

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825855. X

G01N 1/28

B65G 59/06

B65G 47/06

G01N 35/02

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1678897A

[22] 申请日 2002. 10. 21 [21] 申请号 02825855. X

[30] 优先权

[32] 2001. 10. 19 [33] US [31] 60/330,092

[32] 2002. 4. 15 [33] US [31] 60/372,080

[32] 2002. 4. 19 [33] US [31] 60/373,658

[86] 国际申请 PCT/US2002/033462 2002. 10. 21

[87] 国际公布 WO2003/034037 英 2003. 4. 24

[85] 进入国家阶段日期 2004. 6. 21

[71] 申请人 蒙诺根有限公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 W·J·迈尔

L·J·弗罗布莱夫斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

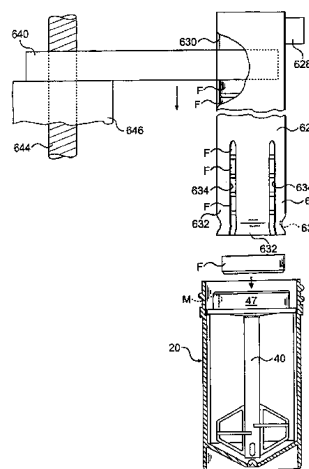
代理人 原绍辉

权利要求书 3 页 说明书 45 页 附图 50 页

[54] 发明名称 用于分送物品的设备和方法

[57] 摘要

用于从同样的物体的堆叠的底部一次存储和分配一个物体的方法和设备。这些物体可屈服地在至少一个直立的堆叠中支撑在出口之上，例如，弹性阻挡件，该出口定尺寸为如果物体被推动通过该出口，那么该出口通过物体。通过以足够的力向下压在堆叠上且持续足够的持续时间来克服可屈服的支撑力，以及将最下面的物体移动通过出口来分配物体。可以设置传感器来感测何时物体被分配，何时管子为空，以及在保持器中的物体的类型。该方法和设备在用于处理多个生物流体的样本的基于小瓶的自动系统中特别有用，其中，过滤器组件必须分配到与每个样本小瓶相关的过滤腔中。



1. 一种用于从同样的物体的堆叠的底部一次分配一个物体的设备，其包括：

适于在直立的堆叠中容纳多个同样的物体的保持器，该保持器具有带有弹性阻挡件的底部分配出口，该阻挡件成形为在它们自己的重量下支撑和保持物体的堆叠，且当堆叠被向下按压时，阻挡件偏转来允许物体通过出口；

推进器机构，其具有安装为垂直运动的推进器部件，以向下按压在物体的堆叠上；以及

10 控制器，其响应于输入信号来推进推进器部件，以足够促使在堆叠中的最下面的物体通过阻挡件且通过出口。

2. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于：该保持器包括管子。

3. 根据权利要求2所述的设备，其特征在于：该管子具有纵向槽，且推进器部件包括通过该槽侧向延伸到管子中的臂。

15 4. 根据权利要求3所述的设备，其特征在于：该槽延伸管子的整个长度。

5. 根据权利要求4所述的设备，其特征在于：阻挡件包括由在管子的底部的多个切口形成的指状物。

20 6. 根据权利要求5所述的设备，其特征在于：推进器机构包括由步进马达驱动的引导螺杆，用于实现臂的运动。

7. 根据权利要求2所述的设备，其特征在于：阻挡件包括由在管子的底部的多个切口形成的指状物。

25 8. 根据权利要求1所述的设备，包括连接到控制器的传感器，用于感测一个物体通过出口，该控制器响应于所述通过来停止推进器部件。

9. 根据权利要求1所述的设备，包括连接到控制器的传感器，用于感测何时保持器为空。

10. 一种用于从同样的物体的选定的堆叠的底部一次分配一个物体的设备，其包括：

30 转动架，其安装为围绕垂直轴线旋转；

用于旋转转动架的致动器；

在离开轴线相同的径向距离处支撑在转动架上的多个直立的保持

器，每个保持器适于在直立的堆叠中容纳多个同样的物体，且具有带有弹性阻挡件的底部分配出口，该阻挡件成形为在它们自己的重量下支撑和保持物体的堆叠，且当堆叠被向下按压时，阻挡件偏转来允许物体通过出口；

- 5 推进器机构，其具有安装为垂直运动的推进器部件，以向下按压在物体的选定堆叠上；以及

控制器，其协调转动架的旋转和推进器机构的操作，以在推进器部件下面的分配位置处定位选定的物体堆叠，且推进推进器部件，以足够促使在选定的堆叠中的最下面的物体通过阻挡件且通过出口。

- 10 11. 根据权利要求10所述的设备，其特征在于：每个保持器包括管子。

12. 根据权利要求11所述的设备，其特征在于：每个管子具有纵向槽，且推进器部件包括通过该槽侧向延伸到选定的堆叠的管子中的臂。

- 15 13. 根据权利要求12所述的设备，其特征在于：该槽延伸管子的整个长度。

14. 根据权利要求13所述的设备，其特征在于：每个阻挡件包括由在管子的底部的多个切口形成的指状物。

- 20 15. 根据权利要求14所述的设备，其特征在于：推进器机构包括由步进马达驱动的引导螺杆，用于实现臂的运动。

16. 根据权利要求11所述的设备，其特征在于：每个阻挡件包括由在管子的底部的多个切口形成的指状物。

- 25 17. 根据权利要求10所述的设备，包括连接到控制器的传感器，用于感测一个物体通过出口，该控制器响应于所述通过来停止推进器部件。

18. 根据权利要求10所述的设备，包括连接到控制器的传感器，用于感测何时在分配位置中的保持器为空。

19. 根据权利要求18所述的设备，包括连接到控制器的传感器，用于检测在分配位置中的保持器中的物体的类型。

- 30 20. 根据权利要求10所述的设备，包括连接到控制器的传感器，用于检测在分配位置中的保持器中的物体的类型。

21. 根据权利要求10所述的设备，包括对称地支撑在转动架上的

8 个保持器。

22. 一种用于从同样的物体的堆叠的底部一次存储和分配一个物体的方法，其包括：

5 在出口上在直立的堆叠中可屈服地支撑物体，该出口定尺寸为这样，即，如果物体被推动通过该出口，那么该出口中可通过物体；以及

以足够的力向下压在物体的堆叠上且持续足够的持续时间来克服可屈服的支撑力，以及将最下面的物体移动通过出口。

10 23. 一种用于从同样的物体的选定的堆叠的底部一次存储和分配一个物体的方法，其包括：

在多个直立的堆叠中可屈服地支撑物体，包括同样的物体的每个堆叠保持在出口之上，该出口定尺寸为这样，即，如果物体被推动通过该出口，那么该出口中可通过物体；

将选定的物体的堆叠移动到分配位置中；以及

15 以足够的力向下压在物体的选定的堆叠上且持续足够的持续时间来克服可屈服的支撑力，以及将最下面的物体移动通过出口。

24. 根据权利要求 23 所述的方法，包括感测在分配位置中的堆叠中的物体的类型，以及如果感测物体不是选定的类型，那么移动不同的物体的堆叠到分配位置。

20 25. 根据权利要求 23 所述的方法，其特征在于：物体的堆叠支撑在旋转部件上，以及将选定的物体的堆叠移动到分配位置的步骤包括同时移动所有的堆叠。

用于分送物品的设备和方法

相关申请的相互参考

- 5 本申请要求共同拥有的2001年10月19日提交的No. 60/330092、2002年4月15日提交的No. 60/372080以及2002年4月19日提交的No. 60/373658的美国临时申请的权益，其全部通过参考在此引用。本申请也涉及共同拥有的2002年4月15日提交的No. 10/122151的美国非临时申请，其也通过参考在此引用。

10 技术领域

本公开物涉及用于收集和处理包含微粒物质的液体，例如，生物流体的样本的设备和方法，包括在显微镜载片或者其它表面上收集和沉积均匀的一层适于检查（例如，用于细胞学规程中）的颗粒（例如，细胞）。

15 背景技术

- 诊断细胞学，尤其是在临床病理学领域中，细胞学的解释和诊断是基于细胞和其它微观物体的检查。筛选过程和诊断的精度，以及从样本制备最佳可解释的试样通常依赖于足够的样本和试样制备。在这个方面，理想的试样包括单层大致均匀隔开的细胞，其使得细胞学技
20 士、细胞病理学家、其他医学专家以及自动筛选和诊断装置可以更清楚地观察或者成像细胞，使得更容易、更精确和更可重现地识别病变。诸如免疫细胞化学和细胞计量图像分析之类的较新的方法学要求安全、有效、精确、清晰、可重现的、不贵的、效率高的、快速的和方便的制备设备和方法。

- 25 试样的细胞学检查从获得包括来自病人的细胞试样的样本开始，当颈部样本时，其通常可以通过刮、擦或者刷一个区域来实现，或者通过收集体液来实现，诸如那些从胸腔、膀胱或者脊柱获得的，或者通过细小的针吸或者细小的穿刺活检来实现。在传统的手动细胞学制备中，在流体中的细胞然后直接或者通过基于离心作用的处理步骤来
30 转移到玻璃显微镜载片上来观察。在典型的自动细胞学制备中，过滤器组件放置在液体悬浮液中，且该过滤器组件既分散细胞，又在过滤器上捕获细胞。然后，去除过滤器，且放置为与显微镜载片接触。在

所有这些努力中，试样制备规程中的限制因素是充分地将固体物质从其流体载体分离，且容易地和有效地收集和浓缩固体物质为容易实现在显微镜下检查的形式。

5 目前，使用专门的容器来收集生物样本来用于细胞学检查。这些容器通常包含防腐剂和运送溶液，用于在从收集地点运输到诊断细胞学实验室期间保藏细胞学样本。此外，使用药签、压舌刀或者刷子从体腔收集的细胞学样本在将细胞转移到用于染色或者检查的载片或者膜上以前，也在具有固定剂（例如，酒精或者丙酮固定剂）的专门的容器中保藏。样本容器已知为允许基于液体的生物样本直接在容器中
10 处理，使得在与容器本身相关的收集位置上获得大致均匀的一层细胞（在限定颗粒物分离腔的过滤器壳体中）。例如，参考 Raouf A. Guirguis 的美国专利 No5301685；5471994；6296764 和 6309362，其全部通过参考在此引用。

在获得在载片上的接近于单层细胞方面，在这些专利中讲授的过
15 滤技术实际上产生相当好的结果，但是还有改进的空间。此外，在这些专利中公开的样本容器的类型要求特别成形的开口的盖子和适配器，其设计为匹配过滤器壳体，且具有用于从容器吸取液体且通过过滤器汲取液体的吸取装置（例如，注射器或者机械化的真空源）。此外，取出过滤器，使得其可以压靠显微镜载片，以将收集的细胞转移
20 到滑片上，这要求分解与其相关的盖子和/或适配器的合作部分。如果通过自动的装置实现处理，那么要求专门的操作装置来执行这样的分解。所有这样的复杂性将时间、材料和劳动成本增加到在实际细胞学检查以前所要求的处理中。

通常，迄今开发的用于处理基于液体的样本的自动装置不能以充
25 分的一致性、可靠性、速度和自动化来执行，以满足在癌症筛选和其它基于细胞学的医学、分析、筛选和诊断方法中的目前的和预计的需要。这里公开的基于小瓶的自动处理系统提供了安全、精致和有效的方法来解决这些问题。

发明内容

30 这里公开的样本小瓶容纳完全的处理组件，通常一个用于在其中混合基于液体的样本和用于保持过滤器，在该过滤器上可以从样本收集均匀的一层细胞。期望样本小瓶由液体防腐剂溶液预先包装，如平

常那样，且被送到感兴趣的位置用于样本收集。

处理组件通过简单和不贵的可释放的连接来连接到小瓶的简单的盖子。当在感兴趣的位置（医生的办公室、门诊部、医院等）处去除盖子时，处理组件保持有盖子，以允许医务人员容易到达容器内部，
5 用于将生物样本插入到小瓶。然后，重新放置盖子连同接附的处理组件，以密封小瓶。然后，小瓶可以被送到实验室用于处理。

当以简单的方式操纵小瓶，同时仍然封闭小瓶时，处理组件从盖子分离，且保持在小瓶中，用于当盖子随后被去除时，通过自动或者手动实验室设备来操作。在优选实施例中，在盖子的中心处的向下的力是从盖子分离处理组件所要求的全部。与上述讨论的现有技术的样本小瓶相比，本发明的小瓶要求不进一步与盖子作用，盖子可以通过简单的打开帽子装置去除，且丢弃来避免污染。在小瓶中的凸缘在合适的位置中支撑处理组件，用于在处理期间存取。自主式小瓶和处理组件装置最小化人类操作者暴露到生物危害，诸如肺结核或者在痰或者诸如尿、脊椎抽液流体、洗胃、微型针吸取和妇科学试样之类的其它样本类型中的其它病原体。
15

这里公开的自动样本处理设备称为“LBP”装置（用于基于液体的制备），且设计为产生高质量和一致性的载片。LBP装置还可以与用于检测和/或量化在分子级别的多形态、细胞化学和/或细胞变化的装置接口。
20

在大约过去的两年期间，文献的回顾和现有数据的再分析已经导致识别一板分子诊断试剂，其能够以高灵敏性和特异性来检测和定性肺癌，其是最普通的癌症。例如，都在2002年3月12日提交的共同拥有的美国专利申请 No.10/095297 和 10/095298，以及在2002年9月12日提交的 No.10/241753 可见。这里，细胞可以与抗体和/或核酸“探针”反应，其识别与癌症诊断相符的变化模式。该分子系统可以利用为肿瘤异质性微调的算法。
25

在细胞级别识别分子变化是可以早期且在更可治愈的阶段检测癌症的方法之一。这样的分子诊断装置可以用于具有必要的灵敏度和特异性的早期检测和诊断，以调整它们用于基于人口的对有产生癌症危险的个体的筛选。这样的分子诊断装置也可以用于定性肿瘤、从而允许肿瘤学家使他的/她的病人分层，以定制治疗，以及监测病人，以便
30

评价治疗效果和疾病恢复、进展或者复发。这样的测试的实用性也鼓励用于早期阶段的疾病的治疗的新的和更加有效的治疗方法的发展。

这样的分子诊断设计为平衡成本和测试性能。虽然筛选测试必须展现高灵敏度和特异性，但是成本也总是关键因素，因为测试通常是对大量虽然有疾病的危险但是通常没有症状证据的个体实施。在这个方面，本 LBP 装置可以与分子诊断装置接口，以开发具有最小或者没有人类介入的用于自动诊断癌症的系统。或者，本 LBP 装置可以与病理学工作站接口，其中，医学专家可以观察由 LBP 装置制备的单个载片。不管接口自动的装置或者手动观察装置，最后所得的诊断系统都可以与基于专用的软件和计算机操作系统的集成的数据管理系统接口，以管理数据输入和信息交换，以及与实验室和医院信息系统联网。

本 LBP 装置运输多个上述的新型的样本小瓶连续地通过各种处理台；且在载片上产生固定的样本，每个载片被条形码编码，且通过数据管理系统联系到小瓶和其来自的病人。新的载片自动一次从盒子取出一个，且每个在样本固定其上以后返回到相同的盒子。多个载片盒子可以加载到 LBP 装置中，且在已经使用了前面一个盒子的所有载片以后，装置自动从下一个盒子抽取新的载片。载片盒子最好成形为液体浸没，且与自动着色设备接口，该自动着色设备将对样本着色，而不需要从盒子去除载片。在这个方面，盒子最好具有允许液体排放的槽，以及与通常用于着色设备来悬挂其它类型的载片保持器的钩合作的槽或者其它装置。相同的载片盒子也成形为与自动的诊断设备，以及集成的系统的部分的其它装置接口。

虽然样本小瓶可以手动地加载到传送机，但是使用可选择的小瓶操作系统可以实现自动化的全部优点，该小瓶操作系统自动地加载样本小瓶用于处理，且在其处理完成以后去除每个样本小瓶。在这样的操作系统的一个例子中，小瓶初始被手动地加载到每个保持达到 41 一个小瓶的特殊的节省空间的盘中。达到 8 个盘可以加载到 LBP 装置中，且该装置可以顺序地处理它们所有的，一次从盘取出一个，且将处理过的（再密封的）小瓶返回到盘。这些盘也被用于存储和检索处理过的小瓶。

每个小瓶通过 LBP 装置输送到计算机控制的传送机上，处于其自己的接受器中。（在本例子中公开的传送机具有 30 个接受器）。小瓶

和接受器被锁定，以便小瓶沿着处理通道在合适的方向上前进，且不能在其各自的接受器中独立地旋转。它们首先通过条形码读取器（在数据获取台），在此处读取小瓶条形码，然后逐步前进通过 LBP 装置的下面的处理台：包括帽子处理操作的打开帽子台；初级混合或者散布台；过滤器加载台；样本获取和过滤器处理台；细胞沉积台；以及再加帽子台。还有载片呈现台，新的显微镜载片在该载片呈现台呈现给样本获取台，以将样本转移到载片。每个台独立地操作由传送机呈现给它的小瓶，但是传送机直到所有的操作台都完成它们各自的任务才前进。

- 10 小瓶打开帽子台具有旋转抓取器，其从小瓶旋开盖子，且丢弃它。然而，在这样做以前，打开帽子头按压在盖子的中间，以从盖子分离内部处理组件。初级混合台具有展开的夹头，其抓取处理组件，稍微抬起它，以及根据样本特定的搅拌规程（速度和持续时间）来移动（例如，旋转）。过滤器加载台分配样本特定的过滤器类型到在处理组件顶部处的颗粒物质分离腔（歧管）中。样本获取台具有吸取头，其密封到处理组件的顶部处的过滤器，且首先慢慢地移动处理组件来在基于液体的样本中再悬浮颗粒物质。然后，吸取头在过滤器上抽真空，以从小瓶且通过过滤器吸取基于液体的样本，留下单层细胞在过滤器的底部表面。此后，单层样本转移的新的载片，且小瓶移动到再加帽子台，箔密封件在该处施放到小瓶。

- 20 改进的过滤器系统确保生产最高质量的单层样本。样本液体流通过过滤器，以及大致跨过过滤器的前表面。尤其是，使样本液体具有跨过过滤器表面的二级流体分量。该二级流体分量设计为径向向外流动，或者具有大致径向的分量，其产生冲刷或者冲洗相对弱地粘附颗粒的聚集的剪切作用，以便更加均匀分部的且更薄的层可以形成在过滤器的前表面上。在这个方面，本系统包括外围出口，样本液体可以通过这些出口从邻近过滤器的前表面的区域流动。

- 25 过滤器组件最好具有保持器，位于保持器中的过滤器板，以及定位在过滤器板上且与过滤器板的外表面接触的膜过滤器。过滤器板可以延伸超过保持器的端部。膜过滤器可以接附到保持器。延伸超过保持器的侧壁部分形成一个区域，通过该区域样本可以流动，产生二级流。保持器可以成形为使得过滤器板在中心处稍微向外弯曲，以便当

在样本转移步骤期间压力施加到载片时，过滤器板的中间部分变平为将膜过滤器更加均匀地接触到载片，以更加有效地转移。

5 在处理组件的上部端处的歧管以膜过滤器侧面向下地位置固定在过滤器组件上。歧管最好具有大致圆锥形成形的底部壁，其从中间入口上升（其与处理组件的依靠吸取管部分连通）。过滤器组件和圆锥形成形的底部壁形成歧管腔，在其外围具有微小的间隙，依靠用作隔离物的升高的部件或者间隙形成外围出口。间隙可以在它们之间具有通道，通过该通道样本液体可以流出歧管腔。

10 各种优选的材料和可能的替代物此处指定为系统的几个部件。应该理解，材料选择不限于提到的具体的材料，替代的材料的选择由很多因素支配，其中包括功能性、模制精度、耐久性、耐化学性、保存期限、成本、可用性和/或光学透明度（例如，处理用户要求或者市场问题）。

15 在其最基本的方面，这里要求的本发明涉及从一堆相同的物体的底部一次存储和分配一个物体的方法。这些物体可屈服地支撑在出口上的直立的堆叠中，该出口定尺寸为如果物体被推动通过该出口，那么该出口通过物体。通过以足够的力向下压在物体的堆叠上且持续足够的持续时间来克服可屈服的支撑力，以及将最下面的物体移动通过出口来实现分配物体。物体也可以存储在多个堆叠中，每个堆叠包括
20 同样的物体。在这样的情况下，该方法包括将选定的堆叠移动到分配位置中的初始步骤。

要求的本发明的另一个方面包括用于执行上述方法的设备。要被分配的物体可以存储在具有带有弹性阻挡件的底部分配出口的保持器中，该阻挡件成形为在它们自己的重量下支撑和保持物体的堆叠。当
25 堆叠被向下按压时，阻挡件偏转来允许物体通过出口。推进器机构具有安装为垂直运动的推进器部件，以向下按压在物体的堆叠上。响应于输入信号的控制器有效地推进推进器部件，以促使在堆叠中的最下面的物体通过阻挡件且通过出口。

保持器可以采用具有纵向槽的管的形式，推进器部件的臂侧向延伸
30 伸到管子中。阻挡件可以具有由在管子的底部的多个切口形成的指状物。连接到控制器的传感器感测一个物体通过出口，以停止推进器部件的进一步运动。可以设置其它传感器来感测何时管子为空，以及用

于感测管子中的物体的类型。这些后者的传感器在具有例如安装在在可旋转的转动架上的多个保持器的设备中特别有用，从而合适的物品堆叠移动到分配位置，以通过推进器部件来接合。

附图说明

5 在下面纯粹通过例子，参考附图来详细描述公开的系统和本发明的优选实施例，包括执行本发明的最好的模式，其中：

图 1 是通过与 LBP 装置一起使用的样本小瓶的垂直截面图，示出了在小瓶中连接到盖子的处理组件（搅拌器）；

图 2a 是小瓶的容器部分的前面正视图；

10 图 2b 是容器的顶部平面图，显示为去除了搅拌器；

图 3 是是搅拌器的顶部平面图；

图 4 是装配在盖子中的衬垫的底部平面图；

图 5 是搅拌器和适用于搅拌器中的过滤器组件的分解垂直截面图；

15 图 6 是搅拌器的上部的垂直截面图，示出了过滤器组件在颗粒物质分离腔中的合适位置处；

图 7a 是在图 6 中描述的装置的部分示意图，示出了液体流和从其分离的颗粒物质；

20 图 7b 是类似于图 7a 的视图，示出了在现有技术过滤器系统中的液体流；

图 8 是过滤器组件的分解的截面图；

图 9 是流体歧管的尺寸形状的示意性视图；

图 10 是类似于图 1 的样本小瓶的垂直截面图，但是示出了搅拌器与盖子分离；

25 图 10a 是类似于图 10 的部分垂直截面图，示出了搅拌器的改进；

图 11 是 LBP 装置的顶部平面图；

图 11a 是 LBP 装置的操作顺序的示意图；

图 12 是 LBP 装置的前面透视图，为了简洁去除了某些部分；

30 图 13 是 LBP 装置的一部分的后面透视图，示出了自动加载器/卸载器机构；

图 14 是自动加载器/卸载器机构的顶部平面图；

图 15 是自动加载器/卸载器机构的前面正视图；

- 图 15a 沿着图 14 中的线 15a - 15a 截取的详细截面图；
- 图 16 是自动加载器/卸载器机构的抓取器的替代实施例的正视图；
- 图 17 是在自动加载器/卸载器机构中使用的样本小瓶盘的透视图；
- 图 18 是在图 17 中的围绕线 18 处截取的放大的详细视图；
- 图 19 是图 17 的样本小瓶盘底部透视图；
- 图 20 是三个堆叠的样本小瓶盘的透视图；
- 图 21 是示出了样本小瓶操作和数据流的方框图；
- 图 21a 是示出了包括 LBP 装置的整体实验室系统的直观图；
- 图 21b 是相关的数据库表格；
- 图 22 是示出了计算机或者工作站的方框图；
- 图 23 是计算机屏幕的复制；
- 图 24 是另一个计算机屏幕的复制；
- 图 25 是两个计算机屏幕的复制；
- 图 26 是打开帽子的样本小瓶的垂直截面图；
- 图 27 是由 LBP 装置的打开帽子头接合的样本小瓶的部分截面的前面正视图；
- 图 28 是沿着图 27 中的线 28 - 28 截取的打开帽子头的顶部平面图；
- 图 29 是 LBP 装置的打开帽子台的侧面正视图；
- 图 30 是沿着图 29 中的线 30 - 30 截取的截面图；
- 图 31 是图 29 的打开帽子台的顶部平面图；
- 图 32 是示出了由初级搅拌头接合的样本容器的垂直截面图；
- 图 33 是 LBP 装置的初级搅拌台的侧面正视图；
- 图 34 是初级搅拌台的前面正视图；
- 图 35 是初级搅拌台的顶部平面图；
- 图 36 是在过滤器加载期间的样本容器的垂直截面图；
- 图 37 是 LBP 装置的过滤器加载台的箱子部分的侧部正视图；
- 图 38 是过滤器加载台的推动器部分的前面正视图；
- 图 39 是过滤器加载台的推进器部分的顶部平面图；
- 图 40 是过滤器加载台的箱子部分的顶部平面图；

- 图 41 是在样本获取期间的样本容器的垂直截面图；
图 42 是在样本转移到载片上期间的样本容器的垂直截面图；
图 43 是 LBP 装置的样本获取台的侧面正视图；
图 44 是样本获取台的下面部分的前面正视图；
5 图 45 是沿着图 43 中的线 45-45 截取的、部分截面的样本获取台的顶部平面图；
图 46 是样本获取台的顶部平面图；
图 47 是用于样本获取台的泡流量计的示意图；
图 47a 图 47 的流量计的改进的示意图；
10 图 48 是用于样本获取台的真空系统的示意图；
图 49 是图 48 的真空系统的操作图；
图 50 是 LBP 装置的再加帽子台的前面透视图；
图 51 是再加帽子台的侧面正视图；
图 52 是用于 LBP 装置的载片盒的前面透视图；
15 图 53 是从图 52 中截取的载片盒的详细透视图；
图 54 是载片盒的后面透视图；
图 55 是载片盒的侧面透视图；
图 56 是 LBP 装置的载片呈现系统的顶部平面图；以及
图 57 是载片呈现系统的侧面正视图。

20 具体实施方式

该基于小瓶的样本操作和处理系统的完整描述必须开始于小瓶本身，其包括容器、盖子和小瓶中的处理组件（搅拌器）。

样本小瓶

- 参考图 1、2a 和 2b，小瓶 10 包括容器 20、盖子 30 和处理组件 40。
25 处理组件 40 设计为执行几个功能，其中包括混合，且为了方便起见对于本优选的旋转实施例指搅拌器。容器 20 优选地由半透明的塑料模制，最好是聚丙烯，且具有围绕其纵轴线的连接到圆锥形底部壁 22 的大致圆柱形的壁 21。可能的替代塑料包括 ABS 和聚亚环己基二亚甲基对苯二酸酯，乙二醇（从 Eastman Kodak 公司市场上可获得，名为
30 EASTAR®DN004）。壁 21 的一小部分 24 最好是平的，该平的部分的外表面适于容纳包含有关放置在小瓶中的样本的信息的标记，例如，条形码标签。尽管只显示了一个平的部分，但是容器可以成形为没有平

的部分或者具有两个或者更多平的部分，每个适于容纳标记。或者，标记可以位于壁 21 的弯曲的部分上。平的部分 24 的底部端具有弧形凹口 25，当由 LBP 装置操作时，该弧形凹口 25 起将容器保持在合适的方位的作用，该 LBP 装置如所述的设计为支撑容器，且将其移动通过各种处理台。可以使用不同成形的凹口（例如，V 形），只要该凹口合适地匹配 LBP 装置。替代的，可以使用其它合适的匹配结构。

四个纵向凸缘 26 从壁 21 向内伸出。当搅拌器从盖子 30 分离时（如图 10 可见），凸缘 26 的上端 27 形成搅拌器 40 的支撑物。容器 20 的顶部具有开口 28 和标准的右螺旋螺纹 29，其最好延伸一又二分之一圈，且匹配盖子 30 上的类似螺纹。可以使用其它类型的盖子到容器的连接，诸如卡口连接、搭扣配合装置等。

盖子 30 包括市场上可得到的简单的模制塑料带螺纹的帽子 31 和保持在帽子中的新颖的衬垫 32。帽子 30 最好由聚丙烯模制，但是其中 ABS 和 EASTAR®DN004 是替代的塑料材料选择。帽子 31 具有平的固体顶部，和外部滚花的依靠法兰，内部螺旋螺纹 33 匹配容器 20 的螺纹 29。参考图 4，衬垫 32 由塑料材料模制，最好是聚乙烯，且具有定尺寸为在螺纹 33 后面紧贴地装配在帽子 31 中的大致平的基部 34，以便衬垫不容易从帽子分离。如图 1 所示，衬垫基部 34 用作帽子 31 和容器壁 21 的边缘之间的垫圈型密封件。

