



(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(10) **FI 119552 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.12.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

C12Q 1/68 (2006.01)
B01L 7/00 (2006.01)
B03C 1/10 (2006.01)
B03C 1/12 (2006.01)
G01N 35/00 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

20020923

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

16.05.2002

(24) Alkupäivä - Löpdag

16.05.2002

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

18.11.2002

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

17.05.2001 US 858889 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Becton Dickinson and Company, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ 07417-1880, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Hansen, Timothy Roy, 6051 Hayrick Road, Spring Grove, PA 17362, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Thomas, Bradley Scott, 21 Norwick Circle, Timonium, MD 21093, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Bianco, John Joseph, 5513 Link avenue, Baltimore, MD 21227, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •Collis, Matthew P., 114 South Street, Seven Valley, PA 17360, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab
Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Järjestelmä ja menetelmä magneettisten partikkeleiden käsittelemiseksi nestenäytteissä DNA:n tai RNA:n keräämiseksi näytteistä
System och förfarande för manipulering av magnetiska partiklar i vätskeprov för utvinning av DNA eller RNA från provet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI 935956 A, EP 0358948 B1, EP 1065001 A1, WO 96/17959 A2

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Järjestelmä ja menetelmä magneettisesti reagoivien partikkeleiden käsittelemiseksi liuoksessa nukleiinihappomolekyylien erottamiseksi soluja sisältävässä liuoksessa esiintyvistä solukomponenteista. Järjestelmässä ja menetelmässä käytetään laitetta, johon kyetään asettamaan useita näyteputkia, joista kukin sisältää vastaavan näytteen, ja magneettisesti reagoivia partikkeleita. Laitte sisältää lämmitys- ja jäähdytyslaitteen sellaisen hajotusvaiheen edistämiseksi, jonka tarkoituksena on vapauttaa nukleiinihappomolekyylit soluliuoksessa esiintyvistä soluista. Laitte sisältää lisäksi siirrettävissä olevia magneetteja, jotka voidaan siirtää näyteputken viereen ja tästä pois päin pitämään kiinni sellaisia magneettisesti reagoivia partikkeleita, joihin nukleiinihappomolekyylit ovat sitoutuneet, niin että partikkelit, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, voidaan erottaa loppuosasta liuosta, ja pestä sen mukaan, miten on asianmukaista menetellä. Järjestelmä sisältää myös sähkömagneetin, joka kykenee demagnetoimaan partikkelit, jotta partikkelien on mahdollista sekoittua vapaasti liuokseen, kuten eluointiliuoksiin, joita käytetään molekyylin vapauttamiseksi partikkeleista.

System och förfarande för behandling av magnetiskt reagerande partiklar i en lösning för separering av nukleinsyramolekyler från cellkomponenter i en cellhaltig lösning. I systemet och förfarandet används en apparat, som kan ta emot flera rör, vart och ett av vilka innehåller ett motsvarande prov, och magnetiskt reagerande partiklar. Apparaten innehåller en uppvärmnings- och avkylningsanordning för att främja det lyserande steg som är avsedd för frigöring av nukleinsyramolekyler från celler i den cellhaltiga lösningen. Apparaten innehåller också förflyttbara magneter, som kan förflyttas till närheten av provföret och från detta för att hålla fast de magnetiskt reagerande partiklar vid vilka nukleinsyramolekyler har bundit sig så att partiklar till vilka molekylerna har bundit sig kan separeras från resten av lösningen och tvättas, såsom är adekvat. Systemet innehåller också en elektromagnet, som kan demagnetisera partiklar för att möjliggöra att partiklarna kan blanda sig fritt i lösningen, såsom elueringslösningar, som används för frigöring av molekyler från partiklar.

**Järjestelmä ja menetelmä magneettisten partikkeleiden käsittelemiseksi neste-
näytteissä DNA:n tai RNA:n keräämiseksi näytteistä - System och förfarande
för manipulering av magnetiska partiklar i vätskeprov för utvinning av DNA
eller RNA från provet**

5

Tämä on jatkohakemus US-patenttihakemusjulkaisulle nro 09/573 540, joka on jä-
tetty 19.5.2000, jonka koko sisältöön tässä viitataan.

Keksinnön tausta

Keksinnön ala

- 10 Esillä oleva keksintö koskee järjestelmää ja menetelmää magneettisten partikke-
leiden käsittelemiseksi nestenäytteissä partikkeleihin sitoutuneen DNA:n tai RNA:n
keräämiseksi tehokkaalla ja suorituskykyisellä tavalla. Tarkemmin sanottuna esillä
oleva keksintö koskee järjestelmää ja menetelmää liikuteltavissa olevien magneet-
tien käyttämiseksi magneettisten partikkelien pitämiseen ja vapauttamiseen neste-
15 näytteessä niin, että magneettisiin partikkeleihin sitoutunut DNA tai RNA voidaan
erottaa nestenäytteestä.

Tekniikan taso

- Useissa erilaisissa molekyylibiologisissa menetelmissä, kuten nukleiinihappojen
sekvensoinnissa, tiettyjen nimenomaisten nukleiinihapposekvenssien havaitsemises-
20 sa suoraan nukleiinihappohybridisaatiolla ja nukleiinihapposekvenssien monistus-
menetelmissä, on nukleiinihapot (DNA tai RNA) erotettava jäljellä olevista solu-
komponenteista. Tämä menetelmä sisältää tavallisesti vaiheet, joissa solut kootaan
näyteputkeen ja solut hajotetaan lämmöllä ja reagenssilla, joka saa solut hajoamaan
ja vapauttamaan nukleiinihapot (DNA:n tai RNA:n) näyteputken sisältämään liuok-
25 seen. Tämän näyteputki asetetaan sentrifugiin ja näyte sentrifugoidaan niin, että so-
lun useat eri komponentit erottuvat putkeen muodostuneisiin tiheyskerroksiin. Nuk-
leiinihappokerros voidaan poistaa näytteestä pipetillä tai millä tahansa sopivalla vä-
lineellä. Näytteet voidaan tämän jälkeen pestä ja käsitellä sopivilla reagensseilla,
kuten fluoreskeiinikoettimilla, niin, että nukleiinihapot voidaan havaita laitteessa,
30 kuten BDProbeTec™-ET-järjestelmässä, jota valmistaa Becton Dickinson and
Company ja joka on kuvattu Andrews et al.:n US-patenttijulkaisussa nro 6 043 880,
jonka koko sisältöön tässä viitataan. Vaikkakin olemassa olevat menetelmät nuk-
leiinihappojen erottamiseksi solunäytteistä voivat soveltua yleisesti, niin tällaiset

menetelmät ovat tyypillisesti aikaa vieviä ja monimutkaisia. Lisäksi vaikkakin sentrifugointimenetelmä on tavallisesti tehokas nukleiinihappojen erottamisessa solun muista komponenteista, niin tietyt epäpuhtaudet, joiden tiheys on samanlainen tai vastaava kuin nukleiinihapoilla, voivat myös kerääntyä nukleiinihappokerrokseen ja ne on poistettava solunäytteestä, joka sisältää nukleiinihappoja.

Jokin aika sitten on kehitetty menetelmä, jolla nukleiinihapot kyetään erottamaan normaalia tehokkaammin solun muista komponenteista. Tämä menetelmä sisältää paramagneettisten partikkelien käytön ja se on kuvattu Mathew P. Collis'in US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138, jonka koko sisältöön tässä viitataan.

10 Tässä menetelmässä paramagneettiset partikkelit asetetaan puskuriliuokseen solunäytteiden ohella. Kun solunäytteet on hajotettu nukleiinihappojen vapauttamiseksi, yhdistetään hapan liuos partikkeleihin ja nukleiinihapot sidotaan käänteisellä tavalla (reversibly) paramagneettisiin partikkeleihin. Tämän jälkeen paramagneettiset partikkelit voidaan erottaa loppuosasta liuosta tunnetuin menetelmin kuten sentrifugoimalla, suodattamalla tai magneetin voimalla. Paramagneettiset partikkelit, joihin
15 nukleiinihapot ovat sitoutuneet, voidaan tämän jälkeen poistaa liuoksesta ja siirtää sopivaan puskuriliuokseen, joka saa nukleiinihapot irtoamaan magneettisista partikkeleista. Paramagneettiset partikkelit voidaan tämän jälkeen erottaa nukleiinihappoista millä tahansa edellä kuvatuista menetelmistä.

20 Esimerkkejä järjestelmistä ja menetelmistä, jotka soveltuvat magneettisten partikkelien käsittelyyn, kuvataan US-patenttijulkaisuisissa nro 3 988 240, 4 895 650, 4 936 687, 5 681 478, 5 804 067 ja 5 567 326, eurooppapatenttihakemusjulkaisussa nro EP 905 520A1 ja PCT-patenttihakemusjulkaisussa WO 96/09 550, joiden kunkin mainitun dokumentin koko sisältöön tässä viitataan.

25 Vaikkakin käsittelymenetelmät, jotka perustuvat magneettisiin tai paramagneettisiin partikkeleihin, voivat olla tehokkaita nukleiinihappojen erottamiseen ja keräämiseen solunäytteistä, on olemassa tarve saada aikaan parannettu menetelmä magneettisten tai paramagneettisten partikkelin käsittelemiseksi vielä tehokkaamman erotusmenetelmän aikaansaamiseksi.

30 **Keksinnön yhteenveto**

Esillä olevan keksinnön tavoite on saada aikaan parannettu järjestelmä ja menetelmä, joka on tarkoitettu magneettisesti reagoivien partikkelien, kuten rautaoksidipartikkelien, magneettisten, ferromagneettisten tai paramagneettisten partikkelien tai minkä tahansa muun magneettikentälle reagoivan partikkelin, joihin nukleiinihap-

pomolekyylit ovat sitoutuneet, käsittelemiseen liuoksessa nukleiinihappomolekyylien erottamiseksi tehokkaasti liuoksen jäljellä olevista komponenteista.

5 Esillä olevan keksinnön toinen tavoite on saada aikaan järjestelmä ja menetelmä, jolla kyetään muuttamaan soluliuoksen lämpötilaa, sellaisen hajotusmenetelmän käyttämiseksi, jonka avulla tämän liuoksen sisältämät nukleiinihappomolekyylit
kyetään saamaan sitoutumaan magneettisesti reagoiviin partikkeleihin, ja jolla magneettisesti reagoivia partikkeleita kyetään käsittelemään nukleiinihappomolekyylien erottamiseksi asiaankuuluvalla tavalla liuoksen jäljellä olevista komponenteista.

10 Vielä yksi esillä olevan keksinnön tavoite on saada aikaan järjestelmä ja menetelmä, joka on tarkoitettu käytettäväksi nukleiinihappomäärityksen esikäsittelyjärjestelmässä, jolla näyteliuoksia kyetään lämmittämään ja jäädyttämään sen mukaan, millainen menettely kulloinkin on asianmukainen, sellaisen hajotusmenetelmän käyttämiseksi, jolla kyetään lisäksi käsittelemään magneettisesti reagoivia partikkeleita, joihin hajotettujen solunäytteiden nukleiinihappomolekyylit ovat sitoutuneet,
15 niin, että määrityksen esikäsittelyjärjestelmä voi pestä nukleiinihappomolekyylit sopivalla tavalla ja kuljettaa nukleiinihappomolekyylit näytteestä suoritettavaan määritykseen.

Nämä ja muut tavoitteet saavutetaan olennaisilta osiltaan sen perusteella, että on saatu aikaan järjestelmä ja menetelmä, joka on tarkoitettu magneettisesti reagoivien
20 partikkeleiden, joihin nukleiinihappomolekyylit ovat sitoutuneet, käsittelemiseen näyteliuoksessa molekyylien erottamiseksi jäljellä olevista liuoksen komponenteista. Järjestelmä ja menetelmä sisältää näyteputken pitimen, johon asetetaan vähintään yksi näyteputki, joka sisältää soluliuosta, magneettisesti reagoivia partikkeleita, kuten rautaoksidipartikkeleita, ja hapanta liuosta. Näyteputken pidin on tehty käytettäväksi sellaisen järjestelmän kanssa, joka soveltuu nukleiinihappomääritysten esikäsittelyyn. Näyteputken pidin sisältää kuumennus- ja jäädytysyksikön, kuten lämpösähköisen elementin, joka kykenee kuumentamaan soluliuosta solujen hajottamiseksi, minkä avulla nukleiinihappomolekyylit kykenevät sitoutumaan magneettisesti reagoiviin partikkeleihin. Lämpösähköisiä elementtejä voidaan myös käyttää
30 tarvittaessa liuoksen nopeaan jäädyttämiseen. Näyteputken pidin sisältää lisäksi siirrettävissä olevia magneetteja, joita voidaan siirtää näyteputkien ulkoseinämän viereen vetämään magneettisesti reagoivia partikkeleita, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, puoleensa näyteputkien kylkiin, samalla kun määrityksen esikäsittelyjärjestelmä poistaa loppuosan soluliuoksesta ja pesee partikkelit. Siirrettävissä olevat magneetit voidaan sitten vetää pois näyteputkista niin, että magneettisesti reagoivat partikkelit, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, irtoavat näyteputkien sei-

- nämistä niin, että määrityksen esikäsittelyjärjestelmä voi ruiskuttaa eluointireagenssia, kuten sopivaa puskuriliuosta, joka saa nukleiinihappomolekyylit irtoamaan magneettisesti reagoivista partikkeleista. Näyteputken pidin sisältää lisäksi sähkömagneetit, jotka aktivoidaan vaihtuvan magneettikentän kohdistamiseksi näyteputkiin magneettisesti reagoivien partikkelien demagnetoimiseksi, jotta magneettisesti reagoivat partikkelit kykenevät sekoittumaan eluointireagenssiin. Tämän jälkeen siirrettävissä olevat magneetit voidaan siirtää näyteputkien viereen magneettisesti reagoivien partikkelien tartuttamiseksi näyteputkien seinämiin samalla kun määrityksen esikäsittelyjärjestelmä imee nukleiinihappomolekyylit näyteputkista.
- 5 Määrityksen esikäsittelyjärjestelmä voi tämän jälkeen siirtää nukleiinihappomolekyylit sopiviin mikrotiitterilevyihin näiden lukemiseksi määrityksen lukujärjestelmän avulla.

