

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753978 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080052273. 0

(74) 专利代理机构 北京中誉威圣知识产权代理

有限公司 11279

(22) 申请日 2010. 09. 21

代理人 李春晅 彭晓玲

(30) 优先权数据

61/244, 118 2009. 09. 21 US

(51) Int. Cl.

12/885, 993 2010. 09. 20 US

G01N 35/02 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C12M 1/38 (2006. 01)

2012. 05. 18

C12Q 1/04 (2006. 01)

C12Q 1/06 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/049658 2010. 09. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02011/035304 EN 2011. 03. 24

(71) 申请人 POCARED 诊断公司

地址 以色列雷霍沃特

(72) 发明人 盖尔·英格伯 威廉·G·阿特伯里

戴夫·荷利 托马斯·A·克劳斯

约翰·S·劳德 詹森·A·舍费尔

舍伍德·塔尔伯特 约翰·塔拉瑞格

权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 43 页

(54) 发明名称

用于鉴定生物样品中细菌的系统

(57) 摘要

本发明涉及一种用于鉴定和定量生物样品中的微生物例如细菌的系统。更具体地，本发明涉及一种系统，其包括：一个用于维持在测试之前和测试中样本的最适宜的预定温度的冷却、加热和风扇装置；一个用于将样本和转盘对准的可视的、圆的和轴对准系统；一个用于将样本从转盘转移到离心机的转移系统；一个用于最小化离心机旋转振动的平衡系统；一个用于样本存放系统的抗翻转设计的安全系统；一个用于分配存储的生理盐水的液体分配臂；以及用于排出和处置以将液体排出到系统外部的排放口。

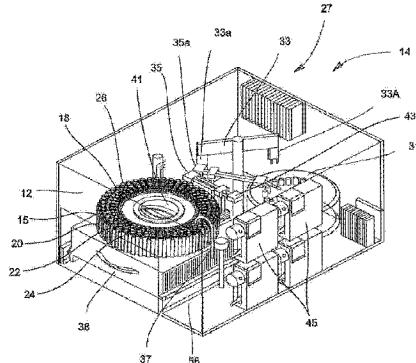


FIG. 3A

1. 一种用于在光学分析中冷却和控制多个光学杯中样本温度的系统，包括：  
转盘，用于支撑多个一次性盒，每个一次性盒支撑一个一次性光学杯，所述一次性光学杯内含将由光学分析仪进行光学分析的样本；  
所述转盘具有多个入口和出口，每个口与所述一次性盒之一相关联；  
转台，其具有多个入口和出口，每个口与所述转盘中的所述入口和出口之一相关联；  
隔热板，位于所述转台下，所述隔热板包括至少一个热电冷却器，用于冷却通过从所述转盘到所述转台的入口和出口而循环的气体，以冷却样本的温度。
2. 如权利要求 1 所述的系统，其中转台包括由隔板分开的顶板和底板，其中光学杯和一次性盒是塑料的，其中通过转台和塑料的一次性盒和光学杯而产生的对流冷却用于快速冷却光学杯中的样本。
3. 如权利要求 1 所述的系统，其中所述用于冷却和控制样本温度的系统位于光学分析仪内。
4. 如权利要求 1 所述的系统，其中位于光学分析仪内用于冷却和控制样本温度的所述系统调整用于冷却样本至所需温度，并保持样本温度在所需温度，直到光学分析仪内的样本处理结束。
5. 一种用于防止保存在盒匣内的样本污染的系统，所述系统包括：盒匣，用于支持多个一次性盒，每个盒用于支撑容纳器，容纳器内含用于分析的样本；  
盖体，用于与盒匣协同，以密封盒匣的顶部；  
至少一个锁定组件，用于保持盖体的位置。
6. 如权利要求 5 所述的系统，包括附着于盖体上的可以移除把手。
7. 一种用于对准盒匣内样本的对准系统，所述对准系统包括：至少一个槽口，其相对于盒匣外部边的表面而向内延伸；质量控制盒，其邻近地位于所述至少一个槽口；传感器，用于检测槽口和质量控制盒的位置。
8. 如权利要求 7 所述的对准系统，其中槽口和质量控制盒设有固定位置，在所述固定位置初始化测试，且作为包含于盒匣内的盒的初始化点。
9. 如权利要求 7 所述的对准系统，包括一个位于盒匣内的质量控制开口，所述质量控制开口用于接纳质量控制盒。
10. 如权利要求 7 所述的对准系统，包括径向对准标识，其位于盒匣基板顶部表面，用于提供有关盒匣口内盒替换的可视化参考。
11. 如权利要求 7 所述的对准系统，其中质量控制盒提供测试参考以保证适当地功能上测试装置。
12. 一种用于圆周对准盒匣内样本以使样本反射信号最优的方法，所述盒匣包括转盘基础部件，所述方法包括：  
将光施加于样本，  
提供组件用于测量来自样本的光的反射，  
沿着大约 9° 弧度向前和向后旋转所述转盘基础部件直到光反射信号最大。
13. 一种用于机架部件的抗倾翻系统，所述机架部件存放有用于样本处理器的多个存储抽屉，所述机架部件包括：用于存放所述存储抽屉的多个垂直和水平的轨道，以及基础轨道，所述抗倾翻系统系统包括至少一个可延伸 / 可缩回腿，所述腿用于从基础轨道延伸。

14. 如权利要求 13 所述的系统,包括用于防止一次拉出多于一个存储抽屉的锁定机构,锁定机构用于防止抽屉从开口直到所述至少一条可以从基础轨道延伸的腿。

15. 一种用于防止样本处理器内的样本结晶的方法,包括提供加热装置,用于将位于盒匣内的处理流体加热到样本所需的温度,并保持样本在所需的温度。

16. 如权利要求 15 所述的方法,其中样本保持在大约 37℃。

17. 一种在用于实施生物样本测试的处理器单元内使用的风扇 / 过滤器装置,所述装置包括:

(a) 风扇,用于将空气进入并通过处理器单元,所述空气具有预定温度,用于在所述单元内保持所述预定温度;

(b) 过滤器,用于过滤穿过和从处理单元出来的空气,

(c) 反馈控制循环,用于调整风扇的速度以保持处理器单元内的空气在预定的温度。

18. 如权利要求 17 所述的装置,其中风扇是 HEPA 风扇,位于邻近过滤器的位置。

19. 如权利要求 17 所述的装置,包括位于邻近过滤器位置的压力传感器,用于测量过滤器出口的压降以指示过滤器需要更换。

20. 一种在生物测试系统中使用的处理器单元,所述处理器单元包括:

加热系统,用于加热样本到预定温度;

风扇 / 过滤器装置,用于保持样本在预定温度;

转移臂装置,用于从盒匣转移到离心机。

21. 如权利要求 20 的处理器单元,其中转移臂装置包括一个 6 连杆。

22. 如权利要求 21 所述的处理器单元,其中所述 6 连杆包括:一对臂,用于调整盒匣反面的位置,其中每一臂包括一对夹持器,用于一次移动两个管,以及用于从盒匣到离心机的一次可以总共移动四个管。

23. 如权利要求 22 所述的处理器单元,其中每一臂包括光学传感器,用于定位管的位置。

24. 如权利要求 22 所述的处理器单元,其中夹持器被配置为根据保存于盒匣和离心机位置口内的管的位置的不同间距而轴向调整。

25. 一种用于减少部分装载离心机振动的方法,包括:提供至少一个平衡管并可选择地将至少一个平衡管放置在离心机中,用于平衡和分布离心机的重量,由此减少旋转期间的振动。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述至少一个平衡管包括具有加重的底部,以便管的整个重量与包括样本的管的重量相等。

27. 如权利要求 25 所述的方法,包括设置计算机控制系统用于确定含样本管和至少一个平衡管的最佳放置位置包。

28. 一种在生物测试系统内与处理器单元一起使用的液体分配臂,所述液体分配臂包括:与处理液相关联的第一端,和管相关联的第二端,用于泵浦所述处理液体到所述管的泵。

29. 如权利要求 28 所述的分配臂,其中所述泵用于利用吸力从所述管移除所述处理液。

30. 如权利要求 29 所述的分配臂,包括至少一个排出口,用于排出所述不需要的处理

液并将所述液体放置在处理单元的外部位置。

31. 如权利要求 30 所述的分配臂，其中所述臂和排出口可相对于管枢轴转动以便移除管。

32. 如权利要求 28 所述的分配臂，包括加热器，用于在分配所述液体到所述管之前加热所述处理液到预定的温度。

## 用于鉴定生物样品中细菌的系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2009 年 9 月 21 号提交的第 61/244,118 号美国临时申请的优先权，该临时申请通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及对生物样品（例如，尿液）中的微生物（例如，细菌）进行鉴定和定量的系统。更具体地，本发明涉及一种系统，其包括：一个用于维持在测试之前和测试中样本的最适宜的预定温度的冷却、加热和风扇装置；一个用于将样本和转盘对准的可视的、圆的和轴对准系统；一个用于将样本从转盘转移到离心机的转移系统；一个用于最小化离心机旋转振动的平衡系统；一个用于样本存放系统的抗翻转设计的安全系统；一个用于分配存储的生理盐水的液体分配臂；以及用于排出和处置以将液体排出到系统外部的排放口。

### 背景技术

[0004] 通常，用于鉴定微生物（例如，尿液样品中的细菌）的当前实践包括复杂、漫长且昂贵的用于在微生物实验室中鉴定和明确微生物的工艺。在当前工艺中，实验室接收样品。然后，对这些样本进行分类、标记，随后通过无菌环将它们接种到血琼脂培养基上。随后将这些样本插入到专用培养箱中保持 24 小时。一天后，实验室技术员对这些样本进行阳性和阴性培养物的筛选。通常，大多数培养物是阴性的并采用手工报告。阳性培养物的有机体被分离并悬浮于生化流体中。这包括产生生化废弃物的悬浮、稀释、涡旋和浊度测量。随后将悬浮液暴露于多种试剂下对培养物进行种类鉴定和抗生素易感性测试。经过另一 6 至 24 小时的培养之后，实验室技术员解释和报告结果。整个过程通常采取 11 个步骤和花费 50 个小时来获得样本结果，该过程劳动繁重。

[0005] 共有的 US 2007/0037135A1 的美国专利申请公开文本公开了一种鉴定和定量悬浮于液体中生物样品的系统，该申请的内容通过引用并入本文。如该参考文献所公开，样品皿用于容纳生物样品。该参考文献陈述这些在本领域中被认为是众所周知的皿通常呈方形或矩形（具有容纳样品的井区域），并且由例如玻璃的透明材料或聚合材料制成。然而，该参考文献未能公开所述皿的任何具体描述 / 设计。

[0006] 因此尤其对于上述实验室程序的种类鉴定，需要提供一种具有更高效率、更少耗时且需要更少劳力的过程。

### 发明内容

[0007] 本发明的系统使获取样本结果的现有系统简化。本系统是环保的，允许快速诊断、结果一致、无需试剂，并可进行多功能诊断。根据共有的 PCT 申请 US2008/079533 所公开的一个实施方式，生物样品包含在一次性盒中。一次性盒具有与患者 ID 相关联的条形码。将一次性盒插入盒匣中，随后将盒匣插入处理样本的样品处理器中。将制备的样本转移至光学皿中，然后将盒匣插入分析样本的光学分析仪中。光学分析仪分析并产生能够对细菌进

行最终处理的完整结果。本系统不需要老练的操作人员并能给出快速的结果。

[0008] 根据一方面，本发明应用于，一种用于冷却和控制光学分析中的多个光学杯内样本的温度的系统。该系统包括转盘，用于支持多个一次性盒，每个一次性盒支撑一次性光学杯，所述一次性光学杯包含将由光学分析仪进行光学分析的样本。所述转盘具有多个入口和出口，每个与所述一次性盒之一相关联。该系统进一步包括转台，具有多个入口和出口，每个与所述转盘中的入口和出口之一相关联。一个隔热板，被置于所述转台下，并包括至少一个热电冷却器，用于冷却通过从所述转盘到所述转台的入口和出口而循环的气体，以控制样本的温度。转台包括包括由隔板分开的顶板和底板，其中光学杯和一次性盒是塑料的，这样通过转台和塑料的一次性盒和光学杯而产生的对流冷却用于快速冷却光学杯中的样本。根据一种设计，用于冷却和控制样本温度的所述系统位于光学分析仪内，且适于冷却样本到所需温度，并保持样本温度在所需温度，直到光学分析仪内的样本处理结束。

[0009] 根据另一方面，本发明应用于，一种用于防止保存在盒匣内的样本受污染的系统，所述系统包括：一个盒匣，用于支持多个一次性盒，每个盒适于支撑含有用于分析的样本的容纳器；一个盖，其适于与盒匣协同，以密封盒匣的顶部；至少一个锁定组件，用于将盖固定在位置上。该系统还包括附着于盖上并可以移除的手把。

[0010] 根据另一方面，本发明应用于，一种用于对准盒匣内样本的对准系统，所述对准系统包括：至少一个槽口，其相对于盒匣外部边的表面而向内延伸，一个质量控制盒，其位于所述至少一个槽口的附近，以及一个传感器，其用于检测槽口和质量控制盒的位置。所述槽口和质量控制盒提供固定位置，所述固定位置是初始化测试和功能的，作为包含于盒匣内的盒的初始点。所述对准系统还包括多个位于盒匣内的控制开口，所述控制开口用于接纳质量控制盒。径向对准标识，位于盒匣基板顶部表面，用于提供有关盒匣口内盒置放的可视化参考。质量控制盒还可以提供测试参考以保证适当地功能上测试装置。

[0011] 根据另一方面，本发明应用于，一种用于圆周对准盒匣内样本以使样本反射信号最优的方法，所述盒匣包括转盘基础部件，所述方法包括：将光应用于样本，提供组件用于测量来自样本的光的反射，沿着大约 9° 弧度向前和向后旋转所述转盘基础部件直到光反射信号最大。

[0012] 仍根据另一方面，本发明应用于，一种用手机架部件的抗倾翻系统，所述机架部件存放多个用于样本处理器的存储抽屉，所述机架部件包括：用于容置存储抽屉的多个垂直和水平轨道，以及基础轨道，所述抗倾翻系统系统包括至少一个可延伸 / 可缩回腿，以便于从基础轨道延伸。所述抗倾翻系统包括用于防止一次拉出多于一个存储抽屉的锁定机构。

[0013] 根据另一方面，本发明应用于，一种用于防止样本处理器内的样本结晶的方法，包括提供加热装置，用于将位于盒匣内的样本加热，并保持样本在所需的温度。优选地，样本保持在 37°C 或体温附近。

[0014] 根据另一方面，本发明应用于，一种在用于实施生物样本测试的处理器单元内使用的风扇 / 过滤器装置，所述装置包括：一个风扇，其用于将空气导入并穿过处理器单元，所述空气具有预定温度，用于在所述单元内保持所述预定温度。所述装置进一步包括：一个过滤器，其用于过滤穿过和从处理单元出来的空气，以及一个反馈控制循环，其用于调整风扇的速度以保持处理器单元内的空气在预定的温度。优选地，风扇是 HEPA 风扇。。所述装置可以包括位于邻近过滤器位置的压力传感器，用于测量过滤器出口的压降以指示过滤器

需要更换。

[0015] 根据另一方面，本发明应用于，一种在生物测试系统中使用的处理器单元，所述处理器单元包括：一个加热系统，其用于加热样本到预定温度；一个风扇 / 过滤器装置，其用于保持样本在预定温度；一个转移臂装置，其用于从盒匣将一个管转移到离心机。所述转移臂装置包括 6 连杆，其中 6 连杆包括：被置于盒匣对面的一对臂，其中每一个臂包括一对夹持器，以用于一次移动两管，使得一次可以总共从盒匣移动四管到离心机。每一臂包括光学传感器，用于定位管的位置。夹持器根据保存于盒匣和离心机位置口内的管的位置的不同间距而轴向调整。

[0016] 根据另一方面，本发明应用于，一种用于减少部分装载离心机振动的方法，包括：提供至少一个平衡管并可选择地将至少一个平衡管放置在离心机中，用于平衡和分布离心机的重量，由此减少旋转期间的振动。所述至少一个平衡管包括具有加重的底部，以便管的整个重量与包括样本的管的重量相等。计算机控制的系统可以用于确定含样本的管和至少一个平衡管的最佳放置位置。

[0017] 根据另一方面，本发明应用于，一种在生物测试系统内与处理器单元一起使用的液体分配臂，所述液体分配臂包括：一个与处理液相关联的第一端，一个和管相关联的第二端，以及一个用于抽取所述处理液体到所述管内的泵。所述泵适于利用吸力从所述管移除所述处理液。至少一个排出口，用于排出所述不需要的处理液并将所述液体放置在处理单元的外部位置。所述臂和排出口可相对于管在绕轴转动，以用于管的移除。加热器可以用于在分配所述液体到所述管之前加热所述处理液到预定的温度。

[0018] 在一实施方式中，本发明涉及一种系统，其包括多个一次性盒，其中每个盒包括四个一次性部件，包括一个离心管，一个具有 1ml 容积的第一移液管尖，一个光学杯或皿，以及一个具有 0.5ml 容积的第二移液管尖。根据另一设计，光学杯或皿可以是矩形容器，并且优选为具有上部矩形开口和相对于矩形开口向内并向下延伸的渐缩区域的喷射成型的塑料。所述光学杯或皿容纳样品，例如生物样品、化学样品或毒性样品，例如用于光学分析的尿液。如果该样品是尿液样品，则可对用于尿液中的微生物或有机体（例如，细菌）进行光学分析。

[0019] 在一个实施方式中，该系统包括：多个一次性盒，其用于容置多个一次性部件，该一次性盒包括一个离心管、一个移液管尖以及一个光学尿液样品皿；一个样品处理器，其用于接收多个一次性盒，并且被配置为处理和制备每个一次性盒的尿液样品并将尿液样品转移至每个一次性盒对应的光学皿中；以及一个光学分析仪，用于接收具有包含经处理的尿液样品的光学皿的一次性盒并且分析和产生样本结果。在样品处理器中对尿液样品进行处理并且在光学分析仪中对其进行分析的整个过程对于单个样品需要约 30 分钟，对于 42 个样品需要长达 2 小时。

[0020] 本发明的一次性盒和一次性部件相比于目前使用的盒和部件由于其提高了效率，提高了工作量并节约了时间和金钱而具备优点，这是因为制备或处理尿液样品所需的部件被方便地设置在一处，即在盒中。此外，处理 / 分析尿液样品所需的人力和人工处理较少。此外，还很方便的是盒及其部件是一次性的。也就是说，这些物品不需要为了下一尿液样本鉴定过程而消毒，并且使对工作区和 / 或周围环境的污染最小。

[0021] 根据本发明的另一个方面，本发明提供了一种冷却和控制光学杯或皿中用于光学

分析的样品（例如，尿液样品）温度的系统，该系统可设置在对一个或多个样品进行分析的光学分析仪中。

[0022] 转台，优选为铝质，光学杯或皿以及一次性盒优选由塑料制成，因此能够通过铝材料和塑料材料使对流冷却发生用于快速冷却样本，然后在样本或样品光学分析期间保持样本在所需的温度。

[0023] 在一个实施方式中，本发明提供一种用于冷却和控制光学分析时样本温度的系统，以便保持样本信号用于对样本中的生物作出充分的分析。

[0024] 在另一个实施方式中，流体样品可以是例如生物样品、化学样品或毒性样品，例如对样品中的有机体或微生物（例如，细菌）的类型和数量进行光学分析的尿液样品。

[0025] 通过下列结合附图的说明书，本发明的这些以及其它目的和优点将变得显而易见。

## 附图说明

[0026] 图 1A 是具有多个一次性盒的盒匣的俯视透视图；

[0027] 图 1B 是用于图 1A 所示的盒匣的一次性盒的俯视透视图；

[0028] 图 2 是以透视的方式示出图 1B 的一次性盒的部件的主视剖面图；

[0029] 图 3A 是样品处理器的透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的样品处理器的多个部件；

[0030] 图 3B 是样品处理器的另一个透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的样品处理器的多个部件；

[0031] 图 4A 是光学分析仪的透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的光学分析仪的多个部件；

[0032] 图 4B 是光学系统的透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的光学件的多个部件；

[0033] 图 4C 是光学分析仪的另一个透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的光学分析仪的多个部件；

[0034] 图 5 是示出了可设置于分光仪狭缝入口处的反射的凸“角”的示意图；

[0035] 图 6 是离心机的透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的离心机的多个部件；

[0036] 图 7 是样品处理器的另一个透视图，以透视的方式示出了本发明的系统的样品处理器的多个部件；

[0037] 图 8A 是根据本发明可选实施方式用于支撑包括光学杯的一次性部件的一次性盒的透视图；

[0038] 图 8B 是沿线 IX A-IX A 的剖面图，以透视的方式示出了图 8A 所示的一次性盒和包括光学杯的一次性部件；

[0039] 图 8C 是具有图 8A 和 8B 所示的多个一次性盒的盒匣的俯视透视图；

[0040] 图 8D 是不含图 8A 所示的一次性部件的一次性盒的透视图，示出了用于将盒紧固在盒匣内的连接夹；

[0041] 图 8E 是图 8D 所示的盒的侧视图；

- [0042] 图 8F 是图 8D 所示的盒的反向侧视图；
- [0043] 图 9A 是示出了本发明的光学杯的透视图，该光学杯具有部分地覆盖光学杯容器内表面的铝制带状衬料；
- [0044] 图 9B 是示出了本发明的光学杯的透视图，该光学杯具有完全地覆盖光学杯容器的内表面的铝制带状衬料；
- [0045] 图 9C 是示出了图 9A 所示的带状衬料的一部分的局部放大透视图，其通过卷边工艺连接至本发明的光学杯的凸缘；
- [0046] 图 10 是示出了图 9A 和 9B 所示的容器的涂覆有铝涂层的内表面的俯视图；
- [0047] 图 11A 是图 9A 所示的带状衬料的局部放大透视图，该带状衬料通过单向保持突起连接至容器；
- [0048] 图 11B 是图 9A 所示的带状衬料的透视图，该带状衬料通过热撑销连接至容器；
- [0049] 图 11C 是图 9A 所示的带状衬料的局部放大透视图，该带状衬料通过卡扣机构连接至容器；
- [0050] 图 12 是示出了本发明的矩形容器的又一实施方式的透视图；
- [0051] 图 13A 是示出了根据本发明的一种设计，冷却系统中提供的气体喷射路径的示意图并且涉及被转变成气流冷却的液体冷却；
- [0052] 图 13B 是示出了根据本发明的另一种设计，用于冷却样本的气体喷射路径的示意图；
- [0053] 图 14A 是示出了利用图 13A 的冷却系统，对承载一次性光学杯的一次性盒进行支撑的转盘和转盘中的多个空气通道的俯视透视图；
- [0054] 图 14B 是示出了图 14A 的转盘的仰视透视图；
- [0055] 图 15A 是示出了利用了图 13B 冷却系统的冷室部件的放大透视图；
- [0056] 图 15B 是图 15A 的冷室部件的俯视透视图；
- [0057] 图 15C 是图 15A 的冷室部件的仰视透视图；
- [0058] 图 15D 是图 15A 的冷室部件的底板透视图；
- [0059] 图 15E 是图 15A 的冷室部件的顶板透视图；
- [0060] 图 15F 是利用图 13B 的冷却系统示出支撑一次性盒的转盘的俯视图，其中转盘轮流运送一次性光学杯和转盘中的多个空气过道；
- [0061] 图 16 是用于分光仪的部件的布置的示意图；
- [0062] 图 17 是在图 16 的布置中使用的光栅的响应的曲线图，示出吸收效率与照明光束波长之间的关系；
- [0063] 图 18 是示出了本发明的光学读取器的照明装置的立体视图；
- [0064] 图 19 是示出了由图 18 的照明装置产生的光束从光源至样本的传播路径的示意图；
- [0065] 图 20 是示出了反射率与图 18 的照明装置中的转向镜波长之间的曲线图；
- [0066] 图 21 是示出了定位在图 18 的照明装置中的光学杯的示意图；
- [0067] 图 22A 是示出用在图 1A 盒匣中的盖体部件的俯视图；
- [0068] 图 22B 是示出沿着图 22A 的盖体部件 B-B 线的侧视图；
- [0069] 图 23A 是示出包括根据本发明的对准槽口的转盘基础部件的放大透视图；

- [0070] 图 23B 是图 23A 的转盘基础部件的俯视图；
- [0071] 图 23C 是图 23A 的转盘基础部件的基板俯视图；
- [0072] 图 23D 是图 23C 的“d”部分的对准槽口的放大图；
- [0073] 图 24A 是在样本处理器中使用的机架部件的透视图，其中机架部件包括抗倾翻特征；
- [0074] 图 24B 是图 24A 的样本处理器的机架部件的示意图；
- [0075] 图 25 是用于加热处理器内样本的加热器部件的透视图；
- [0076] 图 26A 是在离心机中使用的平衡管的剖面图；
- [0077] 图 26B 是图 26A 的由“B”所圈的放大图；
- [0078] 图 27A 是在处理器单元内使用的风扇 / 过滤器装置的后视图；
- [0079] 图 27B 是图 27A 的风扇 / 过滤器装置的侧视图；
- [0080] 图 27C 是图 27A 的风扇 / 过滤器装置的俯视图；
- [0081] 图 27D 是图 27A 的包括背门的风扇 / 过滤器装置的主视图；
- [0082] 图 27E 是图 27A 的移除背门的风扇 / 过滤器装置的后视图；
- [0083] 图 27F 是图 27A 的风扇 / 过滤器装置的背面放大透视图；
- [0084] 图 28A 是具有 6 连杆转移系统的透视图；
- [0085] 图 28B 是包括一对转移臂的转盘的侧视图；
- [0086] 图 28C 是示出与图 28A 的转移系统一起使用的夹持机构的示意图；
- [0087] 图 28D 示出了从转盘到离心机的圆周隔开的变化；
- [0088] 图 29A 是示出用于分配存储的生理盐水和吸收液体和分配臂的侧视图；
- [0089] 图 29B 是示出分配臂 / 关于转盘用于从系统排出液体到外部的排出口的示意图；
- [0090] 图 29C 示出了图 29B 的包括用于排出液体泵的排出口。