衬垫基部 34 具有采用环形凸出物 35 形式的连接器，其最好为稍微圆锥形的形状，最好相对于其中心轴线形成大约 5 度的角度。换句话说，环形连接器 35 的内径在其连接衬垫基部 34 的近端比在其远端要大。衬垫基部 34 也具有中间环形凸起 36，其比环形连接器 35 进一步从基部 34 突出，使得与搅拌器 40 互相作用，如下所述。虽然使用匹配标准帽子的独立的衬垫是优选的，但是盖子可以一体模制成单体，以包括环形连接器 35 和中间环形凸起 36。通过突出到容器壁 21 的边缘的内部和靠着容器壁 21 的边缘的内部密封，这样的单体盖子（或者甚至是上述的两件盖子）可以替代地成形为起塞子型密封件的作用。

参考图 1、3 和 5，搅拌器 40 由塑料模制，最好是聚丙烯，且具有在其中间倾斜的环形基部或者底部壁 41，带有中间入口 42；中间依靠吸取管 43，在管子的底部附近具有两个直径相对的吸取端口 44；以及

采用侧向延伸叶片 45 形式的分散（混合）元件。搅拌器 40 的上部具有由基部 41 限定的杯形颗粒物质分离腔或者歧管 46, 和直立的环形壁 47。壁 47 的上部边缘是倾斜的, 内部边缘 48 最好倾斜成较大的角度, 以有利于过滤器组件 F 放置在歧管 46 中, 如下所述。用于搅拌器的可能的替代塑料材料包括 ABS 和 EASTAR®DN004。

环形壁 47 用作用于将搅拌器 40 可释放地连接到帽子衬垫 32 的连接器, 且因此定尺寸为紧贴地装配在环形连接器 35 内 (如图 1 所示)。尤其是, 在连接器 35 和 47 之间有摩擦或者压配合, 以便封闭的小瓶的正常操作, 以及当从容器 20 卸下时 (例如, 将生物样本放置在容器中) 盖子 30 的正常操作不会引起搅拌器从盖子分离。连接器 47 相对于连接器 35 定尺寸, 以便有很微小的初始直径干涉, 最好是大约 0.31mm。连接器 47 比连接器 35 更硬, 所以搅拌器到盖子的组装包括主要是连接器 35 的稍微变形, 导致保持搅拌器和盖子接合的摩擦力。将克服该摩擦保持力的外部力施加到小瓶会引起搅拌器 40 从盖子 30 分离, 且由于重力进一步掉到容器 20 中 (如图 10 所示)。

外部分离力最好施加到盖子 30 的中间部分 (如图 10 的箭头所示), 其向内偏转帽子 31 和衬垫 32。如图 1 所示, 在衬垫 32 上的中间凸起 36 定尺寸为使得其远端刚好接触或者很靠近搅拌器的基部 41。这样, 当盖子的中间部分被压下时, 中间凸起 36 将比衬垫 32 上的环形连接器 35 偏转得更多, 且推动搅拌器 40 离开与连接器 35 的接合。衬垫 32 的向内偏转也引起连接器 35 向外伸展, 从而减轻保持力, 和促进搅拌器的分离。施加到盖子 30 且分离搅拌器需要的分离力应该在 5 到 30 磅的范围内, 最好大约 12 磅。

一旦从盖子 30 分离, 搅拌器 40 搁在凸缘 26 的上端 27 上, 如图 10 所示。这样, 颗粒物质分离腔 (歧管) 46 稳定地支撑在容器开口附近, 且通过 LBP 处理头部容易地存取, 该 LBP 处理头部将操纵搅拌器, 以便直接在容器中处理样本。需要至少三个凸缘 26 来形成搅拌器的稳定支撑, 但是四个是优选的, 因为在搅拌期间, 该数字似乎促进颗粒物质在液体中的更完全的散布。如果搅拌器在感兴趣的位置处无意中从盖子分离, 那么医生或者助手简单地将搅拌器宽松地放置在小瓶中, 以便其下降到样本中, 然后像通常一样旋上盖子。这是不困难的, 因为在小瓶中的凸缘允许搅拌器只在一个方向上插入。一旦小瓶被封

闭为其中具有样本，那么当小瓶被再加帽子时，在整个处理期间搅拌器保留在小瓶中，且被密封其中。

如可以在妇科学的巴氏早期癌变探查试验和其它样本类型中可以发现的，小百分比的病人样本包含大的细胞群集、矫作物和/或细胞的或者非细胞的碎片。如果收集和沉积在载片上，这些大物体的一些会遮蔽诊断细胞的可视化，因此，导致载片试样的解释或者诊断不太精确。由于大多数这些特征不是诊断相关的，所以从试样去除它们通常是期望的。为了获得该结果，最好去除在搅拌器吸接管 43 中的侧吸取端口 44（如图 10a 所示），有利于吸接管 43 的底部和在容器 20 的底部壁 22 的中间处的小突出物 23 之间的接口的紧密控制。该接口有效地形成计量阀，当搅拌器 40 位于容器 20 的凸缘 26 上（如图 10）时，产生该计量阀的几何结构（口）23a。环形流体口 23a 的适当尺寸防止大物体进入吸接管 43，同时允许可能诊断有用的较小的物体通过。虽然口 23a 具有细的通道部分和小的计量区域，但是由于其大直径，堵塞不是问题。环形口 23a 最好具有在 0.105 英寸量级的外径，和在 0.071 英寸量级的内径，产生在 0.017 英寸量级的通道宽度。该口的尺寸对于妇科学的样本最佳。

过滤器系统

图 6 和 8 示出了根据本发明的过滤器组件 F 的一个实施例。图 3 和 6 示出了根据本发明的歧管 46（在搅拌器 40 中）的一个实施例。过滤器系统包括过滤器组件 F 和歧管 46。

参考图 6 和 8，过滤器组件 F 包括过滤器壳体或者保持器 200、多孔过滤器板 202 和多孔膜过滤器 205。图 8 在分解的视图中更清楚地示出了这些部件。保持器 200 可以是杯形或者容器形的，具有用于使过滤器板 202 固定位置的凹进或者腔 206，以及在过滤器板 202 和保持器 200 之间的腔 207。过滤器板 202 和膜过滤器 205 可以由在上述的 Guirguis 的专利，即，美国专利 No. 5301685 和 5471994 中公开的材料制成，其公开物通过参考在此引用。

在本过滤器组件 F 中，膜过滤器 205、过滤器板 202 和保持器 200 组装在一起成为一个单元。具有圆柱形的过滤器板 202 首先在保持器 200 中固定位置。然后，膜过滤器 205 永久地固定、粘附、连接或者熔合到保持器 200。在所示的实施例中，膜过滤器 205 的外部周边或者边

缘熔合到保持器 200。在这个方面，保持器 200 具有围绕外部圆周角 209 形成的斜面或者切面 208。切面 208 提供倾斜的表面，膜过滤器 205 可以使用诸如超声焊接之类的传统的结合技术来接附到该倾斜的表面。保持器 200 和膜过滤器 205 应该由会熔合在一起的材料制成。

- 5 尽管 ABS 保持器会与聚碳酸酯膜过滤器一起工作，但是最好两者都由聚碳酸酯制成。如果膜过滤器由相同的材料制成，那么热塑性聚酯可以用作保持器。过滤器板 202 最好由聚乙烯制成。

参考图 8，保持器 200 最好是圆柱形的，且包括具有底部壁或者基部 210 的大致杯形的主体，以及从底部延伸且终止于边缘 211a 的大致
10 直立的圆柱形侧壁 211。侧壁 211 具有径向向内朝着中间延伸的环形肩部 212。肩部 212 用作精确定位过滤器板 202 的支座。过滤器板 202 最好定尺寸为使得当过滤器板的后表面的周围部分邻接肩部 212 时，过滤器板的外部或者前表面 213 超出（延伸超过）边缘 211a。

侧壁 211 的内径可以定尺寸为将过滤器板 202 摩擦接合和保持在
15 合适的位置。在这个方面，过滤器板的外径可以大致相应于侧壁 211 的内径，以机械地，即，摩擦地将过滤器板 202 保持在合适的位置。然而，由于膜过滤器 205 覆盖过滤器板 202，所以过滤器板不需要摩擦地保持到保持器。也就是，过滤器板 202 可以宽松地位于保持器中。然而，将过滤器板 202 摩擦地位置固定于保持器 200 中，维持该过
20 滤器板在合适的位置中，以便膜过滤器 205 的接附可以在远的位置处进行。其也简化和降低了过滤器组件的批量生产的成本，因为可以连接保持器 200 和过滤器板 202 来制造可靠的分组件，以及储备用于以后的膜过滤器 205 的接附。

在过滤器板 202 位于保持器 200 中以后，膜过滤器 205 披在过
25 滤器板的外表面 213 和过滤器板的侧壁 215 延伸超过保持器 200 的暴露的部分 214 上，且接附到切面 208 上，如图 6 更好地显示。过滤器板的暴露的外部侧壁部分 214 提供环形的表面区域，样本液体可以流过该表面，以提供双向流路，如图 7a 中示意性地显示。

过滤器组件 F 可以根据具体的处理规程的要求编码为表示不同的
30 小孔尺寸和小孔密度（每单位截面积的小孔数量）。过滤器组件的颜色编码是优选的，尽管可以使用任何形式的机器可检测的编码，包括显著的凸出，诸如小的突起，用于基于触觉的传感器识别。LBP 装置设

置有传感器，其可以在这些颜色或者其它编码之间区分，以确保正确的过滤器选择。过滤器组件也可以设置在输纸装置中，以便插入 LBP 装置中。

返回参考图 8，保持器的底部壁 210 具有中间开口 204，可以通过该中间开口施加真空来通过其汲取样本液体。保持器 200 进一步包括从底部壁 210 延伸到保持器中的中间突出物或者凸出物 216。中间凸出物 216 与开口 204 对准，且定位在腔 207 中，其由过滤器板的内表面 218、底部壁 210 的内表面 219 和侧壁 211 的内部侧 220 限定。凸出物 216 大致空心，且具有多个侧开口 221，其分配真空到腔 207，且提供大致对称的流通过该腔。通过膜过滤器 205 和过滤器板 202 汲取的样本液体填充腔 207，且通过侧开口 221 和中间开口 204 离开腔 207。

凸出物 216 具有邻接表面 217，其面向且朝着保持器的开口表面延伸。邻接表面 217 成形为邻接过滤器板的后表面 218。尤其是，邻接表面 217 稍微超出环形肩部 212。也就是，邻接表面 217 稍微位于环形肩部 212 的高度之上或者超过环形肩部 212 的高度，使得当过滤器板安装在保持器中时，过滤器板的外表面 213 稍微向外弯曲。例如，邻接表面 217 可以延伸超过环形肩部 212 的高度大约 0.002 英寸。由凸出物使过滤器板 202 的中间部分推出产生的稍微弯曲确保膜过滤器 205 的中间部分接触载片。在印记期间施加到载片上的压力使过滤器板的前表面 213 变平，确保膜过滤器 205 与载片的完全接触，以更有效地将收集的颗粒转移到载片上，且最小化任何沉积物。如果该稍微弯曲的形状是期望的，那么过滤器板 202 最好诸如通过如前所述的摩擦来可靠地位置固定在保持器 200 中。

由于弯曲的过滤器板形状，膜过滤器 205 不需要张紧。这简化了制造过程，降低了成本，以及减小了丢弃部分的比例。没有大的褶皱的任何物都可以有效地工作。如上所述，过滤器板 202 优选地稍微可变形，其柔顺性允许其吸取后靠着玻璃载片弯曲和变平，以将细胞和其它感兴趣的物体从过滤器转移到载片。为了实现这样的情况，过滤器板应该具有弹性，其通过施加 8 磅的力来允许其通过 0.0016 英寸的位移被压平。好的过滤器板材料包括烧结的聚乙烯和烧结的聚酯。过滤器板 202 可以是具有空间随机的孔的多孔的材料，通常孔的尺寸在大约 50 微米到 70 微米的范围内。该材料的重要特征在于，其相对于

薄膜过滤器 205 的材料(其通常具有大约 5 微米到 8 微米的孔的尺寸)具有低的流体阻力。换句话说,跨过过滤器板 202 的压力降比跨过膜过滤器 205 的压力降要小很多。这样,通过过滤器的流体自由地流过过滤器板。或者,替代具有随机定位的孔,过滤器板 202 可以由具有很多平行的小内径(例如,50 微米到 70 微米)的沟道的材料或者结构制成,吸取的流体和颗粒可以通过这些沟道流动。这样的平行沟道结构可以起具有明显低的流体阻力的内部流体可通过的介质的作用。事实上,具有适当低的流体阻力和可变形性/弹性特征的任何材料或者装置可以用在样本获取台中,而无论其是否具有孔。

已经发现,大致或者主要在轴向上,即,垂直于膜过滤器的方向上流动样本液体可以积累颗粒层或者群,如图 7b 中示意性地显示,尤其是如果真空通过膜过滤器施加比所必需的更长的周期。甚至在 Guirguis 双流设计也会发生这样的情况,该 Guirguis 双流设计提供了一些径向引导的二级流体分量。例如,参考 Guirguis 的美国专利 No. 5471994 和 5301685 的图 4 和 12。似乎由该结构产生的二级流体对产生跨过膜过滤器的有效的冲刷或者剪切作用是不充分的。较早的 Guirguis 专利,即,美国专利 No. 5137031 公开了漏斗形或者圆锥形的歧管。然而,在该结构中,在其周边没有二级径向流出。当除了直接通过过滤器本身以外没有流体时,没有大致径向的流体分量。因此,样本液体只大致垂直于膜过滤器流动。

参考图 6,在搅拌器 40 的顶部处的歧管 46 的直立壁 47 的内径定尺寸为稍微大于过滤器组件 F,即,保持器的侧壁 211 的外径,以便歧管 46 可以以膜过滤器 205 面向下地容纳和位置固定过滤器组件 F,如所示的。过滤器组件 F 可以宽松地位于歧管 46 中。当过滤器组件 F 位于歧管 46 中时,膜过滤器 205 的外围边缘依靠在底部壁 41 上。底部壁 41 成形为具有当过滤器组件 F 位于歧管 46 中时形成歧管腔 M 的井或者凹进。这样,腔 M 由膜过滤器 205 的外表面和底部壁 41 的上表面 41S 限定边界。

本双流结构解决了颗粒在膜过滤器的表面上聚集或者积累的问题。该结构引起跨过膜过滤器的前表面的剪应力或者作用,其足够将颗粒冲刷到旁边,且防止它们聚集或者成层。当聚集或者成层的颗粒聚集时,它们较弱地结合到它们下面的层,因为当膜过滤器 205 的孔

被颗粒覆盖时，吸力下降。通过跨过膜过滤器 205 的前表面给予样本液体切向或者大致径向的流体分量来产生剪应力。该流体分量大致平行于膜过滤器的前表面，即，其垂直于层的聚集方向，且径向向外将颗粒冲刷离开膜过滤器的前表面。

- 5 为了提供二级或者径向流路，歧管 46 成形为在歧管腔 M 的周围处，在膜过滤器 205 的前表面和底部壁 41 的上表面 41S 之间提供小间隔或者间隙 G（如图 6 可见），以允许冲刷的颗粒离开歧管腔 M，远离膜过滤器的前表面。该间隙 G 必须足够大，以防止颗粒堵塞该间隙。也就是，如果间隙 G 制成太小而不能过滤颗粒，那么间隙 G 会堵塞，
- 10 切断了二级流。间隙的最小尺寸最终依赖于颗粒的尺寸、样本液体的粘度和样本液体的温度。已经确定，间隙 G 应该至少 0.004 英寸，以防止被细胞颗粒堵塞。

- 参考图 3 和 6，为了产生形成流出喷嘴的间隙 G，歧管 46 的底部壁 41 包括多个围绕歧管 46 的周边的隔开的间隔或者凸起的凸缘 48a。
- 15 凸缘 48a 之间的空间 49 提供通道，以便样本液体离开腔 M。在所示的优选实施例中，歧管 46 具有 23.4mm 的内径，且具有 36 个凸缘 48a，平均隔开 10 度。凸缘为 0.150mm 高，且以 0.63mm 的半径 R 精确地弯曲到周围的肩部，如所示的。当然，本发明考虑隔开的凸缘或者间隔的其它形状，其意在精确地从底部壁 41 隔开过滤器组件，以便产生精
- 20 确的流出面积。根据凸缘或者间隔的数量和厚度，与入口面积相比，总的流出面积可以减小 50%。

- 在上面提到的 Guirguis 类型的过滤器装置中已经观察到，径向向外行进的样本液体速度减小。本双流过滤器系统通过提供浅的、大致圆锥形的表面来弥补速度下降，样本液体跨过该浅的、大致圆锥形的
- 25 表面流动。该表面形成面对膜过滤器 205 的大致圆锥形的分配歧管腔 M。根据本发明的腔 M 具有通过空间 49 的环形径向出口 O，具有大约等于或者小于中间入口 I 的最大面积的面积。参考图 9，径向定向的环形流体通道的“表面”区域是圆柱形的，且在任何给定半径 R_1 、 R_2 、 R_3 、... R_n 由膜过滤器 205 的前表面和歧管的圆锥形表面 41S 限定（定边界）。
- 30 当样本液体向外行进时，半径增加，而歧管的高度减小。歧管腔 M 可以成形为使得高度 H_1 、 H_2 、 H_3 、... H_n 以维持环形通道的表面积从入口 I 到歧管的外部周边出口 O 大致均匀的比例下降，产生跨过膜过滤器 205

的表面的大致直线的径向流速。

在这个方面，仍然参考图 9，圆形的歧管入口 I 的最大理论径向流动面积可以限定为周长 ($2\pi R_1$) 乘以歧管腔的高度 H_1 。在这样的情况下， $2\pi R_1 H_1$ 限定歧管入口 I 的总的圆周面积。圆形歧管出口 O 的最大圆周流动面积可以限定为 $2\pi R_2 H_2$ 。如果出口流体面积等于入口流体面积，那么入口和出口面积可以表示为：

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

$$R_1 H_1 = R_2 H_2$$

使用该表达式，例如 H_1 、 H_2 的高度可以在它们从入口 I 到出口 O 的给定的半径，例如 R_1 、 R_2 处限定。如果从入口到出口的高度 H_1 、...、 H_1 、...、 H_2 、...、 H_2 被绘图，那么得到的表面 41S 是弯曲的，而不是直线的。然而，已经发现，较大弯曲的下部歧管表面不能像直线表面 41S 一样有效地工作。因此，本优选实施例考虑从入口到出口延伸的直线的或者大致或接近直线的表面 41S（其可以稍微弯曲）。此外，有大约 0.006 英寸的最小高度 H_2 的间隙，以便样本流体有效地流动。基于该要求，最小的 R_1 可以限定为 $0.006R_2/H_1$ 英寸。通过该结构，当样本液体通过过滤器吸取时，样本液体在大致平行于或者近似平行于膜过滤器的前表面的方向上横过膜过滤器 205 的前表面，产生期望的剪切作用。

实证研究显示，对于直线圆锥形表面 41S，出口 O 的面积最好应该小于或者等于入口 I 的最大面积。也就是， $R_1 H_1 \geq R_2 H_2$ 。例如，典型的歧管可以具有下面的尺寸（这里所有的单位是 mm）： $R_1 = 1.24$ ， $H_1 = 1.32$ ， $R_2 = 10.00$ ， $H_2 = G = 0.15$ 。这样，最大的入口面积将为 $3.27\pi \text{ mm}^2$ ，出口面积为 $3.00\pi \text{ mm}^2$ ，其稍微小于最大入口面积，但是大于平均入口面积，其可以限定为最大入口面积的 50% ($1.64\pi \text{ mm}^2$)。这样，出口面积可以在最大入口面积和平均入口面积之间。另一个例子具有下面的尺寸（这里所有的单位是英寸）： $R_1 = 0.040$ ， $H_1 = 0.060$ ， $R_2 = 0.400$ ， $H_2 = 0.006$ 。这样，最大的入口面积将为 $0.0048\pi \text{ in}^2$ ，其等于出口面积。

总之，面向大致平的膜过滤器的歧管腔 M 应该具有浅的、漏斗形结构和外围的出口，使得产生跨过膜过滤器的外表面的大致径向的流动。径向流动产生剪切作用，其冲洗或者冲刷掉任何相对弱地依附的颗粒，使得在膜过滤器的表面上留下很薄层的颗粒 - 单层。

LBP 装置和方法

图 11-57 示出了根据本发明的 LBP 装置的优选实施例。该 LBP 装置是自动机器，用于制备载片来观察、成像或者光学分析。该 LBP 装置可以使用上述的双流过滤系统（图 6、7a、9），以收集单层或者薄层细胞，且将它们转移到载片上。

参考图 11，所示的 LBP 装置的实施例可以划分成至少六个不连续的处理台：数据获取台（条形码读取器）230；打开帽子台 400；初级搅拌台 500；过滤器放置台 600；样本获取台 700；以及再加帽子台 800。这六个台构造为并行处理，意味着所有这些台可以同时地和相互独立地工作。LBP 装置也包括独立的数据读取台、载片呈现台、载片操作台以及盒操作台，其全部可以合并成集成的系统 900。LBP 装置还包括传送机构 240，以将样本容器移动到各种操作台。其还可以包括自动加载机构 300，其自动地将样本小瓶加载到传送机构和从传送机构卸载样本小瓶。所有的台都是计算机控制的。图 11a 示出了 LBP 装置的操作顺序。这是构成操作软件的顶级表格。

图 12 示出了 LBP 装置的基本结构元件，即，框架 260 最好由挤压的铝制成，最好在用于移动性的脚轮（没有显示）上，加工的铝基板 262 由框架支撑，且主操作机构安装在其上。在基板下的是压缩机 264，用于提供压缩空气来给一些部件提供动力；真空泵（没有显示），其为各种部件提供真空源；不锈钢架子，用于保持用于自动加载机构 300 中的小瓶盘；以及电部件，包括电源和控制器，以及其它装置。如果电动致动器用于替代气动致动器，那么不需要压缩机。用户界面，例如触控式 LCD 显示器（没有显示）安装到传送机构 240 的左侧，且给予技术员在正常的自动处理规程以外的对机器操作的控制。如图 25 可见，其示出了当它们可能出现在用户界面上时的登录屏幕（顶部）和导航屏幕（底部）的例子。当然，当他/她与用户界面交互时，其它屏幕会呈现给使用者。

“经济”版的 LBP 装置可以采用工作台面模式的形式，用于一次处理更加有限数量的样本。在这样的模式下，一些部件可以被省略，诸如框架 260 和自动加载机构 300，同时其它部件可以按比例减小，诸如过滤器放置台 600 的容量。真空和压缩空气的外部源可以用来给这样的装置提供动力，而其它部件（电源、控制器等）可以重新定位到

邻接改进的机器基板或者改进的机器基板上一个或者多个模块。本领域中的普通技术人员容易明白实现这些改进的各种方法。

传送机构

- 参考图 11，传送机构 240 包括由步进马达（没有显示）围绕精确链轮 242、244 驱动的循环链带传送机 242。该传送机具有多个由销 248 连接的接受器或者载体 246，用于容纳相应数量的样本小瓶。在图 11 中显示的实施例具有 30 个接受器，标号从 1 到 30。根据试样小瓶的尺寸和传送机的长度，该 LBP 装置可以使用比 30 少或者多的接受器，如所需要的或者可行的，足够长，以允许所有处理在单个线程上完成。
- 链带传送机的接受器 246 可以在链轮之间通过多对形成轨道的导轨 250 来引导，且具有传统的位置校正系统（没有显示），以精确地定位接受器。该 LBP 装置可以追踪每个接受器的位置，且以传统的方式步进驱动或者指示它们。例如，LBP 装置可以在每个链上包括直线位置传感器，诸如光学传感器或者光遮断器，其可以在每个处理台处沿着处理通道将位置供给到控制器，以记录载体位置，和精确地指示每个载体。驱动传送机以精确对准和定位的方式是传统的，因此不进一步描述。

- 在 Z 和 Y 轴上形成轨道的导轨 250 接合在接受器的侧部中加工的槽。例如，如图 29、33、37 和 43 所示。机械轨道和驱动链轮可以由自动润滑的塑料构成来工作，而不需要增加外部润滑剂。接受器 246 每个可以具有窗 247（如图 12 可见），以允许进行样本容器上的条形码的激光或者光学扫描。传送机可以是硬涂覆的铝，®充满 PTFE7，以便容易清洗。链销 248 可以精确地研磨和变硬。链销可以轴向固定在非旋转的链孔中的合适的位置中。旋转链孔可以装配有能够在没有额外的润滑剂的情况下工作的合适的支承材料。为了操作者的安全，传送机的操作可以与机器的盖子（没有显示）互锁。

- 接受器 246 也成形为使得它们在特定的方位容纳或者位置固定样本小瓶。也就是，样本小瓶和接受器互补成形或者锁定，使得小瓶只可以位于接受器中的特定的方位中。例如，小瓶可以是“D”形的，即，具有平的侧部（如图 2a、2b 可见），且接受器可以是“D”形的，以便平的侧部相互对准。这样，小瓶不相对于接受器旋转，而允许相对于接受器不受约束的垂直运动。除了 D 形以外，每个小瓶可以具有底

部凹口 25 (如图 2a 可见), 且接受器可以具有匹配钉或者栓 (没有显示), 其锁定到凹口 25 中。虽然所示的凹口和钉是弧形的, 但是它们可以采用其它匹配形状 (例如, V 形)。

小瓶加载/卸载机构

5 图 12、13 和 14 示出了自动小瓶加载和卸载机构 300。枢转的拾取和放置臂 304 安装在由在垂直支架 310 顶上的垂直 (Y 轴) 引导螺杆马达 308 驱动的升降机滑架 306 上。臂 304 具有传统的电操作的或者气动操作的钳夹类型的抓取器 312, 其适于在三个自由度中抓取和移动
10 样本小瓶 10。在水平面中的臂运动由侧向引导螺杆马达 314 提供, 其在挂钩类型的托架 316 中枢转地安装到升降机滑架 306。替代所示的钳夹类型的抓取器, 拾取和放置臂可以装备有传统的气动操作的吸取头类型的抓取器, 如图 15 所示。这样的抓取器具有硅树脂橡胶风箱 318, 当靠着盖子放置时, 其靠着小瓶的盖子 30 密封, 且通过吸取管路 320 进行吸取。无论是机械的或者气动的, 抓取器的致动通过机器的编程
15 操作来实现, 如本领域中的普通技术人员所理解的。

参考图 17-20, 样本小瓶 10 存储在特殊的注模塑料小瓶盘 330 中, 其在架子 320 (如图 12 可见) 上滑到机器中。为了避免混乱, 应该指出, 图 13-15 示出了盘的不同形式 (由冲压钢制成), 但是无论
20 它们的结构, 旋转盘的机构的操作是相同的。塑料小瓶盘 330 是优选的形式, 且最好由聚丙烯制成。这里使用的术语“盘”不限制于显示的实施例, 且应该解释为覆盖任何类型的载体, 有边缘的或者没有边缘的, 其通常可以以这里所述的方式支撑和移动通常平的不连续的物品阵列。

每个盘 330 具有四十一个圆形凹进 332, 其定尺寸为和成形为只在一个方向上容纳样本小瓶 10。每个凹进 332 的上边缘最好具有倾斜的
25 边缘 333, 其有利于小瓶的平滑插入。这些凹进以四个同中心的排的紧密压缩的阵列设置, 最好如下设置。最外面的排具有 16 个凹进; 下一排具有 8 个凹进; 第三排具有 9 个凹进; 以及最里面的排具有 8 个凹进。由于靠近的间隔, 相邻排的接受器偏移。第二排的接受器与第四
30 (最里面) 排的接受器径向对准。最外面排的接受器中心间隔 18 度。其它排的每一个的接受器中心间隔 36 度。当然, 可以使用其它的接受器阵列, 只要它们允许由拾取和放置臂 304 存取所有小瓶。每个接受

器具有唯一的和可寻地址的位置，以便可以随意和以任何顺序存取任何小瓶。

如上所述，在处理期间的样本小瓶的定位是重要的，所以存储的小瓶在这些盘中的正确定位确保了拾取和放置臂 304 在传送机接受器 246 中正确地定位每个小瓶。因此，每个凹进 332 在其底部（如图 19 可见）具有固定的指示钉 334，其尺寸为适应小瓶中的凹口 25。钉 334 例如通过粘合剂安装在凹槽 335 中，其邻近凹进 332 的底部模制到盘中。为了示例性的目的，一些钉在图 19 中省略。

钉 334 以相对于盘 330 的正中面成特定的角度来设置，以便从盘取出的每个小瓶输送到传送接受器，其凹口与在该容器中的匹配钉对准，反之亦然。当在具体的凹进 332 中的小瓶要被拾取和放置臂 304 获取，且拾取和放置臂从小瓶拾取的位置到在传送机接受器 246 中的小瓶放置位置的角旋转时，这些角度的每一个由盘 330 的旋转位置指示。这些角度的确定被认为是在本领域中的普通技术人员的能力范围内的。