Lyhyt kuvaus piirroksista

- Tämän keksinnön näistä ja muista tavoitteista, eduista ja uusista piirteistä saa paremman käsityksen seuraavasta yksityiskohtaisesta selityksestä, kun tähän tutustutaan käyttäen samalla hyväksi oheen liitettyjä piirroksia, joissa:

kuvio 1 on kaavio, joka esittää esimerkkiä nukleiinihappomäärityksen esikäsittelyjärjestelmästä, jossa käytetään esillä olevan keksinnön suoritusmuodon mukaista nukleiinihappomolekyylien erotuslaitetta;

- 20 kuvio 2 on perspektiivikuva, joka esittää kuviossa 1 esitettyä nukleiinihappomolekyylien erotuslaitetta;

kuvio 3 on kuviossa 2 esitetty nukleiinihappomolekyylien erotuslaite päältä katsottuna;

- 25 kuvio 4 on perspektiivissä esitetty räjäytyskuva näyteputkitelineestä, jota käytetään kuvioissa 1 - 3 esitetyn nukleiinihappomolekyylin erotuslaitteen kanssa;

kuvio 5 on yksityiskohtainen kuva, joka esittää esimerkkiä yhden sellaisen aukon muodosta, joita on kuviossa 4 esitettyssä näyteputkitelinessä;

kuvio 6 on poikkileikkauskuva nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteesta kuvion 3 linjoja 6 - 6 pitkin;

- 30 kuvio 7 on yksityiskohtakuva osasta nukleiinihappomolekyylien erotuslaitetta, joka on kuvattu kuviossa 6;

kuvio 8 on perspektiivissä esitetty räjäytyskuva, joka esittää esimerkkiä kuvioissa 1 - 3, 6 ja 7 esitettyyn nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteeseen sisältyvistä näyteputkiblokeista, sähkömagneeteista ja lämpösähköisistä laitteista;

kuvio 9 on sivukuva kuviossa 8 esitetystä sähkömagneettien painopiirilevystä;

- 5 kuvio 10 on kaavio, joka esittää kuvioissa 1 - 3, 6 ja 7 esitetyn nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteen liikkumattoman kyljen ja liukuohjaimen välistä suhdetta silloin, kun siirrettävissä olevat magneetit on sijoitettu kuvioissa 6 ja 7 esitetyllä tavalla;

- 10 kuvio 11 on kaavio, joka esittää kuvioissa 1 - 3, 6 ja 7 esitetyn nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteen liikkumattoman kyljen ja liukuohjaimen välistä suhdetta silloin, kun magneetteja siirretään alaspäin pois päin näyteputkista;

- 15 kuvio 12 on kaavio, joka esittää kuvioissa 1 - 3, 6 ja 7 esitetyn nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteen liikkumattoman kyljen ja liukuohjaimen välistä suhdetta silloin, kun siirrettävissä olevat magneetit on sijoitettu äärimmäisenä alhaalla olevaan asemaan pois päin näyteputkista;

kuvio 13 on vuokaavio, joka kuvaa esimerkkiä esikäsittelyjärjestelmän, ja erityisesti kuvioissa 1 - 3, 6 ja 7 esitetyn erotuslaitteen suorittamien toimenpiteiden suoritusjärjestyksestä;

- 20 kuvio 14 on perspektiivikuva kuviossa 1 esitetyn nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteen vielä yhdestä esimerkistä;

kuvio 15 on kuviossa 2 esitetty nukleiinihappomolekyylien erotuslaite päältä katsottuna;

- 25 kuvio 16 on perspektiivissä esitetty räjäytyskuva esimerkistä, joka esittää kuvioissa 14 ja 15 esitetyn nukleiinihappomolekyylien erotuslaitteen kanssa käytettävää näyteputkitelinettä;

kuvio 17 on perspektiivikuva kuviossa 16 esitetystä kokoonpannusta näyteputkitelineestä;

kuvio 18 on kuvioissa 16 ja 17 esitetty näyteputkiteline päältä katsottuna;

kuvio 19 on kuvioissa 16 ja 17 esitetty näyteputkiteline sivulta katsottuna;

- 30 kuvio 20 on kuvioissa 14 ja 15 esitetty erotuslaite sivulta katsottuna;

kuvio 21 on poikkileikkauskuvaa nukleinihappomolekyylien erotuslaitteesta kuvion 15 linjoja 21 - 21 myöten; ja

kuvio 22 on yksityiskohtakuva osasta kuviossa 21 esitettyä nukleinihappomolekyylien erotuslaitetta.

5 Edullisten suoritusmuotojen yksityiskohtainen selitys

10 Kuvio 1 kuvaa näytteestä suoritettavan määrityksen esikäsittelyjärjestelmää 100, jossa tapahtuvaan käyttöön nukleinihappomolekyylien erotuslaite 102 on tehty. Järjestelmä 100 sisältää robotin 104, kuten yhtiön Adept Corp. San Jose, Kalifornia, valmistaman robotin, tai minkä tahansa muun sopivan robotin. Robotissa on pipetin
15 pitomekanismi 106, joka voidaan varustaa vapauttamisen mahdollistavalla tavalla useilla pipetinkärjillä (näitä ei ole esitetty), joita säilytetään pipetinkärkitelineissä 108. Robotti 104 sisältää lisäksi imumeکانismin (tätä ei ole esitetty), joka voidaan aktivoida vakuumin muodostamiseksi nesteen imemiseksi pipetinkärkiin tai paineen aikaansaamiseksi nesteen poistamiseksi pipetinkärjistä alla yksityiskohtaisemmin tarkasteltavista syistä.

20 Kuten kuviossa 1 lisäksi esitetään, on näyteputkien pitimeen sijoitettu ennakolta määrättyyn paikkaan robotin 104 liikkumisalueella useita näytteensyöttöputkia 112. Lisäksi reagenssien varastosäiliöt 114, jotka sisältävät eri reagensseja alla yksityiskohtaisemmin kuvattavalla tavalla, ja useita mikrotiitterilevyjä 116, sijaitsevat ennakolta määritetyssä paikassa robotin 104 suhteen.

25 Erotuslaitteen 102 tarkemmat yksityiskohdat esitetään kuvioissa 2 - 9, joita tarkastellaan seuraavaksi. Erotuslaite 102 sisältää irrotettavissa olevan telineen 118, johon voidaan asettaa useita näyteputkia 120, jotka sisältävät magneettisesti reagoivia partikkeleita, kuten rautaoksidia, tai partikkeleita, jotka on kuvattu edellä mainitussa
30 US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138. Tämän selityksen tarkoituksia varten termi "magneettisesti reagoivat partikkelit" tarkoittaa rautaoksidipartikkeleita, magneettisia partikkeleita, ferromagneettisia partikkeleita, paramagneettisia partikkeleita, mitä tahansa tämän tyyppisiä partikkeleita, jotka on päällystetty polymeeripäällysteellä, mitä tahansa US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138 kuvattua partikkeliä tai
35 mitä tahansa magneettikenttään reagoivaa partikkeliä. Tässä esimerkissä kunkin näyteputken 120 vetoisuus on 2 ml ja tämä sisältää kuivattua rautaoksidipartikkeliä ja kaliumhydroksidia.

Erotuslaite 102 sisältää lisäksi liikkumattomat kyljet 122 sekä ohjauslevyt 124, jotka esitettyllä tavalla sijaitsevat samansuuntaisesti tai huomattavassa määrin saman-

suuntaisesti liikkumattomien kylkien 122 suhteen. Erotuslaite sisältää lisäksi askelmoottorin 126, joka on yhdistetty johtoruuviin 128, joka toimii järjestelmän 100 ohjausyksikön (tätä ei ole esitetty) ohjaamana ja saa ohjauslevyt 124 liukumaan liikkumattomien kylkien 122 suhteen alla yksityiskohtaisemmin tarkasteltavista syistä.

5 Kuten kuviossa, erityisesti kuviossa 3, esitetään, erotuslaite 102 sisältää paluukohdan tunnistimen 130, joka on kytketty ohjauslaitteeseen (tätä ei ole esitetty). Paluukohdan tunnistin havaitsee paluukohtalipun 132, mikä osoittaa ohjauslaitteelle ohjauslevyjen 124 aseman suhteessa liikkumattomiin kylkiin 122, alla tarkasteltavista syistä.

10 Kuten edellä on tarkasteltu, sisältää erotuslaite 102 telineen 118, jonka kanssa se on tehty käytettäväksi ja jonka yksityiskohdat esitetään tarkemmin kuvioissa 4 ja 5. Tarkemmin sanottuna teline 118 sisältää alaosan 134 ja yläosan 136. Alaosaan 134 kuuluu useita jalkoja 138, kahva 140 ja useita aukkoja 142. Kuten kuviossa 5 on esitetty, sisältyy aukkoihin 142 reunat 144, jotka on muotoiltu sellaisiksi, että ne tulevat näyteputkien 120 ulkopinnoilla sijaitsevia ulokkeita 146 vasten, jotta näyteputket 120 eivät pääsisi kiertymään aukoissa 142, kun esimerkiksi näyteputken 120
15 päähän ollaan kiertämässä kiinni tulppaa (tätä ei ole esitetty).

Kuten edelleen kuviossa 4 esitetään, sisältää telineen 118 alaosa 134 kaksi aukkoa, joihin kumpaankin on asetettu puristemutteri 148. Kuhunkin mutteriin tulee sormin
20 kiinnitettävän ankkurointiruuvien 150 kierteinen osa, joka kiinnittää telineen 118 yläosan 136 alaosaan 134 sen jälkeen kun näyteputket 130 on asetettu aukkoon 142. Yläosa 136 tulee vasten olaketta 152, joka on sijoitettu lähelle näyteputkien 120 yläpäästä ja joka estää siten näyteputkia 120 putoamasta pois telineestä 118 tai nousemasta pois telineestä edellä tarkasteltujen pipetinkärkien vaikutuksesta, kun robotti
25 104 lisää liuosta näyteputkiin 120 tai poistaa liuosta niistä.

Erotuslaitteen 102 tarkemmat yksityiskohdat esitetään kuvioissa 6 - 9, joita kuvataan seuraavaksi. Kuten kuvioissa on esitetty, sisältää erotuslaite 102 useita jäähdytysblokkeja 154, jotka on sijoitettu liikkumattomien kylkien 122 väliin, ja siten erotuslaitteen 102 sisään. Tässä esimerkissä erotuslaite sisältää kuusi jäähdytysblokkia 154. Jäähdytysblokkeja kannattaa erotuslaitteen 102 pohjalevy 156, kuten
30 kuviossa 6 tarkemmin esitetään. Kukin liikkumaton kylki 122 sisältää liikkumattoman ohjainuran 158, joka on pystysuorassa tai olennaisesti pystysuorassa suunnassa. Ohjainuriin tulevat olakeruuvit 160 (tätä on tarkasteltu kuvioissa 2 ja 3), jotka menevät tietynsuuruiseen kulmaan valmistettujen ohjainurien 162 läpi (tätä on tarkasteltu kuviossa 2) ja niitä vastaavien liikkumattomien ohjainurien 158 läpi. Tässä
35 esimerkissä tietynsuuruiseen kulmaan tehdyt ohjainurat 162 ovat täsmälleen tai noin

45°:n kulmassa pystysuuntaan nähden. Kuten alla yksityiskohtaisemmin kuvataan, kukin pari olakeruuveja 160 (kaksi kohdistettua olakeruuvea erotuslaitteen 102 vastakkaisilla puolilla) on kytketty vastaavaan magneetinpitimeen 164, joka voi olla esimerkiksi vain yksi metallipalkki, kuten alumiinipalkki, johon kiinnitetään vähintään yksi kestopagneetti 166. Magneetit 166 voivat olla esimerkiksi neodymiummagneetteja. Tässä esimerkissä erotuslaite 102 sisältää seitsemän paria olakeruuveja 160 ja seitsemän vastaavaa magneetinpidintä 164 ja näitä vastaavat magneetit 166. Olakeruuvit 160 sijoitetaan magneetinpitimien 164 vastaaviin päihin esitetyllä tavalla. Kuten tarkemmin on kuvattu, asetetaan nailonholkki 167 kuhunkin olakeruuviin 160 ja tämä voi kiertyä olakeruuvien 160 ympäri sen kitkan pienentämiseksi, jota esiintyy olakeruuvien 160 ja niiden liikkumattomien kylkien 122 reunojen ja niiden ohjainlevyjen 124 välillä, jotka muodostavat liikkumattomat ohjainurat 158 ja tiettyyn kulmaan tehdyt ohjainurat 162, vastaavassa järjestyksessä ilmoitettuna. Kuten alla yksityiskohtaisemmin tarkastellaan, niin silloin, kun askelmoottori 162, joka on yhdistetty moottorin kiinnitysalustaan 125 ja ohjainuralevyihin 124, siirtää ohjainlevyjä 124 vaakasuoraan tai olennaisesti vaakasuoraan suuntaan suhteessa liikkumattomiin kylkiin 122, tiettyyn kulmaan tehdyt ohjainurat 162 pakottavat olakeruuvit 160 liikkumaan pystysuuntaan liikkumattomia ohjainuria 158 myöten ja tästä syystä nostamaan tai laskemaan magneetinpitimiä 164 ja näitä vastaavia magneetteja 166 alla tarkastelluista syistä.

Kuten tarkemmin kuvioissa 6 ja 7 kuvataan, kiinnitetään lämpösähköinen laite 168 kunkin näitä vastaavaan jäähdytysblokin 154 päälle. Vastaava näyteputkiblokki 170 asetetaan kunkin lämpösähköisen laitteen 168 päälle kuvatulla tavalla.

Kuten tarkemmin kuvioissa 8 ja 9 esitetään, kukin vastaava näyteputkiblokki 170 sisältää useita aukkoja 172, jotka kukin on tehty niihin tulevaa näyteputkea 120 varten. Myös tässä esimerkissä kolme lämpösähköistä laitetta 168 liittyvät kukin näyteputkiblokkiin 170 ja tästä syystä kolme lämpösähköistä laitetta on kiinnitetty kunkin vastaavan jäähdytysblokin 154 päälle. Lämpösähköisiä laitteita 168 voidaan ohjata tuottamaan ohjauslaitteen (tätä ei ole esitetty) ohjaamana lämpöä näyteputkiblokkiin 170 tai poistamaan lämpöä näyteputkesta 170, kuten alan asiantuntemuksen perusteella on selvää. Kukin näyteputkiblokki 170 sisältää myös vastusanturin (RTD) 174, näyteputkiblokin lämpötilaa vastaavan vasteen aikaansaamiseksi ja signaalin tuottamiseksi ohjauslaitteelle niin, että ohjauslaite voi ohjata lämpösähköisten laitteiden 168 toimintaa asiaankuuluvalla tavalla.

Kuten kuviossa edelleen kuvataan, on kussakin näyteputkiblokissa 170 uritettu aukko 176, johon asetetaan sähkömagneetin piirilevy 178, jonka pinnalle on kiinnitetty

5 useita sähkömagneetteja 180. Kukin sähkömagneeteista 180 sisältää muotovyöhyttäkäämin 182, joka ympäröi sähkömagneetin ydintä 184, ja nämä kytketään sarjaan painopiirilevyn johtimiin 186, jotka kytketään kytkentänastojen 188 välityksellä ohjauslaitteeseen (tätä ei ole esitetty). Kuten alla yksityiskohtaisemmin tarkastellaan, syöttää ohjauslaite virtaa sähkömagneeteille 180, joka saa sähkömagneetit muodostamaan vaihtovirtaan (AC) perustuvan magneettikentän.

10 Kuten kuvioissa 6 ja 7 edelleen esitetään, sijaitsevat vierekkäin olevat näyteputkiblokkit 170 sitä luokkaa olevalla etäisyydellä toisistaan, että magneetinpitimet 164 ja kestromagneetit 166 pystyvät liukumaan näyteputkien aukkojen viereen ja tästä syystä näyteputkien 120 viereen alla yksityiskohtaisemmin tarkasteltuja tarkoituksia varten. Tässä esimerkissä kukin näyteputkiblokki 170 sisältää näyteputkirivejä, joissa kussakin on kahdeksan aukkoa. Erotuslaite 102 sisältää kuusi näyteputkiblokkia 170. Siten erotuslaite 102 sisältää 96 aukkoa.

15 Erotuslaitteen 102 toiminta suhteessa järjestelmään 100 kuvataan seuraavaksi käyttäen hyväksi kuvioita 1 - 3, 6, 7 ja 10 - 12. Aluksi soluja sisältävät näytteet ovat näytteensyöttöputkissa 112. Nämä näytteet voivat olla minkä tahansa tyyppisiä, mukaan lukien biologiset nesteet, kuten veri, virtsa ja selkäydinneste, kudoshomogenaatit ja ympäristöstä saadut näytteet, joille on suoritettava määritykset haluttujen nukleiinihappojen (DNA ja RNA) havaitsemiseksi. Aloitusvaiheen 1000 jälkeen ro-
20 bottia 104 ohjataan ensimmäiseksi vaiheessa 1010 siirtymään pipetinkärkitelineisiin 108 poimimaan useita pipetinkärkiä, esimerkiksi neljä pipetinkärkeä (näitä ei ole esitetty). Tämän jälkeen robotti 104 ohjataan asemoimaan pipetinkärjet vastaavan näyteputkien 112 määrän yläpuolelle ja imemään näytteet vastaaviin pipetinkärkiin. Tämän jälkeen robotti siirtää pipetinkärjet erotuslaitteen 102 päälle ja päästää näyt-
25 teet vastaaviin näyteputkiin 120, jotka on asetettu etukäteen erotuslaitteen 102 päälle sijoitettuun telineeseen 118.

