

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-533823
(P2014-533823A)

(43) 公表日 平成26年12月15日(2014.12.15)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
GO 1 N 1/28 (2006.01)	GO 1 N 1/28 J	2 G O 5 2
GO 1 N 1/30 (2006.01)	GO 1 N 1/30	4 B O 6 5
C 12 N 5/071 (2010.01)	C 12 N 5/00 2 O 2 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2014-541480 (P2014-541480)
(86) (22) 出願日	平成24年11月15日 (2012.11.15)
(85) 翻訳文提出日	平成26年7月11日 (2014.7.11)
(86) 国際出願番号	PCT/AU2012/001407
(87) 国際公開番号	W02013/071352
(87) 国際公開日	平成25年5月23日 (2013.5.23)
(31) 優先権主張番号	61/560,543
(32) 優先日	平成23年11月16日 (2011.11.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	504466373 ライカ・バイオシステムズ・メルボルン・ プロプライエタリー・リミテッド LEICA BIOSYSTEMS ME LBOURNE PTY LTD オーストラリア3149ビクトリア州マウ ント・ウェイバリー、ブラックバーン・ロ ード495番
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 阜二
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100100479 弁理士 竹内 三喜夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カバー部材、基板上の生体サンプルの処理方法および処理モジュール

(57) 【要約】

生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材が、第1および第2対向端部と、第1および第2対向表面と、第2表面に存在し、基板と並置した場合にチャンバを形成する凹部(void)と、第1端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口とを備える。凹部は、チャンバ内での流体移動を増強するための1つ以上の曲線輪郭領域を有する凹部壁によって境界が定められる。生体サンプルのための処理モジュールが、カバー部材と、生体サンプルを支える基板のための支持面と、培養期間中、基板と並置した状態でカバー部材を取り外し可能に保持するように動作可能なクランプ手段とを備える。1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養する方法が、カバー部材を使用する。

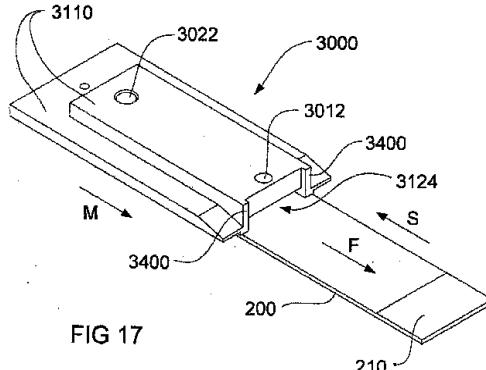


FIG 17

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材であって、

a) 第 1 および第 2 対向端部と、

b) 第 1 および第 2 対向表面と、

c) 第 2 表面に存在し、基板と並置した場合にチャンバを形成する凹部と、

d) 第 1 端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口と、を備え、

凹部は、チャンバ内での流体移動を増強するための 1 つ以上の曲線輪郭領域を有する凹部壁によって境界が定められる、カバー部材。

【請求項 2】

10

第 2 端部に向かって、凹部と流体連通した流体出口をさらに備え、該流体出口を通って流体が取り出し可能である、請求項 1 記載のカバー部材。

【請求項 3】

チャンバ内の流体の流れを促進するために、1 つ以上の曲線輪郭領域は、凹部の側壁とカバー部材の端部壁とを連結する、丸みを帯びた角部を含む、請求項 1 または 2 記載のカバー部材。

【請求項 4】

20

チャンバ内の流体の流れを促進するために、1 つ以上の曲線輪郭領域は、凹部の側壁とカバー部材の端部壁とを連結する、丸みを帯びたテーパーを含む、請求項 1 または 2 記載のカバー部材。

【請求項 5】

1 つ以上の曲線輪郭領域は、カバー部材の第 2 表面において、凹部の壁と凹部の天井とを連結する、丸みを帯びた蛇腹を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 6】

チャンバは、閉止した場合、 $30 \sim 200 \mu l$ 、好ましくは $50 \sim 150 \mu l$ 、より好ましくは約 $100 \mu l$ ~ 約 $125 \mu l$ の体積を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 7】

チャンバは、 $50 \sim 200 \mu m$ 、好ましくは $100 \sim 150 \mu m$ の高さを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のカバー部材。

30

【請求項 8】

第 2 表面における凹部の天井が、入口から出口への試薬の伝搬を増強するように構成された仕上げを有する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 9】

仕上げは、エッティング加工、波形加工、ディンプル加工、傾斜加工、弓形加工、波紋加工を含むグループから選択されたテキスチャである、請求項 8 記載のカバー部材。

【請求項 10】

仕上げは、凹部の天井及び / 又は壁の少なくとも一部における材料仕上げまたはコートイングである、請求項 8 または 9 記載のカバー部材。

【請求項 11】

入口において、処理手順の一工程でチャンバ内に注入される 1 つ以上のアリコートの流体を受け入れるのに充分な体積を有する貯留部を備える、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のカバー部材。

40

【請求項 12】

処理手順の間、基板と並置した状態で保持されるように構成された、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 13】

カバー部材は、消耗品である、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 14】

カバー部材は、カバー部材本体およびカバー部材挿入部を含む、少なくとも 2 つの部品

50

で形成され、

カバー部材挿入部は、基板とともにチャンバを形成するように構成される、請求項1～13のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項15】

カバー部材挿入部は、消耗品である、請求項14記載のカバー部材。

【請求項16】

カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアを備える、請求項1～15のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項17】

防湿バリアは、スライド上のサンプルと接触しないように覆うように構成された材料覆いである、請求項16記載のカバー部材。

【請求項18】

入口において、流体を入口に方向付けるように構成された案内手段を備える、請求項1～17のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項19】

案内手段は、対応する形状の注入プローブ先端を受け入れるような形状を有する首部を含む、請求項18記載のカバー部材。

【請求項20】

首部は、第2表面に向かって減少するテーパーを有する、請求項19記載のカバー部材。

【請求項21】

案内手段は、注入プローブ先端とのぴったり嵌合を形成するように構成される、請求項18～20のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項22】

案内手段は、注入プローブ先端との密封を受容し形成するのに充分な弾性コンプライアンスを有する、請求項18～21のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項23】

入口と流体連通している分散端部を備え、

使用の際、カバー部材は、分散端部の周りに旋回するように構成され、

前記旋回運動は、分散端部から出口に向かって、入口での流体の移動を生じさせる、請求項1～22のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項24】

カバー部材はさらに、第1端部と第2端部との間に直交して延びる面を通過して延びており、これに対して垂直な軸の周りに旋回するように構成され、前記軸の周りの旋回は、カバー部材を傾斜させる、請求項23記載のカバー部材。

【請求項25】

流体を、入口から、カバー部材の少なくとも幅に分散するように構成された流体分散機構を備える、請求項1～22のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項26】

流体分散機構は、サンプルがチャンバの外部にある開放状態から、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、カバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に流体を分散するように構成され、これにより分散機構から基板表面に沿って流体を引き出す、請求項25記載のカバー部材。

【請求項27】

流体分散機構は、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部と重なり合う閉止状態で、流体を分散するように構成され、

前記分散機構は、毛細管現象を利用して、分散機構から基板表面に沿って流体を引き出す、請求項25記載のカバー部材。

【請求項28】

流体分散機構は、チャンバの幅に広がるチャネルを含む、請求項23～27のいずれか

10

20

30

40

50

に記載のカバー部材。

【請求項 29】

チャネルは、カバー部材の第1端部に向かって増加する高さを持つ段差状の外形を有する、請求項28記載のカバー部材。

【請求項 30】

チャネルは、入口から、ある体積の流体を保管するように構成され、前記体積は、流体が基板上に徐々に広がる流体フロントを供給する、請求項28または29記載のカバー部材。

【請求項 31】

カバー部材はさらに、開放状態と閉止状態との間でカバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に、基板を案内するように構成されたスライド案内手段をさらに備える、請求項26～30のいずれかに記載のカバー部材。 10

【請求項 32】

カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアを備える、請求項23～31のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 33】

防湿バリアは、スライド上のサンプルと接触しないように覆うように構成された材料覆いである、請求項32記載のカバー部材。

【請求項 34】

生体サンプルのための処理モジュールであって、
a．請求項1～33のいずれかに記載のカバー部材と、
b．生体サンプルを戴置した基板のための支持面と、
c．培養期間中、基板と並置した状態でカバー部材を取り外し可能に保持するように動作可能なクランプ手段と、を備える処理モジュール。 20

【請求項 35】

クランプ手段は、処理手順中に、基板と並置した状態でカバー部材を保持するために、3N～300N、好ましくは10N～250Nのクランプ力を印加する、請求項34記載の処理モジュール。

【請求項 36】

支持面は、処理手順の際、基板上の生体サンプルの温度を制御するように構成された熱交換器を含む、請求項33または34記載の処理モジュール。 30

【請求項 37】

処理モジュール内の基板およびカバー部材の一方または両方を位置決めするように構成された口ボットを備える、請求項34～36のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 38】

口ボットは、処理手順の際、カバー部材の入口に試薬を注入するように構成される、請求項37記載の処理モジュール。

【請求項 39】

カバー部材の1つ以上の出口を、大気への通気孔および個々の1つ以上の負圧供給源と交換可能に接続するように動作可能なカップリングを含む、請求項34～36のいずれかに記載の処理モジュール。 40

【請求項 40】

1つ以上の負圧供給源の各々は、-2kPa～-15kPaの制御された真空を発生する、請求項39記載の処理モジュール。

【請求項 41】

1つ以上の負圧供給源は、1000ms～5000ms、好ましくは、約2000ms～3000msの期間に、負圧を印加するようにプログラムされたコントローラ装置によって制御される、請求項39または40記載の処理モジュール。

【請求項 42】

チャンバの開放時に、基板を支持面に保持するように構成された基板保持手段をさらに

50

備える、請求項 3 4 ~ 4 1 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 4 3】

クランプ手段は、基板と並置した状態でカバー部材を保持するようにバイアスされた弾性部材を含む、請求項 3 4 ~ 4 2 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 4 4】

処理モジュールは、機器のコントローラの制御下で独立に動作可能な複数の処理モジュールを備えた自動サンプル処理機器とともに使用するように構成される、請求項 3 4 ~ 4 3 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 4 5】

クランプ手段、熱交換器、ロボット、負圧供給源および流体ディスペンサのうち 1 つ以上の動作は、機器コントローラの制御下にある、請求項 4 4 記載の処理モジュール。

【請求項 4 6】

カバー部材上の分散端部の周りにカバー部材を旋回させて、入口での流体を分散端部から出口に向かって移動させるように構成された旋回手段をさらに備え、

旋回手段は、カバー部材を、開放状態に、そして、カバー部材および基板が並置してチャンバを形成する閉止状態に旋回させるように動作可能である、請求項 3 4 ~ 4 5 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 4 7】

旋回手段は、カバー部材を開放状態に位置決めするように動作可能な旋回アームを含み、

カバー部材の第 1 端部の分散端部が基板と接触しており、第 2 表面が基板に対して 1 ~ 20 度の角度で配置される、請求項 4 6 記載の処理モジュール。

【請求項 4 8】

旋回アームは、カバー部材を開放状態に位置決めして、基板および第 2 表面が、カバー部材の入口でアリコートの流体を受け入れるように、約 10 度の角度に配置されるように動作可能である、請求項 4 7 記載の処理モジュール。

【請求項 4 9】

旋回アームは、モジュールを、カバー部材および基板が切り離された取り外し状態に配置するように動作可能である、請求項 4 8 記載の処理モジュール。

【請求項 5 0】

旋回アームは、カバー部材を通る傾斜軸であって、第 1 端部と第 2 端部の間に直交して伸びる面に対して垂直な傾斜軸の周りにカバー部材を傾斜させるように、動作可能である、請求項 4 9 記載の処理モジュール。

【請求項 5 1】

傾斜アクセス周りにカバー部材の傾斜方向にバイアスをかけるための傾斜バイアス手段をさらに備える、請求項 5 0 記載の処理モジュール。

【請求項 5 2】

カバー部材の第 2 表面を洗浄試薬に曝すための洗浄ベイをさらに含む、請求項 4 6 ~ 5 1 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 5 3】

支持面は、サンプルを戴置した基板を受け入れ、基板の不在時は、洗浄ベイを形成するような形状である、請求項 5 2 記載の処理モジュール。

【請求項 5 4】

旋回アームは、チャンバ内の試薬を攪拌するように動作可能である、請求項 4 6 ~ 5 3 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 5 5】

サンプルがカバー部材によって覆われていない開放状態と、サンプルの少なくとも一部が、カバー部材および基板によって形成されるチャンバ内で覆われている閉止状態との間で、カバー部材および基板をスライド移動させるためのアクチュエータをさらに備える、請求項 3 4 ~ 5 4 のいずれかに記載の処理モジュール。

10

20

30

40

50

【請求項 5 6】

カバー部材によって覆われていない場合、基板上のサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアをさらに備える、請求項 4 6 ~ 5 5 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 5 7】

防湿バリアは、スライド上のサンプルと接触しないように覆うようにした材料覆いを含む、請求項 5 6 記載の処理モジュール。

【請求項 5 8】

生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材であって、
a . 第 1 および第 2 対向端部と、
b . 第 1 および第 2 対向表面と、
c . 第 2 表面に存在し、基板と並置した場合にチャンバを形成する凹部と、
d . 第 1 端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口と、
e . 第 2 端部に向かって、凹部と流体連通した流体出口と、
f . 入口において、流体を入口に方向付けるように構成された案内手段と、を備えるカバー部材。

【請求項 5 9】

案内手段は、対応する形状の注入プローブ先端を受け入れるような形状を有する首部を含む、請求項 5 8 記載のカバー部材。

【請求項 6 0】

首部は、第 2 表面に向かって減少するテーパーを有する、請求項 5 9 記載のカバー部材。

【請求項 6 1】

案内手段は、注入プローブ先端とのぴったり嵌合を形成するように構成される、請求項 5 9 または 6 0 記載のカバー部材。

【請求項 6 2】

案内手段は、注入プローブ先端との密封を受容し形成するのに充分な弾性コンプライアンスを有する、請求項 5 9 ~ 6 1 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 6 3】

請求項 5 8 ~ 6 2 のいずれかに記載のカバー部材を用いて、1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法であって、
30

a . サンプルを基板上に用意するステップと、
b . 基板およびカバー部材を位置決めして、チャンバを形成するステップと、
c . 注入プローブ先端を、流体入口との嵌め合いコンタクト状態に位置決めするステップと、
d . 第 1 試薬が基板上のサンプルを実質的に覆うのに充分な力を用いて、第 1 体積の第 1 試薬を入口に送り込むステップと、を含む方法。

【請求項 6 4】

第 1 試薬は、注入プローブ先端と連結した正圧ポンプによって入口に送り込まれ、正圧ポンプは、下記を含むグループから選択される、請求項 6 3 記載の方法。
40

- a . シリンジポンプ
b . 歯車ポンプ

【請求項 6 5】

請求項 5 8 ~ 6 2 のいずれかに記載のカバー部材を用いて、1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法であって、

- a . サンプルを基板上に用意するステップと、
b . 基板およびカバー部材を位置決めして、チャンバを形成するステップと、
c . 注入プローブ先端を位置決めして、試薬を流体入口に注入するステップと、
d . 少なくとも第 2 体積の第 2 試薬を入口に注入するステップと、含む方法。

【請求項 6 6】

10

20

30

40

50

チャンバ内の試薬を出口に向けて引き出すために、出口に負圧を印加するステップをさらに含む、請求項 6 3 ~ 6 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 7】

第 1 試薬は、高価値試薬である、請求項 6 3 ~ 6 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 8】

第 2 試薬は、低価値試薬である、請求項 6 3 ~ 6 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 9】

カバー部材を傾斜させて、出口を上昇させ、これにより入口からチャンバ内への試薬放出を制限または不可能にするステップをさらに含む、請求項 6 3 ~ 6 8 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 7 0】

生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材であって、

- a . 第 1 および第 2 対向端部と、
- b . 第 1 および第 2 対向表面と、
- c . 第 2 表面に存在し、基板と並置した場合にチャンバを形成する凹部と、
- d . 第 1 端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口と、
- e . 第 2 端部に向かって、凹部と流体連通した流体出口と、
- f . 入口と流体連通している分散端部と、を備え、