盘 330 还具有三个直立的引导柱 336，每个在其顶端具有弹簧加载的球 338，其与每个架子 302 上的引导件（没有显示）合作，且当其被插入时用于将盘引导到机器中，且确保其正确的定位。当盘堆叠存储（如图 20 可见）时，引导柱 336 也用作堆叠柱，球 338 接合在上部盘的底部中的坑 339（如图 19 可见）中。

盘 330 还具有大的向外展开的凹口 340，当盘插入到架子 302 上时，该凹口朝着机器定向。凹口 340 的最里面的部分具有相对的键槽 342，其适于由浮键接合，如下所述。键槽最好形成在研磨的黄铜中心插入件 343 中，该插入件 343 凹进与盘的顶部齐平，且通过螺钉固定到盘的顶部。

参考图 14、15 和 15a，旋转外部心轴 350 分别在其顶部和其底部轴颈连接在轴承 352、354 中。外部心轴 350 一次只接合和旋转一个盘，以便拾取和放置臂 304 可以通过向下移动通过在基板 262 中的开口 266 且经由任何空闲的盘的位于原位的凹口 340 通过它们来存取小瓶。图 14 在虚线中示出了盘的初始位置，它们的凹口 340 对准，且包围外部心轴 350。心轴 350 通过计算机控制的旋转步进马达 356 和接合定时齿轮 360、362 的定时带 358 以精确的方式从底部旋转。位于对准的盘

凹口之上的面向下的光学旋转位置传感器 363 检测何时盘从其初始位置旋转和旋转多远，且为步进马达 356 的旋转提供控制反馈。

在外部心轴 350 内的是携带 8 对相对的键 365 的内部心轴 364，每个盘一对键。键 365 从外部心轴 350 突出通过在外心轴中的相对
5 的槽 366（如图 15a 可见，其是通过心轴和底部两个盘的中间部分的截面图）。内部心轴 364 通过内部引导螺杆 372 在外部心轴 350 中垂直移动。引导螺杆 372 由引导螺杆步进马达 374 通过定时带 376 和定时齿轮 378、380 旋转。键“初始位置”传感器 382（如图 15 可见）位于内部心轴 364 的顶部，以提供基准位置，即，当打开机器时，其将
10 内部心轴“复位”到键初始位置传感器 382，然后从此处参考其运动。

均匀垂直间隔的这些对键可以在图 15 中显示。该间隔或者间距不同于在完全补充的安装的盘 330 中的键槽 342 的间距。因此，哪个键槽由键接合依赖于内部心轴的垂直位置，且任何时候只有一对键槽（盘）可以被接合。图 15a 的放大的视图示出了底部盘 330-1 的键槽
15 342 由键 365 接合，而其上面的盘 330-2 的键槽没有被任何键接合。内部心轴 364 移动 $1/8$ 的间距差来断开一个盘，且立即接合邻近的盘。加载和卸载机构的操作不受盘槽中缺少一个或者多个盘的影响，盘槽由架子 302 限定。

当选定的盘被拾取和放置臂 304 存取时（如由计算机控制器确定的），引导螺杆马达 374 使内部心轴移动合适的距离，以便合适的键
20 接合选定的盘的键槽。然后，旋转马达 356 将锁定的盘旋转到合适的角度位置，这样臂 304 可以存取具体的凹进 332。盘的重叠结构，选定的盘由抓取器 312 通过上面的盘的扩展的凹口 340 存取的方法，以及在每个盘中的凹口 332 的紧密压缩的间隔有利于特别紧凑、高容量和
25 有效的小瓶操作系统，其容易结合到 LBP 装置的紧凑基部中。

在显示的实施例中，LBP 装置可以容纳达到 8 个盘，每个保持四十一个样本小瓶。四十一个凹进中的一个可以保留用于清洁小瓶，其包含清洁溶液，且贯穿 LBP 装置以清洁装置的通常与样本流体接触的各个部分。或者，第四十一个小瓶可以包含典型的控制样本，以便校准。
30 这样，LBP 装置可以容纳达到至少 320 个包含要被处理的样本的小瓶。因此，该装置能够自动地连续操作持续较长时期—至少 8 个小时，以便当实验室工作人员通常不在的时候，诸如晚上，也可以执行样本处

理。

当盘 330 是条形码编码或者另外由机器可读的识别数据标记时，它们可以用于自动存储装置中，其可以根据命令存取具体的盘。盘识别数据可以输入到集成的数据管理系统，以便在盘存储中的任何样本小瓶的位置可以容易地确定。

样本小瓶的基于盘的存储的成本降低可以通过使用衬垫系统结合盘 330 来实现。例如，小瓶可以支撑和存储在薄片形的衬垫（没有显示）中，其符合盘 330，且容易滑到凹进 332 中。衬垫足够硬，以当完全加载时自我支撑，可以被堆叠，以及可以容纳在有轮子的手推车中，以便移动。

数据登记和样本管理

当然，记录每个样本小瓶和从每个小瓶产生的样本载片是重要的。因此，LBP 装置通常通过登记台 102 或者其它计算机与集成的数据管理系统（DMS）104 连通。图 21 示意性地示出了样本小瓶操作和集成的数据流，以操作 LBP 装置。LBP 装置和 DMS 之间的通信链可以通过以太网或者使用直接的对等连接的其它协议进行，或者通过基于服务器的网络。

样本处理操作开始于例如通过数据进入终端或者登记台上的条形码读取器，从标记的样本小瓶收集或者传送数据，通过直接连接或者通过网络到达 DMS。样本记录数据例如可以包括病人的姓名、测试标识（ID）号码、病人数据和任何特殊的处理指令。例如，条形码编码的样本小瓶可以初始通过书面请求形式，随后通过数据库中的指定的唯一数字 ID 来连接到病人信息。在优选实施例中，病人和包括小瓶条形码的测试信息可以进入在感兴趣的位置的地方（例如，医生的办公室）的网络连接的 DMS 数据库，从而完全不需要书面请求形式。转让给 AccuMed Internaional 有限公司（现在为 Molecular Diagnostics 有限公司，或者 MDI）的美国专利 No. 5963368（这里通过参考来引用）公开了类似的概念，如应用到计算机控制的器械，用于分析生物样本（显微镜）和存储每次分析的数据。美国专利 No. 5963368 独占地许可给 MonoGen 有限公司（本申请的所有者），其处于基于液体的细胞学结合或者与基于非荧光的图像分析装置、过程、系统和/或仪器一起使用的领域。MonoGen 的市场上可买到的病理学工作站和数据管理系统

实现了在美国专利 No. 5963368 中公开的概念。

每个样本小瓶包括标识 (ID) 符号或者标记 (例如, 条形码) 和/或存储的信息标记或者符号, 诸如全息图或者存储器芯片或者装置。本实施例考虑使用光学读取器来读取 ID 标记, 诸如条形码读取器, 其给 DMS 提供信息, 用于在相同或者不同的地方, 诸如实验室、医生的办公室、医院或者其它病人看护提供者的不同的工作站或者仪器之间共享信息。图 21a 描述了整个实验室系统, 其中, DMS 扩展到通过服务器连接样本/病人数据到各种样本处理装置和/或计算机化的工作站, 以完全集成样本管理。

10 独立的条形码读取器 230 (图 11) 安装在 LBP 机器本身上, 且在处理前通过每个传送接受器 246 中的槽来扫描所有样本小瓶。每个传送接受器 246 使用该符号或者编码来记录, 诸如条形码, 其可以由传统的光学读取装置读取。在 LBP 装置中使用的条形码读取器可以是任何市场上可买到的类型, 诸如 Keyence BL-600, 具有 2/5 隔行扫描能力的最小的 BCR 目标代码, Code 128c 或者 EAN128。条形码读取器最好密封在保护操作者的液体密封的套中。读取以后, 样本小瓶/传送接受器 ID 数据发送到主机数据库或者工作站的 DMS。然后, 主机数据库或者当地的工作站可以将要在单个样本上执行的特殊的处理规程发送回 LBP 装置。

20 数据管理系统 (DMS) 的一些最重要的功能包括:

在登记期间获取病人和样本的数据, 且使其对每个仪器都可根据需要来得到, 以设置处理参数和提供医学数据到载片观察者;

维持样本和载片的监管链, 以确保数据完整性;

25 汇编数据, 且打印要求的表格用于调整, 顺从性, 以及实验室管理报告;

产生医学报告, 且使用保护的数字电子签名来确保完整性;

管理“每次使用”费用的仪器的帐单;

存储每个过程的最佳处理规程, 且根据样本类型和/或使用者要求提供给仪器; 以及

30 有利于远程诊断和修理, 以及提供使用者手册和疑难解答指导。

图 21b 示出了相关的数据库表格的例子, 其可以用于实现这些任务。

DMS 可以在细胞学过程的不同阶段之间提供不需要纸的数据流，节省了大量的人员时间和成本，减小了抄写错误，提高了精度，以及消除了存储纸记录的空间要求。通过自动化和管理数据获取，存储和恢复，每个操作变得更加有效，极大地减小了样本周转期的时间。样本质量通过自动的校准和交叉检验程序来提高，其较早地识别潜在的问题。世界范围的销售的灵活的外语支持有助于在多元文化环境下的实验室。

DMS 提供了共同的用户界面，其提供有关每个连接的实验室装置和工作站的操作的详细信息，连同在线用户手册和训练辅助使使用容易，以及最小化训练。DMS 操作所有相关病人和样本数据通过提供的软件接口与使用者自己的 LIS（或者其它数据管理系统）交换。此外，远程仪器诊断能力确保了最大的不中断操作。书面工作的减小，与其它仪器和现有计算机网络的容易的交叉兼容性，以及与中央医院或者实验室信息系统的集成提供了重要的使用者优点。

在典型的操作中，实验室：（1）接收来自卫生保健提供者的请求，连同预先条形码编码的样本小瓶，（2）给样本分配唯一的 ID 号码（登记号码），以及（3）根据有关请求的信息，输入专门的 LBP 测试 ID，以指定使用的过程。图 23 呈现给技术员的登记（数据输入）屏幕的例子，小瓶条形码、登记号码和 LBP 过程编码输入其中。当样本小瓶加载到 LBP 装置中用于处理时，LBP 装置自动读取样本小瓶上的条形码，且将条形码号码（106）产生的 DMS，其传送回选定的测试的处理参数，以及要产生的载片的数量。LBP 装置返回确认（108），且处理样本，根据指示经由 DMS 制造一个或者多个载片。紧接 LBP 装置用从样本小瓶过滤的材料印记样本载片之前，LBP 装置从要容纳样本试样的预先条形码编码的载片读取条形码。LBP 装置将每个载片条形码（110）和其相关的小瓶条形码送到 DMS，其用该载片条形码号更新病人数据库，交叉参考其来校正小瓶号码，以及给 LBP 装置发信号（112）来继续。然后，LBP 装置将来自样本的细胞学试样印记到一个或者多个载片上，且准备机载数据日志用于下一个要被处理的样本。图 24 示出了 DMS 主菜单屏幕的一个例子，其显示现在连接 DMS 数据库的数据项，包括小瓶数量、载片数量和病人数据。DMS 可以产生可打印的报告，列出载片 ID 号码和相关的小瓶 ID 号码、病人数据和处理规程。

最小量的，规程变量包括样本混合参数（搅拌速度和时间）和过滤器选择。通常，初级搅拌速度可以可选择的以 50rpm 的跨度从 500rpm 到 3000rpm 变化。搅拌间隔可以可选择的以 5 秒的增量从 5 到 120 秒变化。过滤器类型的选择基于平均孔尺寸直径：5 微米（红壳体），例如用于非妇科学的样本，诸如唾液样本，或者 8 微米（白壳体），例如用于妇科学的样本，依赖于选定的测试规程。

LBP 装置能够可交互地处理混合的试样流程（即，可以包括包含各种类型的样本的小瓶的流程），而不需要批量处理相同类型的样本。样本处理可以包括位于 DMS 内且使用者可以可得到的至少 100 个不同的处理规程。预先限定的程序编码（测试 ID 的），诸如下面的，可以用来简化操作者输入，且指定使用哪个处理规程：

1. 乳房囊肿，左
2. 乳房囊肿，右
3. 支气管冲刷
- 15 4. 支气管冲洗
5. 支气管肺泡灌洗
6. 脑脊髓液
7. 结肠冲刷/冲洗
8. 食道冲刷/冲洗
- 20 9. 胃的冲刷/冲洗
10. 牙龈的（口腔的）刮擦
11. 女性 PAP 测试
12. 肠内冲刷/冲洗
13. 乳头溢液，左
- 25 14. 乳头溢液，右
15. 卵巢囊肿，左
16. 卵巢囊肿，右
17. 心包积液
18. 腹膜渗出物
- 30 19. 胸膜积液
20. 直肠冲刷/冲洗
21. 唾液，诱发的

22. 唾液，自发的

23. 尿，插入导管的

24. 尿，排出的

每个样本由新的过滤器处理，以防止可能的交叉感染。在本实施
5 例中，可以指定两个或者多个不同的过滤器类型用于测试选择的多样性（该装置的 8 个过滤器管允许达到 8 个不同的过滤器类型）。每个类型的样本制备的处理参数可以远程地和预先确定，且使用双向通信链利用样本小瓶条形码作为公钥标识来传达到处理装置。LBP 装置可以利用默认（预先加载到 DMS 中）的处理规程，以及使用者可以加到 DMS
10 的实验室产生的处理规程。

过满的小瓶传感器（没有显示）可以定位在条形码读取器 230 处，或者刚好在条形码读取器 230 的下游，以检测在每个半透明小瓶中是否存在过多量的流体。打开和处理过满的小瓶会导致生物流体的危险的溢出或者排出。因此，如果检测到过满的小瓶，DMS 会这样被通知，
15 且该小瓶的完整 LBP 处理规程会被取消，允许该过满的小瓶行进通过未打开的处理通道。或者，过满的条件可以在传送机保持器 246 处感测，小瓶通过小瓶加载机构 300 加载到传送机保持器中。如果过满的小瓶在此处被检测，那么 DMS 会被如此通知，且加载机构将立即被指示将过满的小瓶返回到其盘 330。

20 当每个小瓶被加载到传送机时，类似的方法可以用于处理其它检测的异常。例如，传感器（没有显示）可以用来检测小瓶上的不可读的条形码，或者检测何时小瓶处于保持器 246 中的不适当的位置中。当检测到任何这样的条件时，DMS 会被如此通知，且加载机构将立即被指示将过满的小瓶返回到其盘 330。

25 图 22 是示出了通用计算机系统或者工作站 270 的部件的框图，其可以用来运行 DMS。计算机系统 270 通常包括中央处理器（CPU）272 和系统存储器 274。系统存储器 274 通常包括操作系统 276、BIOS 驱动器 278 和应用程序 271，诸如 DMS。此外，计算机系统 270 可以包括输入装置 273，诸如鼠标、键盘、麦克风、操纵杆、光学或者条形码读
30 取器等，以及输出装置，诸如打印机 275P 和显示器 275M。

计算机系统或者工作站可以连接到电子网络 280，诸如计算机网络。计算机网络 280 可以是公共网，诸如因特网或者城域网（MAN），

或者其它专用网，诸如公司局域网（LAN）或者广域网（WAN），或者虚拟专用网。在这个方面，计算机系统 270 可以包括通信接口 277，诸如以太网、USB 或者防火墙，其可以用来与电子网络 280 通信。其它计算机系统 279，诸如远程主机数据库，其它类型的工作站，包括自动分析器，以及医院、实验室或者其它医疗机构的计算机或者数据库（例如，LIS）也可以连接到电子网络 280。其它 LBP 装置，以及其它类型的样本处理仪器（例如，自动载片着色器和盖子滑动器 coverslipper）279a 也可以通过网络相互连接，以及连接到 DMS。

本领域中的普通技术人员认识到，上述的系统包括连接到电子网络的通用计算机系统的典型部件。很多其它类似的结构可以用来控制 LBP 装置和其过程。此外，应该认识到，这里公开的计算机系统和网络可以由本领域中的普通技术人员来编程和构造，以实现这里公开的这些方法、系统和软件，以及提供必需的计算机数据和电子信号，以实现本发明。

此外，本领域中的普通技术人员认识到，这里进一步描述的“计算机”实现的本发明可以包括不是计算机本身的部件，而是包括诸如因特网设备和可编程逻辑控制器（PLC）之类的装置，其可以用于提供这里讨论的一种或者多种功能。此外，虽然“电子”网络通常用来指连接本发明的处理位置的通信网络，但是本领域中的普通技术人员会认识到，这样的网络可以使用光学或者其它相当的技术来实现。本领域中的普通技术人员认识到，可以提供其它系统结构和数据结构来实现本发明的功能。所有这样的结构和数据结构被认为是在本发明的范围内的。在这个方面，也应该理解，本发明可以利用已知的安全措施和信息处理措施，以通过网络传送电子数据。因此，如果需要，使用本领域中的普通技术人员熟知的技术来提供加密术、确认、验证、压缩和用于通过公用网和专用网传送电子数据的安全措施和信息处理措施。

打开帽子台

本基于小瓶的 LBP 装置和系统的一个优点在于，其最小化操作者暴露到样本，其可能包含潜在的生物危害。参考图 26-31，LBP 装置具有打开帽子机构 400，其首先自动从盖子 30 分离小瓶中的搅拌器 40，然后去除和丢弃盖子 - 所有都没有操作者的干预。如图 26 可见，

其示出了在盖子 30 被去除以后搁在小瓶凸缘 26 上的搅拌器。

在其传送接受器 246 中到达打开帽子台的封闭的样本小瓶 10 遇到打开帽子头 402，其下降到样本小瓶的盖子 30 上。如图 27 和 28 所示。打开帽子头 402 具有四个锥形的腿部 404，其形成具有凿子形内边缘 5 406 的锥形的抓取腔，内边缘 406 隔开和定尺寸为当头部 402 下降时逐渐在盖子 30 上收紧。一旦盖子被腿部紧密地接合，中间心轴或者冲杆 408 下降接触盖子 30 的中心，且施加向下的力到盖子，以引起搅拌器 40 从盖子 30 分离，如上所述，且掉到小瓶中的凸缘 26 上。然后，冲杆撤回，且打开帽子头 402 逆时针旋转（图 28）以旋松盖子 30，且 10 从容器 20 去除盖子。此后，在其抓取部中具有被去除的盖子的打开帽子头侧向移动到在图 29 和 11 中的虚线 410 所示的位置，冲杆 408 再次下降，这次是丢弃盖子 30，其掉到打开帽子头下面的废物槽或者废物箱（没有显示）。或者，可移动的废物槽可以放置在打开帽子头下面，以接收丢弃的盖子，使得不需要打开帽子头的侧向移动。盖子不 15 重新使用，以消除交叉感染的可能性。

冲杆 408 由安装在打开帽子头的顶部处的 L 支架 415 上的汽缸 412 驱动，其可以在盖子上施加达到大约 30 磅的力。当汽缸 412 不工作时，螺旋弹簧 413 将冲杆返回到其撤回的位置。头部 402 能够通过抓取腿部施加达到大约 10 磅-英尺的打开帽子的转矩，其足够松开盖子。抓 20 取腿部可以是自激励类型的，以便与盖子的精确对准，或者盖子几何形状的小变化不阻碍它们的抓取。

打开帽子机构具有支撑在块 416 上的安装框架 414，块 416 侧向滑动在轨道 418 上的处理通道。Y 轴步进马达 420 和引导螺杆 422 实现侧向移动。打开帽子头 402 可旋转地安装在轴承块 424 中。轴承块 25 424 固定到 C 框架 426，其在安装框架 414 上垂直可滑动。C 框架 426，从而打开帽子头 402 的垂直运动由 Z 轴步进马达 428 和引导螺杆 430 实现。引导螺杆 430 可以垂直地适应，以容纳旋松的盖子 30 的向上运动。然而，最好步进马达 428 在打开帽子期间被启动，以便头部 402 以与旋松盖子大约相同但不快于旋松盖子的速度上升。打开帽子头 402 30 由打开帽子马达 432 通过齿轮减速单元 433、定时带 434 和同步轮 436、438 来可旋转地驱动。

上述的打开帽子头对在容器和盖子之间具有传统的“按压和旋

转”卡口型连接的小瓶也起作用。冲杆 408 的向下的力足够释放连接的内部抗旋转锁，允许抓取器旋转和去除盖子。具有不需要旋转去除的盖子，例如搭锁盖子的小瓶需要不同设计的打开帽子头，其适于涉及的盖子连接的类型。

- 5 上述冲杆 408 的替代物可以用于打开帽子台处或者上游，以施加需要的外部力到盖上盖子的小瓶，以实现搅拌器从盖子的分离。例如，凸轮、杠杆臂或者其它可移动的机械元件可以在盖子上接触和压下。或者，突然的向上外部力可以施加到小瓶，以产生克服连接器 35 和 47 之间的摩擦保持力的加速力，有效地使搅拌器与盖子分开。这可以通过例如快速向下移动封闭的小瓶以靠着相当硬的表面敲击容器 20 的底部，例如通过机械地和/或气动地将封闭的小瓶插入在随后的处理步骤期间保持小瓶的传送载体 246 中，或者通过将小瓶沿着槽下降到载体中足够的距离来移动搅拌器来实现。在小瓶上施加突然的向上外部力的另一种方式是用击打件击打容器 20 的底部。这可以通过例如支住容
- 10 器 20 且例如通过小瓶载体 246 中的底部开口由气动和/或机械装置来靠着容器的底部瞬间推动击打器来实现。用于实现这些任务的合适的自动机构的这些和其它变体的设计在本机械领域中的普通技术人员掌握的范围
- 15 内。

预处理（初级搅拌）台

- 20 在打开帽子完成以后，传送机构指示样本容器到进行预处理的台。预处理台是容器及其样本移动到样本获取台之前进行诸如样本在其容器内的散布之类的预处理操作的位置。预处理台通常进行散布操作。在优选实施例中，散布操作由机械混合器进行，其在样本容器内以固定的速度旋转，且持续固定的时期。在该例子中，混合器用于通过
- 25 均匀化样本来在基于液体的样本中散布大的颗粒和微观颗粒，诸如人的细胞。或者，样本可以包含晶体的或者其它构造形式的亚细胞尺寸的物体，诸如分子。在这样的情况下，化学试剂可以在预处理台处引入到样本，以例如溶解某些晶体结构，且允许分子通过化学扩散过程来散布遍及整个基于液体的样本，而不需要机械搅拌。在该例子中，
- 30 化学预处理台通过预处理头部引入其散布试剂。

在所示的优选实施例中，预处理发生在初级搅拌台 500 处，如果需要，其使用在容器中的搅拌器 40 以规定的速度（rpm）持续规定的

时期来使用规定的或者指示的搅拌规程来搅拌样本。搅拌规程主要依赖于样本，如上所述，且通常意在分解任何粘液性的材料，且在样本液体中将其和/或其它颗粒材料散布。

参考图 32 - 35，初级搅拌台 500 具有采用展开的钢夹头形式的搅拌头部 502。该夹头形成在轴 503 的下部端，其分裂成由 6 个相等间隔的槽 506 限定的 6 个柔性的指状物 504。轴 503 在固定到 C 框架 510 的轴承块 508 中可旋转，C 框架 510 在安装框架 512 上垂直可滑动。C 框架 510，从而搅拌头部 502 的垂直运动通过 Z 轴步进马达 514 和引导螺杆 516 来实现。搅拌头部 502 由搅拌马达 518 通过定时带 520 和同步轮 522、524 可旋转地驱动。

夹头指状物 504 的内表面朝着夹头的下端向内均匀地成锥形。通过在支架 530 顶部上的气动汽缸 528 垂直可移动的中间冲杆 526 当其下降且遇到由成锥形的指状物限定的变窄通道时，向外扩展指状物 504。这样，当冲杆下降时，搅拌头部（夹头）502 的下端的直径增加。该端部定尺寸为当该夹头没有展开时，宽松地但是接近地在搅拌器 40 的顶部处的环形壁 47 中。当冲杆 526 下降时，指状物 504 向外展开，以靠着固定地接合搅拌器的歧管 M 中的壁 47 的内侧楔入。

在操作中，搅拌头部 502 首先下降，以便夹头进入歧管 M。在图 33 和 34 中成虚线的马达和支架线指示了该下降的位置。然后，冲杆 526 下降来将搅拌头部锁定到搅拌器。然后，操作步进马达 514 来稍微升高搅拌头部和接附的搅拌器 40。该垂直运动只需要很小，诸如 0.050 英寸，刚好将搅拌器从凸缘 26 释放，且防止在搅拌期间与容器干涉。然后，根据样本特定的搅拌规程来操作直流搅拌马达 518。搅拌速度可以变化，且通常在大约 500rpm 到大约 3000rpm 之间的范围内。搅拌时间可以从大约 5 秒到大约 90 秒变化。搅拌器的基部或者底部壁 41 起挡油圈的作用，以靠着容器壁推动任何沿着搅拌器上升的液体，且防止液体从容器溢出。从夹头撤回冲杆 526 使搅拌器 40 从夹头 502 释放，这样样本容器可以继续移动到下一个台。

收缩的夹头可以用来替代展开的夹头 502。在这样的情况下，夹头指状物将围绕环形壁 47 的外部装配，且挤压在一起，以通过下降围绕指状物的套筒来围绕壁夹紧。

过滤器放置台

在过滤器放置台 600 处,合适的过滤器组件 F(如图 5 可见)装载到在搅拌器 40 的顶部处的打开的歧管 M 中。过滤器组件可以进入不同的过滤器结构,以便自动机器识别。例如,一组过滤器组件可以染成红色(5 微米),另一组为白色(8 微米),每个具有不同的过滤特性,且颜色传感器可以检测其前面的是什么类型的过滤器,且使得合适的过滤器被装载。过滤器组件由推动器从具有多个过滤器管的箱子分配。

图 36-40 示出了过滤器放置台的结构和操作。参考图 37 和 40,过滤器分配头部 610 包括采用转动架 612 的形式的通过步进马达 616 在心轴 614 上可旋转过滤器箱子。垂直柱 611 提供转动架的主支撑。转动架 612 具有顶部支撑板 618,在其周边有 8 个相等间隔的孔 620,每个孔以槽 622 通过板 618 的边缘开口。心轴 614 上的底部引导板 624 具有类似结构的孔,其与顶部支撑板中的孔和槽对准。

每个具有上部支撑肩部 628 的 8 个钢的过滤器管 626 垂直地支撑在孔 620 和它们下面的对准的孔中,肩部 628 搁在顶部板 618 的顶部上。每个过滤器管 626 具有全长的槽 630,且其底部部分由槽 634 分裂成四个弹性指状物 632。刚好在底部端之上,指状物 632 向内弯曲,形成倒圆的内部肩部 636,过滤器组件 F 靠着该内部肩部。过滤器管定尺寸为使得肩部 636 防止到达全部堆叠的过滤器组件 F 从管子掉下来,但是当该堆叠被向下推动时,偏转来允许过滤器组件通过,而不损坏过滤器组件。这样,指状物 632 形成弹性堵塞口。

图 39 示出了过滤器箱子 612 相对于处理通道和相邻的处理台的位置,即,初级搅拌台 500 在左边,样本获取台 700 在右边,所有的都位于由导轨 250 限定的处理通道的一侧。在处理通道的与过滤器箱子 612 相对的另一侧上的是支撑和驱动推动器臂 640 的组件。该组件包括支撑柱 642,其支撑由步进马达(没有显示)驱动的 Z 轴引导螺杆 644,其移动携带推动器臂 640 的传送装置 646。定位在相对的底部引导板 624 上的过滤器传感器 650 监测出现在样本容器上(即,直接在样本容器上)的过滤器管中的最下面的过滤器组件 F 的通过(落下)。传感器 650 还检测何时过滤器管变空。第二个传感器 651 监测过滤器类型。

在每个管子中,相同类型的过滤器组件以合适的取向堆叠,膜过滤器侧(倾斜的边缘)面向下。例如,每个管子中容纳 54 个过滤器组

件；这样，总共 432 个过滤器组件可以装置到箱子中。54 个过滤器组件可以预先包装成一堆，其被插入到过滤器管中，包装拉环从槽 630 突出，且通过朝外拉动该拉环来解开。或者，相同类型的过滤器组件可以卸到振动供给器上，其可以通过几何结构来识别它们的定向，且

5 将过滤器组件正确定向和供给到管子上。可以使用几个这些供给器，每个用于每种类型的过滤器组件。

在操作中，通过使推动器臂 640 位于其初始（顶部）位置，由在图 38 中的虚线传送装置轮廓指示，过滤器箱子 612 由步进马达 616 旋转，直到传感器 650 检测到在其前面的过滤器管中存在规定类型的过

10 滤器组件。然后，传送装置 646 向下移动，使推动器臂 640 移动通过槽 630，以向下按压在该管子中的过滤器组件堆叠，直到最下面的过滤器组件从管子掉到搅拌器 40 中的歧管 M 中。当感测到过滤器的落下时，具有其推动器臂 640 的传送装置 646 停止其前进。在替代的结构中，可以使用重量传感器来监测过滤器堆叠的重量，且通过重量变化