30 Kuhunkin näyteputkeen 120 on etukäteen lisätty magneettisesti reagoivia partikkeleita. Vaikkakin voidaan käyttää minkä tahansa tyyppisiä magneettisesti reagoivia partikkeleita, mukaan lukien polymeeripäällysteen sisältävät partikkelit, ovat edullisia edellä mainitussa US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138 kuvatut partikkelit. Kukin näyteputkista 112 sisältää hajotusliuoksen, joka hajottaa solunäytteet.

35 Edellä oleva prosessi jatkuu siihen asti, että kaikki näytteet näytteensyöttöputkista 112 on pipetoitu erotuslaitteessa 102 oleviin vastaaviin näyteputkiin 120. On pantava merkille, että kullakin kerralla imettävien näytteiden lukumäärä (toisin sanoen tässä esimerkissä neljä näytettä), voi olla haluttaessa erilainen. Pannaan myös mer-

kille, että kullakin kerralla, kun robotti imee näytteensä näyteputkista 112 pipettien kärkiin ja tämän jälkeen annostelee nämä näytteet vastaaviin näyteputkiin 120, robotti liikkuu hylkäysasemaan pipetikärkien hylkäämiseksi. Robotti 104 valitsee tämän jälkeen neljä uutta pipetinkärkeä neljän uuden näytteen pipetoimiseksi syöttöputkista 112 näyteputkiin 120.

Sitten kun kaikki näytteet on syötetty vastaaviin näyteputkiin 120, ohjauslaite ohjaa lämpösähköisiä laitteita 168 vaiheessa 1020 tuottamaan lämpöä näyteputkissa 120 oleviin liuoksiin näytteiden hajottamiseksi. Tässä esimerkissä näyteputkissa 120 olevia liuoksia lämmitetään 70 °C:n tai noin 70 °C:n lämpötilassa. Kun hajotus on suoritettu loppuun, ohjauslaite ohjaa lämpösähköistä laitetta 168 poistamaan lämpöä näyteputkiblokeista 170, näyteputkista 120 ja näiden sisältämistä liuoksista liuosten jäähdyttämiseksi huomattavissa määrin huoneenlämpöön.

Kun hajotus- ja jäähdytysprosessit on suoritettu kokonaan, niin robottia 104 ohjataan vaiheessa 1030 siirtämään sopiva hapan liuos, kuten US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138 kuvattu liuos, näyteputkiin 120. Tämän suorittamiseksi robotti 104 liikkuu edestakaisin pipetikärkitelineiden 108, reagenssin varastosäiliöiden 114, erotuslaitteen 102 ja pipetin hylkäysosaston (tätä ei ole esitetty) välillä happaman liuoksen pipetoimiseksi esimerkiksi neljään näyteputkeen 120 kerrallaan. Robotti 104 pipetoi happaman liuoksen neljään vastaavaan näyteputkeen 120. Tällä kerralla ohjauslaite ohjaa sähkömagneetteja 178 muodostamaan vaihtosähköisen magneettikentän, joka demagnetoi (suorittaa degaussoinnin) partikkeleille 190 niin, että partikkelit voivat sekoittua esteettä happamaan liuokseen. Tässä esimerkissä vaihtosähköistä magneettikenttää käytetään taajuudella, joka on 60 kertaa sekunnissa tai noin 60 kertaa sekunnissa. Tämän jälkeen robotti 104 sekoittaa liuosta näyteputkissa 120 imemällä liuosta pipetikärkiin ja päästämällä liuoksen takaisin näyteputkiin 120 kontrolloidulla tavalla samalla kohottaen ja laskien pipetikärkeä näyteputkien 120 sisään ja näistä ulos kontrolloidulla tavalla, jotta mahdollisimman pieni osa kärkeä saadaan pysymään pinnan alla.

Kun robotti 104 on pipetoinut happaman liuoksen neljään vastaavaan näyteputkeen 120 ja suorittanut sekoitustoimenpiteet, niin ohjauslaite katkaisee virran sähkömagneeteista vaihtosähköisen magneettikentän poistamiseksi. Hapan liuos, joka on lisätty solunäyteputkeen 120, saa nukleiinihappomolekyylit sitoutumaan magneettisesti reagoiviin partikkeleihin 190. Kun happamat liuokset on lisätty näyteputkissa 120 oleviin näytteisiin, niin ohjauslaite ohjaa askelmoottoria 126 vaiheessa 1040 siirtämään ohjainuralevyt 124 kuviossa 10 esitetyn nuolen A suuntaan. Tämä työntää olakeruuvien 160 ylöspäin liikkumattomia ohjainuria 158 myöten niin, että mag-

neetit 164 asettuvat näyteputkien 120 viereen. Tästä syystä magneetit 164 vetävät puoleensa partikkeleita 190, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, ja ne tarttuvat näyteputkien 120 kylkiin esimerkiksi kuviossa 7 esitetyllä tavalla.

5 Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan vaiheessa 1050 käyttämään pipetinkärkiä poistamaan liuos näyteputkista 120 ja hylkäämään liuos jätesäiliöön (tätä ei ole esitetty). Kuten edellä tarkastelluissa toimenpiteissä on asianlaita, kullakin kerralla robotin 104 käyttäessä pipetinkärkiä liuoksen poistamiseksi vastaavista näyteputkista 120 robotti 104 hylkää pipetinkärjet ja käyttää uusia pipetinkärkiä ennen toimenpiteiden toistamista jäljellä oleville näyteputkille 120.

10 Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan vaiheessa 1060 lisäämään pesuliuosta kuhunkin näyteputkista 120. Silloin kun näyteputkiin 120 ollaan lisäämässä pesuliuosta, ohjauslaite ohjaa ohjainuralevyjä 124 siirtymään kuvioissa 11 ja 12 esitetyn nuolen B osoittamaan suuntaan, mikä saa olakeruuvit 160 työntämään magneetinpitimiä 164, ja tästä syystä kestomagneetteja 166, alaspäin vastaavissa liikkumattomissa ohjainurissa 158. Siirrettäessä magneetteja 166 poispäin näyteputkista 120 on partikkelien 190 mahdollista laskeutua takaisin näyteputkien 120 pohjalle. Tällä kertaa ohjauslaite ohjaa sähkömagneetteja 178 vaiheessa 1070 muodostamaan vaihtosähköisen magneettikentän, joka demagnetoi partikkelit 190 niin, että partikkelit voivat sekoittua vapaasti pesuliuokseen, jota ollaan lisäämässä näyteputkiin 120. Partikkeleiden sekoittamiseen pesuliuokseen käytetään useista imu- ja annostelusykleistä (esimerkiksi 5 - 30 syklistä tai mistä tahansa sopivasta lukumäärästä) muodostuvaa nopeaa sarjaa. Sen jälkeen kun robotti 104 on suorittanut pesuliuoksen sekoittamisen loppuun, ohjauslaite kytkee virran pois sähkömagneeteista vaihtosähköisen magneettikentän poistamiseksi.

25 Sen jälkeen kun pesuliuos on lisätty ja sekoitettu partikkeleihin, ohjauslaite ohjaa askelmoottoria 126 vaiheessa 1080 siirtämään ohjainlevyjä 124 kuviossa 10 esitetyn nuolen A suuntaan magneettien 166 työntämiseksi ylöspäin näyteputkien 120 viereen. Siten magneetit 166 pitävät partikkelit 190, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, näyteputken kylkiä vasten edelleen kuviossa 7 esitetyllä tavalla. Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan käyttämään pipetinkärkiä (näitä ei ole esitetty) pesuliuoksen poistamiseen näyteputkista 120. Tämä pesuvaihe voidaan vaiheessa 1090 tehtävän päätöksen mukaisesti toistaa niin monta kertaa (esimerkiksi kaksi kertaa) kuin partikkelien pesemiseksi on tarpeellista.

35 Robottia 104 ohjataan sitten vaiheessa 1100 lisäämään näyteputkiin 120 eluointireagenssi, kuten edellä kuvatussa US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138 kuvattu rea-

genssi. Tänä aikana ohjauslaite ohjaa ohjainlevyjä 124 siirtymään kuvioissa 11 ja 12 esitetyn nuolen B suuntaan, mikä saa olakeruuvit 160 työntämään magneetin pitimiä 164 ja tästä syystä kestopagneetteja 166 alaspäin vastaavissa liikkumattomissa ohjainurissa 158. Magneettien 166 siirtyessä pois päin näyteputkista 120 on partikkeleilla 190 mahdollisuus laskeutua takaisin näyteputkien 120 pohjalle eluointiliuokseen. Eluointiliuos saa molekyylit irtoamaan partikkeleista 190. Ohjauslaite ohjaa myös sähkömagneetteja 178 muodostamaan vaihtosähköisen magneetikentän, joka demagnetoi partikkelit 190, niin että partikkelit voivat sekoittua esteettä näyteputkiin 120 lisättävään eluointiliuokseen. Tavalla, joka on samanlainen kuin mitä on kuvattu edellä, robotti 104 käyttää uusia pipetinkärkiä kuhunkin näyteputkien 120 ryhmään, joihin eluointiliuosta lisätään reagenssin varastosäiliöstä 114.

Kun eluointiliuos on lisätty ja yhdistetty kaikkiin näyteputkiin 120, ohjataan askelmoottoria 126 vaiheessa 1120 siirtämään ohjainlevyt 124 suuntaan A kuviossa 10 esitetyllä tavalla magneettien 166 siirtämiseksi näyteputkien 120 viereen. Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan käyttämään pipetinkärkiä partikkeleista 190 vapautuneita nukleiinihappomolekyylejä sisältävän eluointiliuoksen pipetoimiseksi mikrotiitterilevyihin 116. Kuten kuvattujen toimenpiteiden kyseessä ollessa on asianlaita, robotti 104 käyttää uusia pipetinkärkien ryhmiä kunkin näyteryhmän pipetoimiseen näitä vastaaviin kuoppiin, joissa käsittely alukkeilla tapahtuu, ja mikrotiitterilevyihin 116. Kun kaikki näytteet on pipetoitu kuoppiin, joissa käsittely alukkeilla tapahtuu, niin robotti 104 käyttää uusia pipetinkärkien ryhmiä pipetoimaan näytteet monistuskuoppiin ja mikrotiitterilevyihin (näitä ei ole esitetty). Kun kaikki näytteet on pipetoitu monistuskuoppiin, mikrotiitterilevyt asetetaan sopivaan lukulaitteeseen, kuten edellä kuvattuun BDProbeTec™ ET -järjestelmään, ja prosessi suoritetaan loppuun vaiheessa 1140. Vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa robotti voi pipetoida näytteet suoraan kuoppiin, jossa käsittely alukkeilla tapahtuu, BDProbeTec™ ET -järjestelmän monistusvaiheeseen, mikä eliminoi mikrotiitterilevyjen siirto- tai kuljetustarpeen.

Seuraavaksi kuvataan vielä yhtä erotuslaitteen suoritusmuotoa käyttäen hyväksi kuvioita 14 - 22. Näissä kuvioissa esitetty erotuslaite 202 sisältää poistettavissa olevan telineen 218, joka vastaa edellä tarkasteltua telinettä 118 siinä mielessä, että siihen voidaan asettaa useita näyteputkia 220, jotka sisältävät magneettisesti reagoivia partikkeleita, kuten edellä kuvattuja partikkeleita. Tässä esimerkissä näyteputket 120 ovat kukin 2 ml:n vetoisia ja nämä sisältävät kuivattua rautaoksidipartikkelilietettä ja kaliumhydroksidia.

5 Erotuslaite 202 sisältää lisäksi liikkumattomat kyljet 222 sekä ohjauslevyt 224, jotka esitetyllä tavalla sijaitsevat samansuuntaisesti tai huomattavassa määrin samansuuntaisesti liikkumattomien kylkien 222 suhteen. Erotuslaite sisältää lisäksi askelmoottorin 226, joka on yhdistetty johtoruuviin 228, joka toimii järjestelmän 100 ohjausyksikön (tätä ei ole esitetty) ohjaamana ja saa ohjauslevyt 224 liukumaan liikkumattomien kylkien 222 suhteen vastaavalla tavalla kuin mitä on asianlaita levyjen 124 kyseessä ollessa, edellä tarkastellulla tavalla. Erotuslaitteen 102 tavoin erotuslaite 202 sisältää paluukohdan tunnistimen (kestomagneetin ala-asennon tunnistimen) 230, joka on kytketty ohjauslaitteeseen (tätä ei ole esitetty). Paluukohdan 10 tunnistin 230 havaitsee paluukohtalipun 232, millä se osoittaa ohjauslaitteelle, että ohjauslevyt 224 sijaitsevat suhteessa liikkumattomiin kylkiin 222 niin, että kestopagneetit 266 (tätä käsitellään kuvioissa 21 ja 22) ovat ala-asennossa.

15 Kuten edellä on tarkasteltu, sisältää erotuslaite 202 telineen 218, jonka kanssa se on tehty käytettäväksi ja jonka yksityiskohtat esitetään tarkemmin kuvioissa 16 – 19. Tarkemmin sanottuna teline 218 sisältää alaosan 234 ja yläosan 236. Alaosaan 234 kuuluu useita jalkoja 238, kahvat 240 ja useita aukkoja 242.

20 Kuten kuviossa 16 on lisäksi esitetty, sisältää telineen 218 alaosa 234 neljä aukkoa 246 (joista kahta ei ole esitetty). Kuhunkin mutteriin tulee vastaavan näyteputkitelineen kiinnittimen 250 vastinosa 248, joka kiinnittää telineen 218 yläosan 236 alaosaan 234 sen jälkeen kun näyteputket 230 on asetettu aukkoihin 242. Yläosa 236 tulee näyteputkien 220 yläosia 252 vastaan ja estää siten näyteputkia 220 putoamasta telineestä 218 tai nousemasta vahingossa pois telineestä pipetinkärkien vaikutuksesta edellä tarkastellulla tavalla, kun robotti 104 lisää liuosta näyteputkiin 220 tai poistaa liuosta niistä. Yläosa 236 sisältää myös aukot 253, joiden kautta näyteputkiin 220 päästään käsiksi.

30 Seuraavaksi kuvataan erotuslaitteen 202 tarkempia yksityiskohtia. Kuten kuvioissa 21 ja 22 on esitetty, sisältää erotuslaite 202 useita näyteputkiblokkeja 254, jotka on sijoitettu liikkumattomien kylkien 222 väliin, ja siten erotuslaitteen 202 sisään. Tässä esimerkissä erotuslaite sisältää kahdeksan näyteputkiblokkia 254, jotka vastaavat kahdeksaa näyteputkiriviä. Vastuslämmitin 255, joka on samanlainen kuin edellä tarkasteltu lämpösähköinen laite 168 mutta joka ainoastaan lämmittää mutta ei jäähdytä, on kytketty kuhunkin näyteputkiblokkiin 254 kuumentamaan vastaavaa näyteputkiblokkiaan 254 hajotustoimenpiteen suorittamiseksi edellä tarkastellulla tavalla. Haluttaessa voidaan lämmitin 255 konfiguroida vaihtoehtoisesti lämpösähköistä laitetta 168 vastaavaksi lämpösähköiseksi laitteeksi, joka kykenee kuumentamaan ja 35 jäähdyttämään. Kukin näyteputkiblokki 254 sisältää RTD:n, josta saadaan ohjaus-

laitteeseen (tätä ei ole esitetty) tarkoitettuja lämpötilalukemia niin, että ohjauslaite voi tarvittaessa ohjata vastuslämmittimiä 255 sopivan lämpötilan säilyttämiseksi.