## 具体实施方式

- [0091] 将参照附图描述本发明，图中相同的参考标号对应于相同的元件。
- [0092] 为了下文的描述，涉及本发明的空间或方向用语如其在附图中的指向。然而，可以理解，除非明显指定为相反，本发明可以假定多种可选的变型。还可以理解，附图所示和以下说明书中所描述的具体部件只是本发明的示例性实施方式。因此，与本文所公开的实施方式相关的基本尺寸和其它物理特性不被认为是限制性的。
- [0093] 图 1A 至图 7 公开了于 2008 年 10 月 10 号提交的 PCT 申请 US2008/079533 中阐述的用于鉴定尿液中细菌的系统，该申请是共有的并且在此引入其全部内容作为参考。参照图 1A、1B、2、3A、3B、4A-4C，用于鉴定尿液样品中细菌的系统包括：一次性盒 12（图 1B 和 2）；样品处理器 14（图 3A、3B、6 和 7）；以及光学分析仪 16（图 4A、4B 和 4C）。如图 1A 和 2 所示，盒 12 包括四个一次性部件，分别是离心管 18、容积为 1ml 的第一移液管尖 20、光学杯或皿 22 以及容积为 0.5ml 的第二移液管尖 24。可以理解，当前描述的创造性系统适于鉴定任何流体中的细菌并且不限于尿液中所包含的细菌样品。
- [0094] 离心管 18 是具有细长主体 18b 和渐缩末端 18a 的容器。通常，最初离心管 18 包含尿液样品，第一移液管尖 20 可用于稀释尿液可溶解的组成成分，第二移液管尖 24 可用于将稀释的尿液样品转移至光学杯或皿 22 中用于光学分析。一次性盒 12 及其一次性部件 18、

20、22 和 24 可由易于成型且制造成本低的塑性材料制成。

[0095] 仍然参照图 2,一次性部件 18、20、22 和 24 分别容纳在一次性盒 12 的隔开的位置 30、32、34 和 36 中。如图所示,接纳和装载第一移液管尖 20 的隔间 32 底部是封闭的,从而第一移液管尖 20 的任何滴液都不会污染一次性盒 12 下方的表面。各个部件 18、20、22 和 24 经由分别附接于各个部件 18、20、22 和 24 的唇缘 40、42、46 和 48 悬挂在其对应的位置 30、32、34 和 36 中,唇缘 40、42、46 和 48 由一次性盒 12 的上表面 50 支撑。

[0096] 参照图 2 和 4A,光学杯或皿 22 可用于图 4A 的光学分析仪 16 中。优选地,用生理盐水制备尿液样品,这是因为生理盐水使背景荧光最小并且保持细菌的完整性,这在尿液分析过程中使用光学件时尤为重要。光学杯或皿 22 包括反射涂层以助于光学分析。光学杯或皿 22 可由 ABS 塑性材料、玻璃或例如铝的金属材料制成,并且涂覆或覆层有反射材料。可选地,在光学杯或皿 22 的制造过程中,可将反射材料层合并到塑料、玻璃或金属材料中。如图 2 最佳示出,光学杯或皿 22 包括渐缩末端 22a 以助于光学分析。可预见光学分析仪 16(图 4A、4B 和 4C) 中的 UV 光源射向杯或皿 22 的中部下以用于对杯或皿 22 中的尿液样本进行光学分析。

[0097] 随后将均包含有四个一次性部件 18、20、22 和 24 的多个一次性盒 12 插入图 1A 顶部所示的盒匣 26 中,随后将盒匣 26 装载到如图 3A 所示的样品处理器 14 中。盒匣 26 包含多个一次性盒 12,其中一部分盒被编号,每个盒 12 具有与患者样本配对的唯一条形码,如图 1A 中 28 所示。可选地,可将盒匣 26 插入到对尿液样品进行光学分析的设备中。优选地,用于在样品处理器中获得经处理的尿液样品的同一盒匣 26 被用于对经处理的尿液样品进行光学分析的设备中。

[0098] 图 3A 和 3B 的样品处理器 14 包括:离心机 31,容纳多个一次性盒 12 的转盘 15,支撑转盘 15 的可旋转台 41,光学皿 22;用于夹起每个一次性盒 12 中的离心管 18(图 1A 和 1B) 并将离心管 18 插入离心机 31 中的可旋转夹持机构 33,用于通过移液管尖 20(图 1B 和 2) 稀释尿液样品中溶解的材料并通过移液管尖 24 将稀释的样品转移至光学杯或皿 22(图 2) 的两个可移动的流体转移臂 35、35a,以及用于出于稀释目的而将水输送至样品的注射泵分配流体系统 37。样品处理器 14 还包括具有可旋转台 41 的抽屉 38,当将抽屉 38 插入样品处理器 14 时,可旋转台 41 接纳和支撑盒匣 26 并使其旋转。抽屉 38 包括使盒匣 26 旋转的盒匣驱动机构(未示出)。样品处理器还包括:离心机 31,其用于接收离心管 18 以用于对管 18 中的样品进行离心处理;两个可移动的流体转移臂 35 和 35a,其用于在生理盐水中稀释溶解的材料;以及注射泵分配流体系统 37,其将干净的流体输送至样品以用于稀释样品。图 3A 壳体右边所示的控制单元 27 控制样品处理器 14 的通风、过滤以及电源管理。

[0099] 样品处理器 14 还包括:抽屉 38,其用于将转盘 15 插入样品处理器 14;条形码读取器 58,其用于识别盒 12;移液系统 43;以及计量系统 45,其用于管理移液系统 43 和分配流体系统 37。

[0100] 通常,离心管 18 内包含经过滤的尿液的约 2ml 样品,该样品由用户放入离心管中。可通过对样品进行离心,通过使用容积为 1.0ml 的第一移液管尖 20 在两个倾移周期中倾移出上清液,然后用盐水或水重新填充离心管 18 使该样品被盐溶液或水充分稀释。然后使用容积为 0.5ml 的第二移液管尖 24 从离心管 18 抽取约 500 μl 的流体并将这 500 μl 流体分配至指定的患者的对应光学杯或皿 22 中。随后将第二移液管尖 24 插入第一移液管尖 20

中并适当地处理这两个移液管尖 20 和 24。相信可用一个移液管尖取代两个移液管尖来进行稀释和抽取。该过程可以手动或自动完成。

[0101] 通过安装在可旋转台 41(图 1A)上的多个一次性盒 12 来完成盒匣 26 的装载和卸载。手动抽屉包括盒匣驱动机构(未示出)。一旦盒匣 26 被插入到样品处理器 14 中,用于可旋转台 41 的驱动机构(未示出)使盒匣 26 旋转;条形码读取器(图 4A 中的元件 58)盘点样品,水平传感器(未示出)验证样品剂量适当;并且第二传感器(未示出)验证所有必需的一次性部件 18、20、22 和 24(图 2)全部包含在每个一次性盒 12 中。

[0102] 现在描述离心管 18(图 2 所示)向离心机 31(图 3A 和 3B)的转移。离心机 31 的离心机盖 31a 被定向以允许可旋转的夹持机构单元 33 获取并装载离心机 31。可旋转台 41 的驱动机构被配置为使每个一次性盒 12 的离心管 18 相对于可旋转的夹持机构单元 33 对准就位。可旋转的夹持机构 33 的夹持器 33a 选取用于从盒匣 26 转移至离心机 31 的离心管 18。离心机转子(未示出)被配置为使离心机 31 的空闲的离心机固定器对准到装载位置上。被称为“Theta Z 夹持器”的夹持器 33a 是径向构件,该构件旋转并上下运动用于夹起离心管 18 并将其置于离心机 31 的空闲的离心机固定器上。在将所有的离心管 18 置于离心机 31 中之后,离心机 31 的盖 31a 关闭。

[0103] 离心机 31(图 6)被自动操作为以约 12,000g 离心力使离心管 18 旋转约 2 分钟。离心机 31 包括管固定器,该管固定器被配置为使各个离心管 18 依据离心机 31 的旋转摆动约 90 度。离心机允许精确定位和位置跟踪,从而在离心之后使正确的管返回盒匣中的盒。该操作导致存在于尿液样品中的细菌在离心管 18 底部形成固态。

[0104] 存在两个流体转移臂 35、35a(图 3A 和 3B),用于同时从两个一次性盒 12 的两个样品中移除上清液。在两个流体转移臂 35、35a(图 3A 和 3B)获得容积为 1ml 的移液管尖 20(图 2)之后,流体转移臂 35、35a(图 3A 和 3B 所示)的每个连续两次来到离心管 18,每次在使移液管尖 20 返回其在被取样的一次性盒上的位置之前、以及在继续对被旋转以对准样品处理器 14 的取样位置的一次性盒 12 中的下一次取样之前都从管 18 抽取流体并将其分配至样品处理器 14 的废弃口(未示出)。

[0105] 图 7 示出了注射泵分配流体系统 37,用于将水或生理盐水输送至样品以用于稀释目的。在上一段描述的已经从离心管 18 倾移出的废弃流体经由系统 37 被干净的处理流体所替代。两个注射泵将该干净的处理流体分配到在上一步骤中移除了废弃流体的离心管 18 中。在最后的重新填充步骤中,使用较少量的干净流体以使离心管 18 中的细菌水平达到要求的浓度。

[0106] 在已经用干净的流体充分地稀释离心管 18 中的样品之后,两个流体转移臂 35、35a(图 3A 和 3B)中的一个将离心管 18 中经处理的样品转移至其对应的一次性盒 12 的光学杯或皿 22 中。流体转移臂 35、35a 中的一个抓取至今还没有在该过程中使用的容积为 0.5ml 的移液管尖 24。使用具有较小容积的移液管尖 24 从离心管 18 中抽取约 500  $\mu$  l 的流体并将其分配到指定患者的对应光学杯或皿 22 中。随后通过流体转移臂 35 或 35a 将具有较小容积的移液管尖 24 插入具有较大容积的移液管尖 20 以用于处理两个移液管尖 20、24。

[0107] 此处描述的计量 / 倾移、计量 / 重新填充、以及计量 / 流体转移过程是为了优选地获得所溶解的材料的约 1,000,000 : 1 稀释液并且将尿液样品中的细菌保留在离心管 18

中。这可通过以下步骤完成 :1) 通过本领域技术人员公知的手段以 12,000g 离心力对尿液样品进行离心 ;2) 通过第一移液管尖 20 倾移出约 95% 的流体 ;3) 用生理盐水替换步骤 2) 中倾移出的溶液 ; 以及 4) 通过第一移液管尖 20 至少重复步骤 1)、2)、3) 五次。随后通过第二移液管尖 24 将离心管 18 中最终处理的尿液样品倾移至光学杯或皿 22 中。

[0108] 随后光学杯或皿 22 中最终处理的尿液样品可用于光学分析, 以确定光学杯或皿 22 的尿液样品中微生物的身份和 / 或数量。该信息可通过使用如前述第 2007/0037135A1 号美国专利申请公开文本所公开的系统获得。

[0109] 对于盒匣 26 中的各个一次性盒 12, 上述用于一个离心管 18 的各个步骤是在样品处理器 14 中完成的。可以理解, 各个一次性盒 12 的废弃流体被处理到样品处理器 14 的容器 (未示出) 中或直接进入下水道。当样品处理器 14 准备用于处理下一批尿液样品的下一次操作而卸载盒匣 26 时, 废弃的一次性用品、即一次性盒 12 和一次性部件 18、20、22 和 24 仍然留在盒匣 26 上被手动移除。

[0110] 下面的步骤涉及在制备经由图 4A、4B 和 4C 的光学分析仪 16 进行分析的过程中对尿液样品进行处理。通常在测试管中获得尿液样品。该样品经过 10 微米过滤器, 由此获得 2ml 样品并将其置于离心管 18 中。想要的稀释样品、即仍保留尿液样品中细菌的溶解材料的 1,000,000 : 1 稀释液通过如下步骤获得 : 以约 12,000g 离心力对这 2ml 样品进行离心 ; 以及倾移出 95% 的流体。将后一步骤重复五次, 每次都用生理盐水替换倾移出的溶液。为该过程选择生理盐水是因为它使当将处理的尿液样品插入光学分析仪 16 时开始起作用的背景荧光最小, 并且保持细菌的完整性。

[0111] 参照图 8A、8B 和 8C, 其示出了一次性盒的可选实施方式, 该一次性盒通常如 112 所示, 可用于鉴定和定量样品 (例如, 尿液样品) 中的污染物、例如微生物, 微生物例如为细菌。一次性盒 112 容纳和装载包括离心管 118、移液管尖 120 和光学杯或皿 122 的多个一次性部件。具体参照图 8B, 移液管尖 120 具有预定的容积, 例如, 从 0.1ml 到约 10ml, 优选地从 1ml 到 2ml。离心管 118 是具有细长主体 118b 和渐缩末端 118a 的容器。通常, 最初离心管 118 包含样品, 移液管尖 120 可用于稀释溶解的样品组成成分并且将稀释的尿液样品转移至光学杯或皿 122 中用于光学分析。一次性盒 112 及其一次性部件 118、120 和 122 可由易于喷射成型且制造成本低的 ABS 塑性材料制成。

[0112] 仍然参照图 8A 和 8B, 一次性部件 118、120 和 122 分别容纳在一次性盒 112 的分开的隔间 130、132 和 134 中。如图所示, 用于接纳和装载移液管尖 120 的隔间 132 底部是封闭的, 使得移液管尖 120 的任何滴液都不会污染一次性盒 112 下方的表面。部件 118、120 通过唇缘 140、142 分别悬挂在各自的隔间 130、132 中, 唇缘 140、142 附接至其对应的部件 118、120 并且由一次性盒 112 的上表面 150 支撑。通过类似的方式, 光学杯或皿 122 通过光学杯或皿 122 的凸缘 154 悬挂在其对应的隔间 134 中, 凸缘 154 由一次性盒 112 的上表面 150 支撑。隔间 130 和 132 通常呈圆筒形并基本与离心管 118 和移液管尖 120 等长。用于定位和支持光学杯或皿 122 的隔间 134 基本上被封闭在一次性盒 112 中并具有与光学杯或皿 122 类似的结构。

[0113] 光学杯或皿 122 是一种容器并且优选地包括反射涂层或反射层以助于光学分析。光学杯或皿 122 在图 9A 和 9B 中示出并在下面进一步详细讨论。具体地, 光学杯或皿 122 的内表面涂有反射材料或包含反射材料层。光学杯或皿 122 可由例如 ABS 塑性材料或玻璃

的非反射材料制成,或者其可由例如铝的金属材料制成。在后一种实例中,也就是说,如果光学杯或皿 122 由非反射材料制成,则可以涂覆或覆层有反射材料。可选地,在光学杯或皿 122 的制造过程中,反射材料层可被合并到塑料或玻璃。如图 9A 最佳示出,光学杯或皿 122 具有下部渐缩区域 124 以助于样本的光学分析,可以预见的是,光学分析中提供的紫外光源被引导至光学杯或皿 122 中用于样本的光学分析,相关的更多内容将在下面讨论。

[0114] 一次性盒 112 优选地是喷射成型的并且由 ABS 塑料制成,优选地由非反射的黑色塑料制成。一次性盒 112 具有隔间 130、132 和 134,用于定位和支撑上面所讨论的离心管 18、移液管尖 120 和光学杯或皿 122。隔间 130 和 132 通常呈圆筒形以接纳圆筒形的离心管 118 和移液管尖 120,用于在一次性盒 112 中充分支撑离心管 118 和移液管尖 120。然而,用于定位和支撑光学杯或皿 122 的隔间 134,尤其当光学杯或皿 122 呈矩形时,不需要被模制成与光学杯或皿 122 具有相同的结构。在此情况下,用于在一次性盒 112 中支撑光学杯或皿 122 的隔间 134 通常可包括矩形开口 158(图 8A),矩形开口 158 位于一次性盒 112 的上表面 150 中,光学杯或皿 122 的上凸缘 154 与一次性盒 112 的上表面 150 接合并由其支撑,光学杯或皿 122 悬挂于一次性盒中。可选地,用于定位和支撑光学杯或皿 122 的隔间 134 可以是完全封闭的并且具有与矩形光学杯或皿 122 类似的结构。

[0115] 如上面讨论且如图 8C 所示,均包含一次性部件 118、120 和 122 的多个一次性盒 112 可被插入盒匣 126 中,然后盒匣 126 可被插入样品处理器 14 中,例如图 3A 所示的处理器。每个一次性盒 112 可具有与患者初始样本配对的唯一条形码 128。可选地,盒匣 126 可被插入对样品进行光学分析的设备,如图 4 所示的光学分析仪 16。优选地,用于在样品处理器中获得经处理的尿液样品的相同转盘被用于对经处理的样品进行光学分析的设备中。

[0116] 如 8D、8E 和 8F 示出了根据本发明一个实施方式的不包含一次性部件 118、120 和 122 的一次性盒 112,其中设置了连接夹 113、115 和 117。这些连接夹 113、115、117 在水平方向沿着盒 112 主体侧部 114 的底边部延伸。如图 8D 和 8E 所示,连接夹 115 可包括垂直延伸的对准构件 116。该垂直延伸的构件 116 可用于在插入到盒匣 126 的过程中对准盒 112。连接夹 113、115、117 被配置为与盒匣 126 中的盒开口协作,如图 8C 所示,以在其内形成卡扣装置,将盒 112 附接到这个开口中。因此,在此实施方式中,盒匣 126 中的盒开口能够包括适当的夹开口(未示出),所述夹开口被配置为与盒 112 的夹 113、115、117 和对准构件 116 协作。

[0117] 通常,离心管 118 可首先容纳经过滤的样本的例如 1ml 到约 2ml 的样品。然后,通过对样品离心、通过用移液管尖 120 在两个倾移周期中倾移出上清液、随后通过用生理盐水或水重新填充离心管 118,使该样品被生理盐水或水充分稀释。然后,可使用移液管尖 120 从离心管 118 抽取预定量的流体,例如 100 ~ 500 μl 的流体,并且将该流体分配至指定患者的对应光学杯或皿 122 中。

[0118] 上一段讨论的计量 / 倾移、计量 / 重新填充、以及计量 / 液体转移过程可优选地用于获得样品中溶解的材料的约 1,000,000 : 1 稀释液,并且将样品(例如,生物样品)中的污染物(例如,细菌)保留在离心管 118 中。这可通过以下步骤实现:1) 通过本领域技术人员公知的手段以 12,000g 离心力对样品进行离心;2) 通过移液管尖 120 倾移出约 95% 的流体;3) 用生理盐水替换步骤 2) 中的倾移溶液;以及 4) 用移液管尖 120 至少重复步骤 1)、2)、3) 五次。随后通过移液管尖 120 将离心管 118 中最终处理的尿液样品倾移至光学杯或

皿 122 中。

[0119] 随后光学杯或皿 122 中最终处理的样品可用于光学分析,以确定样品中微生物的身份和 / 或数量。该信息可通过用前述第 2007/0037135A1 号的美国专利申请公开文本所公开的系统获得。

[0120] 图 9A 和 9B 示出了通常如 122 所示的光学杯或皿,其包括矩形容器 123,该矩形容器具有井 156 和与井 156 邻接的矩形开口 158,矩形开口 158 用于接收随后装载在井 156 中的流体样品。如上所述,光学杯或皿 122 可由玻璃或塑料制成,优选地由喷射成型的塑料制成。流体样品可以是例如生物、化学或毒性样品,例如,例如对样品中的有机体或微生物(例如,细菌)的类型和数量进行光学分析的尿液样品。容器 123 的井 156 通过间隔的侧壁 160 和 162、间隔的端壁 164 和 166 以及底板 168 形成。间隔的侧壁 160 和 162 以及间隔的端壁 164 和 166 形成邻接矩形开口 158 的凸缘 170。如图 9A 和 9B 所示,端壁 166 具有上部区域 172 和下部渐缩区域 124,下部渐缩区域 124 从端壁 166 的上部区域 172 向内延伸并且相对于端壁 166 的上部区域 172 和矩形开口 158 向下延伸,使得底板 168 的长度小于矩形开口 158 的长度。

[0121] 具体参照图 9A,光学杯或皿 122 还包括带状衬料 174,带状衬料 174 延伸端壁 164、底板 168、端壁 166 的上部区域 172 和端壁 166 的下部渐缩区域 124 的全部长度,以覆盖端壁 164、底板 168、端壁 166 的上部区域 172 和端壁 166 的下部渐缩区域 124 的内表面。因为带状衬料 174 的各个面都接触液体样品,所以其可被称为“湿的”带状衬料。带状衬料 174 优选地由例如铝的反射材料制成。带状衬料 174 由一片冲模的铝制成,在将带状衬料 174 安装至井 156 中之前,所述冲模铝可被成形为与由端壁 164、底板 168、端壁 166 的下部渐缩区域 124 和端壁 166 的上部区域 172 形成的结构相符。

[0122] 光学杯或皿 122 可由已知材料制成,以使在可能被样品的光学分析所使用的入射光激发的、从材料中浸出的污染物最少。如上所述,光学杯或皿 122 可以是喷射成型的并且由例如 ABS 塑料或玻璃的材料制成。可预见的是,在光学杯或皿 122 的容器 123 中的样品或样本的光学分析中所提供的紫外光被引导至井 156 的渐缩区域 124 用于样本的光学分析,并且被包括端壁 166 的下部渐缩区域 124 的带状衬料 174 反射。如上所述,光学杯或皿 122 的材料、带状衬料 174 的反射材料以及端壁 166 的下部渐缩区域 124 协同工作以增强紫外光的反射,从而更有效地收集样品的荧光发射以用于鉴定和定量样品中的有机体或微生物、例如细菌,并且同时使背景荧光最小和 / 或使来自容器或容器湿表面的样品流体的污染物最少。从光学杯或皿 122 收集样品的荧光发射的更多细节将在下面描述。

[0123] 图 9B 图示了可选地,如果需要从侧壁 160 和 162 以及端壁 164、底板 168、端壁 166 的下部渐缩区域 124 和端壁 166 的上部区域 172 收集光用于样品的光学分析,则光学杯或皿 122 可包括完整衬料 176。完整衬料 176 被成形和形成为基本上包覆或覆盖侧壁 160 和 162、端壁 164、底板 168、端壁 166 的下部渐缩区域 124 和端壁 166 的上部区域 172 的内表面。就光学分析仪的紫外光而言,图 9B 所示的完整衬料 176 所起的作用与图 9A 所示的光学杯或皿 122 的井 156 中的带状衬料 174 所起的作用类似。

[0124] 图 9A 的带状衬料 174 和图 9B 的完整衬料 176 可被抛光以获得用于光学杯或皿 122 中紫外光反射的期望表面光洁度。抛光工艺可在用于形成湿的带状衬料 174 或湿的完整衬料 176 的反射材料上进行,或者在冲模和成形工艺之前当反射材料即铝还是未加工的

片状时进行,或者当衬料 174 和 176 通过体抛光工艺成形和插入到光学杯或皿 122 时进行。也就是说,可在冲模和成形工艺之前对反射材料进行抛光,或者可对冲模的零件进行抛光。

[0125] 图 9C 图示了图 9A 的湿的带状衬料 174 可通过卷边工艺紧固至光学杯或皿 122。在此情况下,湿的带状衬料 174 的一端 178 被折弯以符合围绕由端壁 166 形成的凸缘 154 部分的外轮廓并位于该凸缘的外轮廓下,端 178 通过本领域技术人员公知的卷边工艺固定至凸缘 154。尽管图 9C 未示出,但是可以理解,带状衬料 174 的另一端可被折弯以符合围绕由端壁 164 形成的凸缘 154 部分的外轮廓并位于该凸缘的外轮廓下,然后通过卷边工艺固定至凸缘 154。

[0126] 还应理解,虽未示出,但在图 9B 的完整衬料 176 被安装在光学杯或皿 122 中的情况下,衬料 176 可通过卷边工艺紧固至凸缘 154。完整衬料 176 可通过级进模被冲模和折叠(并且被展开)用于安装在光学杯或皿 122 中。衬料 174 和 176 都可被缠绕在卷轴上,光学杯或皿 122 能够在自动制造过程中被容易地组装。也就是说,衬料 174 和 176 可位于卷轴上,从而机器能够被给送有卷轴和插入光学杯或皿 122 中的衬料。

[0127] 图 9A 和图 9B 示出了用于光学杯或皿 122 的反射材料,作为被制造、形成或成形以插入或安装在容器 123 的井 156 中的单独片。本发明预想可用如图 10 中标号为 180 的薄反射材料层代替衬料 174 和 176 涂覆在光学杯或皿 122 上。在此实施方式中,光学杯或池 122 可被喷射成型为具有期望的表面光洁度并且通过真空金属化工艺或电镀工艺涂覆有薄反射材料层 180,例如纯铝。工业上已经表明涂覆具有一定深度的容器的内表面可能存在一定的困难。在这种情况下,可能需要提供定制的电极以实现光学杯或皿 122 的容器 123 的井 156 中涂层的期望覆盖和均匀性。反射材料涂层 180 可类似于图 9B 的完整衬料 176 全部地沿着容器 123 的侧壁 160 和 162、端壁 164 和 166 以及底板 168 的内表面延伸,或者可类似于图 9A 所示的带状衬料 174 部分地沿着容器 123 的端壁 164、底板 168、端壁 166 的下部渐缩区域 124 以及端壁 166 的上部区域的内表面延伸。

[0128] 图 11A、11B 和 11C 示出了将带状衬料 174 紧固在光学杯或皿 122 的容器 123 中的另外系统。具体地,图 11A 图示了带状衬料 174 可通过单向保持突起 175 紧固至由端壁 164 形成的凸缘 170 部分,单向保持突起 175 以本领域技术人员公知的方式贯穿带状衬料 174 和凸缘 170。例如,对于单向保持突起 175,容器 123 具有带小“齿”的柱并且衬料具有孔或开口,一旦衬料被定位在柱上,柱的“齿”防止衬料移动并因此防止其滑出容器 123,虽未示出,但可以理解,带状衬料 174 的另一端也可通过类似的方式附接至由端壁 166 形成的凸缘 170 部分。

[0129] 图 11B 具体示出了带状衬料 174 的一端可通过热撑销 182 紧固至由端壁 164 形成的凸缘 170 部分,带状衬料 174 的另一端可通过热撑销 184 紧固至由端壁 166 形成的凸缘 170 部分。热撑销 182 和 184 对本领域技术人员来说也是公知的。例如,通常,热撑销 182 和 184 是大体光滑的,一旦带状衬料 174 被定位在销 182、184 上,使端部受热变形,从而防止带状衬料 174 滑出容器 123。

[0130] 图 11C 具体示出了带状衬料 174 的一端可通过卡扣机构 186 在靠近凸缘 170 处被紧固在端壁 164 中。卡扣机构 186 可通过用工具剥去模制材料而形成于端壁 164 中。如果带状衬料 174 由铝制成,因为铝具有足够的挠性从而可被容易地卡扣到卡扣机构 186,所以带状衬料 174 可被牢固地保持在卡扣机构 186 中。尽管在图 11C 中未示出,但是可以理解,