15 检测何时过滤器组件从堆叠落下，以及何时过滤器管变空。

在箱子 612 中的 8 个过滤器管 626 的使用使得可以自动处理容纳在小瓶自动加载器 300 中的盘中的所有样本。然而，对于上述类型的工作台面模式的类型，支撑在处理通道上的固定的位置中的单个过滤器管足够用于处理要求相同类型的过滤器的样本。

20 样本获取和细胞沉积台

参考图 41，样本获取台 700 具有吸取头 702，其下降到接合搅拌器 40 的上面部分。在通过过滤器组件 F 对样本抽真空以前，吸取头抓取、稍微上升和旋转搅拌器 40，这次比在初级搅拌台更慢（通常不超过 500rpm 持续 5 秒的间隔），以在样本液体中重新悬浮颗粒物质。再

25 搅拌马达可以是 Maxon24 伏直流减速行星齿轮类型。然后，通过吸取管路 750 进行吸取，以通过吸取管 43 从容器 20 吸取样本液体进入颗粒物质分离腔（歧管）46，且通过过滤器组件 F，在过滤器的底部表面上留下单层或者薄层均匀沉积的细胞，如上所述。当样本液体被吸取时，还可以缓慢地旋转搅动器。

30 图 6 示出了吸取头如何与搅动器歧管的环形壁 47 以及其中的过滤器组件 F 合作。吸取头的外部部分 704 包围壁 47，且具有 O 形圈 760，其靠着壁 47 的外部密封。吸取头的内部部分 706 具有两个同中心的 O

形圈 762、764，其靠着过滤器保持器 200 的顶部密封。通过端口 750 进行的吸取围绕中间开口 204 且在过滤器保持器 200 内产生真空，其将液体吸入歧管 46，且通过过滤器 202。O 形圈 766 插入吸取头的内部和外部部分之间。

- 5 参考图 42，当样本的吸取完成时，吸取头 702 上升。通过安装在吸取头上的气动汽缸（没有显示）的作用，吸取头的内部部分 706 同时延伸。当吸取头 702 上升时，外部部分 704 从搅拌器 40 断开，但是通过由吸取管路 752 施加真空到 O 形圈 762 和 764 之间的环形空间，过滤器组件 F 保持在内部部分 706 上。这样，吸取头 702 从搅拌器去
10 除过滤器组件 F，且可以继续经由吸取管路 750 施加轻微的吸力通过过滤器，以实现过滤器上的细胞材料的需要程度的湿度控制。

- 然后，通过围绕垂直轴枢转 90 度到在图 46 中显示的细胞转移位置“P”，吸取头 702 侧向离开传输传送机移动到在载片呈现台 900 处从载片盒子输送的显微镜载片 S 上的过滤器组件 F 的位置。吸取头 702
15 的该枢转运动也在图 11 和 39 中可见。然后，吸取头 702 的内部部分 706 向下运动，以在 4 到 8 磅的范围内的填塞力靠着载片 S 按压过滤器，且将单层细胞转移到其上。在图 42 中的虚线示出了吸取头 702 的该位置变化，且使过滤器接触载片 S。替代可枢转地安装，吸取头 702 可以安装为直线运动到不同的沉积位置，和从不同的沉积位置直线运
20 动，载片呈现在该沉积位置，例如，在处理通道之上。

- 参考图 43-46，吸取头 702 可旋转地安装在吊杆 716 上，其也携带再搅拌马达 718，其通过定时带 720 旋转吸取头 702。吊杆 716 可枢转地围绕滑块 722 上的垂直轴 721 支撑，滑块 722 通过 Z 轴步进马达 726 和引导螺杆 728 沿着框架支撑件 724 垂直可移动。这样，马达 726
25 垂直移动整个吸取头。吊杆 716 的枢转运动由步进马达 717 通过齿轮系（没有显示）操作来实现。吸取头的内部部分 706 的垂直运动通过气动汽缸和在吸取头上安装到 L 支架 719 上的返回弹簧（没有显示）来实现，大致等于用来移动打开帽子头 402 的冲杆 408 的装置 412、413 和 415（如图 29 可见）。

- 30 框架支撑件 724 安装在滑块 730 上，以便在传送通道侧向可移动。Y 轴步进马达 732 和引导螺杆 734 实现该运动。在载片被印记以后，吸取头被 Z 轴马达上升，且 Y 轴步进马达 732 将整个组件前进到成虚线

的位置“X”，如图 43 所示。然后，吸取头枢转回其初始位置，横过
传送通道（图 46 中的位置“S”）。然后，Y 轴步进马达 732 朝着其初
始位置（在图 43 中的实线）将整个组件拉回。当吸取头 702 移动时（到
5 如图 43 中所示的右边），仍然保持的过滤器组件 F 通过顶部开口的用
过过滤器（废物）管 738 的边缘 736（也如图 11 和 39 可见）来“刮”
落吸取头。这使得吸取头 702 不接合新的过滤器组件。

与吸取头 702 连通的真空源通过吸取管路 750 获得低度真空，例
如在 3 英寸到 10 英寸汞柱的范围内（由调节器可调节），以吸取样本
液体，且通过过滤器组件 F 汲取。用于保持过滤器组件到吸取头 702
10 的通过吸取管路 752 施加的分离的调节真空度较高，在 20 英寸汞柱的
量级。

在显微镜载片上形成高质量的样本决定性地依赖于规定浓度
（即，每单位面积的细胞数量）的单层细胞沉积在将接触载片的过滤
器的表面上。其又决定性地依赖于吸取率和/或吸取的流量。由于过滤
15 器表面上的细胞浓度是由悬浮在样本液体中的固定阻塞的过滤器孔的
数量的函数，所以从最大的开口过滤器条件下降的流量的百分比与过
滤器上的阻塞或者积累量相关联。由于生物样本的性质，固体颗粒浓
度在过程中极大地变化，且必须考虑。此外，识别在实时基础上过滤
的材料的总量用于其它处理操作是重要的。

20 这样，样本获取台进一步包括沉积控制系统，用于通过监测流速
和/或吸取的量来控制液体汲取真空持续时间。监测的流速或者吸取的
量可以用来发出信号切断真空和/或吸取头撤回，其在膜过滤器表面上
收集的细胞的规定浓度相关。如果在规定的流体量被吸取以前没有获
得规定的浓度因子，那么系统也可以发出撤回信号。

25 为此可以使用不同类型的沉积控制系统或者模块。图 47 示意性地
示出了一个这样的系统，其具有沿着流体柱定位的采用数字级别的检
测器形式的测流计。该“泡流”系统可以使用沿着柱的长度放置的采
用多个 LED 发射器和相应数量的光敏元件形式的传感器，诸如 Omron
传感器、EE-SPX613 GaGs 红外 LED。可以使用任何其它类型的传感器。
30 或者，当它们刚好定位在玻璃管的边缘处时，可以使用诸如上述的
Omron 传感器之类的 LED 传感器，而不需要相应的发射器。在管子中
的液体的弯月面边缘衍射通过该管子的光，且当上升的弯月面边缘到

达传感器时，传感器将检测移动的光图案。

流体柱形成在垂直延伸的透明管或者圆筒 770 中，例如，由直径 9mm、厚度 1mm 的派热克斯耐热玻璃制成。吸取的样本流体通过膜过滤器从样本容器汲取，且通过连接到圆筒的顶部的真空源 772 经由吸取
5 管路 750 和 3 向阀门 778 引入玻璃圆筒 770。传感器 774 沿着圆筒 770 的长度均匀地定位，最好以 1.5ml 容量的间隔，且与控制器或者微处理器 776 连接。

在操作中，在正常的状态下，在管 770 中没有流体，传感器中继线为“低”。真空开始通过过滤器汲取流体进入管子，且控制器标记
10 汲取序列的开始。当流体到达第一传感器，该第一传感器中继线变“高”。控制器标记流体到达第一传感器所花的时间，指示过滤器的几乎自由流动的条件，以及在测试中的流体相对粘度。当额外的 1.5ml 流体汲取到管子中时，第二传感器中继线变“高”。第一个 1.5ml 的流体的时间间隔（在第一和第二个传感器之间）由控制器记录，且这
15 成为基准时基。当每个额外的 1.5ml 流体被汲取到系统中（且由随后的传感器检测）时，计算该增加的时基。当增加的时基到达原始（基准）时基的经验推导的百分比（例如，120%）时，控制器指示完成细胞收集，且发送停止信号，最好从样本容器的歧管中撤回吸取头 702。上述经验推导的数字随着规程而变化，且直接控制样本试样的细胞构成。
20 成。

如果流体到达第一传感器 774 所花的时间保持到实际最小，那么获得了过滤器的自由流动的条件的最好近似。这可以通过将第一传感器结合到吸取头本身来实现，如图 47a 示意性地显示。在该实施例中，吸取头的内部部分 706 携带发射器 774a 和相对的传感器 774b，其检测流体柱的前沿很靠近过滤器组件 F。具有由定时带 720（没有显示）
25 接合的齿 775 的外部部分 704 围绕内部部分 707（注意插入的轴承 773）旋转，以旋转搅拌器（没有显示），以及在吸取前搅拌样本。

在样本汲取操作期间，控制器记录积累的或者总共吸取的量。如果在到达从基准流减小的预定的流速以前积累的量到达预定的水平，
30 控制器也会发出停止信号，以及指示不是由于期望的减小的流而是由于到达了最大的液体流限制而发出的停止信号的标记。在标记的条件下形成的载片可能形成细胞少的条件。控制器可以印记载片，且指示

DMS 可能存在细胞少的条件。因此, 如果存在标记的条件, 控制器发出信号来清除圆筒 770 中的液体, 且指示第二汲取。在吸取了每个试样以后清除圆筒的所有液体。

参考图 48, 沉积控制系统可以具有清除阀, 以便当完成汲取循环时, 由控制器 776 产生的停止信号将打开清除阀门, 以将真空供给管路排放到大气, 且将圆筒 770 中剩余的液体转移到废物容器中。圆筒 770 可以维持在负压下。然后, 该系统准备下一次循环。尤其是, 系统可以在吸取管路中具有 2 向螺线管阀门 V-3, 一个端口 780 向大气开口。圆筒 770 的底部连接到具有两个螺线管阀门 V-2、V-4 的阀门歧管 782。螺线管阀门可以是设计为用于真空系统的 Lee LF 系列、氟橡胶密封件 24 伏的 2 向阀门 LFVA 2450110H, 以及氟橡胶密封件 24 伏的 3 向阀门 LFRX0500300B。2 向阀门 V-4 可以将样本液体端口通向泡流圆筒 770, 或者通向真空旁路 784。2 向阀门 V-2 可以控制过滤器脱水真空源。图 49 示出了阀门逻辑。

沉积控制系统可以使用模拟级别的指示器来替代数字传感器 774。模拟级别的指示器感测吸取的液体的容量。差别只在于感测体积和液体在圆筒 770 中的填充率的方法。这里使用了两个隔开的电极, 一个围绕圆筒 770 的外部, 另一个定位在圆筒的中心的下面, 且由电介质与吸取的液体分离。诸如 10kHz 的高频低压电流跨过电极施加。该系统的电容由桥式电路测量, 其提供电路的电容的模拟指示。当流体填充该柱时, 电路的电容增加。通过该系统容易获得静电容的 10X 差。电容实时指示, 且可以被足够频繁地采样, 以提供采样系统的控制。像前两个一样, 该结构使用计算机或者微处理器以及泡流技术来实时测量流速和总流体量。这些结构的预定的体积增加可以在大约 0.1ml 到 5.0ml 的范围内, 且最好在大约 1.0 到 2.0ml 的范围内。

不同的系统可以使用超声指示器来测量通过管子的流体移动。超声系统使用通过移动液体的超声波传播。在这个方面, 第三系统使用跨过在过滤器组件 F 的远端操作的液体汲取管(吸取管路 750)夹紧的超声发射器和检测器。该系统提供在管子中的流体流的数字指示, 通过管子吸取的总量通过流体间隔计算来计算。其测量从超声波发生源到检测器的相移, 用于测量流速。

测量吸取的流体量和控制样本汲取的持续时间的另一种方法是检

- 测样本小瓶的重量的变化。这可以通过使用传感器来实现，该传感器对包含被吸取的样本的小瓶的重量或者质量的高精度的测量。小瓶重量或者质量以高频率重复地测量，以便精确地确定小瓶的重量或者质量的变化率。当重量或者质量的变化率从初始率下降预定的量或者百分比时，样本吸取完成。重量传感器可以是例如在每个传送机接受器 246 中的测压元件，或者是在上升接合其上的容器的样本获取头处的传送机下面的单个测压元件。在任何情况下，样本获取头可以在吸取期间稍微上升，以卸载容器，以便测压元件可以只测量容器和剩余样本的组合重量。
- 10 尽管样本获取最好通过吸取（使用真空）来实现，但是其也可以由通过合适的头部来加压容器 20 来实现，该合适的头部靠着容器的顶部密封且通过正气动压通过管 43 且通过过滤器组件促使样本液体上升。上述的流体量控制方案和机构结合这样的加压样本获取系统也起作用。
- 15 通过限定流体控制截止，细胞浓度可以从低到高选择。对于典型的低细胞含量的结果，截止可以是上述的 120% 基准的 80%，对于高细胞含量，截止可以设置在基准的 60%，可选择的以 5% 增加。每个样本的载片的数量可以从一到三。一些典型的默认规程如下：
- GYN: 1000RPM 搅拌，30 秒间隔，8 微米过滤器，60% - 高细胞含量，一载片。
- 20 尿：1000RPM 搅拌，20 秒间隔，5 微米过滤器，70% - 中等细胞含量，一载片。
- 肺部痰：31000RPM 搅拌，120 秒间隔，5 微米过滤器，80% - 高细胞含量，两载片。
- 25 再加帽子台
- 在完成了样本处理周期以后，样本容器被再密封，搅拌器仍然在容器中。最好使用薄的、涂覆聚丙烯的铝箔来形成新的帽子，其以卷的形式可获得。箔跨过样本容器的开口端引导，在施加大约 3 秒的大约 365 度华氏温度的密封温度下，以 3 磅的密封力热结合到容器，且从卷切割。当然，可以使用任何其它类型的再加帽子的材料，只要其与小瓶材料相容，且产生安全和可靠的密封。例如，可以使用涂有热固性树脂粘合剂的箔；可以使用背面粘性的箔，其不要求加热来实现
- 30

密封；或者塑料密封材料可以超声结合到容器。为了提高自动操作，可以包括自动装卷机，用于将新的一卷密封材料装到再加帽子机构中。如果具有剥落片的安装卷的预先冲切的封闭物供给到再加帽子机构，那么可以取消从卷切割帽子。

- 5 参考图 50 和 52, 再加帽子机构 800 具有固定到机器基板的侧支撑板 802。该侧支撑板携带主框架 810, 其具有带有槽 814、816 的顶部板 812, 以及两个侧板 818、820。驱动器主导轮轴颈连接在侧板 818、820 中。安装在框架 826 上的箔前进马达 824 驱动主导轮。压力辊 828 可枢转地安装到主框架 810, 且在弹簧 830 的影响下弹性接合主导轮。
- 10 主导轮 822 和压力辊 828 在它们之间限定窄路, 箔通过该窄路行进, 以及具有弹性表面, 其抓取箔用于强制进给。手柄 832 允许该窄路被手动地打开, 以允许箔的端部在第一次通过槽 814 以后被供给到窄路。侧支撑板 802 携带的心轴 804 支撑可替换的箔卷。

- 15 图 51 示出了通过窄路的箔通路 834。L 形切割器 836 在其弯头处可枢转到主框架 810 的后面。单动式气动切割器致动器气缸 838 的一端安装在支架 840 上, 气缸的另一端连接到切割器 836 的上部腿部 842。切割器的下部腿部具有刀锋 844, 其通常位于窄路下游的箔通道上, 通过在上部腿部 842 和支撑板 802 之间连接的弹簧 845 保持在该位置。

- 20 后柱 850 枢转地支撑朝着主框架 810 向前延伸的臂 852。臂 852 携带加热的压盘和具有两个叉头的箔引导叉 856, 这两个叉头朝着窄路延伸, 且被隔开, 以便允许压盘 854 通过它们。通过弹簧 858, 臂 852 保持上升, 处于静止位置, 如图 51 所示。在再加帽子操作期间, 单动式气动气缸 860 拉下臂 852, 以降低压盘 854 和引导叉 856。注意, 容
- 25 器 20 在传送接受器 (没有显示) 中的位置在压盘 854 下面。

- 在操作中, 箔前进马达转动主导轮 822, 以供给测量的长度的箔通过切割器刀片 844, 进入叉 856, 且到达在图 51 中由虚线显示的位置。光电元件 862 检测箔的前沿, 且给马达发信号来停止。然后, 致动气缸 838 来切割箔, 且致动气缸 860 来将臂 852 拉下到密封位置。箔的
- 30 切割长度夹在压盘 854 和容器 20 之间, 且容器被密封。在大约三秒以后, 使气缸 860 不活动, 且臂 852 上升, 返回到其静止位置。可以选择性地使用真空辅助 (没有显示) 来帮助在密封以前将切割长度的箔

保持在压盘上的合适的位置。

由再加帽子机构施加的箔帽子在形状上近似为方形。箔帽子的角会从小瓶突出，且与返回到盘 330 的其它再加帽子的小瓶干扰。因此，最好设置箔保持环 870（在图 51 中的虚线可见），其作用为沿着容器的侧部向下折叠每个箔帽子的边缘和角。最好安装箔保持环 870 来作用在紧接着再加帽子机构的下游的传送位置中，即，图 51 中的位置“FF”的小瓶上，且可以安装在再加帽子机构本身，例如安装到主框架 810，以便气缸 860 的致动同时用作施加箔帽子到一个容器，且折叠前面（下游）的容器的箔帽子的边缘和角。或者，箔折叠环或者相当的箔折叠机构可以安装在再加帽子机构的更远的下游，以便独立地起作用。

箔折叠环 870 是具有内径稍微比容器 20 的带螺纹的部分的外径大的金属环。环 870 安装在臂（没有显示）上，当致动来将环 870 下降到容器的上部端上时，其向下移动。当环围绕容器时，其靠着容器的侧部折叠箔帽子的突出部分 872。当在折叠箔以后环升起时，容器通过销（没有显示）来保持在其传送容器中的合适位置中，该销安装在片簧（没有显示）上，且位于环 870 的中间。片簧由臂携带，其保持环，所以销弹性地靠着箔帽子的中间压下，直到臂和环完全撤回。

施加到处理的容器的箔密封件容易被注射器或者吸液管刺破，以获得更多的液体样本试样。然而，密封件是很耐用的，能经受粗暴的操作和防止在低环境压力的条件下的泄漏，例如，在 40000 英尺高飞翔的飞行器。此外，箔密封件的外观使其容易与未处理的小瓶的盖子区分，由技能较低的操作者视觉极简单地操作。为了避免不注意地刺穿箔密封件的可能性，再密封的容器可以由清楚颜色的未使用的旋上盖子来加帽子。

载片操作和呈现

LBP 装置可以使用 30 和 40 载片塑料箱子（盒子），其可以容纳标准的 $25\text{mm} \times 75\text{mm} \times 1\text{mm}$ 和 $1 \times 3 \times 0.040$ 英寸的载片。基于米制和英寸的载片可以相互交换地使用。图 52-55 示出了适于用在 LBP 装置中的 40 个载片的盒子 C。载片盒子在一些方面类似于在美国专利 No. 5690892（通过参考在此引用）中公开的方面，但是也特别适用于其它装置，诸如自动着色器、自动图像分析器和病理学工作站，以便

载片不需要卸载和再加载到不同的箱子来用于这些装置中。盒子上的机器可读的标记，诸如条形码或者嵌入式微芯片，提供可以由 DMS 联系到盒子的侧部上的条形码的盒子信息，以便任何盒子和在该盒子中的任何载片的位置和状态可以在实验室系统中被追踪。盒子是可堆叠的，用于紧凑存储和容易查找。

尤其是，载片盒子由塑料模制，且具有通常矩形的形状，具有开口前部 902、后壁 904、顶部壁 906、底部壁 908 和侧壁 910。顶部壁 906 具有条形码编码的信息 909。引导法兰 912 从每个侧壁侧向向外延伸。后壁 904 具有矩形中间开口 914，载片传送装置可以通过该开口（如下可见），以一次抽出和返回一个载片。围绕中间开口向内突出的脊 916 起停止件的作用，当载片插入到盒子中时，它们靠着停止件邻接。盒子的优选材料是 ABS 塑料；替代的选择包括聚亚安酯、热塑聚酯和聚丙烯。开口前面定尺寸为容纳另一个同样的盒子的后面，以便可堆叠。

载片在盒子的每侧处支撑在架子 918 上。在所示的实施例中，有 41 对左右架子，每对（除了顶部对以外）支撑一个载片，该载片横跨架子之间的空间。参考图 53 中的详细视图，每个架子（除了顶部和底部架子以外）具有凸起的顶部凸出部分 920，载片位于其上，且用于施加力来靠着顶部凸起部分夹紧，从而摩擦保持载片的下面梁弹簧 922 直接位于其下。即使当盒子被保持面向下时，该结构也防止载片落下盒子，且仍然使得每个载片可以通过载片呈现设备来移出和移回盒子，如下所述，而与载片承载的样本没有阻碍、刮擦或者干涉。每个架子 918 也具有引导斜坡 924，其在插入盒子期间引导载片。每个架子 918（包括弹簧 922）最好整体地模制到盒子中，且接附到后壁 904 和侧壁 910。然而，替代的，独立地制造的弹簧，塑料的或者金属的，可以插入架子之间。

每个侧壁设置有多于个排出端口 926，在从着色槽取出以后，其允许流体从盒子排出。每个侧部上的最后（顶部和底部）的排出端口 923 也与着色器的挂钩组件合作，用于从一个着色槽移动盒子到另一个。在着色操作期间，盒子通常取向为在其侧部从顶部侧上的最后两个排放端口悬挂。全塑料的结构使盒子与酸槽和所有类型的着色槽成分相容。

参考图 54, 后壁 904 具有两排开口 927, 其形成两个整体模制的齿条 928, 其适于啮合小齿轮 936 (如下可见), 用于纵向移动盒子, 以便每个载片可以由载片传送装置存取。与单个齿条和单个小齿轮相比, 两个分开的平行齿条和两个小齿轮提高了平滑性, 和盒子的精确定位。还与后壁集成的是延伸通过后壁且与载片的位置重合的一排 40 盒子位置感测槽 929, 以允许每个载片的光学感测。此外, 后壁 904 具有一排 40 盲凹进 925 (这些不完全延伸通过后壁), 当其通过齿条 928 驱动时, 其允许精确地感测盒子的位置。

模制的盒子最好包绕在密封的塑料中, 用于在安装有载片的情况下清洁。因此, 其很适于运输, 成本相对低, 可随意使用的, 又是可再使用的。其具有高存储能力, 且与其它可堆叠, 这样提供了样本试样的高密度存储。

填充有载片的载片盒子手动地加载到在过滤器加载台 600 和样本获取台 700 后面的升高的供给入轨道 930 (如图 11 可见) 中的 LBP 装置中。盒子进入系统不需要匹配。达到 10 个未处理的盒子可以在任何时候一次加载到 LBP 装置中, 但是只能在单个方向上。盒子可以用顶部指示器标记, 且如果它们向后或者颠倒安装, 那么是不接受的。盒子加载为以它们的开口前面面向如图 11 中可见的右面, 引导盒子位于垂直轨 932 之间。

无论何时要从盒子抽出一个新的载片来用于样本印记, 引导盒子增加地向下移动。这通过步进马达 (没有显示) 驱动啮合在盒子 C 的背部上的齿条 928 (如图 54 可见) 小齿轮 936 来实现。当在盒子中的所有载片被处理以后, 盒子一路下降到供给出轨道 940, 且步进马达/引导螺杆推进器 938 将盒子移动到右边进入供给出轨道 940, 然后缩回。然后, 在供给入轨道 930 中的下一个盒子通过步进马达/引导螺杆推进器 (没有显示) 前进到垂直轨 932 之间的前面位置, 其中, 其由小齿轮 936 接合, 且向下移动, 直到第一 (最低) 载片进入抽出的位置。每个供给轨道可以具有初始位置传感器, 其可以是 Omron 的自主式的快门类型, 以及盒子完全传感器, 其可以是 Keyence 光纤。

图 11、56 和 57 示出了载片呈现系统, 其使用载片传送机构供给系统 960, 例如 AM Part No. 5000-1, 用于一次从盒子沿着 X 轴抽取一个载片, 且将其放置在 Y 轴处理机, 其将载片移动到按压 (印记)

位置。前述的美国专利 No. 5690892 公开了类似的载片盒子和用于病理学工作站(显微镜)的传送装置结构。Y轴处理机 962 具有固定到跟随器 966、967 的载片压盘 964。处理机由步进马达 970 和引导螺杆 972 驱动,沿着轨道 968 引导。载片保持到固定的肩部 974(克服弹簧 976)和枢转的臂 978 下面的压盘,枢转的臂 978 在逆时针方向上弹簧偏压,如图 56 可见。

当处理机 962 移动到左边,臂 978 离开可调节的停止件 980,且旋转到载片上。完全的 Y 轴载片行进(在图 57 中显示为“T”)使载片的中心到达印记位置“P”(注意在图 56 中的载片和处理机的虚线位置)。在其到达印记位置的途中,在载片上的条形码号由条形码读取器 982 获取,且发送到主机数据库。当到达印记位置时,围绕轴线 721 沿着弧“A”枢转的吸取头 702 降低过滤器组件 F 接触载片,如上所述,在载片上沉积(印记)样本。在整个印记周期中维持过滤器的真空,以防止试样的过度水合,以及无意的滴下。

在印记以后,载片移动回右边,在固定剂分配头 984 下停止。这里,螺线管驱动的泵(没有显示),诸如 24 伏的每个脉冲 20 微升的 Lee LPL X 050AA,每个脉冲产生 12 微升(最大 2 个脉冲/秒),施加固定剂到样本。总量可以由螺线管周期的数目来确定。分配的总的固定剂量在 20 微升的增量中可编程。其可以具有连接到具有 0.030 英寸孔的分配蓝宝石喷嘴的柔性连接。液体可以从容器重力供给到泵。该容器可以是罐,且可以具有连接到操作系统的“流体流”传感器。如由处理规程所确定的,可以使用多于一个的固定剂分配器来提供替代的固定剂。

在样本被固定以后,完成的载片一路移动到右边,在右边其被载片传送装置结构传送回其在盒子中的初始位置。当盒子被完全处理以后,整个盒子被排出到供给出轨道 940,如上所述。

完全的实验室系统

本 LBP 装置不要求样本在加载前被预处理,且可以自动进行载片制备过程的每个步骤。此外,该装置不要求操作者打开任何样本容器-重要的操作者安全特征。LBP 装置可以使用有利于粘液解聚的集成的高速、高剪切力混合台来从包括包含粘液的 GYN 和非 GYN 样本的所有样本类型,自动制备高质量的细胞载片。包括的双流过滤器系统允许

- 以最佳细胞分离、细胞浓缩、细胞散布和最佳保护抗原、DNA 和形态特征来生产载片，以提高随后的测试的性能。在下面继续的实验室处理装置中将利用每个包含达到 40 载片的载片盒子，以避免在继续载片处理以前将载片转移到不同架子的劳动密集的需要。有关病人、样本、
- 5 小瓶、盒子和载片的数据可以通过用户网络经由 DMS 软件接口自动地传送到 LIS。

本 LBP 装置可以提供 8 小时的自动操作。这样，如果操作者在当天离开前重新加载装置，那么单换班的实验室每天可以生产两个班次的产量，而不需要增加的人员或者设备成本。每年的总生产量超过

10 160000 个载片，每个测试成本大大地低于目前主要的 LBP 系统的成本。

LBP 装置还具有为当前和将来的包括定量 DNA 分析的分子诊断测试以及利用标记器和探针的测试处理样本的能力。加入装置的特征包括使用多个固定剂分配器的能力，以便提供特殊的分子诊断测试要求的非常规的固定剂。

15

例如，如图 21a 所示的完全的实验室系统包括由病理学家使用的病理学回顾台、计算机辅助的显微术工作站，以回顾样本载片和对细胞病例的签名。当通过实验室系统的所有部件，病理学检测站网络连接到 DMS，从而连接到系统的所有其它装置，以快速存取病人数据和样本处理信息。病理学回顾台接受载片盒子，以自动地加载和回顾样本载片。计算机化的、完全自动的图像分析器将执行 DNA 和分子诊断测试的定量分析，接收它们的操作指令以及经由条形码使用集成的 DMS 报告它们的结构。例如，AccuMed/MDI 美国专利 No. 5963368; 6091842 和 6148096 可见，其通过参考在此引用。

20

实验室系统还包括例如经由利用和目前的 LBP 装置相同的载片盒子的 DMS 控制的载片自动着色器和自动盖子滑动器（和/或自动的着色器/盖子滑动器装置的组合）。包含处理的载片的盒子可以在这些额外的装置中直接利用，而不需要卸载载片和将它们重新加载到分开的架子。