Kutakin liikkumatonta kylkeä 222 tukee aluslevy 257 ja nämä sisältävät ohjainuran 258 (tätä on tarkasteltu kuvioissa 20 ja 22), joka on pystysuorassa tai olennaisesti
 5 pystysuorassa suunnassa. Ohjainuriin tulevat olakeruuvit 260, jotka menevät ohjainurien 262 läpi vastaaviin ohjainuriin 258. Tässä esimerkissä ohjainurat 262 ovat täsmälleen tai noin 45°:n kulmassa pystysuuntaan nähden. Kuten alla yksityiskohtaisemmin kuvataan, kukin pari olakeruuveja 260 (kaksi kohdistettua olakeruuvia erotuslaitteen 260 erotuslaitteen 202 vastakkaisilla puolilla) on kytketty vastaavaan
 10 magneetinpitimeen 264, joka voi olla esimerkiksi vain yksi metallipalkki, kuten alumiinipalkki, johon kiinnitetään vähintään yksi kestopagneetti 266. Magneetit 266 voivat olla esimerkiksi neodymiummagneetteja. Tässä esimerkissä erotuslaite 202 sisältää yhdeksän paria olakeruuveja 260 ja yhdeksän vastaavaa magneetinpidintä 264 ja näitä vastaavat magneetit 266. Olakeruuvit 260 sijoitetaan magneetin-
 15 pitimien 264 vastaaviin päihin esitetyllä tavalla. Kuten tarkemmin on kuvattu, asetetaan nailonholkki 267 kuhunkin olakeruuviin 260 ja tämä voi kiertyä olakeruuvien 260 ympäri sen kitkan pienentämiseksi, jota esiintyy olakeruuvien 260 ja niiden liikkumattomien kylkien 222 reunojen ja niiden ohjainlevyjen 224 välillä, jotka muodostavat liikkumattomat ohjainurat 258 ja ohjainurat 262, vastaavassa järjestyksessä
 20 ilmoitettuna. Samalla tavoin kuin edellä on yksityiskohtaisemmin tarkasteltu erotuslaitteen 102 kyseessä ollessa, on asianlaita niin, että kun askelmoottori 226, joka on yhdistetty moottorin kiinnitysalustaan 225 ja ohjainlevyihin 224, siirtää ohjainlevyjä 224 vaakasuoraan tai olennaisesti vaakasuoraan suuntaan suhteessa liikkumattomiin kylkiin 222, niin ohjainurat 262 pakottavat olakeruuvit 260 liikkumaan
 25 pystysuuntaan liikkumattomia ohjainuria 258 myöten ja tästä syystä nostamaan tai laskemaan magneetinpitimiä 264 ja näitä vastaavia magneetteja 266 edellä tarkastelluista syistä.

Kuten tarkemmin on kuvattu, asetetaan sähkömagneetin piirilevy 268, jonka pinnalle on kiinnitetty useita sähkömagneetteja 270, kunkin näyteputkiblokin 254 alle.
 30 Kukin sähkömagneeteista 270 sisältää kytkentänastat 272, jotka kytkeytyvät ohjauslaitteeseen (tätä ei ole esitetty). Kuten edellä on tarkasteltu sähkömagneettien 178 kyseessä ollessa ohjaa ohjauslaite virtaa sähkömagneetteihin 270, mikä saa sähkömagneetit muodostamaan vaihtosähkö (AC) -magneettikentän.

Kuten edelleen esitetään, sijaitsevat vierekkäin olevat näyteputkiblokit 254 sitä
 35 luokkaa olevalla etäisyydellä toisistaan, että magneetinpitimet 264 ja kestopagneetit 266 pystyvät liukumaan näyteputkien aukkojen 256 viereen ja tästä syystä näyte-

putkien 220 viereen sellaisia tarkoituksia varten, joita on tarkasteltu edellä kesto-
magneettien 166 kyseessä ollessa. Tässä esimerkissä kukin näyteputkiblokki 254 si-
sältää näyteputkirivin, joissa kussakin on kaksitoista aukkoa 256. Erotuslaite 202 si-
sältää edellä tarkastellulla tavalla kahdeksan näyteputkiblokkia 254. Siten erotus-
5 laite 202 sisältää 96 aukkoa 254.

Erotuslaitteen 202 toiminta suhteessa järjestelmään 100 on samanlainen kuin mitä
edellä tarkastellun erotuslaitteen 102 toiminta ja sitä kuvataan seuraavaksi käyttäen
hyväksi kuvioita 1, 10 – 14 ja 20 - 22. Aluksi soluja sisältävät näytteet ovat näyte-
teensyöttöputkissa 112 (tätä on tarkasteltu kuviossa 1). Nämä näytteet voivat olla
10 minkä tahansa tyyppisiä, mukaan lukien biologiset nesteet, kuten veri, virtsa ja sel-
käydinneste, kudoshomogenaatit ja ympäristöstä saadut näytteet, joille on suo-
ritettava määritykset haluttujen nukleiinihappojen (DNA ja RNA) havaitsemiseksi.
Aloitusvaiheen 1000 jälkeen (tätä on tarkasteltu kuviossa 13) robottia 104 ohjataan
ensimmäiseksi vaiheessa 1010 siirtymään pipetinkärkitelineiden 108 luokse poimi-
15 maan useita pipetinkärkiä, esimerkiksi neljä pipetinkärkeä (näitä ei ole esitetty).
Tämän jälkeen robotti 104 ohjataan asemoimaan pipetinkärjet vastaavan näyte-
putkien 112 määrän yläpuolelle ja imemään näytteet vastaaviin pipetinkärkiin. Tä-
män jälkeen robotti siirtää pipetinkärjet erotuslaitteen 202 päälle ja päästää näytteet
vastaaviin näyteputkiin 220, jotka on asetettu etukäteen erotuslaitteen 202 päälle si-
20 joitettuun telineeseen 218.

Kuhunkin näyteputkeen 220 on etukäteen lisätty magneettisesti reagoivia partikke-
leita 190, jotka ovat samanlaisia kuin edellä kuvatut partikkelit. Kukin näyteputkista
112 sisältää myös hajotusliuoksen, joka hajottaa solunäytteet.

Edellä oleva prosessi jatkuu siihen asti, että kaikki näytteet näytteensyöttöputkista
25 112 on pipetoitu erotuslaitteessa 202 oleviin vastaaviin näyteputkiin 220. On pan-
tava merkille, että kullakin kerralla imettävien näytteiden lukumäärä (toisin sanoen
tässä esimerkissä kuusi näytettä), voi olla haluttaessa erilainen. Pannaan myös mer-
kille, että kullakin kerralla, kun robotti imee näytteensä näyteputkista 112 pipettien
kärkiin ja tämän jälkeen annostelee nämä näytteet vastaaviin näyteputkiin 220, ro-
30 botti liikkuu hylkäysasemaan pipettikärkien hylkäämiseksi. Robotti 104 valitsee tä-
män jälkeen kuusi uutta pipetinkärkeä kuuden uuden näytteen pipetoimiseksi syöt-
töputkista 112 näyteputkiin 220.

Sitten kun kaikki näytteet on syötetty vastaaviin näyteputkiin 220, ohjauslaite ohjaa
lämpösähköisiä laitteita 255 vaiheessa 1020 tuottamaan lämpöä näyteputkissa 120
35 oleviin liuoksiin näytteiden hajottamiseksi. Tässä esimerkissä näyteputkissa 220

olevia liuoksia lämmitetään 70 °C:n tai noin 70 °C:n lämpötilassa. Kun hajotus on suoritettu loppuun, ohjauslaite kytkee vastuslämmittimet 255 pois päältä niin, että näyteputkiblokkien 254, näyteputkien 220 ja näiden sisältämien liuosten on mahdollista jäähtyä luonnollisen konvektion vaikutuksesta hajotuslämpötilaa alempaan lämpötilaan.

Kun hajotus- ja jäähdytysprosessit on suoritettu kokonaan, niin robottia 104 ohjataan vaiheessa 1030 siirtämään sopiva hapan liuos, kuten US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138 kuvattu liuos, näyteputkiin 120. Tämän suorittamiseksi robotti 104 liikkuu edestakaisin pipetinkärkitelineiden 108, reagenssin varastosäiliöiden 114, erotuslaitteen 202 ja pipetin hylkäysosaston (tätä ei ole esitetty) välillä happaman liuoksen pipetoimiseksi kuuteen näyteputkeen 220 yhdellä kertaa. Robotti 104 pipetoi happaman liuoksen kuuteen vastaavaan näyteputkeen 220. Tällä kerralla ohjauslaite ohjaa sähkömagneetteja 270 muodostamaan vaihtosähköisen magneettikentän, joka demagnetoi partikkelit 190 niin, että partikkelit voivat sekoittua esteettä happamaan liuokseen. Tässä esimerkissä vaihtosähköistä magneettikenttää käytetään taajuudella, joka on 60 kertaa sekunnissa tai noin 60 kertaa sekunnissa. Tämän jälkeen robotti 104 sekoittaa liuosta näyteputkissa 220 imemällä liuosta pipetinkärkiin ja päästämällä liuoksen takaisin näyteputkiin 220 kontrolloidulla tavalla samalla kohohtaen ja laskien pipetinkärkiä näyteputkien 220 sisään ja näistä ulos kontrolloidulla tavalla, jotta mahdollisimman pieni osa kärkeä saadaan pysymään pinnan alla.

Kun robotti 104 on pipetoinut happaman liuoksen kuuteen vastaavaan näyteputkeen 220 ja suorittanut sekoitustoimenpiteet, niin ohjauslaite katkaisee virran sähkömagneeteista vaihtosähköisen magneettikentän poistamiseksi. Hapan liuos, joka on lisätty solunäytteiden ottoputkeen 220, saa nukleiinihappomolekyylit sitoutumaan magneettisesti reagoiviin partikkeleihin 190. Kun happamat liuokset on lisätty näyteputkissa 220 oleviin näytteisiin, niin ohjauslaite ohjaa askelmoottoria 226 vaiheessa 1040 siirtämään ohjainlevyt 224 kuviossa 10 esitetyn nuolen A suuntaan. Tämä työntää olakeruuvien 260 ylöspäin liikkumattomia ohjainuria 258 myöten niin, että magneetit 264 asettuvat näyteputkien 220 viereen. Tästä syystä magneetit 264 vetävät puoleensa partikkeleita 190, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, ja ne tarttuvat näyteputkien 220 kylkiin esimerkiksi kuviossa 22 esitetyllä tavalla.

Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan vaiheessa 1050 käyttämään pipetinkärkiä poistamaan liuos näyteputkista 220 ja hylkäämään liuos jätesäiliöön (tätä ei ole esitetty). Kuten edellä tarkastelluissa toimenpiteissä on asianlaita, kullakin kerralla robotin 104 käyttäessä pipetinkärkiä liuoksen poistamiseksi vastaavista näyteputkista 220

robotti 104 hylkää pipetinkärjet ja käyttää uusia pipetinkärkiä ennen toimenpiteiden toistamista jäljellä oleville näyteputkille 220.

Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan vaiheessa 1060 lisäämään pesuliuosta kuhunkin näyteputkista 220. Silloin kun näyteputkiin 220 ollaan lisäämässä pesuliuosta, ohjauslaite ohjaa ohjainlevyjä 224 siirtymään kuvioissa 11 ja 12 esitetyn nuolen B osoittamaan suuntaan, mikä saa olakeruuvit 260 työntämään magneetinpitimiä 264, ja tästä syystä kestomagneetteja 266, alaspäin vastaavissa liikkumattomissa ohjainurissa 258. Siirrettäessä magneetteja 266 pois päin näyteputkista 220 on partikkelien 190 mahdollista laskeutua takaisin näyteputkien 220 pohjalle. Tällä kertaa ohjauslaite ohjaa sähkömagneetteja 270 vaiheessa 1070 muodostamaan vaihtosähköisen magneettikentän, joka demagnetoi partikkelit 190 niin, että partikkelit voivat sekoittua esteettä pesuliuokseen, jota ollaan lisäämässä näyteputkiin 220. Partikkelien sekoittamiseen pesuliuokseen käytetään useista imu- ja annostelusykleistä (esimerkiksi 5 - 30 syklistä tai mistä tahansa sopivasta lukumäärästä) muodostuvaa nopeaa sarjaa. Sen jälkeen kun robotti 104 on suorittanut pesuliuoksen sekoittamisen loppuun, ohjauslaite kytkee virran pois sähkömagneeteista 270 vaihtosähköisen magneettikentän poistamiseksi.

Sen jälkeen kun pesuliuos on lisätty ja sekoitettu partikkeleihin, ohjauslaite ohjaa askelmoottoria 226 vaiheessa 1080 siirtämään ohjainlevyjä 224 kuviossa 10 esitetyn nuolen A suuntaan magneettien 266 työntämiseksi ylöspäin näyteputkien 220 viereen. Siten magneetit 266 pitävät partikkelit 190, joihin molekyylit ovat sitoutuneet, näyteputken kylkiä vasten edelleen kuviossa 22 esitetyllä tavalla. Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan käyttämään pipetinkärkiä (näitä ei ole esitetty) pesuliuoksen poistamiseen näyteputkista 220. Tätä pesuvaihetta voidaan vaiheessa 1090 tehtävän päätöksen mukaisesti toistaa niin monta kertaa, esimerkiksi kaksi kertaa, kuin partikkelien pesemiseksi on tarpeellista.

Robottia 104 ohjataan sitten vaiheessa 1100 lisäämään näyteputkiin 220 eluointireagenssi, kuten edellä kuvatussa US-patenttijulkaisussa nro 5 973 138 kuvattu reagenssi. Tänä aikana ohjauslaite ohjaa ohjainlevyjä 224 siirtymään kuvioissa 11 ja 12 esitetyn nuolen B suuntaan, mikä saa olakeruuvit 260 työntämään magneetin pitimiä 264 ja tästä syystä kestomagneetteja 266 alaspäin vastaavissa liikkumattomissa ohjainurissaan 158. Magneettien 166 siirtyessä pois päin näyteputkista 220 on partikkeleilla 190 mahdollisuus laskeutua takaisin näyteputkien 220 pohjalle eluointiliuokseen. Eluointiliuos saa molekyylit irtoamaan partikkeleista 190. Ohjauslaite ohjaa myös sähkömagneetteja 270 muodostamaan vaihtosähköisen magneettikentän, joka demagnetoi partikkelit 190, niin että partikkelit voivat sekoittua esteettä

näyteputkiin 220 lisättävään eluointiliuokseen. Tavalla, joka on samanlainen kuin mitä on kuvattu edellä, robotti 104 käyttää uusia pipetinkärkiä kuhunkin näyteputkien 220 ryhmään, joihin eluointiliuosta lisätään reagenssin varastosäiliöstä 114.