端壁 166 还包括类似的卡扣机构 186 以用于将带状衬料 174 的另一端紧固到光学杯或皿 122 的容器 123 中。

[0131] 图 12 示出了包括上部件 190 和下部件 192 的两件式结构的光学杯或皿 188。如图所示,上部件 190 具有矩形主体 193,矩形主体 193 包括邻接凸缘 196 的矩形开口 194,凸缘 196 由间隔的侧壁 198 和 199 以及端壁 200 和 201 形成。虽未示出,但是上部件 190 在底部也是完全开放的并且具有锯齿状部分 202。下部件 192 具有矩形开口 204,矩形开口 204 由间隔的侧壁 206 和 207、端壁 208 和 209 以及底板 210 形成。下部件 192 的端壁 209 具有用于重定向光的渐缩区域 212。渐缩区域 212 从矩形开口 194 向下延伸并且向下延伸至底板 210,从而使底板 210 的长度小于矩形开口 204 的长度。

[0132] 上部件 190 和下部件 192 通过装配至下部件 192 矩形开口 204 的锯齿状部分 202 而连接在一起,这两个部件 190 和 192 可通过选自超声波、对焊工艺;超声波、剪焊工艺;压合工艺;卡扣工艺;以及使用在结合过程中将两个部件 190 和 192 固定在一起的压合或卡扣的溶剂焊接工艺的方法结合在一起。在这种示例中,下部件 192 足够浅,以使下部件 192 的间隔的侧壁 206 和 207、端壁 208 和 209 以及底板 210 的期望临界光学内表面优选地以与上述参照图 10 讨论的使用具有深井 156 的光学杯或皿 122 的一些缺点相比具有成本效益的方式、通过真空金属化工艺涂覆有反射材料 180,例如铝。上部件 190 可被当作裙状部或防溅屏障,从而防止样品流出光学杯或皿 188。

[0133] 可以理解,本发明的光学杯或皿 122 和 188 的上凸缘可用于将光学杯或皿 122 和 188 支撑在盒匣 126 中所使用的一次性盒 112 的上表面 150 上,以用于处理样品并且对样品进行光学分析。另外,光学杯或皿 122 和 188 的反射表面使得来自光学分析仪的紫外光可被向下引导到杯或皿中,并且如下所详细讨论的被反射表面和渐缩区域反射,以更高效和有效地产生在获得用于光学分析样本所需信息中所必要的荧光发射用于鉴定和定量例如样本(例如,尿液样本)中的有机体或微生物、例如细菌。

[0134] 下面将描述如 PCT 专利申请 PCT/US2008/079533 所公开的、图 4A、4B 和 4C 的光学分析仪 16。虽然附图示出了根据图 1A、1B 和 2 所示的实施方式的盒 12,但是认为,图 8A 和 8F 的可选的盒连同图 9A-9C、10、11A-11C 和 12 的杯或皿设计 122 和 / 或 188 也可与光学分析仪 16 一起使用。参照图 4A,光学分析仪 16 包括:光学系统 44(在 4B 和 4C 中更详细地示出);热控制单元(未示出);具有接纳和支撑盒匣 54 并使其旋转的可旋转台 52 的抽屉 51,盒匣 54 包含用于接收一次性盒 12 的多个固定器 56,在盒 12 中,光学杯或皿 22 包含待分析的、经处理的尿液样品;以及条形码读取器 58(图 4A)。

[0135] 可以理解,具有包含用于光学分析的、经处理的尿液的光学杯或皿 22、122 或 128 的盒 12 或 112 被置于盒匣 54 的固定器 56 中。图 4A 示出了安装在可旋转台 52 上的盒匣 54 被装载到光学分析仪 16 中。手动将抽屉 51 拉出以用于装载和卸载盒匣 54。抽屉 51 包括热控制单元(未示出)和驱动机构(未示出)。当盒匣 54 被装载到可旋转台 52 上时,盒匣 54 和抽屉 51 的对准部件允许操作人员将盒匣 54 正确定向在驱动机构和热控制单元上。一旦抽屉 51 和盒匣 54 被手动插入到光学分析仪 16 中,驱动机构使盒匣 54 旋转,同时条形码读取器站 58(图 4A)盘点样品。水平传感器(未示出)验证各个光学或皿 22 包含有正确的样品量。当用户界面显示光学杯或皿 22 中的所有样品都已被分析完毕时,操作人员能够操作光学分析仪 16,当光学分析仪 16 的任何部件运动时或当光学系统 44 的紫外光源打

开时,防止抽屉 51 被打开。

[0136] 图 4A 示出了可旋转台 52 上的盒匣 54 被定位在光学分析仪 16 中。光学分析仪 16 还包括相对于光学系统 44 精确定位抽屉 51 的机械锁定系统(未示出)。驱动机构被配置为自动地旋转盒匣 54 以将各个盒 12 定位在条形码读取站 58 中并与光学系统 44 精确地对准。第二机械锁定系统(未示出)用于将各个光学杯或皿 22 紧固在其相对于光学系统 44 的合适位置用于光学分析。

[0137] 图 4A 示出了光学杯或皿 22 的热控制。优选地,各个光学杯或皿 22 的温度被降低至使细菌的新陈代谢减缓而使荧光信号增强的温度。作为热电冷却器(TEC)的热控制单元 47 冷却位于盒匣 54 下方的可旋转台 52 上的大型贮热体 60。贮热体 60(图 4A)直接与光学杯或皿 22 接触。

[0138] 在可替代的实施方式中,本发明包括用于冷却和控制由一次性盒所承载的本发明的光学杯或皿 22 中的样品温度的系统。本发明的系统在样本的光学分析中有特别的应用,这是因为荧光信号会随着温度的改变而改变,所以导致对样本分析的不充分。

[0139] 图 13A 示出了基于本发明的一个设计的用于输送水的系统的示意图,所输送的水冷却空气,空气进而被输送以冷却样本。更具体地,光学分析仪 16 包括对支撑多个一次性盒(未示出)的转盘 15 进行封装的壳体 72,所述一次性盒支撑包含样本的光学杯或皿(未示出)。管道系统 74 围绕转台 80 外周并且包括绕转台 80 运送水的上翅管 76 和下翅管 78。如图 13A 左边的箭头 A1 所示,冷冻水从热电冷却器(TEC)(未示出)被输送至上翅管 76,并且如图 13 右边的箭头 A2 所示,冷却水以约 0.5 ~ 1.0 加仑每分钟的速率从上翅管 76 被输送至热电制冷器或冷却器。输送至上翅管 76 的冷冻水的温度保持在用于冷却样本的期望温度的 ±0.1°C 之间。这是通过检测输送至热电制冷器的冷却水(如箭头 A2 所示)的温度,并且通过该信息将正从 TE 制冷器输送的冷冻水(如箭头 A1 所示)的水温调整至充分冷却样本并将其保持在期望温度下所需的温度而实现的。多个粗黑箭头 A3 表示围绕下翅管 78 的空气向上被抽出扁平封装风扇 82(即低廓形风扇),多个粗黑箭头 A4 表示空气从扁平封装风扇 82 行进至转台 80、向上进入转台 80 的开口 84 并且通过转盘 15 的开口,如箭头 A5 所示。

[0140] 如图 14A 最佳示出,转盘 15 的上表面 86 具有多个区域,一些区域由参考标号 88 表示。每个区域 88 形成腔室并具有开口 90。由扁平封装风扇 82 分配的来自转台 80 开口 84 的冷却气体穿过开口 90 进入区域 88 的对应腔室中。如图 15 最佳示出,转盘 15 的下表面 92 包括内毂 94、从内毂 94 延伸的多个径向肋 96、以及外环 98,外环 98 连接至径向肋 96 并且包括用于将冷却气体输送至安装在转盘 15 上表面 86 的区域 88 中的多个开口 90。开口 90 可以是 0.156 英寸的孔。因为转盘 15 具有约 48 个隔间或区域 88,每个隔间或区域 88 具有开口 90,所以穿过开口 90 并输送到隔间或区域 88 中的冷却气体的喷射气流速率的范围可以为从约 15 ~ 20 立方英尺每分钟。

[0141] 参考图 14A 和 14B,可以理解,形成转盘 15 的每个区域 88 支撑一个一次性盒 112,类似于如图 2 和 3A 所示的盒 112。每个一次性盒 112 包含离心管 118、移液管尖 120 和用于装载样本的一次性光学杯或皿 122(图 14A)。离心管 118 和移液管尖 120 通常用于制备和处理一次性光学杯或皿 122 中的样品以用于在图 13A 的光学分析仪 16 中对样本中的污染物(例如,有机体)进行光学分析。每个盒被容纳在一个隔间中。如图 14A 所示,每个隔

间具有如图 8D 所示的接纳夹 113、115 和 117 的下凹陷唇部。此外，图 8D 的对准构件 116 适于与对接纳一次性盒 112 的对应隔间进行限定的相邻壁之一协作，使得对准构件接触一个隔间壁并且另一个隔间壁接触与对准构件 116 对置的壁 114 以用于水平对准。对准构件 116 是可选的并且以透视的方式在图 8E 中示出。

[0142] 优选地，转台 80 由铝制成，一次性盒 112 和光学杯或皿 122 是喷射成型的透明塑料。

[0143] 图 13B 示出了根据本发明另一设计的示意图，说明用于传送冷却空气给转盘 15 的空气喷射的路径。部件 270 中的一对 TEC 模块 278 冷却“冷板”271, 272, 274 如图 15A 所示，其轮流冷却周围空气，并且通过空气泵或径向风扇 279，该空气提供给样本。冷却的空气，如由箭头 A6 所示，通过转台 280 的至少一个或多个开口 284 和转盘 15 的开口而向上提供。

[0144] 图 15A 示出了利用附图 13B 的冷却系统的冷室部件的扩大透视图，整体表示为 270。冷室部件 270 封装转盘 15，包括“冷板”，包含顶板 271，如图 15B 和 15E 最佳示出，底板 272，如图 15D 最佳示出，由隔板 274 而隔离。绝缘底部部件 275，如图 15C 最佳示出，位于底板 272 的下方。绝缘底部部件有一对孔 276。TEC 模块 278 通过任一孔 276 延伸与底板 272 接触，并冷却它。所述空气利用径向风扇 279 通过盒转移或消失。多个开口 284 延伸通过顶板和底板 271, 272 和隔板 274，用于提供冷却的空气到腔室部分 288。顶板 271 的多个返回开口 285 用于冷空气通过腔室 288 而循环，以便更温暖的空气经过 TEC 模块 278 而回收用于再次冷却。

[0145] 如图 15F 的最佳示出，转盘 15 的上表面 286 具有多个部分，部分由参考数字 288 表示。每一部分形成腔室，通过入口 290 和出口 291 实现冷空气的循环。如上所述，由径向风扇 279 分配的冷空气来自顶板和底板 271, 272 的开口 284，并通过入口 290 进入各自腔室部分 288，然后通过出口 291 而流出。入口和出口 290, 291 可以是 0.156 英寸的洞。因为转盘 15 具有大约 40-50 个组件或部分 288，每一个组件或部分 288 具有入口 290 和出口 291，然后通过入口和出口 290, 291 循环，并进入组件或部分 288 的冷空气流射的空气流速的范围大约是 15 到 20 每分钟立方英尺。可以理解的是组件或部分 88, 288 的数量可以改变。

[0146] 再次参照图 13A, 13B, 14A 和 15F，在光学分析仪 16 中，由区域 88, 288 组成的转盘 15 由转台 80 支撑，转台 80 逐个地将光学杯或皿 122（图 14A, 15F）放置和定位在光学系统（未示出）下。参照图 13A 和 13B 描述的本发明冷却系统被操作以使光学杯或皿 122 中的样本冷却至期望的温度。例如，在图 13A 和 13B 的冷却系统启动约 5 分钟之后，可将各个样品从室温冷却至期望温度，例如约 25-18°C，随后温度可被控制在期望温度的 ±0.5°C 内直至完成样品的光学分析。由于转台 80 是铝的，一次性盒 112 和光学杯或皿 122 是塑料的，并且光学杯或皿 122 被支撑在一次性盒 12 中，一次性盒 12 进而被支撑在转盘 15 的区域 88, 288 中，因此使用对流冷却以助于冷却喷射气体在样品的快速冷却中穿过开口 90 进入区域 88, 288。

[0147] 本发明的又一实施方式设想一种类似于上面参考图 13A 和 14A 描述和示出的转台。铝块被置于转台下，并且具有与转台相关联的通道用于将冷冻气体从 TEC 模块运送至转台，并且将冷却气体从转台运送至 TEC 模块，并因此从转盘运送至 TEC 模块用于冷却样品并且随后以上文参照图 13A 和 14A 描述的类似方式冷却样本的温度。

[0148] 现在对光学分析仪 16 的光学系统 44 进行描述。图 4B 更详细地示出了该光学系统。光学系统 44 包括三个单独的单元, 即激发单元 44(a)、光学收集单元 44(b) 和分光仪。激发由紫外 (UV) 光源提供, 紫外光源优选地为 LED(发光二极管)。一组五个 LED 模块提供激发单元 44(a) 并以五种不同激发波长顺序地向每个样品杯或皿 22、122 或 188 提供激发信号, 五种不同激发波长按照相同的顺序应用于每个样品杯或皿 22、122 或 188。激发时间约为每种波长 14 秒。激发发射是通过透镜和滤光片 44(d) 进行引导的, 以被引导至皿 22、122 或 188 中样品的上表面。为了使每个激发波长的形状变窄或控制每个激发波长的形状, 使用窄带滤光片。这些滤光片沿向下的方向将激发波长 E 引导至样品杯或皿 22, 并且荧光发射 F 沿向上方向从匣的相同位置被反射回光学收集单元。荧光发射可通过滤光片装置进行分离和引导。图 4C 示出了光学系统 44 的定位。如前所述, 机械锁定部件定位驱动机构, 使得样品杯或皿 22 精确地对准。该精确对准允许荧光发射反射至允许进行荧光测量的光学系统 44。使用光学元件 (未示出) 聚集荧光发射并将其引导至分光仪以用于测量。

[0149] 此外, 光学收集单元包括光学元件以聚集杯或皿 122 中样品的荧光发射并将其引导至分光仪。

[0150] 光学系统 44(图 4B 和 4C) 可包括具有 CCD(电荷耦合器件) 光子探测器的 Czerny-Turner(柴尔尼 - 特纳) 分光仪, 由此荧光光子在接触 CCD 装置之前被多个反射镜反射。发射的荧光通过累积一段时间后在 CCD 装置上被监控。还设想采用邻近入射狭缝和 CCD 装置的附加柱面透镜对柴尔尼 - 特纳分光仪进行修改以提高光子利用率。此外, 如图 5 示意性地示出, 反射的凸“角”H 可设置于分光仪 SM 的狭缝 S 入口处以引导附加的光子穿过狭缝 S。

[0151] 参照图 4A, 光学系统 44 具有不透光的外罩或壳体 64 以使进入光学系统 44 的光最少, CCD 装置的照相机包括热电冷却器 (TEC) (未示出) 用于将热量从照相机芯片转移至光学系统 44 的外罩或壳体 64。

[0152] 现在将对光学系统的分光仪进行描述。本发明分光仪的部件的布置接收从光学收集系统射出的照明光束, 光学收集系统与在光学分析仪中使用的光学杯或皿相邻, 光学分析仪鉴定和定量样本中的污染物 (例如, 细菌) 的存在。

[0153] 首先参照图 16, 本发明的分光仪 300 与具有多个透镜的光学收集单元 232 和容纳尿液样本的光学杯或皿 188 结合使用。分光仪 300 在与光学收集单元 232 和光学杯或皿 188 的照明光束的传播路径相同的路径上包括: 分光仪狭缝 302, 紧邻光学收集单元 232 被设置; 以及第一柱面透镜 304, 紧邻狭缝 302 被设置。第一准直反射镜 306 和第二准直反射镜 308 位于第一柱面透镜 304 的最左侧, 光栅 310 位于光学收集单元 232 底部。第二柱面透镜 312 和 CCD 传感器 314 在图 16 中位于光栅 310 的左侧。

[0154] 来自光源 (未示出) 的照明光束以上面讨论的方式进入光学杯或皿 188, 荧光从光学杯或皿 188 发出并穿过光学收集单元 232 的透镜。荧光光束从光学收集单元 232 穿过分光仪狭缝 302 并穿过第一柱面透镜 304。荧光光束从第一柱面透镜 304 沿第一光路朝向第一光准直反射镜 306 传播。该光束从第一准直反射镜 306 被反射并且沿着第二光路穿过光栅 310 传播。荧光光束在光栅 310 中被分散成多个分散的光束, 这些分散的光束被光栅 310 反射并且沿着第三光路朝向第二准直反射镜 308 传播。这些分散的光束撞击第二准直反射镜 308, 第二准直反射镜 308 使这些分散的光束沿着第四光路、朝向并穿过第二柱面透

镜 312 聚焦。来自第二柱面透镜 312 的分散光束随后被 CCD 传感器 314 接收。光谱信息被 CCD 传感器 314 捕获以用于对光学杯或皿 188 中的尿液样本进行光学分析。

[0155] 第一反射镜 306、第二反射镜 308 和光栅 310 优选地为球形并且具有 3 英寸的直径。光栅 310 优选地为具有 1200 线每毫米 (1pm) 且在 300nm 的波长区域照耀 10.4° 的平面衍射光栅。这种合适的光栅通过 Newport 公司制造的型号为 53-030R 的产品获得。

[0156] 图 17 中示出了这种类型的光栅 310 的光栅响应，其中线 L1 代表 S- 平面，线 L2 代表 P- 平面并且线 L3 代表 S- 平面和 P- 平面的平均。通过图 21 的曲线图可以理解，最佳的吸收效率发生在 300 ~ 400nm 波长区域，该区域为本发明的分光仪 300 所需的光栅所关心的区域。

[0157] 再次参照图 16，第一柱面透镜 304 和第二柱面透镜 312 由熔融石英制成并且是被称为现货部件或 COTS 的部件。邻近分光仪狭缝 302 设置的第一柱面透镜 304 位于距狭缝 302 约 10.7mm 处并且是型号为 CLCX-15.00-10.2-UV 的 CVI，邻近 CCD 传感器 314 设置的第二柱面透镜 312 是型号为 RCX-40025.4-15.3-UV 的 CVI。

[0158] 仍然参照图 16，邻近分光仪狭缝 302 的第一准直反射镜 306 具有约 400m 的标称半径，第二准直反射镜 308 具有约 350m 的标称半径。第一准直反射镜 306 与第二准直反射镜 308 的焦距比可被调整以使照明光束的 300 ~ 420nm 的光谱适合 CCD 传感器 314 的芯片。

[0159] CCD 传感器 314 可以是 Hamamatsu 的型号为 S7031-1008 的芯片，该芯片宽约 25mm、长约 6mm。CCD 传感器 314 优选地为使用热电冷却器 (TEC) 的单级冷却单元。对于 300 ~ 400nm 的带宽范围，同时也是本发明所关心的波长范围，优选的 CCD 传感器 314 的芯片的量子效率约为 50%。

[0160] 仍然参照图 16，分光仪狭缝 302 的尺寸标称为 2.8mm 宽、5mm 长。通过 10nm FWHM 的源带宽和源输出波长的三角函数，图 16 的系统在 CCD 传感器 314 平面处的光谱宽度为 12.5nm FWHM。图 16 所示的分光仪 300 的接收角约为 0.4NA (纳埃)。

[0161] 在本发明的装置 300 中，第一柱面透镜 304 倾向于捕捉从分光仪狭缝 302 射出的荧光束的附加辐射并随后引导该辐射穿过图 16 的光学系统。接近 CCD 传感器 314 平面的第二柱面透镜 312 倾向于将该辐射聚焦到 CCD 平面上约 6mm 长的像素上。发明人认为，相比于不包括类似于本发明透镜 304 和 312 的传统分光仪，第一柱面透镜 304 和第二柱面透镜 312 的结合提高了图 20 所示的分光仪 300 的通过量。

[0162] 图 16 所示的分光仪 300 通常可类似于交叉 Czerny-Turner 的布局，特别外加第一柱面透镜 304 和第二柱面透镜 312，以产生低分辨率 (小于 10nm) 但高灵敏度的分光仪，用于 300nm ~ 420nm 范围的波长。CCD 传感器 314 的平面表示长度为 25mm 的探测器。

[0163] 样品处理器 14 具有 HEPA 空气过滤系统，以在过滤由样品处理器 14 排出的空气的过程中用于通风目的。

[0164] 还设想 LED 的强度被监控以使发射的荧光与激发荧光的强度相关联。具体地，由光学分析仪 16 获取的信息可用于生成类似于第 2007/0037135A1 号美国申请公布文本的图 5 至 9 的曲线图，该申请是共有的且其全部内容通过引用并入本文，该曲线图的更多细节将在下文描述。该曲线图代表样品杯或皿 22 中细菌的浓度、荧光强度、发射波长和激发波长。

[0165] 用于对在鉴定和定量样品中污染物的光学分析仪 16 中使用的光学杯或皿 122 中的光进行激发和光学收集的照明装置在图 18 至 21 示出并且将在下文详细描述。

[0166] 第 7,277,175B2 号美国专利文献中示出了一种公知的测量系统，该专利文献公开了用于对液体样品的性质进行波长选择性测量的系统和方法。更具体地，该系统包括光源、光学输送系统、至少两个光学系统、样品保持组件、滤光片组件、传输系统和探测器。该滤光片组件可以是包含在滤光片轮内的一组滤光片。该系统可提供少量液体样品的性质测量，该测量允许将选择性波长滤光片插入位于测量位置附近的光具组中以增加信噪比。然而该系统不提供用于对尿液样本中的细菌进行光学分析的、具有增强信噪比的紧凑光学读取器。

[0167] 本发明提供了一种改进的光学系统，其包括具有紧凑的载具组装置的光学读取器，所述载具组装置产生校准光并将其引导至样本用于光学分析，并且提供增强的信噪比用于改进的样本分析。首先参照图 18，本发明的光学读取器 214 包括照明装置 216、用于产生照明光束的光源 218、第一光学系统 220、第二光学系统 221、锚床 222、以及位于第二光学系统 221 与锚床 222 之间的滤光片轮 223。光源 218 可以是氙灯、LED、氘灯及其它。虽然图 18 中示出了滤光片轮 223，但也可采用线性变化的滤光片。第一光学系统 220 包括载具 224，载具 224 具有支撑转向镜和滤光片（未示出）的壳体 226。第二光学系统 221 包括载具 228，载具 228 具有支撑转向镜和滤光片（未示出）的壳体 230。如图 18 所示，第一光学系统 220 的载具 224 延伸到第二光学系统 221 的壳体 230 中，以将第一光学系统 220 连接至第二光学系统 221。第二光学系统 221 的载具 228 延伸到滤光片轮 223、第二光学系统 221 的壳体 230 和锚床 222 中，以将第二光学系统 221 连接至锚床 222。锚床 222 包括：转向镜（未示出），其位于槽 222a 的右侧，槽 222a 如图 21 所示用于接纳包含流体样品的光学杯或皿；以及光学收集装置 232，位于槽 222a 上方，包含多个透镜（更多内容在下面讨论）。

[0168] 如本领域技术人员通常所知，滤光片用于使只在光谱的特定区域中的光透过并且用于改变或修改光束的总体或相对能量分布。转向镜位于不同位置点以改变光传播的方向。透镜用于对光进行聚焦或非聚焦以允许不同光学效果。狭缝通常是具有特定形状的开口。光束穿过狭缝传播至光栅并进入探测装置，例如 CCD 照相机。

[0169] 图 18 所示的照明装置 216 还包括滤光片轮 223。如上述第 7,277,175B2 号美国专利文献第 4 栏第 10 至 23 行所公开的，滤光片轮包括一组滤光片，预先选择的滤光片可被置于校准的电磁辐射的光路中。预先选择的滤光片基本选择预定波长范围内的透射。通常基于期望的待测样品以及由电磁辐射和样品的相互作用引起的吸收（或发射）带的光谱宽度对滤光片进行预先选择。对于生物样品，电磁辐射吸收集中  $200\text{nm} \sim 800\text{nm}$  的波长（ $\lambda$ ）上，主要集中于  $230\text{nm}$ 、 $260\text{nm}$  和  $280\text{nm}$ 。

[0170] 用于光学收集装置 232 的透镜可以是商用现货（COTS）部件。

[0171] 图 19 示出了以标号 234 表示的通常照明光束，示出了由现有透镜装置产生的、从光源到样本的光束路径的理论仿真。在图 23 中，灯或光源（未示出）位于第一透镜系统 H、I、J 和 K 的左侧，第二透镜系统距离第一透镜系统约为 8 英寸，并在位于图 19 最右侧的系统的照明鞋状孔（illumination shoe aperture）（未示出）处输出。在本发明中，图 18 的照明装置 216 减少图 19 的照明光束 234 的长度，照明装置 216 合并滤光片轮 223。滤光片轮 223 可装载多个窄带滤光片，即在紫外光范围内。在这种情况下，图 18 所示的光源 218 的辐射可被限制为  $260\text{nm} \sim 300\text{nm}$  的波长。可选地，滤光片轮 223 可装载提供全部光谱及相关波长的滤光片。此外，如上所述，还可用线性变化的滤光片替代滤光片轮 223。图 18 的

照明装置 216 的第一光学系统 220 和第二光学系统 221 中的转向镜（未示出）为主要反射紫外光谱带的定制滤光片。

[0172] 图 18 示出了定制滤光片的图，定制滤光片为 Newport 公司提供的 Newport 薄膜，其用作图 18 的照明装置 216 的第一光学系统 220 和第二光学系统 221 中的转向镜。如图所示，这些定制滤光片在紫外光范围内、即  $200\text{nm} \sim 380\text{nm}$  的波长内产生相对高的反射率、即约为 100，并且在可见光 (VIS) 和红外 (IR) 范围内、即约  $400\text{nm} \sim 608\text{nm}$  的波长内产生低反射率，即 68 至低于 10。因此滤光片可以是滤去可见光、近红外和 / 或远红外的滤光片。

[0173] 第 US2008/079533 号 PCT 申请中的也在上文详细讨论并用在图 1A、1B 和 2 的盒 12 中的光学杯或皿 22 具有细长圆筒主体和下部渐缩末端。在该设计中，光学分析仪中的紫外 (UV) 光源射向皿中部下并进入下部渐缩末端以用于对生物样本进行光学分析。图 12A-12C、13、14A-14C 所示的光学杯或皿 122 和图 15 所示的杯或皿 188 被设计为使在杯或皿 122、188 中透射光线的荧光感测最优。

