 30 lbs)의 범위, 양호하게는 5.44 kg(12 lbs)이어야 한다.

커버(30)로부터 분리되면, 교반기(40)는 리브(26)의 상단부(27) 상에 놓이게 된다. 도10 참조. 따라서, 입자 물질 분리 챔버(매니폴드)(46)는 용기 개구 근방에 안정되게 지지되며, 용기 내에서 직접 시료를 처리하도록 교반기를 조작하는 LBP 처리 헤드에 의해 쉽게 접근된다. 적어도 세 개의 리브(26)가 교반기에 대한 안정된 지지를 형성하기 위해 요구되지만, 네 개가 양호하며 이는 그러한 개수가 교반 중에 액체 내의 입자 물질의 더욱 완전한 분산을 촉진하기 때문이다. 교반기가 뜻하지 않게 현장 검사 장소에서 커버로부터 분리되면, 내과의사 또는 수련의는 단순히 교반기를 시료 내로 하강하도록 바이알 내로 헐겁게 위치시킨 다음 평소와 같이 커버를 나사 결합시킨다. 이는 바이알 내의 리브가 교반기의 일방향으로만의 삽입을 허용하기 때문에 어렵지 않다. 바이알이 내부에 시료를 가지고 폐쇄되면, 교반기는 처리 중에 바이알 내에 유지되며 바이알이 재캡핑되면 그 안에서 밀봉된다.

부인과 PAP 테스트 및 다른 시료 유형에서 발견할 수 있는 바와 같이, 환자 시료의 비율은 세포, 인공물, 및/또는 세포성 또는 비세포성 찌꺼기의 큰 클러스터를 함유한다. 이러한 큰 물체의 일부가 슬라이드 상에 수집되어 침착되면, 진단 세포의 가시화를 흐리게 하여 결과적으로 슬라이드 샘플의 정확하지 않은 해석 또는 진단의 결과를 낳을 수 있

다. 이러한 물질의 대부분이 진단과 관련이 없으므 로, 샘플로부터 이들을 제거하는 것이 통상적으로 요구된다. 이러한 결과를 달성하기 위해, 교반기 흡입 튜브(43) 내의 측면 흡입 포트(44)는 양호하게는 흡입 튜브(43)의 바닥과 용기(20)의 바닥 벽(22) 중심의 작은 돌출부(23) 사이의 경계부의 폐쇄 제어를 위해 제거된다 (도10a 참조). 이러한 경계부는 교반기(40)가 용기(20)의 리브(26) 상에 놓였을 때 생성되는 기하학적 구조(오리피스)(23a)를 갖는 계량 밸브를 효과적으로 형성한다. 환형 유동 오리피스(23a)의 적절한 크기 결정은 큰 물체가 흡입 튜브(43)로 진입하는 것을 방지하며, 진단에 유용할 수 있는 작은 물체의 통과를 허용한다. 오리피스(23a)가 얇은 통로 단면 및 작은 계량 면적을 갖지만, 막힘은 그의 큰 직경으로 인해 문제가 되지 않는다. 환형 오리피스(23a)는 양호하게는 2.67 mm(0.105 인치) 정도의 외경과, 1.80 mm(0.071 인치) 정도의 내경을 가져서, 0.432 mm(0.017 인치) 정도의 통로 폭을 생성한다. 이러한 오리피스 크기는 부인과 시료에 대해 최적화된다.

필터 시스템

도6 및 도8은 본 발명에 따른 필터 조립체(F)의 일 실시예를 도시한다. 도3 및 도6은 본 발명에 따른 (교반기(40) 내의) 매니폴드(46)의 일 실시예를 도시한다. 필터 시스템은 필터 조립체(F)와 매니폴드(46)를 포함한다.

도6 및 도8을 참조하면, 필터 조립체(F)는 필터 하우징 또는 홀더(200), 다공성 프릿(202), 및 다공성 박막 필터(205)를 포함한다. 도8은 이러한 구성요소를 분해도에서 더욱 명확하게 도시한다. 홀더(200)는 프릿(202)을 밀봉하기 위한 리세스 또는 공동(205) 및 프릿(202)과 홀더(200) 사이의 챔버(207)를 갖는 컵 또는 용기 형상일 수 있다. 프릿(202)과 박막 필터(205)는 본원에서 전체적으로 참조된 전술한 구어기스 특허, 즉 미국 특허 제5,301,685호 및 제5,471,994호에 개시된 재료로 만들어질 수 있다.

본 필터 조립체(F)에서, 박막 필터(205), 프릿(202), 및 홀더(200)는 서로 하나의 유닛으로서 조립된다. 원통형 형상을 갖는 프릿(202)이 먼저 홀더(200) 내에 안착된다. 그 다음 박막 필터(205)가 홀더(200)에 영구적으로 고정, 접착, 연결, 또는 융합된다. 도시된 실시예에서, 박막 필터(205)의 외측 주연부 또는 모서리가 홀더(200)에 융합된다. 이와 관련하여, 홀더(200)는 외측 원주 코너(209) 둘레에 형성된 베벨 또는 모따기부(208)를 갖는다. 모따기부(208)는 박막 필터(205)가 초음파 용접과 같은 종래의 결합 기술을 사용하여 부착될 수 있는 각진 표면을 제공한다. 홀더(200)와 박막 필터(205)는 서로 융합되는 재료로 만들어져야 한다. ABS 홀더가 폴리카보네이트 박막 필터와 작동하지만, 양호하게는 이들은 폴리카보네이트로 만들어진다. 열가소성 폴리에스터는 박막 필터가 동일한 재료로 만들어지면 홀더에 대해 사용될 수 있다. 프릿(202)은 양호하게는 폴리에틸렌으로 만들어진다.

도8을 참조하면, 홀더(200)는 양호하게는 원통형이며, 바닥 벽 또는 기부(210)를 갖는 대체로 컵형인 본체와 기부로부터 연장되어 림(211a)에서 종료하는 대체로 직립인 원통형 측벽(211)을 포함한다. 측벽(211)은 중심을 향해 반경 방향 내측으로 연장되는 환형 견부(212)를 갖는다. 견부(212)는 프릿(202)을 정확하게 위치시키는 시트(seat)로서 작용한다. 프릿(202)은 양호하게는 프릿의 후방면 의 주연부가 견부(212)와 맞닿으면 프릿의 외측 또는 전방면(213)이 림(211a)을 넘도록 (넘어 연장되도록) 치수가 결정된다.

측벽(211)의 내경은 프릿(202)과 마찰식으로 맞물려서 프릿을 제 위치에 유지하도록 치수가 결정될 수 있다. 이에 대해, 프릿의 외경은 프릿(202)을 기계적으로, 즉 마찰식으로 제 위치에 유지하도록 측벽(211)의 내경에 대체로 대응할 수 있다. 그러나, 박막 필터(205)가 프릿(202)을 덮으므로, 프릿은 홀더에 마찰식으로 유지될 필요가 없다. 즉, 프릿(202)은 홀더 내에 헐겁게 안착될 수 있다. 그러나, 프릿(202)을 홀더(200) 내에 마찰식으로 안착시키는 것은 박막 필터(205)의 부착이 이격된 장소에서 행해질 수 있도록 프릿(202)을 제 위치에 유지한다. 이는 또한 홀더(200)와 프릿(202)이 확실히 조립되도록 연결되어 이후의 박막 필터(205)의 부착을 위해 저장될 수 있기 때문에, 필터 조립체의 대량 생산 비용을 단순화 및 감소시킨다.

프릿(202)이 홀더(200) 내에 안착된 후에, 박막 필터(205)는 프릿의 외측면(213)과 홀더(200)를 넘어 연장되는 프릿의 측벽(215)의 노출된 부분(214) 위에 걸치고, 도6에서 더 잘 볼 수 있는 바와 같이 모따기부(208)에 부착된다. 프릿의 노출된 외측 측벽 부분(214)은 환형 표면 영역을 제공하고, 이를 통해 시료 액체가 도7a에 도시된 바와 같이 유동하여 이중 유동 경로를 제공한다.

필터 조립체(F)는 특정 처리 프로토콜에 대해 요구될 수 있는 바와 같이 상이한 세공 크기 및 세공 밀도(단위 단면적당 세공의 개수)를 표시하도록 코딩될 수 있다. 필터 조립체를 위한 컬러 코딩이 양호하지만, 촉감에 기초한 센서 인식을 위한 작은 니플과 같은 구별되는 돌출부를 포함하는 임의의 형태의 기계 검출식 코딩이 사용될 수 있다. LBP 장치는 적절한 필터 선택을 보장하기 위해 컬러 또는 다른 코드를 분별할 수 있는 센서를 구비한다. 필터 조립체는 또한 LBP 장치 내로의 쉬운 삽입을 위해 적절한 캐리어 내에 제공될 수 있다.

다시 도8을 참조하면, 홀더의 바닥 벽(210)은 중심 개구(204)를 가지며, 이를 통해 진공이 인가되어 시료 액체를 흡인할 수 있다. 홀더(200)는 바닥 벽(210)으로부터 홀더 내로 연장되는 중심 돌출부 또는 돌기(216)를 더 포함한다. 중심 돌기(216)는 개구(204)와 정렬되고, 프릿의 내측면(218), 바닥 벽(210)의 내측면(219), 및 측벽(211)의 내측면(2

20)에 의해 한정된 챔버(207) 내에 위치된다. 돌기(216)는 대체로 중공이고, 챔버(207)에 대해 진공을 분배하며 챔버를 통해 대체로 대칭적인 유동을 제공하는 복수의 측면 개구(221)를 갖는다. 박막 필터(205) 및 프릿(202)을 통해 흡인된 시료 액체는 챔버(207)를 채우고 측면 개구(221) 및 중심 개구(204)를 통해 챔버(207)를 빠져나간다.

돌기(216)는 홀더의 개방면을 향해 대면하여 연장되는 맞닿음 표면(217)을 갖는다. 맞닿음 표면(217)은 프릿의 후방면(218)에 대해 맞닿도록 구성된다. 특히, 맞닿음 표면(217)은 환형 견부(212)를 약간 넘는다. 즉, 맞닿음 표면(217)은 프릿이 홀더 내에 설치될 때 프릿의 외측면(213)이 외측으로 약간 구부러지도록 환형 견부(212)의 수준의 약간 위에 또는 그를 넘어서 놓인다. 예를 들어, 맞닿음 표면(217)은 환형 견부(212)의 높이를 약 0.015 mm(0.002 인치)만큼 넘어서 연장될 수 있다. 프릿(202)의 중심부를 밀어내는 돌기에 의해 생성된 결과적인 약간의 굽 힘은 박막 필터(205)의 중심부가 슬라이드와 접촉하는 것을 보장한다. 인쇄 중에 슬라이드에 인가되는 압력은 프릿의 전방 표면(213)을 평평화하여, 수집된 입자를 슬라이드로 더욱 효과적으로 전달하도록 박막 필터(205)의 슬라이드와의 완전한 접촉을 보장하여 임의의 침착 인공물을 최소화한다. 이러한 약간 구부러진 구성이 필요하다면, 프릿(202)은 양호하게는 앞서 설명한 마찰에 의한 것과 같이 홀더(200) 내에 확실하게 안착된다.

구부러지는 프릿 구성으로 인해, 박막 필터(205)는 팽팽할 필요가 없다. 이는 제조 공정을 단순화하고 비용을 감소시키며 불량 부품 비율을 감소시킨다. 큰 주름이 없는 것은 모두 효과적으로 작동할 수 있다. 언급된 바와 같이, 프릿(202)은 양호하게는 약간 변형 가능하고, 그의 컴플라이언스는 그가 흡출 후에 유리 슬라이드에 대해 휘어져서 평평화되어 세포 및 다른 관심 물체를 필터로부터 슬라이드로 전달하게 한다. 이를 달성하기 위해, 프릿은 3.63 kg(8 lbs)의 힘의 인가에 의해 0.406 mm(0.0016 인치)의 변위를 통해 평평하게 압착되는 것을 허용하는 탄성을 가져야 한다. 양호한 프릿 재료는 소결된 폴리에틸렌 및 소결된 폴리에스터를 포함한다. 프릿(202)은 전형적으로 약 50 ㎛ 내지 70 ㎛ 범위의 세공 크기를 갖는 공간적으로 일정하지 않은 세공을 구비한 다공성 재료일 수 있다. 이러한 재료의 중요한 특질은 (전형적으로 약 5 ㎛ 내지 8 ㎛의 세공 크기를 갖는) 얇은 박막 필터(205)의 재료에 비해 유체 임피던스가 낮다는 것이다. 바꾸어 말하면, 프릿(202)을 가로지른 압력 강하는 박막 필터(205)를 가로지른 압력 강하보다 훨씬 작다. 따라서, 필터를 통과하는 유체는 프릿을 통해 자유롭게 유동한다. 또는, 일정하지 않게 위치된 세공을 갖는 것 대신에, 프릿(202)은 흡출된 유체 및 입자가 유동할 수 있는 (예를 들어, 50 ㎛ 내지 70 ㎛의) 작은 내경의 많은 평행한 채널을 갖는 재료 또는 구조물로 만들어질 수 있다. 그러한 평행한 채널 배열은 확실히 낮은 유체 임피던스를 갖는 내측 유체 투과성 매체로서 거동할 것이다. 실제로, 적절하게 낮은 유체 임피던스 및 변형성/탄력 특성을 갖는 임의의 재료 또는 장치가 세공의 유무에 관계없이 시료 획득 스테이션에서 사용될 수 있다.

시료 액체를 일방향으로, 즉 박막 필터에 대해 직교하는 방향으로 대체로 또는 대부분 유동시키는 것은, 특히 진공이 박막 필터를 통해 필요 이상으로 긴 기간 동안 인가되면 도7b에 개략적으로 도시된 바와 같이 입자의 층 또는 클러스터를 축적할 수 있다는 것이 발견되었다. 이는 반경방향으로 유도되는 약간의 2차 유동 성분을 제공하는 구어기스의 이중 유동 설계에서도 발생할 수 있다. 예를 들어, 구어기스의 미국 특허 제5,471,994호 및 제5,301,685호의 도4 및 도12를 참조한다. 그러한 구성에 의해 발생된 2차 유동은 박막 필터에 걸쳐 효과적인 세정 또는 전단 작용을 생성하기에는 불충분할 것이다. 초기의 구어기스 특허, 즉 미국 특허 제5,137,031호는 깔때기 또는 원추형 매니폴드를 개시한다. 그러나, 그러한 배열에서는, 주연부에서의 2차 반경방향 유동이 없다. 필터 자체를 통해 유도되는 것 이외의 유동이 없으므로, 실질적인 반경방향 유동 성분이 없다. 따라서, 시료 액체는 단지 박막 필터에 대해 대체로 직교하게 유동한다.

도6을 참조하면, 교반기(40) 상부의 매니폴드(46)의 직립 벽(47)의 내경은 매니폴드(46)가 도시된 바와 같이 박막 필터(205)를 아래로 향하게 하여 필터 조립 체(F)를 수납하고 안착시킬 수 있도록, 필터 조립체(F)의 외경, 즉 홀더의 측벽(211)보다 약간 더 크도록 치수가 결정된다. 필터 조립체(F)는 매니폴드(46) 내에 헐겁게 안착될 수 있다. 필터 조립체(F)가 매니폴드(46) 내에 안착되면, 박막 필터(205)의 외측 주연 모서리는 바닥 벽(41) 상에 놓인다. 바닥 벽(41)은 필터 조립체(F)가 매니폴드(46) 내에 안착되면 매니폴드 챔버(M)를 형성하는 웰 또는 리세스를 갖도록 구성된다. 따라서, 챔버(M)는 박막 필터(205)의 외측 표면과 바닥 벽(41)의 상부 표면(41S)에 의해 경계를 이룬다.

본 이중 유동 배열은 박막 필터의 면 상에서의 입자 퇴적 또는 축적의 문제점을 해결한다. 이러한 배열은 입자를 세정하여 퇴적 또는 층상화되는 것을 방지하기에 충분한 박막 필터의 전방면을 가로지른 전단력 또는 작용을 일으킨다. 퇴적 또는 층상화된 입자는 퇴적되면서 그 아래의 층에 대한 약한 결합을 가지며, 이는 박막 필터(205)의 세공이 입자로 덮여 감에 따라 흡입력이 감소하기 때문이다.

전단력은 박막 필터(205)의 전방면을 가로질러 시료 액체에 대해 접선방향 또는 대체로 반경방향 유동 성분을 부가함으로써 생성된다. 이러한 유동 성분은 박막 필터의 전방면에 대해 대체로 평행하고, 즉 층의 퇴적 방향에 대해 수직이며, 박막 필터의 전방면으로부터 입자를 반경방향 외측으로 세정한다.

2차 또는 반경방향 유동 경로를 제공하기 위해, 매니폴드(46)는 세정된 입자가 박막 필터의 전방면으로부터 매니폴드 챔버(M)를 빠져나가도록 하기 위해, 박막 필터(205)의 전방면과 바닥 벽(41)의 상부 표면(41S) 사이에서 매니폴드 챔버(M)의 주연부에 작은 간격 또는 갭(G, 도6 참조)을 제공하도록 구성된다. 갭(G)은 입자 가 그를 막는 것을 방지하기에 충분히 커야 한다. 즉, 갭(G)은 입자가 여과되기에 너무 작게 만들어지면, 막히게 되어 2차 유동을 차단할 수 있

다. 갭의 최소 크기는 궁극적으로 입자 크기, 시료 액체의 점성, 및 시료 액체의 온도에 의존한다. 갭(G)은 세포 입자에 의한 막힘을 방지하기 위해 적어도 0.102 mm(0.004 인치)이어야 한다고 결정되었다.

도3 및 도6을 참조하면, 유출 노즐을 형성하는 갭(G)을 생성하기 위해, 매니폴드(46)의 바닥 벽(41)은 매니폴드(46)의 주연부 둘레에 복수의 이격된 이격체 또는 상승된 리브(48a)를 포함한다. 리브(48a)들 사이의 공간(49)은 시료 액체가 챔버(M)를 빠져나가게 하는 통로를 제공한다. 도시된 양호한 실시예에서, 매니폴드(46)는 23.4 mm의 내경을 갖고, 10 ° 로 균일하게 이격된 36개의 리브(48a)를 갖는다. 리브는 0.150 mm 높이이고, 도시된 바와 같이 0.63 mm의 반경(R)을 갖는 포위 견부 내로 아치형으로 혼합된다. 당연히, 본 발명은 정밀한 유출 영역이 생성되도록 바닥 벽(41)으로부터 필터 조립체를 정밀하게 이격시키기 위한 이격된 리브 또는 이격체의 다른 구성을 고려한다. 리브 또는 이격체의 개수 및 두께에 따라, 총 유출 면적은 입구 면적에 비해 50%만큼 감소될 수 있다.

전술한 구어기스형 필터에서, 반경방향 외측으로 이동하는 시료 액체가 속도를 잃는 것이 관찰되었다. 본 이중 유동 필터 시스템은 시료 액체가 가로질러 유동하는 얕고 대체로 원추형인 표면을 제공함으로써 속도 저하를 보상한다. 이러한 표면은 박막 필터(205)와 대면하는 대체로 원추형인 분배 매니폴드 챔버(M)를 형성한다. 본 발명에 따른 챔버(M)는 중심 입구(I)의 최대 면적과 대체로 동일하거나 더 작은 면적을 갖는, 공간(49)을 통한 환형의 반경방향 출구(O)를 갖는다. 도9를 참조하면, 반경방향으로 향한 환형 유동 통로의 '면' 영역은 원통형이고, 박막 필터(205)의 전방 표면과 매니폴드의 원추형 표면(41S)에 의해 임의의 주어진 반경(R_1, R_x, R_y, ..., R_2)으로 한정된다(경계를 이룬다). 시료 액체가 외측으로 이동함에 따라, 반경은 증가하고 매니폴드 높이는 감소한다. 매니폴드 챔버(M)는 높이(H_1, H_x, H_y, ..., H_2)가 매니폴드의 입구(I)로부터 외측 주연 출구(O)로의 대체로 균일한 환형 통로의 면 영역을 유지하는 비율로 감소하여, 박막 필터(205)를 가로질러 대체로 선형인 반경방향 유동 속도를 생성한다.

이와 관련하여, 도9를 참조하면, 원형 매니폴드 입구(I)의 최대 이론 반경방향 유동 면적은 매니폴드 챔버의 높이(H_1)에 의해 곱해진 원주부($2\pi R_1$)로서 정의될 수 있다. 이러한 예에서, $2\pi R_1 H_1$은 매니폴드 입구(I)의 전체 원주 면적을 정의한다. 원형 매니폴드 출구(O)의 최대 원주방향 유동 면적은 $2\pi R_2 H_2$로서 정의될 수 있다. 출구 유동 면적이 입구 유동 면적과 동일하면, 입구 및 출구 면적은 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$2\pi R_1 H_1 = 2\pi R_2 H_2$$

$$R_1 H_1 = R_2 H_2$$

이러한 수식을 사용하여, 높이, 예를 들어 H_x 및 H_y는 입구(I)로부터 출구(O) 로의 그들의 주어진 반경, 예를 들어 R_x 및 R_y로 정의될 수 있다. 입구로부터 출구로의 높이(H_1, ..., H_x, ..., H_y, ..., H_2)가 도시되면, 결과적인 표면(41S)은 선형이 아니고 만곡될 것이다. 그러나, 현저하게 만곡된 하부 매니폴드 표면은 선형 표면(41S)만큼 효과적으로 작동하지 않는 것이 관찰되었다. 따라서, 본 양호한 실시예는 입구로부터 출구로 연장되는 (약간 만곡될 수 있는) 선형이거나 대체로 또는 거의 선형인 표면(41S)을 고려한다. 또한, 시료 액체가 효과적으로 유동하게 하기 위한 약 0.152 mm(0.006 인치)의 최대 높이(H_2)가 있다. 이러한 요구에 기초하여, 최소값(R_1)은 $0.152\ R_2/H_1$ mm(0.006R_2/H_1 인치)로서 정의될 수 있다. 이러한 구성에 의하면, 시료 액체가 필터를 통해 흡인되면서, 시료 액체는 박막 필터의 전방면에 대해 대체로 평행하거나 거의 평행하게 접근하는 방향으로 박막 필터(205)의 전방면을 횡단하여, 원하는 전단 작용을 생성한다.

실험에 의한 연구는 선형의 원추형 표면(41S)에 대해 출구(O)의 면적은 양호하게는 입구(I)의 최대 면적보다 작거나 같다는 것을 밝혀냈다. 즉, $R_1 H_1 \geq R_2 H_2$이다. 예를 들어, 예시적인 매니폴드는 다음과 같은 치수를 가질 수 있다 (모든 단위는 mm임). $R_1 = 1.24$, $H_1 = 1.32$, $R_2 = 10.00$, $H_2 = G = 0.15$. 최대 입구 면적은 따라서 3.27π mm ^{2} 이고 출구 면적은 최대 입구 면적보다 약간 더 작지만 최대 입구 면적의 50%(1.64 mm ^{2})로 정의될 수 있는 평균 입구 면적보다 더 큰 3.00π mm ^{2} 이다. 따라서, 출구 면적은 최대 입구 면적과 평균 입구 면적 사이일 수 있다. 다른 예는 다음과 같은 치수를 가질 수 있다 (모든 단위는 mm임). $R_1 = 0.040$, $H_1 = 0.060$, $R_2 = 0.400$, $H_2 = 0.006$. 최대 입구 면적은 따라서 출구 면적과 동일한 3.09 mm ^{2} (0.0048π in ^{2})이다.

요약하자면, 대체로 평평한 박막 필터와 대면하는 매니폴드 챔버(M)는 박막 필터의 외측 표면을 가로질러 대체로 반경방향 유동을 생성하도록 얕은 깔때기형 구성 및 주연 출구를 가져야 한다. 반경방향 유동은 박막 필터의 표면 상에 입자의 매우 얇은 층(단일층)을 남기도록 비교적 약하게 부착된 입자를 세척 또는 세정하는 전단 작용을 생성한다.

LBP 장치 및 방법

도11 내지 도57은 본 발명에 따른 LBP 장치의 양호한 실시예를 도시한다. LBP 장치는 관찰, 묘사 또는 광학적인 분석을 위한 슬라이드를 준비하기 위한 자동화된 기계이다. LBP 장치는 세포의 단일층 또는 얇은 층을 수집하여 슬라이드 상으로 전달하기 위해 전술한 이중 유동 여과 시스템(도6; 도7a, 도9)을 사용할 수 있다.

도11을 참조하면, LBP 장치의 도시된 실시예는 적어도 여섯 개의 처리 스테이션, 데이터 획득 스테이션(230; 바코드 판독기), 캡 제거 스테이션(400), 1차 교반 스테이션(500), 필터 배치 스테이션(600), 시료 획득 스테이션(700), 및 재캡핑 스테이션(800)으로 분할될 수 있다. 이러한 여섯 개의 스테이션은 이러한 스테이 션 모두가 동시에 서로에 대해 독립적으로 작동할 수 있는 것을 의미하는 병렬 처리를 위해 구성된다. LBP 장치는 또한 분리된 데이터 판독 스테이션, 슬라이드 제공 스테이션, 슬라이드 취급 스테이션, 및 카세트 취급 스테이션을 포함하고, 이들 모두는 일체형 시스템(900)으로서 통합될 수 있다. LBP 장치는 시료 용기를 다양한 작동 스테이션으로 이동시키기 위한 이송 기구(240)를 더 포함한다. 이는 시료 바이알을 자동으로 이송 기구 상으로 로드하고 그로부터 언로드하는 자동 로딩 기구(300)를 더 포함한다. 모든 스테이션은 컴퓨터 제어된다. 도11a는 LBP 장치의 작동 시퀀스를 도시한다. 이는 작동 소프트웨어가 구성되는 가장 중요한 표이다.

도12는 LBP 장치의 기본적인 구조 요소, 즉 양호하게는 이동을 위해 (도시되지 않은) 캐스터 상에 압출된 알루미늄으로 만들어진 프레임(260)과, 프레임에 의해 지지되며 주 작동 기구가 장착되어 있는 가공된 알루미늄 기부판(262)을 도시한다. 기부판 아래에, 몇몇의 구성요소에 동력을 공급하도록 압축 공기를 공급하기 위한 압축기(264)와, 다양한 구성요소를 위한 진공 공급원을 제공하는 (도시되지 않은) 진공 펌프와, 자동 로딩 기구(300) 내에서 사용되는 바이알 트레이를 유지하기 위한 스테인리스강 선반과, 전원 및 제어기를 포함하는 전기 부품 및 잡다한 장비가 있다. 전력식 액츄에이터가 공기력식 액츄에이터 대신에 사용되면 압축기는 요구되지 않을 것이다. 사용자 인터페이스, 예를 들어 (도시되지 않은) 접촉 감응식 LCD 표시 장치가 이송 기구(240)의 좌측에 장착되어 정상적인 자동화된 처리 프로토콜을 넘어선 기계 작동에 대한 기술자 제어를 제공한다. 사용자 인터페이스 상에서 출현할 수 있는 로그인 스크린(상부) 및 운전 스크린(하부)의 예를 도시하 는 도25 참조. 당연히, 다른 스크린이 사용자가 사용자 인터페이스와 상호 작용할 때 사용자에게 제공될 것이다.

LBP 장치의 '염가' 버전은 한번에 더 제한된 개수의 시료를 처리하기 위한 탁상형 모델의 형태를 취할 수 있다. 그러한 모델에서, 프레임(260) 및 자동 로딩 기구(300)와 같은 특정 구성요소가 제거될 수 있고, 필터 배치 스테이션(600)의 용량과 같은 다른 구성요소는 축소될 수 있다. 진공 및 압축 공기의 외부 공급원은 그러한 장치에 동력을 공급하도록 사용될 수 있고, 다른 구성요소(전원, 제어기 등)는 변형된 기계 기부판에 인접한 또는 그 위의 하나 이상의 모듈에 재위치될 수 있다. 이러한 변형예를 실시하는 다양한 방식이 당업자에게 매우 명백할 것이다.

이송 기구

도11을 참조하면, 이송 기구(240)는 정밀 스프로켓(242, 244; sprocket) 둘레의 (도시되지 않은) 스테퍼 모터에 의해 구동되는 무한 링크 벨트 컨베이어(242)를 포함한다. 컨베이어는 대응하는 개수의 시료 바이알을 수납하기 위해, 핀(248)에 의해 연결된 복수의 리셉터클 또는 캐리어(246)를 갖는다. 도11에 도시된 실시예는 1 내지 30으로 번호가 매겨진 30개의 리셉터클을 갖는다. 샘플 바이알 크기 및 컨베이어의 길이에 따라, LBP 장치는 필요하거나 가능하다면, 모든 처리가 단일 라인에서 완성되도록 하기에 충분히 긴 30개 이하 또는 이상의 리셉터클을 사용할 수 있다.

링크 벨트 컨베이어의 리셉터클(246)은 안내 레일(250) 쌍에 의해 스프로켓들 사이에서 안내되어 트랙을 형성하고, 리셉터클을 정확하게 위치시키기 위해 (도 시되지 않은) 종래의 위치 교정 시스템을 갖는다. LBP 장치는 각각의 리셉터클의 위치를 추적하여 종래의 방식으로 스텝 구동하거나 인덱싱할 수 있다. 예를 들어, LBP 장치는 처리 경로를 따라 처리 스테이션 각각에서 캐리어 위치를 등록하고 각각의 캐리어를 정밀하게 인덱싱하기 위해 제어기에 위치를 공급할 수 있는, 각각의 링크 상의 광센서 또는 광차단기와 같은 선형 위치 센서를 포함할 수 있다. 정밀한 정렬 및 배치를 위해 컨베이어를 구동하는 방식은 보편적이고 따라서 더 설명되지 않을 것이다.

Z 및 Y 축 내에 트랙을 형성하는 안내 레일(250)은 리셉터클의 측면 내에 가공된 슬롯과 맞물린다. 예를 들어 도29, 도33, 도37, 및 도43 참조. 기계식 트랙 및 구동 스프로켓은 외부 윤활제를 추가할 필요가 없이 작동을 위해 자동 윤활되는 플라스틱으로 구성될 수 있다. 리셉터클(246)은 각각 시료 용기 상의 바코드의 레이저 또는 광학 스캐닝에 대한 접근을 허용하기 위한 창(247, 도12 참조)을 가질 수 있다. 컨베이어는 쉬운 세척을 위해 PTFE7으로 함침된 하드 코팅된 알루미늄일 수 있다. 링크 핀(248)은 정밀 연마 및 경화될 수 있다. 링크 핀은 비회전식 링크 보어 내의 위치에 축방향으로 고정될 수 있다. 회전식 링크 보어는 추가적인 윤활제 없이 작동할 수 있는 적합한 베어링 재료를 구비한다. 작업자 안전을 위해, 컨베이어 작동은 (도시되지 않은) 기계의 커버와 연동될 수 있다.

리셉터클(246)은 또한 시료 바이알을 특별한 배향으로 수납하거나 안착시키도록 구성된다. 즉, 시료 바이알과 리셉터클은 바이알이 특별한 배향으로 리셉터클 내에 안착될 수만 있도록 상보적으로 구성되거나 키이 결합된다. 예를 들어, 바이알은 'D' 형상, 즉 평평한 측면(도2a 및 도2b 참조)을 가질 수 있고, 리셉터클은 평평한 측면들이 서로 정렬되도록 'D' 형상일 수 있다. 이러한 방식으로, 바이알은 리셉터클에 대한 제한된 수직 이동은 허용하면서, 리셉터클에 대해 회전하지 않는다. D 형상에 부가하여, 각각의 바이알은 바닥 노치(25; 도2a 참조)를 가질 수 있고, 리셉터클은 노치(25) 내로 키이 결합되는 (도시되지 않은) 정합 페그(peg) 또는 스터드를 가질 수 있다. 도시된 노치 및 페그가 아치형이지만, 이들은 다른 정합 형상(예를 들어, V 형상)을 취할 수 있다.