- 5 Kun eluointiliuos on lisätty ja yhdistetty kaikkiin näyteputkiin 220, ohjataan askelmootoria 226 vaiheessa 1120 siirtämään ohjainlevyt 224 suuntaan A, kuten kuviossa 10 on esitetty, magneettien 266 siirtämiseksi näyteputkien 220 viereen. Tämän jälkeen robottia 104 ohjataan käyttämään pipetinkärkiä partikkeleista 190 vapautuneita nukleiinihappomolekyylejä sisältävän eluointiliuoksen pipetoimiseksi kuoppiin, joissa käsittely alukkeilla tapahtuu, ja mikrotiitterilevyihin 116.
- 10 Kun kaikki näytteet on pipetoitu kuoppiin, joissa käsittely alukkeilla tapahtuu, niin robotti 104 käyttää uusia pipetinkärkien ryhmiä pipetoimaan näytteet monistuskuoppiin ja mikrotiitterilevyihin (näitä ei ole esitetty). Kun kaikki näytteet on pipetoitu monistuskuoppiin, mikrotiitterilevyt asetetaan sopivaan lukulaitteeseen, kuten edellä kuvattuun BDProbeTec™-ET-järjestelmään, ja prosessi suoritetaan loppuun
- 15 vaiheessa 1140. Vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa robotti voi pipetoida näytteet suoraan kuopista, jossa käsittely alukkeilla tapahtuu, BDProbeTec™-ET-järjestelmän monistusvaiheeseen, mikä eliminoi mikrotiitterilevyjen siirto- tai kuljetustarpeen.
- 20 Vaikkakin edellä on kuvattu yksityiskohtaisesti kahta kuvaavana esimerkkinä käytettävää tämän keksinnön mukaista suoritusmuotoa, on alan ammattikokemuksen perusteella vaikeuksitta selvää, että esimerkkeinä esitettyihin suoritusmuotoihin voidaan tehdä monia muunnelmia tämän keksinnön uudesta sisällöstä ja eduista olennaisesti poikkeamatta. Kaikkien tällaisten muunnelmien on tarkoitus sisältyä tämän keksinnön suojapiiriin sellaisena kuin se on määritelty seuraavissa patenttivaatimuksissa.
- 25

Patenttivaatimukset

1. Järjestelmä sellaisten magneettisesti reagoivien partikkelien käsittelemiseksi, joihin on kiinnittynyt nukleiinihappomolekyylejä ja jotka ovat liuoksessa, joka on vähintään yhdessä näyteputkessa, **tunnettu** siitä, että mainittu järjestelmä sisältää:

- 5 näyteputken pitimen (170), jossa on vähintään yksi näyteputkelle (120) tarkoitettu aukko (172), joka on tehty mainitun näyteputken (120) asettamiseksi tähän;

vähintään yhden ensimmäisen magneetin (166);

- 10 magneetin siirtolaitteen, joka on tehty siirtämään mainittu ensimmäinen magneetti (166) valikoivasti mainitun näyteputken (120) suhteen ensimmäisen aseman, jossa tämän on tarkoitus vetää magneettisesti reagoivia partikkeleita (190) mainitun näyteputken (120) sisäseinämää kohti, ja mainitun näyteputken (120) suhteen sellaisen toisen aseman välillä, jossa on tarkoituksena tehdä mainituille magneettisesti reagoiville partikkeleille (190) mahdolliseksi suspendoituminen mainittuun liuokseen; ja

- 15 toisen magneetin (178), joka on tehty kohdistamaan magneettikenttä mainittuihin magneettisesti reagoiviin partikkeleihin (190), kun mainittu ensimmäinen magneetti (166) on asemoitu mainittuun toiseen asemaan, minkä tarkoituksena on poistaa magnetoituminen, jonka mainittu ensimmäinen magneetti (166) on saanut aikaan mainittuihin magneettisesti reagoiviin partikkeleihin (190).

- 20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen järjestelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu toinen magneetti (178) sisältää vaihtosähköisen sähkömagneetin (180) ja mainittu magneettikenttä sisältää vaihtosähköisen magneettikentän.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen järjestelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu toinen magneetti (178) on mainitun näyteputken (120) suhteen huomattavassa määrin paikoillaan.

- 25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen järjestelmä, **tunnettu** siitä, että mainitut ensimmäinen (166) ja toinen (178) magneetti on sijoitettu huomattavassa määrin mainitun näyteputken (120) vastakkaisille puolille.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen järjestelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu toinen magneetti (178) on sijoitettu mainitun näyteputken aukon (172) alapuolen alle.

6. Menetelmä sellaisten magneettisesti reagoivien partikkelien käsittelemiseksi, joihin on kiinnittynyt nukleiinihappomolekyylejä ja jotka ovat liuoksessa, joka on vähintään yhdessä näyteputkessa, **tunnettu** siitä, että mainittu menetelmä sisältää sen, että:

asetetaan mainittu näyteputki (120) näyteputken pitimen (170) aukkoon (172), johon näyteputki (120) tulee;

siirretään ensimmäinen magneetti (166) valikoivasti mainitun näyteputken (120) suhteen ensimmäiseen asemaan, jossa tämän on tarkoitus vetää magneettisesti reagoivia partikkeleita (190) mainitun näyteputken (120) sisäseinämää kohti, ja mainitun näyteputken (120) suhteen sellaiseen toiseen asemaan, jossa on tarkoituksena tehdä mainituille magneettisesti reagoiville partikkeleille (190) mahdolliseksi suspendoituminen mainittuun liuokseen; ja

15 kohdistetaan magneettikenttä mainittuihin magneettisesti reagoiviin partikkeleihin (190), kun mainittu ensimmäinen magneetti (166) on asemoitu mainittuun toiseen asemaan, minkä tarkoituksena on huomattavassa määrin poistaa magnetoituminen, jonka mainittu ensimmäinen magneetti (166) on saanut aikaan mainittuihin magneettisesti reagoiviin partikkeleihin (190).

20 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu magneettikenttä sisältää vaihtosähköisen magneettikentän.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että se sisältää lisäksi vähintään toisen menettelyistä, joissa mainitun näyteputken (120) sisältämään mainittuun liuokseen kohdistetaan termistä energiaa ja joissa mainitun näyteputken (120) sisältämästä liuoksesta poistetaan termistä energiaa.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu magneetin siirtovaihe siirtää mainitun magneetin (166) mainittujen ensimmäisen ja toisen paikan välillä ensimmäiseen suuntaan, joka on olennaisesti yhdensuuntainen mainitun näyteputken (120) pituusakselin suhteen.

30 10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainitussa kohdistamisvaiheessa mainittu magneettikenttä kohdistetaan mainitun putken (120) aukon (172) alapuolelta käsin.

Patentkrav

1. System för behandling av sådana magnetiskt reagerande partiklar vid vilka har fästs nukleinsyramolekyler och som är belägna i en lösning närvarande i åtminstone ett provrör, **kännetecknat** av att nämnda system innefattar:

en hållare (170) för provröret (120) innefattande åtminstone en öppning (172) avsedd för provröret, som är gjort för inpassning av nämnda provrör (120);

10 åtminstone en första magnet (166);

en flyttanordning för magneten, som är utförd att flytta nämnda första magnet (166) selektivt i förhållande till nämnda provrör (120) mellan ett första läge, i vilket den är avsedd att dra till sig magnetiskt reagerande partiklar (190) mot nämnda provrörs (120) inre vägg, och ett andra läge i förhållande till nämnda provrör (120), i vilket avsikten är att möjliggöra suspendering av nämnda magnetiskt reagerande partiklar (190) i nämnda lösning; och

en andra magnet (178), som är utförd att rikta ett magnetfält mot nämnda magnetiskt reagerande partiklar (190), då nämnda första magnet (166) positionerats i nämnda andra läge, varvid avsikten är att avlägsna magnetiseringen som nämnda första magnet (166) har alstrat i nämnda magnetiskt reagerande partiklar (190).

2. System enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att nämnda andra magnet (178) innefattar en växelströmelektromagnet (180) och nämnda magnetfält innefattar ett växelströmmagnetfält.

3. System enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att nämnda andra magnet (178) är väsentligen stationär i förhållande till nämnda provrör (120).

4. System enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att nämnda första (166) och andra magnet (178) är placerade väsentligen på motsatta sidor av nämnda provrör (120).

5. System enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att nämnda andra magnet (178) är placerad under undersidan av nämnda provrörs öppning (172).

6. Förfarande för att behandla sådana magnetiskt reagerande partiklar, vid vilka har fästs nukleinsyramolekyler och som är belägna i en lösning, som är åtminstone i ett provrör, **kännetecknat** av att nämnda förfarande innefattar att:

5 nämnda provrör (120) placeras i den öppning (172) av provrörets hållare (170), i vilken provröret (120) inpassas;

den första magneten (166) flyttas selektivt i förhållande till nämnda provrör (120) i ett första läge, i vilket den är avsedd att dra till sig magnetiskt reagerande partiklar
10 (190) mot nämnda provrörs (120) inre vägg, och i ett andra läge i förhållande till nämnda provrör (120), varvid avsikten är att möjliggöra en suspendering av nämnda magnetiskt reagerande partiklar (190) i nämnda lösning; och

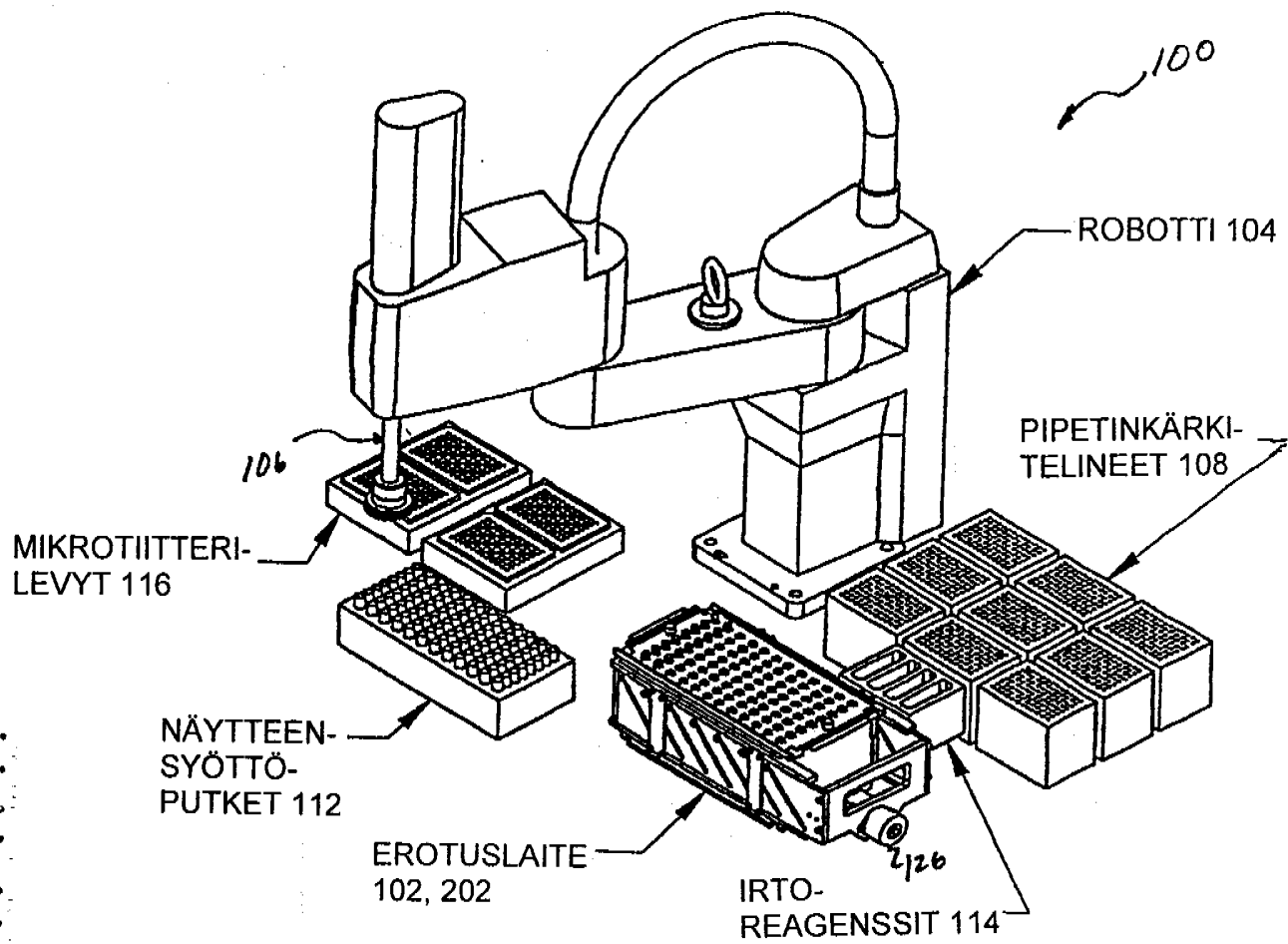
ett magnetfält rikas mot nämnda magnetiskt reagerande partiklar (190), då nämnda
15 första magnet (166) positionerats i nämnda andra läge, varvid avsikten är att väsentligen avlägsna magnetiseringen som nämnda första magnet (166) har alstrat i nämnda magnetiskt reagerande partiklar (190).

7. Förfarande enligt patentkrav 6, **kännetecknat** av att nämnda magnetfält innefattar ett växelströmmagnetfält.
20

8. Förfarande enligt patentkrav 6, **kännetecknat** av att det innefattar åtminstone det ena av förfaranden, vid vilka nämnda lösning i nämnda provrör (120) utsätts för termisk energi och varvid termisk energi avlägsnas från lösningen i nämnda
25 provrör (120).

9. Förfarande enligt patentkrav 6, **kännetecknat** av att nämnda magnetflyttningsskede flyttar nämnda magnet (166) mellan nämnda första och andra ställe i en första riktning, som är väsentligt parallell med nämnda provrörs (120) längdaxel.
30

10. Förfarande enligt patentkrav 6, **kännetecknat** av att nämnda magnetfält i nämnda inriktningsskede positioneras manuellt nedifrån från undersidan av öppningen (172) i nämnda rör (120).



F16. 1

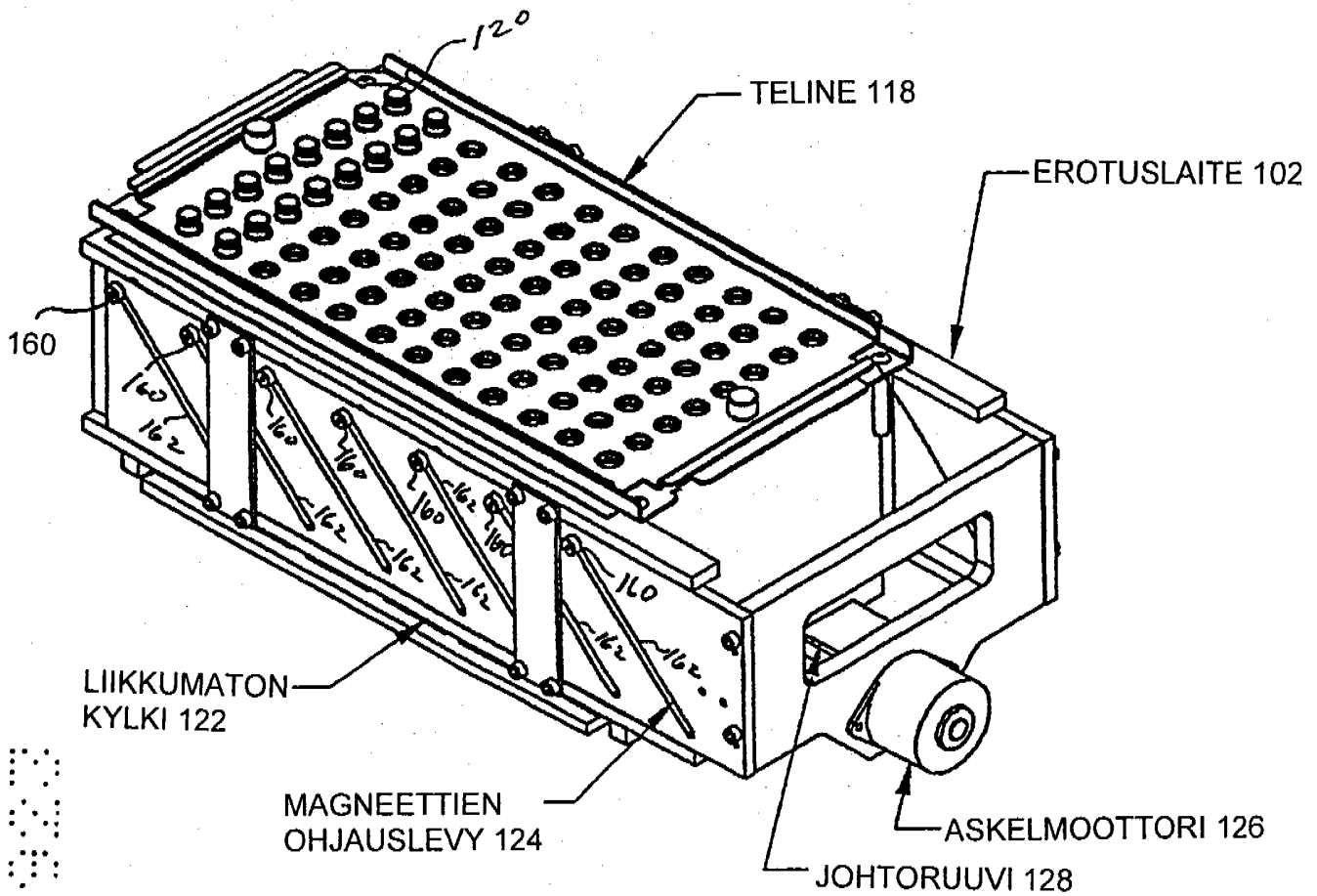
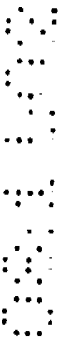