[0174] 图 21 是图 18 的照明装置 216 的锚床或注射靴 222 和光学收集装置 232 的示意性侧视图，如上所述，光学杯或皿 122 被定位在锚床 222 的槽 222a 中。

[0175] 再次参照图 9A、9B、10 和 21，其示出了可用于本发明的光学读取器中的光学杯或皿 122 的一个实例。光学杯或皿 122 包括矩形容器 123，矩形容器 123 具有下部渐缩区域 124 和内反射表面。容器 123 还包括两个平行的间隔的侧壁 160 和 162、两个间隔的端壁 164 和 166、以及水平底板 168，第一端壁 164 具有邻接水平底板 168 的渐缩区域 124。光学杯或皿 122 的水平底板 168 的宽度约为 7mm，侧壁 160、162 和第二端壁 166 的深度约为 18mm，第一端壁 164 的深度约为 11mm，水平底板 168 的长度约为 16mm，渐缩区域 124 的长度约为 7mm。渐缩区域 124 相对于第一端壁 164 的夹角约为  $45^\circ$ 。

[0176] 仍然参照图 21，光学杯或皿 122 的内表面是反射性的并且优选地由具有高品质表面光洁度或小于 50 埃微观粗糙度的铝制成。光学杯或皿 122 可由低滤出和荧光信号材料、例如塑料或玻璃制成。光学杯或皿 122 可以是喷射成型并随后通过蒸发的铝实施金属化步骤的塑料。这种方法将允许通过成批涂覆工艺进行低成本机械制造。制造用于本发明的光学杯或皿 122 的进一步方法是如图 9A 所示沿着容器 123 的内表面长度使用铝箔衬料带 174，衬料带 174 如上所讨论的形成第一端壁 164、下部渐缩区域 124、底板 168 和第二端壁 166 的形状。容纳在光学杯或皿 122 中的液体样本的容量约为  $955\mu\text{l}$ 。

[0177] 再次参照图 21，线 L1 代表进入的照明光束。该照明光束由图 22 所示的照明装置 216 产生并且穿过几乎使该照明光束校准的狭缝（未示出）。狭缝具有约  $4 \times 4$  平方毫米的横截面并位于锚床 222 中。照明光束通过位于如上所述的锚床 222 中的转向镜 235 被反射到光学杯或皿 122 中。光束 L2 遇到的第一表面是光学杯或皿 122 的下部渐缩区域 124 的  $45^\circ$  内表面。反射光束 L3 在由线 L4 表示的液体容量中穿过光学杯或皿 122。光束在撞击第二端壁 166 的反射内表面后返回至  $45^\circ$  下部渐缩区域 124 的反射内表面，随后荧光向上被发射，射出光学杯或皿 122 并且射向锚床 222。光束的扩散由本发明的光学读取器 214（图 18）的光学系统控制，并且在其返回锚床 222 时可通常具有约  $5 \times 5\text{mm}$  的横截面。

[0178] 可以理解，考虑到杯或皿 122，光学杯或皿 122 中的光束被引导以使得其在样本的液体容量中穿行时不照到光学杯或皿 122 的底部或底板 168。位于槽 222a 上的光学收集装置 232 包括标为 236、238、240 和 242 的多个透镜，并且如图 21 中表示发射的荧光射线的

线 L5、L6 和 L7 所示观察光学杯或皿 122 的底板 168 和光学杯或皿 122 中的液体。光学荧光收集装置 232 读取样本的液体容量的约 47%。通过除去光学杯或皿 122 底板 168 的照明并限制光学收集装置 232 以仅观察光学杯或皿 122( 图 9A 和 9B) 的底板 168 而不观察侧壁 160、162 和端壁 164、166, 可使光学收集装置 232 所看到的光学杯或皿 122 的背景荧光最小或者几乎被消除。光线追踪建模显示, 理论上可获得 1000 倍较小噪声的因子。这对实现较大的信噪比是极其有利的。通过消除来自光学杯或皿 122 的荧光噪声, 信号变得更加显著, 并且能够实现更高的保真度和灵敏度。照明光束的透射和发射的荧光的测量可在每个样品上同时进行, 或者可在荧光测量过程中停止对样品的照明。

[0179] 下列方程式详细说明了 SNR( 信噪比 ) 计算 :

$$\text{SNR} = \frac{S}{B_f}$$

[0180]

$$= \sqrt{S + B_f} + B_r$$

[0181] S 表示信号,  $B_f$  表示背景荧光, 以及  $B_r$  表示考虑样本中液态水而发生的拉曼背景。对于现有技术的光学读取器, 信噪比 (SNR) 约为 8.1, 并具有来自荧光的超过  $1.5e6$  的噪声光子和来自信号的  $1e4$  光子。在本发明的设计中, 期望将噪声减至  $1.5e4$  噪声光子, 并且期望将信号提高至约  $1.2e4$  光子。根据这些结果, 预计本发明产生的信噪比将约为 73。

[0182] 如上所述, 光学分析仪 16 提供被用于鉴定尿液样品中细菌类型的结果。这可通过将光学分析仪 16 连接至计算机模块 (未示出) 并且将光学分析仪获取的例如荧光发射信息输入计算机模块而实现。计算机模块可对尿液样品的荧光激发 - 发射矩阵进行多元分析, 从而以上述美国专利文献 US 2007/0037135A1 中所公开的类似方法鉴定和定量尿液样品。在此, 该系统包括 : 具有激发光源的荧光激发模块、用于定位样品以接收光源的样品接口模块、荧光发射模块和探测设备。上述计算机模块连接至荧光模块。多元分析可包括用于鉴定和定量尿液样品的扩展的偏最小二乘分析。

[0183] 仍然还设想, 使用“同源管”将不同 LED 封装输出混合成统一的紫外光源。本发明所使用的典型的“同源管”将与本领域技术人员公知的“同源管”类似。

[0184] 现在参考图 22A 和 22B, 其示出了盖体, 通常由 400 表示, 用于与盒匣 26 和转盘 15 一起使用。盖体可靠地放置在盒匣 26 上面, 用于转移装满的盒匣从一个位置到另一个位置。盖体 400 防止飞溅 / 泄漏来自样本皿 12, 122 和污染样本的内容。盖体 400 可以由已知的任何材料构成, 例如有机玻璃, 其他高分子材料, 玻璃或金属之类。把手 402 可以添附到盖体 400, 其可以通过已知的任何附件, 例如螺纹等来实现。把手 402 可以移除或暂时地添附到盖体 400。盖体 400 与盒匣 26 和 / 或转盘 15 协同用于锁定盖体的位置。该锁定系统可以是任何已知的系统。根据一种设计, 锁定键 406 通过盖体 400 并通过转盘 15 的中央部分 408 延伸, 与位于中央部分 408 的键槽匹配。转盘 15 的中央部分 408 通过盒匣 26 的中央部分延伸, 用于锁定盖体 400 和转盘 15 的盘基 15' 之间的盒匣。由人拔出的力可以用于锁定键 406 以便从键槽 410 拔出或撤回锁定键 406 并移除盖体 400。

[0185] 现在参考图 23A-23D, 其说明了对准槽口 416 与传感系统 (未示出) 协同, 光学对准在盒匣 426 中的有关质量控制盒 412 的样本, 如图 23B 所示。对准槽口 416 从基板 420 的外周边 418 外内扩展成为转盘基础部件, 通常以 415 来表示。对准槽口 416 和质量控制盒 412 提供固定位置, 该位置用于初始测试, 在依次测试中, 该功能作为初始位置或者包含

在盒匣 426 内的盒 12,112 的初始点。盒 12,112 内的样本测试可以用于任一连续样本,如同盒匣 426/ 转盘部件 415 旋转以测试预定数量的位于盒匣 426 内的盒 12,112。转盘部件 415 包括多个用于接纳盒 12,112 的槽 428。对准槽口 416 位于质量控制槽 428A, 配置用于仅接纳质量控制盒 412。同样,质量控制盒 412 与样本接纳盒 12,112 配置不同,因此其仅适用于质量控制槽 428A。

[0186] 基板 420 还包括径向对准标识 430。这些标识 430 可以是线条,例如印制于基板 420 的彩色或白色线条,或者是印制于或位于槽 428 里面的基板 420 上,用于提供可视化参考以确保槽 428 内的盒 12,112 适当的径向定位。盒匣 426 内的盒 12,112 位置不适当,将覆盖该标识 430,因此适当位置的盒 12,112 将反映该标识 430。

[0187] 质量控制盒 412 还可以用于作为参考样本。质量控制盒 412 内容的应当测试导致显示有细菌的假阳性,因此这种显示表示测试装置存在问题。

[0188] 测试系统还包括盒 12,112 的圆周对准性能以优化在皿 22,122 中的样本的反射信号。典型的盒匣 426 包括四十二个盒 12,112, 其基于 360° 圆的盒匣,为每个盒提供大概为 9° 的偏移。为了优化皿的反射,一种可知的优点是通过向后和向前旋转转盘部件 415 大约 9° 弧,直到样本光产生最大的反射信号,来微调每个盒 12,112/ 皿 22,122 有关由光分析仪发射光的位置。当该反射信号最大时,皿 22,122 圆周对准用于最佳测试。

[0189] 现参考图 24A 和 24B,其表示用于容置在系统中使用的多个模块 442 的机架部件 440。该机架部件 440 包括机柜 441,其包含多个垂直和水平轨 444,446。整个机架部件 440 包括安装于轮脚 450 上的轮子 448。还提供了水平脚 452。机架部件 440 具有抗倾翻的特征,包括多个可扩展 / 可伸缩脚 454,其从邻近于机架部件 440 前部 456 的基础轨道 455 延伸。在定位机架部件 440 后,脚 454 从基轨 455 向外延伸,其与垂直轨道呈垂直的方向。脚 454 的延伸将防止提取模块 442 时存储机架 440 倾翻。脚还应当从机架部件 440 拨出任何模块 442 前延伸。根据进一步的改进,提供一种固定机构用于仅允许同一时间单个模块 442 处于打开状态。如果抗倾翻脚 454 不起作用或完全延伸,固定机构还可以用于阻止任何模块的打开。

[0190] 现参考图 25,其表示加热器,通常以 470 来表示,用于与样本处理器单元 14 一起使用。该加热器 470 用于保持处理液大约处于 37°C。该处理液流可以向所需样本添加,以便样本保持和 / 或维持于体温。保持样本在体温可以防止样本结晶,其通常发生在样本冷却时。加热器 470 包括顶部 427,底部 474 以及在它们之间延伸的主体部分 476。加热器盒元件 478,温度控制探头 480 和热敏电阻探头 482 通过管 484 和套 486 而环绕,所有这些元件都包含在主体部分 476 中。加热器主体 476 由加热器盒元件 478 控制温度,而温度控制探头 480 用于温度控制的反馈。液体在管 484 中注射使温度转移能够实现,液体温度改变对加热器主体 476 的温度。加热器 470 位于注射泵 626 盒和计量臂或液体臂 620 之间的路径上,如图 29A 所示。

[0191] 离心机 31 可以包括一个或多个平衡管 490,如图 26A 所示。这些管 490 可以包括一个加重底部 492 以便它们的重量与所装的样本管的重量大体上相等。这些平衡管 490 可以策略性地位于离心机 31 中用于分散部分填充离心机 31 的重量,并在旋转中减少振动。平衡管 490 的最佳放置可以由计算机控制,其基于处理样本的数量,定位离心机内的这些管来识别最佳位置。图 26B 示出了放大的管 490 顶部 494。该顶部 494 包括肩 495,496,以及

位于肩 495 和 496 之间的夹持区域 498。这些肩可以起到引导作用以协助机械臂抓住夹持区域 498 中的管 490，由计算机控制的离心机 31 的自动装载。肩 495 还可以作为阻止部件用于与斗内转子顶部表面的协同，其位于离心机 31 中以将管 490 容置在斗的开口内。

[0192] 如图 27A-27F 所示，风扇和 HEPA 过滤器（高效微粒空气过滤器）装置，通常以 500 表示，可以提供用于处理通过处理器单元 14 的加热空气，以使处理器单元 14 内的空气保持于 37°C 或体温。该装置 500 可以位于壳体 27 内，如图 3A 所示。HEPA 过滤器防止细菌有机物的空气传播。部分 HEPA 过滤器达到 99.995% 的效率，确保保护等级高水准防止疾病的空气传播。风扇 502 位于壳体 504 和门部件 506 内，其可以接入过滤器（未示出）。防护栏 510 用于保护风管 512。反馈控制循环用于调整风扇速度并控制内部空气温度为所需的温度。如果处理器单元 14 的内部温度过热，则风扇速度将增加。或者，如果空气温度过冷，则降低风扇速度。此外，邻近于 HEPA 过滤器的压力传感器可以测量空气出口穿过的压力。当出口空气的压力下降变得足够高，这就指示过滤器需要更换。

[0193] 现参考图 28A，其表示 6 连杆传输系统，通常以 600 表示，用于将盒匣 26 内盒 12 的样本管转移到离心机 31。转移系统 600 包括塔件 610 和自动部件 612。该转移系统可以替换图 3A 所示的可旋转的夹持器 33, 33A。转移系统包括一对臂 602，如图 28B 所示，用于同步移除盒匣 26 两边的离心管 18。臂包括一对夹持器 604，如图 28C 所示，其每个可以一次移动两个管到离心机。因此，可以一次转移四个管 18。位于臂 602 上光传感器 606 用于感测盒匣 26 内的管 18 的位置，和 / 或确定是否样本管 18 出现在转盘 15 的特定槽内。由于转盘 15 上槽的圆周位置可以不同于盒 31 上的圆周位置，6 连杆系统 600 可以调整夹持器 604 之间的轴距以调整该空间的不同。参考图 28D，其示出了圆周间隔变化，从具有的距离 ( $\beta$ ) 转盘 15 ( $\alpha$ ) 改变为具有的距离 ( $\beta'$ ) 离心机 31 ( $\alpha 1/2$ )。

[0194] 图 29A-29C 示出了液体分配臂 620，包括连接到处理流体源 622 的第一端 621，用于检索和分配处理液，例如缓冲生理盐水，并通过第二端 623 进入离心机 18，用于冲洗样本或稀释样本。分配臂 620 与排出口 625 协同并可以提供吸力去掉离心机 18 内的处理液，并通过排出口 625 将所吸附的液体排出到系统外面。在冲洗样本后，额外的处理液 621 可以注入到离心管 18 直到达到所需液体的要求。在这所示的液体分配臂 620/ 排出口 622 可以替换如图 3A 所示的流体转移臂 35, 35a 以及注射泵分配流体系统 37。如图 29B 所示，这些分配臂 620 和排出口 625 可以位于转盘的任一边。如图 29A 所示，任一分配臂 620 可以包括吸管尖 624，其用于分配处理液到每一管 18 内。优选地是处理液通过加热器 470 保持在大约 37°C 的体温，如上通过图 25 示出所述。注射泵 626 优选地用于注射液体到管中。该吸管尖端 624 还可以用于从管内移除液体并处理液体到排出口以排出到系统的外部。分配臂 620 垂直或径向移动，排出口可以根据转盘轴而转动，并可以从转盘缩回实现转盘的移除。如图 29C 所示，排出口 622 可以根据重力流出液体，如 630 所示，进入流出箱或利用泵将废弃液流出到排出沟或外部容器 630。废弃物，例如一次性盒 12 盒一次性组件 18, 20, 22, 24 保留在盒匣 26 内，当盒匣卸载用于准备处理器处理下批样本的之后操作时，由人工移除。