カバー部材は、分散端部の周りに旋回するように構成され、使用の際、前記旋回運動は、入口において、分散端部から出口に向かう流体の移動を生じさせる、カバー部材。

20

【請求項 7 1】

カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアをさらに備える、請求項 7 0 記載のカバー部材。

【請求項 7 2】

入口において、1つ以上のアリコートの試薬を受け入れるのに充分な体積を有する貯留部をさらに備える、請求項 7 0 または 7 1 記載のカバー部材。

【請求項 7 3】

生体サンプルのための処理モジュールであって、

- a . 請求項 7 0 ~ 7 2 のいずれかに記載のカバー部材と、
- b . 生体サンプルを戴置した基板のための支持面と、
- c . カバー部材を分散端部の周りに旋回させ、流体を入口から基板に沿って、分散端部から出口に向けて移動させるように構成された旋回手段と、を備え、

30

旋回手段は、カバー部材を、開放状態および、カバー部材および基板が並置されてチャンバを形成する閉止状態に旋回させるように動作可能である、処理モジュール。

【請求項 7 4】

旋回手段は、カバー部材を、カバー部材の第 1 端部の分散端部が基板と接触し、第 2 表面が基板に対して 1 ~ 20 度の角度に配置される開放状態に位置決めするように動作可能な旋回アームを含む、請求項 7 3 記載の処理モジュール。

【請求項 7 5】

旋回アームは、カバー部材を開放状態に位置決めし、基板および第 2 表面が約 10 度の角度に配置され、アリコートの試薬をカバー部材の入口に受け入れるように動作可能である、請求項 7 4 記載の処理モジュール。

40

【請求項 7 6】

旋回手段は、モジュールを、カバー部材および基板が切り離された取り外し状態に設定するように動作可能な旋回アームを含む、請求項 7 4 または 7 5 記載の処理モジュール。

【請求項 7 7】

旋回アームは、カバー部材を通る傾斜軸であって、第 1 端部と第 2 端部の間に直交して延びる面に対して垂直な傾斜軸の周りにカバー部材を傾斜させるように動作可能である、請求項 7 5 または 7 6 記載の処理モジュール。

【請求項 7 8】

50

傾斜アクセス周りにカバー部材の傾斜方向にバイアスをかけるための傾斜バイアス手段、をさらに備える、請求項 7 7 記載の処理モジュール。

【請求項 7 9】

カバー部材および基板の分離中に、基板を支持面に保持するように構成された基板保持手段をさらに備える、請求項 7 3 ~ 7 8 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 8 0】

基板保持手段は、分離中に、カバー部材と基板との間の接着摩擦力に打ち勝つのに充分な力を用いて、基板を支持面に取り外し可能に保持するように構成された弾性部材を含む、請求項 7 9 記載の処理モジュール。

【請求項 8 1】

カバー部材を閉止状態に取り外し可能に保持するように動作可能なクランプ手段をさらに備える、請求項 7 3 ~ 8 0 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 8 2】

カバー部材の第 2 表面を洗浄試薬に曝すための洗浄ベイをさらに含む、請求項 7 3 ~ 8 1 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 8 3】

支持面は、サンプルを戴置した基板を受け入れ、基板の不在時は、洗浄ベイを形成するような形状である、請求項 8 2 記載の処理モジュール。

【請求項 8 4】

カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアをさらに備える、請求項 7 3 ~ 8 3 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 8 5】

旋回アームは、チャンバ内の試薬を攪拌するように動作可能である、請求項 7 3 ~ 8 4 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 8 6】

カバー部材の 1 つ以上の出口を、1 つ以上の個々の負圧供給源と交換可能に接続するように動作可能なカップリングを含み、

負圧供給源の各々は、- 2 kPa ~ - 15 kPa の制御された真空を発生するように動作可能である、請求項 7 3 ~ 8 5 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 8 7】

負圧供給源は、1000 m s ~ 5000 m s、好ましくは、約 2000 m s ~ 3000 m s の期間に、負圧を印加するように構成される、請求項 8 6 記載の処理モジュール。

【請求項 8 8】

請求項 7 3 ~ 8 7 のいずれかに記載の処理モジュールを用いて、1 つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法であって、

a . サンプルを基板上に用意するステップと、

b . 分散端部が基板と接触するようにカバー部材に角度がついた開放状態に、基板およびカバー部材を位置決めするステップと、

c . 第 1 試薬を入口に注入するステップと、

d . カバー部材を閉止状態に向けて旋回させて、旋回運動により、注入された試薬が基板上のサンプルを実質的に覆うようにするステップと、を含む方法。

【請求項 8 9】

旋回運動は、試薬の毛細管流動を増強して、基板上のサンプルを実質的に覆うようなレートに制御される、請求項 8 8 記載の方法。

【請求項 9 0】

旋回運動は、複数の試薬及び / 又はサンプルを処理するための複数の手順について、基板上の試薬流動を増強する予めプログラムされた旋回運動に従って、コントローラによって制御される、請求項 8 8 または 8 9 記載の方法。

【請求項 9 1】

出口に負圧を印加して、チャンバ内の試薬を出口に向けて引き出すステップを含む、請

10

20

30

40

50

求項 8 8 ~ 9 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 2】

出口に負圧を印加して、チャンバを排出させるステップを含む、請求項 8 8 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 3】

スライドを支持面から除去し、カバー部材の第 2 表面を洗浄試薬に浸漬するステップを含む、請求項 8 8 ~ 9 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 4】

カバー部材が閉止状態でない場合、サンプルを覆うステップを含む、請求項 8 8 ~ 9 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 5】

チャンバ内の試薬を攪拌することを含む、請求項 8 8 ~ 9 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 6】

生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材であって、

a . 第 1 および第 2 対向端部と、

b . 第 1 および第 2 対向表面と、

c . 第 2 表面に存在し、基板とともにチャンバを形成する凹部と、

d . 第 1 端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口と、

e . 流体を注入する流体分散機構と、を備え、

流体分散機構は、流体を、入口から基板の少なくとも幅に分散するように構成される、カバー部材。

【請求項 9 7】

流体分散機構は、サンプルがチャンバの外部にある開放状態から、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、カバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に流体を分散するように構成され、これにより流体分散機構から基板に沿って流体を引き出す、請求項 9 6 記載のカバー部材。

【請求項 9 8】

流体分散機構は、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部と重なり合う閉止状態で、流体を注入するように構成され、

前記分散は、毛細管現象を利用して、流体分散機構から基板表面に沿って流体を引き出す、請求項 9 6 記載のカバー部材。

【請求項 9 9】

流体分散機構は、チャンバの幅に広がるチャネルを含む、請求項 9 6 ~ 9 8 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 1 0 0】

チャネルは、カバー部材の第 1 端部に向かって増加する高さを持つ段差状の外形を有する、請求項 9 9 記載のカバー部材。

【請求項 1 0 1】

チャネルは、入口から、ある体積の流体を保管するように構成され、

前記体積は、基板上に徐々に広がる流体フロントを供給する、請求項 9 9 または 1 0 0 記載のカバー部材。

【請求項 1 0 2】

カバー部材の第 2 端部に向かう出口を備え、該出口を通じて流体が引き出される、請求項 9 6 ~ 1 0 1 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 1 0 3】

開放状態と閉止状態との間でカバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に、基板を案内するように構成されたスライド案内手段をさらに備える、請求項 9 6 ~ 1 0 2 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 1 0 4】

カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成さ

10

20

30

40

50

れた防湿バリアを含む、請求項 9 6 ~ 1 0 3 のいずれかに記載のカバー部材。

【請求項 1 0 5】

防湿バリアは、スライド上のサンプルと接触しないように覆うようにした材料覆いである、請求項 1 0 4 記載のカバー部材。

【請求項 1 0 6】

請求項 9 6 ~ 1 0 5 のいずれかに記載のカバー部材を用いて、1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法であって、

a . サンプルを基板上に用意するステップと、

b . 基板およびカバー部材を、流体分散機構の領域において基板の少なくとも端部がカバー部材の第2表面と並置された状態に設定された開放構成に位置決めするステップと、

c . 試薬を入口に注入し、毛細管現象を利用して、基板を横断するように試薬を引き出すステップと、を含む方法。

【請求項 1 0 7】

サンプルがチャンバの外部にある開放状態から、カバー部材がチャンバ内のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、基板およびカバー部材の一方を基板およびカバー部材の他方に対してスライド移動させるステップを含み、

前記スライド運動は、試薬を分散機構から基板に沿って引き出すようにした、請求項 1 0 6 記載の方法。

【請求項 1 0 8】

スライド運動は、試薬の流動を増強して、基板上のサンプルを実質的に覆うようなレートに制御される、請求項 1 0 7 記載の方法。

【請求項 1 0 9】

試薬を入口に注入する前に、カバー部材がチャンバ内のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、基板およびカバー部材の一方を基板およびカバー部材の他方に対してスライド移動させるステップを含み、

カバー部材および基板が閉止状態のままで、試薬が分散される、請求項 1 0 8 記載の方法。

【請求項 1 1 0】

基板およびカバー部材が閉止状態である場合、カバー部材の出口に負圧を印加して、チャンバ内の試薬を入口から出口に引き出すステップを含む、請求項 1 0 6 ~ 1 0 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1 1】

出口に負圧を印加して、チャンバを排出させるステップを含む、請求項 1 1 0 記載の方法。

【請求項 1 1 2】

カバー部材および基板が再び開いた場合、サンプルの乾燥を制限するために、基板を覆うステップを含む、請求項 1 0 7 ~ 1 1 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1 3】

生体サンプルのための処理モジュールであって、

a . 請求項 9 6 ~ 1 0 5 のいずれかに記載のカバー部材と、

b . 生体サンプルを戴置した基板のための支持面と、

c . サンプルがカバー部材によって覆われていない開放状態と、サンプルの少なくとも一部が、カバー部材および基板によって形成されるチャンバ内で覆われる閉止状態との間で、カバー部材および基板をスライド移動させるための直線移動装置と、を備える処理モジュール。

【請求項 1 1 4】

処理モジュールを用いた処理手順の洗浄工程の際、カバー部材の第2表面を洗浄試薬に曝すための洗浄ベイをさらに備える、請求項 1 1 3 記載の処理モジュール。

【請求項 1 1 5】

カバー部材によって覆われていない場合、基板上のサンプルの乾燥を低減するように構

10

20

30

40

50

成された防湿バリアをさらに備える、請求項 113～114 のいずれかに記載の処理モジュール。

【請求項 116】

防湿バリアは、スライド上のサンプルと接触しないように覆うようにした材料覆いである、請求項 115 記載の処理モジュール。

【請求項 117】

カバー部材の 1 つ以上の出口を、1 つ以上の個々の負圧供給源と交換可能に接続するよう に動作可能なカップリングをさらに備え、

負圧供給源の各々は、-2 kPa ~ -15 kPa の制御された真空を発生するよう に動作可能である、請求項 113～117 のいずれかに記載の処理モジュール。

10

【請求項 118】

添付図面に示した実施形態のいずれかを参照して前述したようなカバー部材。

【請求項 119】

請求項 1～33, 58～62, 70～72, 96～105 記載のカバー部材を用いて、1 つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、解剖学的病理サンプルの自動染色のための機器および方法に関し、特に、これに限定しないが、病理サンプルが戴置されたスライドなど、試薬チャンバを基板上に形成するカバー部材に関する。

20

【背景技術】

【0002】

生体サンプル、例えば、解剖学的病理サンプルの自動処理のための器具が広く知られている。処理は、免疫化学、インシチュ・ハイブリダイゼーション、特別な染色、細胞学において典型的である種類の染色手順を含んでもよい。幾つかの染色手順の自動化が、病理検査が完了できる速度を増加させており、より早期の診断、ある場合には、治療介入(intervention)を導く。染色は、典型的には、生体サンプル中の特定の組織学的特徴を強調するために、顕微鏡スライドの上に置かれたサンプルに対して実施され、そして、少量の試薬を伴うサンプルの培養がしばしば実施される。多くのケースでは、サンプルの自動染色は、試薬のアリコート(aliquot)を配給するロボットアームの操縦を含み、染色を達成する。自動化は多くの利点を有するが、これらの手順の自動化に関連した制限も存在する。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

あるケースでは、自動器具によって達成される染色が、斑状であったり、信頼できないものであり、病理学者によって、スライドの幾つかが拒否または「不良」となる。不良は、試薬中に形成される泡に起因することがあり、不均一な染色をもたらし、及び／又は、試薬からの残骸(debris)が低品質の染色を生成する。他のケースでは、典型的には、使用する器具及び／又は試薬を購入し維持する高コストのために、各検査を行うコストが極めて高い。さらに他のケースでは、染色したエリアがサンプルサイズに対して小さすぎて、診断分析に役に立たない。

40

【0004】

自動器具の複雑さも問題であり、多種多様な移動部分が較正、メンテナンス、クリーニングを必要とする。多くのケースでは、処理したサンプルのスループットがバッチ処理体制によって制限され、サンプル処理時間がバッチに施された最も遅い染色手順によって制限される。

【0005】

生体サンプルの自動処理に対して利用可能な手法を改善すること、あるいは、使用する方法および装置に対して実行可能な代替手法を少なくとも提供することが要望される。

50

【0006】

ここに含まれる本発明に対するバックグラウンドの議論は、文書、活動、材料、デバイス、記事などへの参照を含み、本発明の内容を説明することを意図している。これは、参考した資料の何れかが、何れの請求項の優先日において、公開され、公知となり、または特許分野での共通の一般知識の一部となったという了解または示唆として採用すべきでない。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様から見て、本発明は、生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材を提供する。該カバー部材は、下記の構成を備える。10

- a) 第1および第2対向端部。
- b) 第1および第2対向表面。
- c) 第2表面に存在し、基板と並置(juxtaposition)した場合にチャンバを形成する凹部(void)。
- d) 第1端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口。

ここで、凹部は、チャンバ内での流体移動を増強するための1つ以上の曲線輪郭領域を有する凹部壁によって境界が定められる。

【0008】

好ましくは、カバー部材は、第2端部に向かって、凹部と流体連通した流体出口を含み、そこを通って流体が取り出し可能である。20

【0009】

1つ以上の実施形態において、1つ以上の曲線輪郭領域は、凹部の側壁と端部壁とを連結する、丸みを帯びた角部を含む。一実施形態において、曲線輪郭領域は、チャンバからの流体除去を促進するために、カバー部材の第2端部に向かって、丸みを帯びた角部を含んでもよい。他の実施形態において、曲線輪郭領域は、チャンバ内の流体の流れを促進するために、カバー部材の第1端部に向かって、凹部の側壁と端部壁とを連結する、丸みを帯びた角部を含んでもよい。さらに他の実施形態において、1つ以上の曲線輪郭領域は、カバー部材の第2表面において、凹部の壁と凹部の天井とを連結する、丸みを帯びた蛇腹(cornice)を含んでもよい。さらに他の実施形態において、1つ以上の曲線輪郭領域は、凹部の側壁に対向して接合するテーパー状または長円(obround)状の端部領域を含んでもよい。30

【0010】

カバー部材は、チャンバが閉止した場合、例えば、 $30 \sim 200 \mu l$ 、好ましくは $50 \sim 150 \mu l$ 、より好ましくは約 $100 \mu l \sim$ 約 $125 \mu l$ の体積を提供できる。1つ以上の実施形態において、チャンバは、 $50 \sim 200 \mu m$ の高さを有する。ある実施形態において、高さは、好ましくは $100 \sim 150 \mu m$ である。特定の実施形態において、カバー部材は、入口において貯留部(reservoir)を備え、これは、処理手順の一工程でチャンバ内に注入される1つ以上のアリコートの流体を受け入れるのに充分な体積を有する。

【0011】

第2表面は、凹部の天井を有し、これは、種々の実施形態において、入口から出口への試薬の伝搬を増強する仕上げ(finish)を有する。仕上げは、例えば、エッティング加工(etched)、波形加工(corrugated)、ディンプル加工(dimpled)、傾斜加工(sloped)、弓形加工(bowed)、波紋加工(rippled)を含むグループから選択されたテキスチャ(texture)でもよい。代替として、仕上げは、凹部の天井及び/又は壁の少なくとも一部における材料仕上げまたはコーティングでもよい。40

【0012】

好ましくは、カバー部材は、処理手順の間、基板と並置した状態で保持されるように構成される。幾つかの実施形態において、カバー部材は、消耗品または半消耗品(例えば、交換前に5回、10回、15回または20回の手順で使用される)である。他の実施形態において、カバー部材は、カバー部材本体およびカバー部材挿入部(insert)を含む、少な50