바이알 로딩/언로딩 기구

도12, 도13, 도14는 자동화된 바이알 로딩 및 언로딩 기구(300)를 도시한다. 피벗식의 픽 앤드 플레이스 아암(304)이 수직 표준(310) 상부의 수직(Y-축) 리드 스크루 모터(308)에 의해 구동되는 승강기 캐리지(306) 상에 장착된다. 아암(304)은 시료 바이알(10)을 3의 자유도로 파지하고 이동시키도록 되어 있는 종래의 전기식 또는 공압식으로 작동하는 조(jaw) 타입 그리퍼(312)를 갖는다. 수평면 내에서의 아암 이동은 U링크형 브라켓(316) 내에서 승강기 캐리지(306)에 피벗식으로 장착된 측방향 리드 스크루 모터(314)에 의해 가능하다. 도시된 조 타입 그리퍼 대신에, 집어서 놓는 아암은 도15에 도시된 바와 같이 종래의 공압식으로 작동되는 흡입 헤드 타입 그리퍼를 갖출 수 있다. 그러한 그리퍼는 커버에 대해 위치되어 흡입 라인(320)을 통해 흡입을 받을 때 바이알의 커버(30)에 대해 밀봉하는 실리콘 고무 벨로즈(318)를 갖는다. 기계식이든지 공압식이든지 간에, 그리퍼의 작동은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 기계의 프로그램된 작동을 통해 달성된다.

도17 내지 도20을 참조하면, 시료 바이알(10)은 선반(320) 상에서 기계 내로 활주하는 특수한 사출 성형 플라스틱 바이알 트레이(330) 내에 저장된다 (도12 참조). 혼란을 피하기 위해, 도13 내지 도15는 (스탬핑된 강철로 만들어진) 트레이의 상이한 형태를 도시하지만 트레이를 회전시키는 기구의 작동은 그의 구성에 관계없이 동일하다는 것이 지적되어야 한다. 플라스틱 바이알 트레이(330)가 양호한 형태이고, 양호하게는 폴리프로필렌으로 만들어진다. 본원에서 사용되는 '트레이'라는 용어는 도시된 실시예로 제한되지 않으며, 별개의 물품의 대체로 평탄한 어레이를 본원에서 설명되는 방식으로 지지 및 이동시킬 수 있는 림이 형성되거나 림이 없는 임의의 유형의 캐리어를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

각각의 트레이(330)는 시료 바이알(10)을 하나의 배향으로만 수납하도록 크기가 결정되고 구성된 41개의 원형 리세스(332)를 갖는다. 각각의 리세스(332)의 상부 모서리는 양호하게는 바이알의 매끄러운 삽입을 용이하게 하는 경사진 모서리(333)를 갖는다. 리세스들은 양호하게는 다음과 같이 네 개의 동심 열의 조밀한 어레이로 배열된다. 최외측 열은 16개의 리세스를 갖고, 다음 열은 8개의 리세스를 갖고, 제3 열은 9개의 리세스를 갖고, 최내측 열은 8개의 리세스를 갖는다. 인접한 열의 리셉터클들은 더 가까운 간격으로 오프셋된다. 제2 열의 리셉터클은 제4 (최외측) 열의 리셉터클과 반경방향으로 정렬된다. 최외측 열의 리셉터클은 중심에서 18° 로 이격된다. 각각의 다른 열의 리셉터클은 중심에서 36° 로 이격된다. 당연히, 다른 리셉터클 어레이가 집어서 놓는 아암(304)에 의한 모든 바이알의 접근을 허용하는 한 사용될 수 있다. 각각의 리셉터클은 고유하고 주소화될 수 있는 위치를 가져서, 임의의 바이알이 의지대로 그리고 임의의 시퀀스로 접근될 수 있다.

전술한 바와 같이, 처리 중의 시료 바이알의 배향은 중요하고, 따라서 이러한 트레이 내의 저장된 바이알의 적절한 배향은 집어서 놓는 아암(304)이 컨베이어 리셉터클(246) 내에서 각각의 바이알을 적절하게 위치시키는 것을 보장한다. 따라서, 각각의 리세스(332)는 그의 바닥(도19 참조)에서 바이알 내의 노치(25) 내로 끼워지는 크기인 고정된 인덱싱 페그(334)를 갖는다. 페그(334)는 예를 들어 접착제에 의해 리세스(332)의 바닥에 인접하게 트레이 내로 성형된 홈(335) 내에 설치된다. 페그 중 몇몇은 도시를 위해 도19에서 생략되었다.

페그(334)는 트레이로부터 제거된 각각의 바이알이 그의 노치가 그러한 리셉터클 내의 정합 페그와 정렬되어 이송 리셉터클로 송출되도록 트레이(330)의 중앙면에 대해 특정 각도로 배열된다. 각각의 이러한 각도는 특정 리세스(334) 내의 바이알이 집어서 놓는 아암(304)에 의해 접근되어야 할 때 트레이(330)의 회전 위치와, 바이알 픽업 지점으로부터 컨베이어 리셉터클(246) 내의 바이알 배치 지점으로의 집어서 놓은 아암의 각 회전에 의해 지시된다. 이러한 각도의 결정은 당업자의 능력 내에 있다고 여겨진다.

트레이(330)는 또한 세 개의 직립 안내 기둥(335)을 갖고, 이들 각각은 그의 팁에서 각각의 선반(302) 위의 (도시되지 않은) 안내부와 협동하며 트레이를 삽입 시에 기계 내로 안내하며 적절한 배향을 보장하도록 사용되는 스프링 부하식 볼(338)을 구비한다. 안내 기둥(336)은 또한 트레이가 저장을 위해 적층될 때 적 층 기둥으로서 사용되고 (도20 참조), 볼(338)은 상부 트레이의 바닥 내의 함몰부(339, 도19 참조)와 맞물린다.

트레이(330)는 또한 트레이가 선반(302) 상에 삽입될 때 기계를 향해 배향되는 크게 확장되는 노치(340)를 갖는다. 노치(340)의 최내측 부분은 이하에서 설명되는 바와 같이, 부동 키이에 의해 맞물리도록 되어 있는 대향 키이 홈을 갖는다. 키이 홈은 양호하게는 트레이의 상부와 같은 높이로 리세스되어 스크루에 의해 그에 고정된 밀링된 황동 허브 삽입물(343) 내에 형성된다.

도14, 도15, 및 도15a를 참조하면, 회전식 외측 스핀들(350)은 그의 상부 및 바닥에서 각각 베어링(352, 354) 내에 저널링된다. 외측 스핀들(350)은 집어서 놓는 아암(304)이 기부판(262) 내의 개구(266)를 통해 하방으로 이동함으로써 트레이로부터 바이알에 접근하고 기본 위치 노치(340)를 거쳐 아이들 트레이를 통과할 수 있도록 한번에 단지 하나의 트레이와 맞물려서 그를 회전시킨다. 도14는 노치(340)가 외측 스핀들(350)과 정렬되어 그를 둘러싸고 있는 점선 내의 트레이의 기본 위치를 도시한다. 스핀들(350)은 컴퓨터 제어식 회전 스테퍼 모터(356)와 타이밍 기어(360, 362)와 맞물린 타이밍 벨트(358)에 의해 바닥으로부터 정밀한 방식으로 회전된다. 정렬된 트레이 노치 위에 위치된 하

향 광학 회전 위치 센서(363)는 트레이가 그의 기본 위치로부터 언제 얼마나 멀리 회전되었는 지를 검출하고 스테퍼 모터(356)의 회전에 대해 제어 피드백을 제공한다.

외측 스핀들(350) 내에, 각각의 트레이에 대해 한 쌍씩, 8쌍의 대향 키이(365)를 보유하는 내측 스핀들(364)이 있다. 키이(365)는 외측 스핀들 내의 대향 슬롯(366)을 통해 외측 스핀들(350)로부터 돌출한다 (스핀들 및 두 개의 트레이의 바닥의 중심부를 통한 단면도인 도15a 참조). 내측 스핀들(364)은 내부 리드 스크루(372)에 의해 외측 스핀들(350) 내에서 수직으로 이동된다. 리드 스크루(372)는 리드 스크루 스테퍼 모터(374)에 의해 타이밍 벨트(376) 및 타이밍 기어(378, 380)를 통해 회전된다. 키이 '기본 위치' 센서(382, 도15 참조)는 기준 지점을 제공하도록 내측 스핀들(364)의 상부에 위치된다. 즉, 기계가 켜지면, 그는 내측 스핀들을 키이 기본 위치 센서(382)로 복귀시킨 다음 여기로부터의 그의 이동을 참조한다.

키이 쌍의 균일한 수직 간격을 도15에서 볼 수 있다. 이러한 간격 또는 피치는 완전하게 설치된 트레이(330) 내의 키이 홈(342)의 피치와 다르다. 따라서, 어느 키이 홈이 키이에 의해 맞물리는 지는 내측 스핀들의 수직 위치에 의존하고, 단지 한 쌍의 키이 홈(트레이)만이 임의의 시간에 맞물릴 수 있다. 도15a의 확대도는 바닥 트레이(330-1)의 키이 홈(342)이 키이(365)에 의해 맞물리고 그 위의 트레이(330-2)의 키이 홈은 키이에 의해 맞물리지 않는 것을 도시한다. 1/8 피치 차이에 의한 내측 스핀들(364)의 이동은 하나의 트레이를 분리시키고 바로 인접한 트레이와 맞물린다. 로딩 및 언로딩 기구의 작동은 선반(302)에 의해 한정되는 트레이 슬롯으로부터 하나 이상의 트레이의 부재에 의해 영향을 받지 않는다.

선택된 트레이가 (컴퓨터 제어기에 의해 결정된 바와 같이) 집어서 놓는 아암(304)에 의해 접근되어야 하면, 리드 스크루 모터(374)는 적절한 키이가 선택된 트레이의 키이 홈과 맞물리도록 내측 스핀들을 적절한 거리로 이동시킨다. 회전 모터(356)는 그 다음 키이 결합된 트레이를 아암(304)이 특정 리세스(332)에 접근할 수 있도록 적절한 각 위치로 회전시킨다. 선택된 트레이가 상부 트레이의 확장되는 노치(340)를 통해 그리퍼(312)에 의해 접근되는 방식의 트레이의 중첩된 배열과 각각의 트레이 내의 리세스(332)의 조밀한 간격은 LBP 장치의 콤팩트한 기부 내로 쉽게 통합되는 매우 콤팩트하고 고용량의 효율적인 바이알 취급 시스템을 이룬다.

도시된 실시예에서, LBP 장치는 41개의 시료 바이알을 각각 유지하는 트레이를 8개까지 수용할 수 있다. 41개의 리세스 중 하나는 세척 용액을 담고 보통 시료 유체와 접촉하게 되는 장치의 다양한 부분을 세척하도록 LBP 장치를 통해 이동되는 세척 바이알용으로 비축될 수 있다. 또는, 41번째 바이알은 보정을 목적으로 전형적인 대조구 시료를 담을 수 있다. 따라서, LBP 장치는 처리되는 시료를 담는 적어도 320개까지의 바이알을 수용할 수 있다. 그러므로, 장치는 적어도 8시간의 장기간 동안 신경 쓰지 않고서 연속적으로 작동할 수 있어서, 시료 처리는 밤과 같이 보통 실험실 인력이 없을 때에도 수행될 수 있다.

트레이(330)는 바코딩되거나 그렇지 않으면 기계 판독 가능한 식별 데이터로 라벨링되면, 명령에 따라 특정 트레이에 접근할 수 있는 자동화된 저장 장치 내에서 사용될 수 있다. 트레이 식별 데이터는 트레이 저장부 내의 임의의 시료 바이알의 위치가 쉽게 확정될 수 있도록 통합 데이터 관리 시스템 내로 입력된다.

시료 바이알의 트레이에 기초한 저장의 비용 감소는 트레이(330)와 연결된 라이너형 시스템을 사용함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 바이알은 트레이(330)에 일치하고 리세스(332) 내로 쉽게 미끄러지는 (도시되지 않은) 얇은 시트(sheet)형 라이너 내에 지지 및 저장될 수 있다. 라이너는 완전히 부하가 가해졌을 때 자립하기에 충분히 강성이고, 적층될 수 있고, 이동을 쉽게 하기 위해 휠이 달린 카트 내에 수용될 수 있다.

데이터 접근 및 시료 관리

각각의 시료 바이알의 트랙과 각각의 바이알로부터 생성된 시료 슬라이드를 유지하는 것은 당연히 중요하다. 따라서, LBP 장치는 전형적으로 접근 스테이션(102) 또는 다른 컴퓨터를 통해 통합 데이터 관리 시스템(DMS)과 통신한다. 도21은 LBP 장치의 작동 내로 통합된 시료 바이알 취급 및 데이터 흐름을 개략적으로 도시한다. LBP 장치와 DMS 사이의 연결 링크는 직접 개인 대 개인 연결을 사용하는 이더넷(ethernet) 또는 다른 프로토콜을 거치거나 서버 기반 네트워크를 통해 이루어질 수 있다.

시료 처리 작업은 예를 들어 데이터 입력 터미널 또는 접근 스테이션 상의 바코드 판독기를 거쳐 라벨링된 시료 바이알로부터 데이터를 직접 연결을 거치거나 네트워크에 의해 DMS로 수집하거나 전달하는 것으로 시작한다. 시료 추적 데이터는 예를 들어 환자의 이름, 테스트 식별(ID) 번호, 환자 데이터, 및 임의의 특별한 처리 지시를 포함할 수 있다. 예를 들어, 바코딩된 시료 바이알은 초기에 서명 요청에 의해 그리고 그 후에 데이터 베이스 내의 할당된 고유 번호(ID)에 의해 환자 정보에 링크될 수 있다. 양호한 실시예에서, 바이알 바코드를 포함하는 환자 및 테스트 정보는 현장 검사 장소(예를 들어, 내과의사 진료실)에서 네트워킹된 DMS 데이터 베이스 내로 들어갈 수 있고, 이에 의해 서면 요청 양식에 대한 필요성을 완전히 제거한다. 어큐메드 인터내셔널, 인크.[AccuMed International, Inc.; 현재 몰레큘라 다이아그노스틱스, 인크. 또는 MDI(Molecular Diagnostics, Inc.)]에 양도된 (본원에서 전체적으로 참조된) 미국 특

허 제5,963,368호는 생체 시료를 분석하고 (현미경), 각각의 분석으로부터의 데이터를 저장하기 위한 컴퓨터 제어식 기기에 적용되는 유사한 개념을 개시한다. '368 특허는 비형광계 화상 분석 장치, 공정, 시스템, 및/또는 기기와 조합되거나 그와 함께 사용되는 액체계 세포학의 분야에서 모노젠, 인크.(MonoGen, Inc.; 본 출원의 권리자)에게 배타적으로 권리화되어 있다. 모노젠의 상용 병리학 워크 스테이션 및 데이터 관리 시스템은 '368 특허에 개시된 개념을 실시한다.

각각의 시료 바이알은 식별(ID) 부호 또는 라벨(예를 들어, 바코드) 및/또는 홀로그램 또는 메모리 칩 또는 장치와 같은 저장 정보 라벨 또는 부호를 포함한다. 본 실시예는 실험실, 의사 진료실, 병원, 또는 다른 환자 관리소와 같은 동일하거나 상이한 위치에서 상이한 워크 스테이션 또는 기기들 사이에 정보를 공유하기 위해 DMS에 정보를 제공하는, 바코드 판독기와 같은 광학 판독기를 사용하여 ID 라벨을 판독하는 것을 고려한다. 도21은 완전히 통합된 시료 관리를 위해 DMS가 시료/환자 데이터를 서버를 통해 다양한 시료 처리 장치 및/또는 컴퓨터화된 워크 스테이션으로 연결시키도록 확장되는 전체 실험실 시스템을 도시한다.

분리된 바코드 판독기(230, 도11 참조)는 LBP 장치 자체에 장착되어, 각각의 이송 리셉터클(246) 내의 슬릿을 통해 처리하기 전에 모든 시료 바이알을 스캔한 다. 이송 리셉터클(246) 각각은 종래의 광학 판독 장치에 의해 판독될 수 있는 바코드와 같은 이러한 부호 또는 코드를 사용하여 추적될 수 있다. LBP 장치 내에 사용되는 바코드 판독기는 Interleaved 2 of 5, Code 128c, 또는 EAN-128의 최소 BCR 목표 코드 능력을 갖는 케이언스(Keyence) BL-600과 같은 임의의 상용 타입일 수 있다. 바코드 판독기는 양호하게는 작업자 보호를 위해 액밀 봉입체 내에 밀봉된다. 판독 후에, 시료 바이알/이송 리셉터클 ID 데이터는 호스트 데이터 베이스 또는 워크 스테이션의 DMS로 전송된다. 호스트 데이터 베이스 또는 로컬 워크 스테이션은 그 다음 개별 시료에 대해 수행되어야 하는 특정 처리 프로토콜을 LBP 장치로 다시 전송한다.

데이터 관리 시스템(DMS)의 가장 중요한 몇 가지 기능은 다음을 포함한다.

접근 중에 환자 및 시료에 대한 데이터를 획득하고, 이를 처리 파라미터를 설정하고 의료 데이터를 슬라이드 검사자에게 제공하기 위해 요구되는 바와 같이 각각의 기기에 대해 이용할 수 있게 만들고,

데이터 무결성을 보장하도록 시료 및 슬라이드의 관리 체인을 유지하고,

데이터를 편집하고 정규, 협동, 및 실험실 관리 보고서에 대해 요구되는 양식을 인쇄하고,

의료 보고서를 생성하고 보안 디지털 전자 서명을 사용하여 무결성을 보장하고,

'1회 사용당' 비용에 관한 기기에 대한 청구서를 관리하고,

각각의 처리에 대해 최적의 처리 프로토콜을 저장하여 시료 유형 및/또는 사 용자 요구에 따라 기기로 공급하고,

원격 진단 및 수리를 용이하게 하고 사용자 매뉴얼 및 고장 수리 안내서를 제공한다.

도21b는 이러한 작업을 수행하도록 사용될 수 있는 관련 데이터 베이스 표의 예를 도시한다.

DMS는 세포학 처리의 상이한 단계들 중 서류가 없는 데이터 흐름을 제공할 수 있어서, 상당량의 개인 시간 및 비용을 절약하고, 전사 오류를 감소시키고, 정확성을 개선하고, 서류 기록을 저장하기 위해 요구되는 공간을 제거한다. 데이터 획득, 저장 및 복원을 자동화하고 관리함으로써, 각각의 작업은 더욱 효율적으로 되어, 시료에 대한 소요 시간을 현저하게 감소시킨다. 시료 품질은 자동화된 보정 및 잠재적인 문제점을 조기에 식별하는 교차 확인 루틴에 의해 증대된다. 해외 판매를 위한 유연한 외국어 지원은 다문화 환경의 실험실을 지원한다.

DMS는 각각의 연결된 실험실 장치 및 워크 스테이션의 작동에 대한 상세 정보를 제공하는 공통적인 사용자 인터페이스를 제공하고, 온라인 사용자 매뉴얼 및 보조 교재와 함께 사용을 쉽게 하고 연습을 최소화한다. DMS는 제공된 소프트웨어 인터페이스를 통해 사용자 자신이 LIS (또는 다른 데이터 관리 시스템)과의 모든 관련된 환자 및 시료 데이터의 교환을 취급한다. 또한, 원격 기기 진단 능력은 차단되지 않는 최대 작업을 보장한다. 서류 작업의 감소, 다른 기기 및 기존의 컴퓨터 네트워크와의 즉각적인 호환성, 및 병원 또는 실험실의 중앙 정보 시스템과의 통합은 상당한 사용자 이점을 제공한다.

전형적인 작동에서, 실험실은 (1) 미리 바코딩된 시료 바이알과 함께 보건 기관으로부터 획득물을 수용하고, (2) 시료에 대해 고유한 ID 번호(접근 번호)를 할당하고, (3) 요청에 대한 정보에 기초하여 사용되어야 하는 공정을 특정화하도록 특정 LBP 테스트 ID를 입력한다. 도23은 기술자에게 제공되는 접근(데이터 입력) 스크린의 예를 도시하고, 여기에 바이알 바코드, 접근 번호, 및 LBP 공정 코드가 입력된다. 시료 바이알이 처리를 위해 LBP 장치 내로 로드되면,

LBP 장치는 자동으로 시료 바이알 상의 바코드를 판독하고 바코드 번호(106)를 DMS로 전송하고, DMS는 선택된 테스트에 대한 처리 파라미터와 생성되어야 하는 슬라이드의 개수를 다시 보낸다. LBP 장치는 승인(108)을 보고하고 시료를 처리하여, DMS에 의해 지시된 바와 같이 하나 이상의 슬라이드를 만든다. LBP 장치가 시료 바이알로부터 여과된 재료로 시료 슬라이드를 인쇄하기 직전에, LBP 장치는 시료 샘플을 수납해야 하는 미리 바코딩된 슬라이드로부터 바코드를 판독한다. LBP 장치는 각각의 슬라이드 바코드(110) 및 그와 관련된 바이알 바코드를, 슬라이드 바코드 번호에 의해 환자 데이터 베이스를 갱신하고 바이알 번호를 교정하기 위해 슬라이드 바코드 번호를 교차 확인하고 LBP 장치가 진행하도록 신호를 보내는 DMS로 보낸다. LBP 장치는 그 다음 시료로부터의 세포 샘플을 하나 이상의 슬라이드 상으로 인쇄하고, 처리되어야 하는 다음 시료에 대한 내장 데이터 로그를 판독한다. 도24는 바이알 번호, 슬라이드 번호, 및 환자 데이터를 포함하는, DMS 데이터 베이스 내에 연결된 데이터 항목을 도시하는 DMS 메뉴 스크린의 예를 도시한다. DMS는 슬라이드 ID 번호 및 관련 바이알 ID 번호, 환자 데이터, 및 처리 프로토콜을 나열하는 인쇄가능 한 보고서를 생성할 수 있다.

적어도, 프로토콜 변수는 시료 혼합 파라미터(교반 속도 및 시간)와 필터 선택을 포함한다. 전형적으로, 1차 교반 속도는 50 rpm 단계로 선택 가능한 500 rpm 내지 3,000 rpm으로 변화될 수 있다. 교반 기간은 5초의 증분으로 5 내지 120초로 변화될 수 있다. 필터 유형의 선택은 선택된 테스트 프로토콜에 따라 예를 들어 가래 시료와 같은 비부인과 시료에 대해서는 5 미크론(적색 하우징) 또는 예를 들어 부인과 시료에 대해서는 8 미크론(백색 하우징)으로 평균 세공 직경 크기에 기초한다.

LBP 장치는 혼합 샘플 작업 (즉, 다양한 유형의 시료를 함유하는 바이알을 포함할 수 있는 작업)을 교환 가능하게 동일한 유형의 시료의 일괄 처리에 대한 필요가 없이 처리할 수 있다. 시료 처리는 DMS 내에 상주하며 사용자에게 접근 가능한 적어도 100가지의 상이한 처리 프로토콜을 포함할 수 있다. 다음과 같은 미리 정의된 절차 코드(테스트 ID)가 작업자 입력을 단순화하고 어느 처리 프로토콜이 사용되는 지를 특정화하기 위해 사용될 수 있다.

1 유방 낭종, L

2 유방 낭종, R

3 기관지 솔질 검사

4 기관지 세척

5 기관지폐포 세척

6 뇌척수액

7 결장 솔질 검사/세척

8 식도 솔질 검사/세척

9 위 솔질 검사/세척

10 치주(구강) 세척

11 부인과 PAP 테스트

12 장 솔질 검사/세척

13 유두 유출, L

14 유두 유출, R

15 난소 낭종, L

16 난소 낭종, R

17 심막 삼출액

18 복막 삼출액

19 흉막 삼출액

20 직장 솔질 검사/세척

21 유도된 가래

22 자발적 가래

23 카테터에 의한 뇨

24 배설된 뇨

각각의 시료는 교차 오염의 가능성을 방지하기 위해 새로운 필터에 의해 처리된다. 본 실시예에서, 둘 이상의 상이한 필터 유형 중 하나가 테스트 선택에서 의 융통성을 위해 특정될 수 있다 (장치의 8개의 필터 튜브가 8개까지의 상이한 필터 유형을 허용한다). 각각의 유형의 시료 준비를 위한 처리 파라미터는 원격으로 미리 결정될 수 있고, 주요 식별자로서 시료 바이알 바코드를 이용하는 양방향 통신 링크를 사용하여 처리 장치에 통신할 수 있다. LBP 장치는 기본 (DMS 내로 미리 로딩된) 처리 프로토콜뿐만 아니라 사용자가 DMS에 추가할 수 있는 실험실 생성 처리 프로토콜을 이용할 수 있다.

(도시되지 않은) 과충전 바이알 센서는 과량의 유체가 각각의 투명한 바이알 내에 존재하는 지를 검출하기 위해 바코드 판독기(230)에 또는 그의 바로 하류에 위치될 수 있다. 과충전 바이알을 개방하여 처리하는 것은 생체 유체의 해로운 유출 또는 배출의 결과를 낳을 수 있다. 따라서, 과충전 바이알이 검출되면, DMS는 그렇게 통보받고 그러한 바이알을 위한 완전한 LBP 처리 프로토콜이 취소되어, 과충전 바이알이 미개방되어 처리 경로를 통과하도록 한다. 또는, 과충전 상태는 바이알이 바이알 로딩 기구(300)에 의해 로드되어 있는 컨베이어 홀더(246)에서 감지될 수 있다. 거기서 과충전 바이알이 검출되면, DMS는 그렇게 통보받고 로딩 기구는 즉시 과충전 바이알을 그의 트레이(330)로 반환하도록 지시받을 것이다.

유사한 접근이 각각의 바이알이 컨베이어 내로 로드될 때 검출된 다른 예외 사항을 처리하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, (도시되지 않은) 센서가 바이알 상의 판독 불가능한 바코드를 검출하거나 바이알이 홀더(246) 내의 부적절한 위치에 있을 때 검출하도록 사용될 수 있다. 임의의 그러한 상태가 검출되면, DMS는 그렇게 통지받고 로딩 기구는 즉시 과충전 바이알을 그의 트레이(330)로 반환하도 록 지시받을 것이다.

도22는 DMS를 작동하도록 사용될 수 있는 범용 컴퓨터 시스템 또는 워크 스테이션(270)의 구성요소를 도시하는 블록 선도이다. 컴퓨터 시스템(270)은 전형적으로 중앙 처리 장치(272; CPU)와 시스템 메모리(274)를 포함한다. 시스템 메모리(274)는 전형적으로 운영 체제(276), BIOS 드라이버(278), 및 DMS와 같은 응용 프로그램(271)을 포함한다. 또한, 컴퓨터 시스템(270)은 마우스, 키보드, 마이크, 조이스틱, 광학 또는 바코드 판독기 등과 같은 입력 장치(273)와, 프린터(275P) 및 표시 모니터(275M)와 같은 출력 장치를 포함할 수 있다.

컴퓨터 시스템 또는 워크 스테이션은 컴퓨터 네트워크와 같은 전자 네트워크(280)에 연결될 수 있다. 컴퓨터 네트워크(280)는 인터넷 또는 도시 지역 통신망(MAN)과 같은 공공 네트워크, 또는 기업 랜(LAN) 또는 광역 통신망(WAN)과 같은 다른 사설 네트워크, 또는 가상 사설 네트워크일 수 있다. 이에 대해, 컴퓨터 시스템(270)은 전자 네트워크(280)와 통신하도록 사용될 수 있는 이더넷, USB, 파이어와이어(Firewire)와 같은 통신 인터페이스(277)를 포함할 수 있다. 원격 호스트 데이터 베이스와 같은 다른 컴퓨터 시스템(279), 자동화된 분석기를 포함하는 다른 유형의 워크 스테이션, 및 병원, 실험실 또는 다른 의료 기관의 컴퓨터 또는 데이터 베이스(예를 들어, LIS)가 전자 네트워크(280)에 연결될 수 있다. 다른 LBP 장치 및 다른 유형의 시료 처리 기기(279a; 예를 들어, 자동화된 슬라이드 염색기 및 봉입기(coverslipper)) 또한 서로 연결되거나 네트워크를 거쳐 DMS에 연결될 수 있다.

당업자는 전술한 시스템이 전자 네트워크에 연결된 범용 컴퓨터 시스템의 전형적인 구성요소를 포함하는 것을 인식할 것이다. 많은 다른 유사한 구성이 LBP 장치 및 그의 공정을 제어하도록 사용될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 컴퓨터 시스템 및 네트워크는 본원에서 언급된 방법, 시스템, 및 소프트웨어를 실시하도록 그리고 본 발명을 실시하기 위해 필요한 컴퓨터 데이터 및 전자 신호를 제공하도록 당업자에 의해 프로그램되고 구성될 수 있다는 것을 인식해야 한다.

또한, 당업자는 본원에서 상세히 설명되는 '컴퓨터'에 의해 실시되는 발명은 컴퓨터 자체가 아닌 구성요소를 포함할 수 있지만 본원에서 설명되는 기능성 중 하나 이상을 제공하도록 사용될 수 있는 인터넷 장비 및 프로그램식 로직 제어기(PLC)를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 또한, '전자' 네트워크는 통상 본 발명의 처리 장소들을 연결하는 통신 네트워크를 언급하도록 사용되지만, 당업자는 그러한 네트워크가 광학 또는 다른 동등한 기술을 사용하여 실시될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 다른 시스템 구성 및 데이터 구조가 본 발명의 기능을 실시하도록 제공될

수 있다는 것을 인식할 것이다. 모든 그러한 구성 및 데이터 구조는 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 이러한 맥락에서, 본 발명은 네트워크에 걸쳐 전자 데이터를 전송하기 위해 공지된 보안 및 정보 처리 대책을 이용할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 그러므로, 공공 및 사설 네트워크에 걸쳐 전자 데이터를 전송하기 위한 암호화, 인증, 검증, 압축, 및 다른 보안 및 정보 처리 대책이 필요하다면 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 제공된다.

캡 제거 스테이션

본 바이알에 기초한 LBP 장치 및 시스템의 장점 중 하나는 잠재적인 생물학적 위험을 포함할 수 있는 시료에 대한 작업자 노출을 최소화하는 것이다. 도26 내지 도31을 참조하면, LBP 장치는 먼저 자동으로 커버(30)로부터 바이알 내의 교반기(40)를 분리하고 그 다음 커버를 제거하여 폐기하는 캡 제거 기구(400)를 갖는데, 이는 모두 작업자에 의한 개입이 없이 이루어진다. 커버(30)가 제거된 후에 바이알 리브(26) 상에 놓인 교반기를 도시하는 도26 참조.

이송 리셉터클(246) 내에서 캡 제거 스테이션에 도달한 폐쇄된 시료 바이알(10)은 시료 바이알의 커버(30) 상으로 하강된 캡 제거 헤드(402)를 만난다. 도27 및 도28 참조. 캡 제거 스테이션(402)은 헤드(402)가 하강될 때 커버(30) 상으로 점진적으로 조여지도록 이격되고 크기가 결정된 끌 모양의 내측 모서리(406)를 갖는 테이퍼진 파지 공동을 형성하는 네 개의 테이퍼진 다리(404)를 갖는다. 커버가 다리에 의해 단단히 맞물리면, 중심 스핀들 또는 플런저(408)가 하강되어 커버(30)의 중심과 접촉하고 커버에 하향력을 인가하여 교반기(40)가 전술한 바와 같이 커버(30)로부터 분리되어 바이알 내에서 리브(26) 상으로 강하되도록 한다. 그 다음 플런저는 분리되고 캡 제거 헤드(402)는 반시계 방향(도28)으로 회전되어 커버(30)를 풀어서 용기(20)로부터 제거한다. 그 후에, 파지부 내에 제거된 커버를 갖는 캡 제거 헤드는 도29 및 도11의 점선(410) 내에 도시된 위치로 측방향으로 이동하고, 플런저(408)는 다시 하강되어 커버(30)를 배출하고, 커버는 캡 제거 헤드 아래의 (도시되지 않은) 폐기물 구멍 또는 통으로 떨어진다. 또는, 이동 가능한 폐기물 구멍이 배출된 커버를 포착하도록 캡 제거 헤드 아래로 이동될 수 있어 서, 캡 제거 헤드의 측방 이동이 요구되지 않는다. 커버는 교차 오염의 가능성을 제거하기 위해 재사용되지 않는다.