FIG. 2



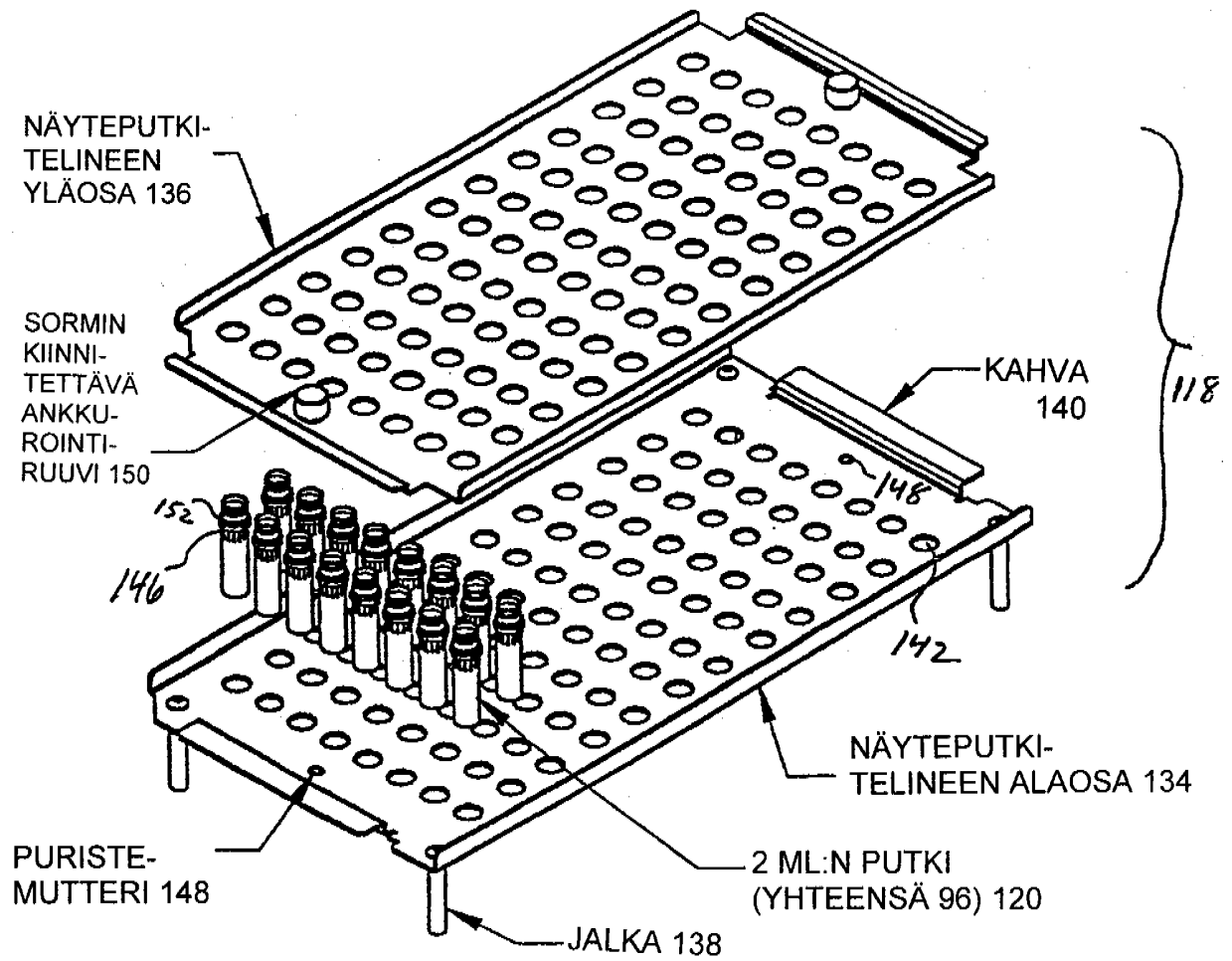


FIG. 4

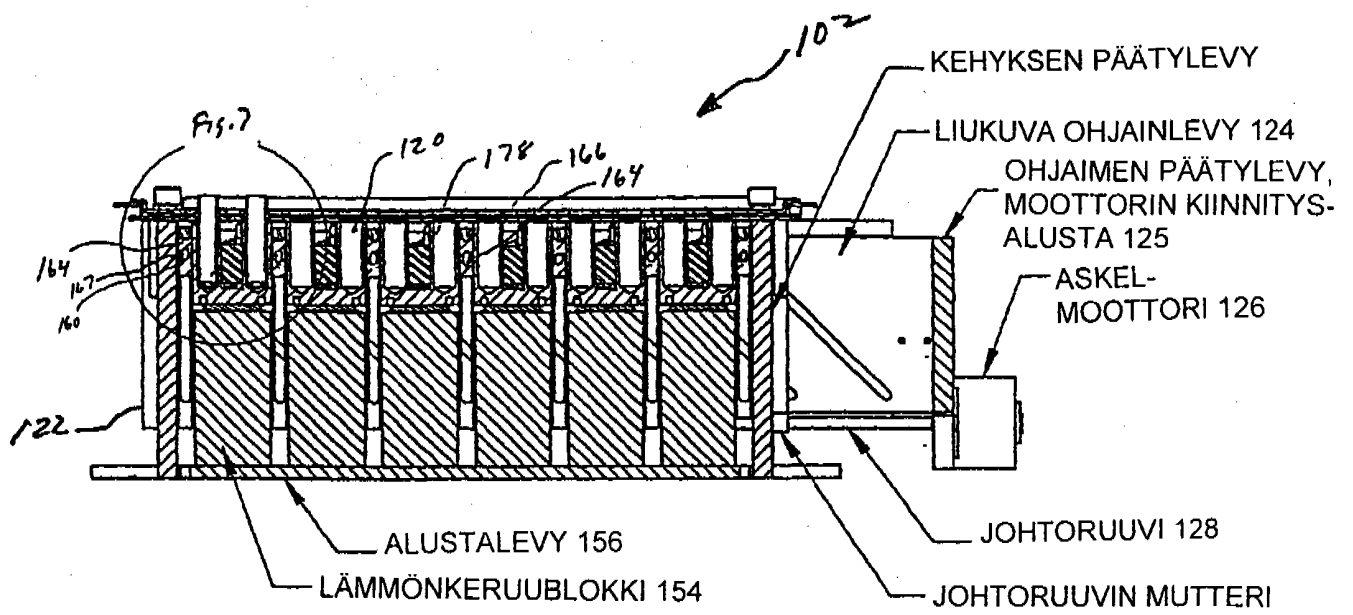
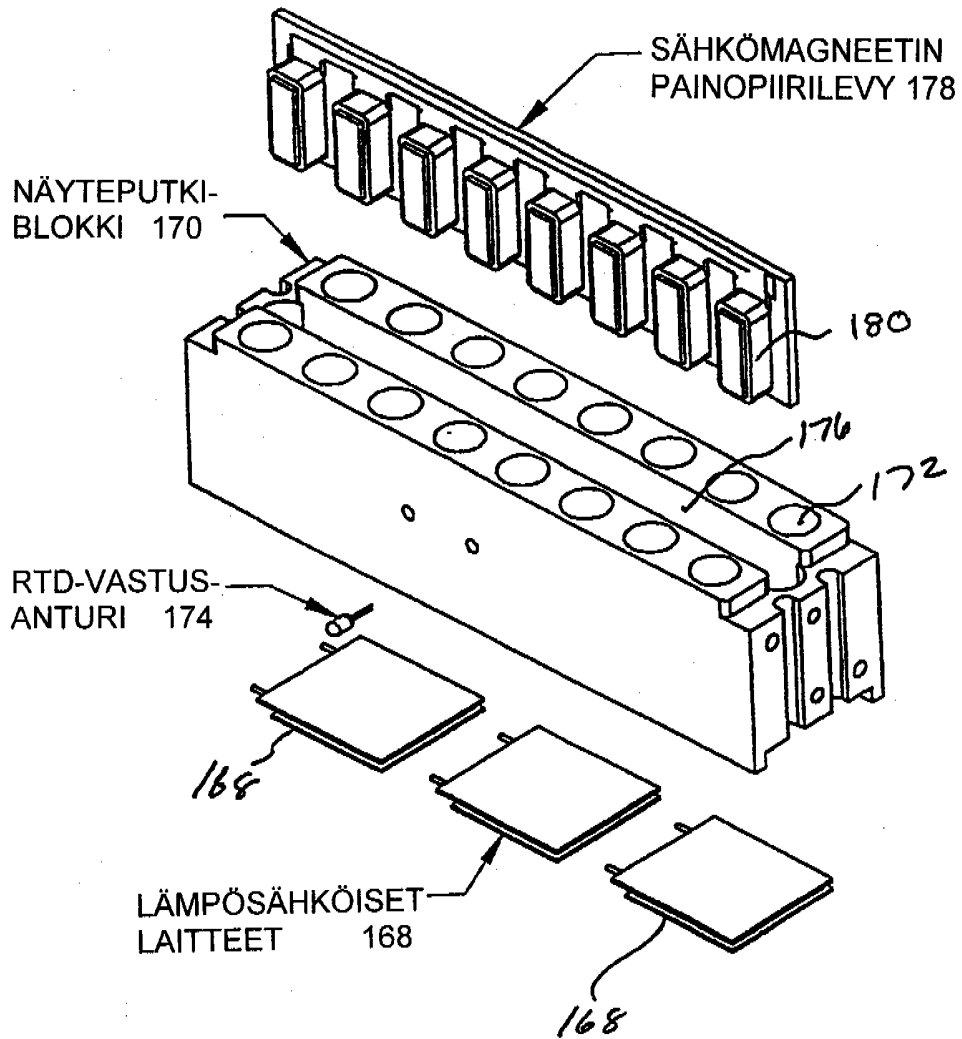


FIG. 6



F16.8

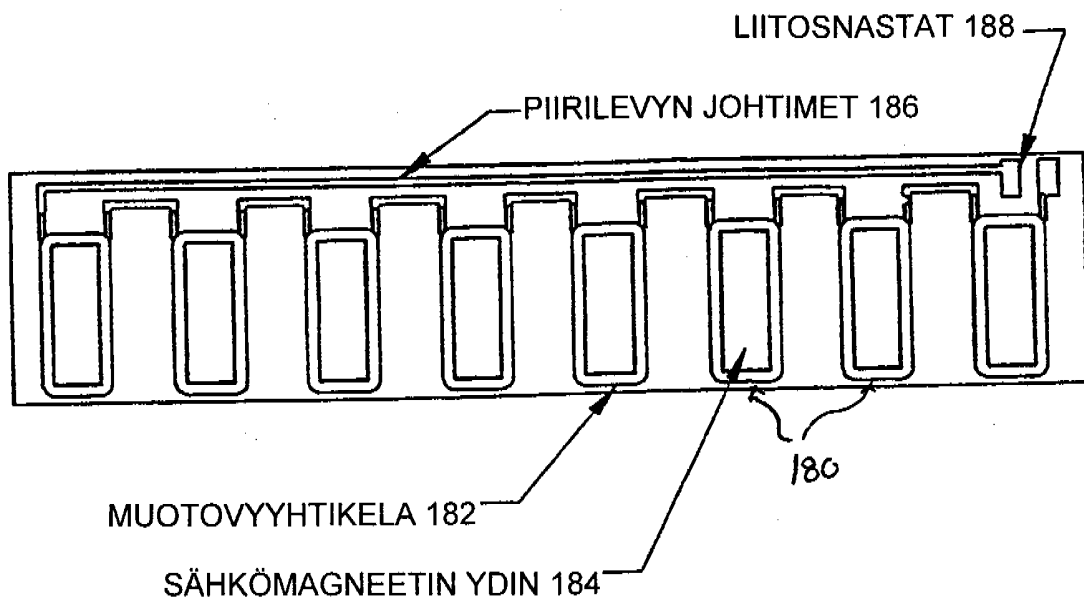


FIG. 9

0000000000

0000000000

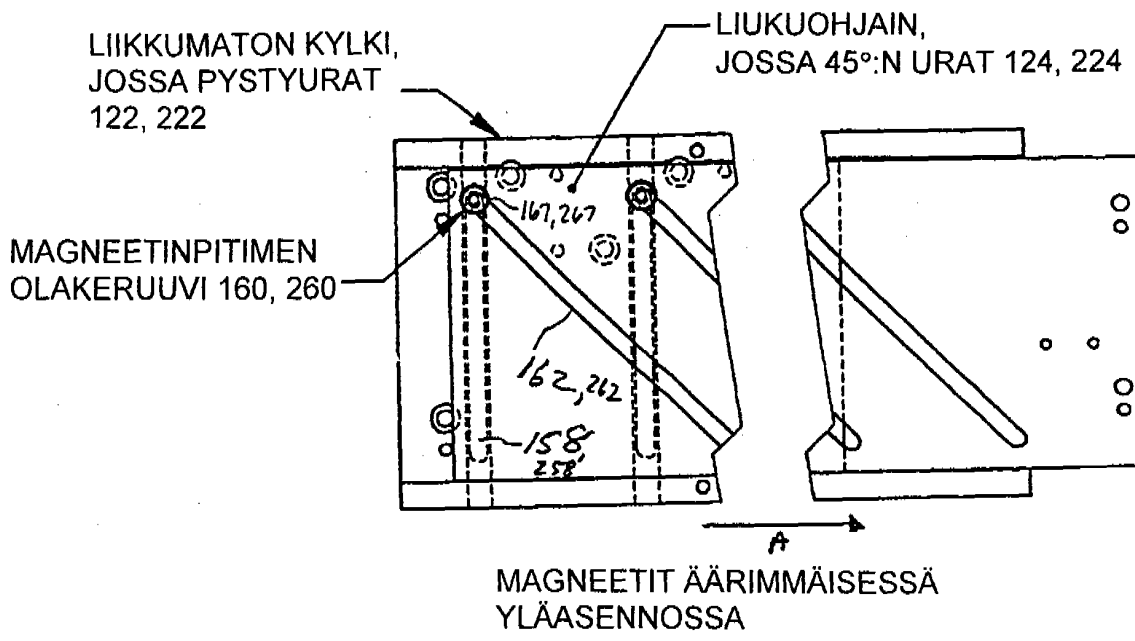
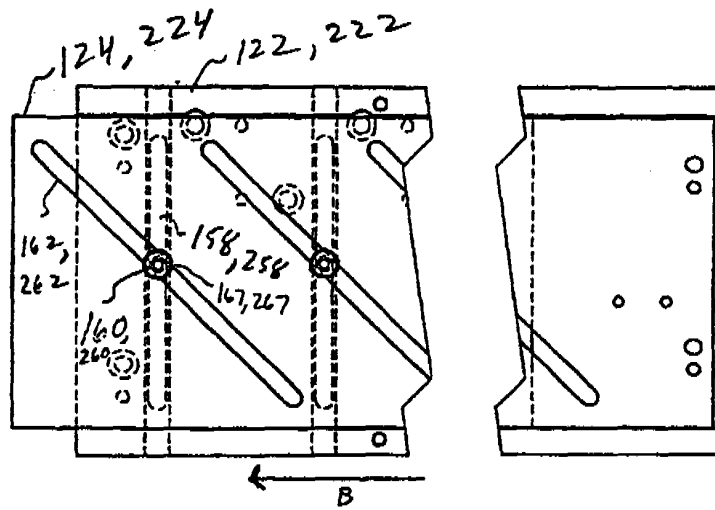