くとも 2 つの部品で形成され、カバー部材挿入部は、基板とともにチャンバを形成するよう構成される。この配置では、カバー部材挿入部は消耗品でもよい。

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施形態において、カバー部材は、カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアを備えてよい。防湿バリアは、基板上のサンプルと干渉しない任意の適切な形状をとり得る。例えば、防湿バリアは、スライド上のサンプルと接触しないように覆うようにした材料覆い(shroud)でもよい。代替として、防湿バリアは、基板上のサンプルが脱水状態になるのを防止する蒸気バリアでもよい。

【 0 0 1 4 】

一実施形態において、カバー部材は、入口において、流体を入口に方向付けるように構成された案内手段を備える。好ましくは、案内手段は、対応する形状の注入プローブ先端を受け入れるような形状を有する首部を含み、その結果、プローブから入口への流体の強制注入のための嵌め合い(mating)コントタクトを形成する。こうして首部は、プローブ先端を収容する第 2 表面に向かって減少するテーパーを有してもよい。理想的には、案内手段は、注入プローブ先端とのぴったり嵌合(snug fit)を形成するように構成される。これは、案内手段に、注入プローブ先端との密封(seal)を受容し形成するのに充分な弹性コンプライアンス(compliance)を提供することによって達成できる。しかし、他の配置では、プローブ先端は弹性(compliant)である。

【 0 0 1 5 】

他の実施形態において、カバー部材は、入口と流体連通している分散端部を有する。使用の際、カバー部材は、分散端部の周りに旋回するように構成され、旋回運動は、分散端部から出口に向かって、入口での流体の移動を生じさせる。カバー部材はさらに、第 1 端部と第 2 端部との間に直交して延びる面を通過して延びており、これに対して垂直な軸の周りに旋回するように構成され、前記軸の周りの旋回は、カバー部材を傾斜させる。カバー部材を傾斜させて、入口での時期尚早の流体放出を防止すること、あるいは、開放状態の場合、カバー部材の下方にあるスライドへのアクセスを獲得することが望ましいであろう。

【 0 0 1 6 】

さらに他の実施形態において、カバー部材は、流体を、入口から、カバー部材に形成されたチャンバの少なくとも幅に分散するように構成された流体分散機構を備える。好ましくは、流体分散機構は、チャンバの幅に広がるチャネルを含む。一実施形態において、チャネルは、カバー部材の第 1 端部に向かって増加する高さを持つ段差状の外形を有する。理想的には、チャネルは、入口から、ある体積の流体を保管するように構成される。保管された流体は、基板上に徐々に広がる流体フロント(front)を供給する。

【 0 0 1 7 】

流体分散機構は、閉止状態または開放状態で流体を分散するように構成できる。開放注入では、流体分散機構は、サンプルがチャンバの外部にある開放状態から、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、カバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に流体を分散するように構成され、これにより分散機構から基板表面に沿って流体を引き出す。閉止状態では、カバー部材は、基板上のサンプルの少なくとも一部と重なり合い、毛細管現象が分散機構から基板表面に沿って流体を引き出す。

【 0 0 1 8 】

カバー部材はさらに、開放状態と閉止状態との間でカバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に、基板を案内するように構成されたスライド案内手段を含んでもよい。理想的には、スライドするカバー部材は、カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアを含んでもよい。防湿バリアは、物理的な材料バリア、またはサンプルの乾燥を最小化するように適合した蒸気バリアまたは他のバリアでもよい。

【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

50

他の態様から見て、本発明は、生体サンプルのための処理モジュールを提供する。該モジュールは、下記の構成を備える。

- a . 先の請求項の何れかに記載されたカバー部材。
- b . 生体サンプルを戴置した基板のための支持面。
- c . 培養期間中、基板と並置した状態でカバー部材を取り外し可能に保持するように動作可能なクランプ手段。

【 0 0 2 0 】

クランプ手段は、処理手順中に、基板を損傷したり破損しないように、基板とカバー部材との間の空間から試薬の漏れを防止するのに充分なクランプ力を印加する。クランプ力は、例えば、約 3 N ~ 3 0 0 N の範囲でもよい。幾つかの例では、例えば、複数の処理モジュールが自動機器に組み込まれた場合、より高いクランプ力は達成するのが困難であろう。こうして、例えば、2 5 0 N または 1 0 0 N など、より低いクランプ力を使用することが望ましいであろう。1 0 N 程度の低いクランプ力も使用してもよい。一形態において、クランプ手段は、基板と並置した状態でカバー部材を保持するようにバイアスされた弾性部材を含む。種々の実施形態において、処理モジュールはまた、チャンバの開放時に、例えば、「接着摩擦(sticktion)」力に打ち勝つために、基板を支持面に保持するように構成された基板保持手段を提供する。

10

【 0 0 2 1 】

1つ以上の実施形態において、支持面は、処理手順の際、基板上の生体サンプルの温度を制御するように構成された熱交換器を含む。しかしながら、熱交換器は、上述したカバー部材の一部を形成してもよく、あるいは、カバー部材と結合してもよいことは理解すべきである。

20

【 0 0 2 2 】

典型的には、処理モジュールは、処理モジュール内の基板およびカバー部材の一方または両方を位置決めするように構成され、そして、処理手順の際、カバー部材の入口に試薬を注入するようにも構成してもよいロボットを備える。種々の実施形態において、処理モジュールは、カバー部材の1つ以上の出口を、大気への通気孔および個々の1つ以上の負圧供給源と交換可能に接続するように動作可能なカップリングを含む。典型的には、1つ以上の負圧供給源は、- 2 kPa ~ - 15 kPa の制御された真空を発生する。1つ以上の負圧供給源は、例えば、1 0 0 0 m s ~ 5 0 0 0 m s 、好ましくは、約 2 0 0 0 m s ~ 3 0 0 0 m s の期間に、負圧を印加するようにプログラムされたコントローラ装置によって制御してもよい。

30

【 0 0 2 3 】

処理モジュールは、機器のコントローラの制御下で独立に動作可能な複数の処理モジュールを備えた自動サンプル処理機器とともに使用するように構成してもよい。理想的には、クランプ手段、熱交換器、ロボット、負圧供給源および流体ディスペンサ、ならびに処理モジュールとともに使用される他のコンポーネントは、機器コントローラの制御下にある。

40

【 0 0 2 4 】

一実施形態において、処理モジュールは、カバー部材上の分散端部の周りにカバー部材を旋回させて、入口での流体を分散端部から出口に向かって移動させるように構成された旋回手段を備え、旋回手段は、カバー部材を、開放状態に、そして、カバー部材および基板が並置してチャンバを形成する閉止状態に旋回させるように動作可能である。

【 0 0 2 5 】

好ましくは、旋回手段は、カバー部材を開放状態に位置決めするように動作可能な旋回アームであり、カバー部材の第1端部の分散端部が基板と接触しており、第2表面が基板に対して 1 ~ 2 0 度の角度で配置される。旋回手段は、チャンバ内で試薬を攪拌するように動作可能でもよい。一実施形態において、旋回アームは、カバー部材を開設状態に位置決めして、基板および第2表面が、カバー部材の入口でアリコートの流体を受け入れる角度に配置されるように動作可能である。一実施形態において、基板および第2表面は、約

50

5～60度の角度に配置される。一実施形態において、基板および第2表面は、約8～25度の角度に配置される。一実施形態において、基板および第2表面は、約10度の角度に配置される。旋回アームは、モジュールを、カバー部材および基板が切り離された取り外し状態に設定したり、及び／又は、カバー部材を通る傾斜軸であって、第1端部と第2端部の間に直交して延びる面に対して垂直な傾斜軸の周りにカバー部材を傾斜させるように、動作可能でもよい。傾斜は、処理モジュール内で基板へのアクセスを提供でき、及び／又は、入口からチャンバ内への時期尚早の流体放出を不可能にできる。一形態において、傾斜アクセス周りにカバー部材の傾斜方向にバイアスをかけるために、傾斜バイアス手段が設けられる。

【0026】

10

処理モジュールはさらに、カバー部材の第2表面を洗浄試薬に曝すための洗浄ベイ(bay)を含んでもよい。こうして支持面は、サンプルを戴置した基板を受け入れ、基板の不在時は、洗浄ベイを形成するような形状にしてもよい。

【0027】

一実施形態において、処理モジュールは、サンプルがカバー部材によって覆われていない開放状態と、サンプルの少なくとも一部が、カバー部材および基板によって形成されるチャンバ内で覆われている閉止状態との間で、カバー部材および基板をスライド移動させるためのアクチュエータを備える。処理モジュールは、上述のような防湿バリアを含んでもよい。

【0028】

20

他の様から見て、本発明は、生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材を提供する。該カバー部材は、下記の構成を備える。

- a . 第1および第2対向端部。
- b . 第1および第2対向表面。
- c . 第2表面に存在し、基板と並置(juxtaposition)した場合にチャンバを形成する凹部(void)。
- d . 第1端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口。
- e . 第2端部に向かって、凹部と流体連通した流体出口。
- f . 入口において、流体を入口に方向付けるように構成された案内手段。

【0029】

30

案内手段は、対応する形状の注入プローブ先端を受け入れるような形状を有する首部を含んでよい。首部は、第2表面に向かって減少するテーパー、及び／又は、弾性コンプライアンス(compliance)を有してもよい。とにかく、案内手段は、注入プローブ先端とともにぴったり嵌合を形成するように構成されることが望ましい。

【0030】

さらに他の様から見て、本発明は、案内手段を備えたカバー部材を用いて、1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法を提供する。該方法は、下記のステップを含む。

- a . サンプルを基板上に用意するステップ。
- b . 基板およびカバー部材を位置決めして、チャンバを形成するステップ。
- c . 注入プローブ先端を、流体入口との嵌め合い(mating)コンタクト状態に位置決めするステップ。
- d . 第1試薬が基板上のサンプルを実質的に覆うのに充分な力を用いて、第1体積の第1試薬を入口に送り込むステップ。

【0031】

第1試薬は、注入プローブ先端と連結した正圧ポンプ、例えば、シリンジポンプまたは歯車ポンプなどによって入口に送り込んでもよい。

【0032】

40

該方法は、代替／追加で、下記のステップを含んでもよい。

- a . サンプルを基板上に用意するステップ。

50

- b . 基板およびカバー部材を位置決めして、チャンバを形成するステップ。
- c . 注入プローブ先端を位置決めして、試薬を流体入口に注入するステップ。
- d . 少なくとも第2体積の第2試薬を入口に注入するステップ。

【 0 0 3 3 】

該方法は、チャンバ内の試薬を出口に向けて引き出すために、出口における負圧の印加をさらに含んでもよい。典型的には、第1試薬（ある駆動力を用いて入口に配給される試薬）は、高価値(high value)試薬であり、一方、第2試薬（駆動力なしで入口に注入される試薬）は、低価値(low value)試薬である。該方法は、カバー部材を傾斜させて、出口を上昇させるステップをさらに含んでもよく、これにより入口からチャンバ内への時期尚早の試薬放出を制限または不可能にする。

10

【 0 0 3 4 】

さらに他の態様から見て、本発明は、生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材を提供する。該カバー部材は、下記の構成を備える。

- a . 第1および第2対向端部。
- b . 第1および第2対向表面。
- c . 第2表面に存在し、基板と並置(juxtaposition)した場合にチャンバを形成する凹部(void)。
- d . 第1端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口。
- e . 第2端部に向かって、凹部と流体連通した流体出口。
- f . 入口と流体連通している分散端部。

20

ここで、カバー部材は、分散端部の周りに旋回するように構成され、使用の際、前記旋回運動は、入口において、分散端部から出口に向かう流体の移動を生じさせる。

【 0 0 3 5 】

カバー部材はさらに、上述のように、カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアを含んでもよい。同様に、カバー部材は、入口において、1つ以上のアリコートの試薬を受け入れるのに充分な体積を有する貯留部を設けてもよい

【 0 0 3 6 】

その態様の他から見て、本発明は、生体サンプルのための処理モジュールを提供する。該モジュールは、下記の構成を備える。

30

- a . 分散端部を有するカバー部材。
- b . 生体サンプルを戴置した基板のための支持面。
- c . カバー部材を分散端部の周りに旋回させ、流体を入口から基板に沿って、分散端部から出口に向けて移動させるように構成された旋回手段。

ここで、旋回手段は、カバー部材を、開放状態および、カバー部材および基板が並置されてチャンバを形成する閉止状態に旋回させるように動作可能である。

【 0 0 3 7 】

旋回手段は、任意の適切な形状をとってもよい。好ましい実施形態において、旋回手段は、カバー部材を、カバー部材の第1端部の分散端部が基板と接触し、第2表面が基板に対して1~20度の角度に配置される開放状態に位置決めするように動作可能な旋回アームを含む。好ましくは、旋回アームは、カバー部材を開放状態に位置決めし、基板および第2表面が約10度の角度に配置され、アリコートの試薬をカバー部材の入口に受け入れるように動作可能である。旋回アームは、カバー部材を通る傾斜軸であって、第1端部と第2端部の間に直交して延びる面に対して垂直な傾斜軸の周りにカバー部材を傾斜させるように、動作可能でもよい。旋回手段は、モジュールをカバー部材および基板が切り離された取り外し状態に設定したり、及び／又は、チャンバ内の試薬を攪拌するように動作可能でもよい。

40

【 0 0 3 8 】

処理モジュールは、傾斜アクセス周りにカバー部材の傾斜方向にバイアスをかけるための傾斜バイアス手段、及び／又は、カバー部材および基板の分離中に、基板を支持面に取

50

り外し可能に保持するように構成された基板保持手段を備えてもよい。基板保持手段は、分離中に、カバー部材と基板との間の接着摩擦力に打ち勝つのに充分な力を用いて、基板を支持面に取り外し可能に保持するように構成された弾性部材を含んでもよい。

【0039】

理想的には、処理モジュールは、カバー部材を閉止状態に取り外し可能に保持するためのクランプ手段をさらに備える。カバー部材の第2表面を洗浄試薬に曝すための洗浄ベイ(bay)を設けてもよい。一実施形態において、支持面は、サンプルを戴置した基板を受け入れ、基板の不在時は、洗浄ベイを形成するような形状をなす。処理モジュールは、防湿バリアを設けてもよい。1つ以上の実施形態において、処理モジュールは、カバー部材の1つ以上の出口を、1つ以上の個々の負圧供給源と交換可能に接続するように動作可能なカップリングを有する。

10

【0040】

さらに他の態様から見て、本発明は、上述のような処理モジュールを用いて、1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法を提供する。該方法は、下記のステップを含む。

- a . サンプルを基板上に用意するステップ。
- b . 分散端部が基板と接触するようにカバー部材に角度がついた開放状態に、基板およびカバー部材を位置決めするステップ。
- c . 第1試薬を入口に注入するステップ。
- d . カバー部材を閉止状態に向けて旋回させて、旋回運動により、注入された試薬が基板上のサンプルを実質的に覆うようにするステップ。

20

【0041】

理想的には、旋回運動は、試薬の毛細管流動を増強して、基板上のサンプルを実質的に覆うようなレートに制御される。出口に印加される負圧が、チャンバ内の試薬を出口に向けて引き出すのを支援できる。負圧が、チャンバ内の流体を排出させ、及び／又は攪拌するために使用してもよい。種々のステップが、複数の試薬及び／又はサンプルを処理するための複数の手順について、基板上での試薬流動を増強する予めプログラムされた旋回運動に従って、コントローラを用いて達成できる。

【0042】

該方法はさらに、スライドを支持面から除去し、カバー部材の第2表面を洗浄試薬に浸漬するステップを含んでもよい。

30

【0043】

その態様の他から見て、本発明は、生体サンプルを支持する基板のためのカバー部材を提供する。該カバー部材は、下記の構成を備える。

- a . 第1および第2対向端部。
- b . 第1および第2対向表面。
- c . 第2表面に存在し、基板とともにチャンバを形成する凹部(void)。
- d . 第1端部に向かって、凹部と流体連通した流体入口。
- e . 流体を注入する流体分散機構。流体分散機構は、流体を、入口から基板の少なくとも幅に分散するように構成される。

40

【0044】

一実施形態において、流体分散機構は、チャンバの幅に広がるチャネルを含む。チャネルは、カバー部材の第1端部に向かって増加する高さを持つ段差状の外形を有してもよく、入口から、ある体積の流体を保管するように構成してもよく、保管された体積の流体は、基板上に徐々に広がる流体フロントを供給する。カバー部材は、カバー部材の第2端部に向かう出口を設けてもよく、これを通じて流体が引き出される。