플런저(408)는 약 13.6 kg(30 lbs)까지의 힘을 커버 상에 인가할 수 있는 캡 제거 헤드의 상부에서 L-브라켓(415) 상에 장착된 공압 실린더(412)에 의해 구동된다. 코일 스프링(413)은 실린더(412)가 비활성화되면, 플런저를 그의 후퇴 위치로 복귀시킨다. 헤드(402)는 커버를 풀기에 충분한 약 13.6 N · m(10 lb-ft)까지의 캡 제거 토크를 파지 다리를 통해 인가할 수 있다. 파지 다리는 커버와의 정밀한 정렬 또는 커버 형상의 작은 변동이 그의 파지를 방해하지 않도록 자기 에너지 공급형일 수 있다.

캡 제거 기구는 레일(418) 상의 처리 경로의 측방향으로 활주하는 블록(416) 상에 지지된 장착 프레임(414)을 갖는다. Y-축 스테퍼 모터(420) 및 리드 스크루(422)가 측방향 이동을 달성한다. 캡 제거 헤드(402)는 베어링 블록(424) 내에 회전 가능하게 장착된다. 베어링 블록(424)은 장착 프레임(414) 상에서 수직으로 활주 가능한 C-프레임(426)에 고정된다. C-프레임(426) 및 캡 제거 헤드(402)의 수직 이동은 Z-축 스테퍼 모터(428) 및 리드 스크루(430)에 의해 달성된다. 리드 스크루(430)는 커버(30)가 풀릴 때 그의 상향 이동을 수용하도록 수직으로 유연할 수 있다. 그러나, 스테퍼 모터(428)는 캡 제거 시퀀스 중에 헤드(402)가 풀리는 커버와 대체로 같거나 빠르지 않은 속도로 상승하도록 작동되는 것이 양호하다. 캡 제거 헤드(402)는 캡 제거 모터(432)에 의해 감속 기어 유닛(433), 타이밍 벨트(434), 및 타이밍 풀리(436, 438)를 통해 회전식으로 구동된 다.

전술한 캡 제거 헤드는 또한 용기와 커버 사이에 종래의 '가압 및 회전' 베이어닛형 결합을 갖는 바이알에서 작동한다. 플런저(408)의 하향력은 결합부의 내부 회전 방지 로킹을 해제하기에 충분하여, 그리퍼가 커버를 회전시켜 제거하도록 한다. 제거를 위해 회전을 요구하지 않는 커버, 예를 들어 스냅식 커버를 갖는 바이알은 관련된 커버 연결 유형에 맞춰진 다르게 설계된 캡 제거 헤드를 요구한다.

전술한 플런저(408)에 대한 대안은 커버로부터 교반기의 분리를 달성하도록 커버로 덮인 바이알에 요구되는 외력을 인가하기 위해 캡 제거 스테이션의 상류에 채용될 수 있다. 예를 들어, 캠, 레버 아암, 또는 다른 이동 가능한 기계식 요소가 커버 상에 접촉하여 아래로 가압할 수 있다. 또는, 갑작스런 상향 외력이 커플러(35, 37)들 사이의 마찰 보유력을 극복하는 가속력을 생성하도록 바이알에 인가되어, 교반기를 커버와의 맞물림으로부터 효과적으로 당길 수 있다. 이는 예를 들어 이후의 처리 단계 중에 바이알을 유지하는 이송 캐리어(246) 내로 폐쇄된 바이알을 기계식 및/또는 공압식으로 밀어 넣음으로써 상당히 단단한 표면에 대해 용기(20)의 바닥을 치도록 폐쇄된 바이알을 신속하게 하방으로 이동시킴으로써, 또는 교반기를 분리하기에 충분한 거리로 바이알을 구멍을 따라 아래로 캐리어 내로 강하시킴으로써 행해질 수 있다. 바이알 상에 갑작스런 상향 외력을 작용하는 다른 방식은 타격 부재로 용기(20)의 바닥을 타격하는 것이다. 이는 예를 들어 용기(20)를 받치고서 공압식 및/또는 기계식 수단에 의해 예를 들어 바이알 캐리어(246) 내의 바닥 개구를 통해 용기의 바닥에 대해 타격기를 순간적으로 밀어 서 달성될 수 있다. 이러한 작업을 달성하기에 적합한 자동화된 기구의 이러한 그리고 다른 변경의 설계는 기계공학 분야의 당업자가 이해할 수 있다.

예비 처리(1차 교반) 스테이션

캡 제거가 완료된 후에, 이송 기구는 시료 용기를 예비 처리가 일어나는 스테이션에 인덱싱한다. 예비 처리 스테이션은 용기 내에서의 시료 분산과 같은 예비 처리 작업이 용기 및 그의 시료가 시료 획득 스테이션으로 이동하기 전에 수행되는 위치이다. 예비 처리 스테이션은 전형적으로 분산 작업을 수행한다. 양호한 실시예에서, 분산 작업은 시료 용기 내에서 일정 속도로 일정 기간 동안 회전하는 기계식 혼합기에 의해 수행된다. 이러한 예에서, 혼합기는 시료를 균질화함으로써 액체계 시료 내에서 큰 입자 및 사람 세포와 같은 미세 입자를 분산시키도록 사용된다. 또는, 시료는 결정 구조 또는 다른 입체 형태의 분자와 같은 세포 이하 크기의 물체를 함유할 수 있다. 그러한 경우에, 화학 약품은 예를 들어 특정 결정 구조를 용해하고 분자를 기계적인 교반에 대한 필요가 없이 화학적인 확산 과정을 통해 액체계 시료 전반으로 분산시키기 위해 예비 처리 스테이션에서 시료에 도입될 수 있다. 이러한 예에서, 화학적 예비 처리 스테이션은 예비 처리 헤드를 통해 그의 분산제를 도입한다.

도시된 양호한 실시예에서, 예비 처리는 필요하다면 용기 내의 교반기(40)를 사용하여 특정 기간 동안 특정 속도(rpm)로 시료를 교반하도록 특정화되거나 지시된 교반 프로토콜을 사용하는 1차 교반 스테이션(500)에서 일어난다. 교반 프로토콜은 주로 전술한 바와 같이 시료에 의존하고, 보통은 임의의 점성 재료를 분해하 여 이것 및/또는 다른 입자 재료를 시료 액체 내에서 분산시키기 위한 것이다.

도32 내지 도35를 참조하면, 1차 교반 스테이션(500)은 확장형 강철 콜릿의 형태인 교반 헤드(502)를 갖는다. 콜릿은 6개의 동일하게 이격된 슬릿(506)에 의해 한정된 6개의 가요성 핑거(504)로 분할된 샤프트(503)의 하단부에 형성된다. 샤프트(503)는 장착 프레임(512) 상에서 수직으로 활주 가능한 C-프레임(510)에 고정된 베어링 블록(508) 내에서 회전 가능하다. C-프레임(510) 및 교반 헤드(502)의 수직 이동은 Z-축 스테퍼 모터(514) 및 리드 스크루(516)에 의해 달성된다. 교반 헤드(502)는 교반 모터(518)에 의해 타이밍 벨트(520) 및 타이밍 풀리(522, 524)를 통해 회전식으로 구동된다.

콜릿 핑거(504)의 내측 표면은 콜릿의 하단부를 향해 내측으로 균일하게 테이퍼진다. 브라켓(530) 상부의 공압 실린더(528)에 의해 수직으로 이동 가능한 중심 플런저(526)는 하강할 때 핑거(504)를 외측으로 확장시키며 테이퍼 핑거에 의해 한정된 좁은 통로와 만난다. 따라서, 교반 헤드(콜릿)(502)의 하단부의 직경은 플런저가 하강할 때 증가한다. 이러한 단부는 콜릿이 확장되지 않을 때 교반기(40)의 상부에서 환형 벽(47) 내에 헐겁지만 밀접하게 끼워지는 크기이다. 플런저(526)가 하강할 때, 핑거(504)는 외측으로 확장되어 매니폴드(M) 내의 벽(47)의 내부에 대해 고정되어, 교반기와 확실하게 맞물린다.

작동 시에, 교반 헤드(502)는 먼저 콜릿이 매니폴드(M)로 진입하도록 하강된다. 도33 및 도34의 점선의 모터 및 브라켓은 이러한 하강된 위치를 표시한다. 그 다음 플런저(526)는 하강되어 교반 헤드를 교반기에 로킹시킨다. 그 다음 스테 퍼 모터(514)는 교반 헤드 및 부착된 교반기(40)를 약간 상승시키도록 작동된다. 이러한 수직 이동은 단지 리브(36)로부터 교반기를 자유롭게 하고 교반 중에 용기와의 간섭을 방지하도록 1.27 mm(0.050 인치)와 같이 매우 작을 필요가 있다. 그 다음 DC 교반 모터(518)는 시료에 따른 교반 프로토콜에 따라 작동된다. 교반 속도는 변화될 수 있고, 보통 약 500 rpm 내지 약 3,000 rpm의 범위 내이다. 교반 시간은 약 5초 내지 약 90초에서 변화될 수 있다. 교반기의 기부 또는 바닥 벽(41)은 교반기를 따라 상승할 수 있는 임의의 액체를 용기 벽에 대해 밀어내기 위한 슬링어(slinger)로서 작용하며, 용기로부터의 액체의 탈출을 방지한다. 콜릿으로부터 플런저(526)를 빼냄으로써, 시료 용기가 다음 스테이션으로 이동할 수 있도록 콜릿(522)으로부터 교반기(40)가 해제된다.

수축식 콜릿이 확장식 콜릿(502) 대신 사용될 수 있다. 그러한 경우에, 콜릿 핑거들은 환형 벽(47)의 외부 둘레에 끼워지고, 핑거를 둘러싸는 하강 슬리브에 의해 벽 둘레에 클램핑되도록 서로 압착된다.

필터 배치 스테이션

필터 배치 스테이션(600)에서, 적절한 필터 조립체(F; 도5 참조)가 교반기(40)의 상부에서 개방 매니폴드(M) 내로 로드된다. 필터 조립체는 자동화된 기계 인식을 위해 상이한 필터 구성일 수 있다. 예를 들어, 한 세트의 필터 조립체는 적색으로 착색될 수 있고 (5 ㎛), 다른 세트는 백색으로 착색될 수 있으며 (8 ㎛), 이들은 각각 다른 여과 특성을 갖고, 컬러 센서가 그 전에 어떤 유형의 필터인 지를 검출하여 적절한 필터가 로드되도록 할 수 있다. 필터 조립체는 복수의 필터 튜브를 갖는 매거진으로부터 푸셔에 의해 분배된다.

도36 내지 도40은 필터 배치 스테이션의 구조 및 작동을 도시한다. 도37 내지 도40을 참조하면, 필터 분배 헤드(610)는 스테퍼 모터(616)에 의해 스핀들(614) 상에서 회전 가능한 터릿(612)의 형태인 필터 매거진을 포함한다. 수직 기둥(611)은 터릿에 대해 주요 지지부를 제공한다. 터릿(612)은 그의 주연부 근방에 8개의 동일하게 이격된 구멍(620)을 구비한 상부 지지판(618)을 갖고, 각각의 구멍은 슬롯(622)을 구비한 판(618)의 모서리를 통해 개방된다. 스핀들(614) 상의 바닥 안내판(624)은 상부 지지판 내의 구멍 및 슬롯과 정렬된 유사한 배열의 구멍을 갖는다.

상부 지지 견부(628)를 각각 갖는 8개의 강철 필터 튜브(626)는 견부(628)가 상부판(618)의 상부에 놓인 채로 구멍(626) 및 그 아래에 정렬된 구멍 내에서 수직으로 지지된다. 각각의 필터 튜브(626)는 온길이 슬롯(630)을 갖고, 그의

바닥 부분은 슬롯(634)에 의해 네 개의 스프링식 핑거(632)로 분할된다. 바닥 단부 바로 위에서, 핑거(632)는 내측으로 만곡되어, 필터 조립체(F)가 놓이는 라운딩된 내측 견부(636)를 형성한다. 필터 튜브는 견부(636)가 필터 조립체(F)의 전체 적층체를 튜브로부터 떨어지지 않도록 유지하지만 적층체가 하방으로 밀릴 때 필터 조립체가 필터 조립체에 대한 손상이 없이 통과하도록 변형되는 치수이다. 따라서, 핑거(632)는 스프링식 폐색부를 형성한다.

도39는 처리 경로 및 인접한 처리 스테이션과 관련된 필터 매거진(612)의 위치, 즉 1차 교반 스테이션(500)을 좌측에 그리고 시료 획득 스테이션(700)을 우측 에 도시하며, 이들 모두는 안내 레일(250)에 의해 한정된 처리 경로의 일 측면 상에 위치된다. 필터 매거진(612)에 대향한 처리 경로의 타 측면 상에, 푸셔 아암(640)을 지지하고 구동하는 조립체가 있다. 이러한 조립체는 푸셔 아암(640)을 보유하는 셔틀(646)을 이동시키는 (도시되지 않은) 스테퍼 모터에 의해 구동되는 Z-축 리드 스크루(644)를 지지하는 지지 기둥(642)을 포함한다. 바닥 안내판(624)에 대향하여 위치된 필터 센서(650)는 시료 용기에 대해 제공되는 (즉, 바로 위의) 필터 튜브 내의 최저 필터 조립체(F)의 통과(강하)를 모니터링한다. 센서(650)는 또한 필터 튜브가 비는 것을 검출한다. 제2 센서(651)는 필터 유형을 모니터링한다.

동일한 유형의 필터 조립체는 각각의 튜브 내에서 박막 필터 측면(경사진 모서리)이 아래로 향하는 적절한 배향으로 적층된다. 예를 들어, 54개의 필터 조립체가 각각의 튜브 내에 수용될 수 있고, 따라서 총 432개의 필터 조립체가 매거진 내로 로드될 수 있다. 45개의 필터 조립체가 슬롯(630)으로부터 돌출한 래퍼 탭(wrapper tab)에 의해 필터 튜브 내로 삽입되고 탭을 외측을 당김으로서 풀리는 적층체로 패키징될 수 있다. 또는, 동일한 유형의 필터 조립체는 기하학적 구성에 의해 그들의 배향을 인식하여 필터 조립체를 튜브 상으로 적절하게 배향시켜 공급할 수 있는 진동식 공급기 상으로 적층될 수 있다. 각각의 유형의 필터 조립체에 대해 이러한 여러 공급기가 사용될 수 있다.

작동 시에, 푸셔 아암(640)이 도38의 점선 외곽선에 의해 표시된 기본(상부) 위치에 있을 때, 필터 매거진(612)은 센서(650)가 그 전에 필터 튜브 내에서 특정 유형의 필터 조립체의 존재를 검출할 때까지 스테퍼 모터(616)에 의해 회전된다. 셔틀(646)은 그 다음 푸셔 아암(640)이 슬롯(630)을 통해 이동하여 튜브 내의 필터 조립체의 적층체를 하방으로 가압하면서, 최저 필터 조립체가 튜브로부터 교반기(40) 내의 매니폴드(M) 내로 강하될 때까지 하방으로 이동한다. 필터 강하가 감지되면, 셔틀(646)은 그의 푸셔 아암(640)과 함께 전진을 멈춘다. 다른 배열에서, 중량 센서가 필터 적층체의 중량을 모니터링하여 필터 조립체가 적층체로부터 강하될 때 그리고 필터 튜브가 비어 있을 때 중량 변화에 의해 검출하도록 사용될 수 있다.

매거진(612) 내에서 8개의 필터 튜브(626)의 사용은 바이알 자동 로더(300)의 트레이 내에 수용된 모든 시료의 무인 처리를 가능케 한다. 그러나, 전술한 유형의 탁상용 모델에 대해, 처리 경로 위의 고정 위치에 지지되는 단일 필터 튜브가 동일한 유형의 필터를 요구하는 시료를 처리하기에 충분할 것이다.

시료 획득 및 세포 침착 스테이션

도41을 참조하면, 시료 획득 스테이션(700)은 교반기(40)의 상부와 맞물리도록 하강하는 흡입 헤드(702)를 갖는다. 필터 조립체(F)를 통해 시료 상으로 진공을 도입하기 전에, 흡입 헤드는 교반기(40)를 파지하고 약간 상승시켜서, 시료 액체 내에서 입자 물질을 재현탁시키기 위해 1차 교반 스테이션에서보다 더 느리게 (전형적으로 5초의 기간 동안 500 rpm 이하로) 교반기를 회전시킨다. 재교반 모터는 맥슨(Maxon)의 24 볼트(DC) 위성 기어 감속 타입일 수 있다. 그 다음 흡입은 시료 액체를 용기(20)로부터 흡입 튜브(43)를 통해 입자 물질 분리 챔버(매니폴드)(46) 내로 그리고 필터 조립체(F)를 통해 흡출하도록 흡입 라인(750)을 통해 인가되어, 전술한 바와 같이 필터의 바닥 표면 상에 균일하게 침착된 세포의 단일층 또는 박층을 남긴다. 시료 액체가 흡출되고 있는 동안 교반기를 느리게 회전시키는 것도 가능할 수 있다.

도6은 흡입 헤드가 교반기 매니폴드의 환형 벽(47) 및 그 안의 필터 조립체(F)와 어떻게 협동하는 지를 보여준다. 흡입 헤드의 외측 부분(704)은 벽(47)을 둘러싸고, 벽(47)의 외부에 대해 밀봉하는 O-링(760)을 갖는다. 흡입 헤드의 내측 부분(706)은 필터 홀더(200)의 상부에 대해 밀봉하는 두 개의 동심 O-링(762, 764)을 갖는다. 포트(750)를 통해 인가된 흡입은 중심 개구(204) 둘레에 그리고 필터 홀더(200) 내에 진공을 생성하고, 이는 액체를 매니폴드(46) 내로 그리고 필터(202)를 통해 흡인한다. O-링(766)은 흡입 헤드의 내측 및 외측 부분들 사이에 개재된다.

도42를 참조하면, 시료의 흡출이 완료되면, 흡입 헤드(702)가 상승된다. 흡입 헤드의 내측 부분(706)은 흡입 헤드 위에 장착된 (도시되지 않은) 공압 실린더의 작용에 의해 동시에 연장된다. 흡입 헤드(702)가 상승되면서, 외측 부분(704)은 교반기(40)로부터 분리되지만, 필터 조립체(F)는 흡입 라인(752)을 통해 O-링(762, 764)들 사이의 환형 공간으로 진공을 인가함으로써 내측 부분(706) 상에 보유된다. 따라서, 흡입 헤드(702)는 교반기로부터 필터 조립체(F)를 제거하고, 필터 상의 세포 재료의 원하는 정도의 수분 제어를 달성하기 위해 흡입 라인(750)을 거쳐 필터를 통해 약간의 흡입을 계속 인가할 수 있다.

흡입 헤드(702)는 그 다음 슬라이드 제공 스테이션(900)에서 슬라이드 카세트로부터 송출된 현미경 슬라이드(S) 위로 필터 조립체(F)를 위치시키기 위해, 이송 컨베이어로부터 수직 축에 대해 90° 피벗됨으로써 도46에 도시된 세포

전달 위치로 측방향으로 이동한다. 흡입 헤드(702)의 이러한 피벗식 이동은 도11 및 도39에서도 볼 수 있다. 흡입 헤드(702)의 내측 부분(706)은 그 다음 하방으로 이동하여, 1.81 내지 3.63 kg(4 내지 8 lbs) 범위의 다짐력으로 슬라이드(S)에 대해 필터를 가압하여 세포의 단일층을 슬라이드로 전달한다. 도42의 점선은 흡입 헤드(702) 위치의 이러한 변화 및 필터의 슬라이드(S)와의 접촉을 도시한다. 피벗식으로 장착되는 대신, 흡입 헤드(702)는 예를 들어 처리 경로 위에서 슬라이드가 제공되는 상이한 침착 장소로 그리고 그로부터의 캔틸레버 이동을 위해 장착될 수 있다.

도43 내지 도46을 참조하면, 흡입 헤드(702)는 타이밍 벨트(720)를 통해 흡입 헤드(702)를 회전시키는 재교반 모터(718)를 보유하는 붐(716; boom) 상에 회전식으로 장착된다. 붐(716)은 Z-축 스테퍼 모터(726) 및 리드 스크루(728)에 의해 프레임 지지부(724)를 따라 수직으로 이동 가능한 슬라이드(722) 상의 수직 축(721)에 대해 피벗식으로 지지된다. 따라서, 모터(726)는 전체 흡입 헤드를 수직으로 이동시킨다. 붐(716)의 피벗식 이동은 (도시되지 않은) 기어열을 통해 작동하는 스테퍼 모터(717)에 의해 달성된다. 흡입 헤드의 내측 부분(706)의 수직 이동은 공압 실린더 및 흡입 헤드 위에서 L-브라켓(719)에 장착된 (도시되지 않은) 복귀 스프링에 의해 달성되며, 이는 캡 제거 헤드(402)의 플런저(408)를 이동시키 도록 사용되는 배열(412, 413, 415; 도29 참조)과 대체로 동일하다.

프레임 지지부(724)는 이송 경로의 측방향으로 이동 가능하도록 슬라이드(730) 상에 장착된다. Y-축 스테퍼 모터(732) 및 리드 스크루(734)가 이러한 이동을 달성한다. 슬라이드가 인쇄된 후에, 흡입 헤드는 Z-축 모터에 의해 상승되고, Y-축 스테퍼 모터(732)는 전체 조립체를 도43에 도시된 점선 위치('X')로 전진시킨다. 그 다음 흡입 헤드는 이송 경로(도46의 위치('S'))를 횡단하여 원래의 배향으로 다시 피벗된다. Y-축 스테퍼 모터(732)는 그 다음 전체 조립체를 원래의 위치(도43의 실선)를 향해 다시 당긴다. 흡입 헤드(702)가 (도43에 도시된 우측으로) 이동하면, 여전히 보유된 필터 조립체(F)는 사용되어 상부가 개방된 필터(폐기물) 튜브(738)의 모서리(736)에 의해 흡입 헤드로부터 '이탈'된다 (도11 및 도39 참조). 이는 흡입 헤드(702)를 새로운 필터 조립체와 맞물리도록 자유롭게 한다.

흡입 헤드(702)와 연통하는 진공 공급원은 시료 액체를 흡출하여 이를 필터 조립체(F)를 통해 흡인하기 위해, 예를 들어 (조절기에 의해 조정 가능한) 76.2 내지 254 mm(3 인치 내지 10 인치) Hg 범위의 약간의 진공을 흡입 라인(750)을 통해 인가한다. 필터 조립체를 흡입 헤드(702)에 유지하기 위해 흡입 라인(752)을 통해 인가되는 별도로 조절되는 진공은 508 mm(20 인치) Hg 정도로 높다.

현미경 슬라이드 상에서의 고품질의 시료의 형성은 주로 슬라이드와 접촉하는 필터의 표면 상에서의 특정 농도 (즉, 단위 면적당 세포의 개수)의 세포의 단일층의 침착에 의존한다. 이는 결국 주로 흡출 속도 및/또는 흡출되는 체적 유량에 의존한다. 필터 표면 상의 세포 농도가 시료 액체 내에 현탁된 고형물에 의해 차단되는 필터 세공의 개수의 함수이므로, 최대 개방 필터 상태로부터의 유동 감소 퍼센트는 필터 상의 차단 또는 퇴적량과 상호 관련된다. 생체 시료의 성질 때문에, 고형 입자 농도는 공정에서 중요한 변수이며 고려되어야 한다. 또한, 다른 처리 작업에 대해 실시간으로 여과되는 재료의 전체 체적을 식별하는 것이 중요하다.

따라서, 시료 획득 스테이션은 유량 및/또는 흡출되는 체적을 모니터링함으로써 액체 흡인 진공 기간을 제어하기 위한 침착 제어 시스템을 더 포함한다. 모니터링된 유량 또는 흡출 체적은 진공 차단 및/또는 흡입 헤드 후퇴를 신호화하도록 사용될 수 있고, 이는 박막 필터 표면 상에 수집된 세포의 특정 농도와 상호 관련된다. 특정 농도 인자가 유체의 특정 체적이 흡출되기 전에 달성되지 않으면, 시스템은 후퇴 신호를 송출할 수도 있다.

상이한 유형의 침착 제어 시스템 또는 모듈이 이러한 목적으로 사용될 수 있다. 도47은 유체 칼럼을 따라 위치된 디지털 수위 검출기의 형태인 계량기를 갖는 하나의 그러한 시스템을 도시한다. 이러한 '버블 유동' 시스템은 칼럼의 길이를 따라 위치된, 복수의 LED 방출기 형태의 센서 및 옴론(Omron) 센서, EE-SPX613 GaAs 적외선 LED와 같은 대응 개수의 광센서를 사용할 수 있다. 임의의 다른 유형의 센서가 사용될 수 있다. 또는, 전술한 옴론 센서와 같은 LED 센서가 유리 튜브의 모서리에 위치되면 대응하는 방출기 없이 사용될 수 있다. 튜브 내의 액체의 메니스커스 모서리는 튜브를 통과하는 광을 굴절시키고, 센서는 상승하는 메니스커스 모서리가 센서에 도달할 때 변위된 광 패턴을 검출할 것이다.

유체 칼럼은 예를 들어 9 mm 직경 및 1 mm 두께의 파이렉스(Pyrex) 유리로 만들어진 수직으로 연장되는 투명 튜브 또는 실린더(770)의 형태이다. 흡출된 시료 유체는 실린더의 상부에 연결된 진공 공급원(772)에 의해 시료 용기로부터 박막 필터를 통해 흡인되고 흡입 라인(750) 및 3-방향 밸브(778)를 거쳐 유리 실린더(770) 내로 당겨진다. 센서(774)는 양호하게는 1.5 ml 용량 간격으로 실린더(770)의 길이를 따라 균일하게 위치되고, 제어기 또는 마이크로 프로세서(776)와 접속된다.

작동 시에, 튜브(770) 내에 유체가 없는 정상적인 상태에서, 센서 릴레이 라인은 '로우(low)'이다. 진공이 필터를 통해 튜브 내로 유체를 흡인하고, 제어기는 흡인 시퀀스의 시작을 표시한다. 유체가 제1 센서에 도달하면, 제1 센서 릴레이 라인은 '하이(high)'로 된다. 제어기는 필터의 유동이 거의 없는 상태 및 테스트되는 유체의 상대 점성을 표시하는, 유체가 제1 센서에 도달하는 데 걸린 시간을 표시한다. 유체의 추가 1.5 ml가 튜브 내로 흡인되면, 제2 센서 릴레이 라인이 '하이'로 된다. (제1 및 제2 센서들 사이의) 제1의 1.5 ml 유체에 대한 시간 간격이 제어기에 의해 통보되고, 이는

표준 시간 기준이 된다. 각각의 추가 1.5 ml 유체가 시스템 내로 흡인되어 (연속되는 센서에 의해 검출되면서), 그러한 증분에 대한 시간 기준이 계산된다. 증분 시간 기준이 원래의 (표준) 시간 기준의 실험적으로 도출된 퍼센트(예를 들어 120%)에 도달하면, 제어기는 세포 수집이 완료되었음을 표시하고 정지 신호가 전송되어, 양호하게는 시료 용기 내의 매니폴드로부터 흡입 헤드(702)를 후퇴시킨다. 전술한 실험적으로 도출된 숫자는 프로토콜에 의해 변할 수 있고, 시료 샘플의 세포질을 직접 제어한다.

필터의 유동이 없는 상태의 가장 양호한 근사는 유체가 제1 센서(774)에 도달하는 데 걸리는 시간이 실질적인 최소값으로 유지될 때 얻어진다. 이는 도47a에 개략적으로 도시된 바와 같이 제1 센서를 흡입 헤드 자체 내로 통합함으로써 달성될 수 있다. 이러한 실시예에서, 흡입 헤드의 내측 부분(706)은 방출기(774a)와, 필터 조립체(F)에 매우 가까운 유체 칼럼의 선단 모서리를 검출하는 대향 센서(774b)를 보유한다. 도시되지 않은 타이밍 벨트(720)에 의해 맞물리는 톱니(775)를 갖는 외측 부분(704)은 (도시되지 않은) 교반기를 회전시켜서 흡출 이전에 시료를 교반하도록 내측 부분(706; 개재된 베어링(773) 참조)에 대해 회전 가능하다.

시료 흡인 작업 중에, 제어기는 누적 또는 총 흡출 체적을 기록한다. 누적 체적이 기준 유동으로부터의 소정의 유량 감소에 도달하기 전에 소정의 수준에 도달하면, 제어기는 또한 정지 신호와, 정지 신호가 원하는 유량 감소의 결과로서가 아니고 최대 액체 흡인 한계에 도달함으로써 송출되었다는 것을 표시하는 플래그(flag)를 송출할 것이다. 플래그 상태 하에서 형성된 슬라이드는 저세포 상태를 형성하기 쉽다. 제어기는 슬라이드를 인쇄하고 DMS에 저세포 상태가 존재하기 쉽다는 것을 표시한다. 따라서, 플래그 상태가 존재하면, 제어기는 액체를 실린더(770) 내로 추기하고 제2 흡인을 개시하도록 신호를 송출한다. 실린더는 각각의 샘플이 취해진 후에 모든 액체가 제거된다.

도48을 참조하면, 침착 제어 시스템은 추기 밸브를 가질 수 있고, 흡인 사이 클이 완료되면 제어기(776)에 의해 발생된 정지 신호가 진공 공급 라인을 대기 중으로 배기시켜서 실린더(770) 내에 남아있는 액체를 폐기물 용기 내로 전환시키도록 추기 밸브를 개방한다. 실린더(770)는 부압 하에서 유지될 수 있다. 그 다음 시스템은 다음 사이클을 위해 준비된다. 특히, 시스템은 하나의 포트(780)가 대기 중으로 개방되어 있는 2-방향 솔레노이드 밸브(V-3)를 흡입 라인 내에 가질 수 있다. 실린더(770)의 바닥은 두 개의 솔레노이드 밸브(V-2, V-4)를 구비한 밸브 매니폴드(782)에 연결된다. 솔레노이드 밸브는 진공 시스템 내에서 사용하기 위해 설계된 Lee LF 시리즈, 2-방향 밸브 LFVA 2450110H(바이톤 시일, 24 볼트) 및 3-방향 밸브, LFRX 0500300B(바이톤 시일, 24 볼트)일 수 있다. 2-방향 밸브(V-4)는 시료 액체를 버블 유동 실린더(770) 또는 진공 바이패스(784)로 운반할 수 있다. 2-방향 밸브(V-2)는 필터 탈수 진공 공급원을 제어할 수 있다. 도49는 밸브 로직을 도시한다.