25

构成实验室系统的处理和分析装置的内部连通性和高度自动化将使能够以相对低的成本进行高质量、高生产量的样本处理和分析。

30

工业实用性

上述公开物提出了一种安全、有效、精确、清晰、可重现的、不贵的、效率高的、快速的和方便的基于小瓶的系统和方法，用于收集、操作和处理基于液体的细胞样本，提供在完全的诊断细胞学实验系统中完全集成的样本和信息管理。

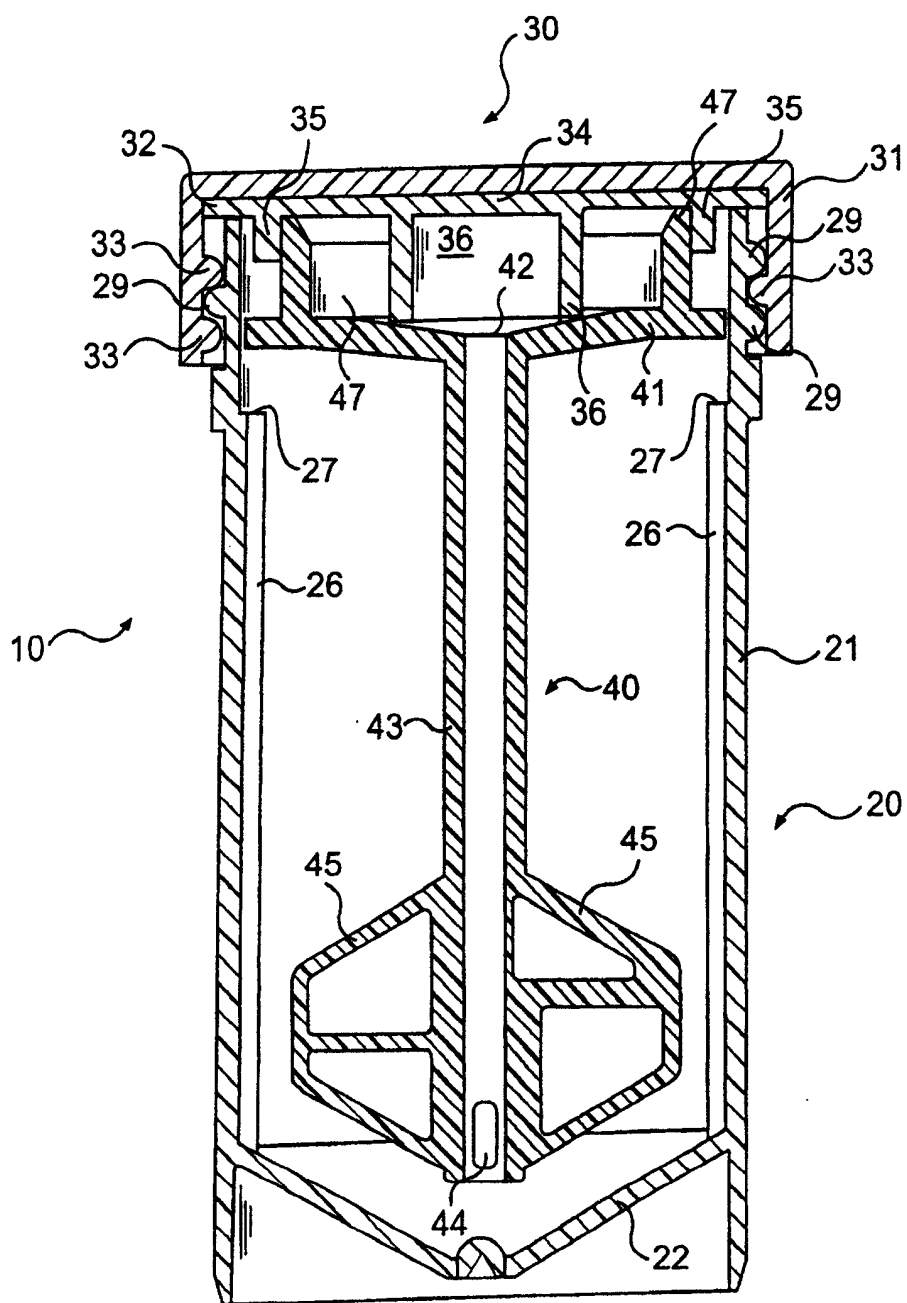


图 1

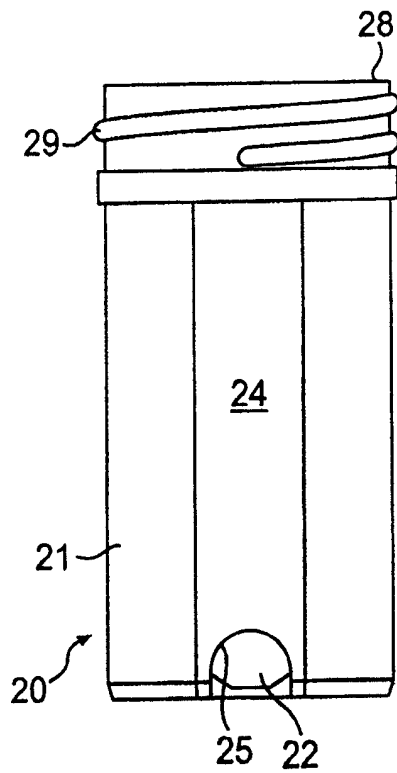


图 2a

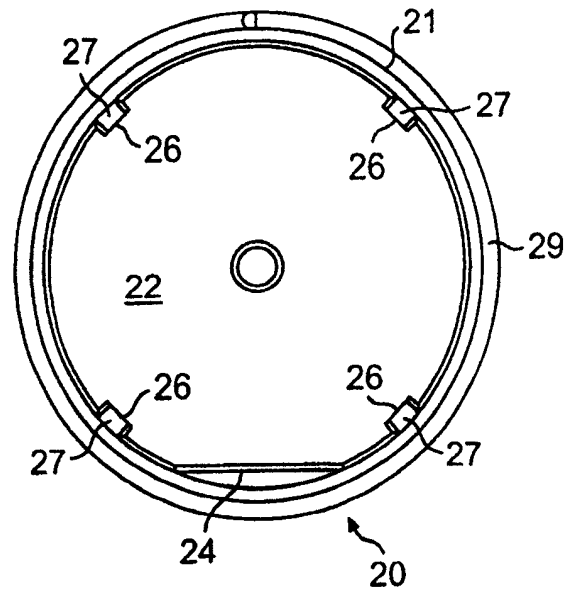


图 2b

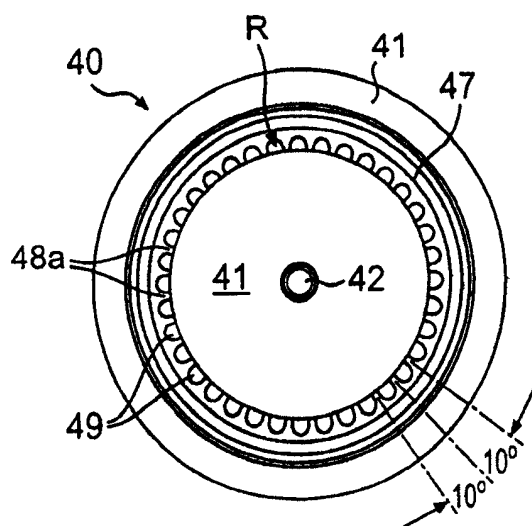


图 3

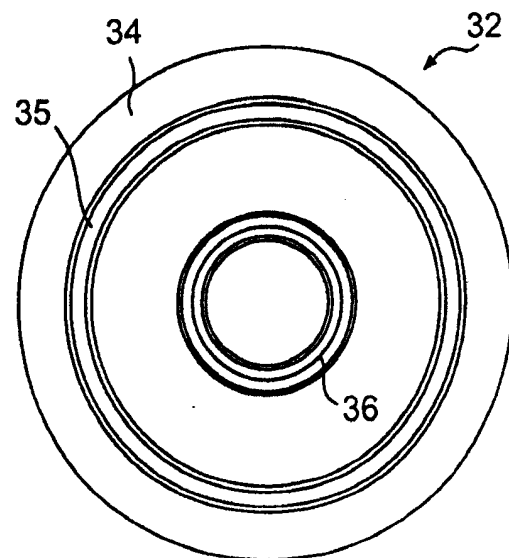


图 4

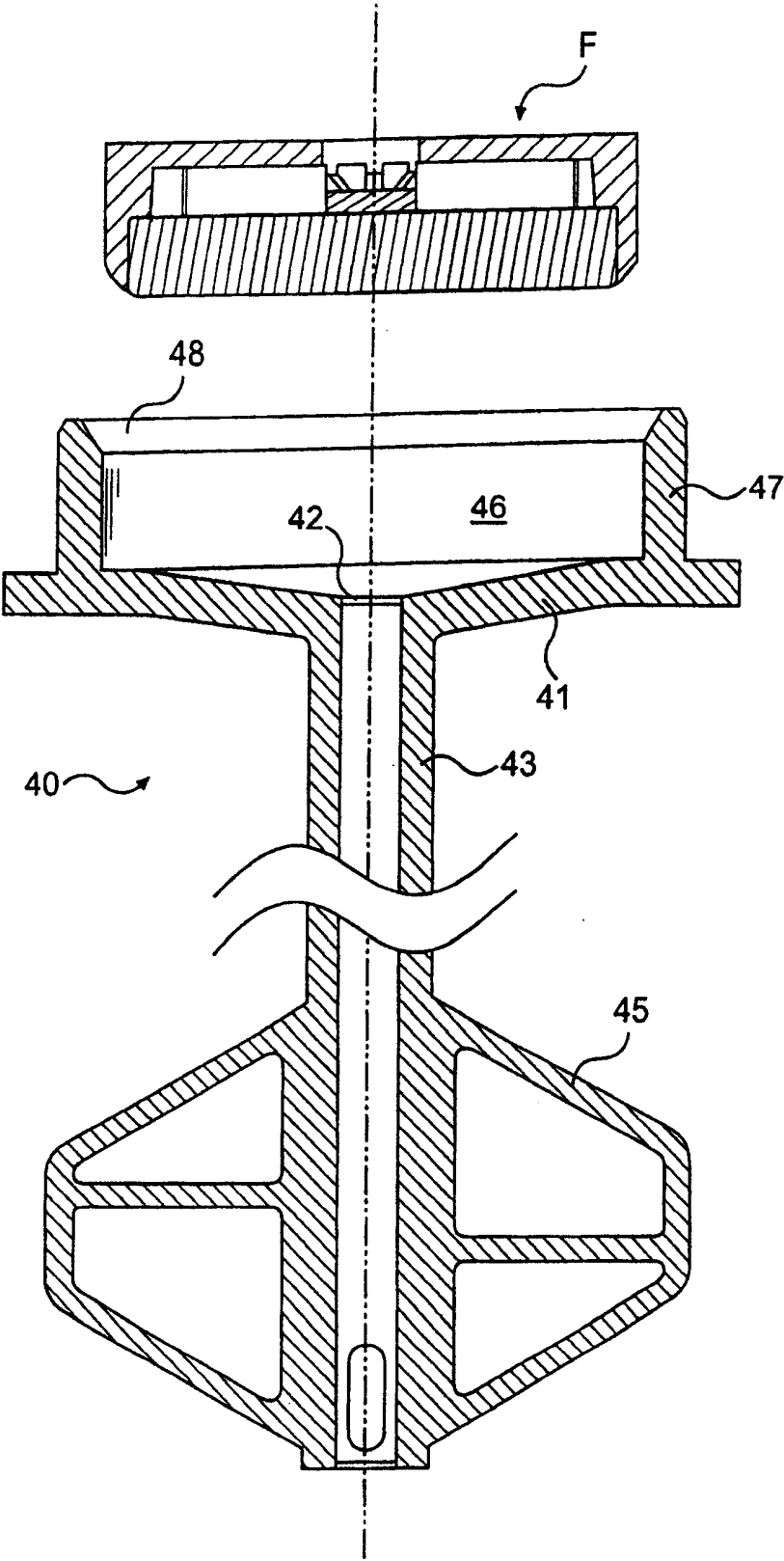


图 5

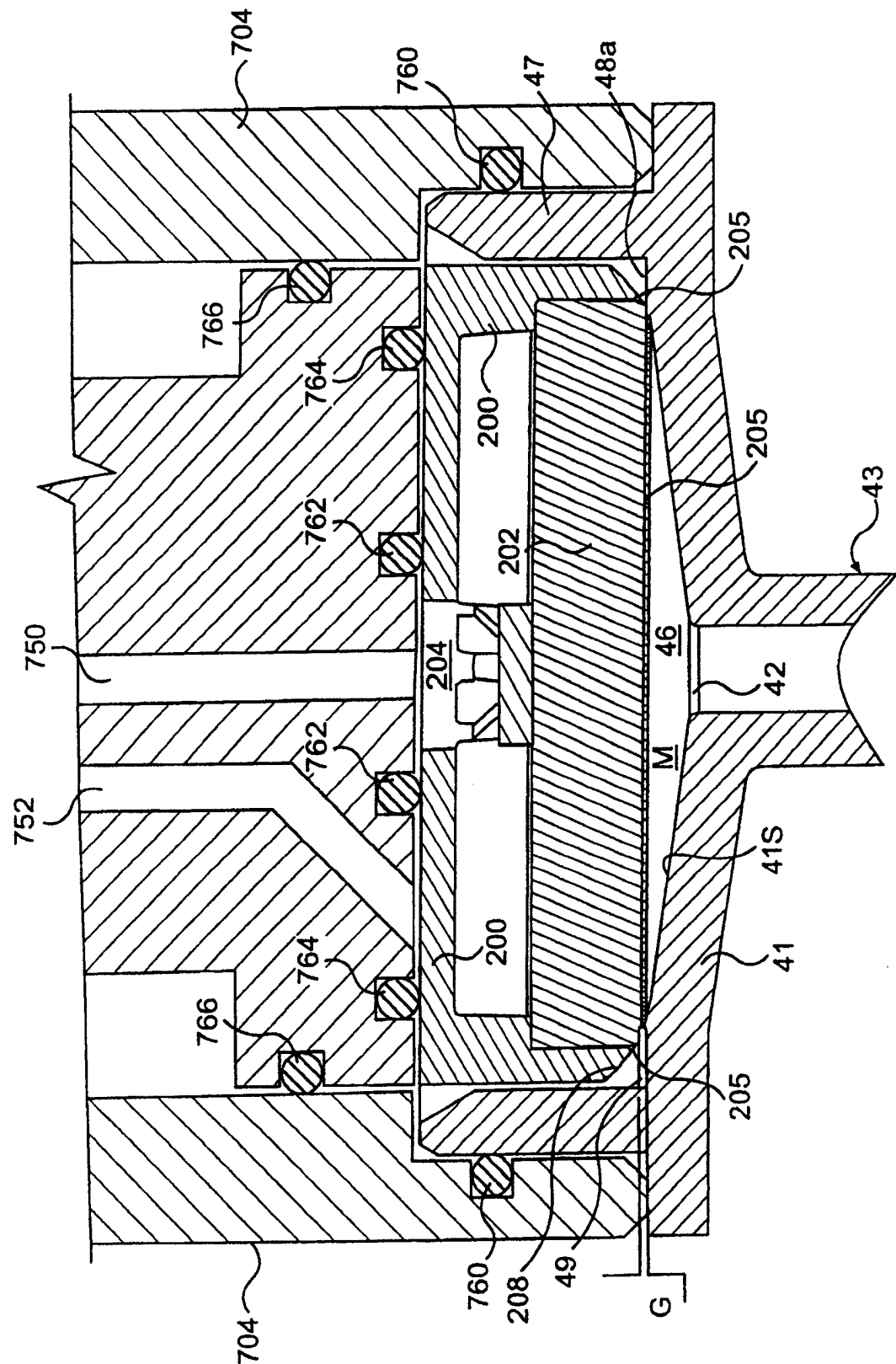


图 6

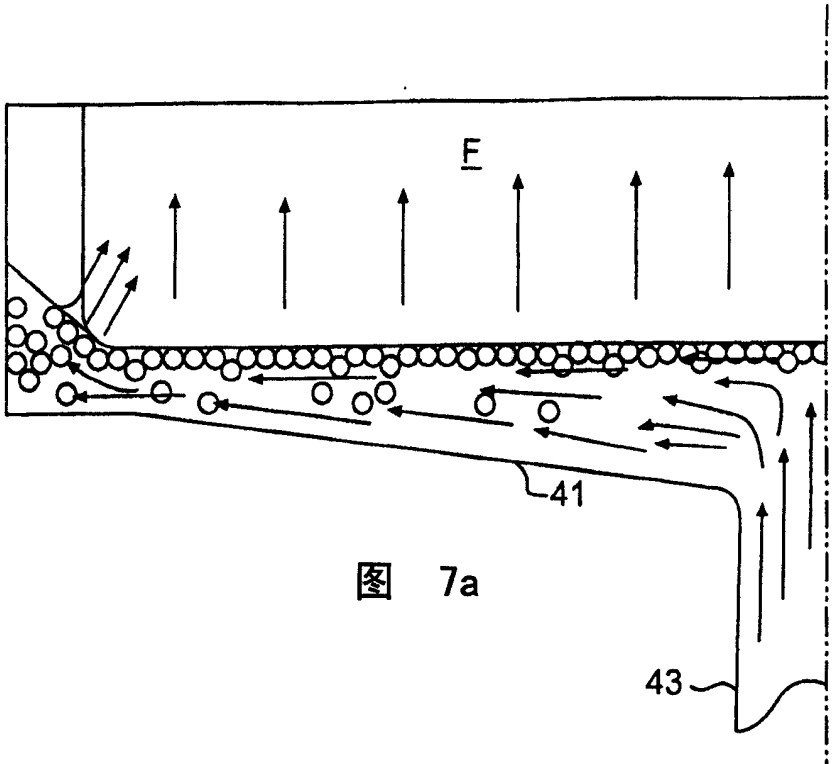


图 7a

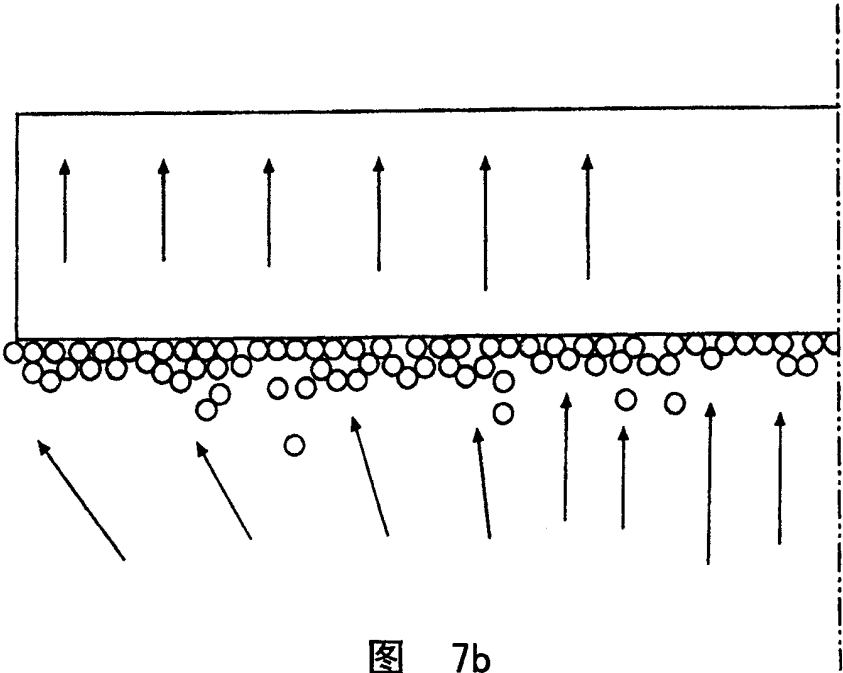


图 7b
(现有技术)