【0045】

好ましくは、流体分散機構は、サンプルがチャンバの外部にある開放状態から、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、カバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に流体を分散するように構成され、これにより流体分散機構から

50

基板に沿って流体を引き出す。これは、「開放注入」と称してもよい。

【0046】

代替／追加として、流体分散機構は、カバー部材が基板上のサンプルの少なくとも一部と重なり合う閉止状態で、流体を注入するように構成される。ここで、前記分散は、毛細管現象を利用して、流体分散機構から基板表面に沿って流体を引き出す。これは、「閉止注入」と称してもよい。

【0047】

カバー部材はさらに、開放状態と閉止状態との間でカバー部材および基板の相対的なスライド運動の際に、基板を案内するように構成されたスライド案内手段を備えててもよい。カバー部材とともに使用される基板の上にあるサンプルの乾燥を低減するように構成された防湿バリアを設けてもよい。

10

【0048】

さらに他の態様から見て、本発明は、流体分散機構を有するカバー部材を用いて、1つ以上の試薬とともに生体サンプルを培養するための方法を提供する。該方法は、下記のステップを含む。

- a . サンプルを基板上に用意するステップ。
- b . 基板およびカバー部材を、流体分散機構の領域において基板の少なくとも端部がカバー部材の第2表面と並置された状態に設定された開放構成に位置決めするステップ。
- c . 試薬を入口に注入し、毛細管現象を利用して、基板を横断するように試薬を引き出すステップ。

20

【0049】

好ましくは、該方法は、サンプルがチャンバの外部にある開放状態から、カバー部材がチャンバ内のサンプルの少なくとも一部を覆う閉止状態へ、基板およびカバー部材の一方を基板およびカバー部材の他方に対してスライド移動させることを含み、ここで、前記スライド運動は、試薬を分散機構から基板に沿って引き出す。理想的には、スライド運動は、試薬の流動を増強して、基板上のサンプルを実質的に覆うようなレートに制御される。基板およびカバー部材が開放状態であるまで(「開放注入」)、あるいは、これらがそれぞれ閉止状態になった後(「閉止注入」)、流体を入口に注入してもよい。

【0050】

真空を印加して、試薬をチャンバを通じて入口から出口に引き出すようにして、流体注入を支援したり、あるいはチャンバ内の流体を退出または攪拌するようにしてもよい。一実施形態において、該方法は、カバー部材および基板が再び開いた場合、サンプルの乾燥を制限するために、基板を覆うことを含んでもよい。

30

【0051】

さらに他の態様から見て、本発明は、生体サンプルのための処理モジュールを提供する。該モジュールは、下記の構成を備える。

- a . 流体分散機構を有するカバー部材。
- b . 生体サンプルを戴置した基板のための支持面。
- c . サンプルがカバー部材によって覆われていない開放状態と、サンプルの少なくとも一部が、カバー部材および基板によって形成されるチャンバ内で覆われる閉止状態との間で、カバー部材および基板をスライド移動させるための直線移動装置。

40

【0052】

1つ以上の実施形態において、処理モジュールは、処理モジュールを用いた処理手順の洗浄工程の際、カバー部材の第2表面を洗浄試薬に曝すための洗浄ベイ(bay)を備える。サンプルを保護するための防湿バリアを設けてもよい。処理モジュールは、カバー部材の1つ以上の出口を、真空を発生する1つ以上の個々の負圧供給源と交換可能に接続するように動作可能なカップリングを有してもよい。

【図面の簡単な説明】

【0053】

以下、本発明の実施形態について添付図面を参照し、一例としてより詳細に説明する。

50

説明した実施形態が例に過ぎず、全ての事例においてスケールどおりでないことがあることを理解すべきである。検討した例は、ここに添付した請求項で定義されたような本発明の範囲を限定するものとして採用すべきでない。説明した部品がシリーズで番号付与され（例えば、1000, 2000, 3000）、類似の符号は、一般に類似の部品を指していることを理解すべきである。

【0054】

【図1】本発明の一実施形態に係るカバー部材の概略等角図である。

【図2】図1のカバー部材の側面図であり、基板をスライドの形態で示している。

【図3】図1と図2のカバー部材の第2表面（下面）の概略図である。

【図4】図4a～図4eは、本発明の一実施形態に係るカバー部材の入口形状の変形例を表す概略図である。図4a、図4c、図4dは、入口を通る断面での端面図を表す。図4bは、図4aのカバー部材の平面図を表し、図4eは、図4cと図4dのカバー部材の平面図を表す。

【図5】図5a～図5cは、カバー部材本体、カバー部材挿入部、およびカバー部材（カバー部材挿入部と組み合わせたカバー部材本体で構成）の概略図である。

【図6】図6a～図6cは、本発明の一実施形態に係る処理モジュールの概略図であり、閉止状態（図6a）および開放状態（図6bと図6c）のカバー部材を備える。

【図7】図7aと図7bは、本発明の他の実施形態に係る処理モジュールの概略断面図であり、除去可能なカバー部材挿入部および洗浄ベイ（bay）を備える。

【図8】本発明の他の態様に係るカバー部材の等角図である。

【図9】図9a～図9cは、図8のカバー部材の断面図、側面図および底面図である。

【図10】図10a～図10dは、本発明の他の実施形態に係るカバー部材の簡略化した断面図であり、スライドに対してそれぞれ開放状態、注入状態、閉止状態、取り外し状態である。

【図11】本発明の一実施形態に係るカバー部材の追加の概略図である。

【図12】図8～図11に示した種類のカバー部材を用いた処理モジュールの要素の概略図である。

【図13】図12に示した種類の処理モジュールの横断面図である。

【図14】本発明の一実施形態に係る処理モジュールの要素の等角図である。

【図15】図14の処理モジュールの側面図である。

【図16】本発明の他の態様に係るカバー部材の概略底面図である。

【図17】図16のカバー部材の等角図であり、病理学スライドの形態で開放状態にある基板を備える。

【図18】図17のカバー部材および基板の断面図である。

【図19】図16～図18の流体分散機構およびスライドを示す拡大断面図である。

【図20】閉止状態である図16のカバー部材および基板の等角図である。

【図21】図20のカバー部材および基板の横断面図である。

【図22】図17のカバー部材および基板の等角図であり、物理的な覆いの形態である防湿バリアを備える。

【図23】図16～図22のカバー部材を用いた処理モジュールのコンポーネントの等角図である。

【図24】本発明の実施形態が使用できる自動サンプル処理機器の一例である。

【図25】図24の機器のためのコントローラの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0055】

基板、例えば、顕微鏡スライドなどの上で少量の試薬の培養を実施することが望ましい。スライドがスライドトレイまたは個別にサンプル処理モジュールに保持された状態で、サンプルを処理してもよい。

【0056】

最初に図1を参照して、本発明の一実施形態に係るカバー部材1000を示しており、

10

20

30

40

50

生体サンプルを支持するための基板 200(図2に示す)と共に使用される。参照容易のため、基板 200は、以下「スライド」200と称する。カバー部材は、第1端部 1010と、第2端部 1020と、第1表面 1110と、第2表面 1120とを有する。凹部(void)1124が、第2表面 1120に形成され、壁 1122および凹部天井 1140の形態である凹部境界によって画定される。

【0057】

図2は、カバー部材 1000および、並置されてチャンバ 1300を形成するスライド 200の側面図である。流体入口 1012がカバー部材の第1端部に向けて設けられ、流体出口 1022がカバー部材の第2端部に向けて設けられる。入口および出口は、凹部 1124と流体連通しており、試薬が入口を通って入り、出口 1022を経由して出ていくようにしている。案内手段 1014が入口にも設けられる。10

【0058】

好ましい実施形態において、カバー部材 1000は、自動サンプル処理機器 7000、例えば、図25に示す種類のものでの使用のために構成される。同じ出願人によって2011年11月16日に本願と同時に共に出願された、米国仮特許出願第61/560569号(発明の名称"Biological Sample Treatment Apparatus")、第61/560559号(発明の名称"An Automated System and Method of Treating Tissue Samples on Slides")は、こうした機器について記載しており、これらの出願の内容は参考によりここに組み込まれる。

【0059】

機器は、ロボットアームを使用して、試薬をカバー部材の入口に注入する。案内手段 1014は、機器の注入プローブ 400を入口に案内し、そのため、ロボットコントローラが、プローブ先端 410を入口壁の内側に正確に位置決めする必要がない。むしろコントローラは、プローブ先端 410を入口開口 1013内に位置決めするだけでよく、案内手段 1014は、プローブ先端から注入された試薬を、入口 1012を通ってチャンバ 1300内に案内する。20

【0060】

好ましい実施形態において、案内手段は、入口への試薬コンタクト注入のために構成される。こうして案内手段 1014は、対応する形状の注入プローブ先端 410を受け入れるような形状を有する首部 1016を含む(図2)。首部は、入口を通る軸に対して、例えば、45°の角度を形成するテーパー形状でもよく、プローブ 400を通る軸と外部プローブ先端壁との間が45°の角度を有する対応する形状の注入プローブ先端 410を受け入れる。対応する形状のプローブ先端 410および首部 1016は、協力して、プローブ先端と首部との間に、試薬注入のための嵌め合い(mating)接合面を形成する。30

【0061】

1つ以上の実施形態において、首部は、嵌め合い接合面が、プローブ先端と入口首部との間にぴったり嵌合(snug fit)を提供し、正圧を用いて入口に強制注入される試薬の漏れを実質的に防止するような弾性コンプライアンスを有する。しかしながら、嵌め合い接合面でのガスケットまたは封止リングの使用も想定される。弾性コンプライアンスは、例えば、カバー部材を弾性材料で製造した場合、首部を含むカバー部材の材料特性によって提供できる。代替として、カバー部材の首部エリアまたはプローブ先端において、弾性材料コーティングが存在してもよい。40

【0062】

高価値試薬の注入の際、上述のように、注入プローブ先端 410が首部 1016と嵌め合いコンタクトすることが望ましい。しかしながら、こうしたコンタクトは、高価でないバルク流体試薬、例えば、D I水、アルコール、脱ろう液などの配給に必要ではないであろう。これは、特に、過剰注入(即ち、1アリコートより多い試薬の注入)またはクリーニングの場合である。一実施形態において、クリーニングは、入口へのクリーニング試薬の非接触注入と、例えば、真空を用いて、その試薬を入口または出口を介して再び取り出すことを含む。

10

20

30

40

50

【0063】

注入プローブは、例えば、Fluid Transfer Probe (FTP) ロボット 7028 (永久または一時的ピペット先端を用いて) または、図24に示したタイプのように、自動機器7000のBulk Fluid Robot (BFR) 7014でもよい。一実施形態において、FTPまたはBFRは、カバー部材1000をSlide 200の上に位置決めするために用いてもよく、両者間にチャンバ1300を形成する。図24において、複数のカバー部材が、機器7000内の個々のサンプル処理モジュール7012において示される。これらの各々が独立に制御可能であり、そのため、個々の処理モジュール7012についての機器スループットが、機器内の他のモジュールで実施される処理手順に要する培養時間によって制限されない。

10

【0064】

この配置において、機器は、低減した複雑性を有し、それは、カバー部材の配置のための専用ロボットが必要でないからである。カバー部材が、生体サンプルが戴置されたスライドと並置されると、それは、任意の適切な手段を用いて所定位置にクランプされ、処理手順の間は移動しない。図2において、矢印Cは、カバー部材に印加されるクランプ力の方向を示し、処理手順の間、その位置を維持する。

【0065】

好都合には、カバー部材1000が位置決めされ、所定位置にクランプされると、カバー部材は、処理手順の間、Slide 200に対して移動する必要がない。試薬をチャンバ内へ送り込むための正圧、及び/又は、チャンバを介して試薬を引き出すための真空の使用が、最も多くの処理手順を完了させるのに充分である。処理手順は、カバー部材1000およびスライド200の相対位置を移動させることなく完了できるため、大気へのサンプルの最小露出になる。従って、サンプルの脱水のリスクは低く、所定の処理手順の終わりに、サンプルは、搬送及び/又は追加処理のために、カバースリップで覆ってもよい。

20

【0066】

出口1022から引き出される前に、試薬が培養期間中にチャンバ内に残留してもよい。培養の際、サンプル(および試薬)の温度は、例えば、処理モジュールと関連した熱交換器を加熱または冷却することによって変更してもよい。典型的には、熱交換器は、加熱/冷却パッド5300(図6a~図6c)の形態で設けられる。理想的には、熱交換器は、サンプル(およびチャンバ内の試薬)の温度を20~95の範囲内で変化させる能力を有する。しかし、ある処理手順では、より高い温度(例えば、120まで)が必要になることもある。幾つかの試薬が、加熱工程の際、気泡形成をもたらすことがある。典型的には、気泡は、大気に通気した場合、入口ポート1012及び/又は出口ポート1022に向かって移動する。温度変化のレートは、例えば、迅速な遷移が必要であるPCRにおいて、処理手順の有効性にとって重要であろう。理想的には、熱交換器は、これらの変化に順応し、1つ以上の実施形態では、冷却する能力を有する。本発明の種々の態様において、熱交換器は、スライドの下方に位置決めされた加熱/冷却パッドとして図示される。しかしながら、熱交換器は、種々の実施形態において、カバー部材と結合または一体化してもよいことは理解すべきである。例えば、カバー部材は、高い熱質量を持つ金属ブロックを備えてもよく、サンプルを温めたり、能動的に冷却できる(例えば、冷凍によって)。代替として、加熱手段は、ヒーターパッド、RF、マイクロ波、及び/又は、対流手段を含んでもよく。冷却手段は、低温化(chilling)手段、フィン、及び/又はペルチエ効果クーラーを含んでもよい。更なる実施形態において、カバー部材は加熱及び/又は冷却してもよく、基板支持部が、組合せで加熱及び/又は冷却する。

30

【0067】

典型的には、高価値試薬が、正圧ポンプ、例えば、シリンジポンプを用いて、「コンタクトモード」(即ち、プローブ先端が入口と嵌め合いコンタクトしている)で入口に送り込まれる。好ましくは、シリンジポンプの動作が、自動機器7000に関連したコントローラ7060の制御下にある。こうしてプローブ先端410が、首部1014内に嵌め合い状態で受け入れられると、シリンジポンプは作動して、アリコートの試薬をチャンバ内

40

50

に送給する。この手法では、正圧を用いて試薬をチャンバ内に能動的に変位させることは、必要な試薬量、そして試薬がチャンバに入ってスライド上のサンプルを覆う時間を最小化する。

【0068】

チャンバ1300への試薬の強制送給の際、出口1022が大気圧に通気される。強制送給のレートを制御することは、スライド上で移動する際に、流体フロントについての制御を提供し、これによりチャンバ内での気泡形成のリスクを最小化する。幾つかの処理手順では、試薬は、特に粘性があることがあり、チャンバ内でスライド表面を横断する試薬の伝搬が、出口1022における真空の印加によって支援してもよい。必要な培養期間の後、試薬は、出口における真空の印加によって、あるいは、追加の試薬の注入で洗い流すことによって、チャンバから排出してもよい。矢印F(図2)が、チャンバ内に注入される試薬の流れ方向を示す。チャンバを横断して必要な圧力勾配を提供するために、弁(不図示)を設けてもよく、出口を大気または負圧供給源と切換える可能に接続するように動作可能である。

10

【0069】

典型的な処理手順が、バルク流体試薬をチャンバ内に注入し、サンプルを洗浄または処理することを含む。洗浄工程の際、入口1012を洗い流して、例えば、コンタクトモードでの高価値(high value)試薬の強制送給の際に入口壁に付着した残留高価値試薬を除去することが望ましい。従って、バルク流体試薬を入口1012に注入するプローブが、案内手段/首部1014と嵌め合いコンタクトする必要はない。処理手順の種々の工程において、特定の試薬を「非コンタクトモード」で注入することが望ましく、その結果、嵌め合い表面は洗い流される。

20

【0070】

図4a～図4eは、カバー部材1000について種々の入口形状の例を示す。図4a、図4c、図4dは、入口1012を通る端面図を表す。図4bは、図4aのカバー部材の平面図を表し、図4eは、図4bと図4cのカバー部材の平面図を表す。図4bと図4eに示すように、出口1022は、カバー部材の上部を出てもよく(即ち、第1表面を通り)、あるいは、図1～図3のように、カバー部材の第2表面を通り出てもよく、あるいは、例えば、カバー部材の前方表面または後方表面を通り出てもよい。