침착 제어 시스템은 디지털 센서(774) 대신에 아날로그 수위 표시기를 사용할 수 있다. 아날로그 수위 표시기는 흡출된 유체의 용량을 감지한다. 차이점은 실린더(770) 내의 액체의 체적 및 충전 비율을 감지하는 방식뿐이다. 여기서, 두 개의 이격된 전극이 사용되고, 하나는 실린더(770)의 외부 둘레에 있고, 다른 하나는 유전체에 의해 흡출되는 유체로부터 분리되어 실린더의 중심 아래에 위치된다. 10 kHz와 같은 고주파 저전압 전류가 전극에 걸쳐 인가된다. 용량은 이러한 시스템 내에서 회로 내의 용량을 아날로그로 표시하는 브리지 회로에 의해 측정된다. 유체가 칼럼을 충전함에 따라, 회로 내의 용량이 증가한다. 직접 용량의 10X 차이 는 이러한 시스템에서 쉽게 얻어진다. 용량은 실시간으로 표시되고 샘플링 시스템을 제어하기에 충분한 빈도로 샘플링될 수 있다. 이러한 배열은 처음 두 개와 유사하게, 유량 및 총 유체 체적을 실시간으로 측정하기 위해 컴퓨터 또는 마이크로 프로세서 및 버블 유동 기술을 사용한다. 이러한 배열에 대한 소정의 체적 증분은 약 0.1 ml 내지 5.0 ml의 범위 내일 수 있고, 양호하게는 약 1.0 내지 2.0 ml의 범위 내이다.

다른 시스템은 튜브를 통한 유체 이동을 측정하기 위해 초음파 표시기를 사용할 수 있다. 초음파 시스템은 이동하는 액체를 통한 초음파 전파를 사용한다. 이와 관련하여, 제3 시스템은 필터 조립체(F)의 말단부 상에서 작동하는 액체 흡입 튜브(흡입 라인(750))를 가로질러 클램핑된 초음파 방출기 및 검출기를 채용한다. 이러한 시스템은 튜브 내의 유체 유동의 디지털 표시를 제공하고, 튜브를 통해 흡출되는 총 체적은 유동 구간 계산에 의해 계산될 수 있다. 이는 유속을 측정하기 위해 초음파 발생원으로부터 검출기로의 위상 변위를 측정한다.

흡출 유체 체적을 측정하고 시료 흡인의 기간을 제어하기 위한 다른 방식은 시료 바이알의 중량 변화를 검출하는 것이다. 이는 흡출되고 있는 시료를 함유하는 바이알의 중량 또는 질량을 높은 정밀도로 측정하는 센서를 사용함으로써 달성될 수 있다. 바이알 중량 또는 질량은 바이알의 중량 또는 질량의 변화 비율이 정확하게 결정되도록 높은 빈도로 반복적으로 측정된다. 시료 흡출은 중량 또는 질량의 변화 비율이 초기 비율로부터 소정의 양 또는 퍼센트만큼 감소되었을 때 완료된다. 중량 센서는 예를 들어 각각의 컨베이어 리셉터클(246) 내의 하중계, 또는 상부의 용기와 맞물리도록 상승하는 시료 획득 헤드에서의 컨베이어 아래의 단일 하중계일 수 있다. 각각의 경우에, 시료 획득 헤드는 하중계가 용기와 남아있는 시료의 조합 중량만을 측정할 수 있도록 용기의 부하를 제거하기 위해 흡출 중에 약간 상승될 수 있다.

시료 획득은 양호하게는 (진공을 사용한) 흡출 중에 달성될 수 있지만, 용기의 상부에 대해 밀봉하고 시료 액체를 양압에 의해 튜브(43)를 통해 그리고 필터 조립체를 통해 이동시키는 적절한 헤드를 통해 용기(20)를 가압함으로써 달성될 수도 있다. 전술한 유체 체적 제어 계획 및 기구는 또한 그러한 가압식 시료 획득 시스템과 연결되어 작동할 것

이다.

세포 농도는 유도 제어 차단을 정의함으로써 저농도 내지 고농도로 선택될 수 있다. 전형적인 낮은 세포질 결과에 대해서는 차단은 전술한 120% 기준의 80%일 수 있고, 높은 세포질에 대해서는 5% 증분으로 선택 가능한 기준의 60%로 설정될 수 있다. 시료당 슬라이드의 개수는 하나 내지 세 개의 범위일 수 있다. 몇몇의 전형적인 기본 프로토콜은 다음과 같다.

부인과: 1,000 RPM 교반, 30초 구간, 8 ㎛ 필터, 60%의 높은 세포질, 하나의 슬라이드.

뇨: 1,000 RPM 교반, 20초 구간, 5 ㎛ 필터, 70%의 중간 세포질, 하나의 슬라이드.

폐담: 3,000 RPM 교반, 120초 구간, 5 ㎛ 필터, 80%의 세포질, 두 개의 슬라이드.

재캡핑 스테이션

시료 처리 사이클을 완료한 후에, 시료 용기는 교반기가 여전히 용기 내부에 있는 채로 재밀봉된다. 새로운 캡을 형성하기 위해 롤 형태로 이용 가능한 얇은 폴리프로필렌 코팅된 알루미늄 호일을 사용하는 것이 양호하다. 호일은 시료 용기의 개방 단부를 가로질러 당겨지고, 1.36 kg(3 파운드)의 밀봉력으로 약 3초 동안 인가된 약 185℃(365°F)의 밀봉 온도에서 용기에 열 결합되고, 롤로부터 절단된다. 당연히, 임의의 다른 유형의 재캡핑 재료가 바이알 재료와 호환 가능하고 안전하고 신뢰할 수 있는 시일을 생성하는 한 사용될 수 있다. 예를 들어, 열경화성 수지 접착제가 붙은 호일이 사용될 수 있고, 밀봉을 이루기 위해 열을 요구하지 않은 점착성 호일이 사용될 수 있고, 플라스틱 밀봉 재료가 초음파에 의해 용기에 결합될 수 있다. 무인 작업을 증대시키기 위해, 자동 권취기가 밀봉 재료의 새로운 롤을 재캡핑 기구 내로 권취하기 위해 포함될 수 있다. 롤로부터 캡을 절단하는 것은 박리식 탭을 갖는 롤 장착식 예비 다이 절단 클로저(closure)가 재캡핑 기구에 제공되면, 제거될 수 있다.

도50 및 도52를 참조하면, 재캡핑 기구(800)는 기계 기부판에 고정된 측면 지지판(802)을 갖는다. 측면 지지판은 슬롯(814, 816)을 구비한 상부판(812)과 두 개의 측판(818, 820)을 갖는 주 프레임(810)을 보유한다. 구동기 캡스턴(822)은 측판(818, 820) 내에 저널링된다. 브라켓(826) 상에 장착된 호일 전진 모터(824)가 캡스턴을 구동한다. 압력 롤러(828)는 주 프레임(810)에 피벗식으로 장착되고 스프링(830)의 영향 하에서 캡스턴과 탄성적으로 맞물린다. 캡스턴(822) 및 압력 롤러(828)는 그들 사이에서 호일이 지나는 협로를 한정하고, 확실한 공급을 위해 호일을 파지하는 탄성 표면들을 갖는다. 핸들(832)은 협로가 수동으로 개방되어 호일의 단부가 슬롯(814)을 먼저 통과한 후에 협로 내로 공급되도록 한다. 측면 지지판(802)에 의해 보유된 스핀들(804)은 교체 가능한 호일 롤을 지지한다.

도51은 협로를 통한 호일 경로(834)를 도시한다. L형 절단기(836)가 그의 굽힘부에서 주 프레임(810)의 후방으로 피벗된다. 단동 공압 절단기 액츄에이터 실린더(838)의 일단부가 브라켓(840) 상에 장착되고, 실린더의 타단부는 절단기(836)의 상부 다리(842)에 연결된다. 절단기의 하부 다리는 보통 협로의 하류에서 호일 경로 위에 놓여서 상부 다리(842)와 지지판(802) 사이에 연결된 스프링(845)에 의해 그 위치에 유지되는 블레이드(844)를 갖는다.

후방 기둥(850)은 주 프레임(810)을 향해 전방으로 연장되는 아암(852)을 피벗식으로 지지한다. 아암(852)은 가열된 플래튼(854)과, 협로를 향해 연장되어 플래튼(854)을 사이로 통과시키는 두 개의 분지부를 갖는 호일 안내 포크(856)를 보유한다. 아암(852)은 스프링(858)에 의해 도51에 도시된 후방 위치에서 상승되어 유지된다. 재캡핑 작업 중에, 단동 공압 실린더(860)는 플래튼(854) 및 안내 포크(856)를 하강시키도록 아암(852) 상으로 아래로 당겨진다. 플래튼(854) 아래의 (도시되지 않은) 이송 리셉터클 내의 용기(20)의 위치에 주의해야 한다.

작동 시에, 호일 전진 모터는 캡스턴(822)을 회전시켜서 측정된 길이의 호일을 절단기 블레이드(844)를 지나 포크(856) 내로 그리고 도51의 점선에 의해 도시된 위치로 공급한다. 광전지(862)는 호일의 선단 모서리를 검출하여 모터가 정지 하도록 신호화한다. 그 다음 실린더(838)는 호일을 절단하도록 작동되고, 실린더(860)는 아암(852)을 밀봉 위치로 아래로 당기도록 작동된다. 절단된 길이의 호일은 플랜튼(854)과 용기(20) 사이에 삽입되고, 용기는 밀봉된다. 약 3초 후에, 실린더(860)는 비활성화되고 아암(852)은 상승하여 그의 휴지 위치로 복귀한다. (도시되지 않은) 진공 보조 장치는 절단된 길이의 호일을 밀봉 전에 플래튼 상의 위치에 유지하는 것을 돕기 위해 선택적으로 사용될 수 있다.

재캡핑 기구에 의해 인가된 호일 캡은 대체로 정사각형 형상이다. 호일 캡의 코너는 바이알로부터 돌출하고 트레이(330)로 복귀된 재캡핑된 바이알과 충돌한다. 따라서, 각각의 호일 캡의 모서리 및 코너를 용기의 측면을 따라 아래로 접도록 작용하는 (도51에서 점선으로 도시된) 호일 접기 링(870)이 양호하게는 제공된다. 호일 접기 링(870)은 양호하게는 재캡핑 기구의 바로 하류의 이송 위치, 즉 도51의 위치('FF') 내에서 바이알 상에 작용하도록 장착되고, 실린더(860)의 작동이 동시에 호일 캡을 하나의 용기에 인가하고 이전(하류) 용기의 호일 캡의 모서리 및 코너를 접도록 재캡핑 기구 자체, 즉 주 프레임(810) 상에 장착될 수 있다. 또는, 호일 접기 링 또는 동등한 호일 접기 기구는 재캡핑

기구의 더욱 하류에 장착되어 그와 독립적으로 작용할 수 있다.

호일 접기 링(870)은 용기(20)의 나사산이 형성된 부분의 외경보다 약간 더 큰 내경을 갖는 금속 링이다. 링(870)은 링(870)을 용기의 상단부 위로 하강시키도록 작동될 때 하방으로 이동하는 (도시되지 않은) 아암 상에 장착된다. 링은 용기를 둘러싸면서 호일 캡의 돌출 부분(872)을 용기의 측면에 대해 접는다. 링이 호일을 접은 후에 상승할 때, 용기는 (도시되지 않은) 판 스프링 상에 장착되어 링(870)의 중심에 위치된 (도시되지 않은) 핀에 의해 이송 리셉터클 내의 위치에 유지된다. 판 스프링은 핀이 아암 및 링이 완전히 후퇴할 때까지 호일 캡의 중심에 대해 탄성적으로 가압하도록, 링을 유지하는 아암에 의해 보유된다.

처리된 용기에 인가된 호일 시일은 액체 시료 샘플을 더 얻기 위해 주사기 또는 피펫에 의해 쉽게 천공될 수 있다. 그러나, 시일은 매우 내구적이어서, 거친 취급을 견디고 예를 들어 40,000 피트 상공을 비행하는 항공기 내의 낮은 주위 압력 조건에서 누출을 방지한다. 또한, 호일 시일의 외관은 미처리된 바이알의 커버로부터 쉽게 구별되게 하여, 미숙련자에 의한 취급을 거의 잘못될 수 없게 한다. 호일 시일을 우발적으로 천공할 수 있는 가능성을 피하기 위해, 재캡핑된 용기는 다른 컬러의 미사용 나사 커버로 캡핑될 수 있다.

슬라이드 취급 및 제시

LBP 장치는 표준 25 mm x 75 mm x 1 mm 및 1 인치 x 3 인치 x 0.040 인치 슬라이드를 수용할 수 있는 30- 및 40-슬라이드 플라스틱 매거진(카세트)을 사용할 수 있다. 미터법 및 인치에 기초한 슬라이드들은 호환될 수 있다. 도52 내지 도55는 LBP 장치 내에서 사용하기에 적합한 40-슬라이드 카세트(C)를 도시한다. 슬라이드 카세트는 몇몇 태양에서 (본원에서 전체적으로 참조된) 미국 특허 제5,690,892호에 개시된 것과 유사하지만, 자동화된 염색기, 자동화된 화상 분석기, 및 병리학 워크 스테이션과 같은 다른 장치 내에서 사용하기 위해 특별히 적응되어, 슬라이드는 그러한 장치들 내에서 사용하기 위해 상이한 매거진 내로 언로딩 및 리로딩될 필요가 없다. 바코드 또는 내장된 마이크로칩과 같은 카세트 상의 기계 판독 가능 표시부는 DMS에 의해 카세트 내의 슬라이드 상의 바코드에 링크될 수 있는 카세트 정보를 제공하여, 임의의 카세트 및 그러한 카세트 내의 임의의 슬라이드의 위치 및 상태가 실험실 시스템 내에서 추적될 수 있다. 카세트는 콤팩트한 저장 및 쉬운 회수를 위해 적층될 수 있다.

특히, 슬라이드 카세트는 플라스틱으로 성형되고, 개방 전면(902), 후방 벽(904), 상부 벽(906), 바닥 벽(908), 및 측벽(910)을 구비한 대체로 사각형 형상을 갖는다. 상부 벽(906)은 바코딩된 정보(909)를 보유한다. 안내 플랜지(912)가 각각의 측벽으로부터 측방향 외측으로 연장된다. 후방 벽(904)은 슬라이드 셔틀이 한번에 하나의 슬라이드를 취출 및 반환하도록 통과할 수 있는 사각형 중심 개구(914)를 갖는다 (이하 참조). 중심 개구 둘레에서 내측으로 도출한 리지(916; ridge)는 슬라이드가 카세트 내로 삽입되었을 때 맞닿는 정지부로서 작용한다. 카세트를 위한 양호한 재료는 ABS 플라스틱이고, 다른 선택은 폴리우레탄, 열가소성 폴리에스터, 및 폴리프로필렌을 포함한다. 개방 전방면은 다른 유사한 카세트의 후방을 적층 가능하도록 수용하는 크기이다.

슬라이드는 카세트의 각각의 측면에서 선반(918) 상에 지지된다. 도시된 실시예에서, 41개의 좌우측 선반 쌍이 있고, (상부 쌍을 제외한) 각각의 쌍은 선반들 사이의 공간에 걸치는 하나의 슬라이드를 지지한다. 도53의 상세도를 참조하면, (상부 및 바닥 선반을 제외한) 각각의 선반은 슬라이드가 놓이는 상승된 상부 레지(920; ledge)와, 슬라이드를 끼워서 슬라이드의 바로 아래의 상부 레지에 대해 마찰식으로 보유하는 힘을 인가하기 위한 저면 비임 스프링(922)을 갖는다. 이러한 배열은 카세트가 아래로 향해 있을 때에도 슬라이드가 카세트로부터 떨어지는 것을 방지하고, 또한 각각의 슬라이드가 슬라이드에 장착된 시료를 차단하거나 문지르거나 충돌하지 않고서 후술하는 슬라이드 제공 장치에 의해 카세트로부터 그리고 다시 그 내로 이동하는 것을 가능케 한다. 각각의 선반(918)은 또한 카세트 내로의 삽입 중에 슬라이드를 안내하는 도입 램프(924; ramp)를 갖는다. [스프링(922)을 포함한] 각각의 선반(918)은 양호하게는 카세트 내로 일체로 성형되고 후방 벽(904) 및 측벽(910)에 부착된다. 그러나, 별도로 제조된 플라스틱 또는 금속 스프링이 선반들 사이로 삽입될 수 있다.

각각의 측벽은 유체가 염색조로부터의 제거 후에 카세트로부터 배수되도록 하는 다중 배수 포트(926)를 구비한다. 각각의 측면 상의 최종 (상부 및 바닥) 배수 포트(923)는 또한 카세트를 하나의 염색조로부터 다른 염색조로 이동시키기 위해 염색기의 행어 조립체와 협동한다. 염색 작업 중에, 카세트는 대체로 그의 측면 상에서 상부 측면 상의 최종 두 개의 배수 포트로부터 매달려서 배향된다. 전체 플라스틱 구성은 카세트를 산성조 및 모든 유형의 염색조 성분과 호환 가능하게 만든다.

도54를 참조하면, 후방 벽(904)은 각각의 슬라이드가 슬라이드 셔틀에 의해 접근될 수 있도록 카세트를 종방향으로 이동시키기 위해 피니언 기어(936; 이하 참조)와 맞물리도록 되어 있는 두 개의 일체로 성형된 기어 랙(928)을 형성하는 구멍(927)의 두 개의 열을 갖는다. 두 개의 이격된 평행 랙 및 두 개의 피니언 기 어는 단일 랙 및 단일 피니언에 비해 카세트의 매끄러움 및 정확한 배치를 증대시킨다. 또한, 후방 벽을 통해 연장되며 각각의 슬라이드의 광학 감지를 허용하도록 슬라이드의 위치와 일치하는 40개의 카세트 위치 감지 슬롯(929)의 열이 후방 벽과 일체로 되어 있다. 또한, 후방 벽(904)은 기어 랙(928)에 의해 구동될 때 카세트 위치의 정확한 감지를 허용하는 40개의 막힌 리세스(92

5; 이들은 후방 벽을 통해 완전히 연장되지 않음)의 열을 갖는다.

성형된 카세트는 양호하게는 슬라이드가 설치된 채로 청결을 위해 밀봉된 플라스틱 내에 싸여서 공급된다. 그러므로, 이는 선적에 매우 적합하고, 비용이 비교적 저렴하고, 일회용이지만 재사용 가능하다. 이는 높은 저장 용량을 가지며 적층 가능하고, 따라서 시료 샘플에 대해 고밀도 저장을 제공한다.

슬라이드로 충전된 슬라이드 카세트는 필터 로딩 스테이션(600) 및 시료 획득 스테이션(700) 후방에 위치된 상승된 공급 트랙(930; 도11 참조) 내에서 LBP 장치 내로 수동으로 로드된다. 카세트를 시스템 내로 삽입하기 위해 래칭(latching)이 요구되지 않는다. 10개까지의 미처리된 카세트가 한번에 LBP 장치 내로 로드될 수 있지만 단일 배향이다. 카세트는 상부 표시기에 의해 표시될 수 있고, 뒤로 또는 뒤집혀서 설치되었을 때는 수용되지 않는다. 카세트는 그의 개방 전면이 도11에 도시된 바와 같이 우측을 향한 채로 로드되고, 선두 카세트는 수직 레일(932)들 사이에 있다.

선두 카세트는 새로운 슬라이드가 시료 인쇄를 위해 카세트로부터 반출되어야 하면 점진적으로 아래로 이동한다. 이는 카세트(C) 후방의 랙(928)과 맞물리는 피니언 기어(936)를 구동하는 (도시되지 않은) 스테퍼 모터에 의해 달성된다. 카세트 내의 모든 슬라이드가 처리되면, 카세트는 방출 트랙(940)으로 완전히 하강하고, 스테퍼 모터/리드 스크루 푸셔(938)는 카세트를 방출 트랙(940) 내로 우측으로 이동시킨 다음 후퇴한다. 그 다음 공급 트랙(930) 내의 다음 카세트가 (도시되지 않은) 모터/리드 스크루 푸셔에 의해 수직 레일(932)들 사이의 전방 위치로 전진되어, 피니언 기어(936)에 의해 맞물리고 제1 (최저) 슬라이드가 취출을 위한 위치로 들어갈 때까지 하방으로 이동한다. 이들 트랙 각각은 옴론 자납형 셔터 타입(Omron self-contained shutter type)일 수 있는 기본 위치 센서 및 케이언스 광섬유일 수 있는 카세트 충전 센서를 가질 수 있다.

도11, 도56, 및 도57은 X-축을 따라 카세트로부터 한번에 하나의 슬라이드를 취출하여 슬라이드를 가압 (인쇄) 위치로 이동시키는 Y-축 취급기 상에 슬라이드를 위치시키기 위해, 예를 들어 AM 부품 번호 5000-1인 슬라이드 셔틀 공급 시스템(900)을 사용하는 슬라이드 제공 시스템을 도시한다. 전술한 미국 특허 제5,690,892호는 병리학 워크 스테이션(현미경) 내에서 사용되는 유사한 슬라이드 카세트 및 셔틀 배열을 개시한다. Y-축 취급기(962)는 종동자(966, 967)에 고정된 슬라이드 플래튼(964)을 갖는다. 취급기는 스테퍼 모터(970) 및 레일(968)을 따라 안내되는 리드 스크루(972)에 의해 구동된다. 슬라이드는 (스프링(976)에 대해) 고정된 견부(974) 및 도56에 도시된 바와 같이 반시계 방향으로 스프링 바이어스된 피벗식 아암(978) 하에서 플래튼에 유지된다.

취급기(962)가 좌측으로 이동하면, 아암(978)은 조정 가능한 정지부(980)로 부터 이동하여 슬라이드 위에서 회전한다. (도57에서 'T'로 도시된) 완전한 Y-축 슬라이드 이동은 슬라이드의 중심을 인쇄 위치('P')로 이동시킨다 (도56의 슬라이드 및 취급기의 점선 위치 참조). 인쇄 위치로의 이동 중에, 슬라이드 상의 바코드 번호는 바코드 판독기(982)에 의해 획득되어 호스트 데이터 베이스로 전송된다. 인쇄 위치가 도달되면, 축(721)에 대한 원호('A')를 따라 피벗된 흡입 헤드(702)는 전술한 바와 같이 필터 조립체(F)를 슬라이드와 접촉하도록 강하시켜서, 슬라이드 상에 시료를 침착(인쇄)한다. 필터 상의 진공은 샘플의 과수화 및 우발적인 적하를 방지하기 위해 인쇄 사이클에 걸쳐 유지된다.

인쇄 후에, 슬라이드는 우측으로 다시 이동하여, 장착제 분배 헤드(984) 하에서 정지한다. 여기서, Lee LPL X050AA (24V, 펄스당 20 ㎕)와 같은 펄스(최대 2 펄스/초)당 12 ㎕를 산출하는 (도시되지 않은) 솔레노이드 구동식 펌프가 정착제를 시료에 인가한다. 총 체적은 솔레노이드 사이클의 수에 의해 결정된다. 분배되는 총 정착제 체적은 20 ㎕ 증분으로 프로그램될 수 있다. 이는 0.712 mm(0.030 인치) 오리피스를 구비한 분배 사파이어 제트 노즐에 대한 가요성 연결부를 가질 수 있다. 액체는 저장소로부터 펌프로 중력에 의해 공급될 수 있다. 저장소는 탱크일 수 있고, 작동 시스템에 연결된 '저유동' 센서를 가질 수 있다. 하나 이상의 정착제 분배기가 처리 프로토콜에 의해 결정되는 여러 정착제를 제공하도록 채용될 수 있다.

시료가 정착된 후에, 완성된 슬라이드는 우측으로 완전히 이동하여, 슬라이드 셔틀 기구에 의해 카세트 내의 그의 원래의 위치로 다시 전달된다. 카세트가 완전히 처리되면, 전체 카세트는 전술한 바와 같이 방출 트랙(940) 내로 배출된다.

완전한 실험실 시스템

본 LBP 장치는 시료가 로드되기 전에 예비 처리되는 것을 요구하지 않으며, 슬라이드 준비 과정의 모든 단계를 자동화할 수 있다. 또한, 장치는 작업자가 시료 용기 중 어느 것도 개방할 것을 요구하지 않으며, 이는 중요한 작업자 안전 특징이다. LBP 장치는 점액질 분해를 용이하게 하는 통합식 고속, 고전단 혼합 스테이션을 사용하여, 점액질 함유 부인과 및 비부인과 시료를 포함하는 모든 시료 유형으로부터 고품질의 세포 슬라이드를 자동으로 준비할 수 있다. 통합식 이중 유동 필터 시스템은 이후의 테스팅 성능을 증대시키기 위해 최적 세포 분리, 세포 농도, 세포 분산, 및 항원, DNA, 및 형태학적 특성을 최적으로 보존하는 슬라이드의 제작을 가능케 한다. 각각 40개까지의 슬라이드를 포함하는 슬라이드 카세트는 슬라이드 처리를 계속하기 전에 슬라이드를 여러 랙으로 전달하는 노동 집약적인 필요를 피하기 위해 개발 중인 실험실 처리 장치 내에서 이용될 것이다. 환자, 시료, 바이알, 카세트, 및 슬라이드에 대한 데이터는

DMS 소프트웨어 인터페이스에 의해 사용자의 네트워크를 거쳐 LIS로 자동으로 전달될 수 있다.

본 LBP 장치는 8시간의 무인 작동을 제공할 수 있다. 따라서, 작업자가 하루 일과를 마치기 전에 장치를 다시 로드하면, 일교대 실험실은 인력 또는 장비 비용을 추가하지 않고서 하루에 이교대의 출력을 생산할 수 있다. 총 산출량은 현재 최신의 LBP 시스템보다 현저하게 낮은 테스트당 비용으로 연간 160,000 슬라이드를 초과할 수 있다.

LBP 장치는 또한 정량 DNA 분석을 포함하는 현재의 그리고 미래의 분자 진단 테스트와 표지자 및 프로브를 이용하는 테스트를 위한 시료를 처리하는 능력을 갖는다. 장치에서 확립된 특징은 특수한 분자 진단 테스트에 대해 요구될 수 있는 특별한 정착제를 제공하기 위해 복수의 정착제 분배기를 채용하는 능력을 포함한다.

예를 들어 도21에 도시된 완전한 실험실 시스템은 시료 슬라이드를 검토하여 세포 병변을 기록하도록 병리학자에 의해 사용되는 컴퓨터 원용 검경 워크 스테이션인 병리학 검토 스테이션을 포함한다. 실험실 시스템의 모든 구성요소에서와 같이, 병리학 검토 스테이션은 환자 데이터 및 시료 처리 정보에 대한 신속한 접근을 위해 DMS 및 시스템 상의 모든 다른 장치에 네트워킹된다. 병리학 검토 스테이션은 시료 슬라이드의 자동화된 로드 및 검토를 위해 슬라이드 카세트를 수용한다. 컴퓨터화되고 완전히 자동화된 화상 분석기는 DNA의 정량 분석 및 분자 진단 테스트를 수행하여, 작동 지시를 수신하고 통합 DMS를 사용하여 시료 바코드에 의해 결과를 보고한다. 예를 들어, 본원에서 전체적으로 참조된 어큐메드/MDI의 미국 특허 제5,963,368호, 제6,091,842호, 및 제6,148,096호를 참조한다.

실험실 시스템은 또한 예를 들어 본 LBP 장치와 동일한 슬라이드 카세트를 이용하는 DMS에 의해 제어되는 슬라이드 자동 염색기 및 자동 봉입기 (및/또는 조합된 자동 염색기/봉입기 장치)를 포함한다. 처리된 슬라이드를 포함하는 카세트는 슬라이드를 언로딩하여 이를 별도의 랙 내로 다시 리로딩할 필요가 없이 이러한 추가적인 장치 내에서 직접 이용될 수 있다.

실험실 시스템을 구성하는 처리 및 분석 장치의 상호 연결성 및 고도의 자동화는 고품질, 고능률 시료 처리 및 분석을 비교적 낮은 비용으로 가능케 한다.

산업상 이용 가능성

상기 개시 내용은 액체계 세포 시료를 수집, 취급, 및 처리하기 위한 안전하고 효과적이고 정확하고 정밀하고 재현 가능하고 저렴하고 효율적이며 빠르고 간편한 바이알에 기초한 시스템 및 방법을 제공하여, 완전한 진단 세포학 실험실 시스템 내에서 완전히 통합된 시료 및 정보 관리를 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

필터 수집 장소 상에 원하는 농도의 입자를 수집하기 위한 입자 물질 함유 액체 시료를 여과하는 방법이며,

실질적으로 일정한 압력 하에서 필터를 통해 시료 액체를 이동시키는 단계와,

액체의 미리 정해진 제1 체적이 언제 필터를 통과하는 지를 검출하는 단계와,

제1 체적과 동일한 액체의 다음 증분 체적이 필터를 통과하는 데 걸리는 시간(표준 시간 기준)을 결정하는 단계와,

제1 체적과 동일한 액체의 각각의 이후의 증분 체적이 필터를 통과하는 데 걸리는 시간(증분 시간 기준)을 결정하는 단계와,

각각의 표준 시간 기준을 결정한 후에 이를 증분 시간 기준과 비교하는 단계와, 표준 시간 기준에 대한 증분 시간 기준의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 필터를 통과한 액체의 전체 체적을 모니터링하는 단계와, 전체 체적이 미리 정해진 전체 값에 도달하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 표준 시간 기준에 대한 증분 시간 기준의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과하기 전에 필터를 통한 액체 유동이 종료되면 경보 신호를 발생시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 4.
제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서, 미리 정해진 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 방법.

청구항 5.
제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서, 세포학을 위한 세포를 수집하기 위해, 시료 내의 입자 물질은 세포 재료를 포함하는 방법.

청구항 6.
제5항에 있어서, 미리 정해진 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 방법.

청구항 7.
제5항에 있어서, 액체의 미리 정해진 제1 체적은 약 0.1 ml 내지 5.0 ml의 범위 내인 방법.

청구항 8.
제7항에 있어서, 액체의 미리 정해진 제1 체적은 약 1.0 ml 내지 2.0 ml의 범위 내인 방법.

청구항 9.
제8항에 있어서, 동일한 시료로부터 복수의 세포 샘플을 수집하기 위해, 원 하는 농도의 세포 샘플이 제1 필터 상에 수집되고 제1 필터를 통한 액체 유동이 종료된 후에, 상기 수집 단계들이 하나 이상의 세포 샘플을 수집하기 위해 한 번 이상 반복되고, 각각의 세포 샘플은 각각의 필터 상에 수집되는 방법.

청구항 10.
필터 수집 장소 상에 수집된 원하는 농도의 입자를 얻기 위해 입자 물질 함유 액체 시료의 여과를 제어하기 위한 장치이며,

필터를 통한 액체의 이동을 달성하는 실질적으로 일정한 압력 공급원과,

여과 액체 체적 계량기와,

압력 공급원 및 계량기에 작동식으로 연결된 제어기를 포함하고,

제어기는 액체의 미리 정해진 제1 체적이 언제 필터를 통과하는 지를 검출하고, 제1 체적과 동일한 액체의 다음 증분 체적이 필터를 통과하는 데 걸리는 시간(표준 시간 기준)을 결정하고, 제1 체적과 동일한 액체 각각의 이후의 증분 체적이 필터를 통과하는 데 걸리는 시간(증분 시간 기준)을 결정하고, 각각의 표준 시간 기준을 결정한 후에 이를 증분 시간 기준과 비교하고, 표준 시간 기준에 대한 증분 시간 기준의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 장치.

청구항 11.
제10항에 있어서, 제어기는 필터를 통과한 액체의 전체 체적을 모니터링하고, 전체 체적이 미리 정해진 전체 값에 도달하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 장치.

청구항 12.
제11항에 있어서, 제어기는 표준 시간 기준에 대한 증분 시간 기준의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과하기 전에 필터를 통한 액체 유동이 종료되면 경보 신호를 발생시키는 장치.

청구항 13.
제10항, 제11항 또는 제12항에 있어서, 미리 정해진 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 장치.

청구항 14.
제10항에 있어서, 여과 액체 체적 계량기는 여과된 액체가 통과하여 액체 칼럼을 형성하는 튜브와, 튜브를 따라 위치되어 제어기에 작동식으로 결합된 검출기 요소를 포함하는 장치.

청구항 15.
제14항에 있어서, 튜브는 센서에 대해 투명하고, 검출기 요소는 액체 칼럼의 메니스커스 모서리를 검출하도록 위치된 균일하게 이격된 광검출기를 포함하는 장치.