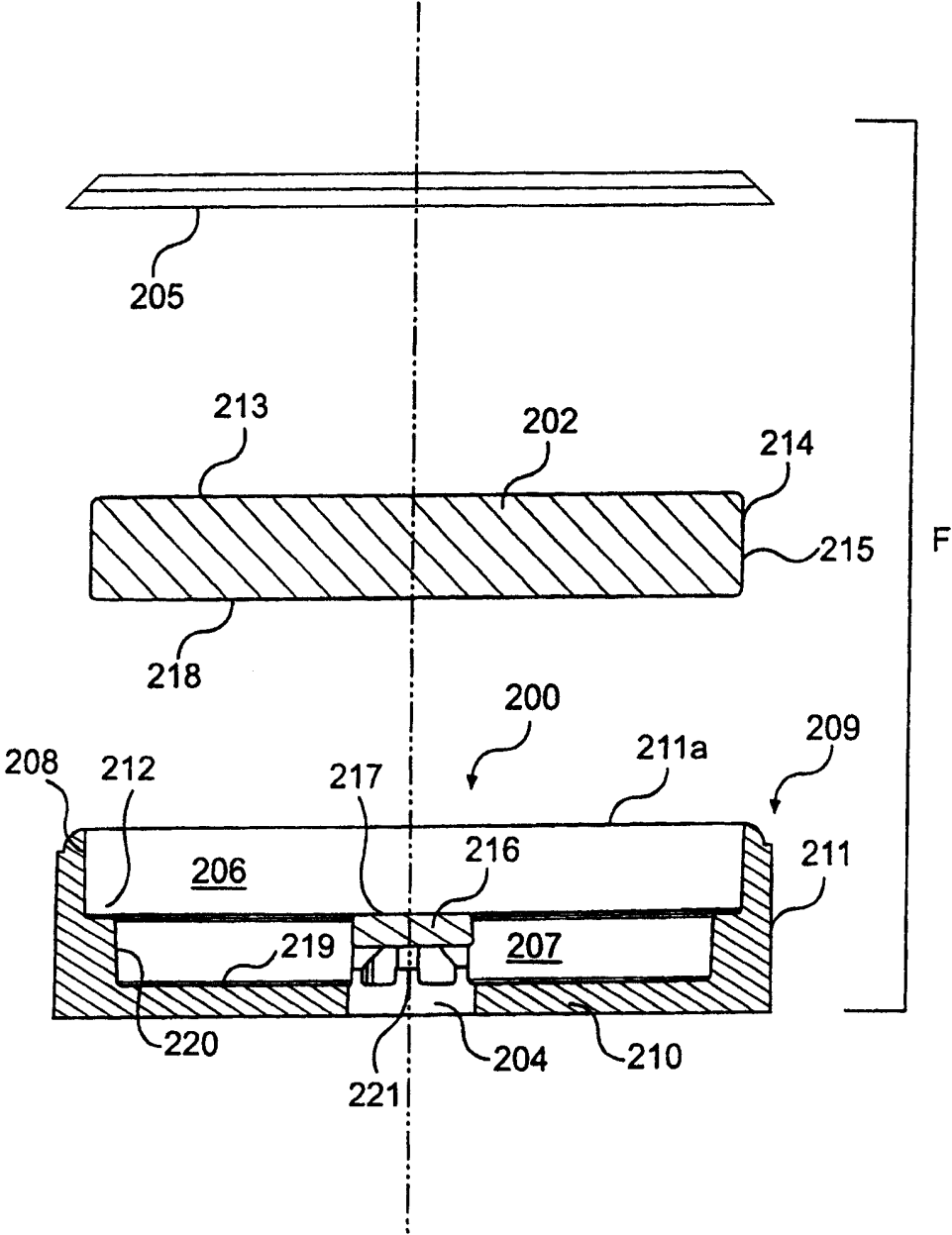


图 8

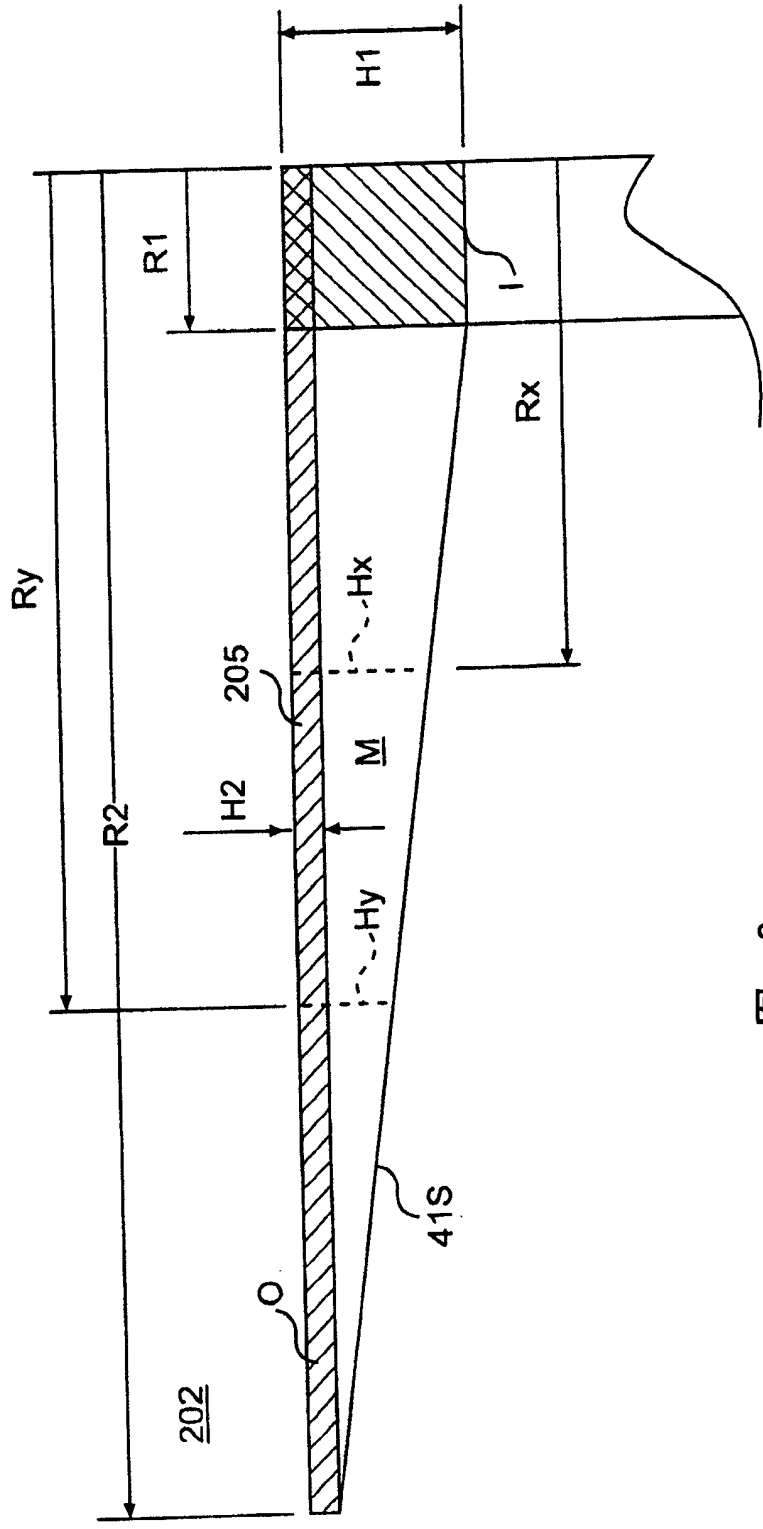


图 9

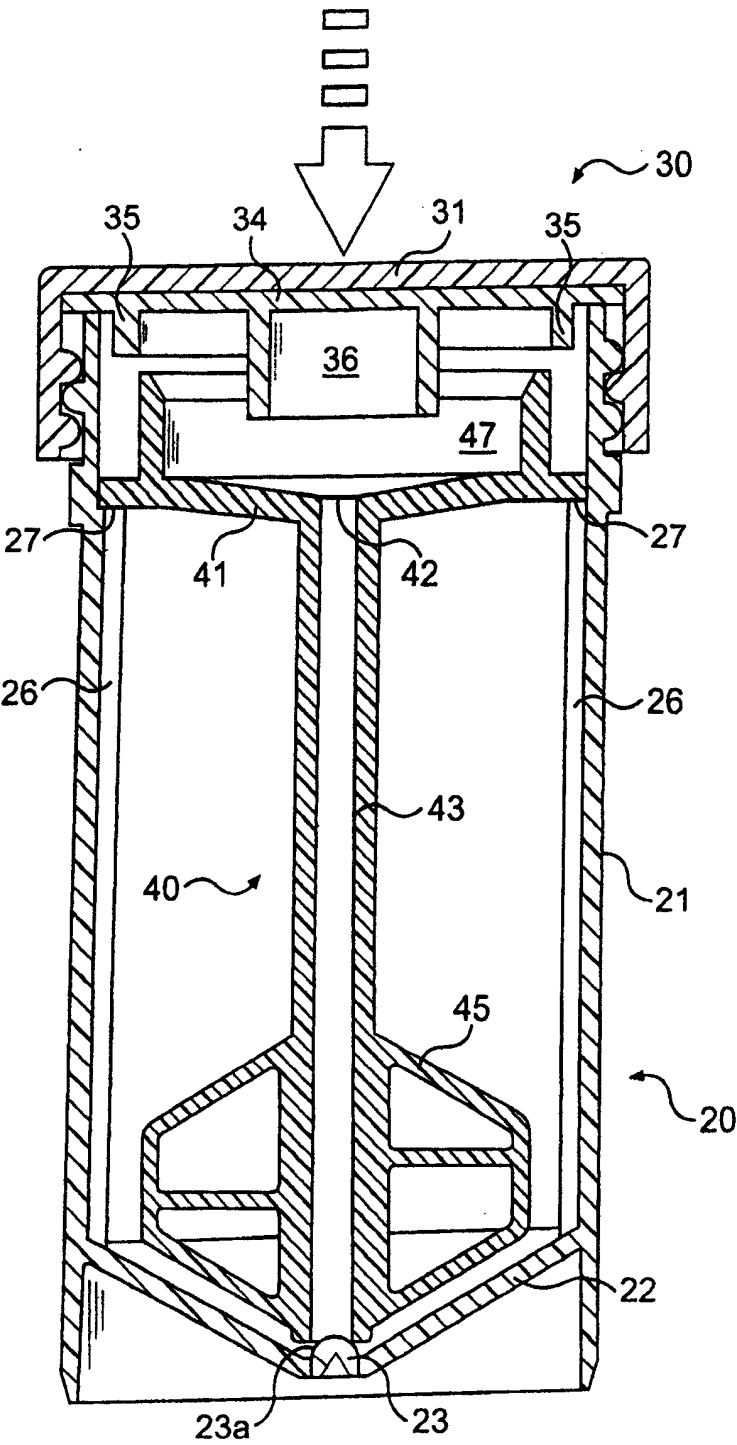
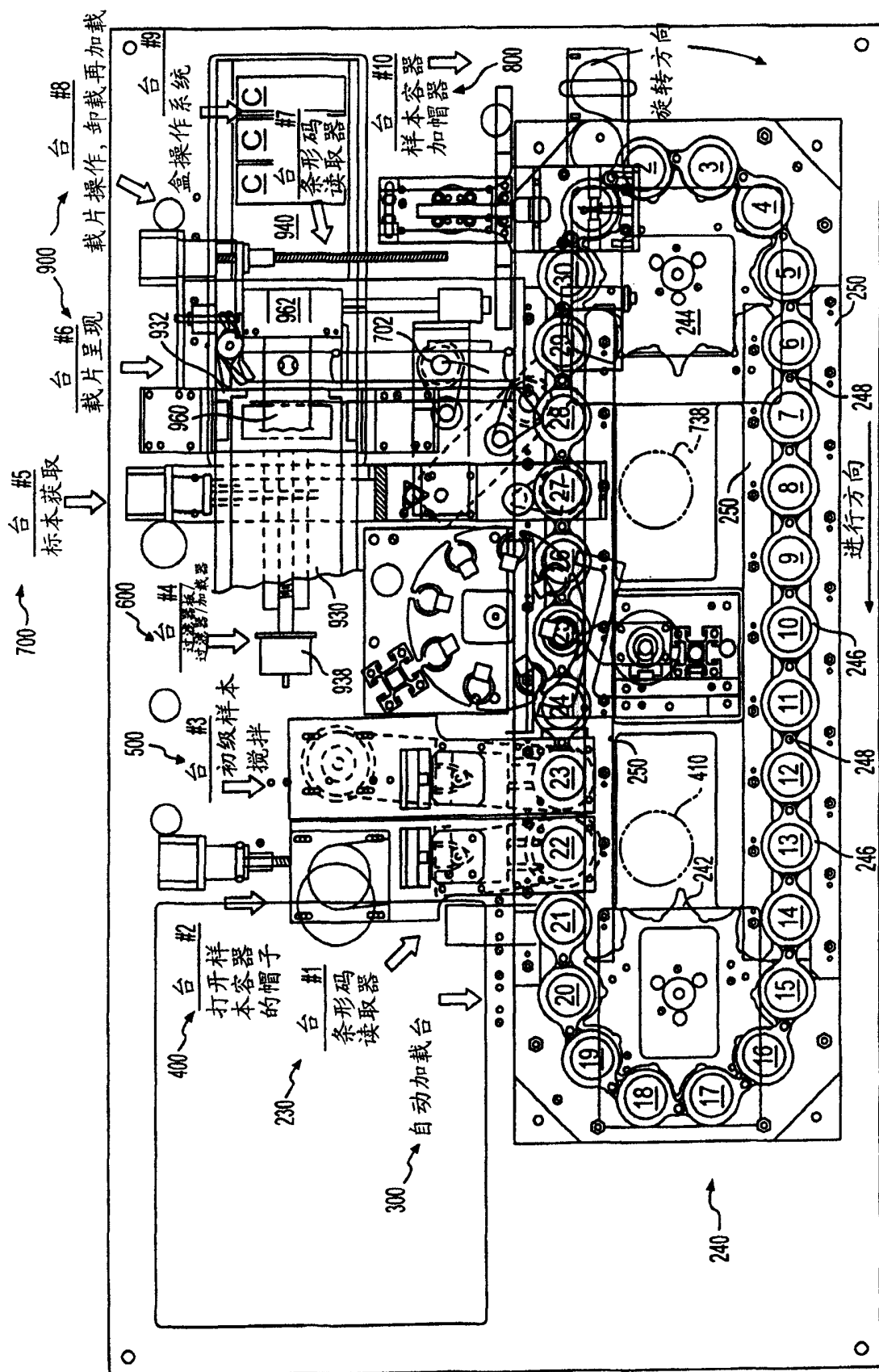