30

【0071】

図4aは、図1～図3のカバー部材の入口形状の変形例を示す。案内手段1014は、より多量の試薬を収容するように延びてあり、これにより貯留部1018を形成する。同様な貯留部1018が、図4cと図4dの入口形状に示される。貯留部1018は、1アリコートより多い試薬を保管するのに充分な体積を有する。貯留部1018を入口1012に設置する利点が、チャンバ1300に入る前に、複数の試薬の混合が可能になることがある。他の利点が、試薬の幾つかの注入を保管することは、自動機器で用いられる注入口ボットに対する負荷を低減できることであり、これにより処理手順での工程間の大気時間を削減できる。さらに、図4cと図4dにおいて、より大きな楕円状の開口は、試薬注入ノズルを位置決めするために、自動機器口ボットによって実行される運動の複雑さを低減する。注入目標エリアがより大きいためである。貯留部1018からチャンバへの時期尚早の流体放出を緩和するため、カバー部材とともに使用される処理モジュールが、カバー部材を傾斜させて、出口を上昇させるように構成してもよく、これによりチャンバ内への試薬の放出を防止する。

40

【0072】

図3は、図1と図2のカバー部材の第2表面(下面)の概略図である。図3は、曲線輪郭境界壁1126を示す。第1端部に向いた曲線輪郭境界1126は、チャンバ1300内の流体の流動を支援する。第2端部1020に向いた曲線輪郭境界1126'は、洗浄または排出の後、チャンバ内部に残留する試薬及び/又は試薬残骸に対して不利に作用する。排出が、例えば、出口1022と結合した負圧供給源(即ち、真空)の作動によって達成でき、試薬をチャンバから引き出したり除去する。幾つかの実施形態において、曲線

50

輪郭境界は、同じ幾何形状を有してもよいが、ここではその場合である必要がないことに留意する。例えば、図3において、曲線輪郭境界1126は、曲線輪郭境界1126'より小さい半径を有する。他の実施形態において(不図示)、曲線輪郭境界は、合体して、凹部の一端(または両端)においてテーパーを形成してもよく、その結果、凹部は、一端(または両端)において長円(obround)状または滑らかな矢印の形状を含む。しかしながら、こうしたテーパーの包含は、チャンバによって覆われるスライドのエリアを減少させることがあり、スライド染色の際、チャンバ内に注入される試薬の有効性を制限する。

【0073】

図3において、入口1012が出口1022と同様な直径を有する。しかし、ここではその場合である必要がない。図4bで判るように、凹部に入る入口開口の直径は、凹部を出る出口の直径より大きくてもよい。

10

【0074】

図5a～図7bは、2つの部品、即ち、カバー部材本体1100(図5a)およびカバー部材挿入部1200(図5b)で構成されたカバー部材1000の代替の実施形態を示す。図5cは、カバー部材本体およびカバー部材挿入部を一緒に示す。ここで、カバー部材本体1100は、カバー部材挿入部1200の対向する凸部(tongue)1250がスライド可能に受容される溝1150を有する。

【0075】

カバー部材本体1100での入口1012が、カバー部材挿入部での入口延長部1012'に結合するように配置される。同様に、図5bにおいて、カバー部材本体での出口1022が、出口延長部1022'に結合するように構成される。こうして入口/入口延長部および出口/出口延長部の結合が、凹部1124を有するカバー部材挿入部1200によって形成されるチャンバへの試薬の注入を容易にする。カバー部材挿入部1200は、スライド200と並置した場合(図6a～図6c)、試薬チャンバを形成する。図5a～図5cに示す配置は、カバー部材本体と、スライド係合を許容するカバー部材挿入部との間のカップリングを提供するが、他の配置、例えば、カバー部材を含む要素間の磁気カップリングおよび吸引カップリングも想定されることは理解すべきである。

20

【0076】

図6a～図6cは、本発明の一実施形態に係る処理モジュール5000を示す。処理モジュール5000は、スライド200が支持される支持面5100を含む。必要に応じて、加熱/冷却パッド5300の形態(上述のように)での熱交換機が、支持面5100とスライド200との間に設けられ、処理手順の間、チャンバ内の試薬の温度を変更する。スライド200は、カバー部材/カバー部材挿入部の第2表面の下方に位置する。図6a～図6cは、カバー部材1000をスライド200と並置するように位置決めするための駆動アーム5110を示す。クランプ部材3200が、処理手順の間、カバー部材1000およびスライド200を並置状態で保持するために設けられる。クランプ部材3200は、例えば、カバー部材1000に力を作用する振りばねでもよい。

30

【0077】

図示した実施形態は、カバー部材1000の長辺に位置決めされた駆動アーム5110を示しているが、駆動アームは、カバー部材1000の端部に設置してもよいことは理解すべきである。こうしてアーム5110は、カバー部材1000を長手方向に開閉するように動作可能でもよい。

40

【0078】

進歩した染色手順を実施することに追加して、除去可能/置換可能なカバー部材挿入部1200を組み込んだカバー部材1000が、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)手順を含む用途において有用であろう。これらの手順において、一方の手順から他方の手順への残骸の繰り越し、検査サンプルの汚染および不良をもたらすことがある。従って、一方の検査から次の検査への繰り越しを完全に洗浄または排除することが必要である。こうして除去可能であって、理想的には使い捨て可能なカバー部材挿入部1200をカバー部材1000に組み込むことは、残骸の繰り越しまたはクロス汚染のリスクを排除または少なく

50

とも低減でき、PCRなどの用途にとって望ましいであろう。

【0079】

図7aと図7bは、カバー部材の他の実施形態の概略図であり、駆動アーム5110を示している。カバー部材本体1100は、カバー部材挿入部1200とともに示される。図7aは、支持面5100の上にあるヒーターパッド5300の上に保持されたスライド200を伴う処理モジュール5000を示す。図7bにおいて、スライド200が除去されており、ヒーターパッド5300の表面5310および壁5320が洗浄ベイ(bay)5500を形成する。こうしてスライド200が処理手順の終わりに除去されると、カバー部材(またはカバー部材挿入部)の第2表面は、洗浄のために洗浄ベイ5500内に浸漬できる。洗浄試薬は、カバー部材挿入部1012/1012'を介して注入してもよく、出口1022/1022'を経由して引き出してもよい。代替として、洗浄試薬は、洗浄ベイ5500内に直接注入してもよく、機器搭載の廃棄物容器にまたは2次の入口ポートを介して配管された、洗浄ベイ内の廃棄口を通じて排出してもよい。こうした配置では、カバー部材挿入部は、半消耗品でもよく、例えば、5回、10回、15回、20回またはそれ以上の手順ごとに交換するように構成してもよい。10

【0080】

好みの実施形態において、処理モジュール5000が、処理手順の終わりにカバー部材1000の除去の際、スライド200を支持面5100に保持するように構成された保持手段(例えば、図12を参照)をさらに含む。基板保持手段は、チャンバ内に残留する試薬に起因して、スライド表面とカバー部材/カバー部材挿入部との間で発生し得る接着摩擦力に打ち勝つために、特に重要であろう。20

【0081】

好都合には、図1～図7のカバー部材は2つの運動だけを要し、一方、スライドは機器内にある。1つの運動は、カバー部材をスライドに印加するものであり、他方の運動は、カバー部材をスライドから除去して、処理したスライドが除去でき、及び/又は、新しいスライドが挿入できるようなアクセスを提供することである。自動機器内のロボットの必要な運動回数を最小化することは、特定サンプルの処理手順を完了するのに必要な所要(turnaround)時間を削減するとともに、機器の複雑さを低減する。さらに、試薬をチャンバ内に送り込むために正圧を利用する実施形態において、流体注入がより高速である。チャンバが毛細管現象で充填される待機時間を削減または排除できるためである。真空支援の充填が、サンプル処理のスループットを増加させる。30

【0082】

図8～図15は、本発明の他の態様に係るカバー部材を示す。図8は、カバー部材200を示し、カバー部材1000と同様に、第1端部2010と、第2端部2020と、第1表面2110と、第2表面2120とを有する。入口2012が第1端部に向けて設けられ、出口2022が第2端部に向けて設けられる。入口2012が貫通孔(不図示)の形態であり、入口2012もそうである。図9aと図9bは、カバー部材2000の断面図と側面図である。入口形状は、図4a～図4eに示したように、複数の注入が井戸で受容できるように、変化してもよい。注入ノズルは、入口と接触する必要はない。

【0083】

旋回軸2500が、カバー部材を通って、第1端部と第2端部との間に直交して延びる面に対して垂直に延びている。流体分散端部2128が設けられ、その周りにカバー部材が旋回する。図9cは、カバー部材2000の底面図を提供しており、分散端部2128が見えている。使用の際、カバー部材2000が開放状態にある場合、試薬が入口2012に注入され、分散端部2128およびスライド200によって形成される接合面(interface)に流れ出る。理想的には、カバー部材の第2表面2120およびスライド200は、試薬が入口に注入される場合、約10度の角度を形成する。しかし、他の角度の開口も想定される。表面張力が、いったん注入された流体の受動運動を安定化とともに、分散端部2128の周りのカバー部材2000の旋回運動が、分散端部2128から出口2022に向けて試薬の運動を促進する。スライド200とカバー部材2000との間の毛細40

管力が、スライドを横断して伝搬する際に、流体フロントを安定化し、気泡形成を低減する。

【0084】

カバー部材2000と同様に、カバー部材2000は、凹部境界2122によって画定される凹部2124を提供し、これはカバー部材の第2端部に向かう曲線輪郭壁2126を有する。曲線輪郭壁2126は、チャンバの充填および排出の性能を改善する。図9cは、図9cは、凹部2124に開口した入口2012を示す。大きな開口は、流体の流れを阻止し、サンプル染色に悪影響を与える気泡の形成を回避するのに役立つ。凹部境界2122の周りの第2表面2120のエリアは、嵌め合い面を形成し、閉止状態で封正面2130を形成する。閉止状態において、カバー部材2000およびスライド200は、典型的には、培養期間は共にクランプされる。この状態では、試薬が、出口での真空の印加によって除去できる。

10

【0085】

先行技術のサンプル染色システムにおいて、よくある問題が、封正面に沿って形成されたチャンバ境界内の残骸および残留試薬の回収であった。本発明での曲線輪郭壁1126が試薬を出口に案内して、残骸回収を削減している。出口2022が凹部壁2122に接触して示されるが、こうした接触は不可欠ではないことと理解すべきである。むしろ凹部に開放した出口は、カバー部材のより内側に配置してもよく、凹部に入るその開口が凹部壁と整列していない。

20

【0086】

図8と図9a～図9cにおけるカバー部材2000は、肩部2600を有し、カバー部材とともに使用できる処理モジュールの捩りばねと係合するための表面を提供する。捩りばねは、カバー部材の正しい傾斜角を確保する。これは、図13に関連してさらに説明している。

20

【0087】

ここで、図10a～図10dを参照して、カバー部材2000の簡略版を、スライド200に対して種々の配置状態で示している。図10aにおいて、スライド200およびカバー部材2000は、開放状態に位置決めされ、カバー部材2000は、スライド200と接触した分散端部2128で傾斜している。アリコートの試薬300が入口2012の中に注入され、カバー部材2000が方向Pに閉止位置に向かって徐々に旋回して、図10bに示すように、注入された試薬300がスライドを横断して伝搬するようになる。好ましくは、カバー部材2000を旋回させるレートは、試薬の流動特性に従って能動的に制御される。旋回レートを能動的に制御することは、スライド200とカバー部材2000との間の毛細管力を利用する。理想的には、カバー部材2000が閉止位置にある場合(図10c)、試薬は、スライド表面全体を横断して、または、少なくともサンプル表面全体を横断して注入される。毛細管現象を用いて試薬を能動的に変位させることは、チャンバ内の気泡形成のリスクを最小化する。

30

【0088】

好ましい実施形態において、カバー部材の旋回運動は、自動サンプル処理機器のコントローラ7060によって制御される。典型的には、コントローラは、予めプログラムされた旋回運動のデータベース7126へのアクセスを有し、これは、複数の異なる試薬タイプ、及び／又は、種々の試薬タイプを採用する手順について、スライド200を横断する試薬の流れを増強または最適化する。こうした手順の幾つかでは、コントローラ7060は、カバー部材2000の僅かな動きによって試薬を攪拌するようにプログラムできる。代替／追加として、コントローラは、カバー部材の出口2020と連結した真空ポンプを動作させて真空を印加してもよく、これによりカバー部材は閉止状態のままで、チャンバを横断して試薬を引き出したり、または、チャンバから試薬を排出する。真空ポンプは、チャンバ内の流体攪拌を生じさせる方法で動作させてもよい。

40

【0089】

図10dと図12は、取り外し状態にあるカバー部材を示し、カバー部材2000は、

50

スライド 200 から分離している（即ち、切り離されている）。この状態で、機器のロボットアームが、スライド 200 を処理モジュール 5000 に投入または取り出したり、あるいは、カバー部材 2000 を洗浄、除去または置換できる。取り外し状態にあるカバー部材を洗浄することは、凹部の壁 2122、天井および、スライドと接触するカバー部材封正面 2130 を含む、第2表面 2120 全体を洗浄することが可能になる。これは、カバー部材を、閉止状態で、例えば、洗い流しによって洗浄することを含む方法を改善する。他の試薬からの残骸が、スライド 200 とカバー部材 2000 との間の封止接合面を形成する「レール」に沿って残留するからである。好ましい実施形態において、取り外し状態にあるカバー部材の洗浄は、サンプル処理機器によって自動化され、機器に再投入する前での手動除去およびカバー部材の洗浄という時間を要する工程を排除する。洗浄試薬が、カバー部材から機器搭載の廃棄物容器の中に流出させることができ、有害である場合は処理され、幾つかの実施形態では再利用してもよい。

10

【0090】

ここで、図 11 を参照して、カバー部材 2000 の概略図を示しており、入口 2012 および、チューブ 2024 が装着された出口 2022 を備え、好ましい実施形態では、チューブ 2024 は廃棄物容器に配管される。試薬は、典型的には、ロボットアーム、例えば、FTP または BFR によって入口に注入され、出口に向かって矢印 F の方向に進行する。第1表面 2110 に配置されたピン 2550 が、旋回アーム 5200 を用いてカバー部材 2000 と結合する（図 13～図 15 を参照）。

20

【0091】

図 12 は、例えば、組織学的染色、PCR など、生体サンプルの処理のための処理モジュール 5000 の要素の概略図である。カバー部材 2000 が、バーコードを付与した固有識別子領域 210 を有するスライド 200 の上に、閉止状態に設けられる。理想的には、処理モジュール 5000 は、固有識別子を読み取るための読取機 7068 を有し、スライド 200 によって運ばれるサンプル上で実施される処理手順と関連付ける自動サンプル処理機器 7000 の中に組み込まれる。典型的には、読取機 7068 は、例えば、手順における種々の工程で注入される試薬の量、スライドを横断して特定の試薬を引き出す毛細管現象を最大化するために、カバー部材が旋回するレート、試薬培養時間、必要に応じて、培養温度、攪拌条件などの手順情報を含むデータベース 7126 へのアクセスを有するコントローラ 7060 と通信する。

30

【0092】

好ましい実施形態において、機器コントローラ 7060 は、旋回アーム 5200 の動作を制御し、カバー部材 2000 を分散端部 2128 の周りに旋回させ、カバー部材を開放状態（図 10a、図 10b）と閉止状態（図 10c、図 12）の間で徐々に移動させる。理想的には、旋回運動は、分散端部からサンプルおよびスライドを横断する試薬の流れを最適化するレートである。スライド 200 と凹部の天井 2140 との間の毛細管を活用することは、この動きを増強する。理想的な旋回レートが、少なくとも部分的には、試薬の粘性によって決定される。しかし、それは、内面仕上げ、コーティング及び／又はチャンバの幾何形状によって影響を受けるであろう。

40

【0093】

処理手順の終わりに、カバー部材 2000 は、スライドから分離され、スライドは、処理モジュールから除去される。分離は、カバー部材 2000 を開放状態に旋回することによって、及び／又は、カバー部材 2000 をスライド 200 から変位されることによって（逆も同様）、達成してもよく、これらは取り外し状態（図 10d、図 13）に分離される。いずれの場合も、チャンバ内に残留する試薬が、接着摩擦力を生じさせることがあり、これは、スライドおよびカバー部材 2000 を分離させるために打ち勝つ必要がある。こうして、好ましい実施形態において、処理モジュール 5000 は、カバー部材 2000 をスライドから分離する際、スライド 200 を支持面 5100 に保持するように構成されたスライド保持手段 5400 を設ける。図示した実施形態において、スライド保持手段 5400 は、支持面 5100 に向かってバイアスされた弾性部材であり、そのためカバー部