청구항 16.

제15항에 있어서, 각각의 검출기 요소는 LED 센서를 포함하는 장치.

청구항 17.
제15항에 있어서, 각각의 검출기 요소는 LED 방출기 및 광센서를 포함하는 장치.

청구항 18.
제14항에 있어서, 검출기 요소는 튜브를 따라 위치된 한 쌍의 평행한 커패시터 전극을 포함하고, 전극 중 하나는 튜브 내에 있고 다른 하나는 튜브 외부에 있는 장치.

청구항 19.
필터 수집 장소 상에 원하는 농도의 입자를 수집하기 위해 용기 내에 수용된 입자 물질 함유 액체 시료를 여과하는 방법이며,

용기로부터 시료 액체를 흡출하여 이를 필터를 통해 흡인하는 단계와,

용기의 중량 변화 비율을 모니터링하는 단계와,

모니터링된 용기 중량 변화 비율을 기준 값과 비교하는 단계와,

용기 중량 변화 비율이 미리 정해진 변화 비율 값으로 또는 그 아래로 감소하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20.
제19항에 있어서, 용기 중량의 총 변화를 모니터링하는 단계와, 중량의 전체 변화가 미리 정해진 전체 값에 도달한 때 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 21.
제20항에 있어서, 용기 중량의 변화 비율이 미리 정해진 변화 비율 값으로 또는 그 아래로 감소하기 전에 필터를 통한 액체 유동이 종료되면 경보 신호를 발생시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 22.
제19항, 제20항 또는 제21항에 있어서, 미리 정해진 변화 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 방법.

청구항 23.
필터 수집 장소 상에 수집된 원하는 농도의 입자를 얻기 위해 용기 내에 수용된 입자 물질 함유 액체 시료의 여과를 제어하기 위한 장치이며,

용기로부터 시료 액체를 흡출하여 필터를 통해 액체를 흡인하기 위한 실질적으로 일정 압력의 진공 공급원과,

용기의 중량을 검출하도록 위치된 부하 센서와,

부하 센서 및 진공 공급원에 작동식으로 연결된 제어기를 포함하고,

제어기는 용기의 중량 변화 비율을 모니터링하고, 용기 중량의 변화 비율이 미리 정해진 변화 비율 값으로 또는 그 아래에 감소한 때 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 장치.

청구항 24.
제23항에 있어서, 제어기는 용기의 전체 중량 변화를 모니터링하고, 중량의 전체 변화가 미리 정해진 전체 값에 도달한 때 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 장치.

청구항 25.
제24항에 있어서, 제어기는 용기 중량의 변화 비율이 미리 정해진 변화 비율 값으로 또는 그 아래로 감소하기 전에 필터를 통한 액체 유동이 종료되면 경보 신 호를 발생시키는 장치.

청구항 26.
제23항, 제24항 또는 제25항에 있어서, 미리 정해진 변화 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 장치.

청구항 27.
용기 내의 생체 액체 시료로부터 필터 수집 장소 상에서의 원하는 농도의 세포 샘플을 수집하는 방법이며,

시료 액체를 실질적으로 일정한 압력 하에서 용기로부터 필터를 통해 이동시키는 단계와,

필터를 통한 액체 유동의 체적 유량을 모니터링하는 단계와,

모니터링된 액체 유량을 기준 값과 비교하는 단계와,

기준 값에 대한 모니터링된 액체 유량의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과한 때 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28.
제27항에 있어서, 필터를 통과한 액체의 전체 체적을 모니터링하는 단계와, 전체 체적이 미리 정해진 전체 값에 도달한 때 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 29.
제28항에 있어서, 기준 값에 대한 모니터링된 액체 유동의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과하기 전에 필터를 통한 액체 유동이 종료되면 경보 신호를 발생시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 30.
제27항, 제28항 또는 제29항에 있어서, 미리 정해진 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 방법.

청구항 31.
제27항 또는 제28항에 있어서, 동일한 생체 액체 시료로부터 복수의 세포 샘플을 수집하기 위해, 원하는 농도의 세포 샘플이 제1 필터 상에서 수집되고 제1 필터를 통한 액체 유동이 종료된 후에, 상기 수집 단계들이 하나 이상의 세포 샘플을 수집하기 위해 한번 이상 반복되고, 각각의 세포 샘플은 각각의 필터 상에 수집되는 방법.

청구항 32.
필터 수집 장소 상에 수집된 원하는 농도의 입자를 얻기 위해 입자 물질 함유 액체 시료의 여과를 제어하기 위한 장치이며,

필터를 통한 액체의 이동을 달성하는 실질적으로 일정한 압력 공급원과,

여과 액체 체적 계량기와,

압력 공급원 및 계량기에 작동식으로 연결된 제어기를 포함하고,

제어기는 필터를 통한 액체 유동의 체적 유량을 모니터링하고, 모니터링된 액체 유량을 기준 값과 비교하고, 기준 값에 대한 모니터링된 액체 유량의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과한 때 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 장치.

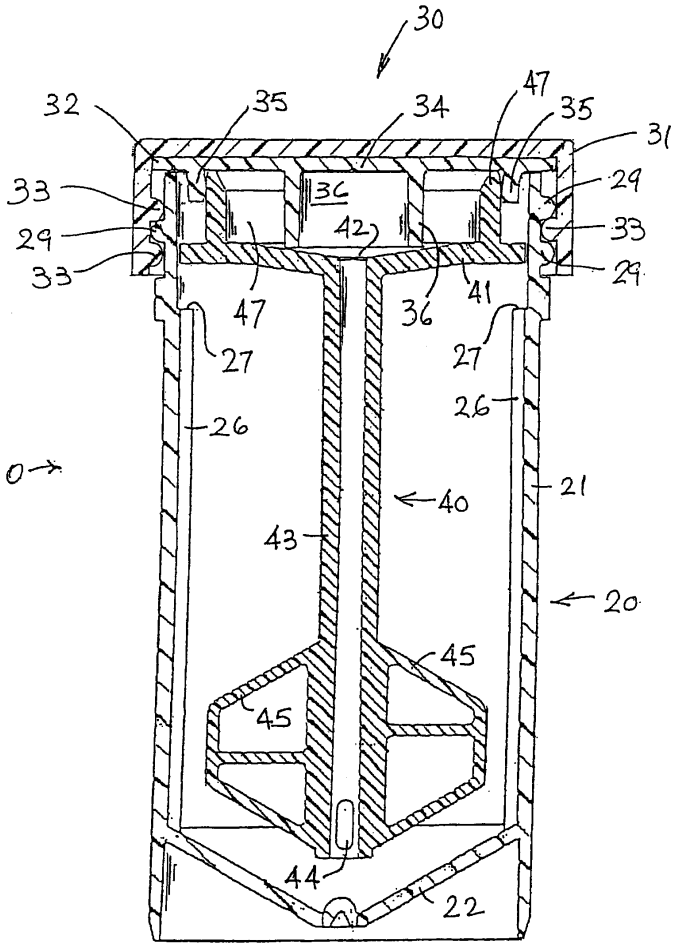
청구항 33.
제32항에 있어서, 제어기는 필터를 통과한 액체의 전체 체적을 모니터링하고, 전체 체적이 미리 정해진 전체 값에 도달하면 필터를 통한 액체 유동을 종료하는 장치.

청구항 34.
제33항에 있어서, 제어기는 기준 값에 대한 모니터링된 유량의 비율이 미리 정해진 비율 값에 도달하거나 초과하기 전에 필터를 통한 유체 유동이 종료되면 경보 신호를 발생시키는 장치.

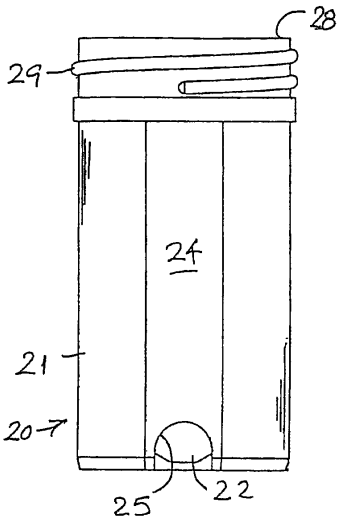
청구항 35.
제32항, 제33항 또는 제34항에 있어서, 미리 정해진 비율 값은 시료를 처리하기 위한 프로토콜의 함수인 장치.

도면

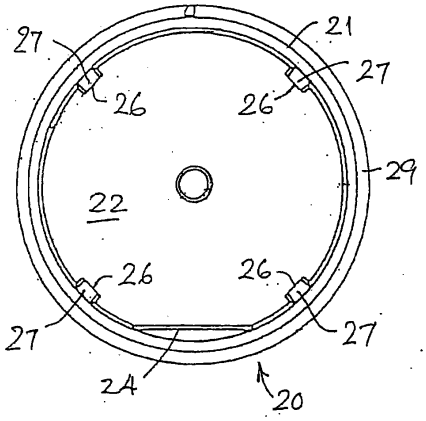
도면1


30
32
35
34
47
35
31
33
36
29
29
42
33
33
29
47
36
41
27
27
26
26
O
40
21
43
20
45
45
44
22

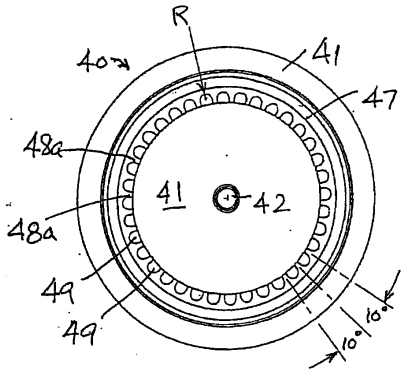
도면2a


28
29
24
21
20
25
22

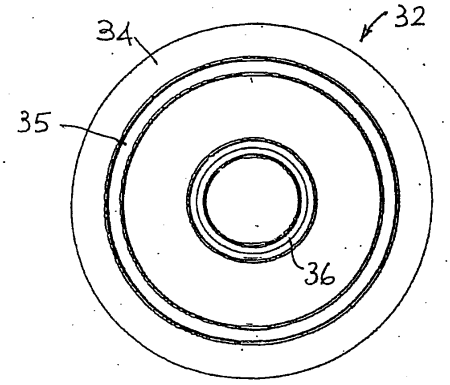
도면2b


27
21
27
26
26
29
22
26
26
27
27
24
20

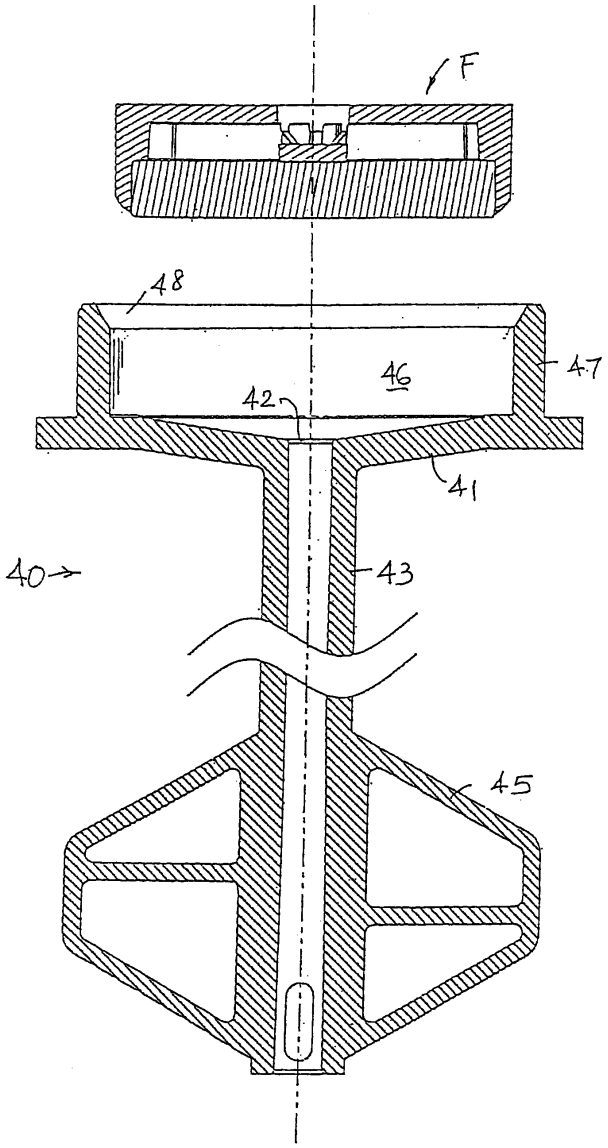
도면3


R
40
41
47
48a
41
42
48a
49
49
10a
10a

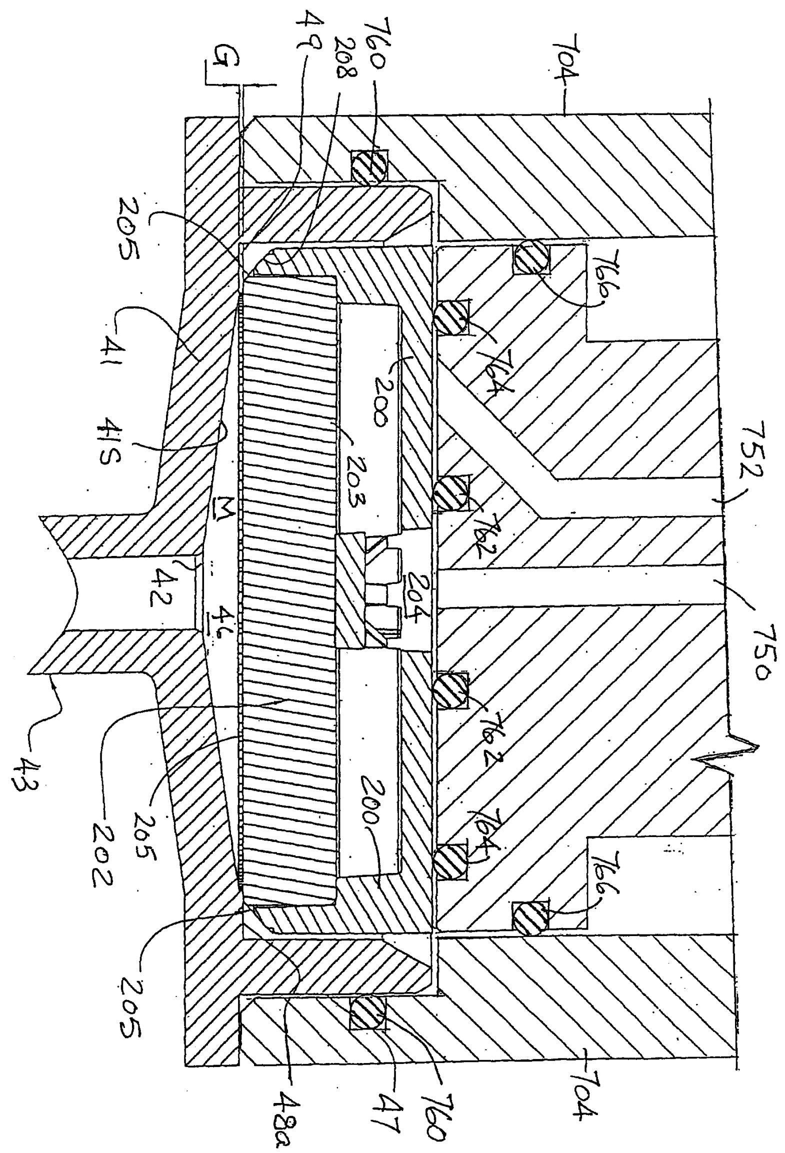
도면4


34
32
35
36

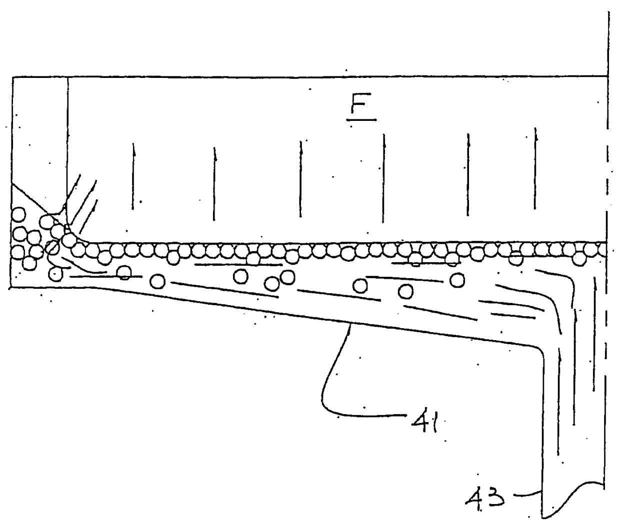
도면5



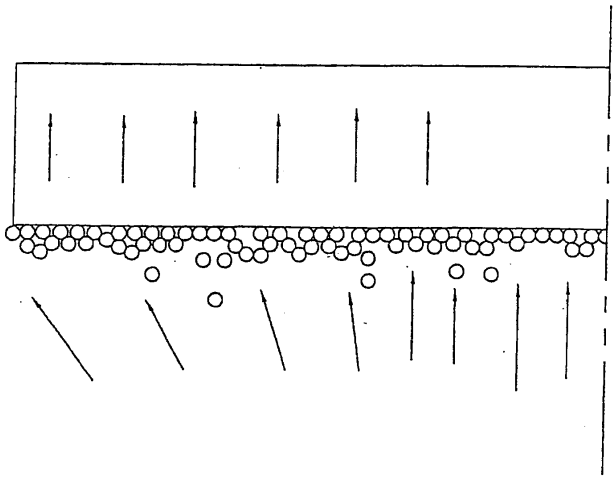
도면6


G
49
208
760
704
205
41
41S
M
42
46
43
202
200
203
204
764
762
752
750
766
48a
47

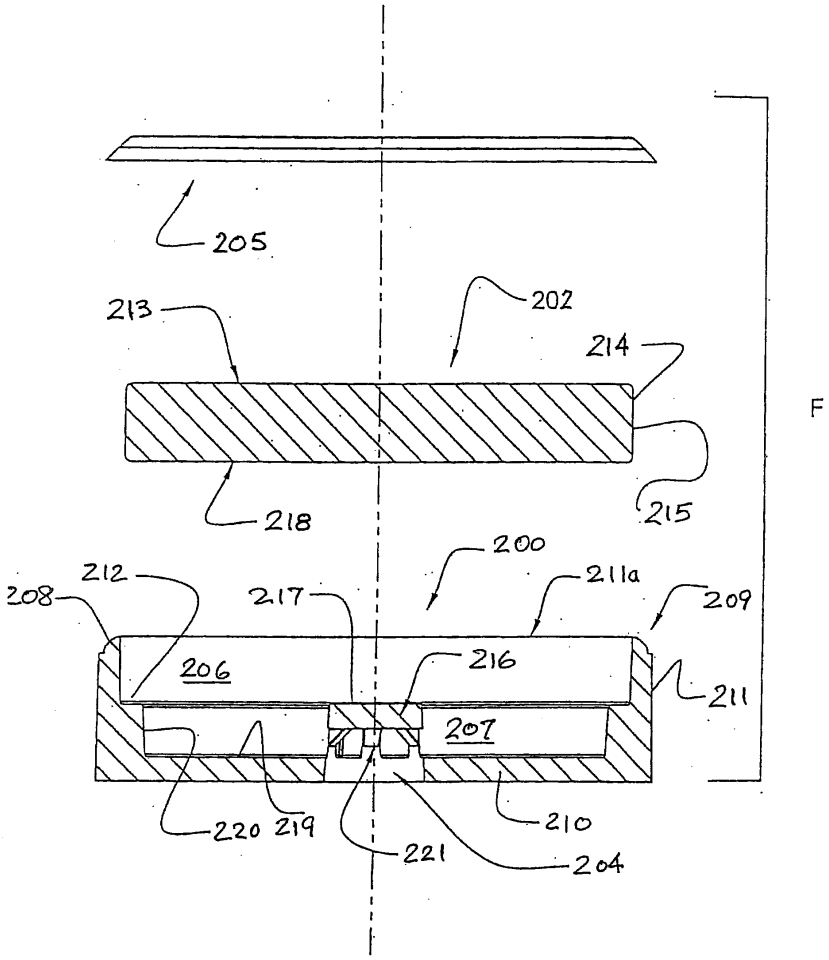
도면7a


F
41
43

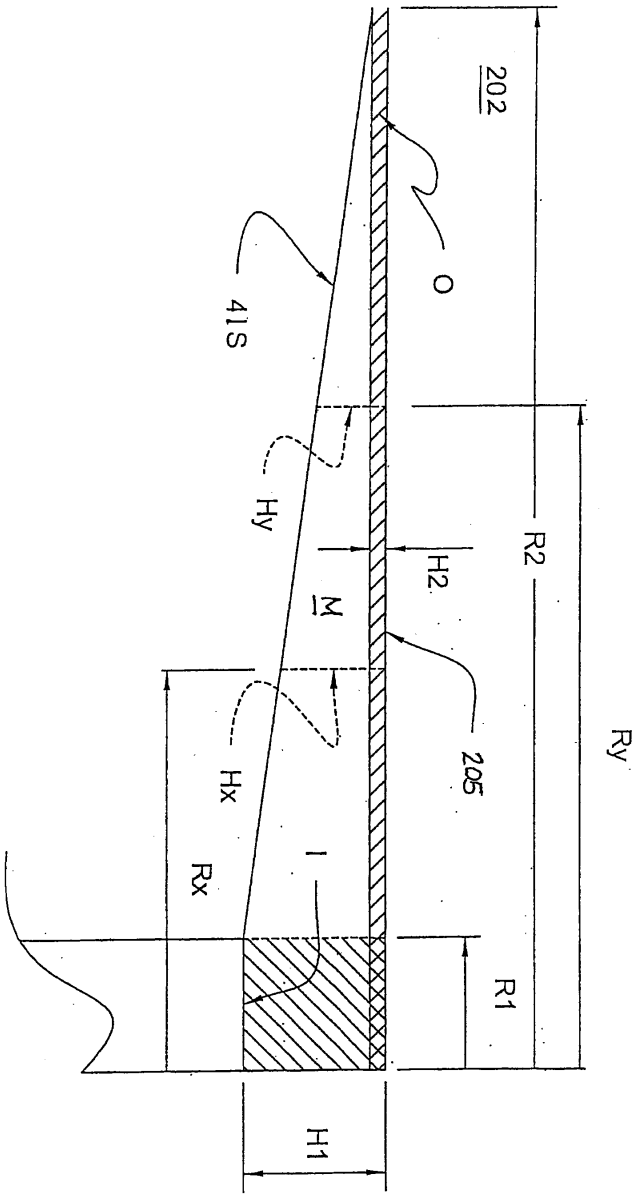
도면7b



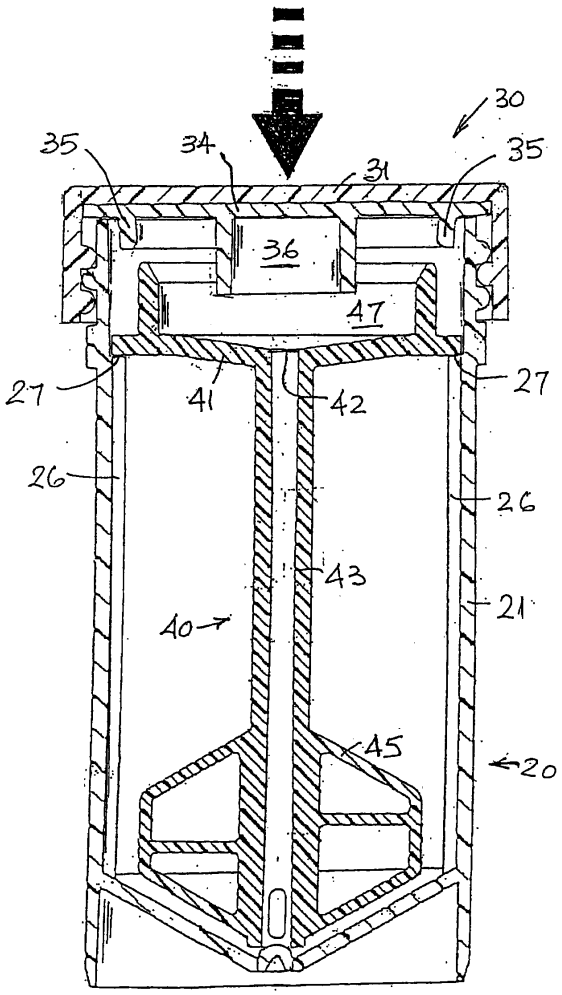
도면8


205
213
202
214
F
218
215
200
212
208
217
211a
209
206
216
211
207
220
219
221
210
204