图 10a



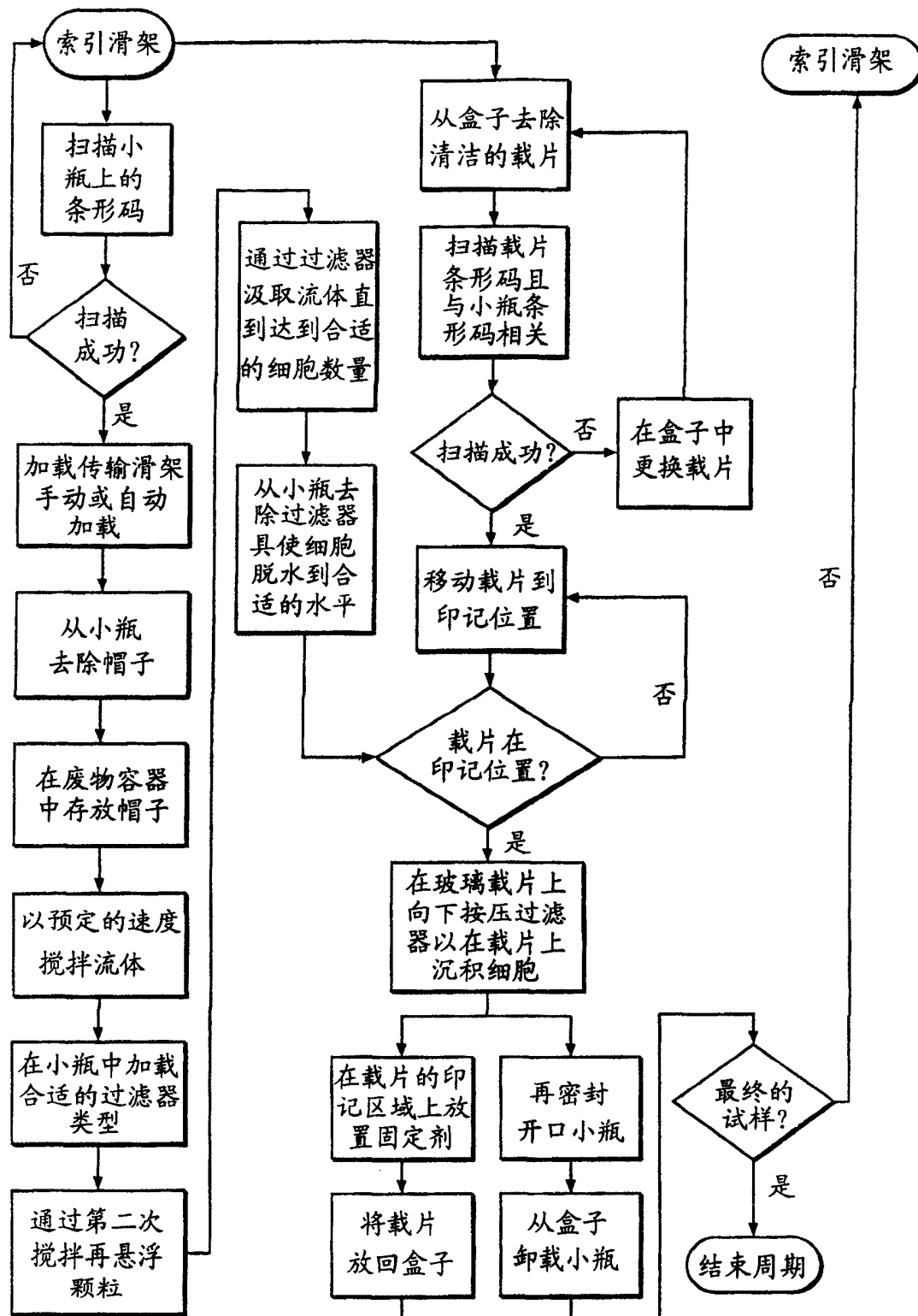


图 11a

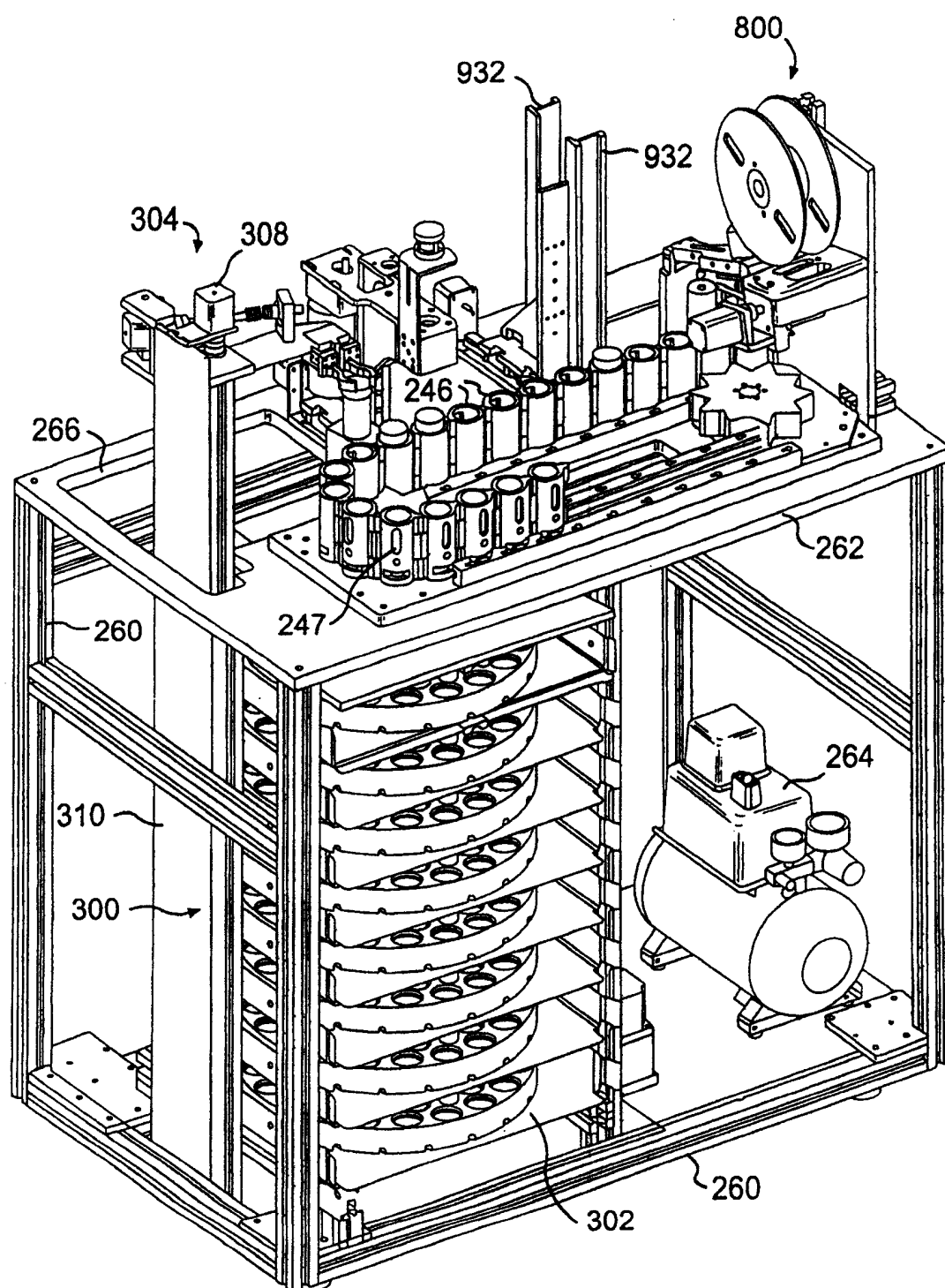


图 12

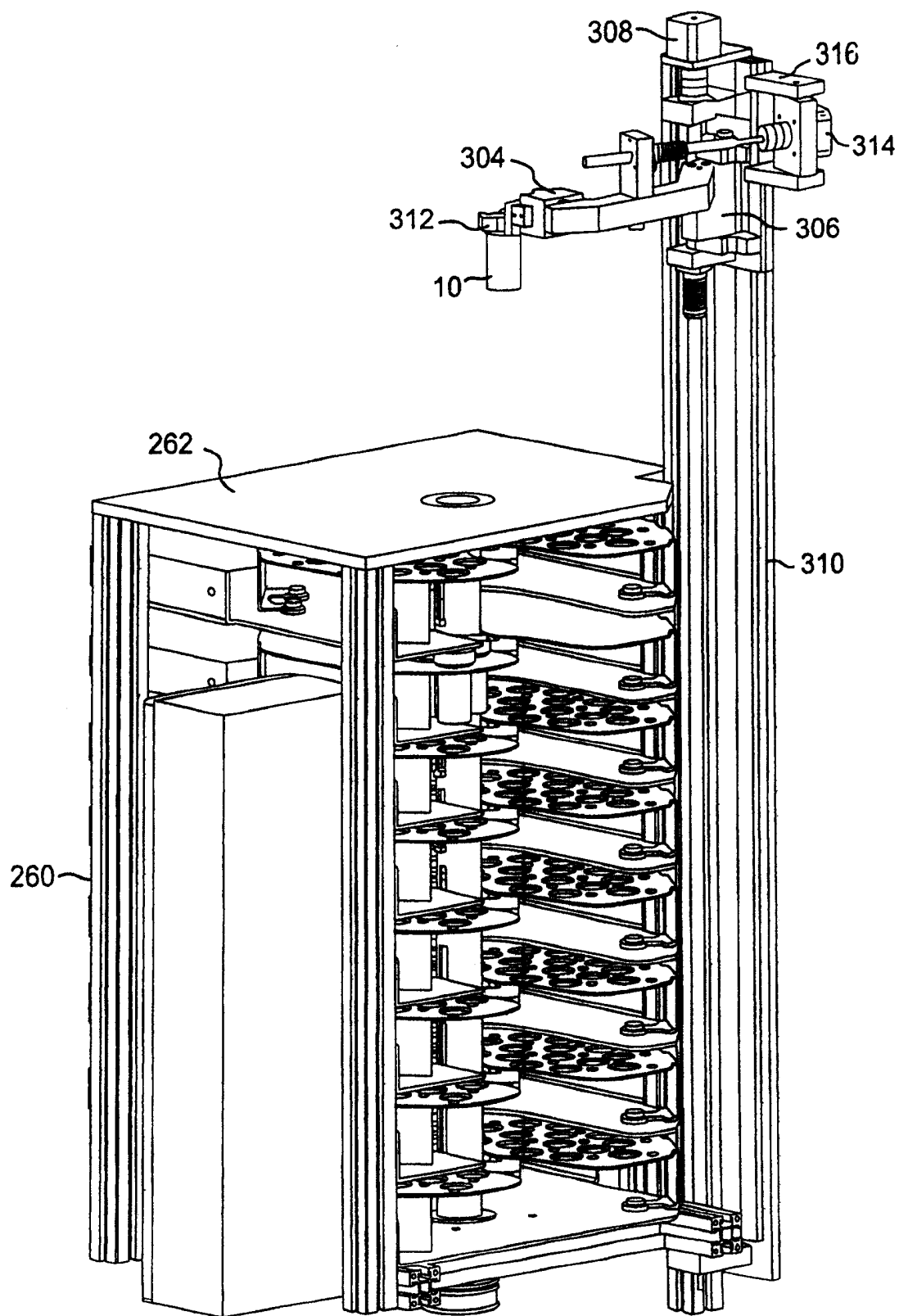


图 13

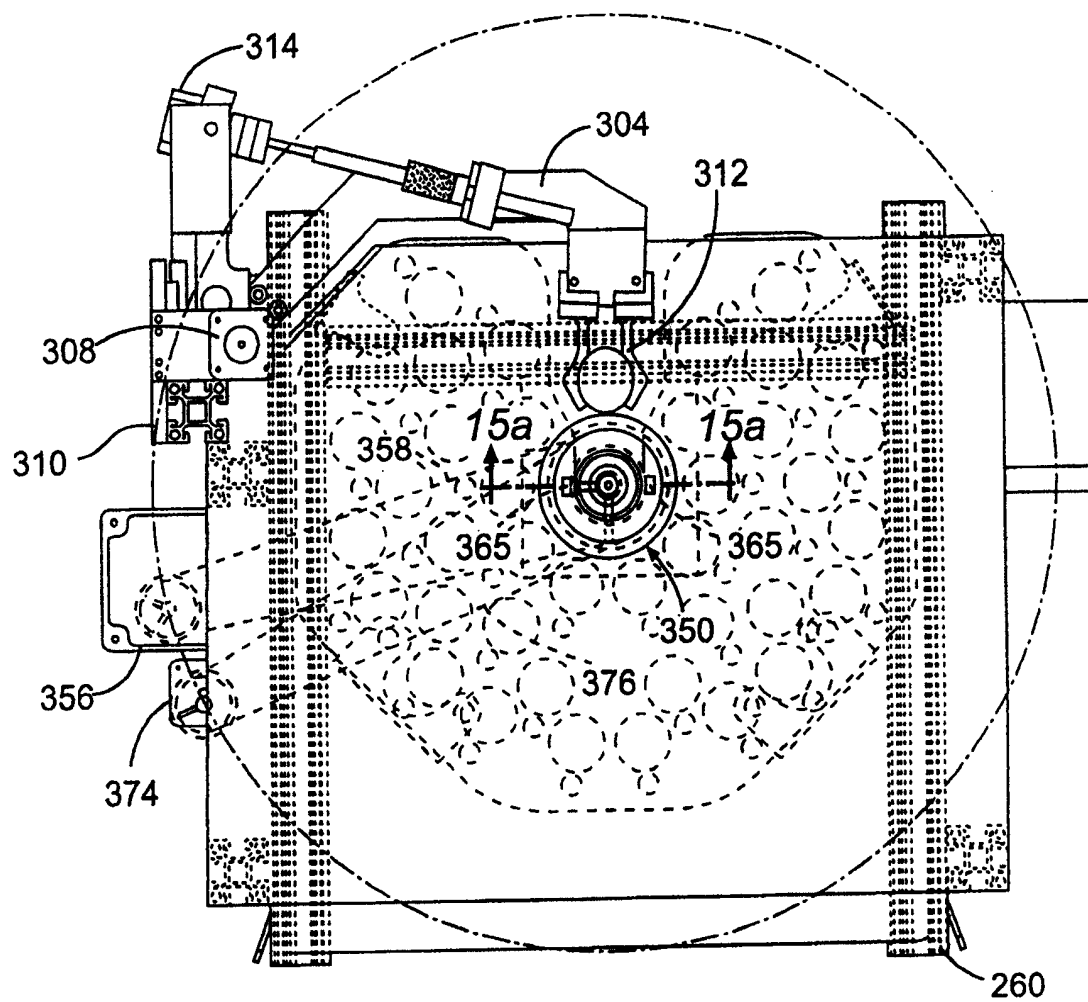


图 14

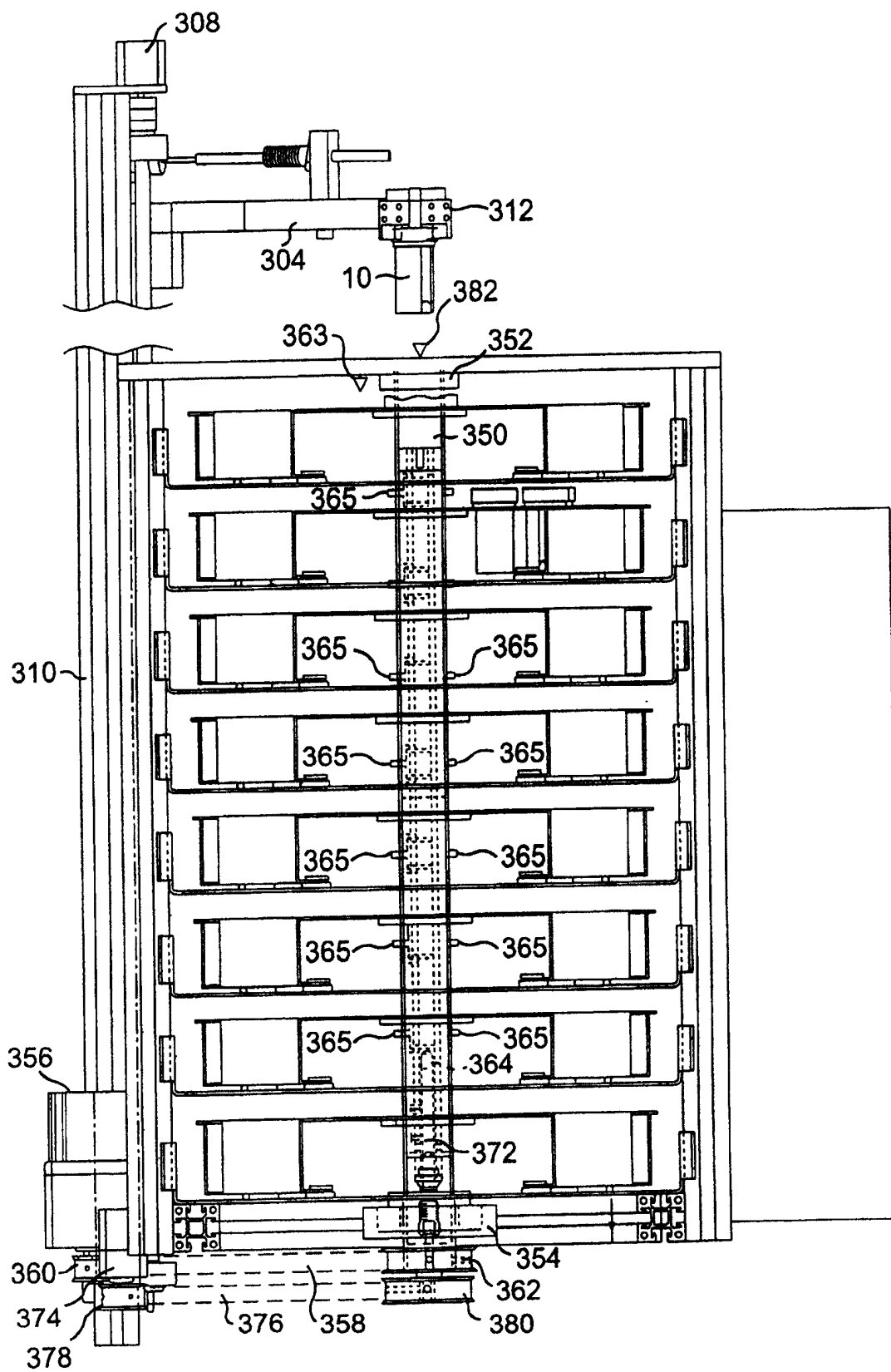


图 15

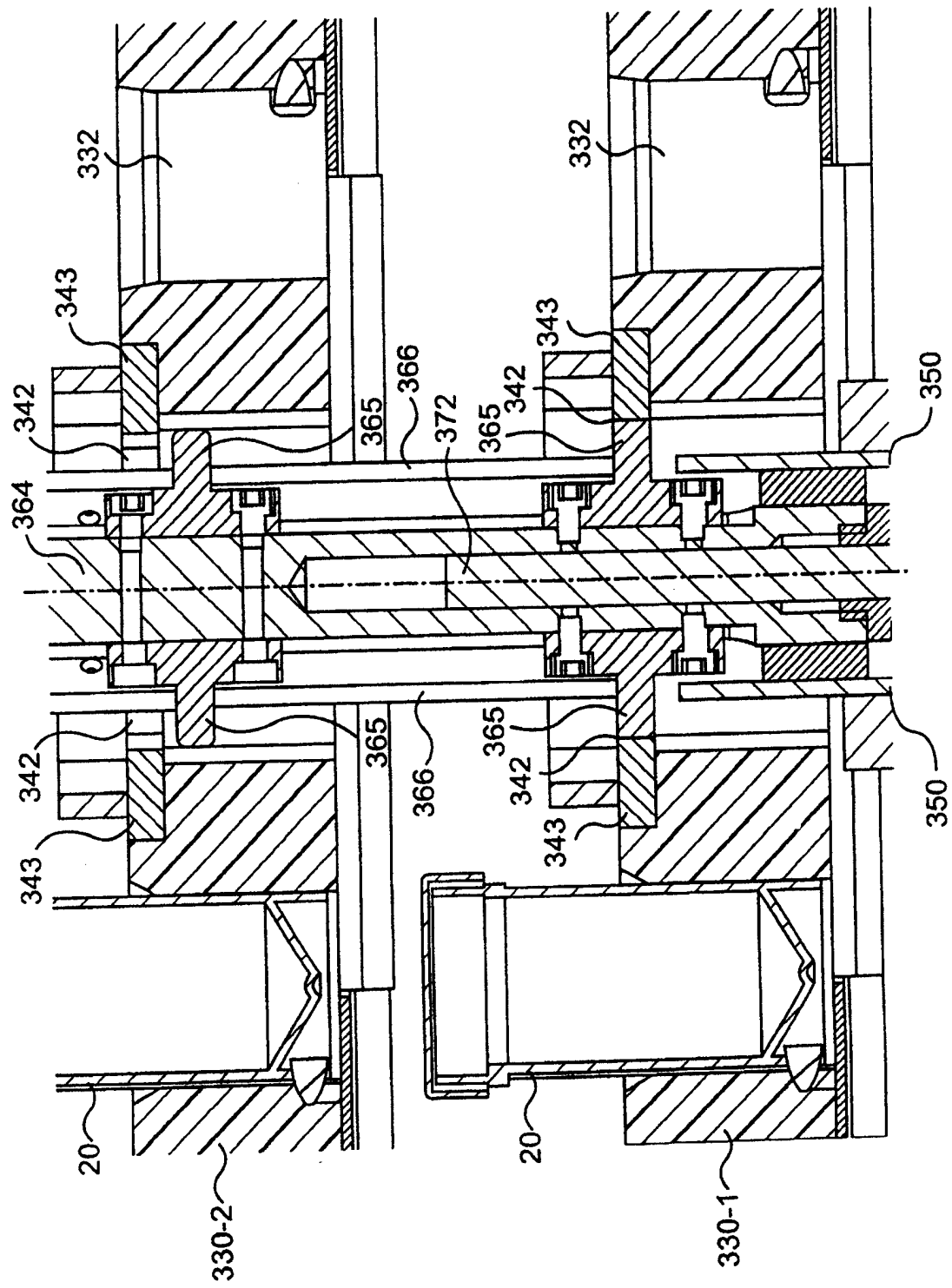


图 15a

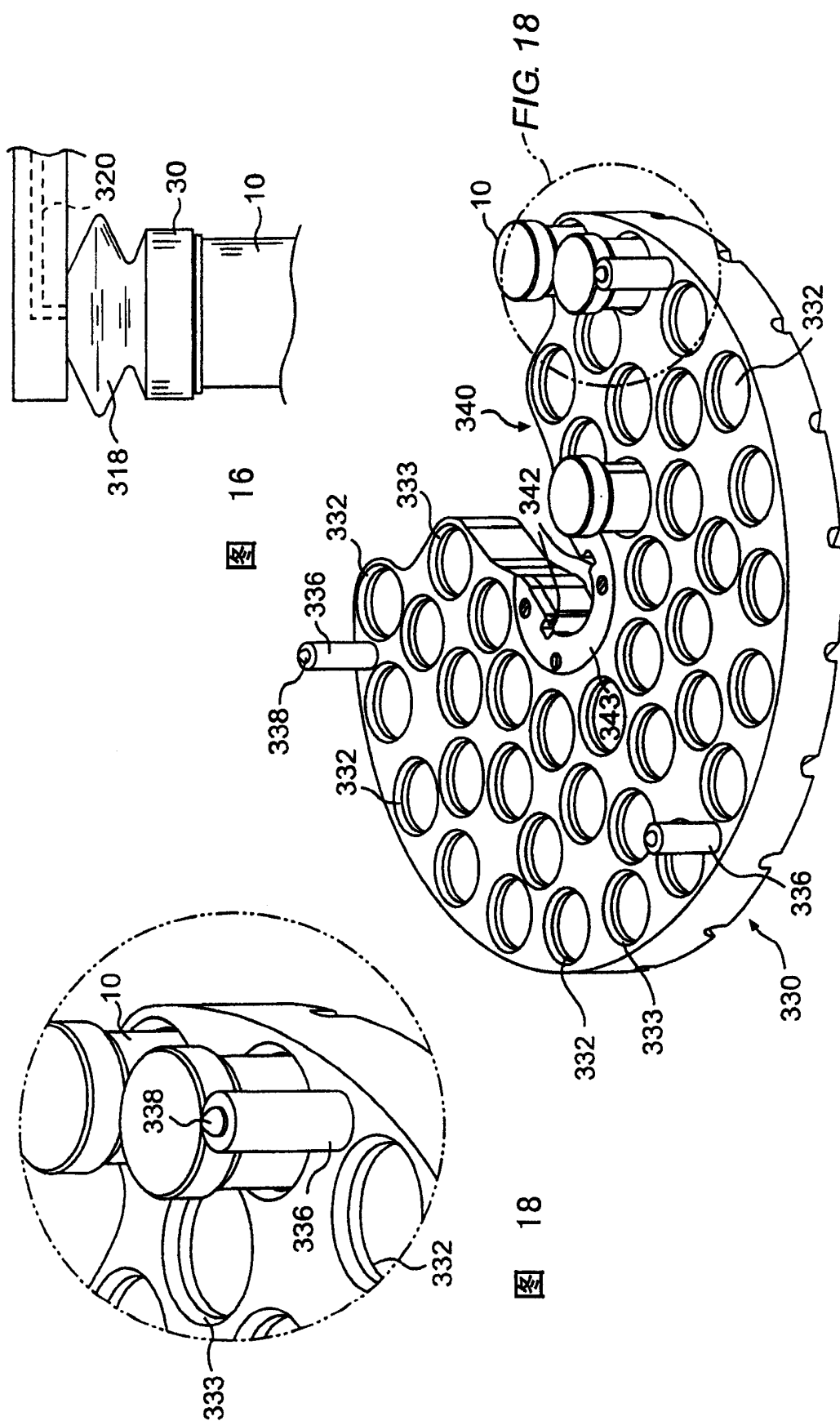


图 17

图 18

图 16

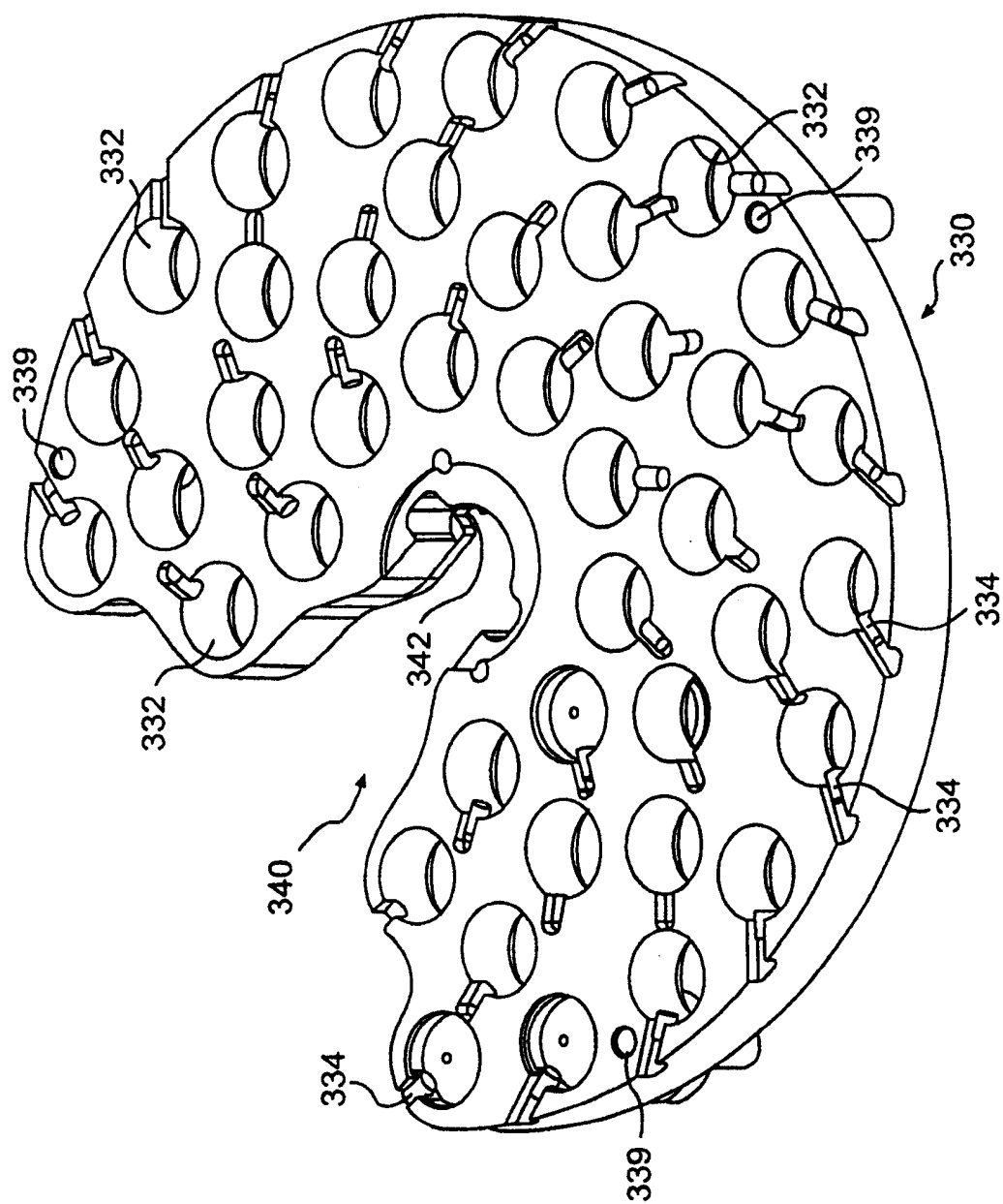


图 19

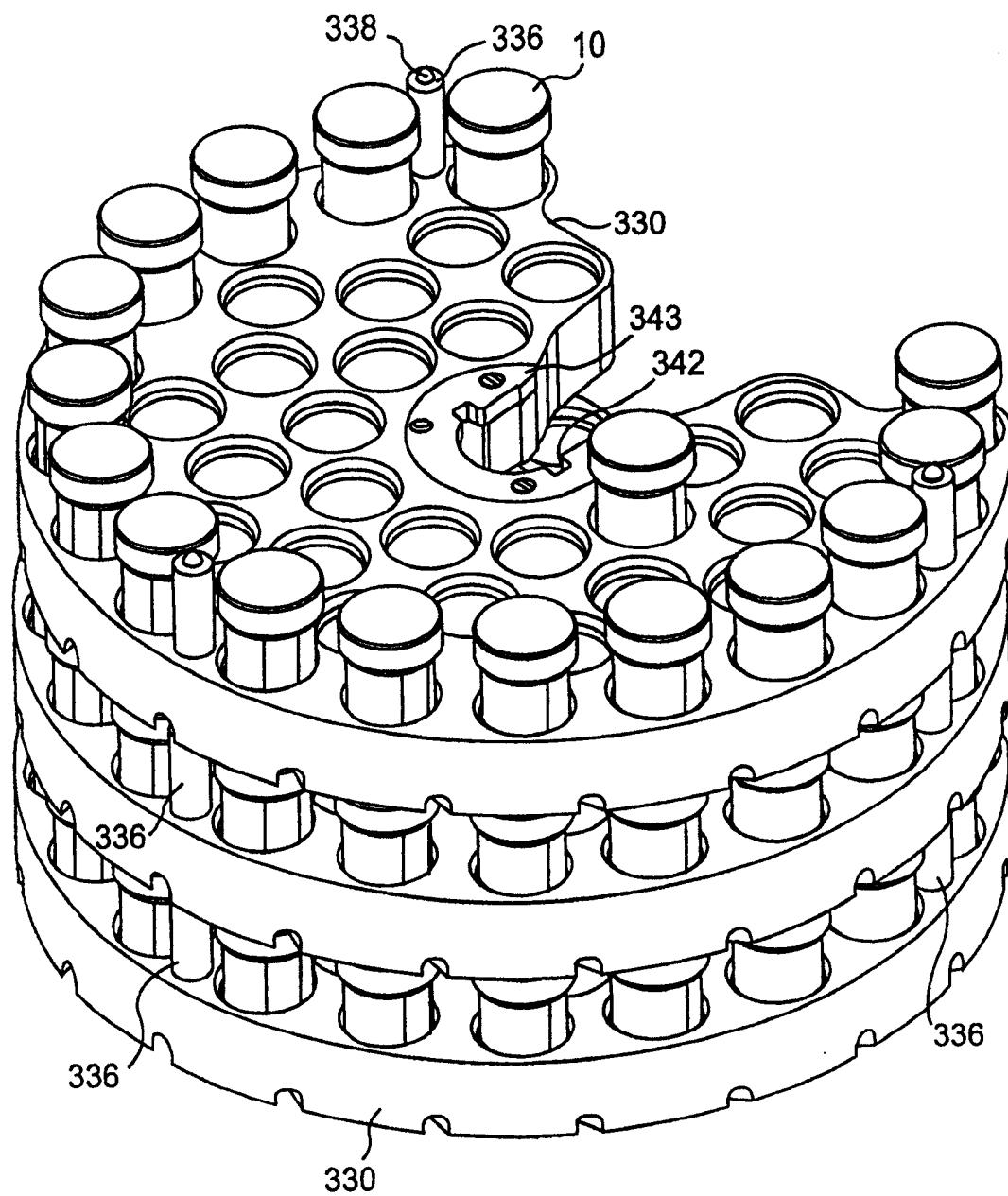


图 20

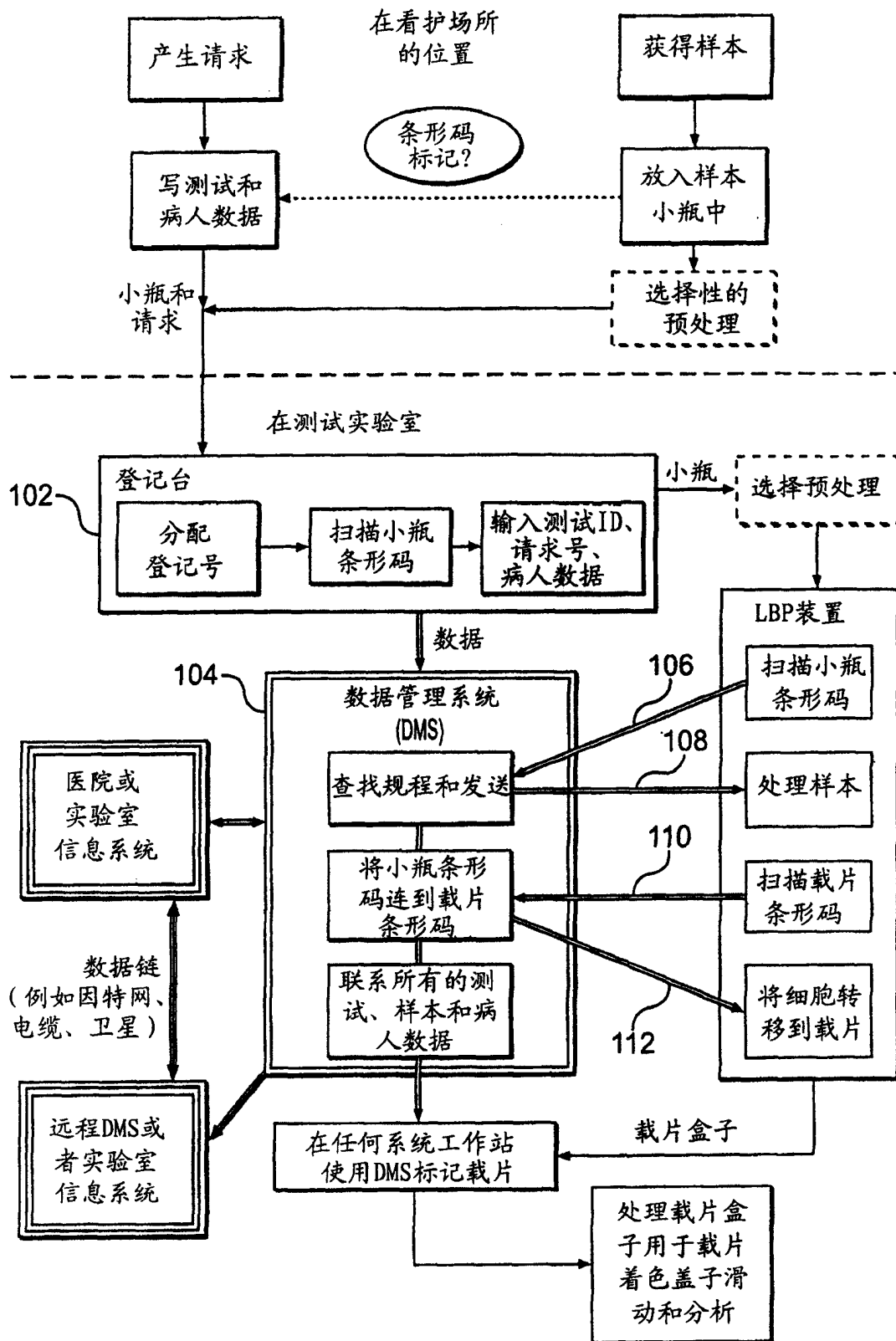


图 21

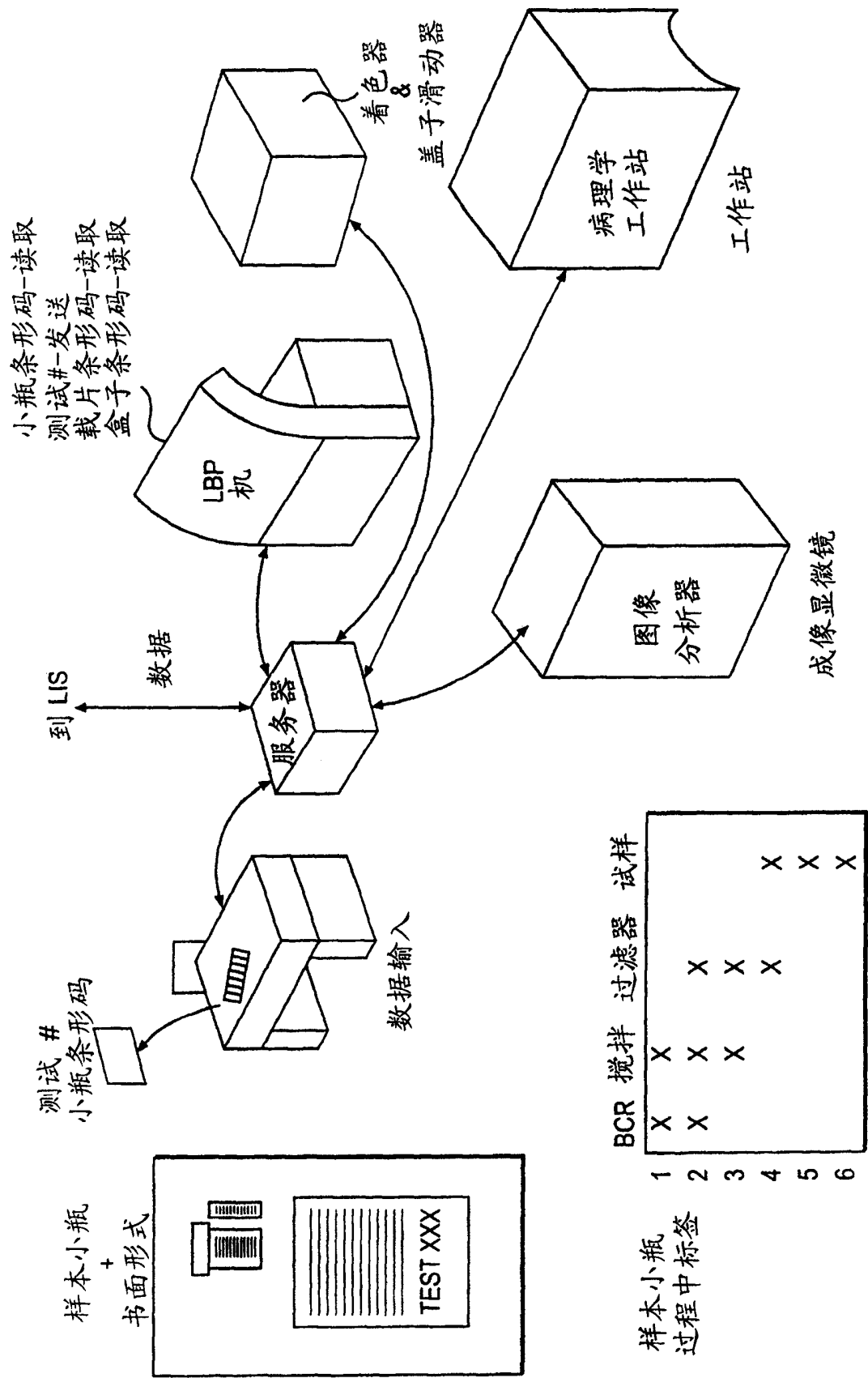


图 21a

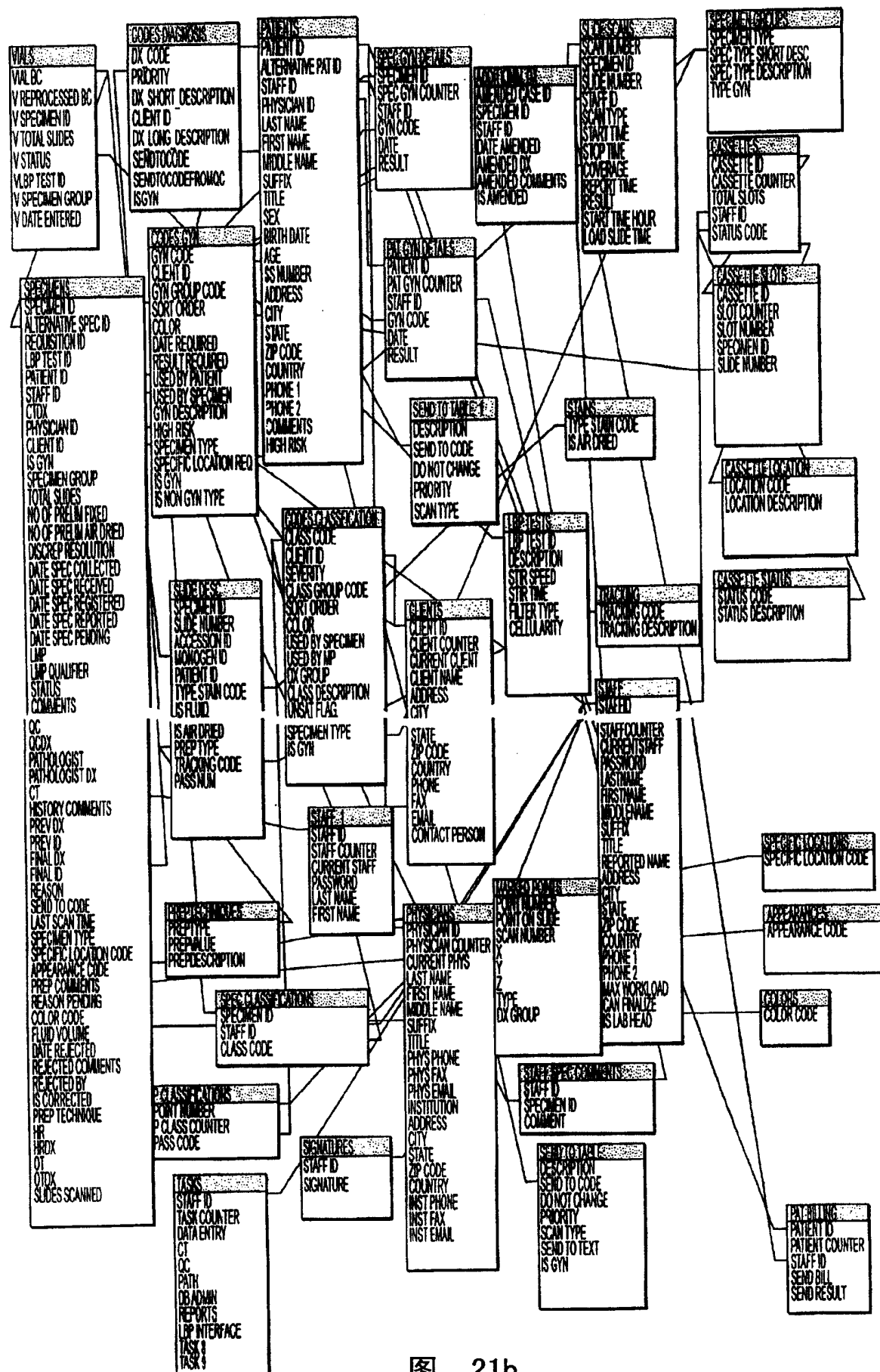


图 21b

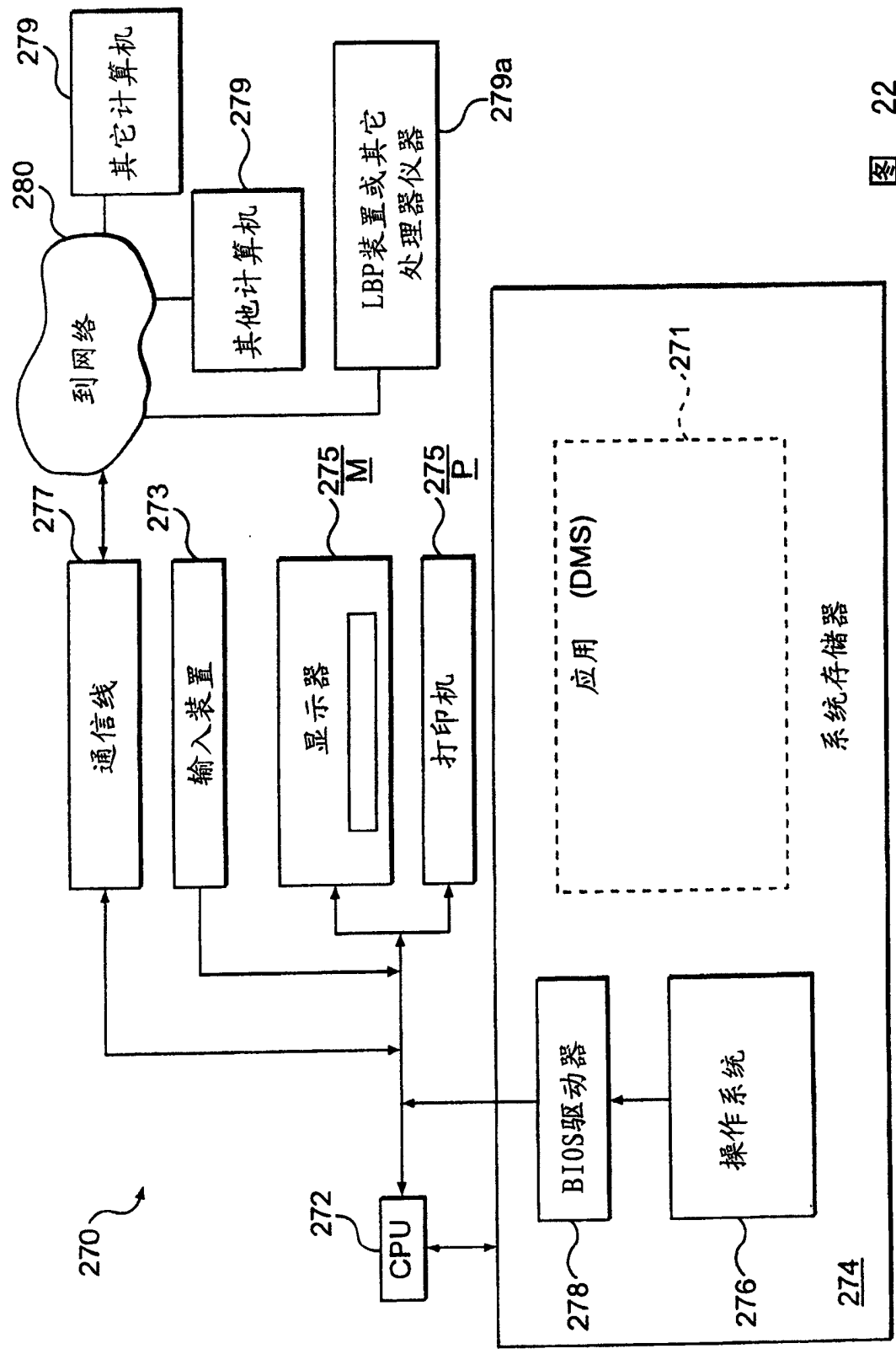


图 22

SAVANT DATA MANAGEMENT SYSTEM		SPECIMEN ACCESSIONING		STAFF ID ADMIN	
9/25/2001 18:37:05					
SPECIMEN					
LAB ACCESSION NO.	12345	MONOGEN VIAL NO.	0000000076	REQUISITION NO.	01-BV567
TOTAL SLIDES	12	DATE COLLECTED	9/13/1999	DATE RECEIVED	9/13/1999
				LMP	1/1
CLIENT ID	CL200	TEST	1 - GYN	COMMENTS	REJECT REASON
PHYSICIAN ID	8820	CL200'S NAME			
		BROWNLEE, LAWRENCE M.D.			
PATIENT ID	778JJ8000	ALTERNATE ID		SS#	SEX F
NAME LAST	JONES	SUFFIX		BIRTH DATE	1/1
FIRST	MELISSA	TITLE		AGE	
MIDDLE				HIGH RISK	☐
ADDRESS					
CITY		STATE		ZIP CODE	
COUNTRY		HOME PHONE		WORK PHONE	
PHYSICIAN ID	1029	TAUB, MORRIS, M.D.		CLINICAL INFORMATION	
SAVE	CLEAR				QUIT

图 23

SLIDE CROSS REFERENCE									
9/25/2001	18:34:37	MONOGEN SLIDE NO. [25000056]		STAFF ID		ADMIN			
SPECIMEN									
LAB ACCESSION NO. [12345]	MONOGEN VIAL NO. [0000000076]		REQUISITION NO. [01-BV567]						
TOTAL SLIDES [2]	DATE COLLECTED [9/13/1999]	DATE RECEIVED [9/13/1999]							
SLIDE ID'S [25000115]	TEST [1-GYN]	LMP							
CLIENT ID [CL200]	CL200'S NAME	☐ REJECT							
PHYSICIAN ID [8820]	BROWNLEE, LAWRENCE M.D.	COMMENTS	REJECT REASON						
PATIENT									
ID [778JJ8000]	ALTERNATE ID	SS#	SEX [F]						
NAME		BIRTH DATE		AGE		HIGH RISK ☐			
LAST [JONES]	SUFFIX								
FIRST [MELISSA]	TITLE								
MIDDLE									
ADDRESS									
CITY	STATE	ZIP CODE							
COUNTRY	HOME PHONE	WORK PHONE							
PHYSICIAN ID [1029]	TAUB, MORRIS, M.D.	CLINICAL INFORMATION							
CLEAR		QUIT							