50

材2000が閉止状態にある場合、カバー部材の下方から突出したスライド200の一部が、スライド保持手段5400と支持面5100との間に保持される。しかしながら、種々の代替的構成、例えば、突起(prong)またはレールと支持面との間にスライドを保持したり、磁気保持手段などが想定されることは理解すべきである。

【0094】

図13は、図12の処理モジュール5000の側面図である。カバー部材2000が、ピン2550によって旋回アーム5800と結合している。カバー部材2000が取り外し状態から開放状態へ移動する前に、カバー部材の肩部2600と係合した捩りばね5750が適切な傾斜配向を確保しており、試薬を受け入れる用意をする。カバー部材2000が閉止状態である場合、スライド保持手段5400がスライドと接触し、そして、スライド200を所定場所に保持して、処理手順の終わりにカバー部材およびスライドが分離される際に存在し得る接着摩擦力に打ち勝つ。
10

【0095】

図14と図15は、本発明の一実施形態に係る処理モジュールの要素の概略図である。支持面5100上のスライド200が、カバー部材2000の下方に位置している。支持面5100は、基板を所定位置に案内し、及び／又は、異なる幅の基板を投入するための基準ポイントとして機能する位置決め部材、例えば、ピン5110, 5112, 5114などを組み込んでもよい。カバー部材2000が、ピン2550によって旋回アーム5800と結合している。遠位端では、旋回アーム5800が、開放カム5700と接触し、アームを第2軸5600の周りに旋回させ、カバー部材2000をスライド200に向けて又は遠ざかるように変位させ、そして、カバー部材を、取り外し状態、そしてカバー部材2000の分散端部2128がスライドと接触する開放状態に移動させるように動作可能である。理想的には、旋回アーム（または他の駆動機構）が移動する速度プロファイルは最適化され、その結果、スライド200およびカバー部材2000が切り離されたままの運動が、カバー部材の分散端部がスライドと接触しながら開放状態から閉止状態へ移動する際に行われる運動より速くなる。カバー部材2000が閉止状態に接近する場合、および開放時に接着摩擦力に打ち勝つ場合、速度が減少する。これらの運動の際、制御が最も重要であるためである。
20

【0096】

カバー部材を開放状態から閉止状態へ傾斜させるために、開放カム5700が、旋回アーム5800を下げる、「開放状態」ポイント（典型的には、カバー部材の第2表面とスライドとの間に約10度を形成する）を過ぎて、カバー部材を旋回軸2550の周りに回転させる。旋回軸の周りの旋回アームの同時回転が、カバー部材の旋回軸2550をスライドに向けてシフトさせ、その結果、カバー部材は、閉止状態に徐々に接近する。
30

【0097】

好都合には、図14と図15に示す実施形態において、カバー部材を取り外し状態、開放状態および閉止状態の間で移動させるために、1つの運動軸だけが必要である。これは、任意のスライド厚さに適合できるという追加の利点を有する。しかしながら、旋回アームを使用して、カバー部材を閉止状態と開放状態の間で旋回させる他の配置も使用できることは理解すべきである。これは、例えば、旋回アームを上下させて、カバー部材を閉止状態と開放状態の間で移動させる直線ドライバとの組合せでもよい。いったん閉止すると、クランプ手段が、カバー部材およびスライドを閉止状態で一緒に保持するとともに、試薬を培養する。図示した実施形態において、クランプ手段は、ばね5200の形態であるが、旋回アームを駆動するために採用した駆動機構は、カバー部材およびスライドを閉止状態で能動的にクランプするためにも使用できる。
40

【0098】

一実施形態において、防湿バリアが設けられ（例えば、図22に示すバリア）、例えば、可撓性スカートまたは蒸気覆いが設けられ、基板上のサンプルを覆って、チャンバが開放した場合にサンプルの乾燥または脱水を緩和する。理想的には、サンプル／試薬が暖められた場合、チャンバを開放する前に、それは周囲温度まで冷却され、サンプル脱水のリ
50

スクをさらに最小化している。防湿バリアは、カバー部材 2000 の一部として、あるいは、処理モジュール 5000 の一部として設けてもよい。

【0099】

図 16 ~ 図 22 は、本発明のさらに他の態様に係るカバー部材の概略図である。カバー部材は、入口 3012 と、出口 3022 と、第 1 端部 3010 と、第 2 端部 3020 とを含む。凹部 3124 が、凹部壁 3122 によって境界設定され、カバー部材がスライド 200 と接触した場合、符号 3130 の第 2 表面の外側領域が封正面を形成する(図 17 ~ 図 21)。入口の形状は、例えば、図 4a ~ 図 4e に示したように、変化してもよく、そのため、複数の注入が井戸で受容できる。注入ノズルは、入口と接触する必要はない。

【0100】

図 17 の等角図は、カバー部材 3000 の第 1 表面 3110(即ち、上面)を示し、サンプルタイプまたは必要な手順、あるいは、サンプルについてのケースまたはバッチの同一性を指定する固有識別子を運ぶための識別子部分 210 を有するスライド 200 を伴う。図 17 に示すように、カバー部材 3000 をスライド 200 の上に戴置した場合、凹部 3124 が、入口 3012 に注入された試薬を受け入れるためのチャンバを形成する。図 17 において、カバー部材およびスライドは開放状態である。図 18 は、長手断面での同じ配置を示す。

【0101】

好ましくは、入口は、複数の試薬注入を受容するように構成され、図 18 に示すように貯留部 3018 を形成する。他の配置(不図示)では、複数の個々の試薬注入を保管可能な試薬注入バッファが、入口 3012 と気密に結合してもよい。注入バッファは、注入位置と保持位置との間で回転可能なバレル(barrel)を備えててもよい。注入位置に回転した場合、必要量の試薬が入口の中に放出され、分散チャネルの中に流入する。そこでは、流体メニスカスが、試薬をチャネル 3300 内のスペース 3500 に流入させる。こうした注入バッファの利用により、自動機器内の BFR または FTP ロボットによって必要とされる個々の注入の回数を削減する。

【0102】

図 19 は、本発明の一実施形態に係る流体分散機構 3300 の詳細を示す拡大断面図である。カバー部材 3000 の使用の際、試薬が入口 3012 に注入され、貯留部 3018 内に保持される。貯留部 3018 での流体が、入口孔 3014 を通って流出し、流体の表面張力をを利用して、図 16 に示すように、スライド 200 の幅を横断して延びる流体注入チャネル 3300 を充填する。図 19 に図示した実施形態において、チャネルは、カバー部材の第 1 端部に向かって高さが増加する滑らかな段差状の外形を有する。これにより、チャネル 3300 は、ある体積の試薬をスペース 3500 内に保持することが可能になり、開放状態から閉止状態への運動の際、スライド 200 を横断して徐々に伝搬しながら、流体フロントを供給する。

【0103】

好ましい実施形態において、スペース 3500 は、約 $130 \mu l$ のチャンバ体積で約 2.5 mm の高さを有する。段差状の外形は種々の角度をなし、 α は約 15 度、 β は約 60 度、 γ は約 8 度である。さらに、曲線輪郭凹部境界 3126(図 16)が、好ましくは、約 9 mm の半径を有する。出口 3022 が設けられ、約 1.3 mm の直径を有する、凹部に開放した出口が、チャンバから試薬の効率的な排出に適していることが判った。

【0104】

スペース 3500 内に保持された、ある量の試薬が、分散チャネル 3300 およびスライド 200 の両方に接触する。チャネル 3300 の形状は、流体内の表面張力がチャネルからスライドへの漏出を防止するように、輪郭付与される。好ましい実施形態において、カバー部材 3000 には、流体分散機構の一部を形成する側壁 3400 が設けられる。側壁 3400 は、流体壁を形成するスペース 3500 の境界を完成する。

【0105】

チャンバの幅を横断するチャネルの配置は、スライド 200 およびカバー部材 3000

10

20

30

40

50

を、重なり係合にスライド移動させることによって、スライド 200 を横断する試薬の分散を促進する構造を提供する。一実施形態において、これは、カバー部材 3000 を静止保持しつつ、スライド 200 を方向 S に移動させることによって達成され、これによりチャネル 3300 およびスペース 3500 にある流体を、スライド表面に沿って方向 F に浸み出させる。代替として、スライド 200 を静止保持しつつ、カバー部材 3000 を方向 M に移動してもよい。これは、分散チャネル 3300 およびスペース 3500 内の流体をスライド表面に沿って方向 F に引き出すという効果がある。こうして一実施形態において、開放状態（図 17、図 18）から閉止状態（図 20、図 21）へのスライドおよびカバー部材 3000 の相対運動によって、試薬がスライド 200 の表面を横断するように分散する。この方法は、以下、「開放」注入と称する。

10

【0106】

好みしくは、閉止するレートは、試薬の流動特性に従って能動的に制御される。より高い粘性を有する試薬は、より低速な閉止速度を必要とし、その結果、閉止の際に発生する剪断力が、流体がスライド 200 を横断して引き出される際に、流体フロントを供給する流体壁をスペース 3500 内に保持する毛細管 / 表面張力に克服しなくなる。こうして試薬を注入することにより、チャンバ 3124 内での気泡形成のリスクを最小化している。

【0107】

好みしい実施形態において、カバー部材 3000 及び / 又はスライド 200 のスライド運動は、上述したタイプの自動サンプル処理機器 7000 のコントローラ 7060 によって制御される。典型的には、コントローラは、機器によって実施される処理手順で採用される種々の試薬に対応して、予めプログラムされたスライド特性のデータベース 7126 へのアクセスを有する。こうしてコントローラ 7060 は、スライド表面を横断する試薬の流れを最適化するアクチュエータの動作を制御するように構成される。こうしたコントローラの一例を図 25 に示す。幾つかの手順では、コントローラはまた、閉止状態のままで、カバー部材またはスライドの小さな動きを生じさせることによって試薬を攪拌するようプログラムできる。

20

【0108】

コントローラ 7060 は、図 25 に概略的に示しており、プロセッサ 7090 を含み、これは、通信基盤 7096 を経由して、コンピュータプログラムコードを保存するための第 1 メモリ素子 7092 と、コンピュータプログラムコードを実行した場合、プロセッサ 7090 によって発生したデータを保存するための第 2 メモリ素子 7094 と通信する。ディスプレイ・インターフェース 7098 および対応するディスプレイ 7100 が、コントローラ 7060 とのユーザ相互作用を可能にする。

30

【0109】

コントローラ 7060 はまた、モータ、ポンプ、スキヤナ / 読取機、熱交換器、および、装置 7000 の動作に必要な他のデバイス 7114 ~ 7124 を制御するためのドライバモジュール 7102 ~ 7112 を含む。染色手順（例えば、BFR 7014 および FTP ロボット 7028 によってスライドへ注入される試薬の順序、および対応する培養時間）を含む処理手順が、通信基盤 7096 を経由してプロセッサ 7090 によってアクセス可能な手順データベース 7126 に保存され、これによりプロセッサ 7090 は、BFR 7014 および FTP ロボット 7028 を動作させて、スライド処理ステーションにおいて必要なレートで試薬を基板に注入できる。

40

【0110】

他の実施形態において、カバー部材 3000 およびスライド 200 が閉止状態のままで、流体が注入される。この方法は、以下、「閉止」注入と称しており、より水性の流体に適している。閉止注入は、流体の毛細管現象に依拠しており、スライドまたはカバー部材の運動によってもたらされる広がり運動ではなく、試薬はスライドの上に分散する。

【0111】

両方の開放および閉止の注入方法では、カバー部材 3000 およびスライド 200 によって形成されるチャンバは、大気へ通気することが必要である。図示した実施形態におい

50

て、この通気は、チャンバから試薬を排出するために、弁またはソレノイド（不図示）を介して真空供給源と結合できる出口 3022 を介して提供される。しかしながら、カバー部材 3000 での出口 3022 を設ける必要がないことは理解すべきである。代わりに、閉止状態において、スライド 200 とカバー部材の第 2 端部 3020 との間に隙間を維持することが可能であり、チャンバは完全に閉止していない。こうして出口 3022 を省略して、代わりにスライドとカバー部材との間に隙間を設けて、チャンバが大気と直接に通気することにより、真空結合側の負担とともに、カバー部材の設計および製造を簡略化する。

【0112】

サンプル処理手順の試薬注入工程が、第 2 試薬の注入に続いてもよい。これは、出口 3022 で真空と接続することによって、チャンバの排出を先行させてもよい。排出が、曲線輪郭凹部境界 3126（図 16）によって増強され、封正面 3122 の端部から試薬の排出を促進する。

【0113】

好ましい実施形態において、いったん試薬がスライド 200 の上に注入され、カバー部材が開放状態に移動すると、サンプルから水分の蒸発を制御または制限するために、カバー部材 3000 には、防湿バリア 3900 が設けられる。物理的覆い(shroud) 3900 の形態での防湿バリアの一例を図 22 に示す。こうした覆いの設置により、いったんチャンバが開放されても、組織サンプルから散逸する水分の量を制限する。図 22 に示す実施形態において、防湿バリア 3900 は、スライドの長さ全体を覆うように構成される。しかしながら、これは必須ではない。スライド 200 の上を一部だけ延びた防湿バリアが、試薬用途間でサンプルの完全性を保存する程度に、及び / 又は、追加の処理のためにカバースリップで覆って発送する前に、蒸発を制限するのに充分であってもよい。

【0114】

防湿バリア 3900 は、スライド上のサンプルと干渉しないことが望ましい。従って、図 22 の防湿バリア 3900 は、天蓋上部を支持する壁部 3910 を有する相当に剛性のある天蓋(canopy)を備える。前方部 3920 が開放しても閉止してもよい。しかしながら、防湿バリア 3900 は、剛性または半剛性の構造である必要はないことと理解すべきである。むしろ、開放状態の場合、スライドの上に延びる可撓性のスカートまたはエプロンでせあってもよい。さらに、防湿バリアは、特定の実施形態において、カバー部材自体ではなく、カバー部材とともに使用される処理モジュールの一部を形成したり、またはこれに装着されてもよいことと理解すべきである。防湿バリアが可撓性である場合、サンプルを汚染したり破壊しないように、防湿バリアとスライド上のサンプルとの間に隙間を維持するように支持されることが望ましい。さらに他の実施形態において、防湿バリアは、ガスまたはエアロゾル化した水、または、いったんチャンバから出た後、サンプル内の水分を維持する他の適切な流体からなる蒸気バリアでもよい。

【0115】

図 23 は、カバー部材 3000 を使用するのに適合した処理モジュール 5000 の一例を示しており、リニアアクチュエータ 5900 が、スライド 200 の上でカバー部材をスライド移動させ、開放状態から、入口 3012 に注入された試薬を、スライドによって運ばれるサンプルの上に分散させる閉止状態にする。

【0116】

種々の態様において、本発明のカバー部材は、チャンバ内の流体の攪拌を可能にするように構成してもよい。攪拌が、チャンバ内の流体分子の運動を促進して、スライドの表面（処理すべきサンプルを支持する）と流体分子との間で有効な交換が存在することが望ましい。こうして流体の攪拌が、チャンバ内でより少ない試薬体積でより有効な処理を導くことができる。攪拌が、処理手順での特定工程について反応レートを増加させることができ、これにより工程間の所要時間を削減できる。さらに、チャンバ内の流体の攪拌が、チャンバ内で気泡を動き回すことによって、気泡の衝撃を低減でき、サンプルの各表面が、培養期間中に試薬流体に曝されることを確保できる。攪拌は、入口及び / 又は出口ポート

10

20

30

40

50

に印加された正圧及び／又は負圧、入口及び／又は出口ポートからの流体の導入及び／又は引き出し、または、入口及び／又は出口ポートを介して流体の流れを促進して、流体の攪拌を促進するのに充分な乱流を発生するような他の手段を含む、種々の手段を用いて達成できる。

【0117】

さらに、流体の攪拌は、気泡の存在に起因する染色アーチファクトを低減でき、チャンバ全体での内試薬の均一性を増強でき、「デッドゾーン」を最小化し、カバー部材の表面のその場(*in situ*)クリーニング及び／又は洗浄を容易にできる。チャンバ内の流体の運動が、チャンバ壁の曲線輪郭幾何形状によって増強される（例えば、図1を参照して説明したように）。輪郭輪郭は、流体の流れを増強するたに、カバー部材の入口端部に向けて設けてもよく、出口端部に向けて設けた場合は、チャンバからの改善した流体排出を提供でき、その結果、最小の残骸が残留する。