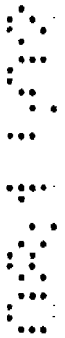
FIG. 10

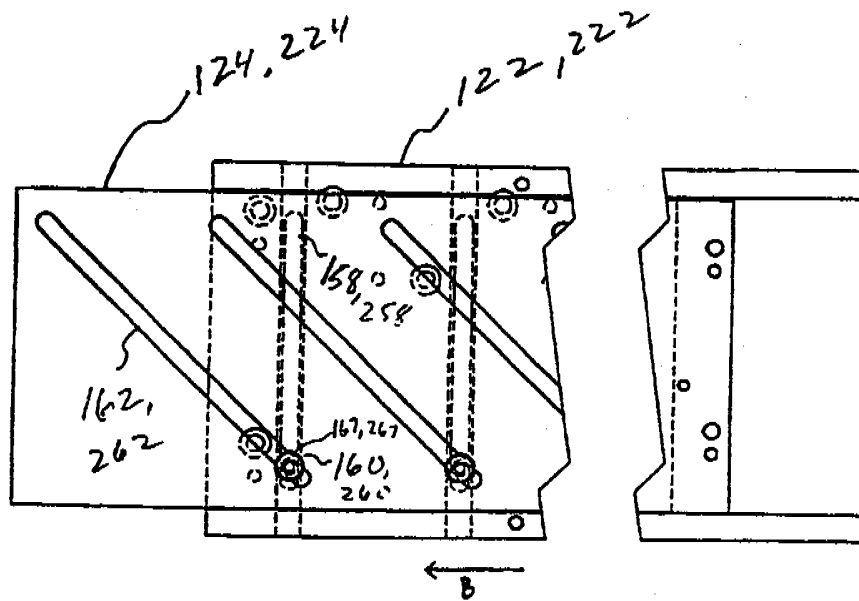




MAGNEETIT LIIKKEEN
KESKIVAIHEESSA

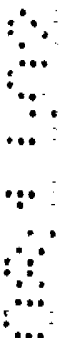
FIG. 11





MAGNEETIT ÄÄRIMMÄISESSÄ
ALA-ASENNOSSA

FIG. 12



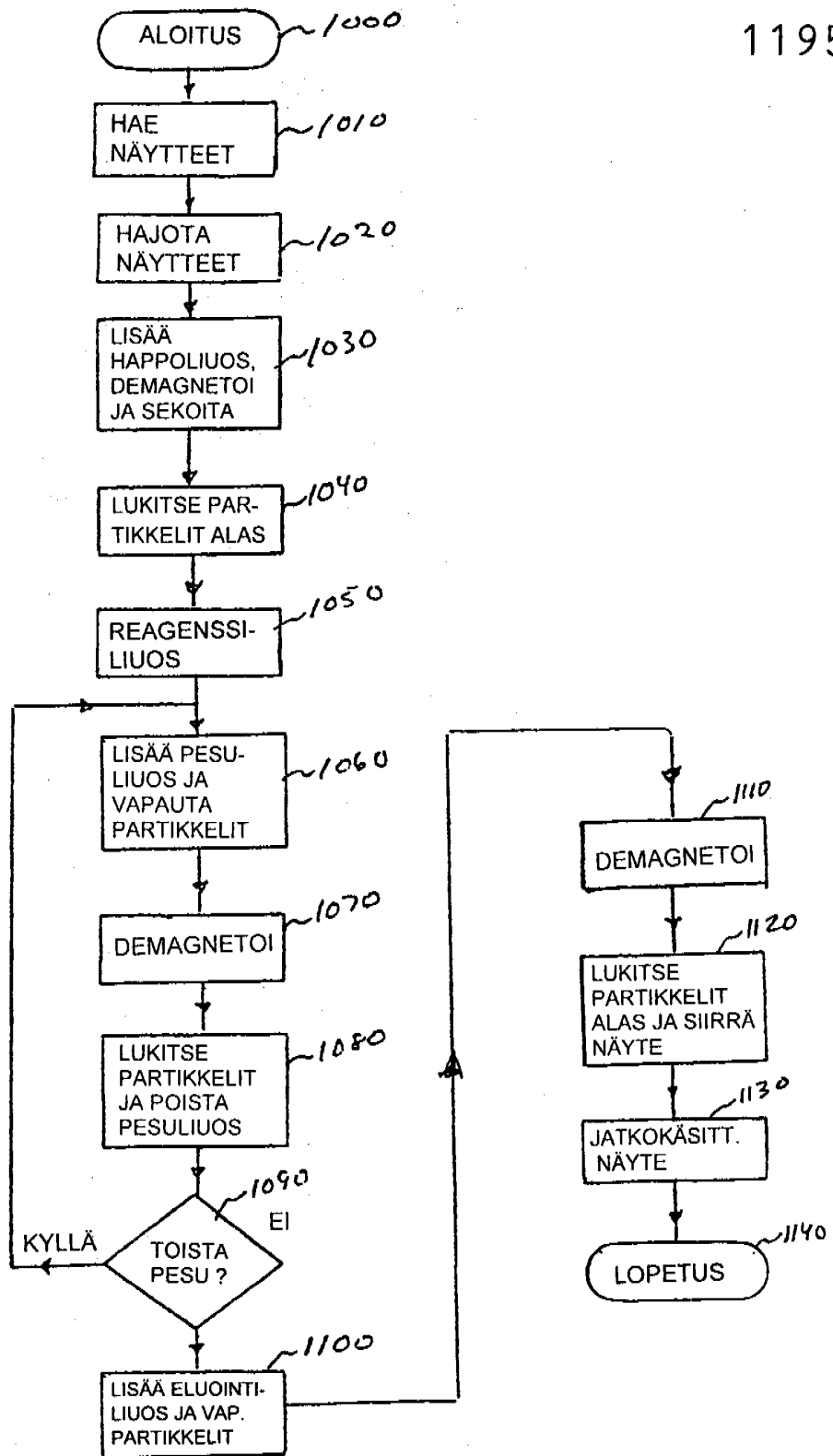
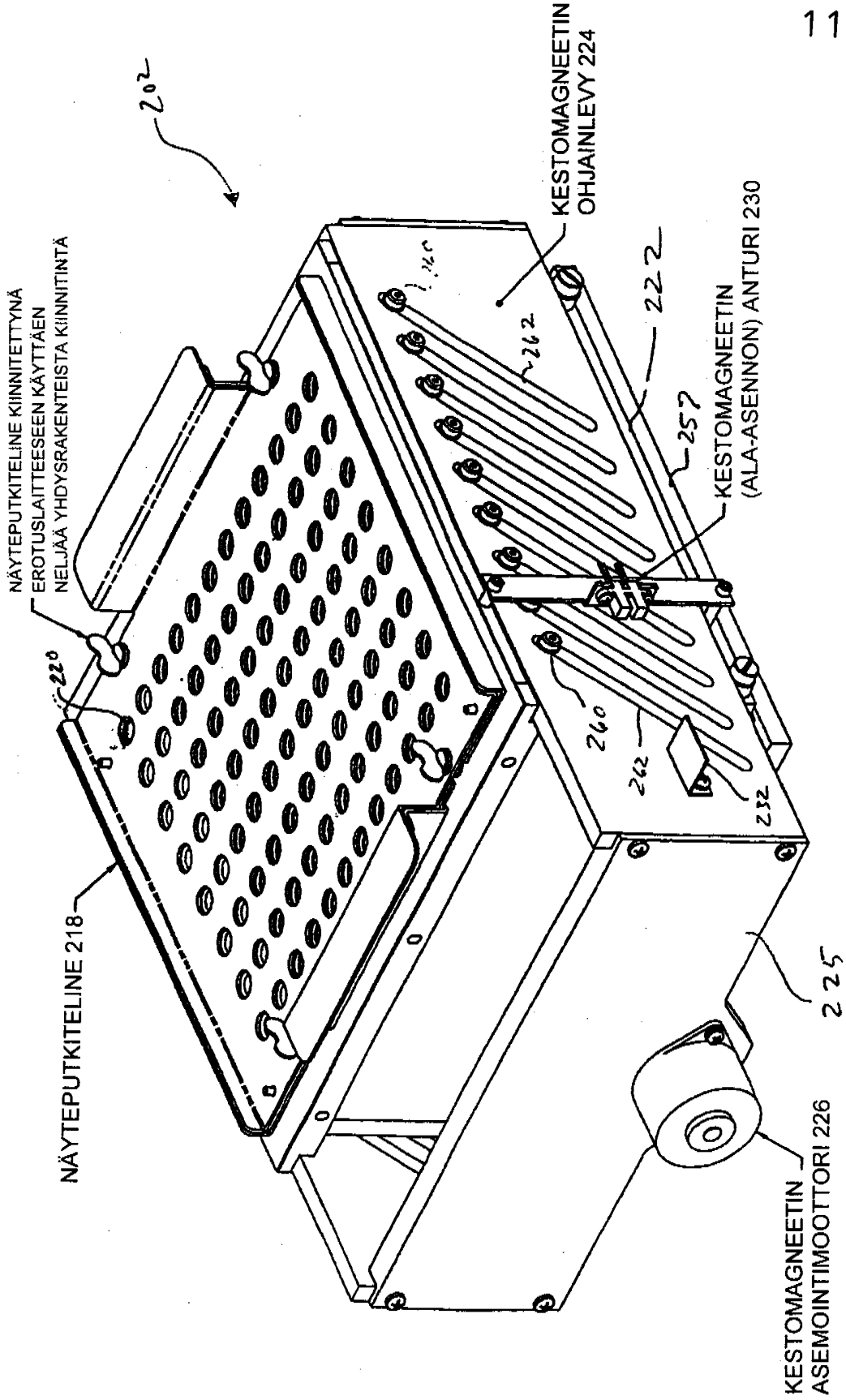