[0195] 本领域技术人员将理解，流体样品可以是例如生物、化学或毒性样品，例如，例如对样品中的有机体或微生物（例如，细菌）的类型和数量进行光学分析的尿液样品。

[0196] 已经参照优选实施方式对本发明进行了描述。在阅读和理解前述的详细说明的基础上进行明显的修改和更改。而本发明也旨在被解释为包括所有这样的修改和更改。

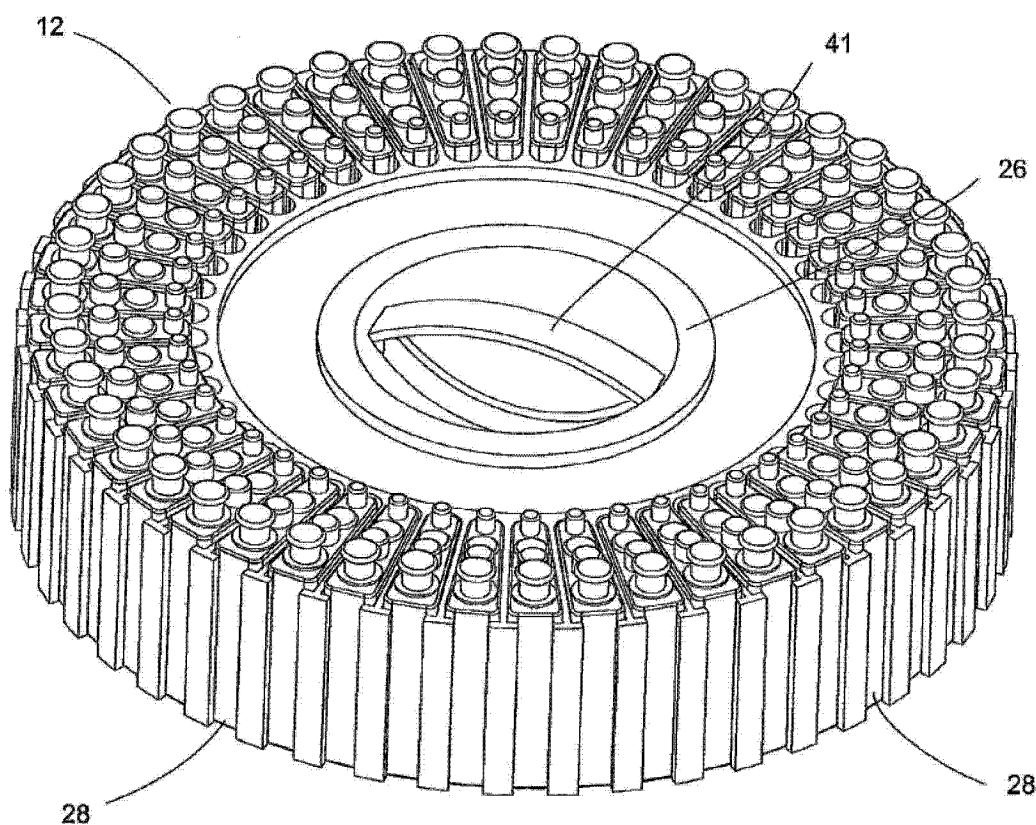


FIG. 1A

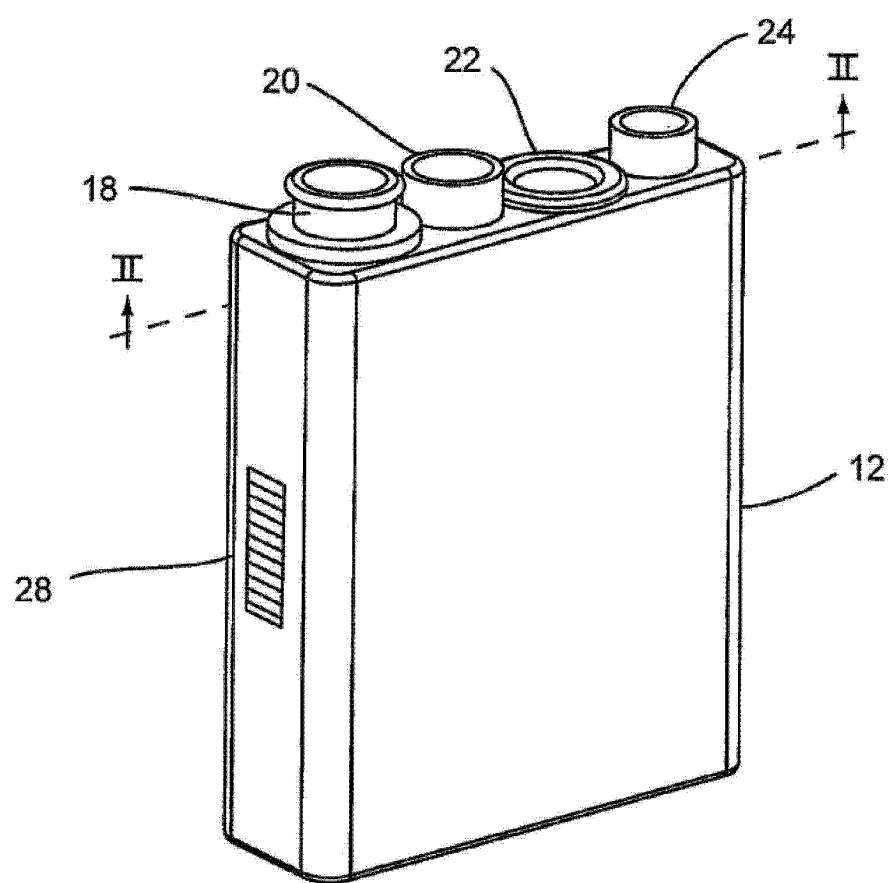


FIG. 1B

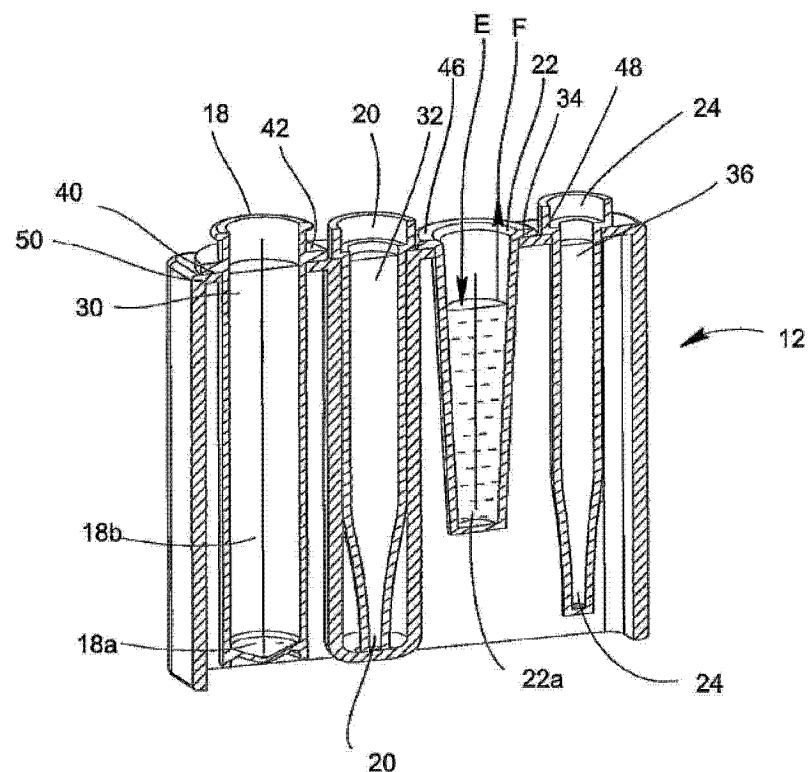


FIG. 2

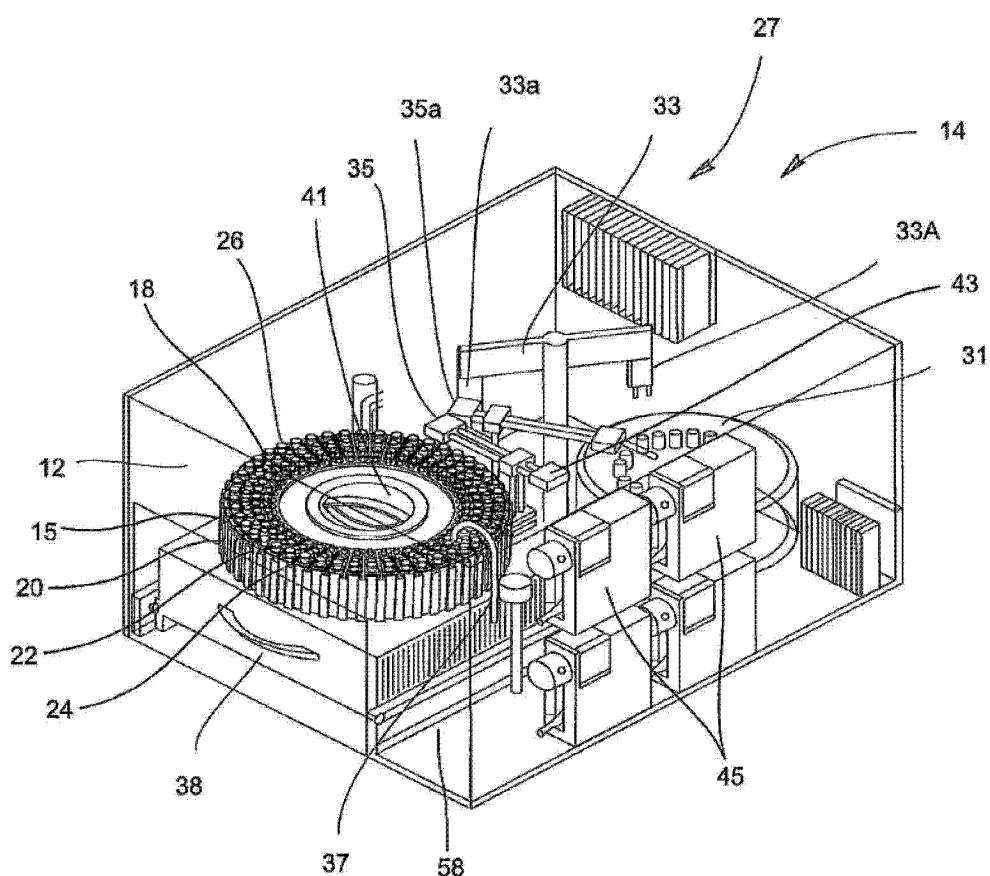


FIG. 3A

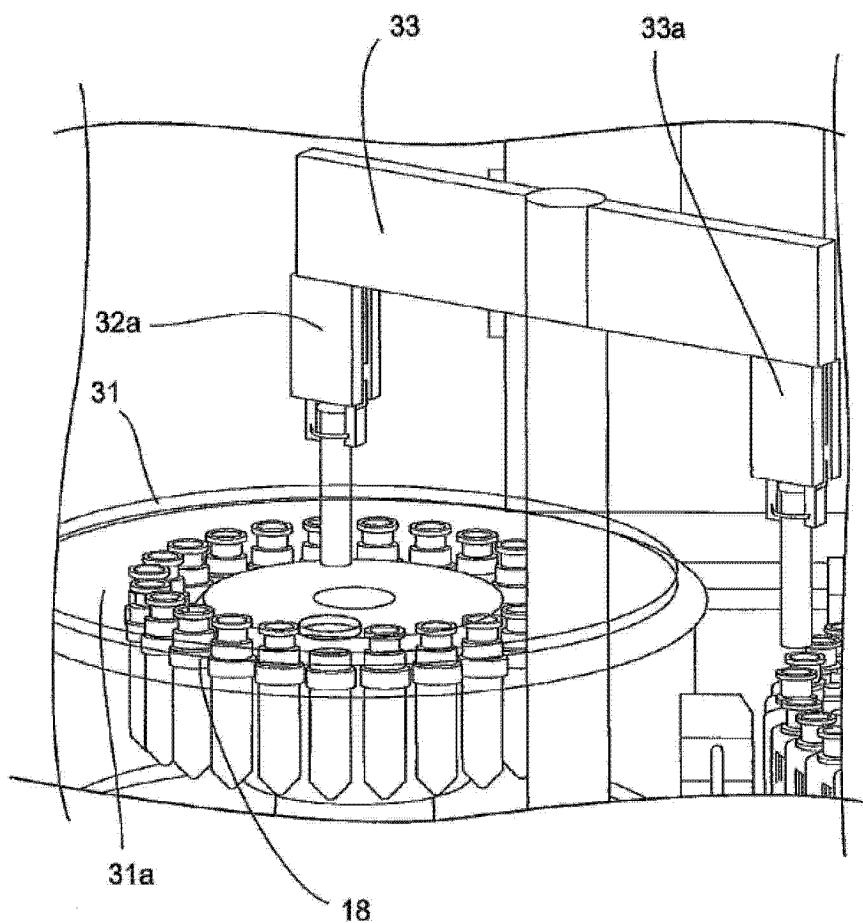


FIG. 3B

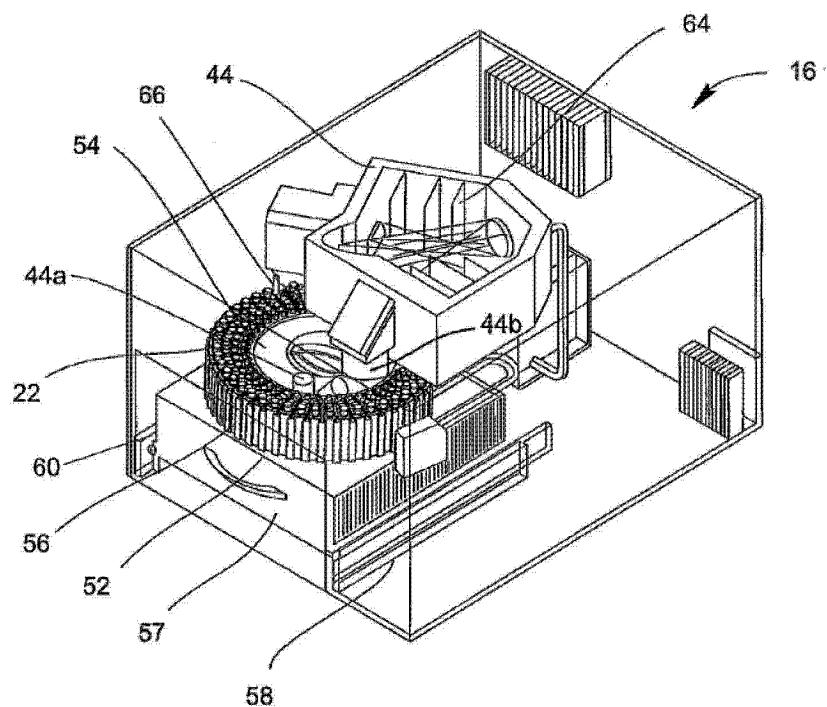


FIG. 4A

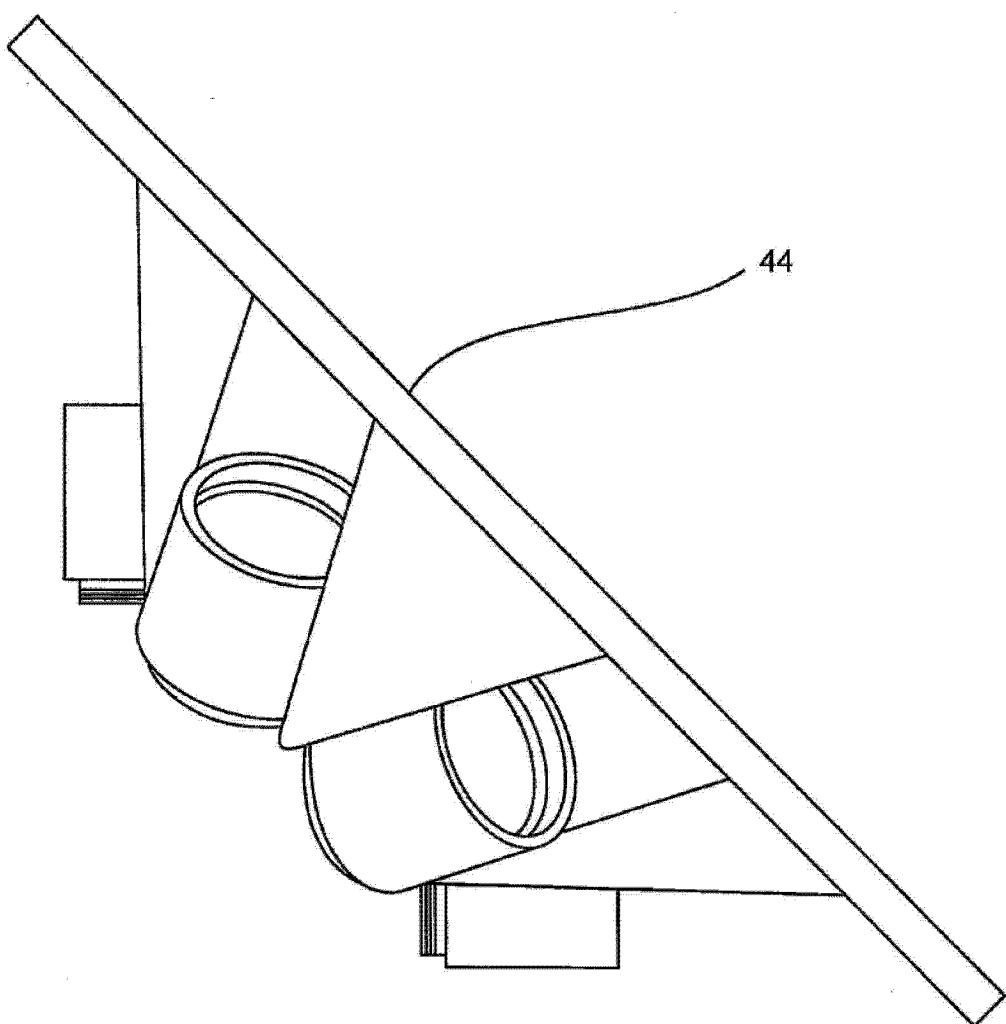


FIG. 4B

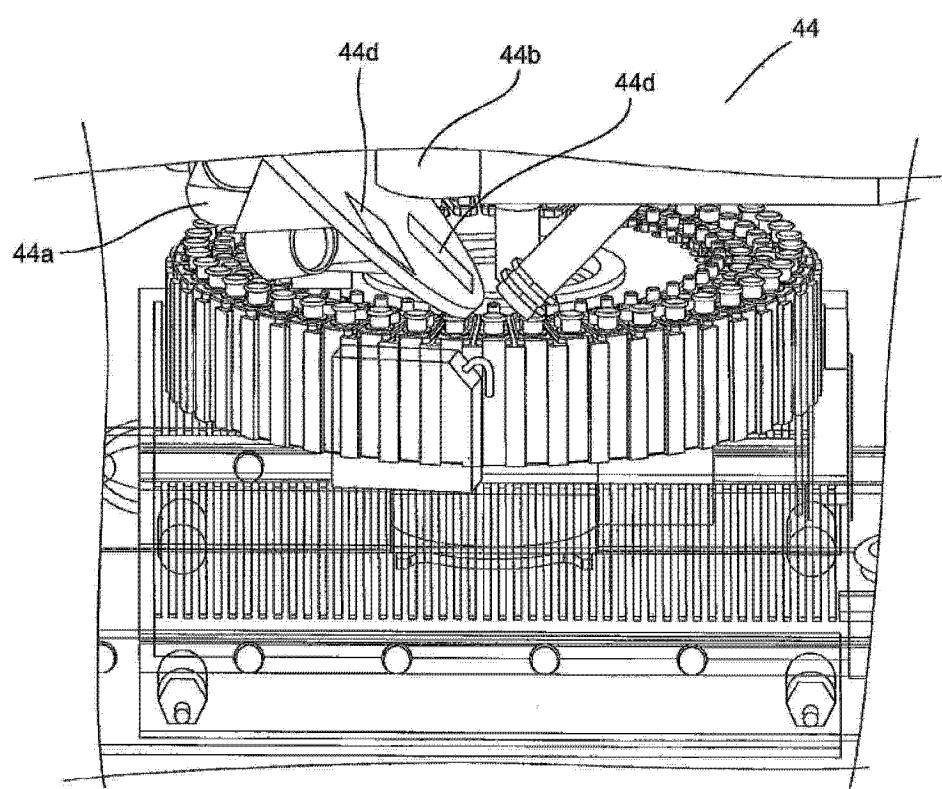


FIG. 4C

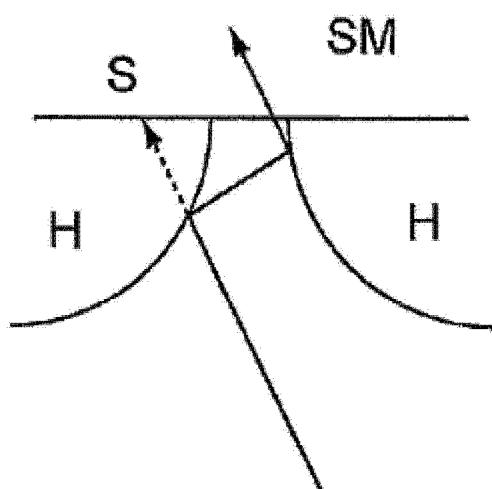


FIG. 5

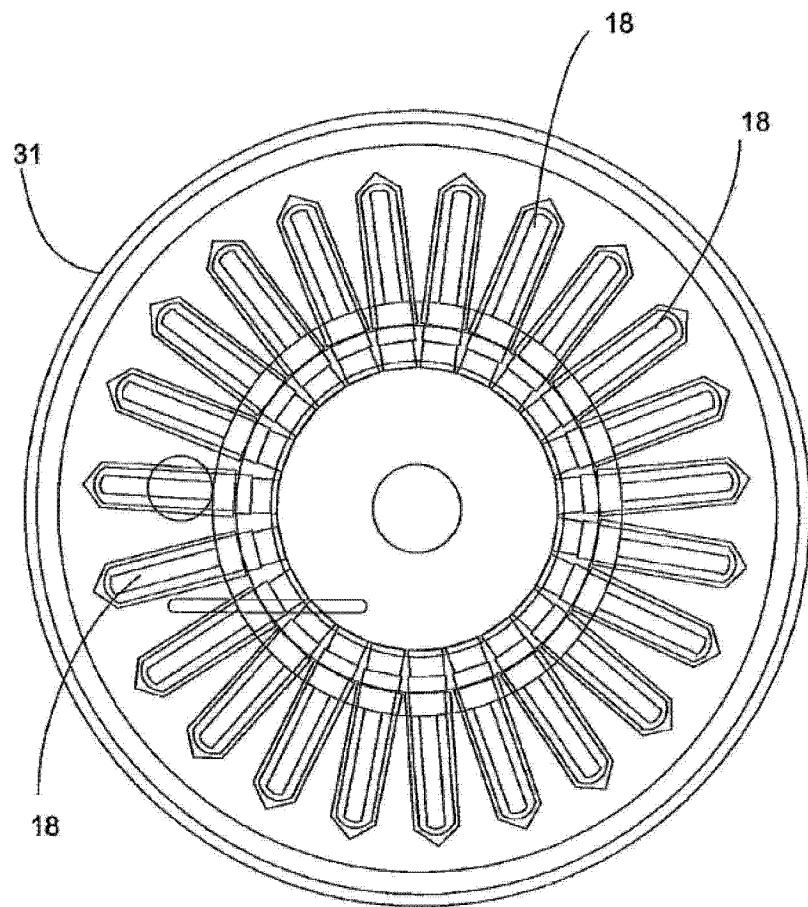


FIG. 6

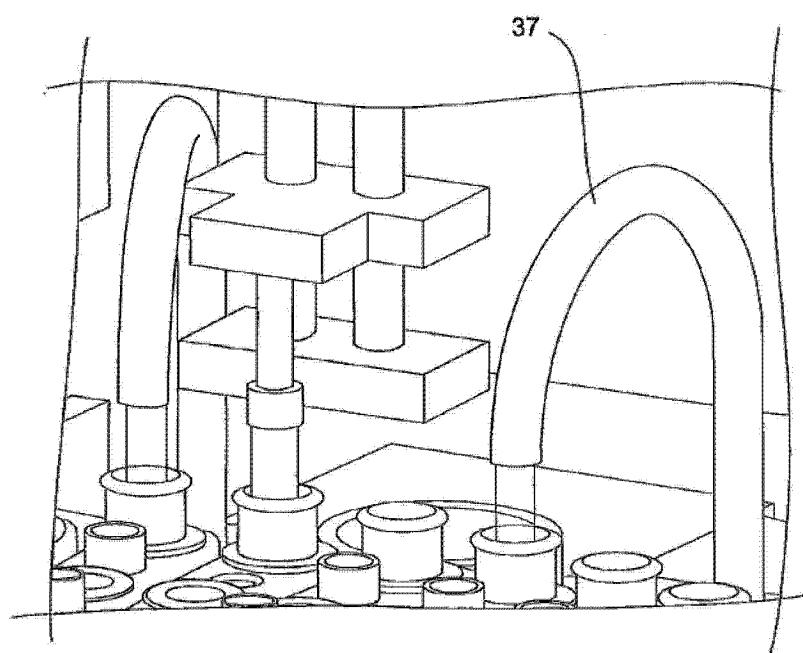


FIG. 7

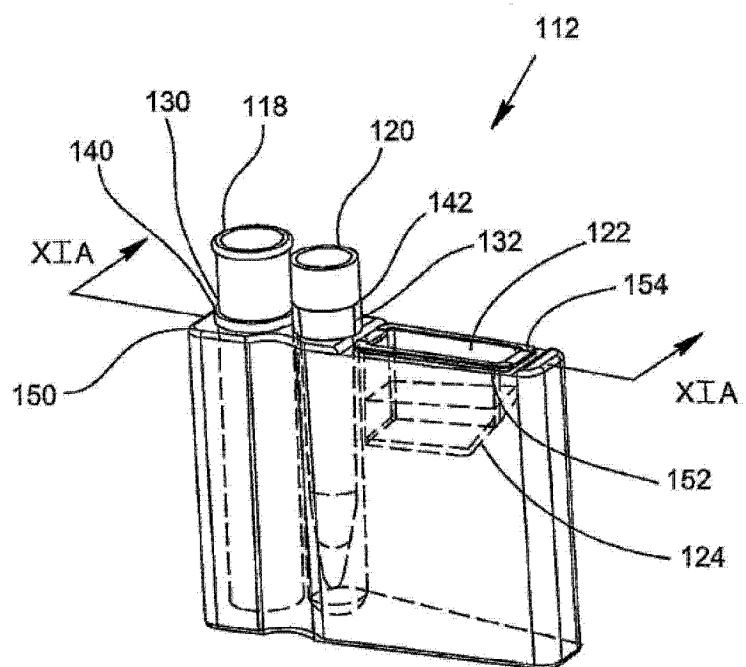


FIG. 8A

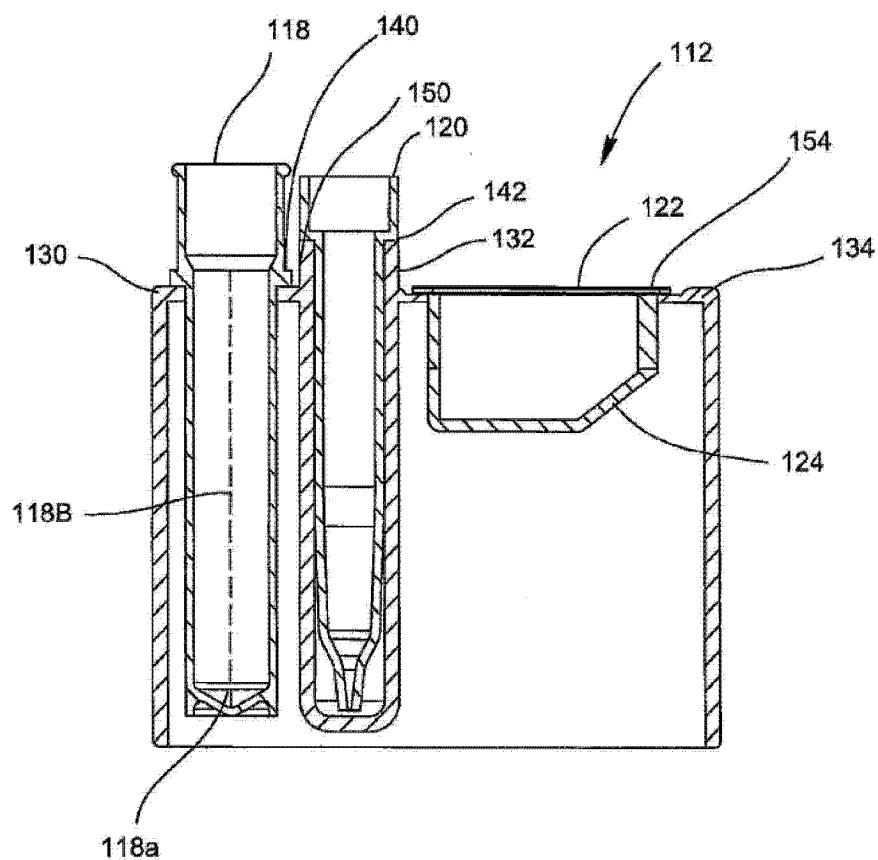


FIG. 8B

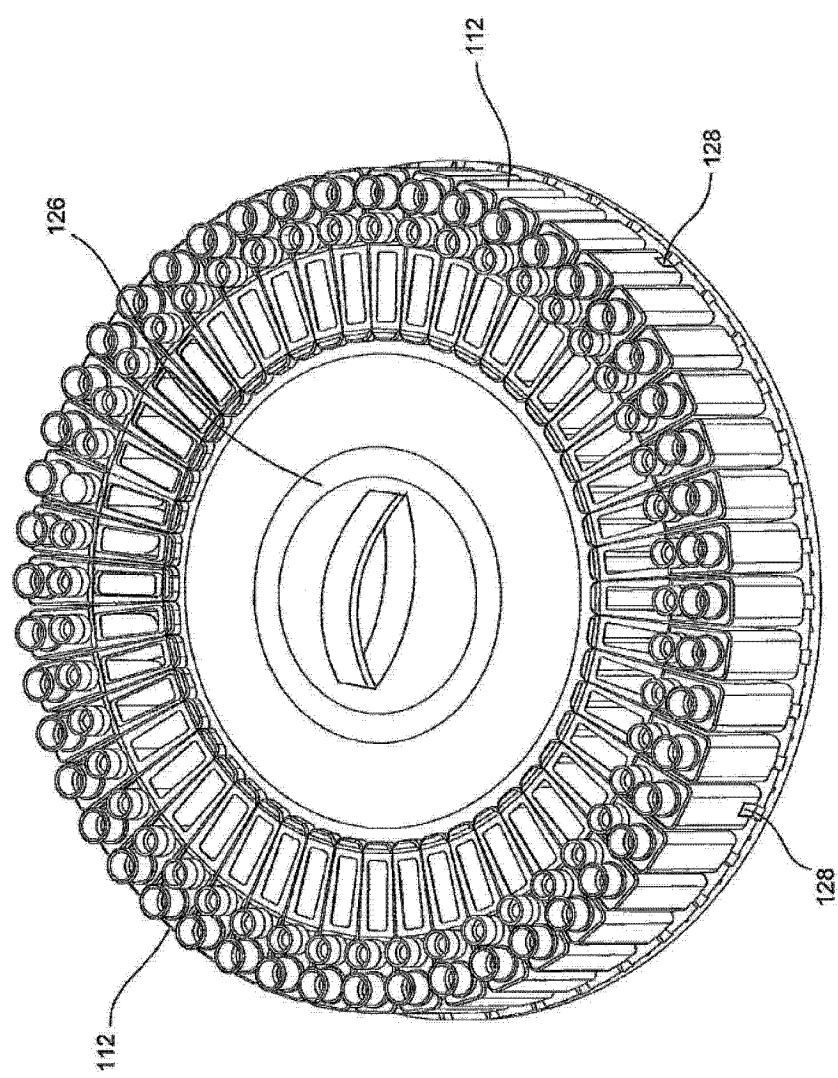


FIG. 8C