10

【0118】

代替／追加として、チャンバの一端または両端が、テーパーまたは湾曲した端部壁を形成する凹部壁によって定義してもよい。さらに、凹部の天井に、チャンバ内での試薬伝搬を増強する仕上げ(finish)を設けることが望ましい。仕上げは、凹部の天井を形成する第2表面において、例えば、波形加工(corrugation)、エッチング加工(etching)、ディンプル加工(dimpling)、矢印輪郭などのテキスチャ(texture)からなるものでもよい。凹部の天井を傾斜させたり、弓形加工したり、天井に波紋加工(ripple)を設けることにより、流体の流れを増強してもよい。代替／追加として、凹部の天井及び／又は壁は、コーティングまたは、流体の流れを増強する材料仕上げで処理してもよい。

20

【0119】

本発明の種々の特徴が、機器7000によって採用される種類の処理手順の実施工程に必要な試薬量を最小化するカバー部材を生じさせる。理想的には、本発明の種々の態様が、 $120 \sim 135 \mu l$ 程度の少ない体積を有し、カバー部材によって形成される効率的な反応チャンバを容易にする。しかし、 $30 \mu l$ 程度の少ない閉止体積も想定される。幾つかの反応において、例えば、最大で $200 \mu l$ の閉止体積を有するより大きな反応チャンバを提供することが必要であろう。

【0120】

1つ以上の実施形態において、入口に注入される試薬のための液体レベル検知が望ましい。液体レベル検知は、プローブタッチ技術を用いて、及び／又は、注入プローブ先端での容量または圧力の変化を監視することによって行っててもよい。代替として、光学的液体レベル検知システムおよび超音波システムを採用してもよい。入口で、チャンバ内、及び／又は出口を通じて取られた試薬体積の測定が、自動機器7000に搭載されたコントローラ7060によって比較でき、実施した手順の回数に従って計算した注入量を照合する。この照合は、自動機器に搭載され保管された試薬の在庫管理のために使用できる。

30

【0121】

ここで説明した種々のカバー部材の実施形態は、1つの出口だけを示したが、複数の出口を設けてもよいことは理解すべきである。しかしながら、チャンバ内での流体の運動（攪拌を含む）を増強するため、及び／又は、試薬をチャンバから排出するために、真空が印加される場合、別個の真空供給源が出口の各々について必要になる。こうして本発明に係るカバー部材を設計する場合、当業者は、複雑さおよび価格を性能とバランスさせることになる。1つ以上の出口の各々が真空供給源と結合してもよいが、強制圧力注入（図1～図3）および毛細管注入を利用する実施形態は、チャンバを大気と通気させることが必要になる。従って、出口は、真空供給源および大気との通気と交換可能に結合してもよい。

40

【0122】

チャンバの充填中の真空の使用が、チャンバ内で形成される気泡の可能性を低減できる。さらに、流体をチャンバから排出するための真空の使用が、試薬注入間でチャンバ内に残留する残骸の可能性を削減する。試薬をチャンバから排出するための真空の使用の他

50

の利点が、より少ない試薬が使用できることである。第2の試薬の付与前にチャンバから排出することは、混合のリスクを最小化するためである。

【0123】

理想的には、自動機器コントローラ7060が、1つ以上の真空供給源を制御するために使用される処理手順情報のデータベース7128にアクセスし、使用する試薬（例えば、粘性または水性）、及び／又は、サンプルタイプまたは断面厚さ（例えば、皮膚サンプルまたは細胞学サンプルは、 $1\text{ }\mu\text{m} \sim 15\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $3\text{ }\mu\text{m} \sim 5\text{ }\mu\text{m}$ の厚さの範囲になり得る）に応じて、正しい大きさおよび真空持続期間を適用する。

【0124】

図示した実施形態において、入口の開口は、カバー部材の第1（上部）表面に設けてい
るが、入口は、カバー部材本体に任意の配向で形成してもよく、そして任意の表面でカバ
ー部材を出てもよいことに留意する。さらに、1つの入口を持つ各実施形態を図示したが
、複数の入口の設置も想定されることに留意する。同様に、上述のように、複数の出口が
想定される。図示した実施形態は、カバー部材を第1（上部）表面および正面で出ている
出口を示しているが（図1）、これらの出口は、任意の表面でカバー部材を出てもよいこ
とは理解すべきである。出口の開口の場所は、出口を真空供給源と接続するカップリング
及び／又は導管の場所、及び／又は、出口が真空供給源と結合するため、及び／又は、大
気に通気するための弁またはソレノイドの場所に影響されることがある。さらに、必須で
はないが、カバー部材内部で出口を凹部境界に接触させることは、チャンバからの試薬の
排出を改善できる。

10

20

30

40

【0125】

本明細書を通じて、説明した実施形態は、ほぼ水平配向に維持されるスライドを参照して説明している。しかしながら、水平配向は必ずしも要求されず、支持面はスライドを傾斜面に支持してもよいことは理解すべきである。さらに、本発明は、カバー部材の第1端部から第2端部に向けて長手方向の流体伝搬の意味で説明している。しかしながら、カバ
ー部材は、より幅広の流体フロントを採用したスライドを横断する横方向の流体の流れについて構成してもよく、本構成では気泡形成のリスクが高くなるかもしれないことは理解すべきである。本発明の実施形態に係るスライド処理は、水平配向での処理に限定する必要がないことも留意すべきである。

【0126】

好ましくは、本発明のカバー部材を自動サンプル処理機器で使用した場合、処理される各スライドが、サンプルタイプおよびサンプルに対して実施される手順の1つ以上を識別する固有の識別子、例えば、バーコードまたはR F I D タグなどを含む。その情報は、機器内の読み取り装置によって検出され、必要な処理手順に従って、機器内のB F R 口ボットおよびF T P 口ボットの注入運動をスケジュール決定するために使用される。

【0127】

用語「備える、含む」を本明細書（請求項を含む）で用いた場合、これらは、記載した特徴、整数、ステップまたは構成要素の存在を特定するものとして解釈すべきであるが、1つ以上の特徴、整数、ステップもしくは構成要素、またはこれらのグループの存在を除外していない。

【0128】

本発明の範囲から逸脱することなく、添付した請求項で定義されたものとして、前述した部品に対して種々の変更、追加及び／又は変化が可能であることは理解すべきである。

【図 1】

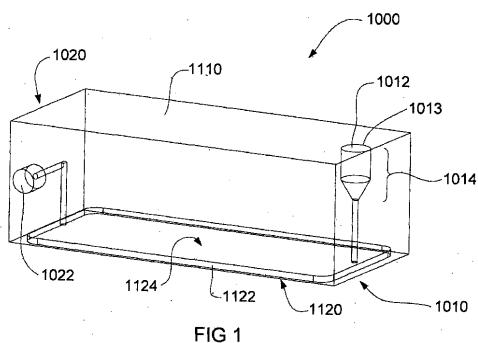


FIG 1

【図 2】

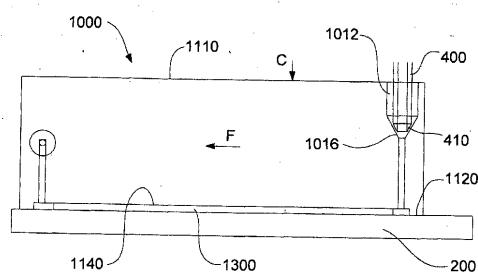


FIG 2

【図 3】

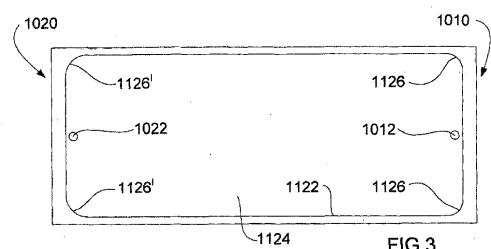


FIG 3

【図 4 a】

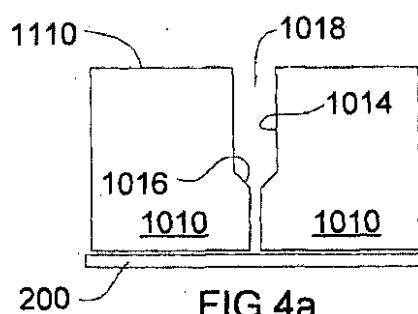


FIG 4a

【図 4 b】

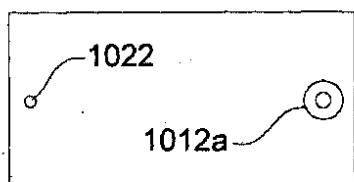
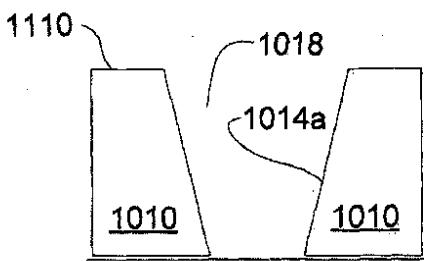


FIG 4b

【図 4 c】



200

FIG 4c

【図 4 d】

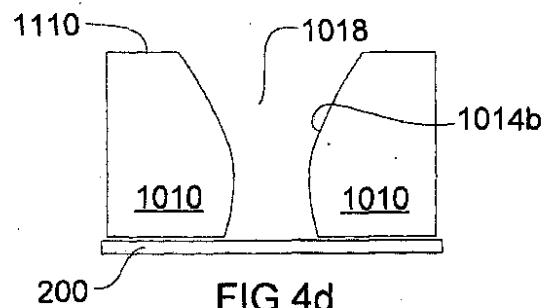


FIG 4d

【図 4 e】

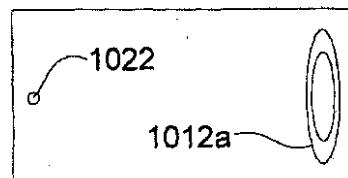
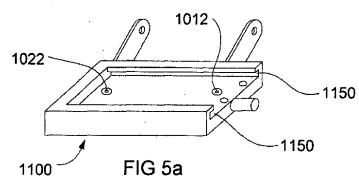
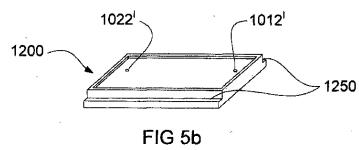


FIG 4e

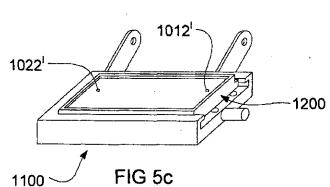
【図 5 a】



【図 5 b】



【図 5 c】



【図 6 a】

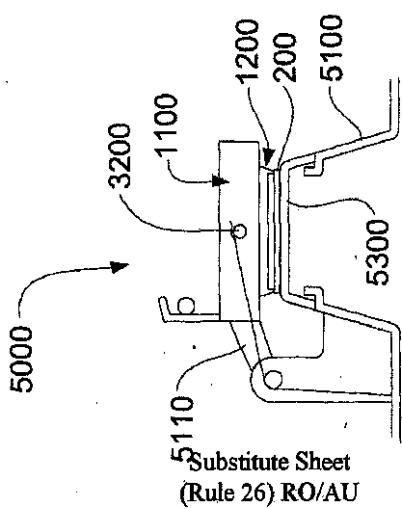


FIG 6a

【図 6 b】

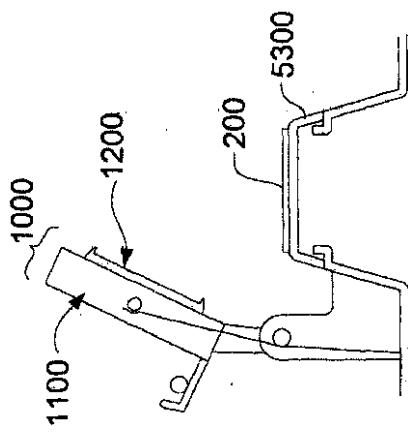


FIG 6b

【図 6 c】

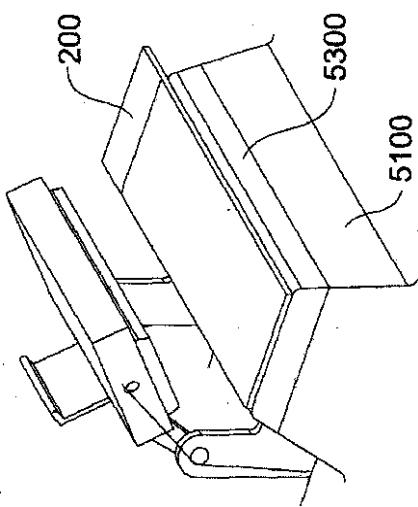


FIG 6c

【図 7 a】

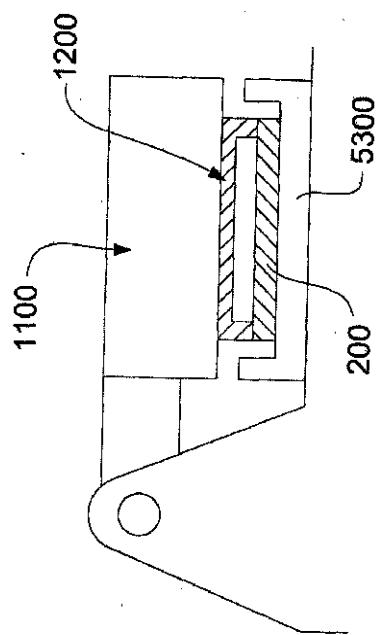


FIG 7a

【図 7 b】

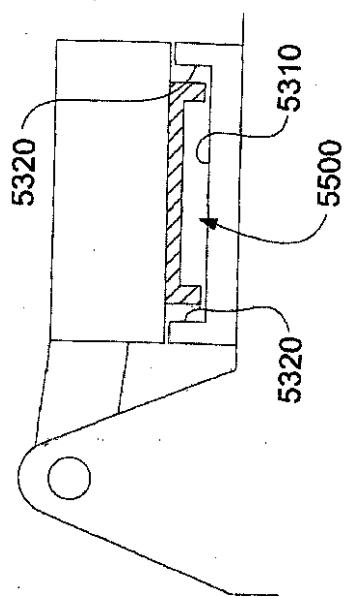
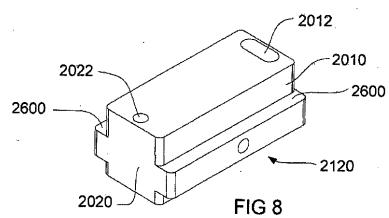
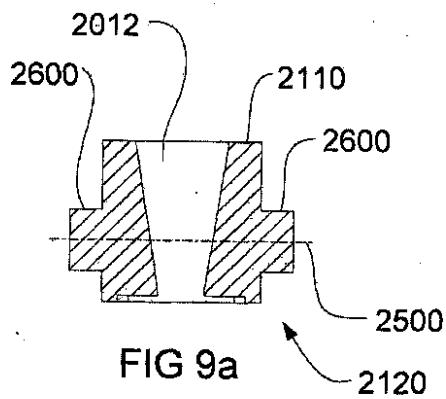


FIG 7b

【図 8】



【図 9 a】



【図 9 b】

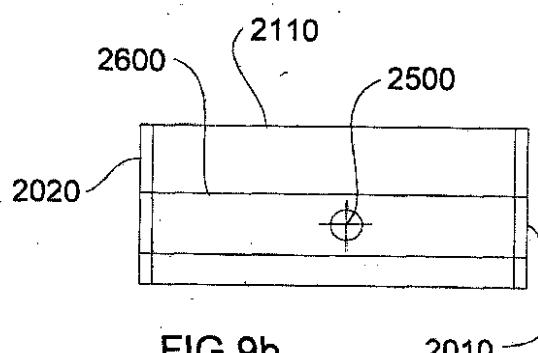
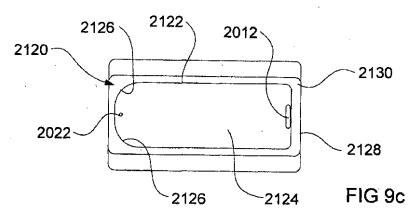
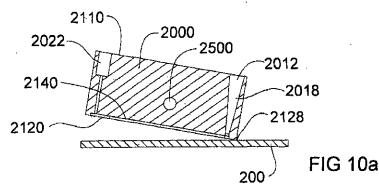