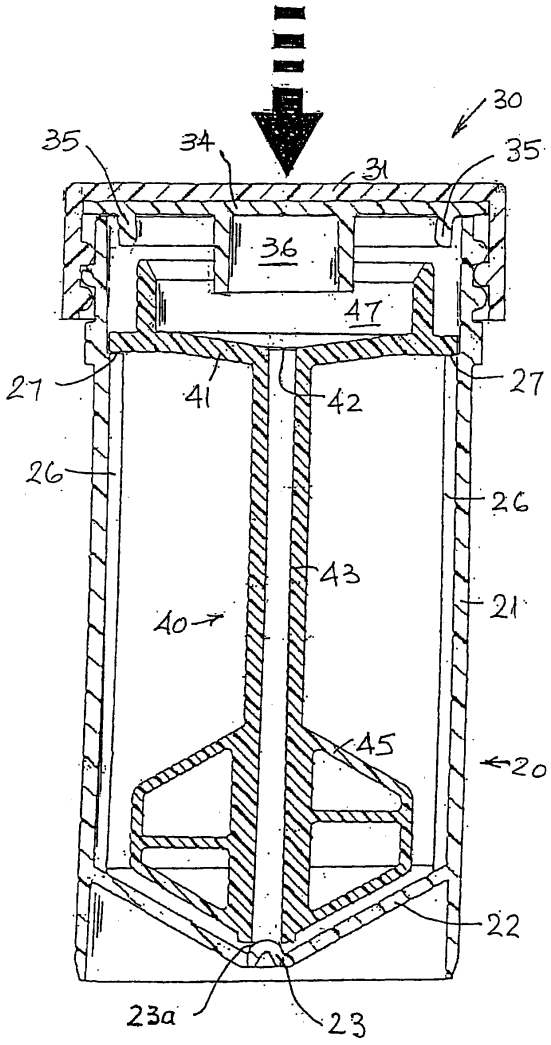
도면9



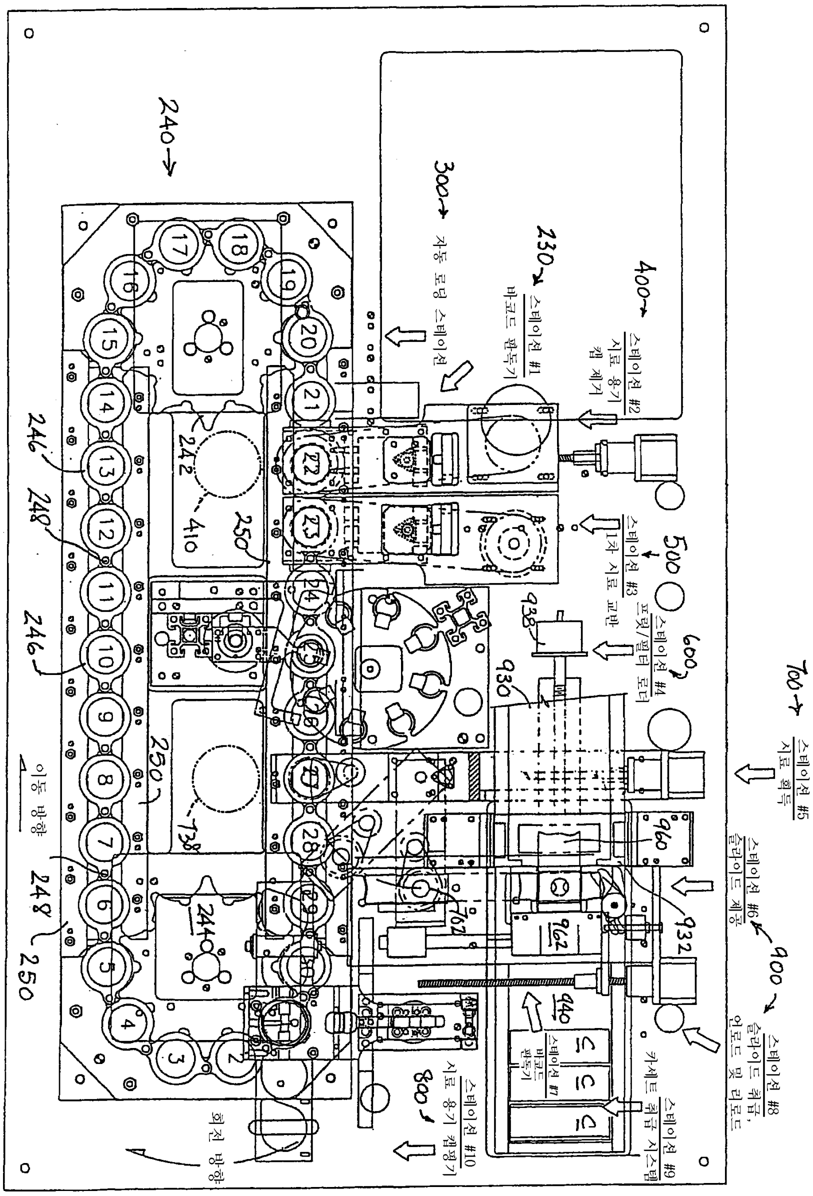
도면10



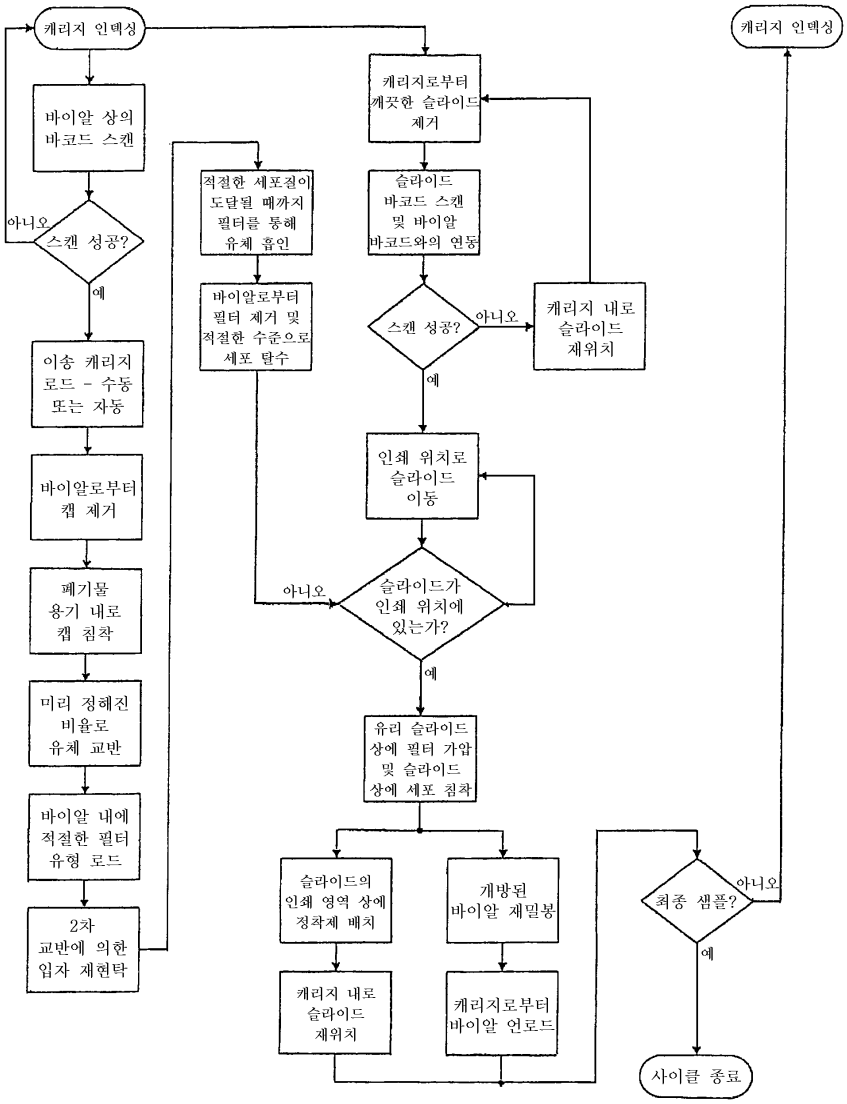
도면10a



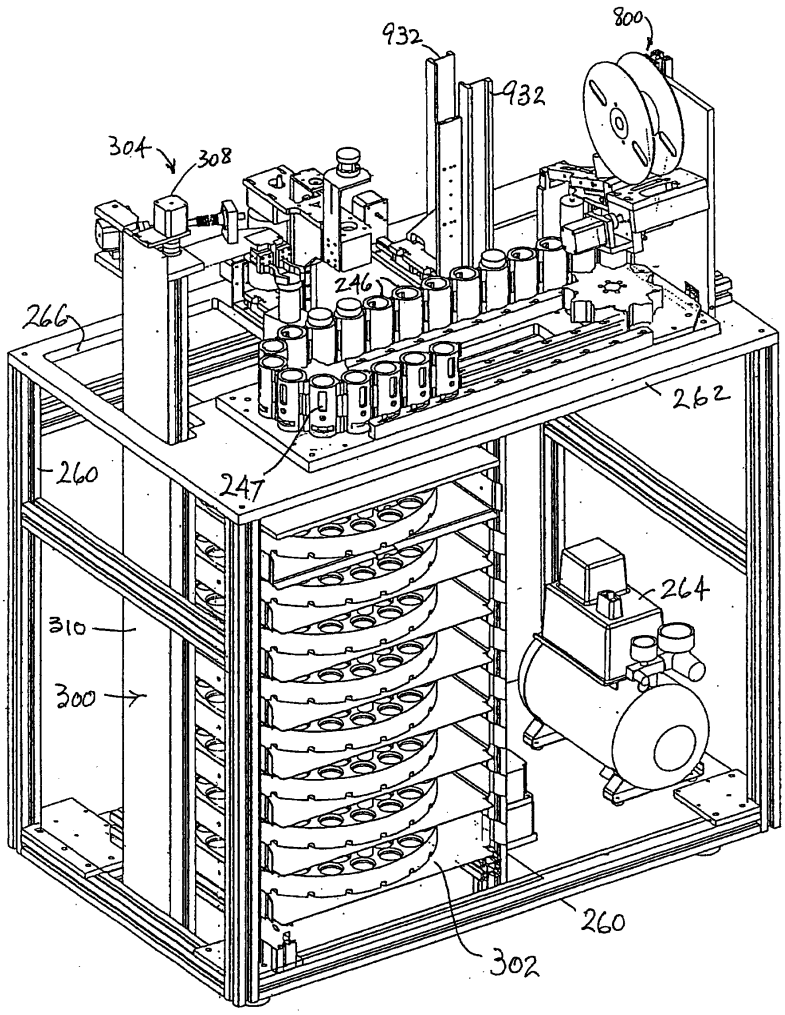
도면11



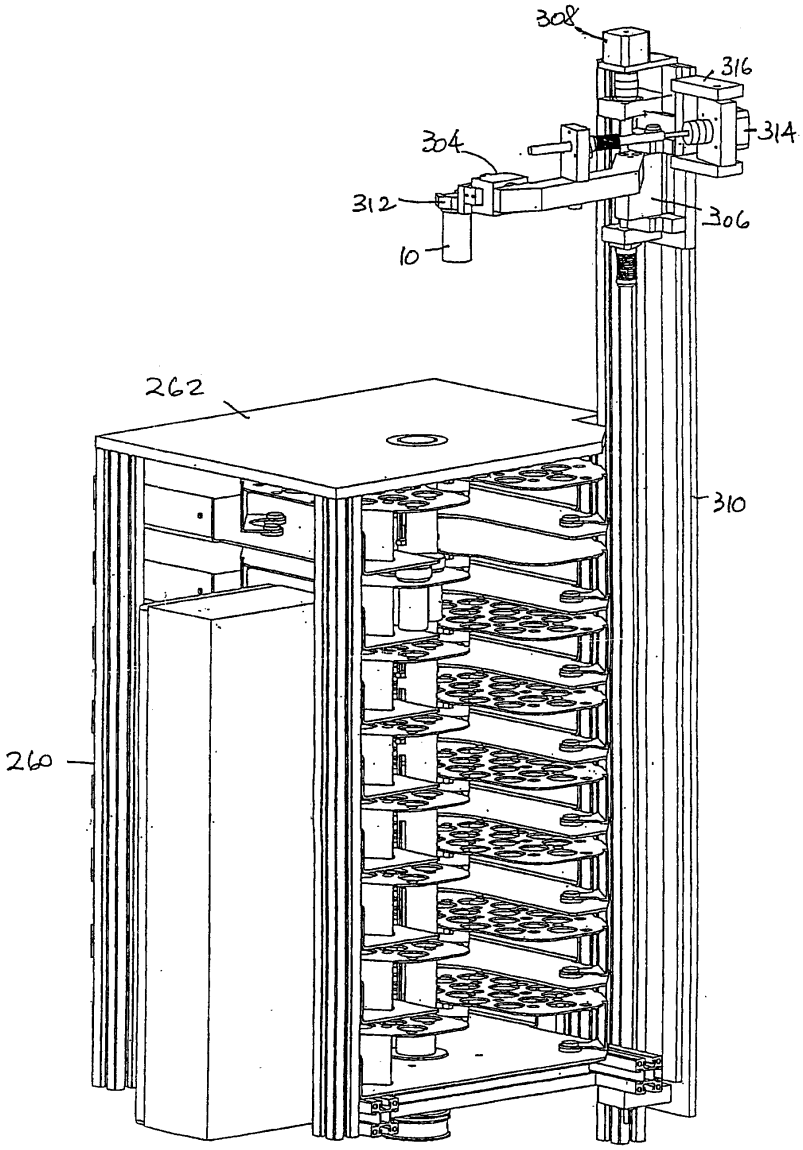
도면11a


캐리지 인덱싱
바이알 상의 바코드 스캔
스캔 성공?
아니오
예
이송 캐리지 로드 - 수동 또는 자동
바이알로부터 캡 제거
폐기물 용기 내로 캡 침착
미리 정해진 비율로 유체 교반
바이알 내에 적절한 필터 유형 로드
2차 교반에 의한 입자 재현탁
적절한 세포질이 도달될 때까지 필터를 통해 유체 흡인
바이알로부터 필터 제거 및 적절한 수준으로 세포 탈수
캐리지로부터 깨끗한 슬라이드 제거
슬라이드 바코드 스캔 및 바이알 바코드와의 연동
스캔 성공?
아니오
캐리지 내로 슬라이드 제위치
예
인체 위치로 슬라이드 이동
슬라이드가 인체 위치에 있는가?
아니오
예
유리 슬라이드 상에 필터 가압 및 슬라이드 상에 세포 침착
슬라이드의 인체 영역 상에 정착제 배치
캐리지 내로 슬라이드 제위치
개방된 바이알 재밀봉
캐리지로부터 바이알 언로드
최종 샘플?
아니오
예
사이클 종료
캐리지 인덱싱

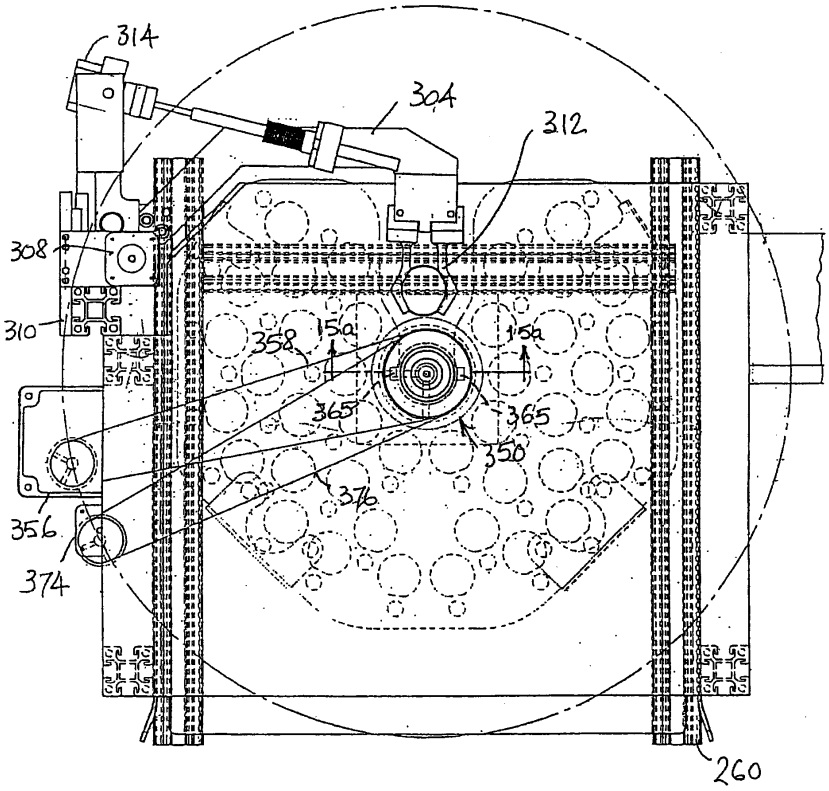
도면12



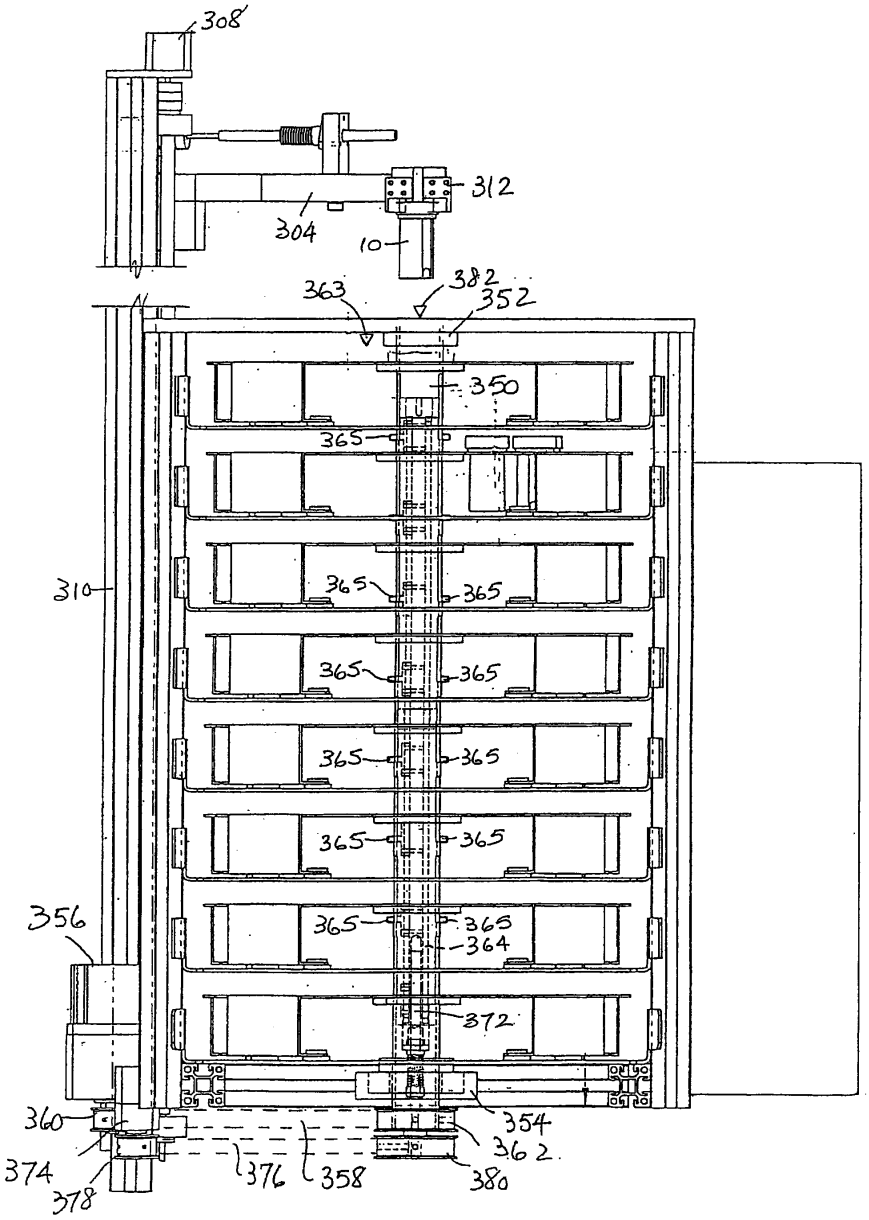
도면13



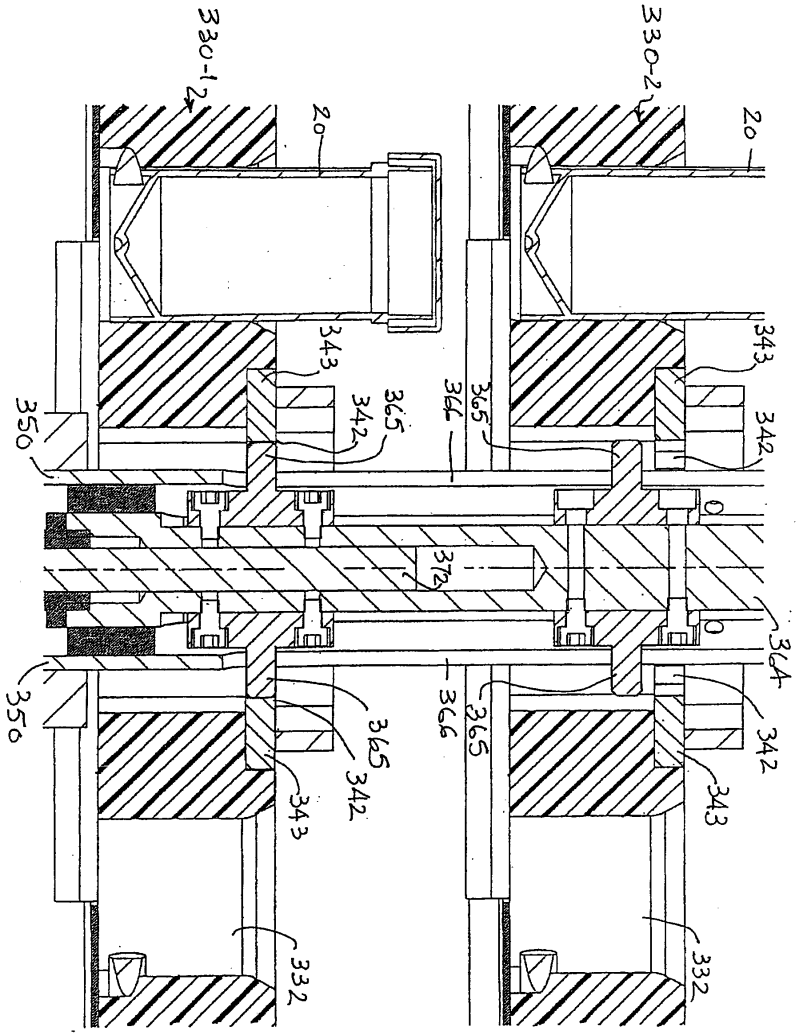
도면14



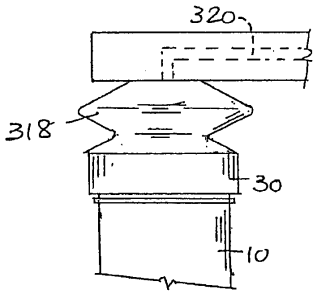
도면15


308
312
304
10
382
363
352
350
365
310
356
364
372
360
354
362
374
376
358
380
378

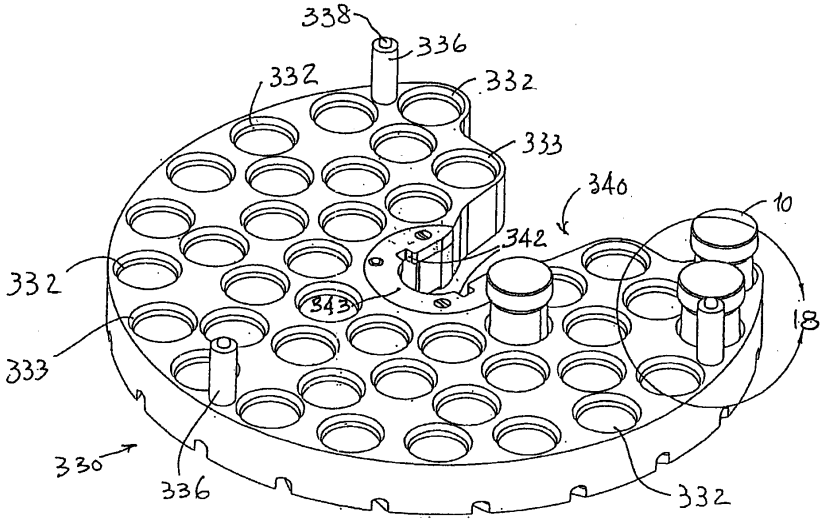
도면15a


330-1
330-2
20
20
343
343
365
364
365
342
342
350
372
364
350
366
365
342
342
343
343
332
332

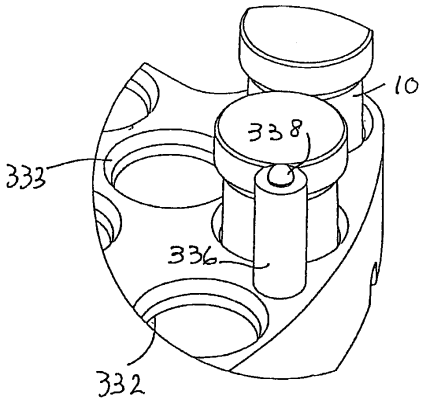
도면16


320
318
30
10

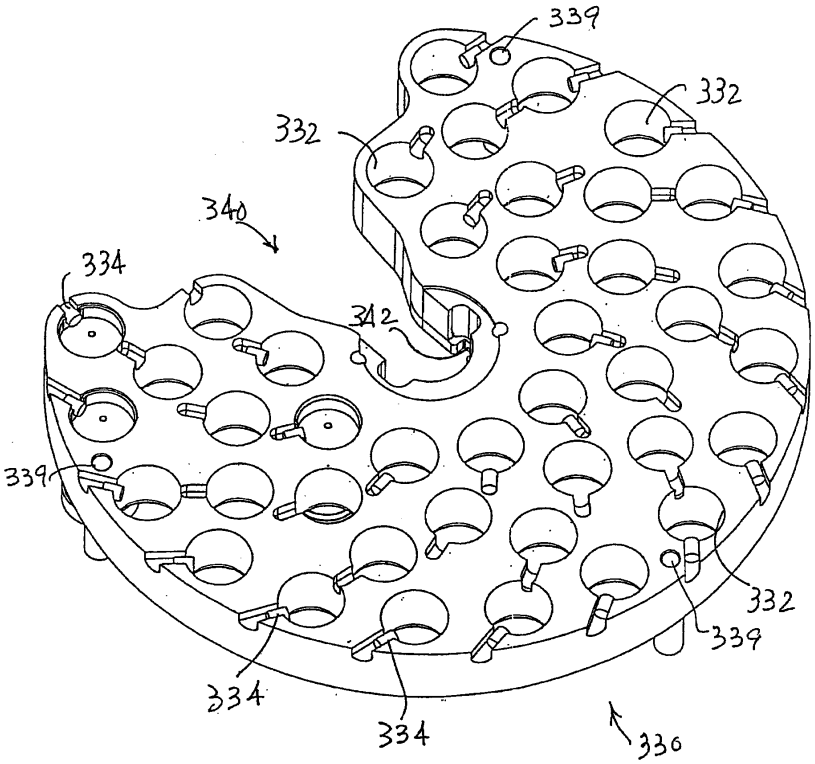
도면17


338
336
332
332
333
340
10
342
332
343
18
333
330
336
332

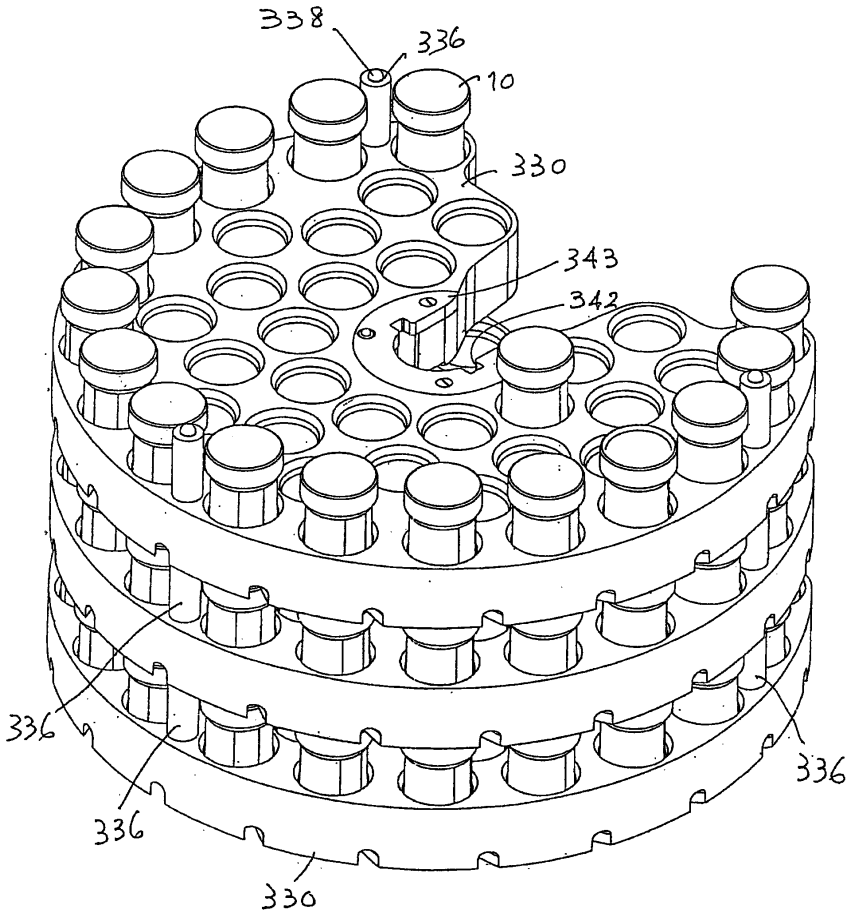
도면18


10
338
333
336
332

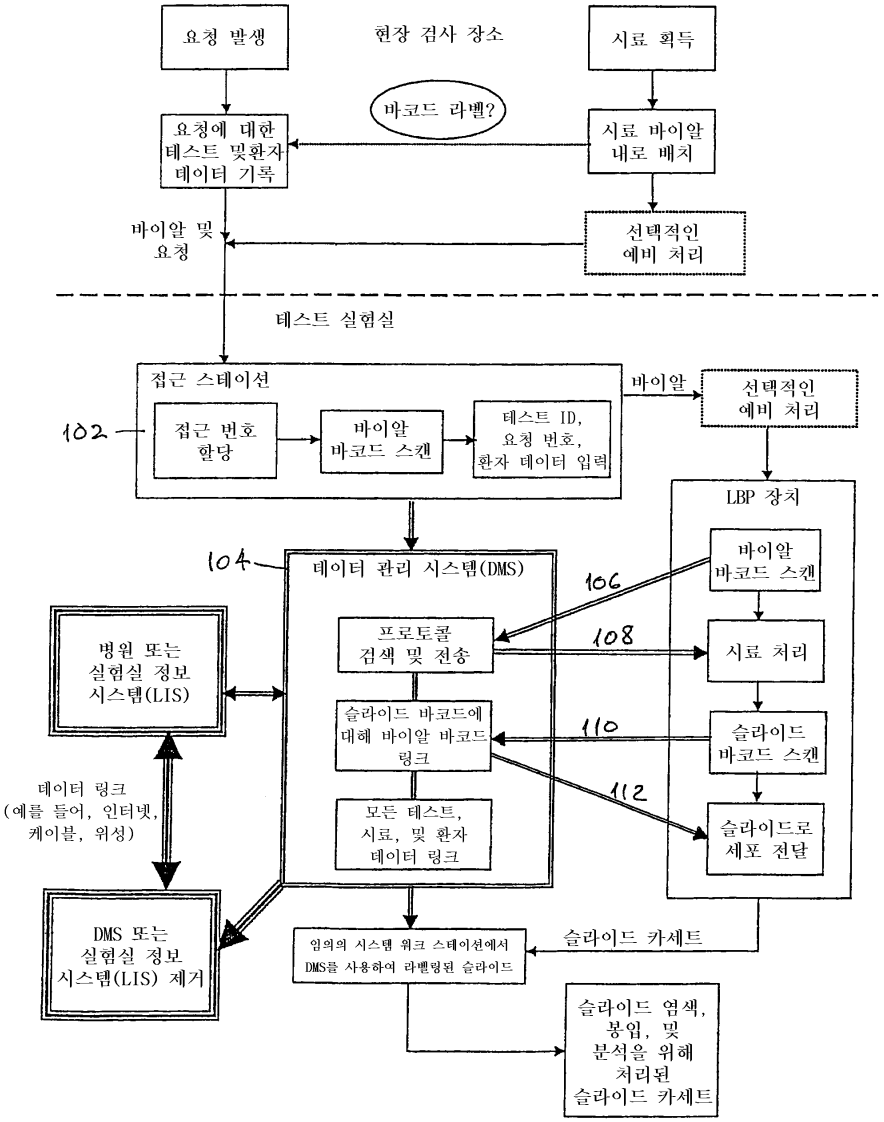
도면19


339
332
332
340
334
342
339
332
339
334
334
330

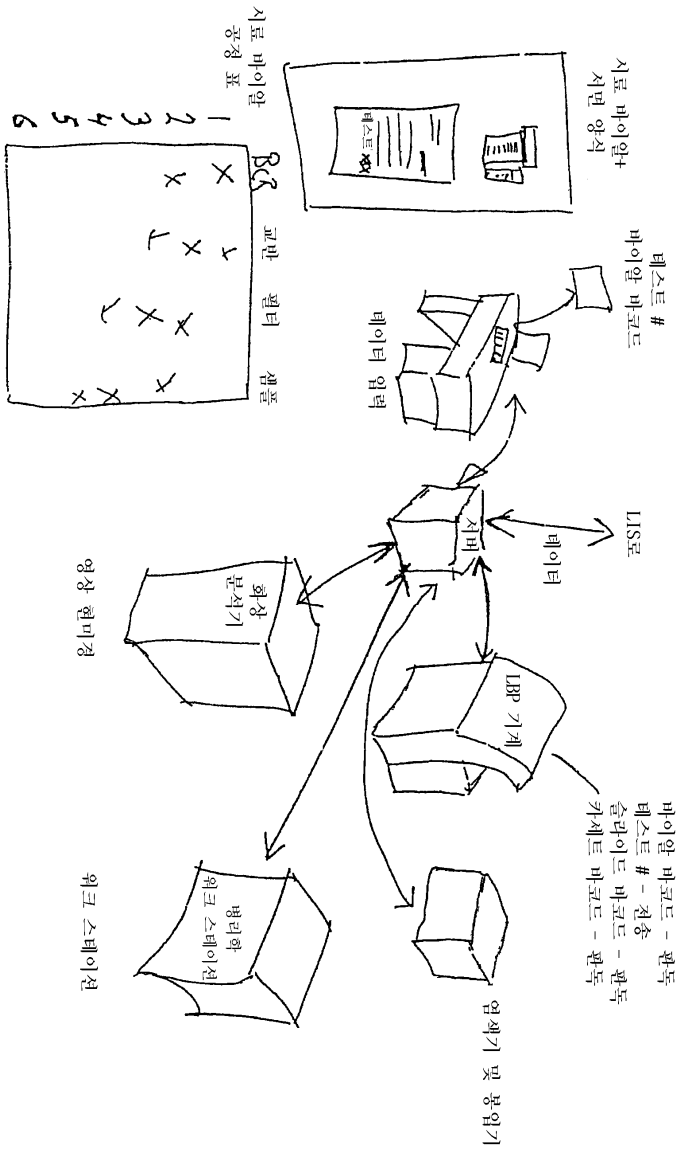
도면20


338
336
10
330
343
342
336
336
336
330

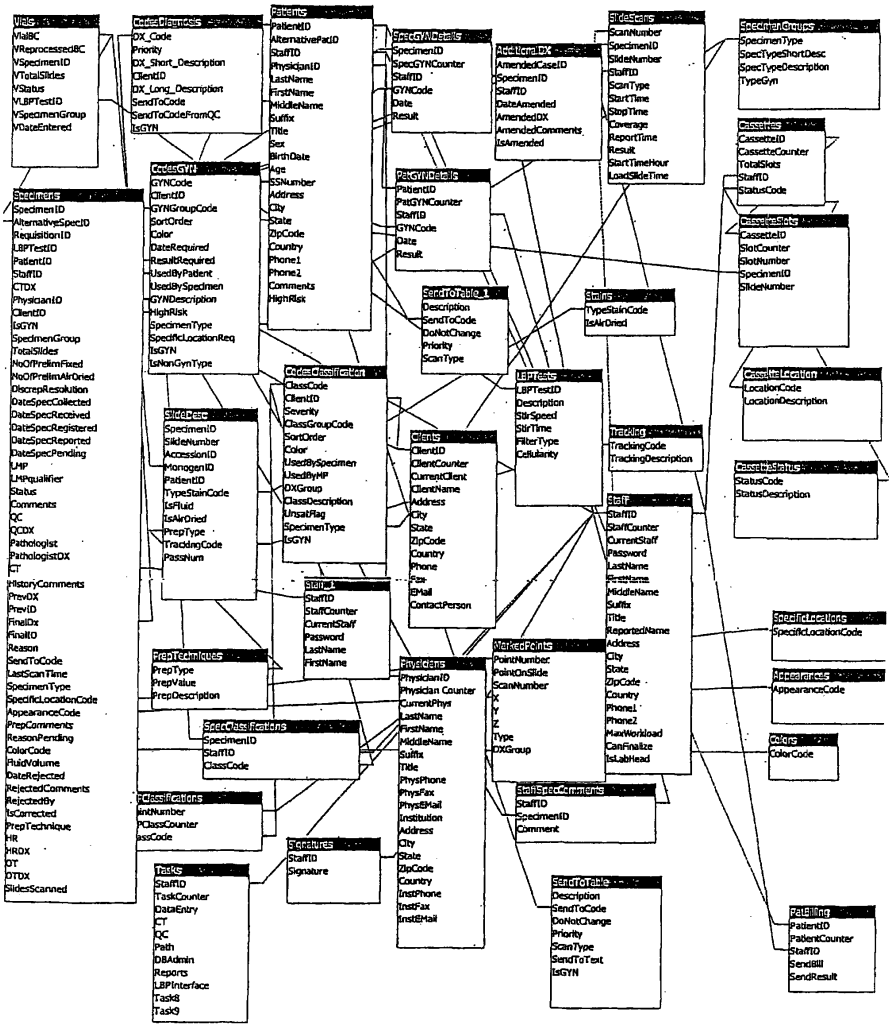
도면21


요청 발생
현장 검사 장소
시료 획득
바코드 라벨?
요청에 대한 테스트 및환자 데이터 기록
시료 바이알 내로 배치
바이알 및 요청
선택적인 예비 처리
테스트 실험실
접근 스테이션
바이알
선택적인 예비 처리
102
접근 번호 할당
바이알 바코드 스캔
테스트 ID, 요청 번호, 환자 데이터 입력
LBP 장치
104
데이터 관리 시스템(DMS)
바이알 바코드 스캔
106
108
병원 또는 실험실 정보 시스템(LIS)
프로토콜 검색 및 전송
시료 처리
슬라이드 바코드에 대해 바이알 바코드 링크
110
슬라이드 바코드 스캔
112
데이터 링크 (예를 들어, 인터넷, 케이블, 위성)
모든 테스트, 시료, 및 환자 데이터 링크
슬라이드로 세포 전달
DMS 또는 실험실 정보 시스템(LIS) 제거
임의의 시스템 워크 스테이션에서 DMS를 사용하여 라벨링된 슬라이드
슬라이드 카세트
슬라이드 염색, 봉입, 및 분석을 위해 처리된 슬라이드 카세트