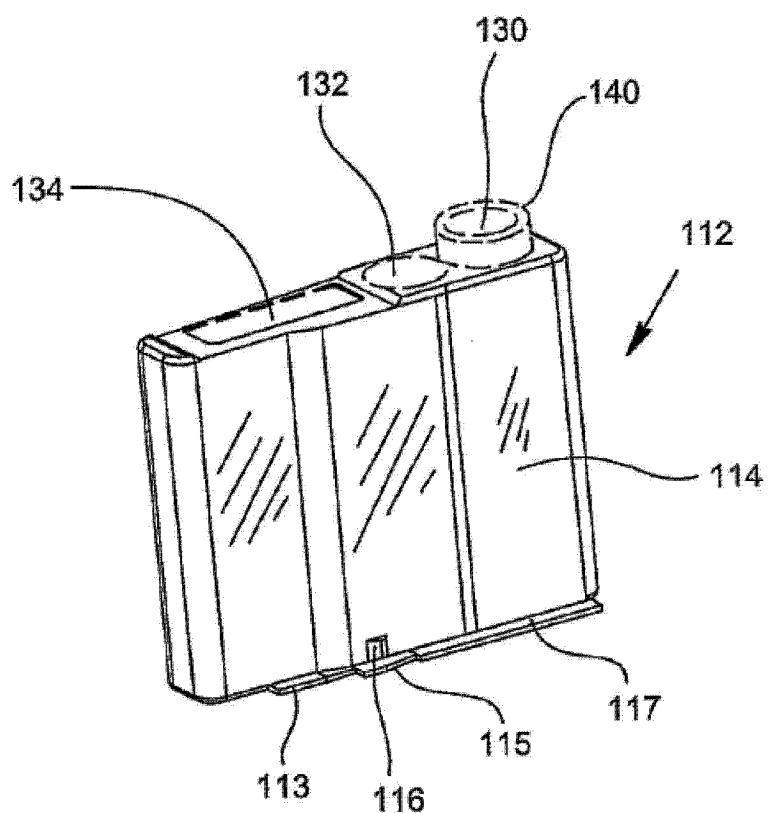


FIG. 8D

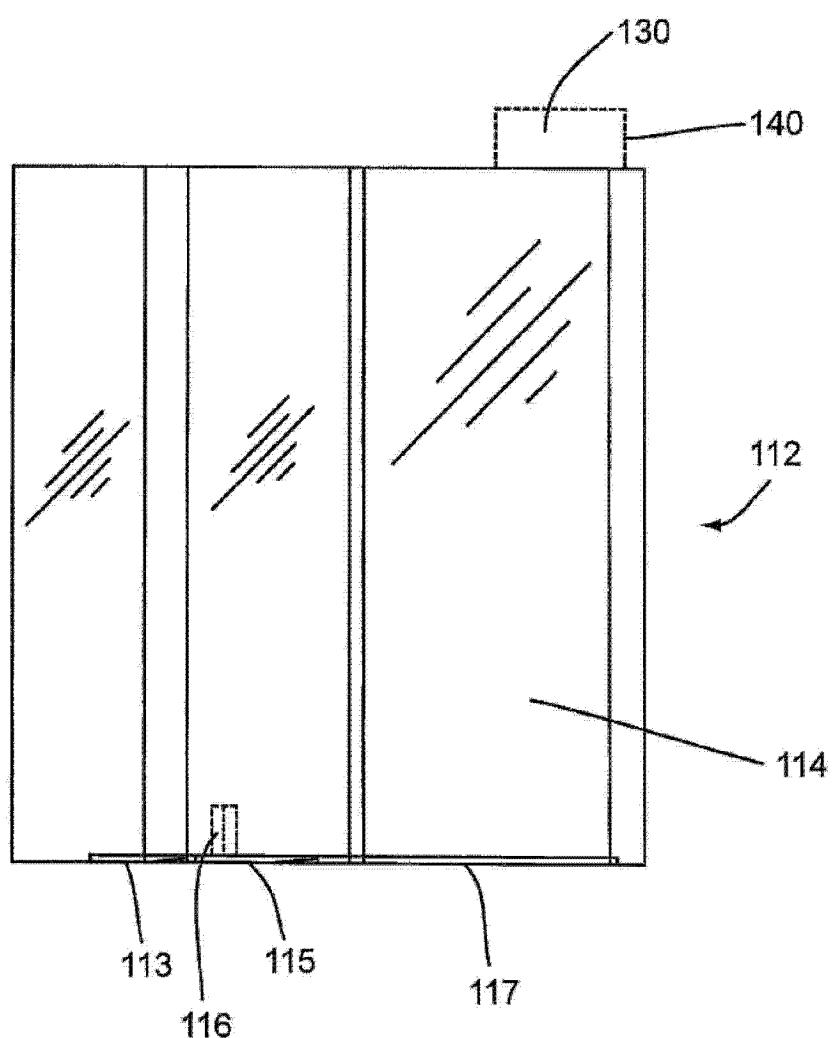


FIG. 8E

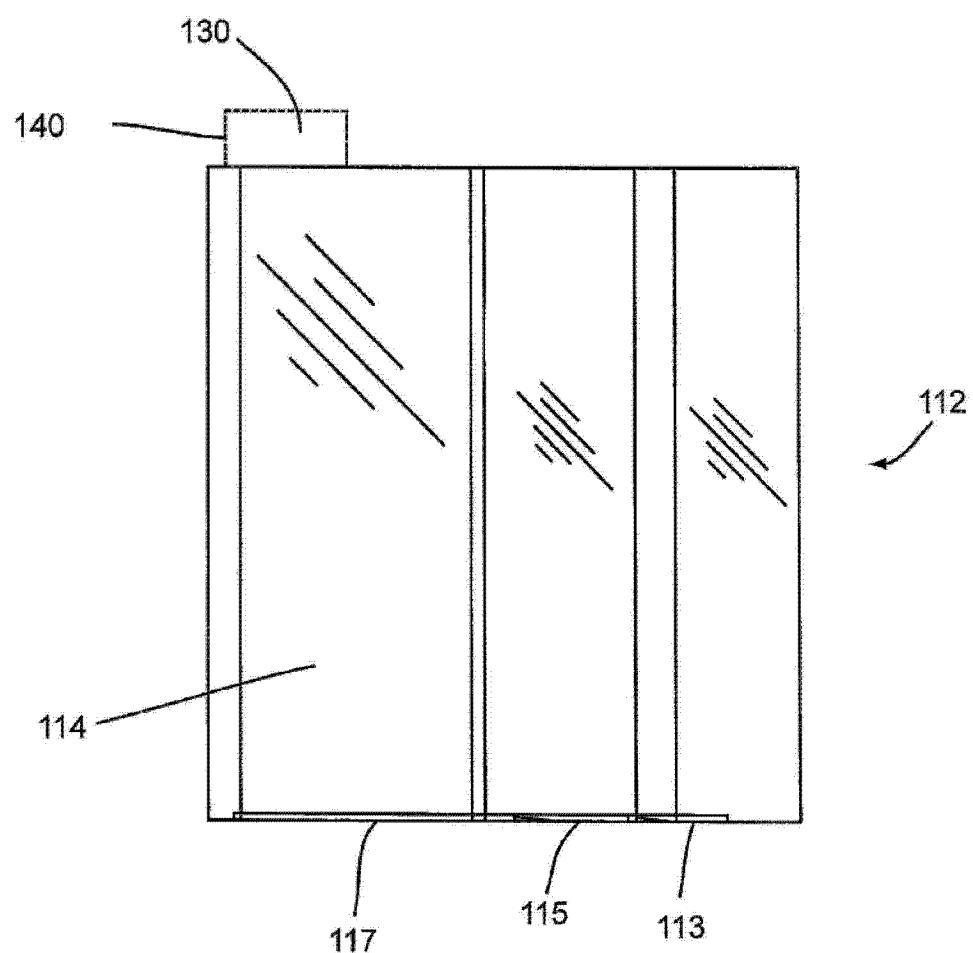


FIG. 8F

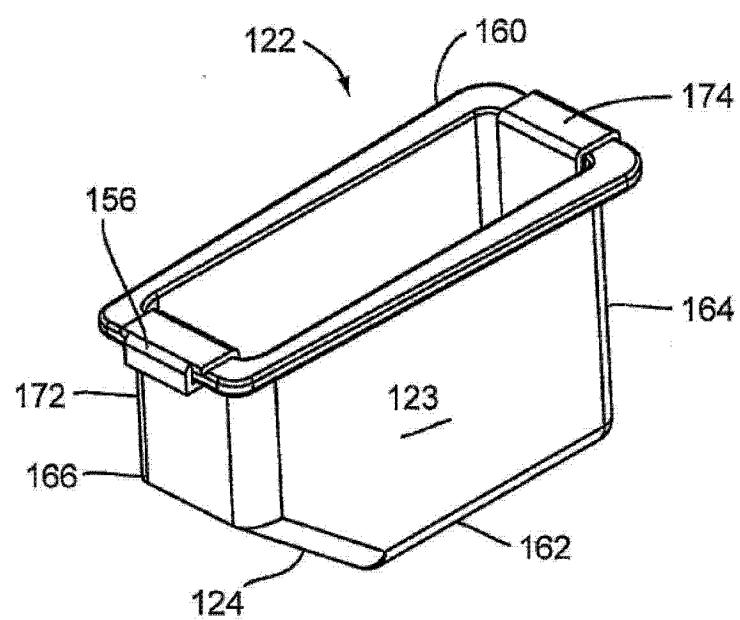


FIG. 9A

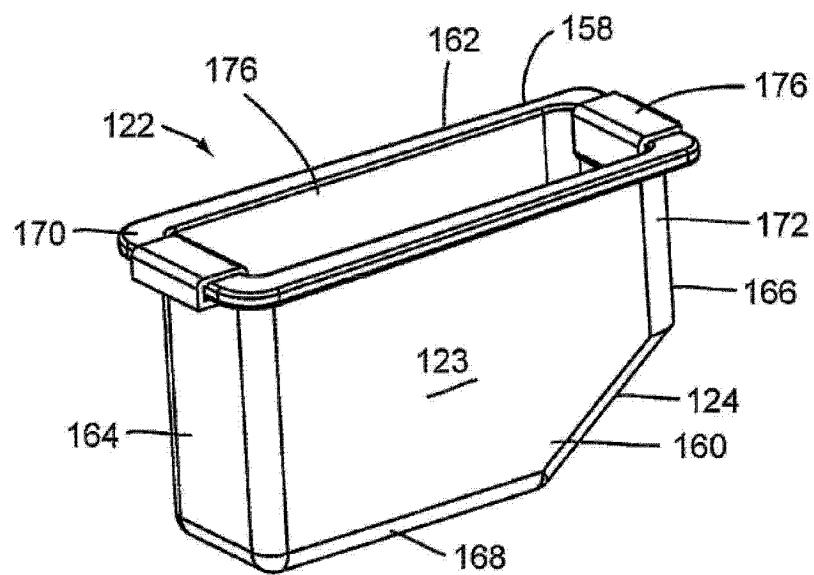


FIG. 9B

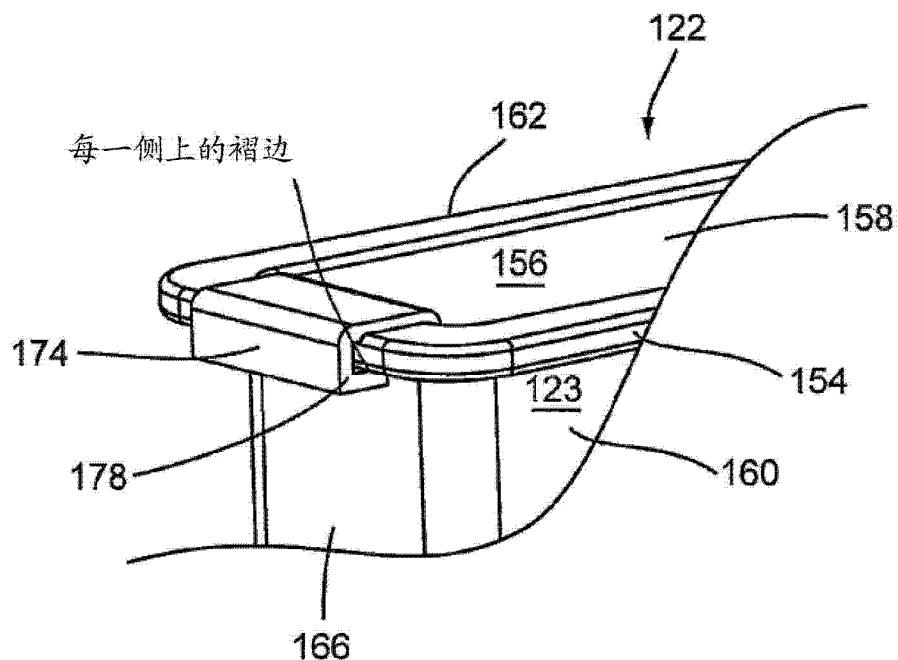


FIG. 9C

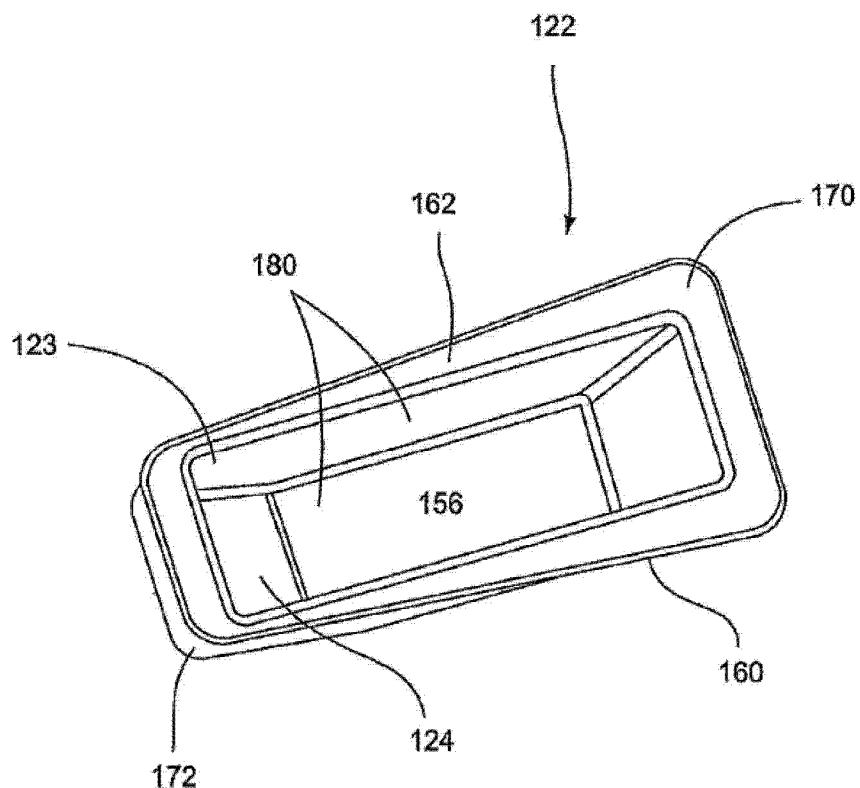


FIG. 10

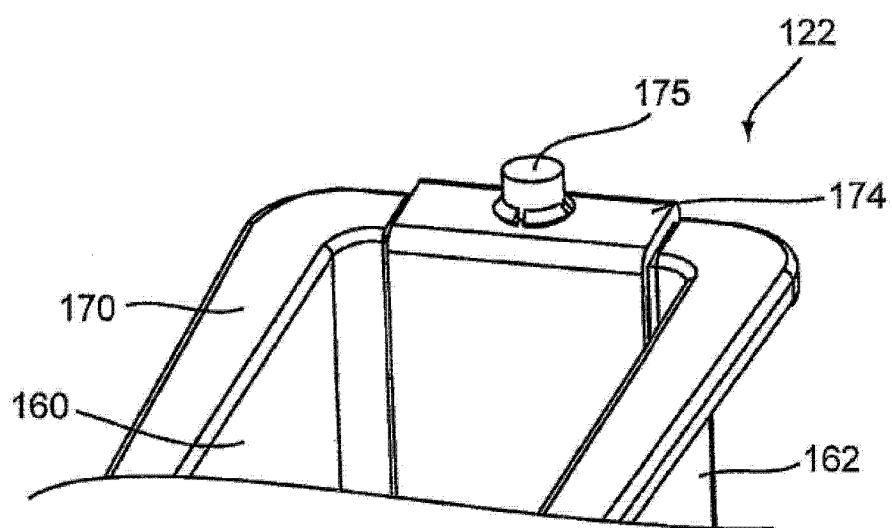


FIG. 11A

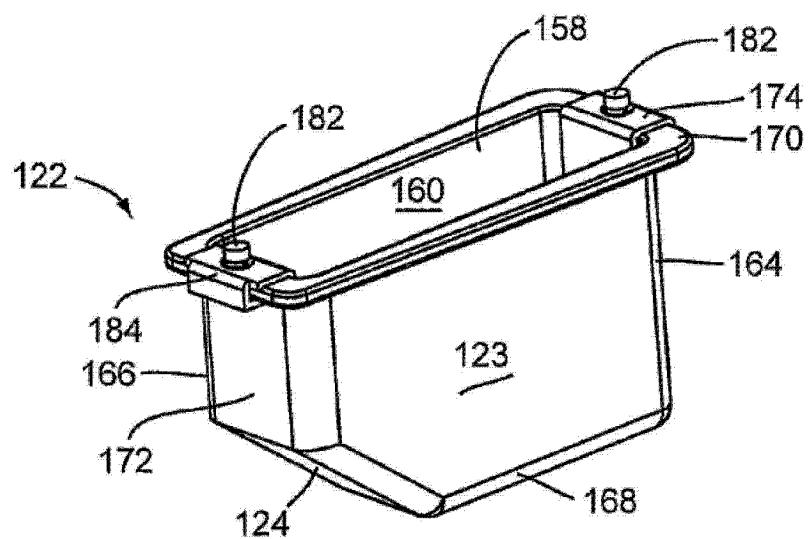


FIG. 11B

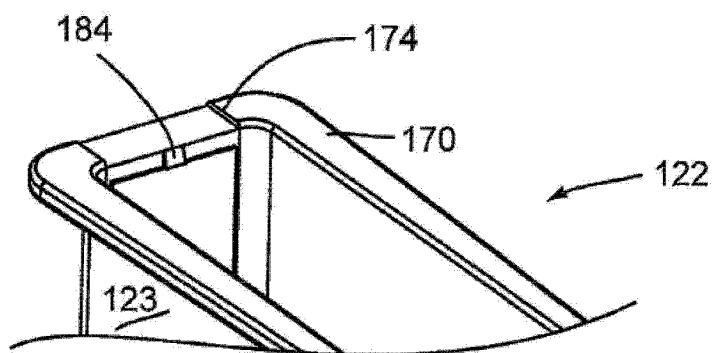


FIG. 11C

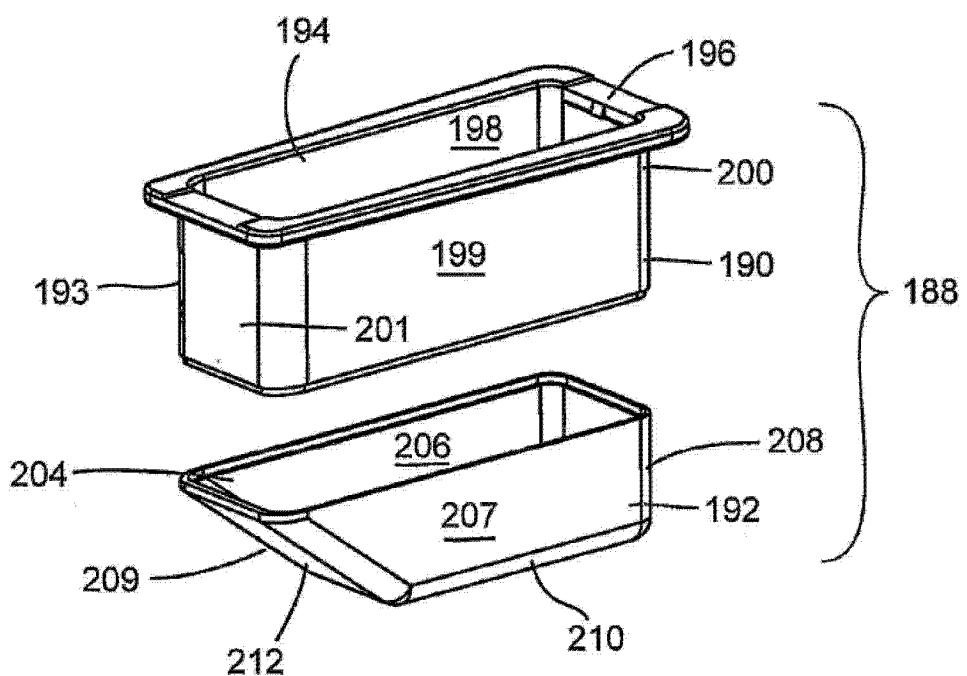


FIG. 12

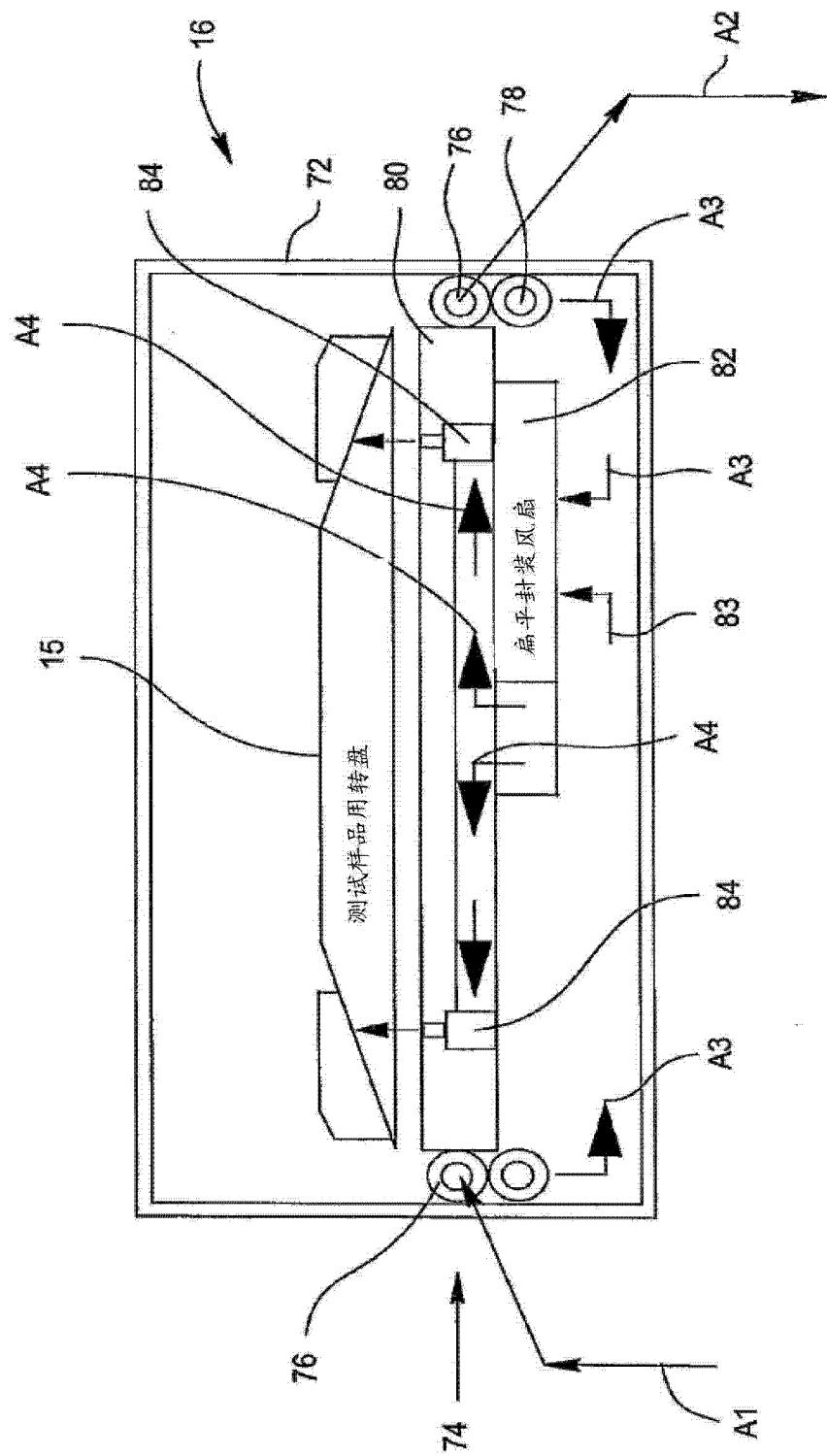


FIG. 13A

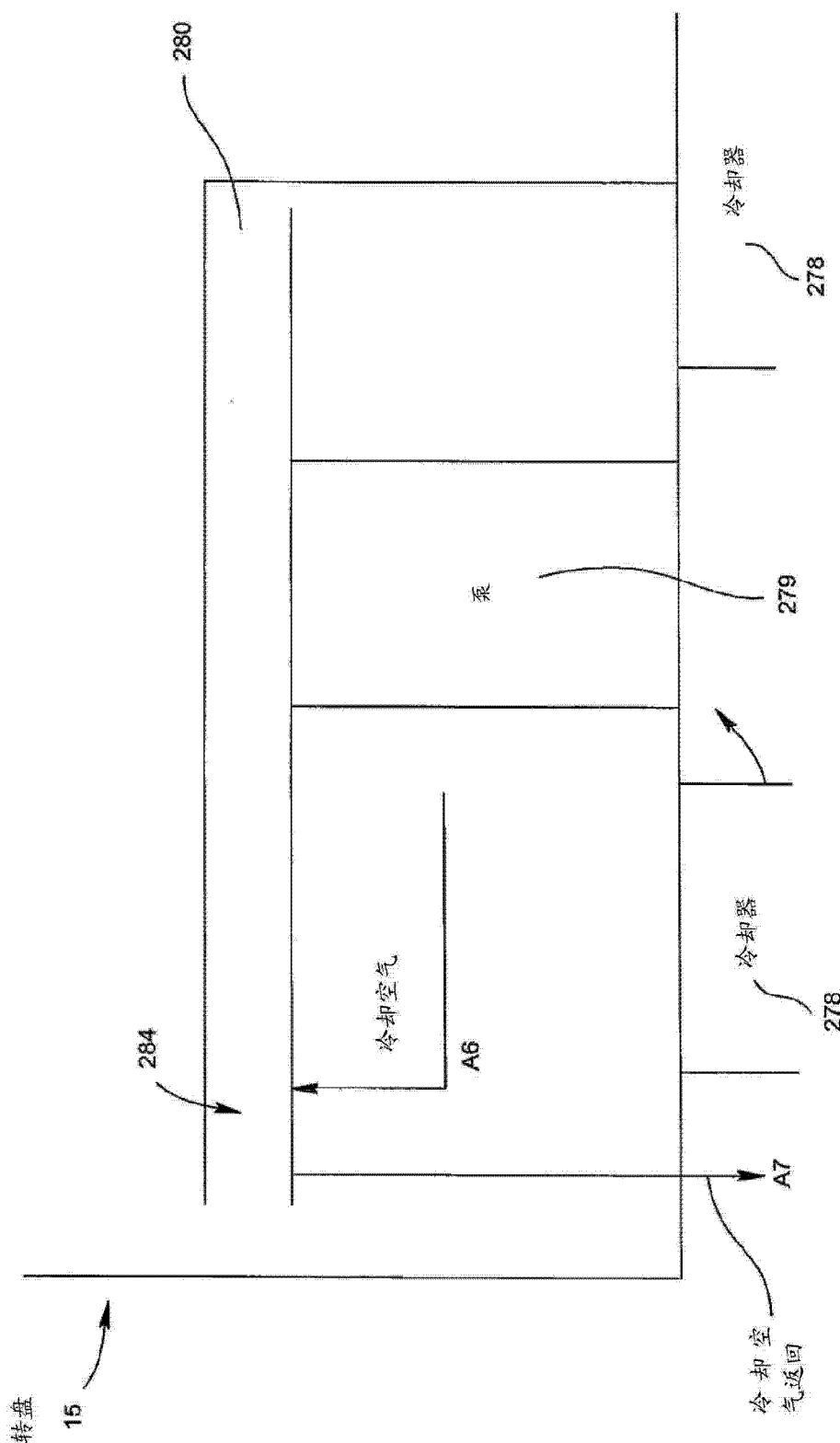


FIG. 13B

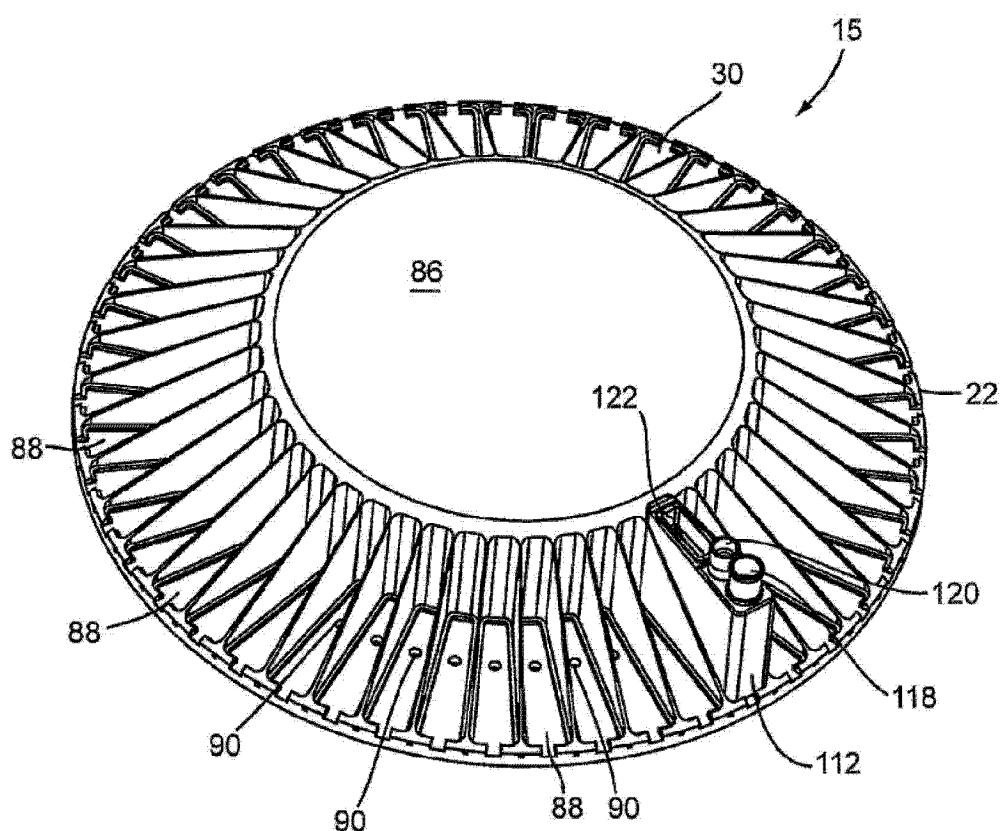


FIG. 14A

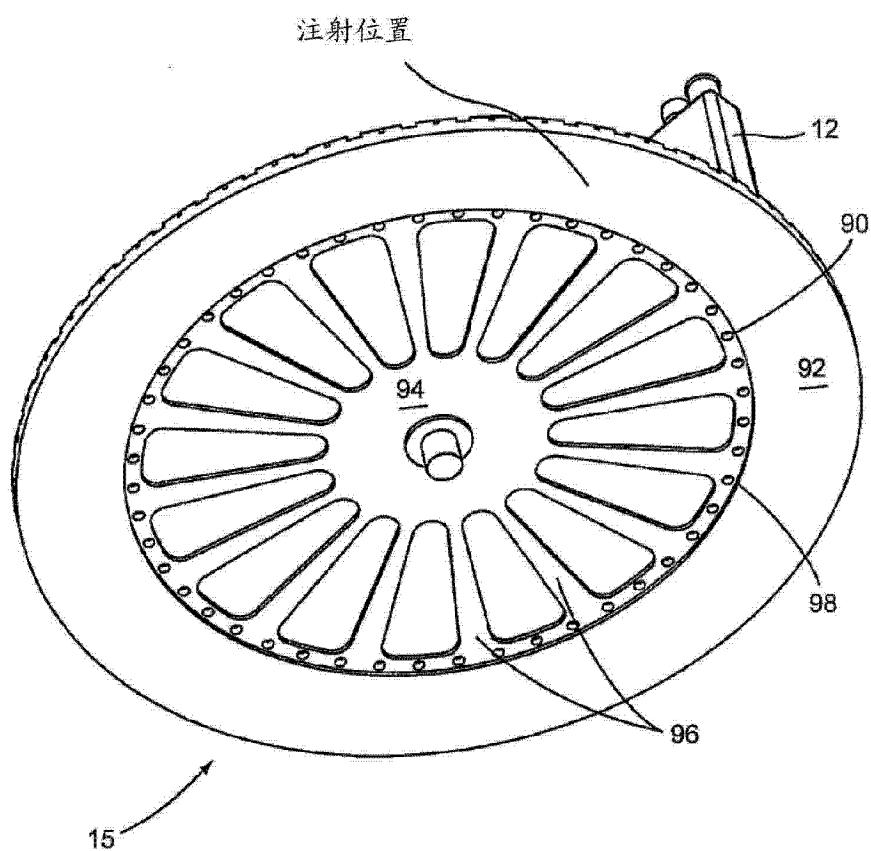


FIG. 14B

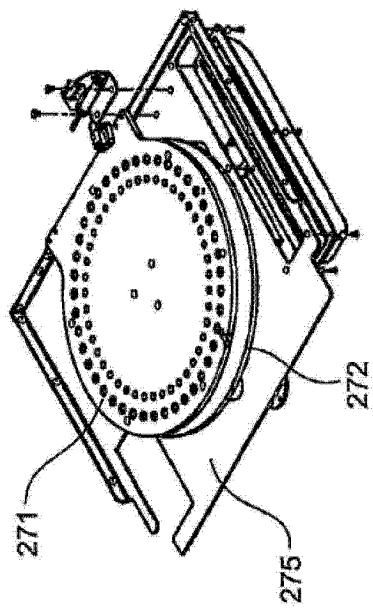


FIG. 15B

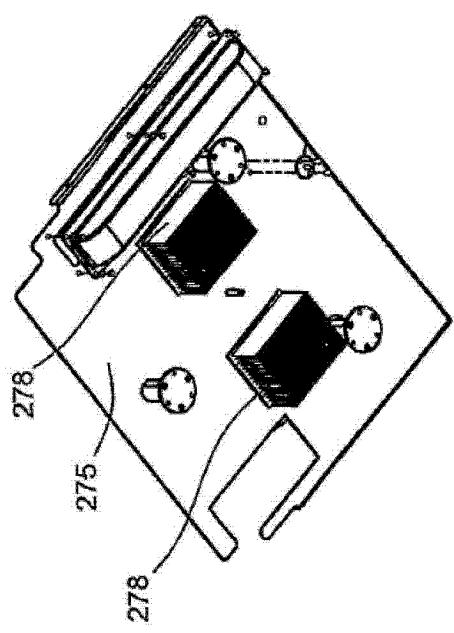