FIG 9b

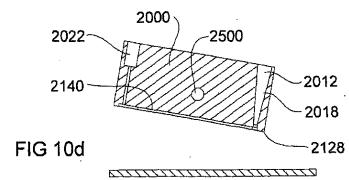
【図 9 c】



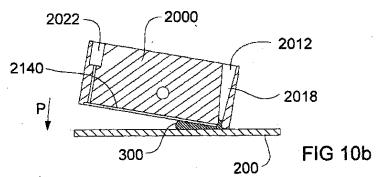
【図 10 a】



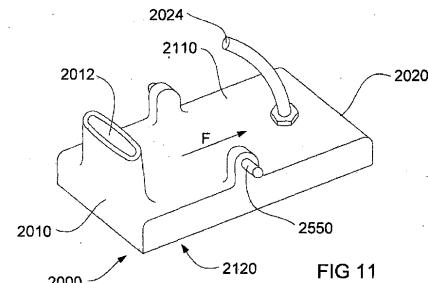
【図 10 d】



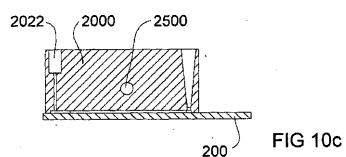
【図 10 b】



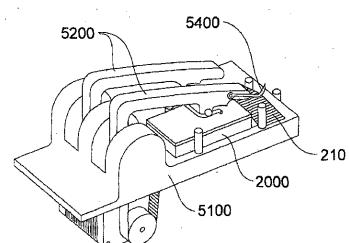
【図 11】



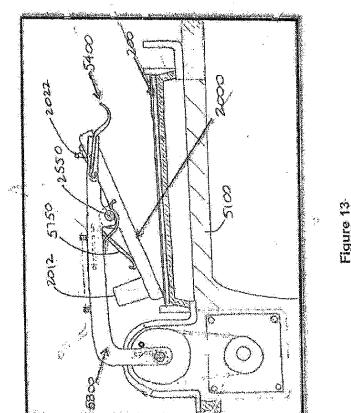
【図 10 c】



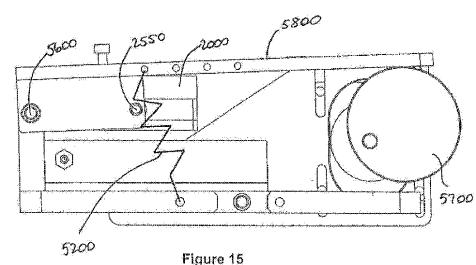
【図 12】



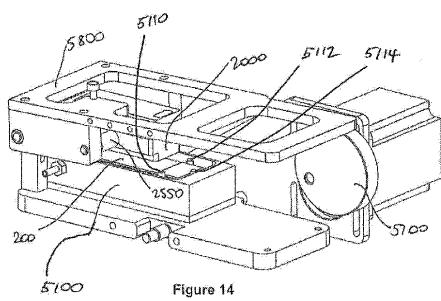
【図 13】



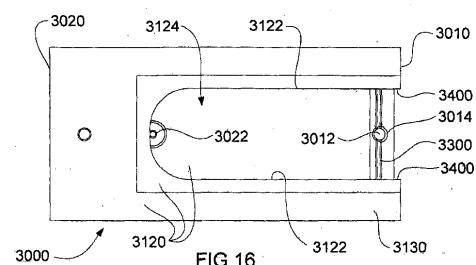
【図 15】



【図 14】



【図 16】



【図17】

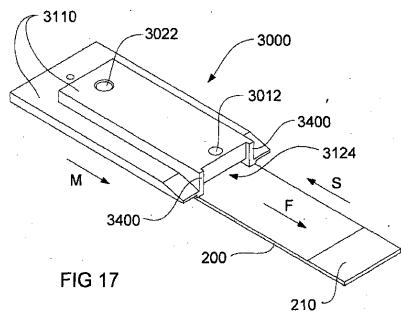


FIG 17

【図19】

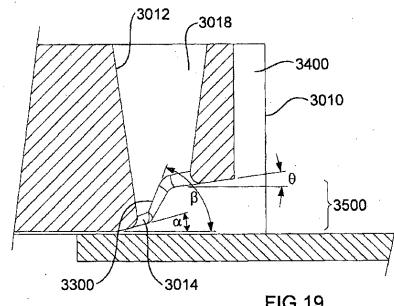


FIG 19

【図18】

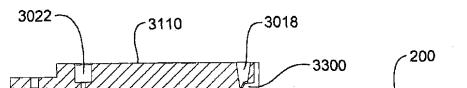


FIG 18

【図20】

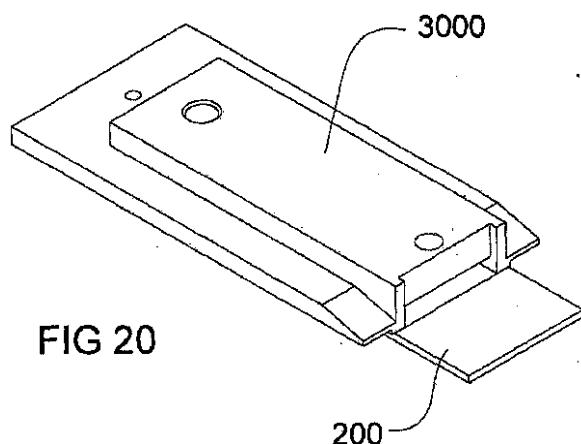


FIG 20

【図21】

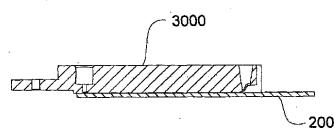


FIG 21

【図22】

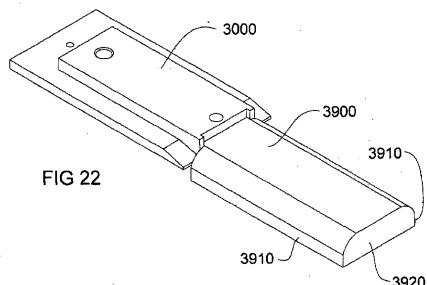


FIG 22

【図23】

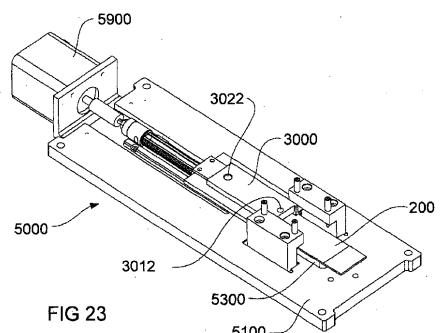


FIG 23

【図24】

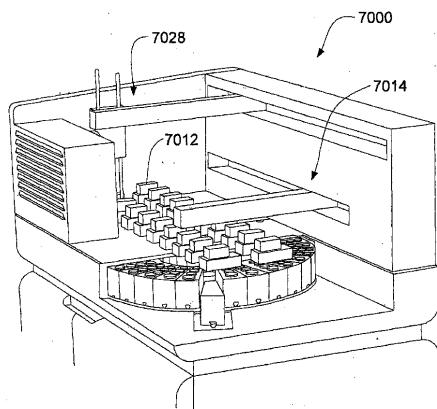
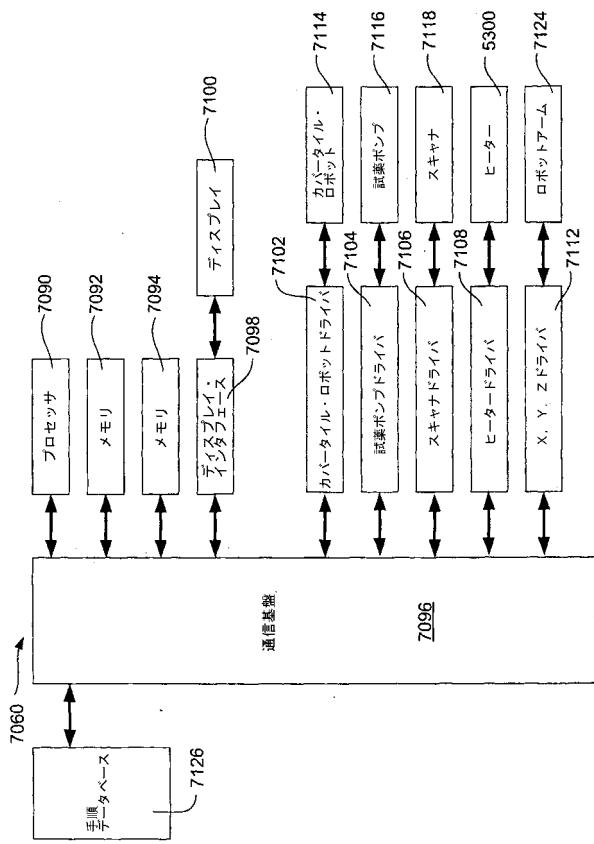


FIG 24

【図25】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2012/001407																				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>G01N 35/00 (2006.01) G01N 1/00 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)</i>																						
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																						
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)																						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, WPI, G01N35/-, G01N1/-, B01L3/-, keywords: cover, slide, port, inlet, channel, void, substrate, fluid, flow and like terms.																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Category*</td> <td style="width: 75%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</td> <td style="width: 10%;">Relevant to claim No.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Documents are listed in the continuation of Box C</td> <td></td> </tr> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex</p>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		Documents are listed in the continuation of Box C															
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
	Documents are listed in the continuation of Box C																					
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top;">"A"</td> <td style="width: 30%;">document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td style="width: 15%; vertical-align: top;">"T"</td> <td style="width: 40%;">later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																			
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																			
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 23 January 2013	Date of mailing of the international search report 23 January 2013																					
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorised officer Ariane Le Guen AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262837971																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2012/001407

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-33

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2012/001407
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5346672 A (STAPLETON et al.) 13 September 1994 Abstract; col. 5 lines 47; col 9 lines 1-5, line 43; col. 10 lines 24-26; col. 12 lines 1-16; col. 12 line 67 - col. 13 line 10; Fig. 4, 5	1-7, 11-13, 16-17
Y	Abstract; page 5 lines 16-18; page 6 lines 4-5; page 7 lines 15-25; page 8 lines 12-13, page 8 line 28 - page 9 line 4; page 9 line 23; page 12 line 10, page 12 lines 2-15	1-33
X	US 6673620 B1 (LOEFFLER et al.) 06 January 2004 Abstract; col. 3 lines 10-30; col. 4 lines 22-25; col. 7 line 19; col. 10 lines 13-55; col. 10 line 63 -col. 11 line 1; Fig. 4, 7, 10, 11	1-7, 11-15, 18-25
Y	Abstract; page 5 lines 16-18; page 6 lines 4-5; page 7 lines 15-25; page 8 lines 12-13, page 8 line 28 - page 9 line 4; page 9 line 23; page 12 line 10, page 12 lines 2-15	1-33
Y	WO 2004/001389 A1 (VISION BIOSYSTEMS LIMITED) 31 December 2003 Abstract; page 5 lines 16-18; page 6 lines 4-5; page 7 lines 15-25; page 8 lines 12-13, page 8 line 28 - page 9 line 4; page 9 line 23; page 12 line 10, page 12 lines 2-15	1-33

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2012/001407
Supplemental Box	
<p>Continuation of: Box III</p> <p>This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.</p> <p>This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (1)Claims 1-33 are directed to cover member for a substrate supporting a biological sample. The feature of a void being bounded by void walls having one or more contoured regions for enhancing fluid movement within the chamber is specific to this group of claims. • (2)Claims 34-57 are directed to a treatment module for a biological sample. The feature of clamp means operable to releasably retain the cover member in juxtaposition with a substrate for an incubation period is specific to this group of claims. • (3) Claims 58-69 are directed to a cover member and a method of incubating a biological sample are directed to . The feature of a guide means at an inlet configured to direct fluid into the inlet is specific to this group of claims. • (4)Claims 70-95 are directed to a cover member and a treatment module for a biological sample. The feature of the cover member being adapted to pivot about a dispersing edge, and wherein in use the pivoting motion causes movement of fluid in the inlet from the dispersing edge toward an outlet is specific to this group of claims. • (5)Claims 96-119 are directed to a cover member and a method of incubating a biological sample. The feature of a fluid dispersing feature configured to disperse fluid from the inlet onto at least a width of the substrate is specific to this group of claims. <p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is a cover member for a substrate supporting a biological sample, the cover member comprising: (a) first and second opposing ends; (b) first and second opposing surfaces; (c) a void in the second surface which, when juxtaposed with a substrate, forms a chamber; (d) a fluid inlet towards the first end and in fluid communication with the void.</p> <p>However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in:</p> <p>Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2012/001407
Supplemental Box	
<p>(D1) US 5346672 A (STAPLETON et al.) 13 September 1994 (in particular, see abstract & Figures 4-5 & 7; it is noted that D1 also discloses the feature of the void being bounded by contoured walls for enhancing fluid movement in Figure 7, thus rendering claim 1 not novel).</p> <p>(D2) US 6673620 B1 (LOEFFLER et al.) 6 January 2004 (in particular, see abstract, col. 7 lines 16-29 & Figures 1, 7; it is noted that D2 also discloses the feature of the void being bounded by contoured walls for enhancing fluid movement in Figure 7, thus rendering claim 1 not novel).</p> <p>Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>.</p> <p>It is also noted that the common feature for inventions 1 and 2 is claim 1 itself which is not novel in light of each of D1 and D2.</p> <p>However it is considered that the search for the fourth invention will not involve more than negligible additional search and examination effort over that for the fifth invention and so no additional search fee is required in order to search and examine the fourth invention.</p>	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2012/001407	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 5346672 A	13 Sep 1994	AU 7787291 A	13 Jun 1991
		CA 2068891 A1	18 May 1991
		EP 0502108 A1	09 Sep 1992
		EP 0502108 B1	10 Jun 1998
		EP 0502108 B2	23 Oct 2002
		EP 0632839 A1	11 Jan 1995
		JP H05501647 A	02 Apr 1993
		US 5188963 A	23 Feb 1993
		US 5281516 A	25 Jan 1994
		US 5346672 A	13 Sep 1994
		US 5382511 A	17 Jan 1995
		US 5436129 A	25 Jul 1995
		US 5451500 A	19 Sep 1995
		WO 9107486 A1	30 May 1991
		WO 9319207 A1	30 Sep 1993
US 6673620 B1	06 Jan 2004	AU 4242600 A	02 Nov 2000
		EP 1171761 A1	16 Jan 2002
		EP 1171761 B1	03 Dec 2008
		US 6673620 B1	06 Jan 2004
		US 2004086428 A1	06 May 2004
		US 7318913 B2	15 Jan 2008
		US 2008056954 A1	06 Mar 2008
		US 8173068 B2	08 May 2012
		US 2012201723 A1	09 Aug 2012
		WO 0063670 A1	26 Oct 2000
WO 2004/001389 A1	31 Dec 2003	AU 2003240294 A1	06 Jan 2004
		CA 2492061 A1	31 Dec 2003
		CN 1672030 A	21 Sep 2005
		EP 1514088 A1	16 Mar 2005
		JP 2005530208 A	06 Oct 2005
		JP 4708018 B2	22 Jun 2011
		JP 2010160505 A	22 Jul 2010
		US 2010002293 A1	07 Jan 2010
		US 8337786 B2	25 Dec 2012
		US 2005270642 A1	08 Dec 2005

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
 Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2012/001407	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		WO 2004001389 A1	31 Dec 2003
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 マーク・ブライアン・ドックリル

オーストラリア3148ピクトリア州チャドストーン、マーフィー・ストリート2番

(72)発明者 アンソニー・ファバローロ

オーストラリア3121ピクトリア州リッチモンド、プロウアム・ストリート・ユニット9/2エイ番

(72)発明者 ケネス・ヘン・チョン・エヌジー

オーストラリア3111ピクトリア州ドンペイル、メリッサ・ストリート9番

(72)発明者 マーティン・リモン

オーストラリア3121ピクトリア州リッチモンド、ウォーザン・プレイス9番

(72)発明者 ピーター・トゥーグッド

オーストラリア3133ピクトリア州バーモント、カンタベリー・ロード1/654番

(72)発明者 スティーブン・ジョン・バグナト

オーストラリア3149ピクトリア州マウント・ウェイバリー、ブラックバーン・ロード495番
、ライカ・バイオシステムズ内

Fターム(参考) 2G052 AA28 DA05 DA12 FA08

4B065 AA90X BC41 CA46