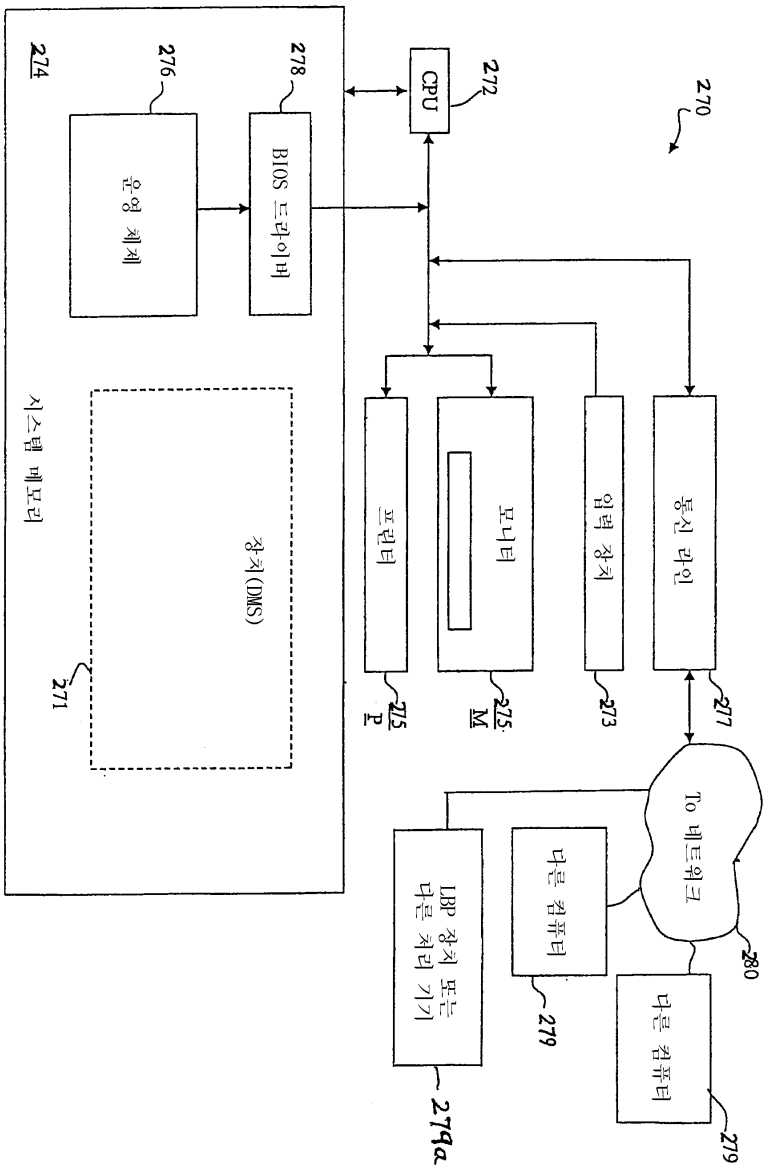
도면21a


시료 마이알+
서멈 앙식
텍스트
시료 마이알
공정 표
1
2
3
4
5
6
교반 필터 샘플
테스트 #
바이알 바코드
바이터 입력
서버
LIS로
데이터
LBP 기계
바이알 바코드 - 판독
테스트 # - 전송
슬라이드 바코드 - 판독
카세트 바코드 - 판독
염색기 및 봉입기
형상 현미경
화상
분석기
워크 스테이션
병리학
워크 스테이션

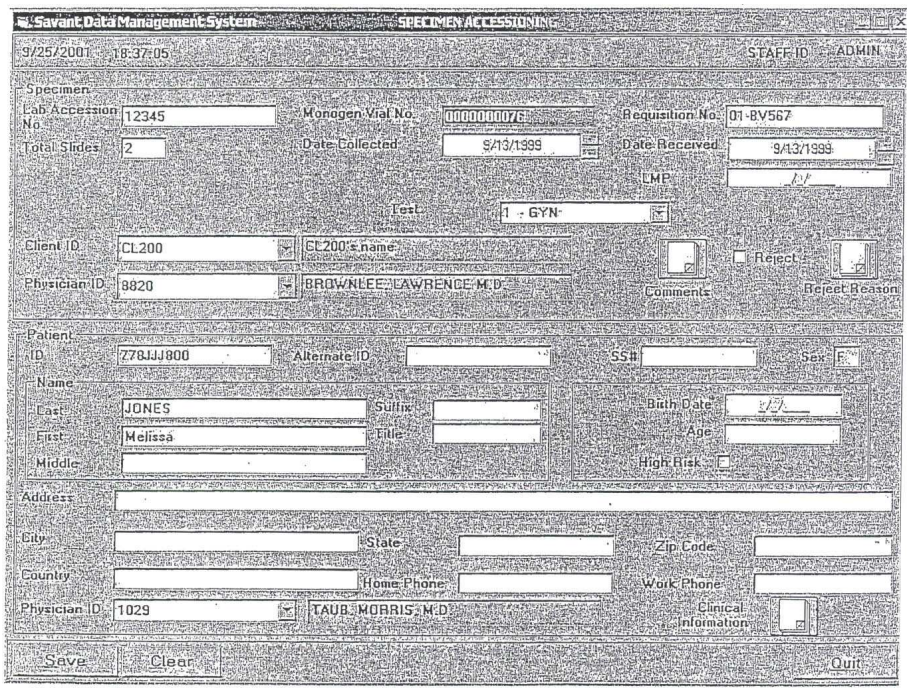
도면21b


Vials
VialBC
VReprocessedBC
VSpecimenID
VTotalSlides
VStatus
VLBPTestID
VSpecimenGroup
VDateEntered
CodesDiagnosis
DX_Code
Priority
DX_Short_Description
ClientID
DX_Long_Description
SendToCode
SendToCodeFromQC
IsGYN
Patients
PatientID
AlternativePatID
StaffID
PhysicianID
LastName
FirstName
MiddleName
Suffix
Title
Sex
BirthDate
Age
SSNumber
Address
City
State
ZipCode
Country
Phone1
Phone2
Comments
HighRisk
PatGYNDetails
SpecGYNDetails
SpecimenID
SpecGYNCounter
StaffID
GYNCode
Date
Result
AddlNonGynDX
AmendedCaseID
SpecimenID
StaffID
DateAmended
AmendedDX
AmendedComments
IsAmended
SlideScans
ScanNumber
SpecimenID
SlideNumber
StaffID
ScanType
StartTime
StopTime
Coverage
ReportTime
Result
StartTimeHour
LoadSlideTime
SpecimenGroups
SpecimenType
SpecTypeShortDesc
SpecTypeDescription
TypeGyn
CassetteIDs
CassetteID
CassetteCounter
TotalSlots
StaffID
StatusCode
CassetteSlots
CassetteID
SlotCounter
SlotNumber
SpecimenID
SlideNumber
Specimens
SpecimenID
AlternativeSpecID
RequisitionID
LBPTestID
PatientID
StaffID
CTDX
PhysicianID
ClientID
IsGYN
SpecimenGroup
TotalSlides
NoOfPrelimFixed
NoOfPrelimAirDried
DiscrepResolution
DateSpecCollected
DateSpecReceived
DateSpecRegistered
DateSpecReported
DateSpecPending
LMP
LMPqualifier
Status
Comments
QC
QCDX
Pathologist
PathologistDX
CT
HistoryComments
PrevDX
PrevID
FinalDx
FinalID
Reason
SendToCode
LastScanTime
SpecimenType
SpecificLocationCode
AppearanceCode
PrepComments
ReasonPending
ColorCode
FluidVolume
DateRejected
RejectedComments
RejectedBy
IsCorrected
PrepTechnique
HR
HROX
DT
DTDX
SlidesScanned
CodesGYN
GYNCode
ClientID
GYNGroupCode
SortOrder
Color
DateRequired
ResultRequired
UsedByPatient
UsedBySpecimen
GYNDescription
HighRisk
SpecimenType
SpecificLocationReq
IsGYN
IsNonGynType
SendToTable_1
Description
SendToCode
DoNotChange
Priority
ScanType
Stains
TypeStainCode
IsAirDried
CassetteLocation
LocationCode
LocationDescription
CassetteStatus
StatusCode
StatusDescription
CodesClassification
ClassCode
ClientID
Severity
ClassGroupCode
SortOrder
Color
UsedBySpecimen
UsedByMP
DXGroup
ClassDescription
UnsatFlag
SpecimenType
IsGYN
LBPTests
LBPTestID
Description
StirSpeed
StirTime
FilterType
Cellularity
Tracking
TrackingCode
TrackingDescription
SlideDesc
SpecimenID
SlideNumber
AccessionID
MonogenID
PatientID
TypeStainCode
IsFluid
IsAirDried
PrepType
TrackingCode
PassNum
Clients
ClientID
ClientCounter
CurrentClient
ClientName
Address
City
State
ZipCode
Country
Phone
Fax
EMail
ContactPerson
Staff
StaffID
StaffCounter
CurrentStaff
Password
LastName
FirstName
MiddleName
Suffix
Title
ReportedName
Address
City
State
ZipCode
Country
Phone1
Phone2
MaxWorkload
CanFinalize
IsLabHead
SpecificLocations
SpecificLocationCode
Appearances
AppearanceCode
Colors
ColorCode
PrepTechniques
PrepType
PrepValue
PrepDescription
Physicians
PhysicianID
Physician Counter
CurrentPhys
LastName
FirstName
MiddleName
Suffix
Title
PhysPhone
PhysFax
PhysEMail
Institution
Address
City
State
ZipCode
Country
InstPhone
InstFax
InstEMail
MarkedPoints
PointNumber
PointOnSlide
ScanNumber
X
Y
Z
Type
DXGroup
StaffSpecComments
StaffID
SpecimenID
Comment
SpecClassifications
SpecimenID
StaffID
ClassCode
Classifications
intNumber
PClassCounter
assCode
SlideTypes
StaffID
Signature
Tasks
StaffID
TaskCounter
DataEntry
CT
QC
Path
DBAdmin
Reports
LBPInterface
Task8
Task9
SendToTable
Description
SendToCode
DoNotChange
Priority
ScanType
SendToText
IsGYN
PatBilling
PatientID
PatientCounter
StaffID
SendBill
SendResult

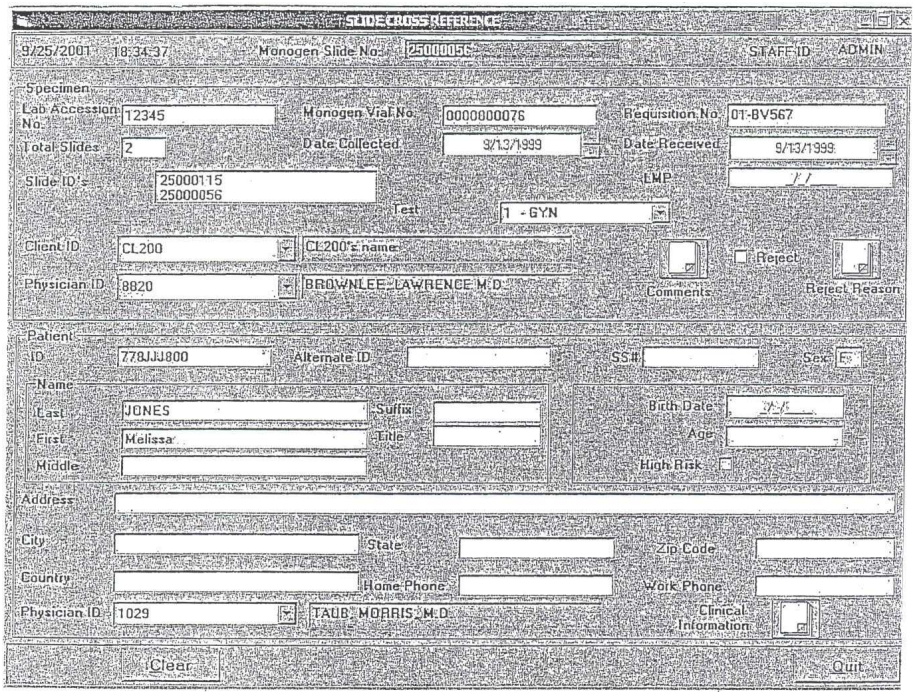
도면22


270
CPU
272
278
BIOS 드라이버
276
운영 체제
274
시스템 메모리
장치(DMS)
271
프린터
275 P
모니터
275 M
입력 장치
273
통신 라인
277
To 네트워크
280
다른 컴퓨터
279
다른 컴퓨터
279
LBP 장치 또는 다른 처리 기기
279a

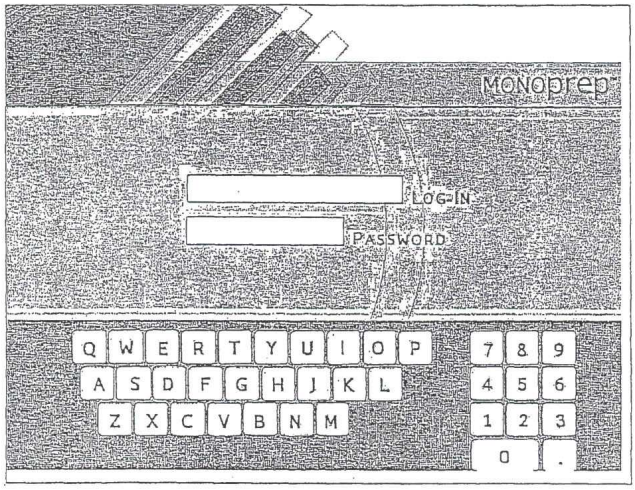
도면23

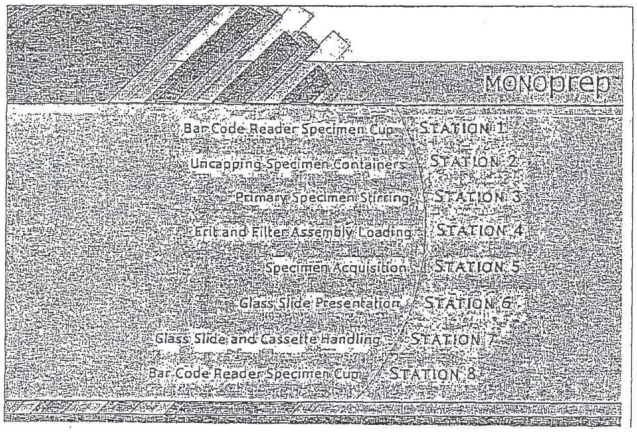

Savant Data Management System
SPECIMEN ACCESSIONING
9/25/2001 18:37:05
STAFF ID ADMIN
Specimen
Lab Accession No 12345
Monogen Vial No 0000000076
Requisition No 01-BV567
Total Slides 2
Date Collected 9/13/1999
Date Received 9/13/1999
LMP
Test 1 - GYN
Client ID CL200
CL200's name
Reject
Physician ID 8820
BROWNLEE, LAWRENCE, M.D.
Comments
Reject Reason
Patient
ID Z78JJJ800
Alternate ID
SS#
Sex
Name
Last JONES
Suffix
Birth Date
First Melissa
Title
Age
Middle
High Risk
Address
City
State
Zip Code
Country
Home Phone
Work Phone
Physician ID 1029
TAUB, MORRIS, M.D.
Clinical Information
Save
Clear
Quit

도면24

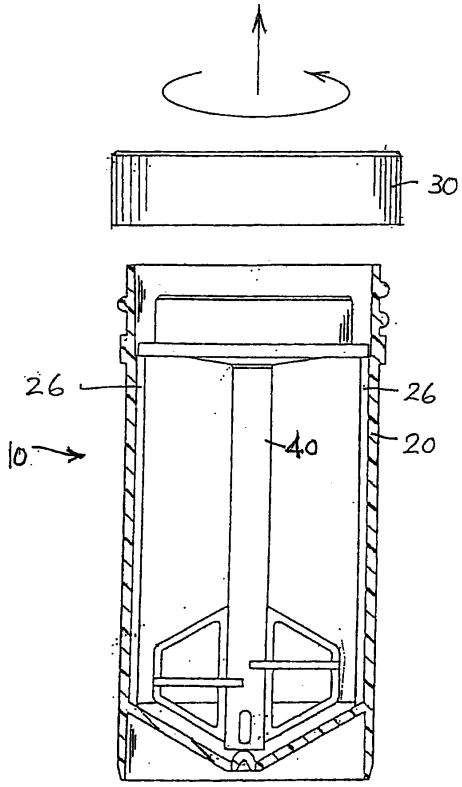

SLIDE CROSS REFERENCE
9/25/2001 18:34:37
Monogen Slide No 25000056
STAFF ID ADMIN
Specimen
Lab Accession No 12345
Monogen Vial No 0000000076
Requisition No 01-BV567
Total Slides 2
Date Collected 9/13/1999
Date Received 9/13/1999
Slide ID's 25000115
25000056
LMP
Test 1 - GYN
Client ID CL200
CL200's name
Reject
Physician ID 8820
BROWNLEE, LAWRENCE, M.D.
Comments
Reject Reason
Patient
ID Z78JJJ800
Alternate ID
SS#
Sex
Name
Last JONES
Suffix
Birth Date
First Melissa
Title
Age
Middle
High Risk
Address
City
State
Zip Code
Country
Home Phone
Work Phone
Physician ID 1029
TAUB, MORRIS, M.D.
Clinical Information
Clear
Quit

도면25

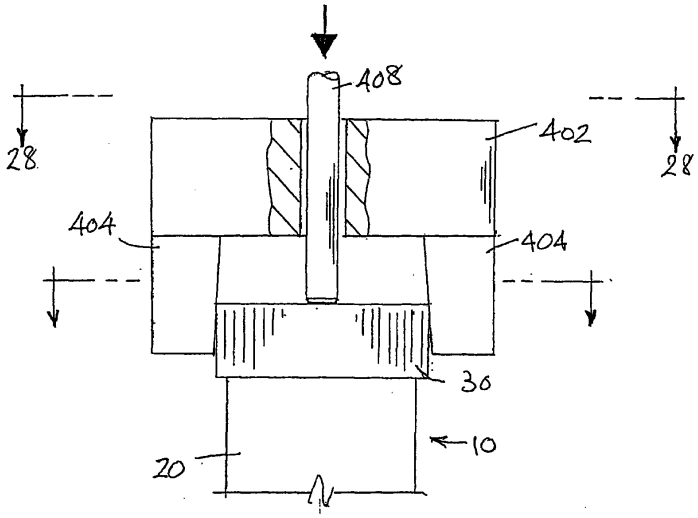

MONOprep
LOG-IN
PASSWORD
Q W E R T Y U I O P
A S D F G H J K L
Z X C V B N M
7 8 9
4 5 6
1 2 3
0 .


MONOprep
Bar Code Reader Specimen Cup
STATION 1
Uncapping Specimen Containers
STATION 2
Primary Specimen Stirring
STATION 3
Frit and Filter Assembly Loading
STATION 4
Specimen Acquisition
STATION 5
Glass Slide Presentation
STATION 6
Glass Slide and Cassette Handling
STATION 7
Bar Code Reader Specimen Cup
STATION 8

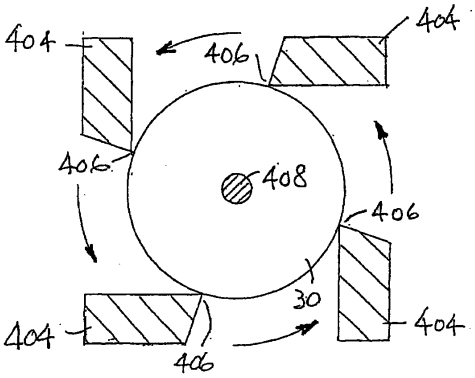
도면26



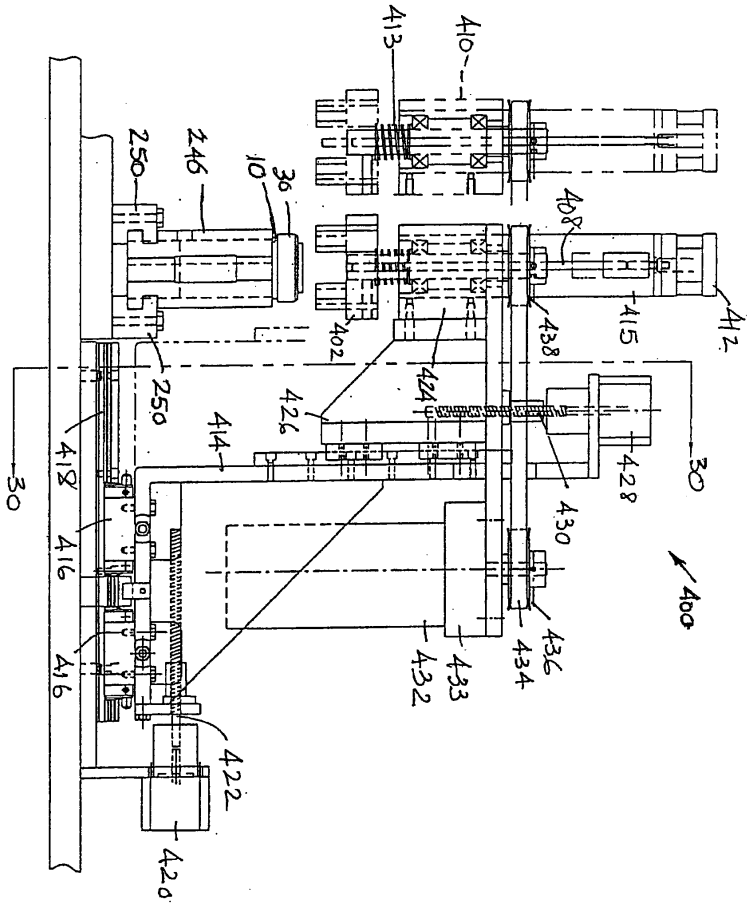
도면27



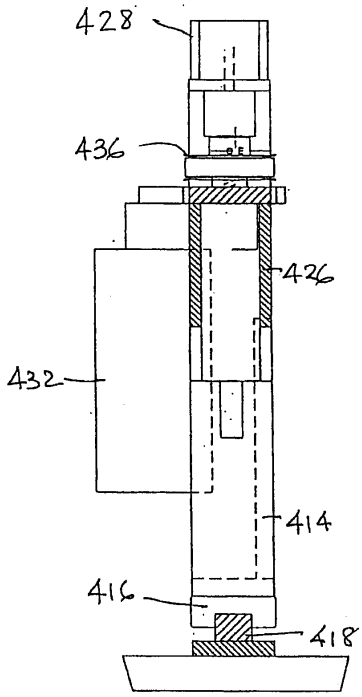
도면28


404
406
404
406
408
406
30
404
404
406

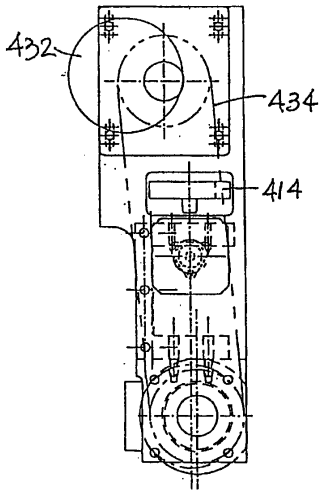
도면29


413
410
250
246
10
36
408
412
415
438
402
424
426
250
414
418
428
30
30
416
430
400
436
434
433
432
416
422
420