FIG. 13

340707 000930

119552



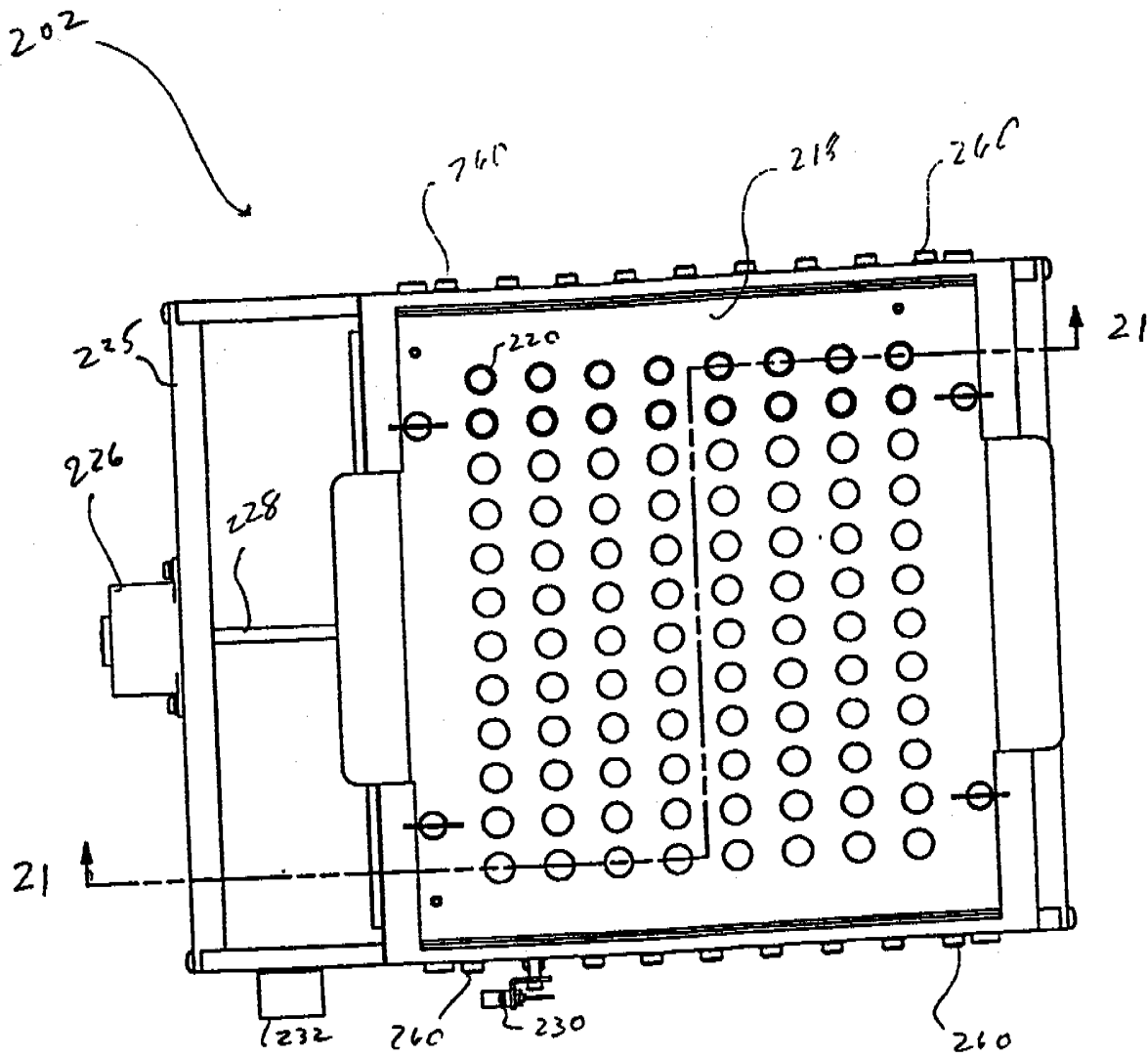


FIG. 15

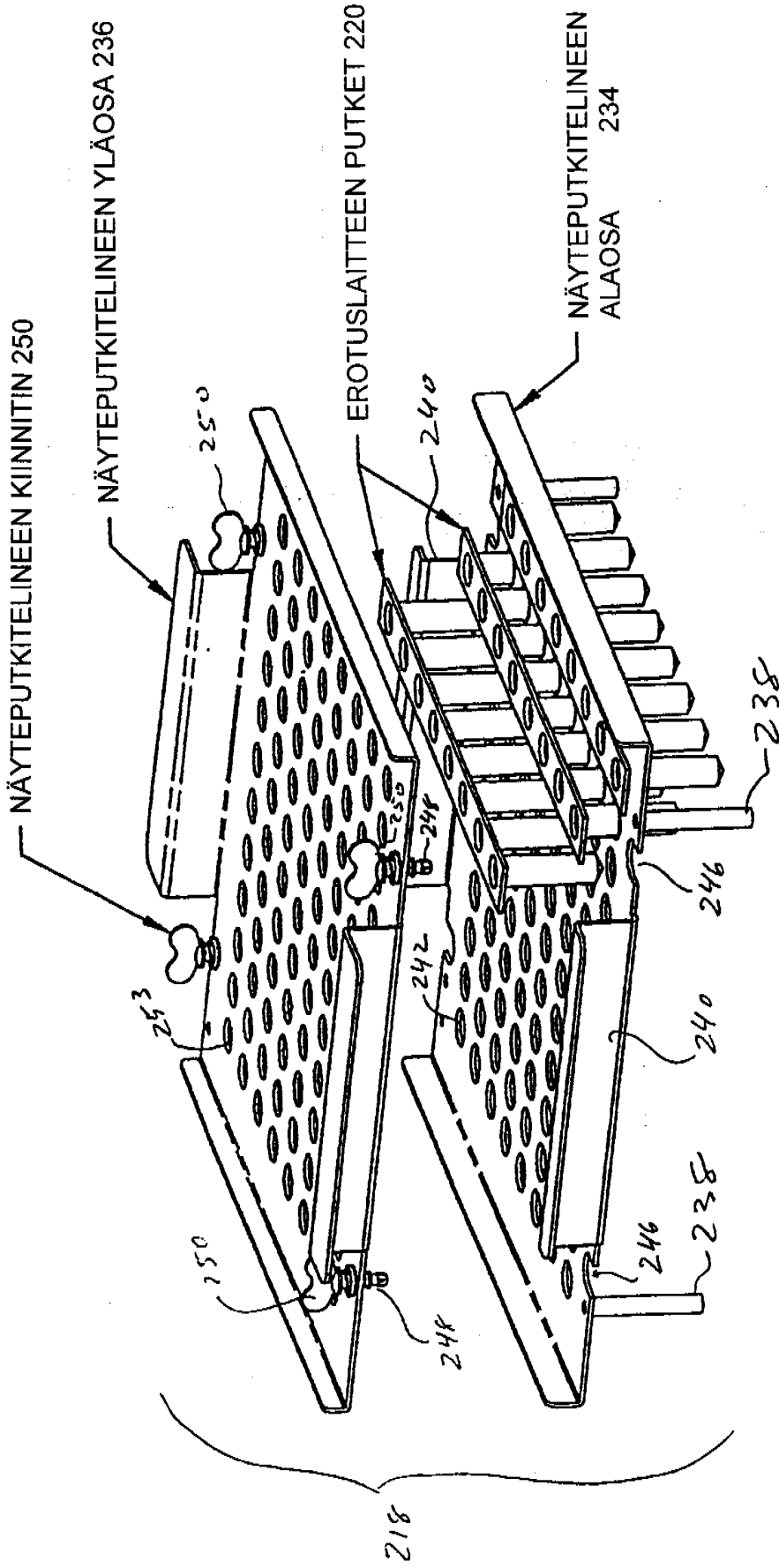


Fig. 16

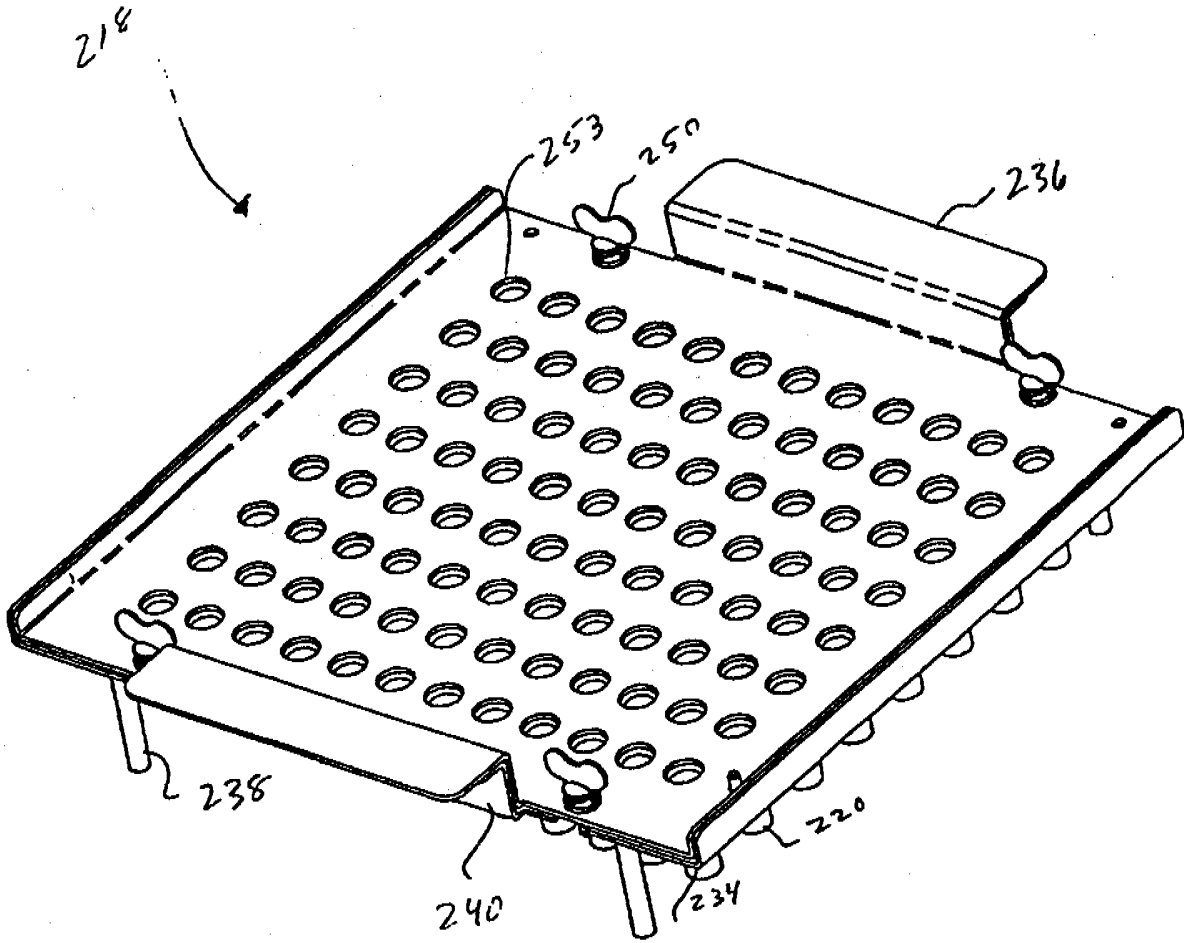
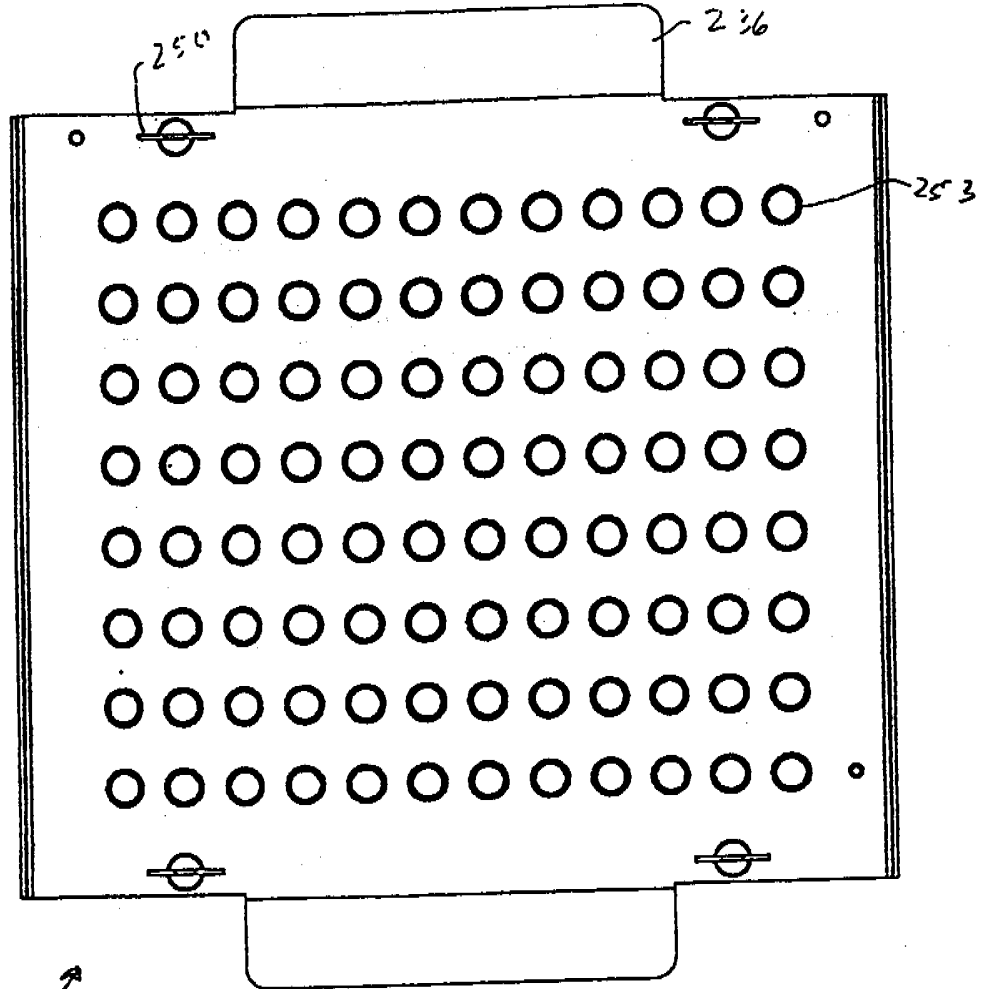


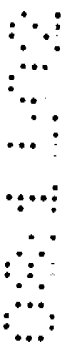
FIG. 17





218

FIG. 18



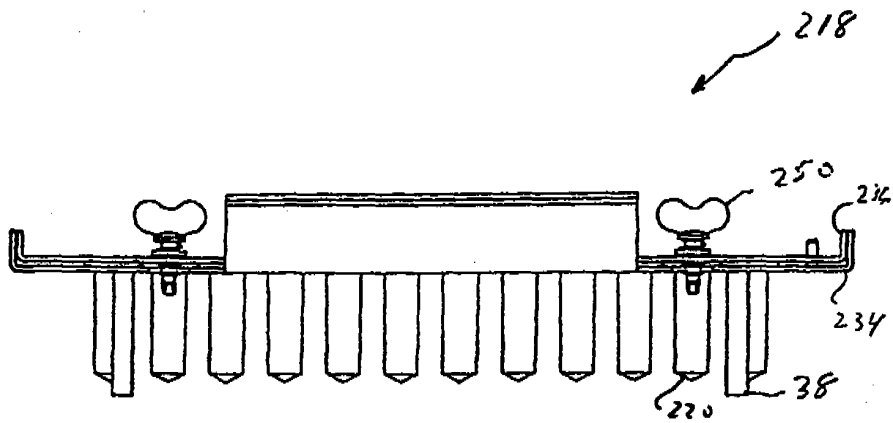


FIG. 19

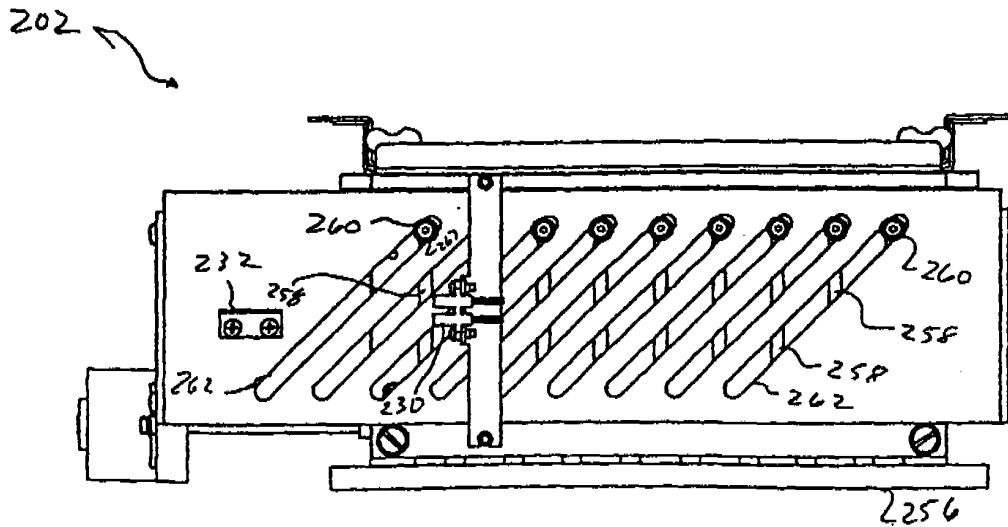
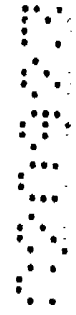


FIG. 20



202 →

119552

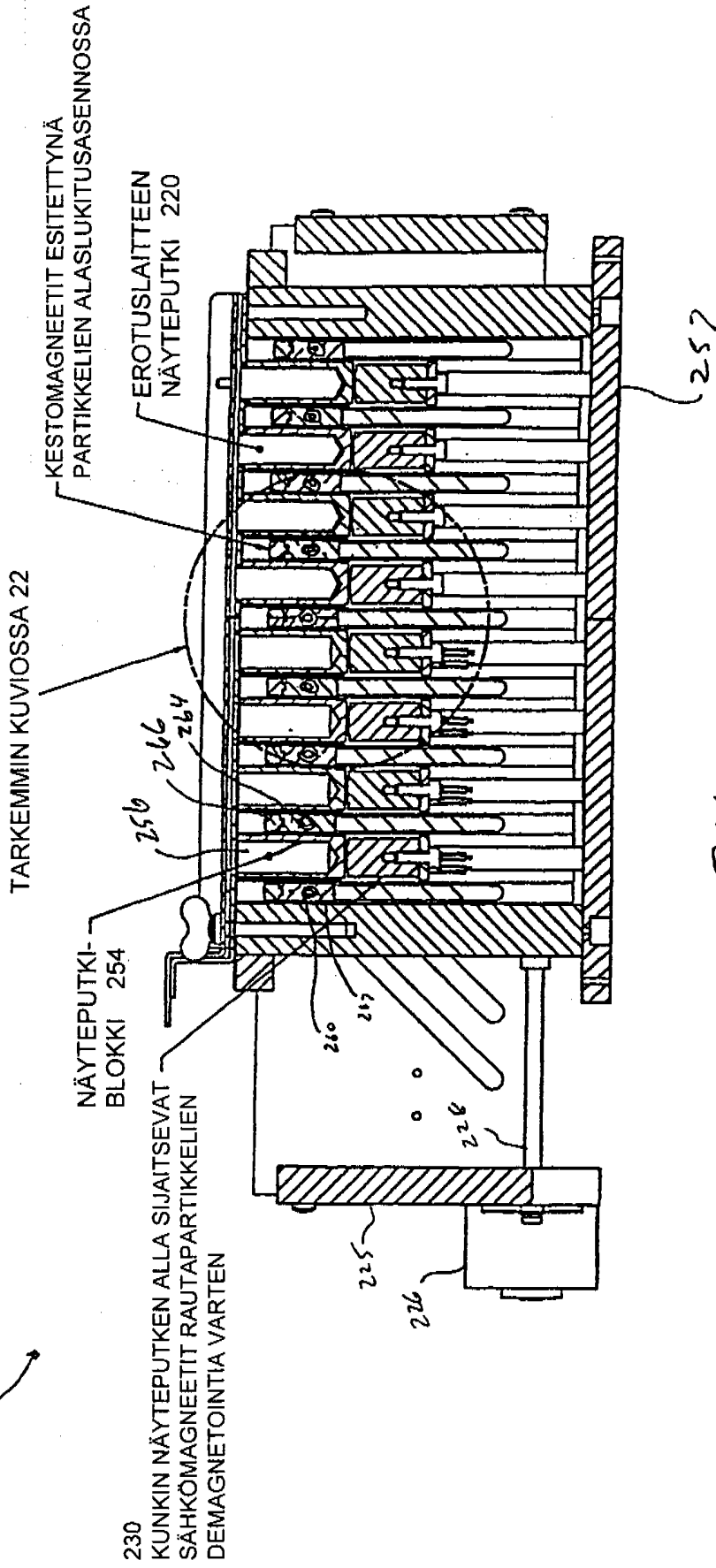


FIG. 21