FIG. 15C

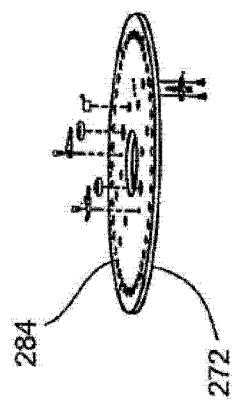


FIG. 15D

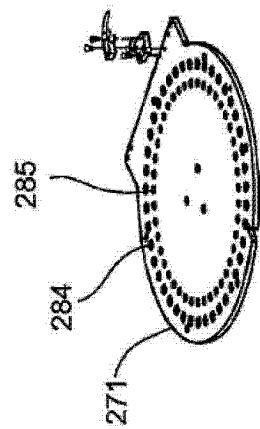


FIG. 15E

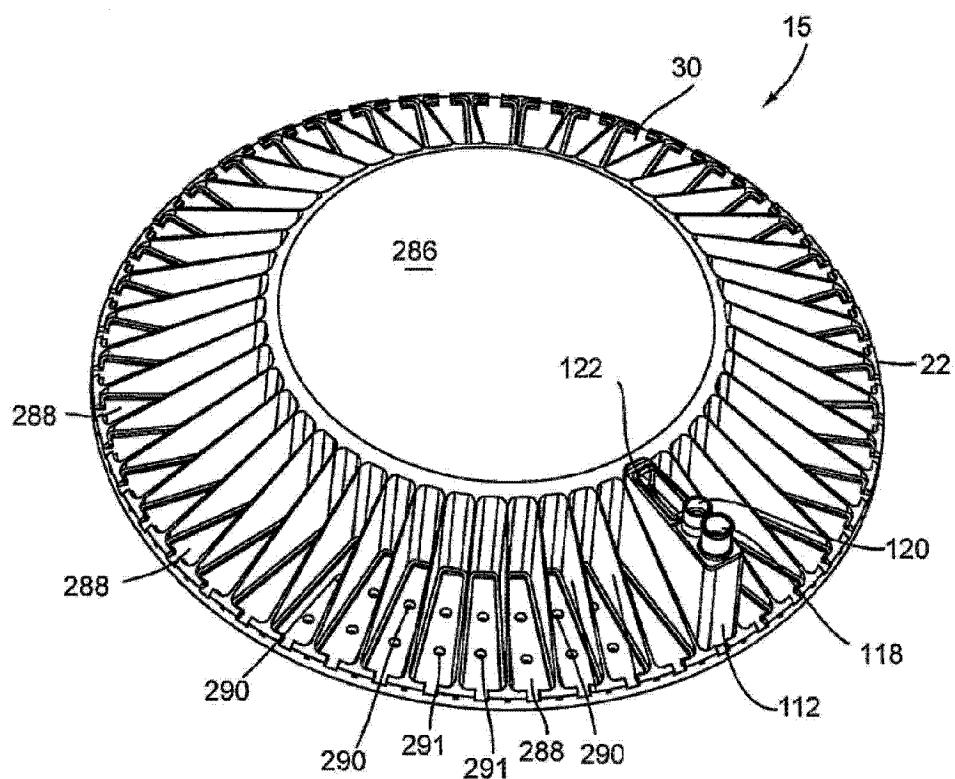


FIG. 15F

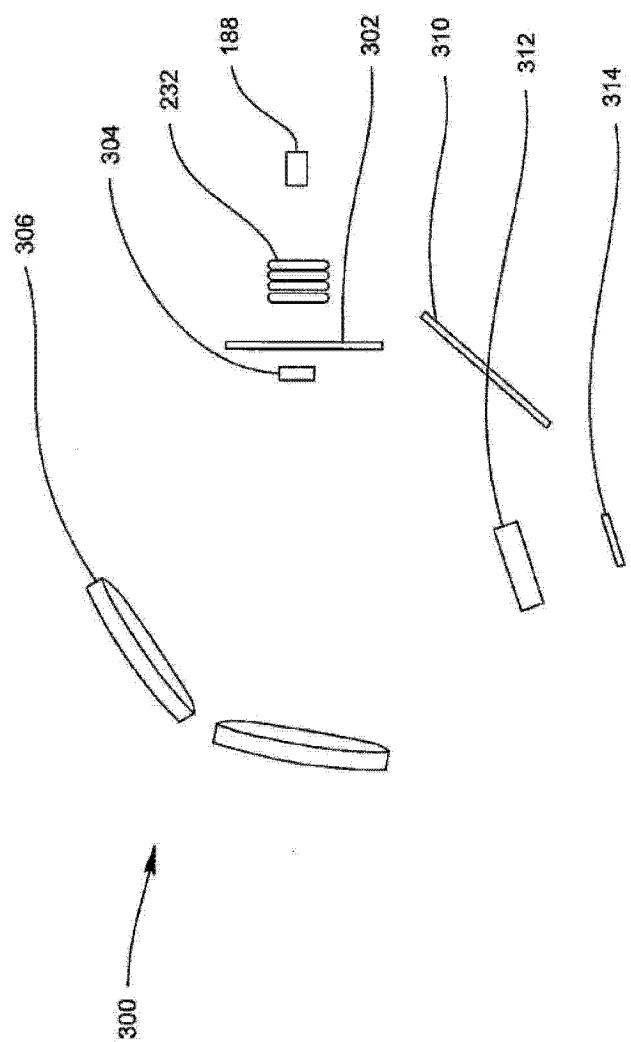


FIG. 16

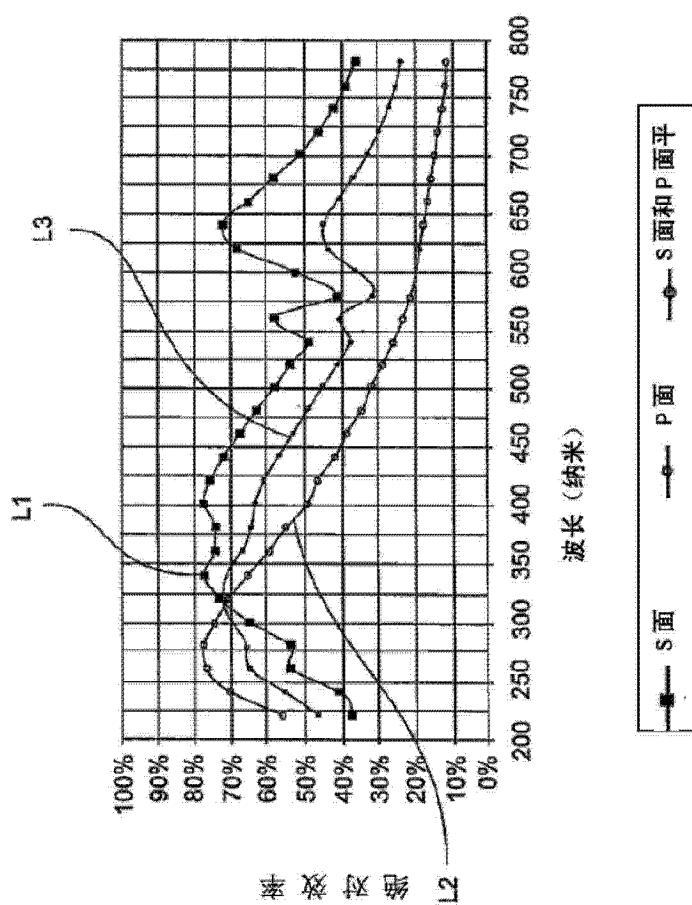


FIG. 17

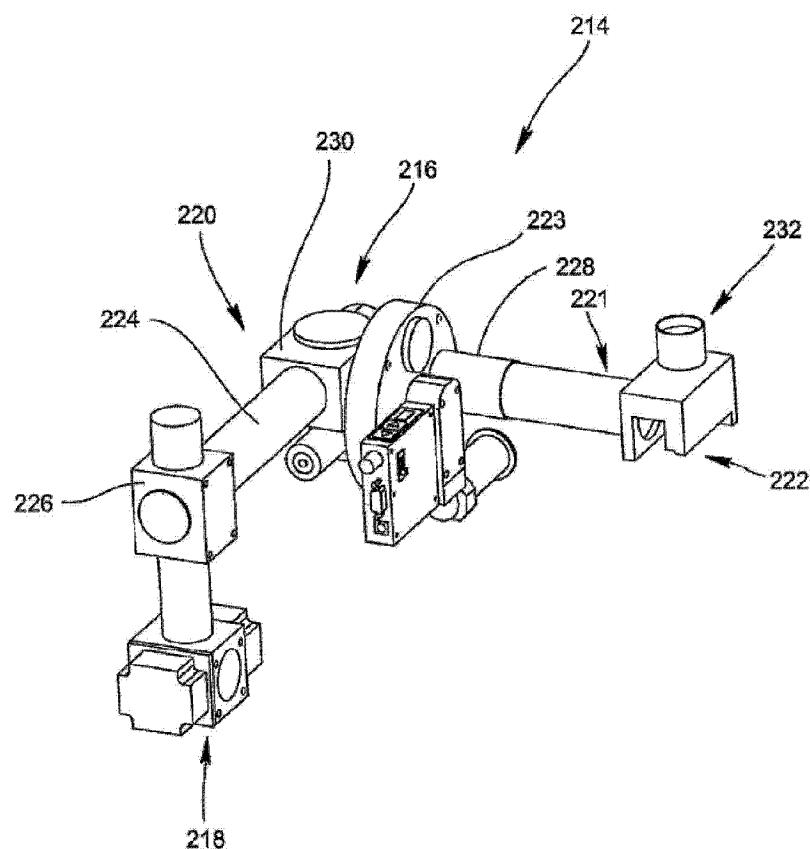


FIG. 18

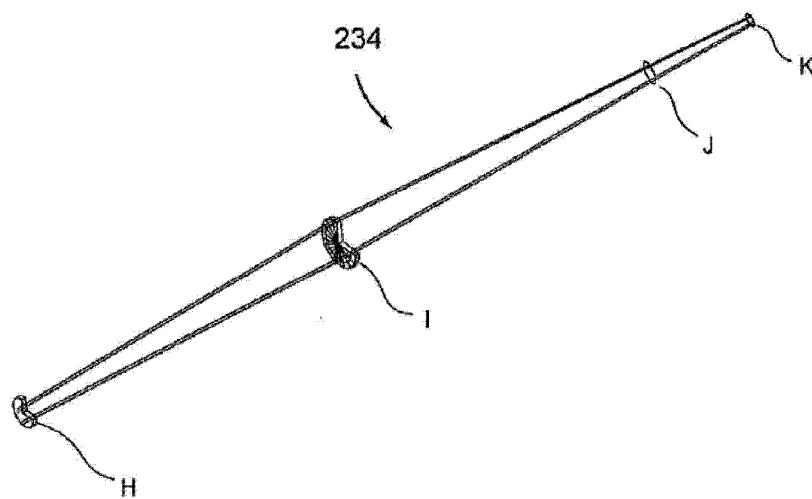


FIG. 19

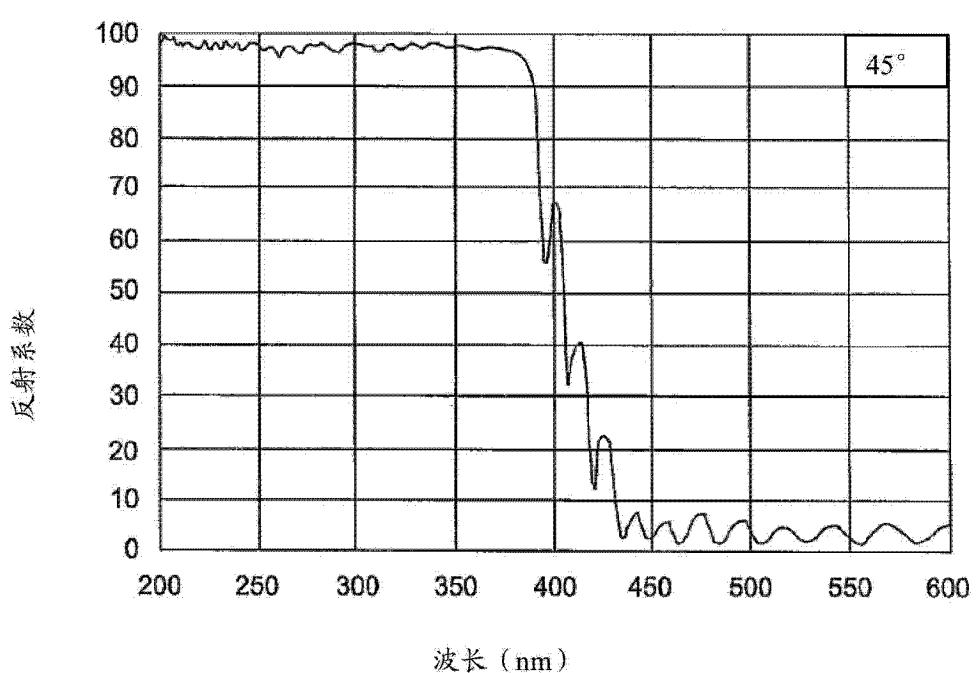


FIG. 20

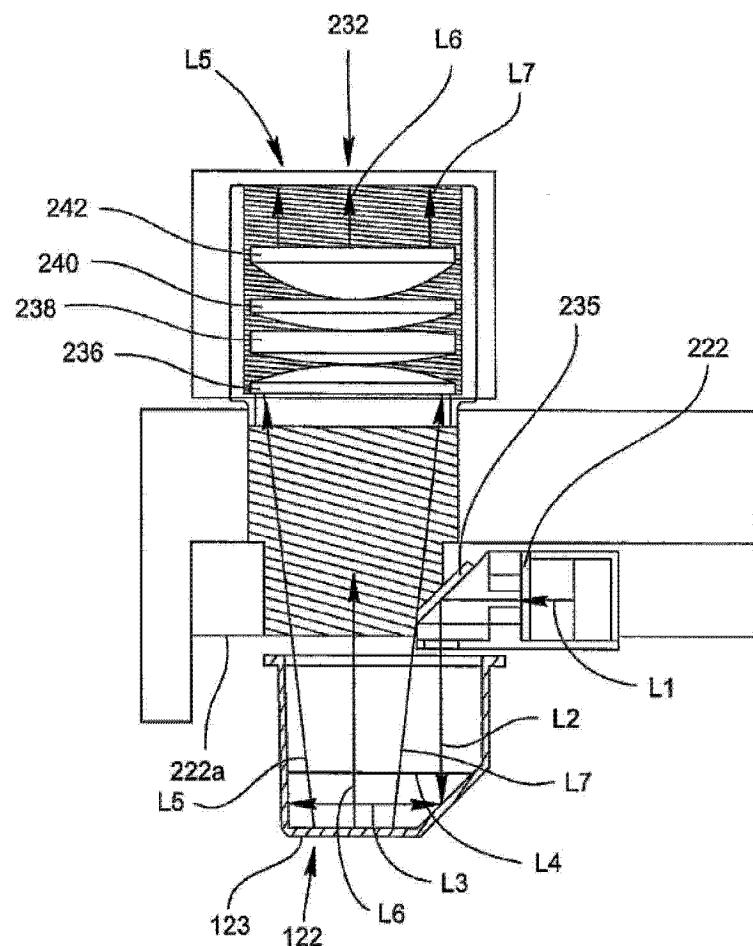


FIG. 21

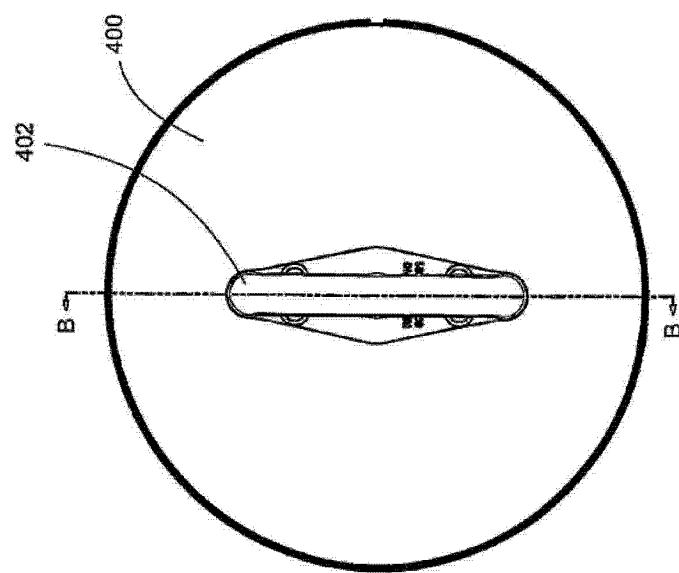


FIG. 22A

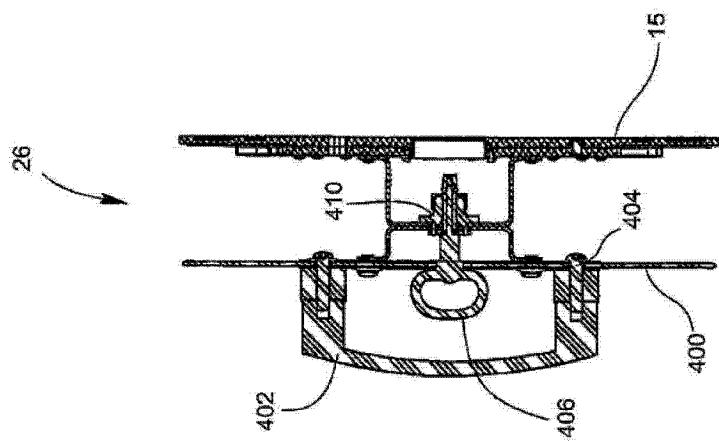


FIG. 22B

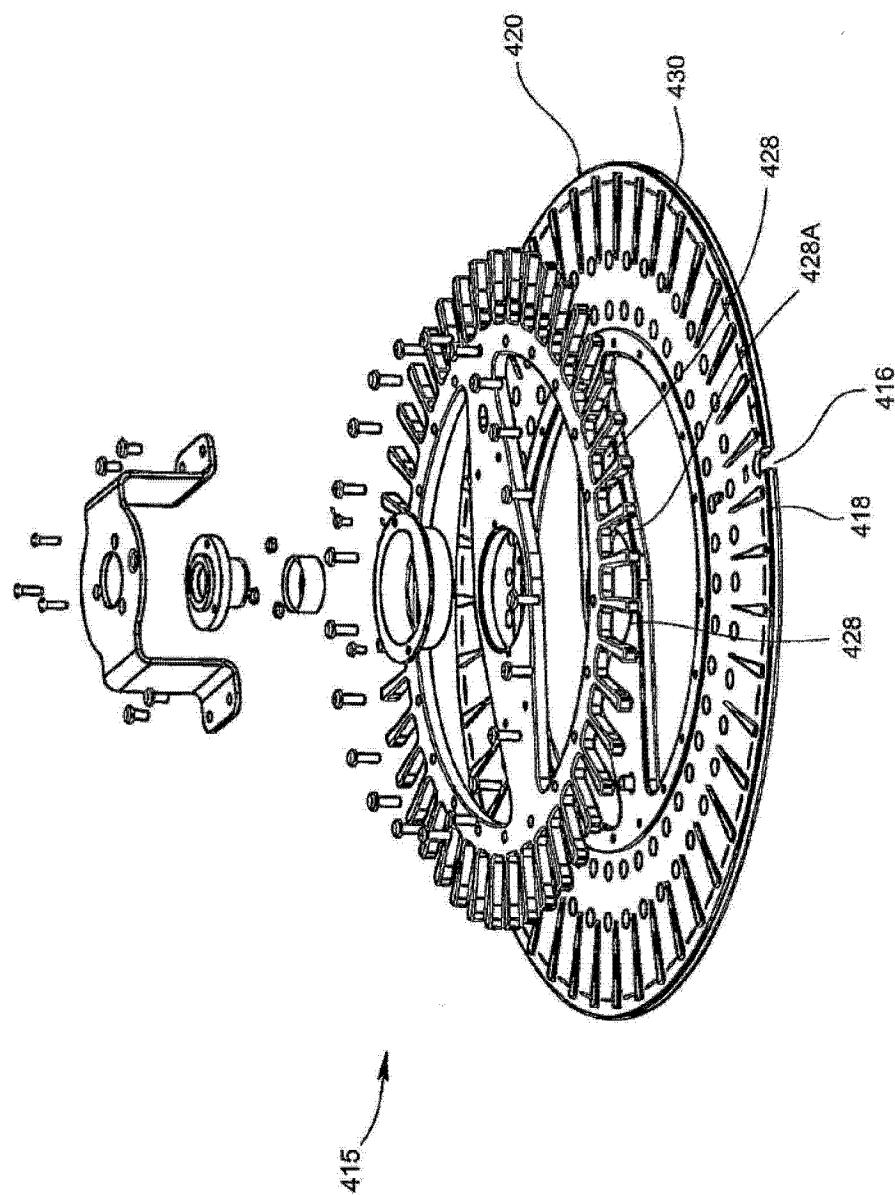


FIG. 23A

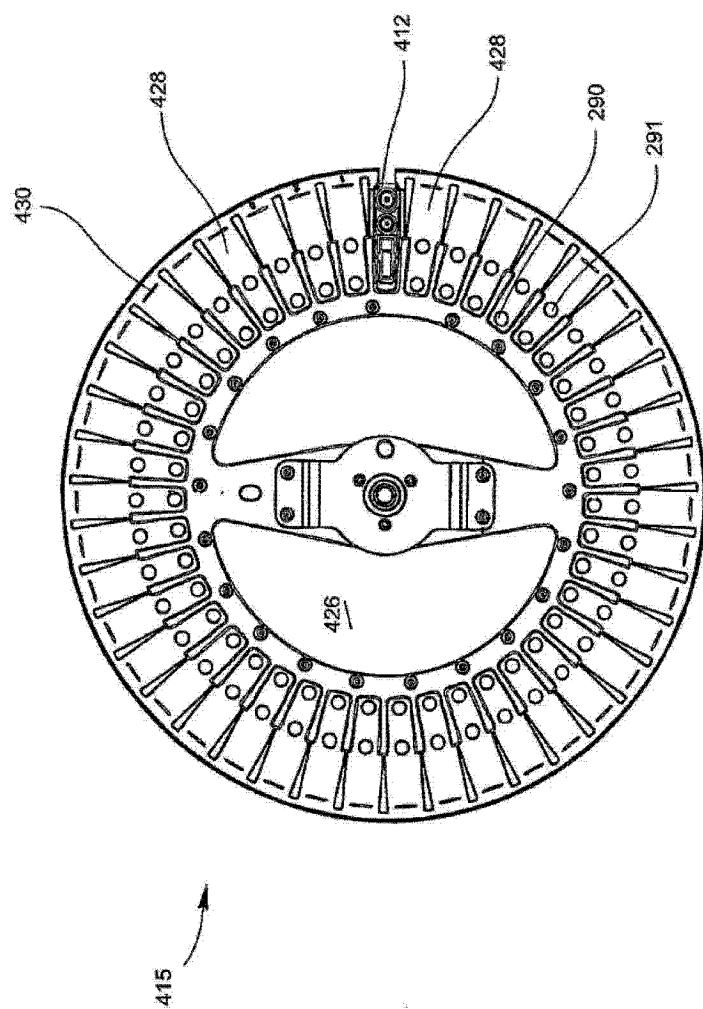


FIG. 23B

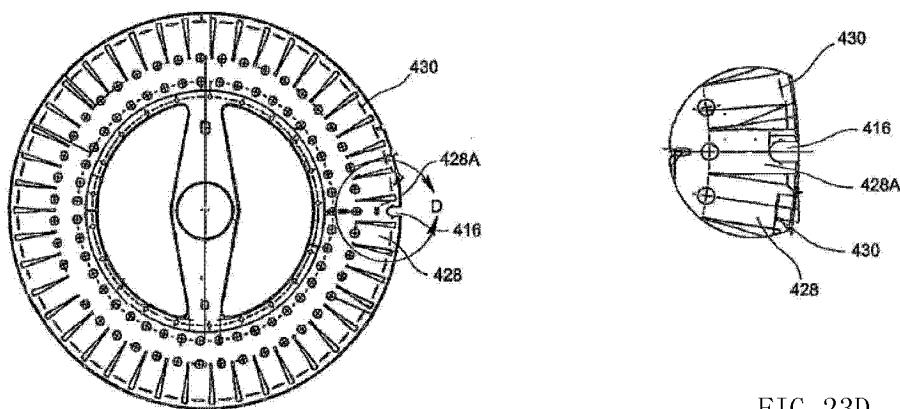


FIG. 23D

FIG. 23C

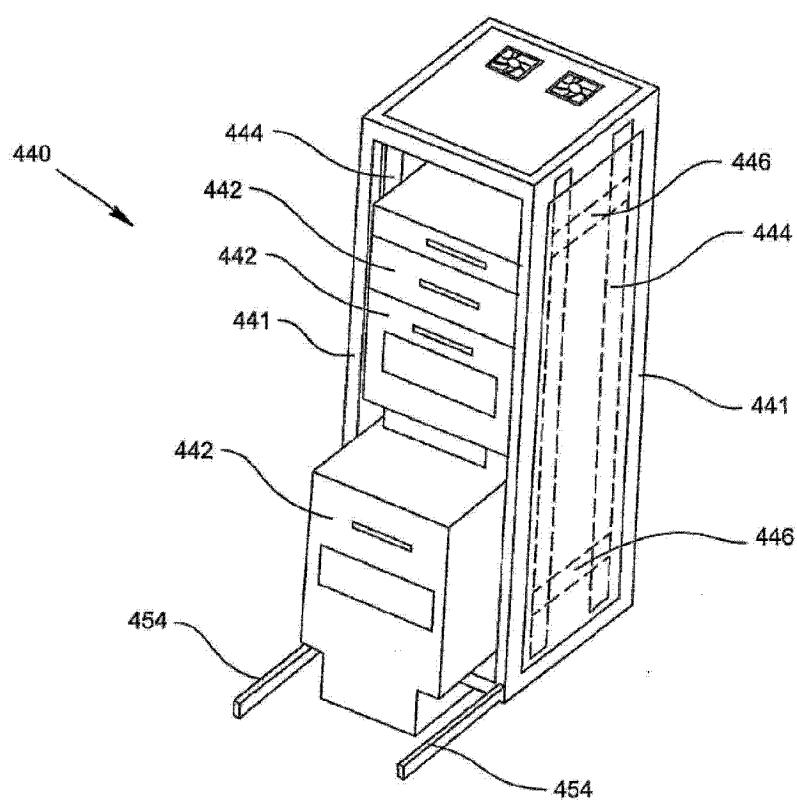


FIG. 24A

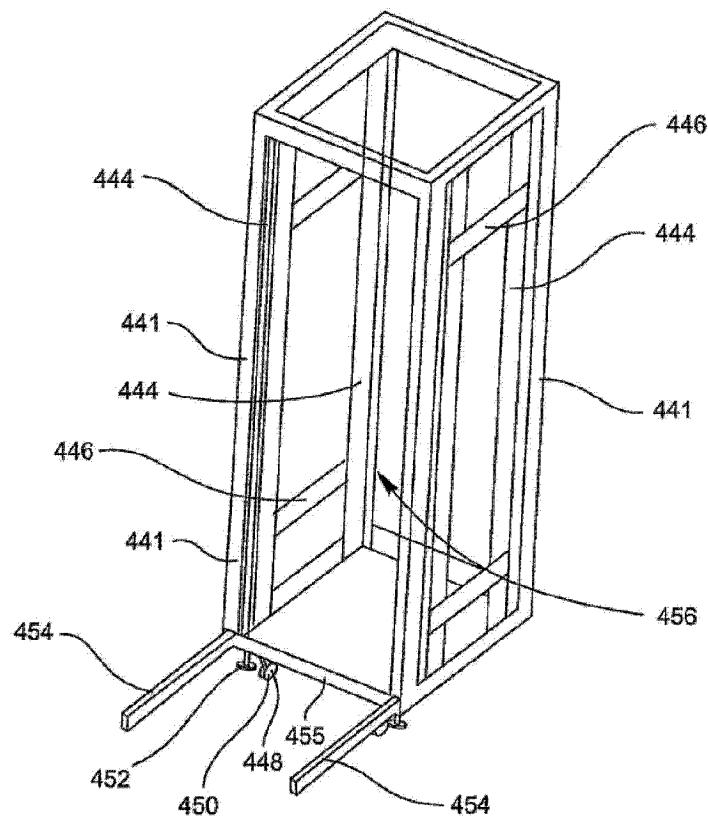


FIG. 24B

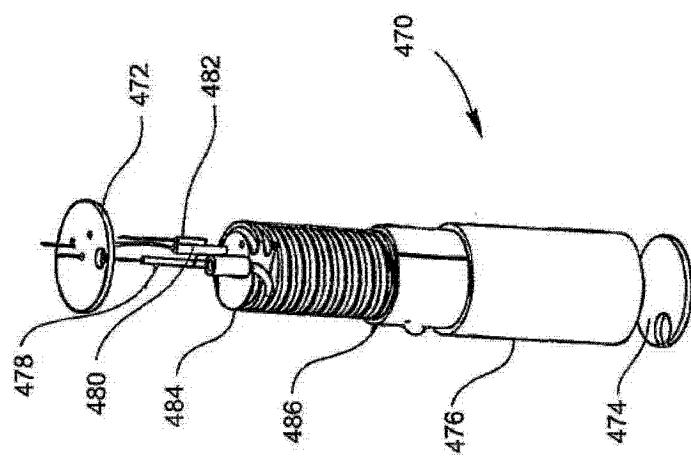