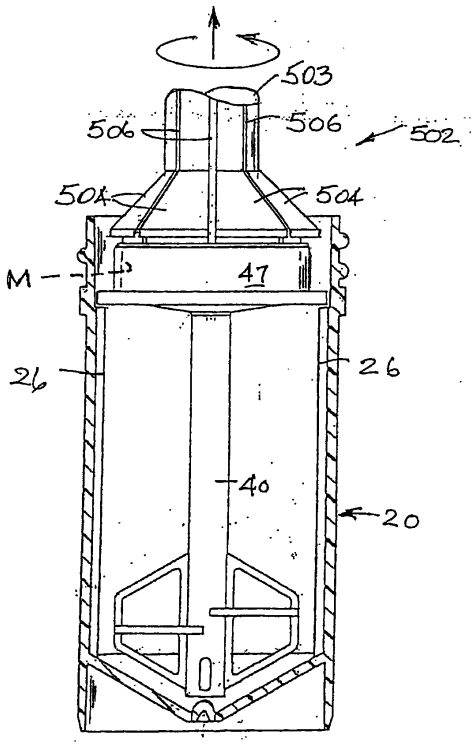
도면30



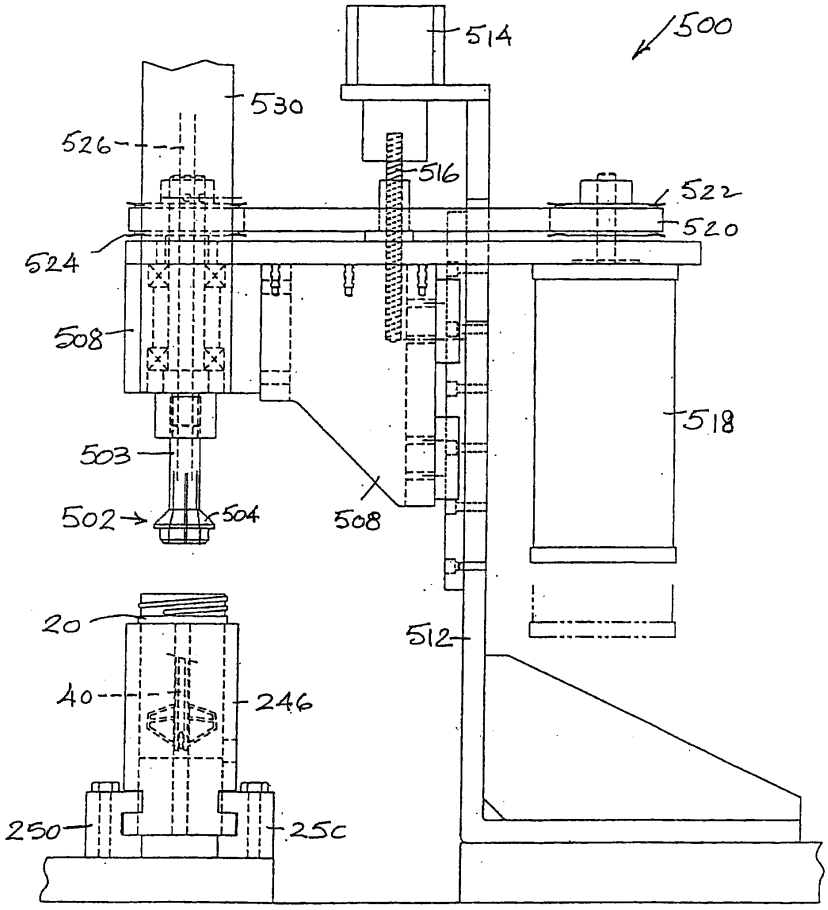
도면31



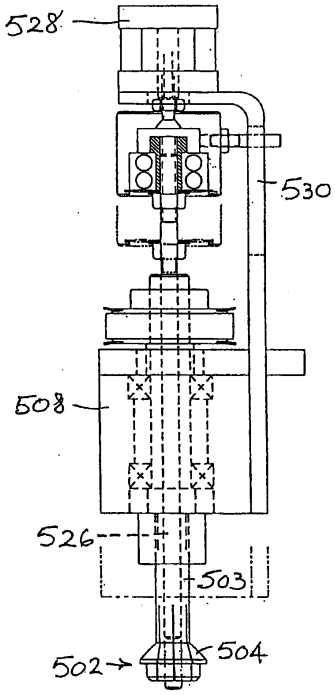
도면32


503
506
506
502
504
504
M
47
26
26
40
20

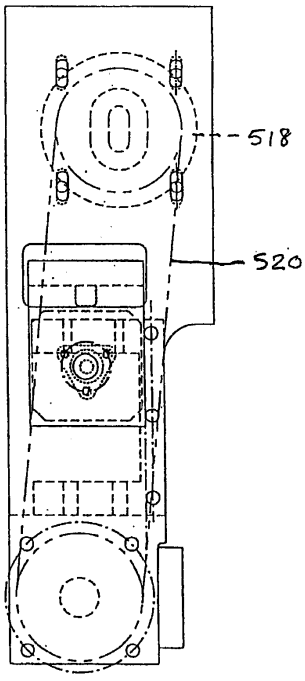
도면33


514
500
530
526
516
522
520
524
508
518
503
502
504
508
512
20
40
246
250
25c

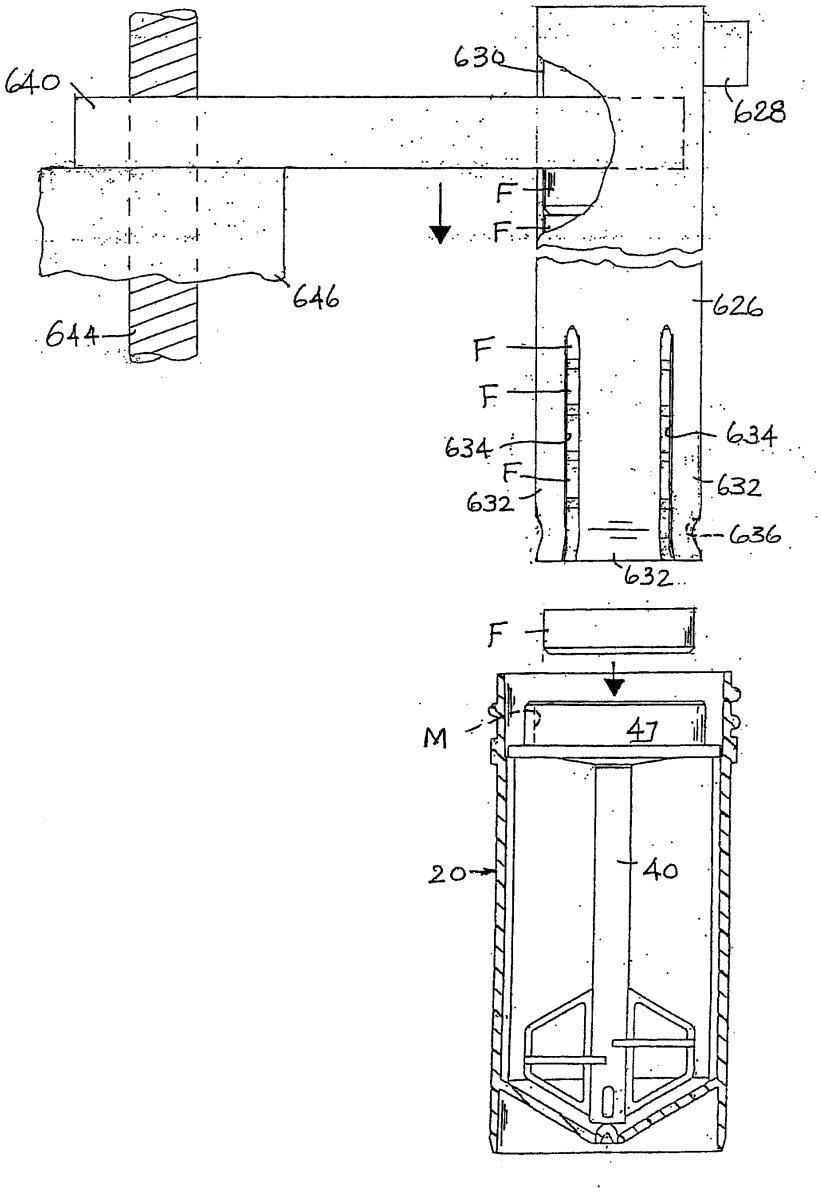
도면34



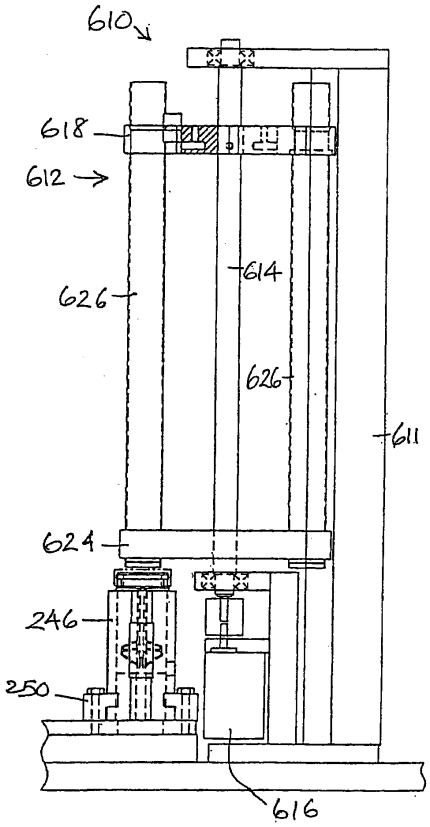
도면35



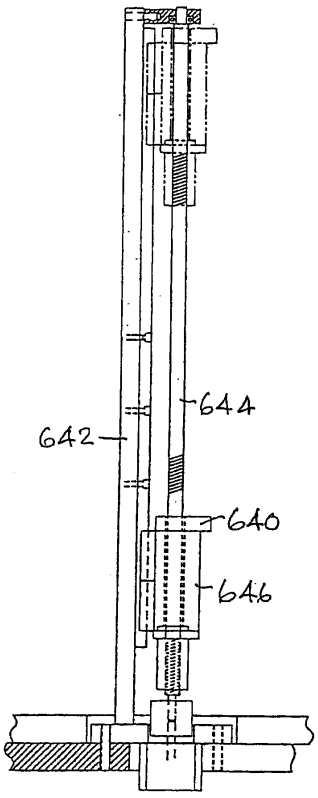
도면36



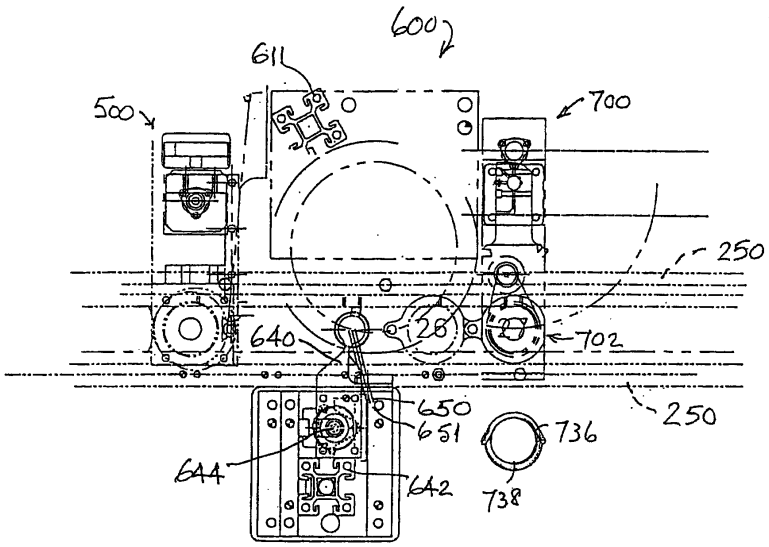
도면37



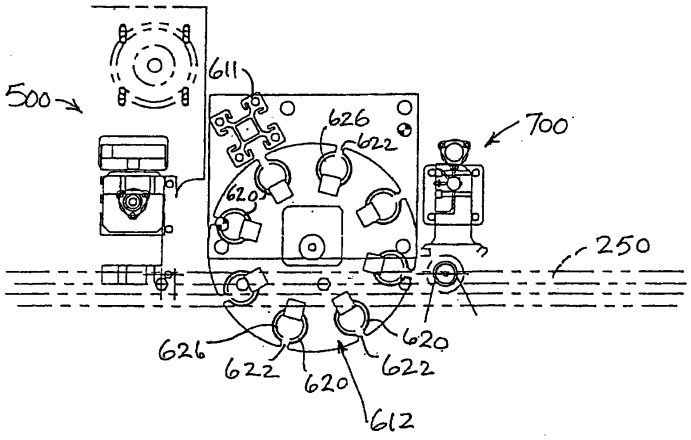
도면38



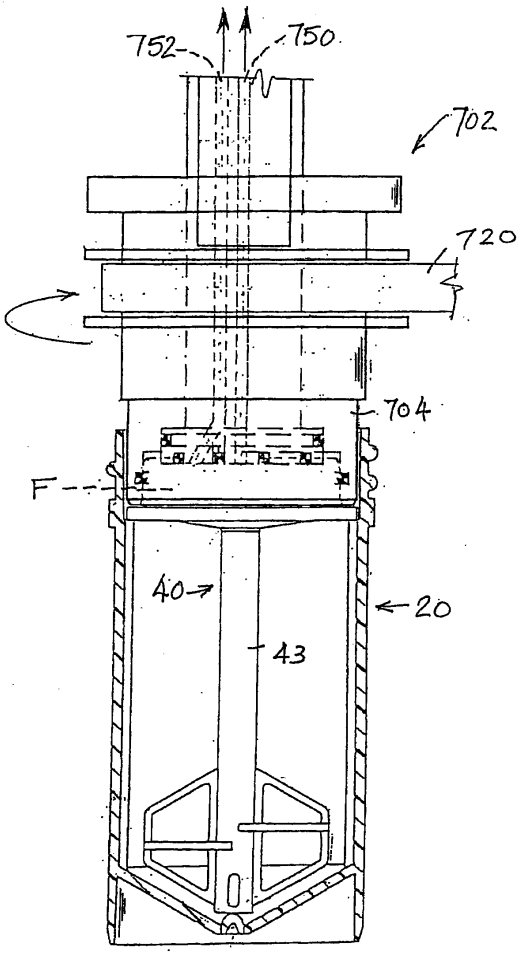
도면39


600
611
500
700
250
640
28
702
650
651
736
250
644
642
738

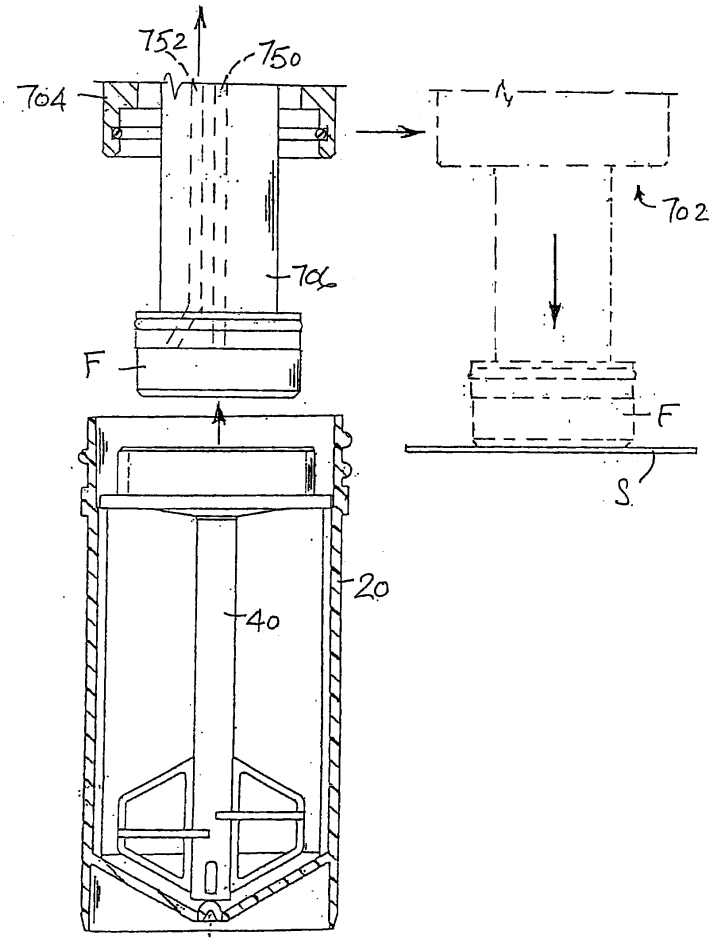
도면40


611
500
626
622
620
700
250
626
622
620
622
620
612

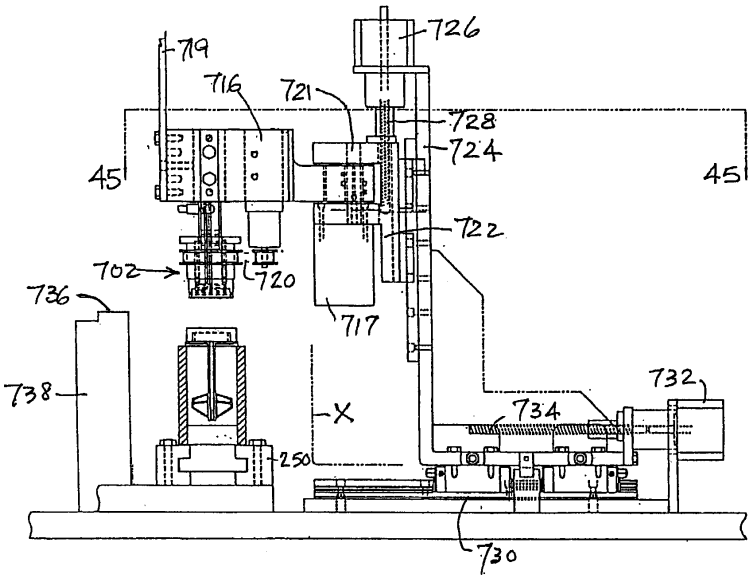
도면41



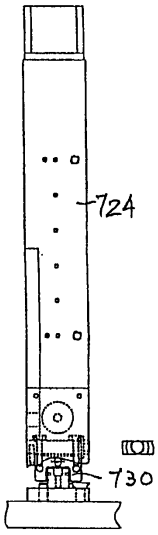
도면42


752
750
704
702
705
F
F
S
20
40

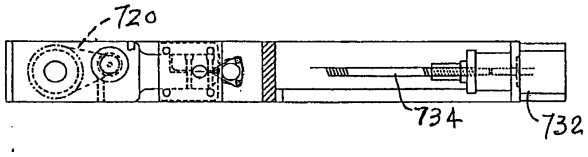
도면43


719
716
721
726
728
724
45
45
722
702
720
736
717
738
732
734
X
250
730

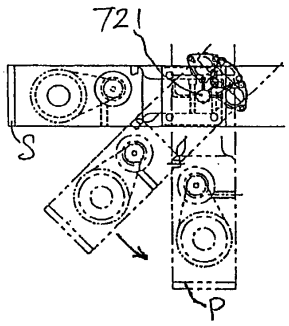
도면44



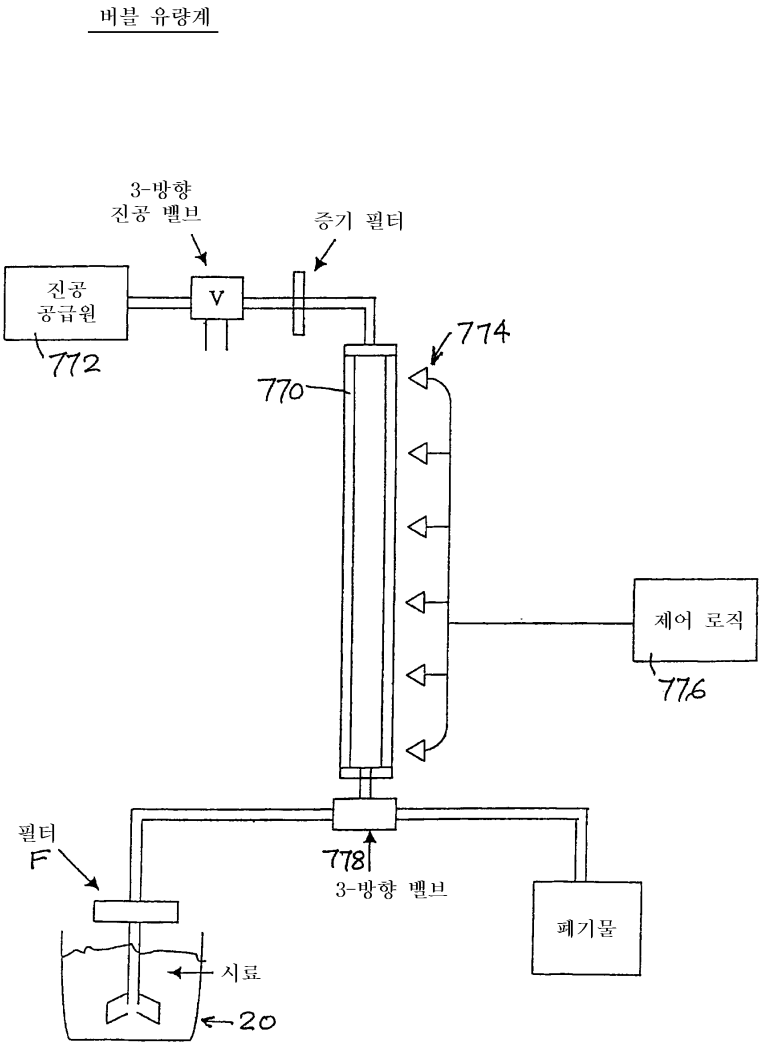
도면45



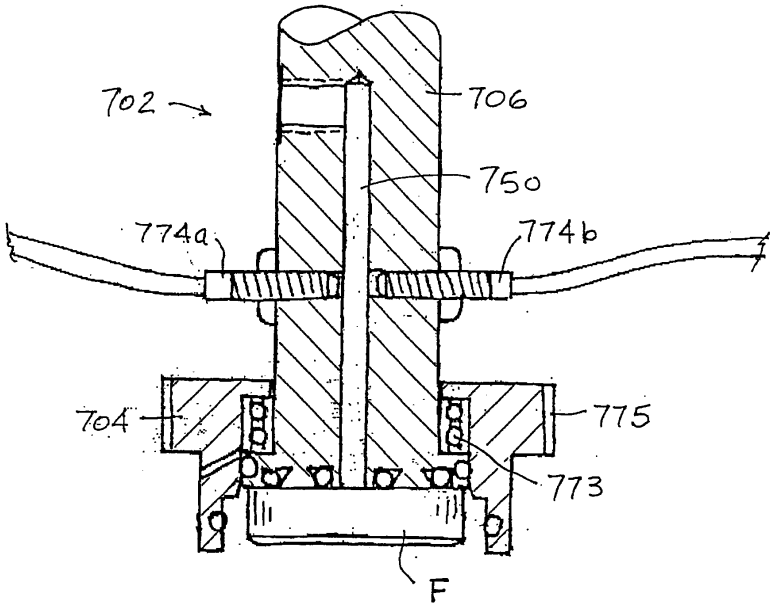
도면46



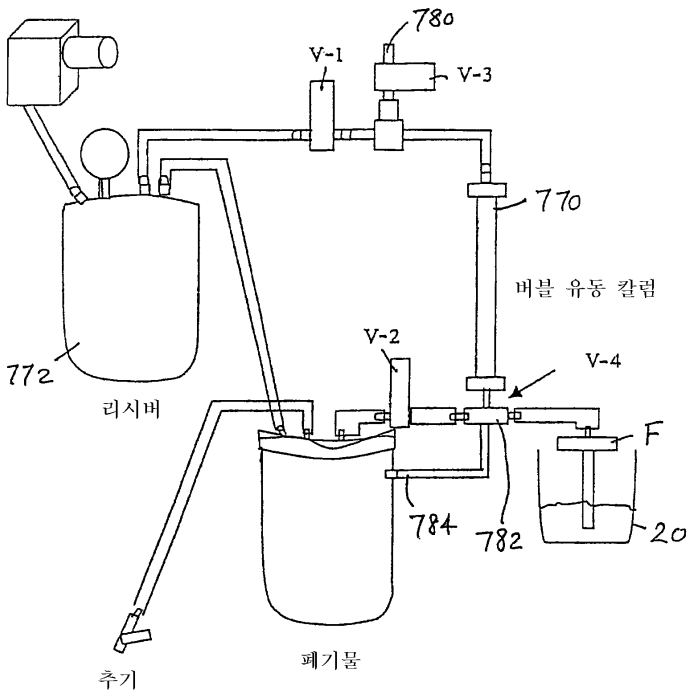
도면47


버블 유량계
3-방향
진공 밸브
증기 필터
진공
공급원
V
772
774
770
제어 로직
776
필터
F
778
3-방향 밸브
폐기물
시료
20

도면47a


702
706
750
774a
774b
704
775
773
F

도면48



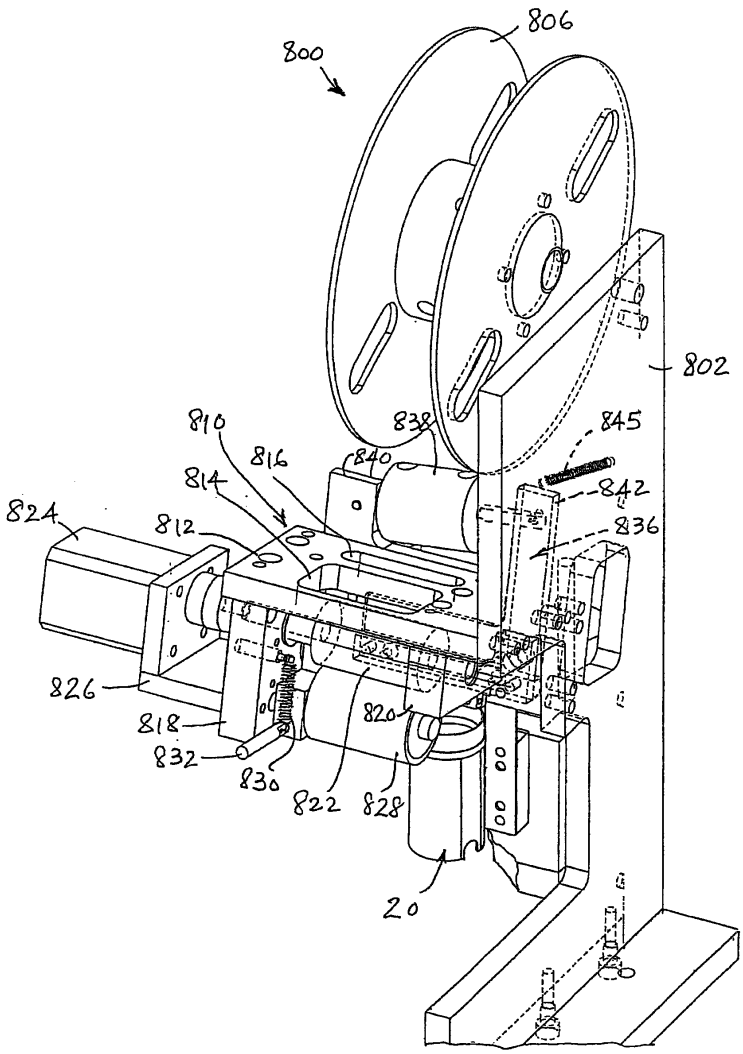
도면49

유동 센서 작동

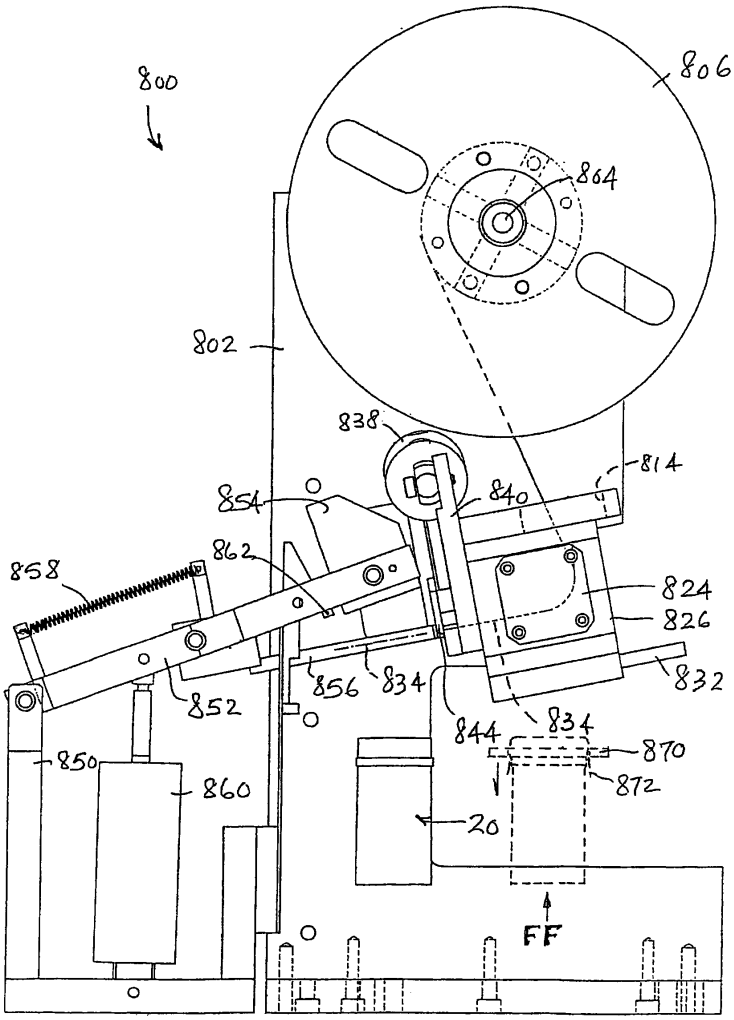
작동 시퀀스

	V-1	V-2	V-3	V-4
#1 측정된 당김력	ON	OFF	OFF	OFF
#2 다짐 인쇄	OFF	ON	OFF	OFF
#3 추기	OFF	OFF	ON	ON

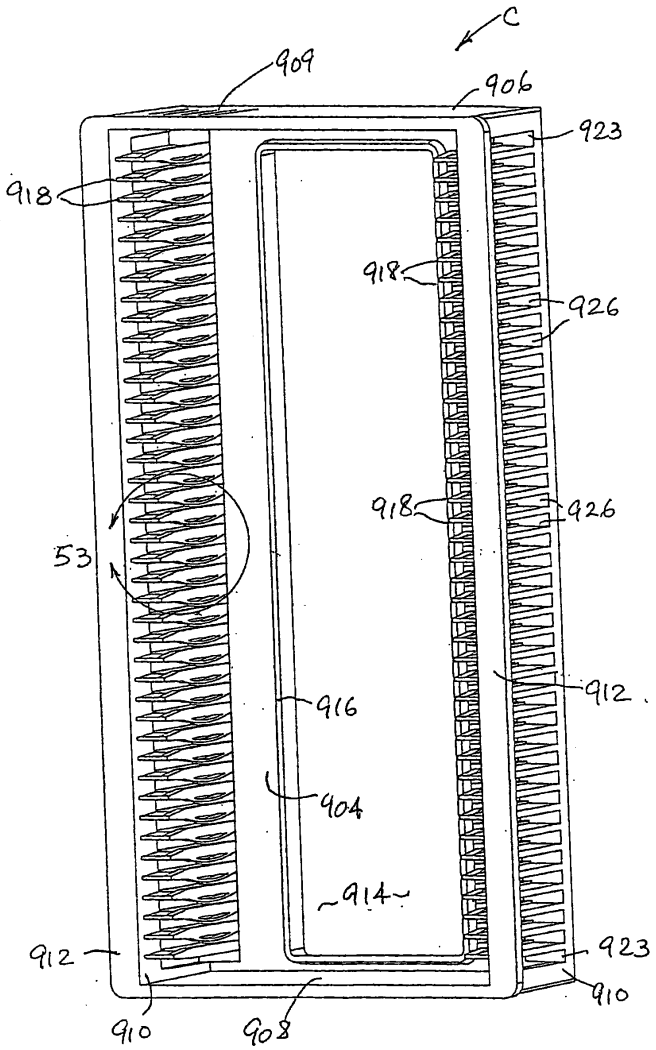
도면50


806
800
802
838
845
810
816
840
842
814
824
812
836
826
818
820
832
830
822
828
20

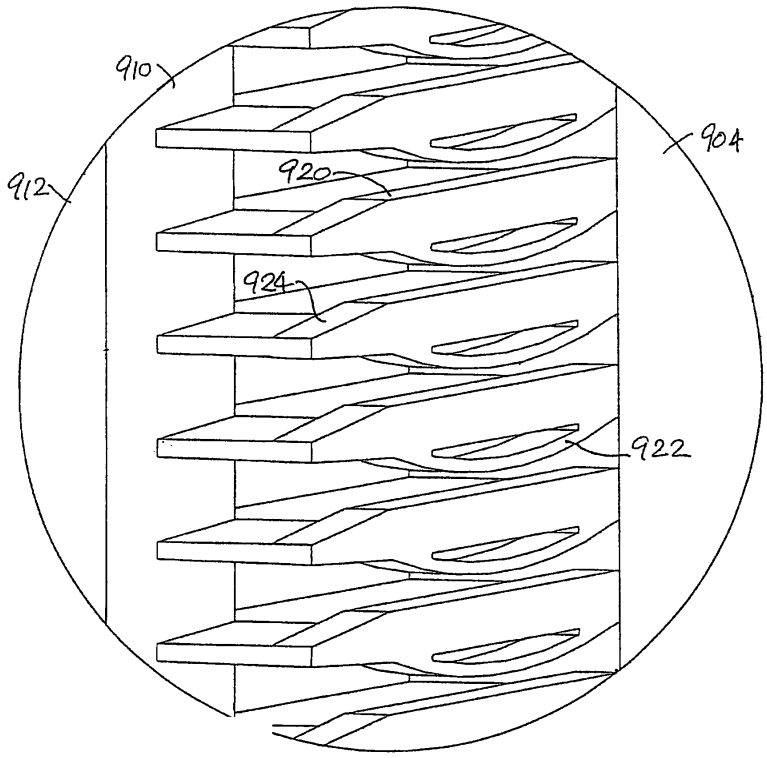
도면51


800
806
864
802
838
814
854
840
858
862
824
826
856
834
832
852
844
834
870
850
860
872
20
FF

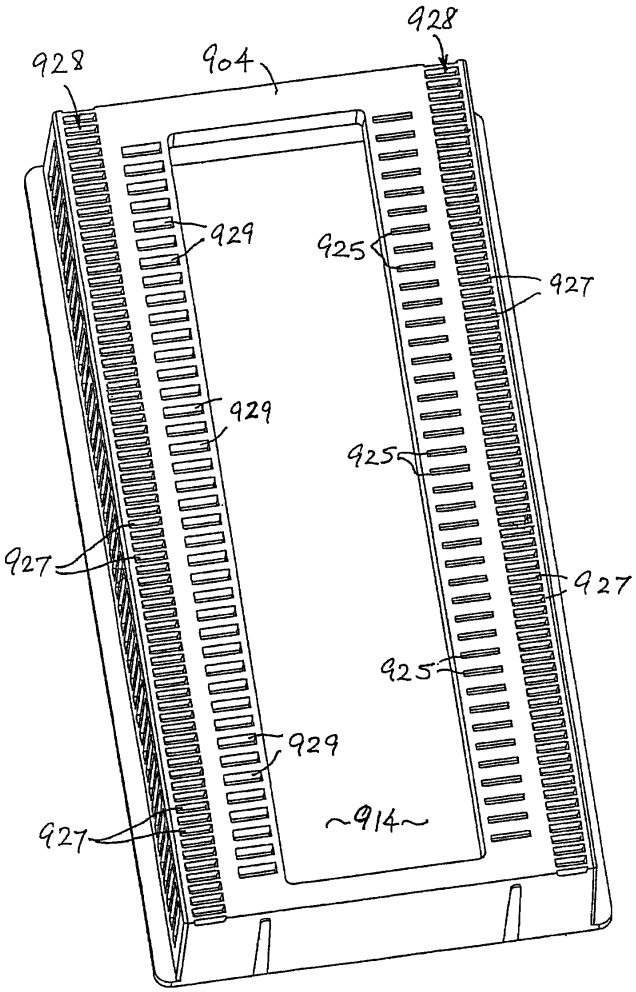
도면52


C
909
906
923
918
918
926
918
926
53
916
912
904
914
912
923
910
910
908

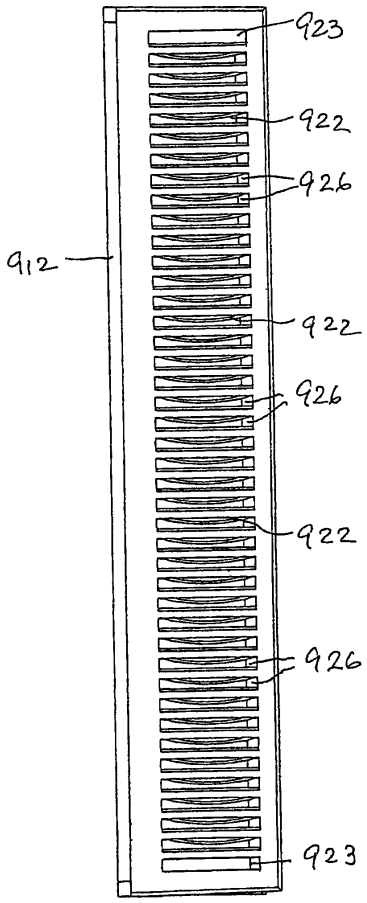
도면53


910
904
912
920
924
922

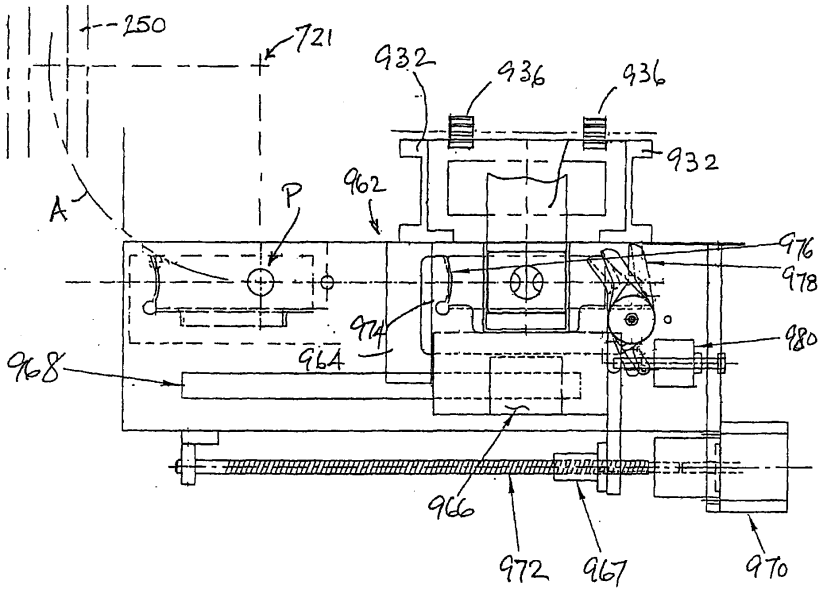
도면54


928
928
904
929
925
927
929
925
927
927
925
929
914
927

도면55


923
922
926
912
922
926
922
926
923

도면56


250
721
932
936
936
932
962
A
P
976
978
974
980
964
968
966
972
967
970

도면57