FIG. 25A

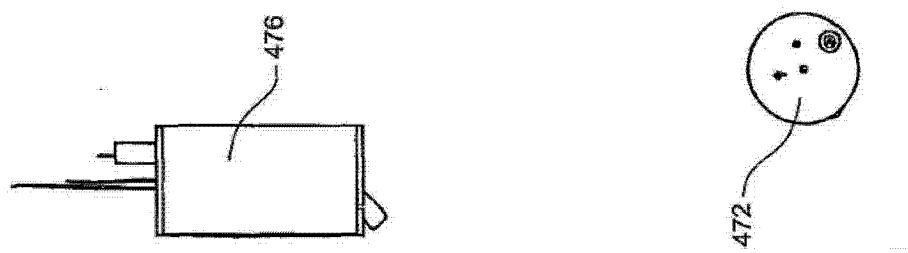


FIG. 25C

FIG. 25B

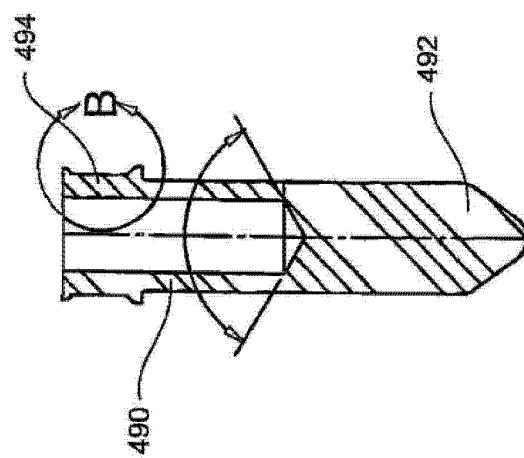


FIG. 26A

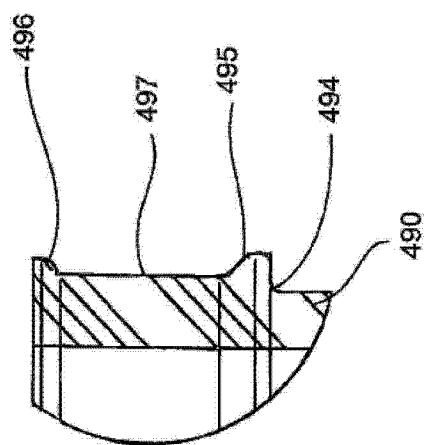


FIG. 26B

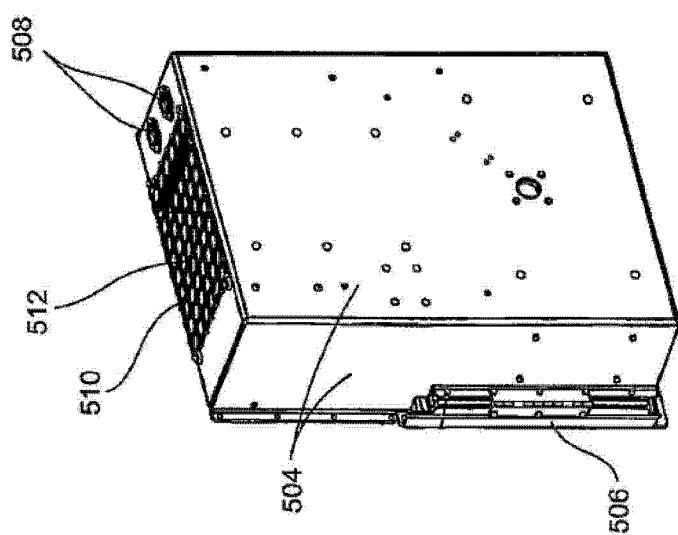


FIG. 27D

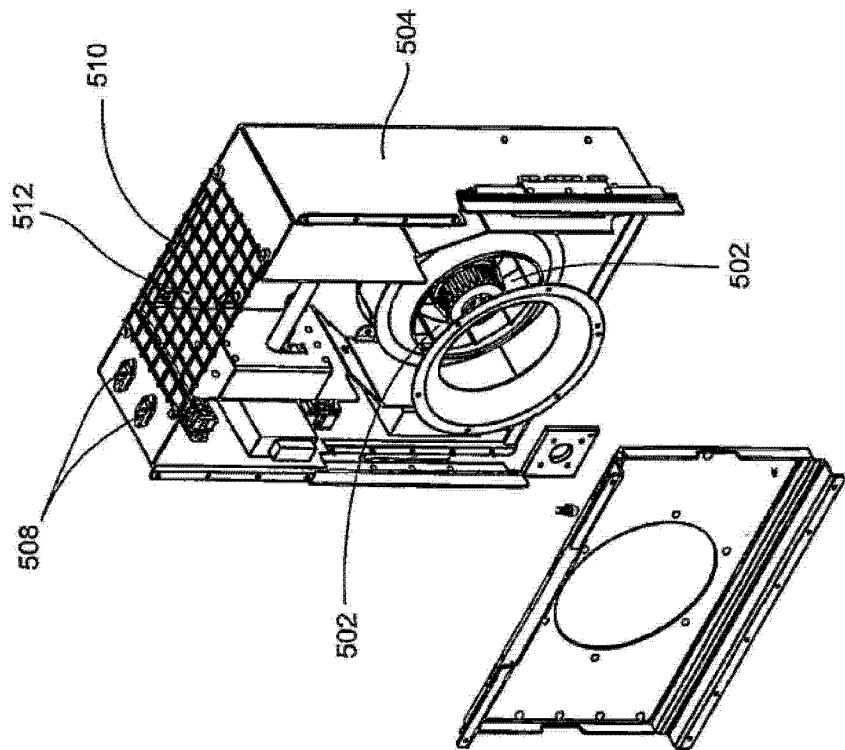


FIG. 27F

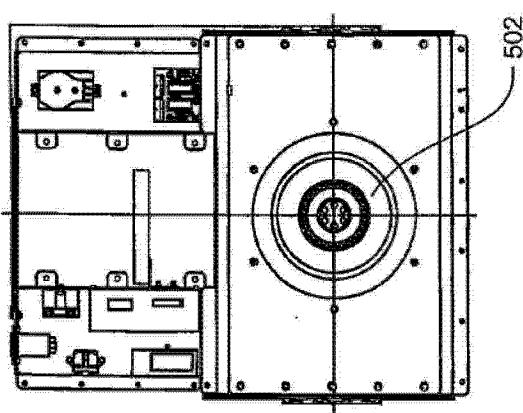


FIG. 27A

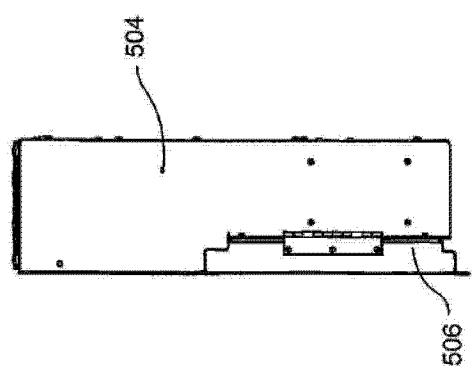


FIG. 27B

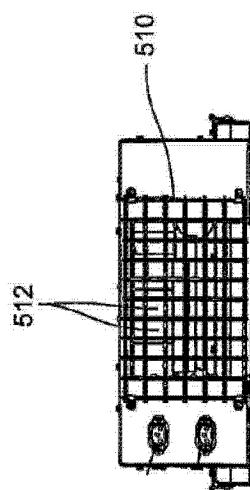


FIG. 27C

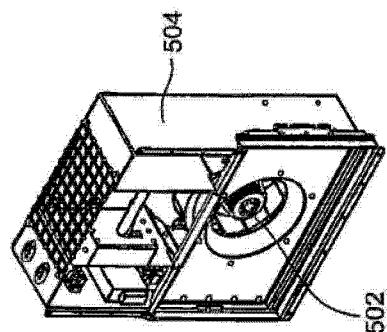


FIG. 27E

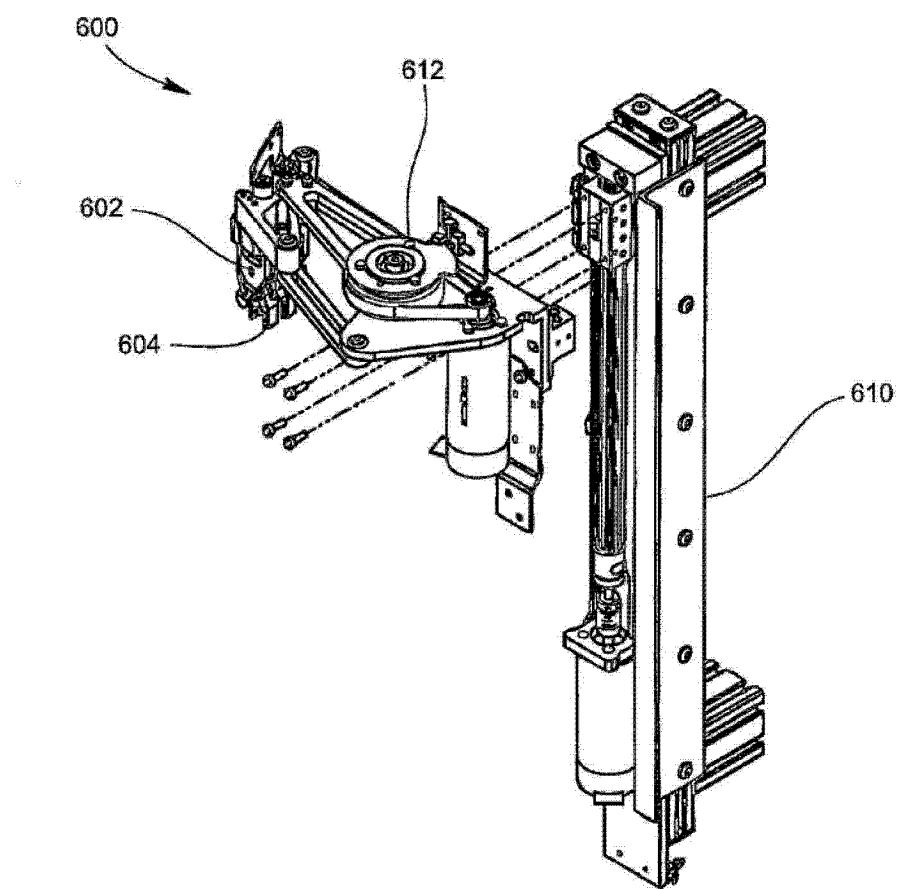


FIG. 28A

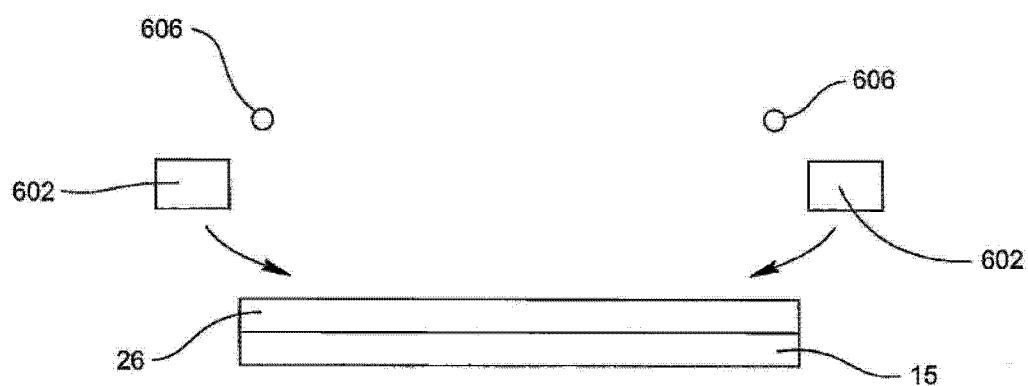


FIG. 28B

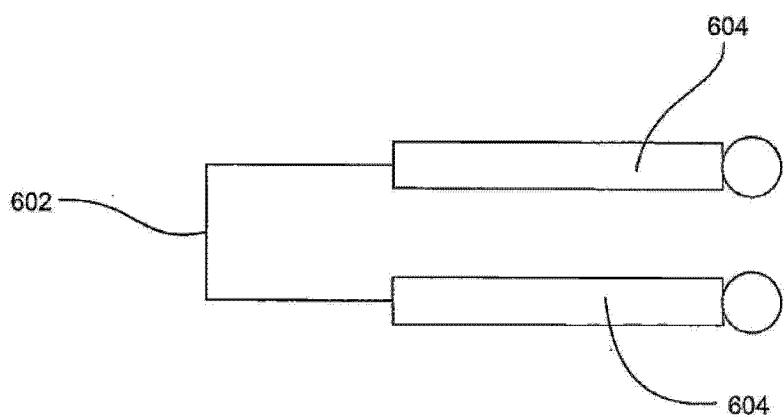


FIG. 28C

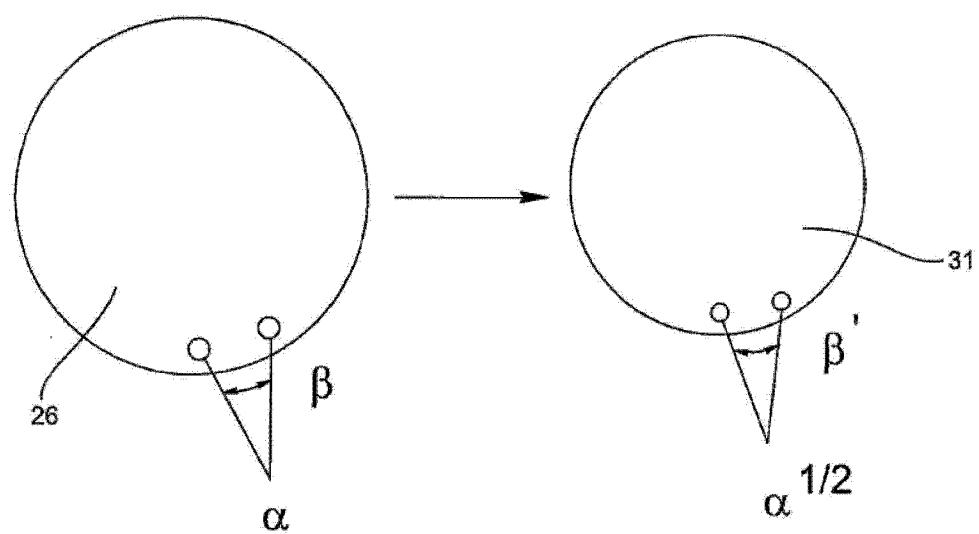


FIG. 28D

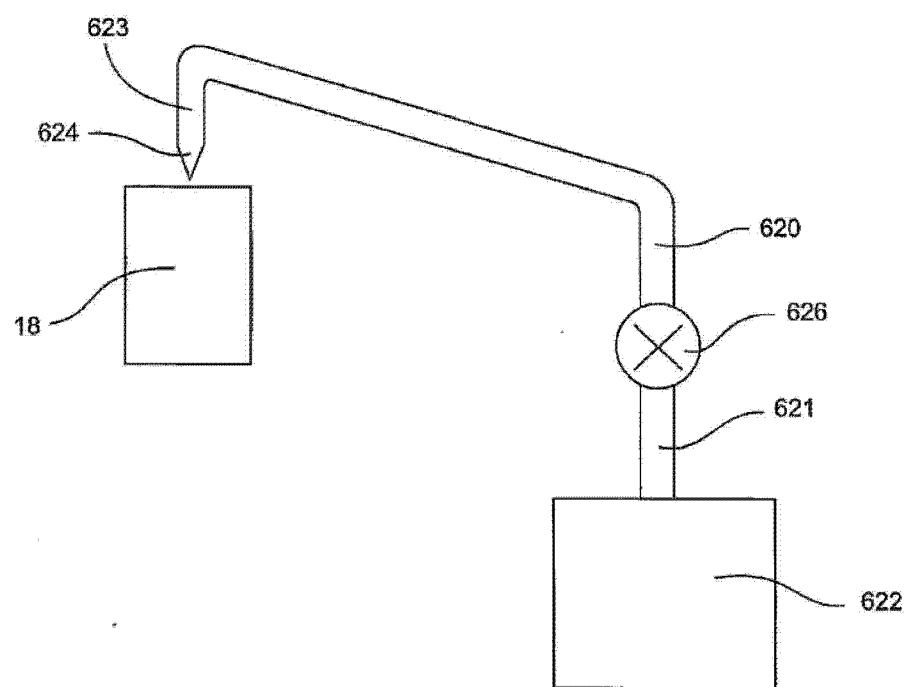


FIG. 29A

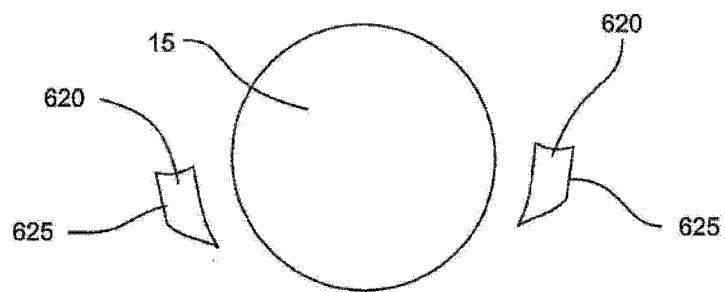


FIG. 29B

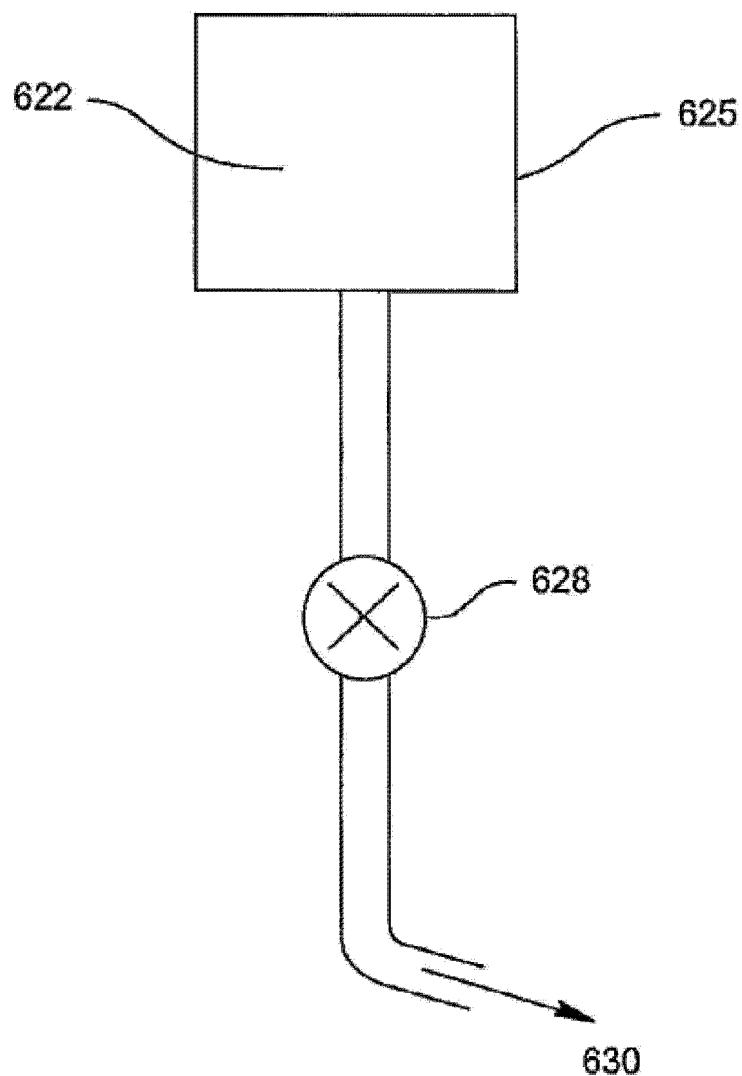


FIG. 29C