图 24

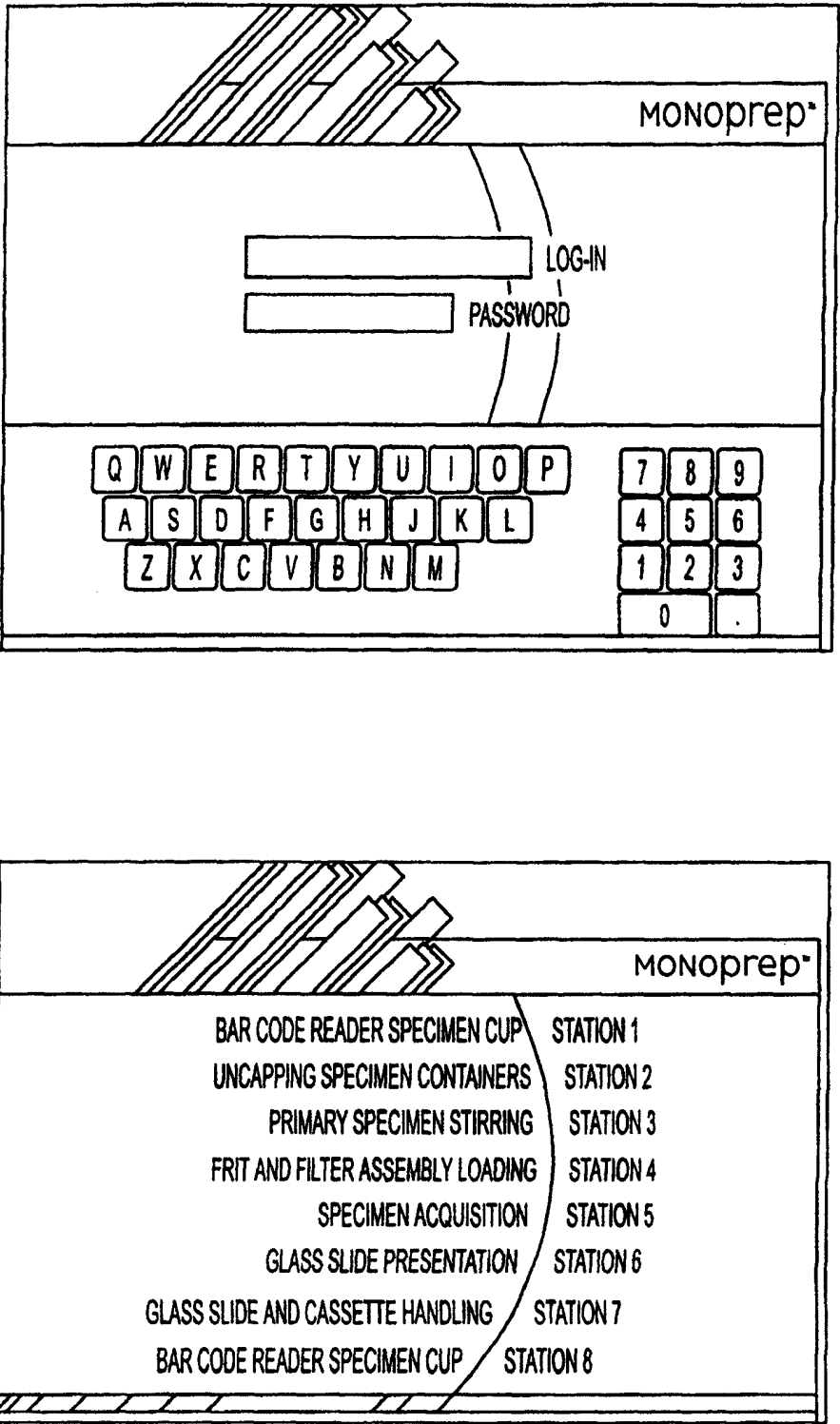


图 25

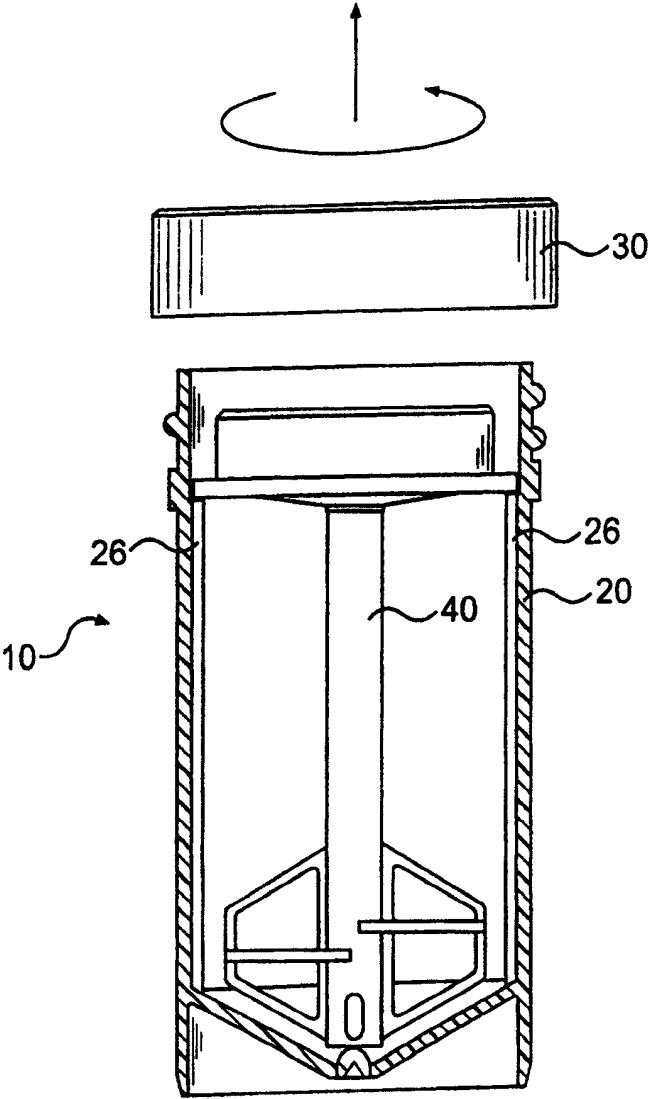


图 26

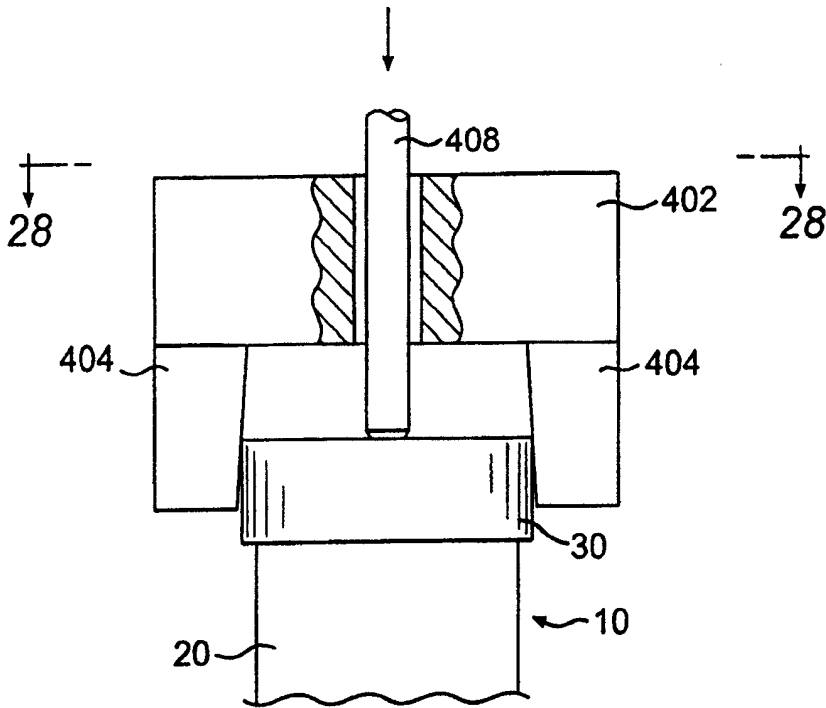


图 27

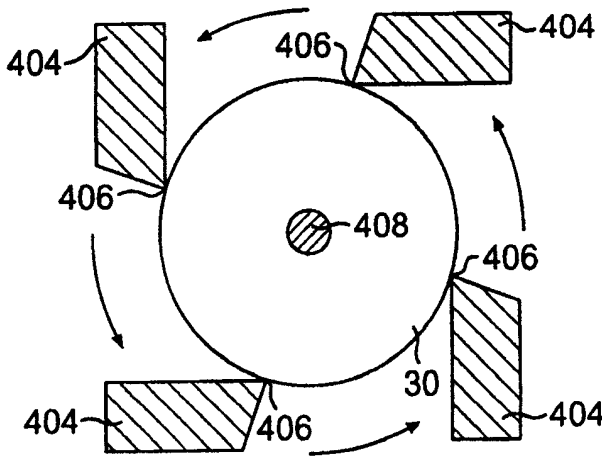


图 28

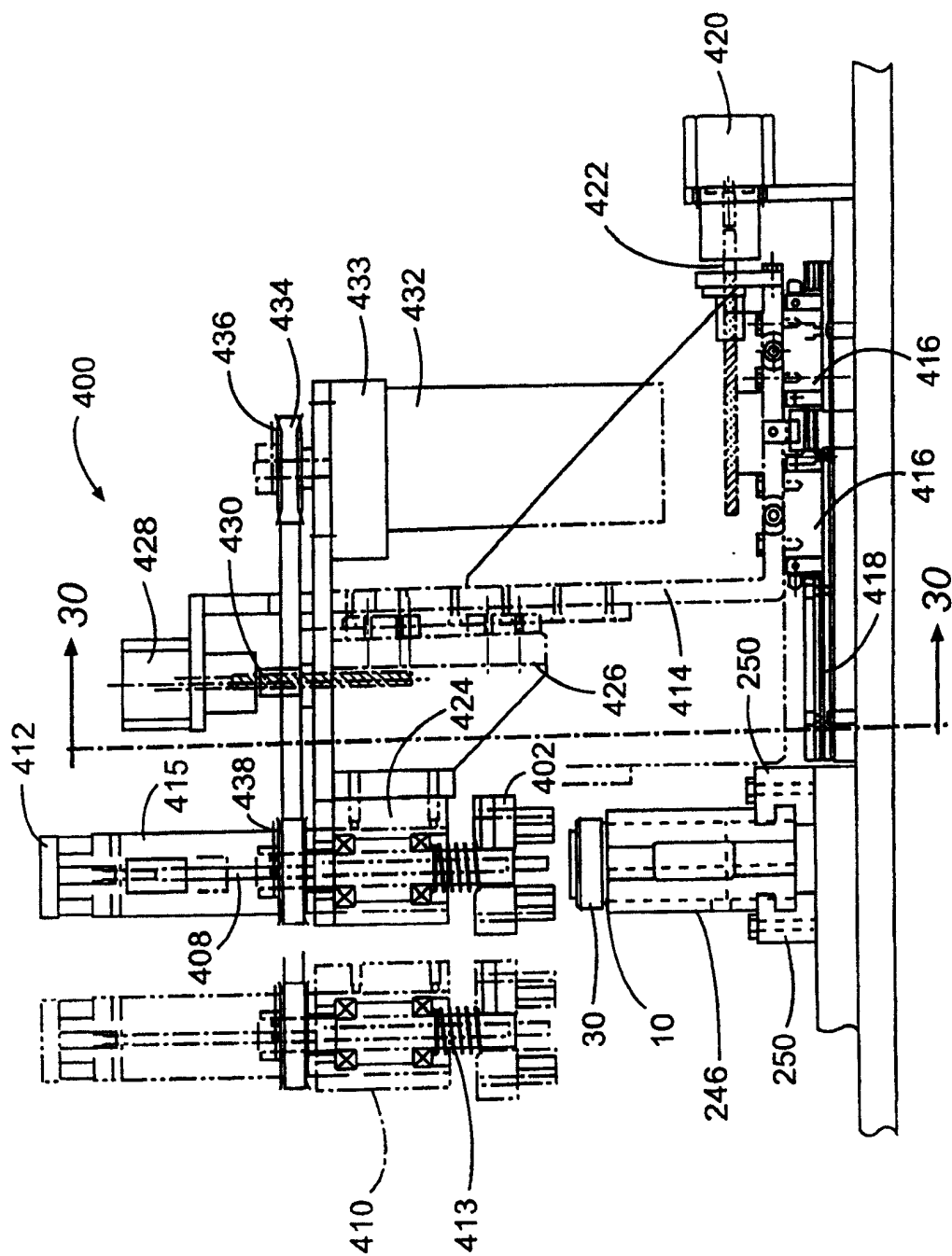


图 29

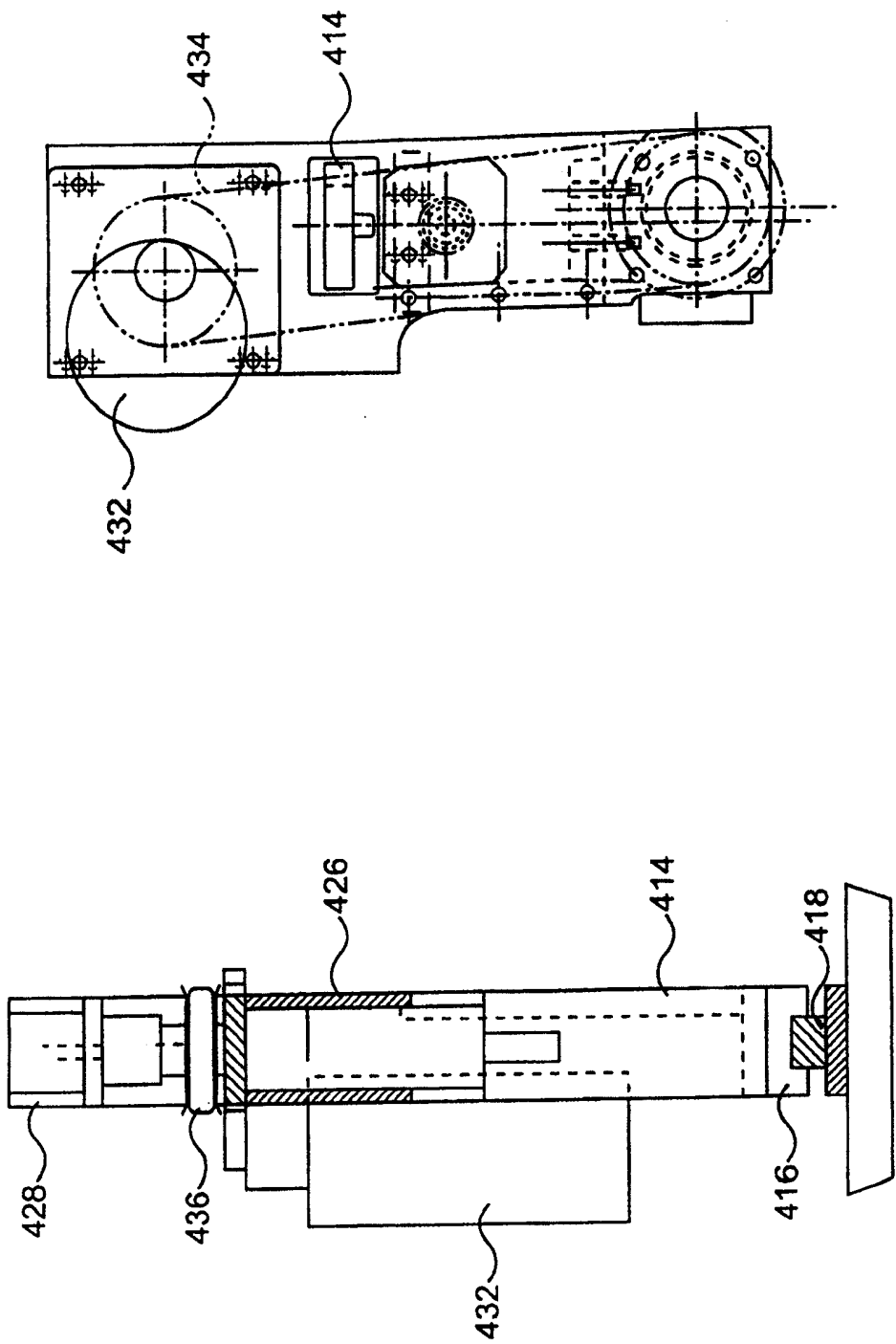


图 31

图 30

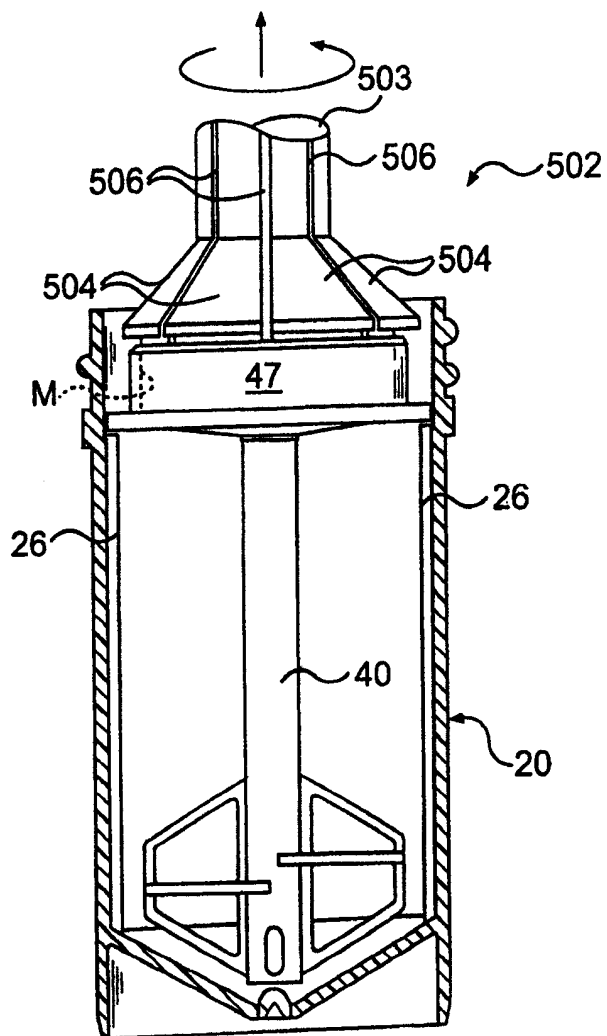


图 32

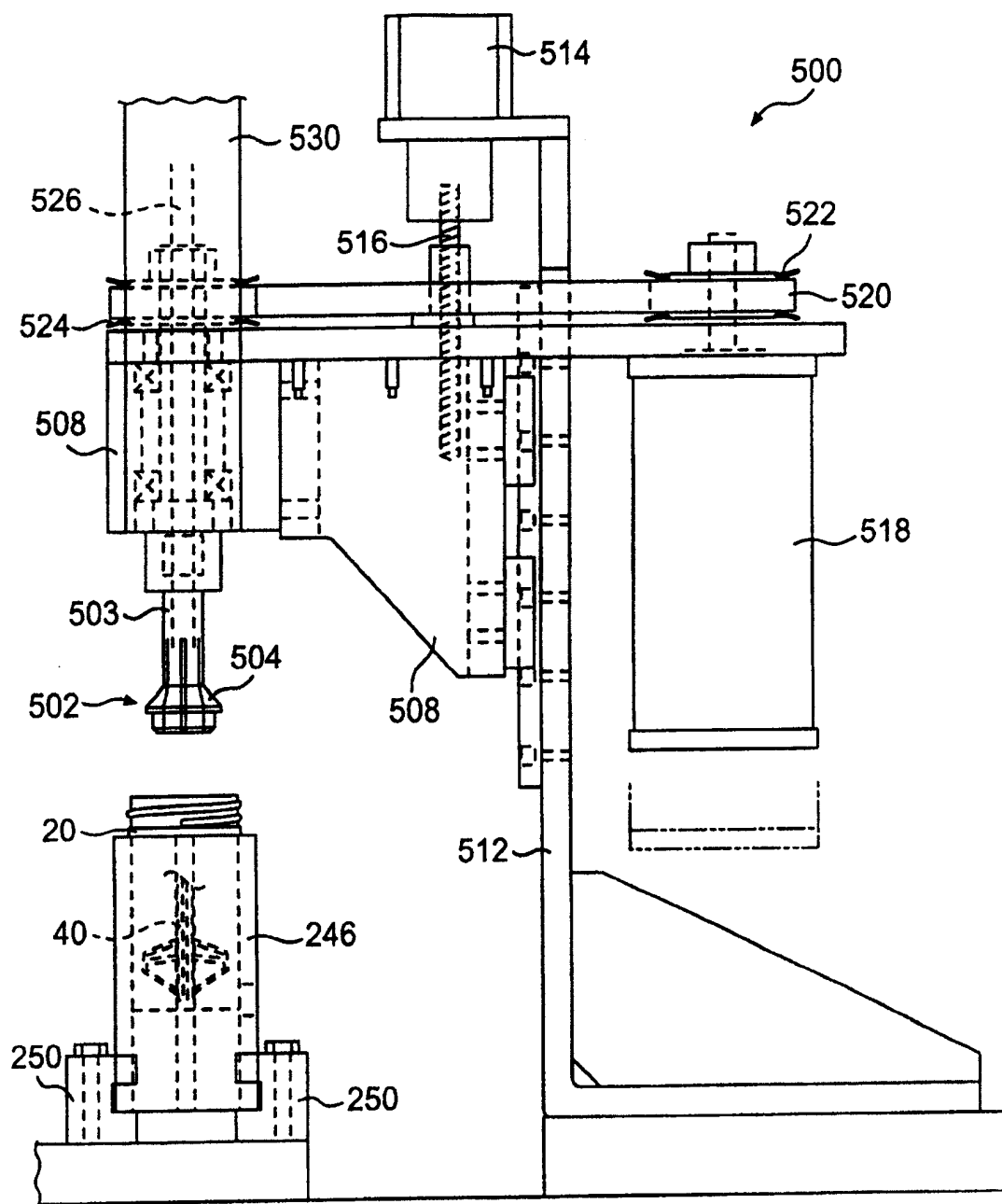


图 33

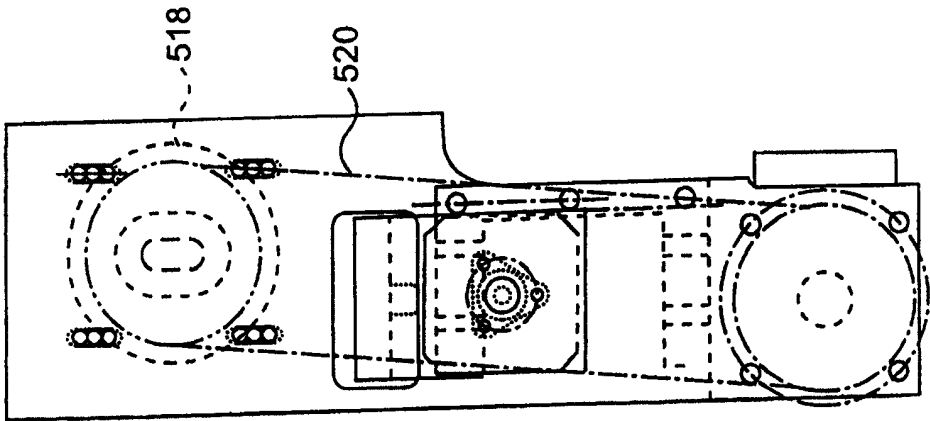


图 35

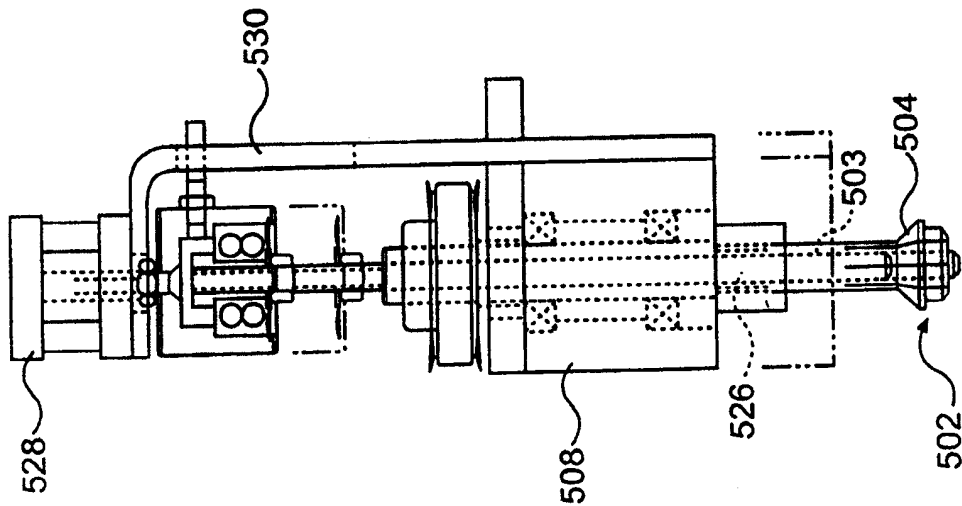


图 34

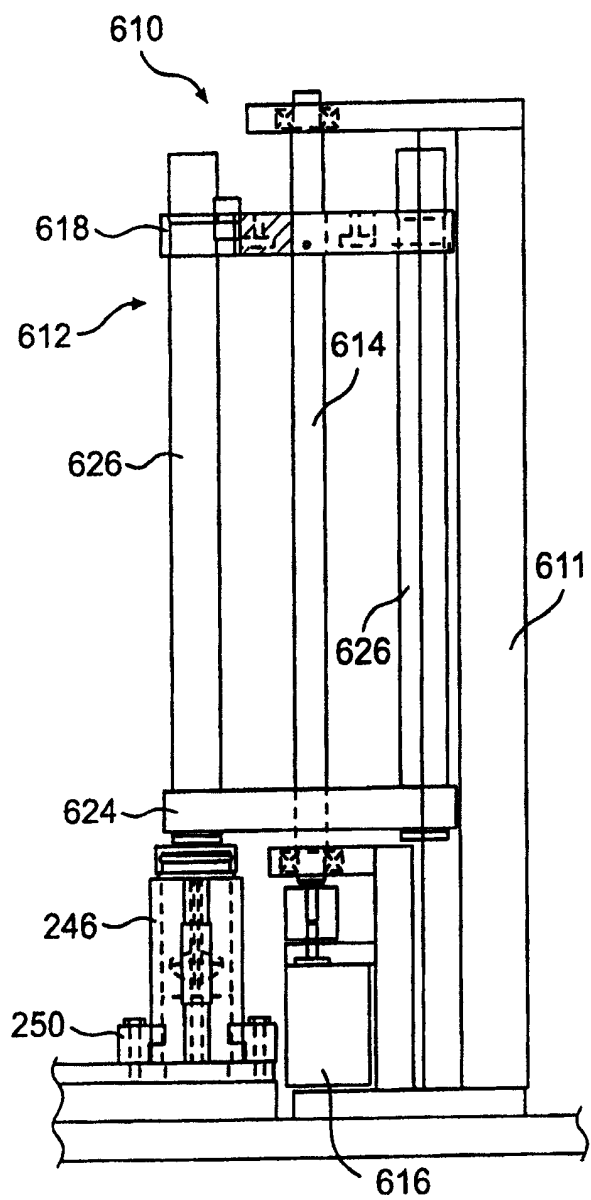


图 37

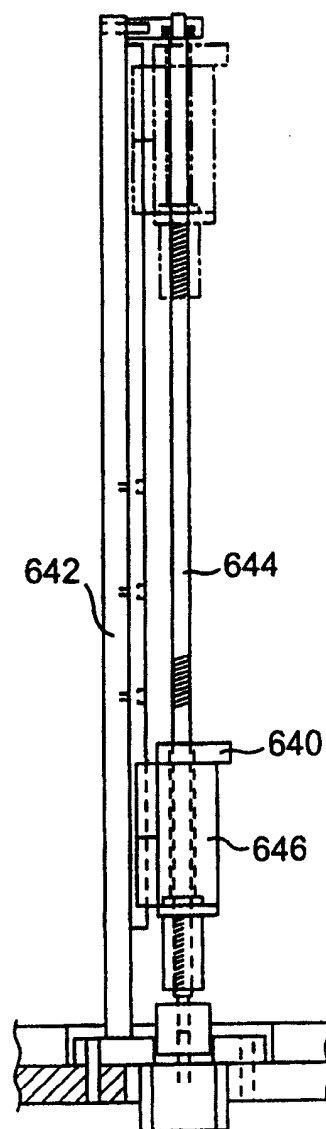
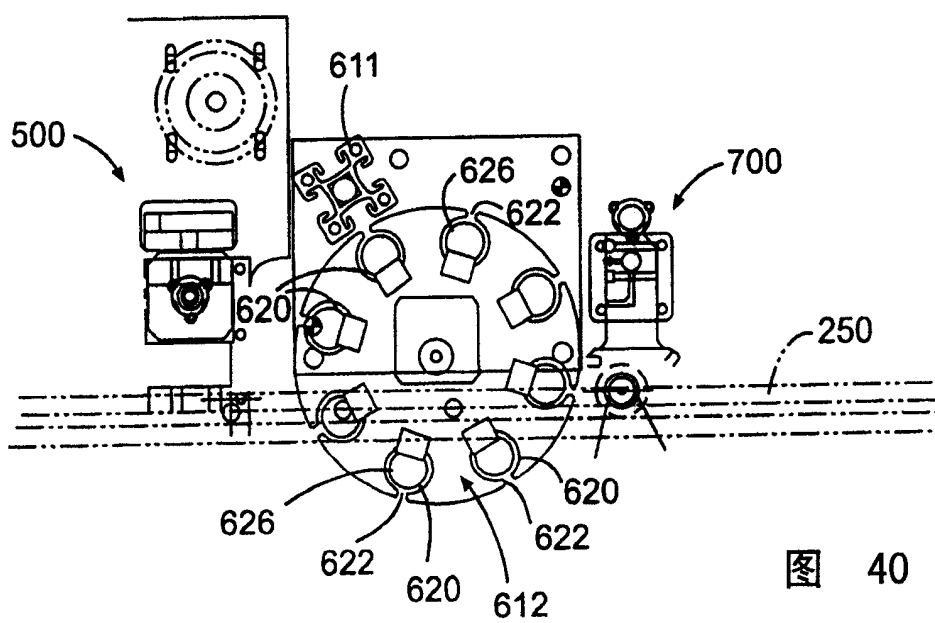
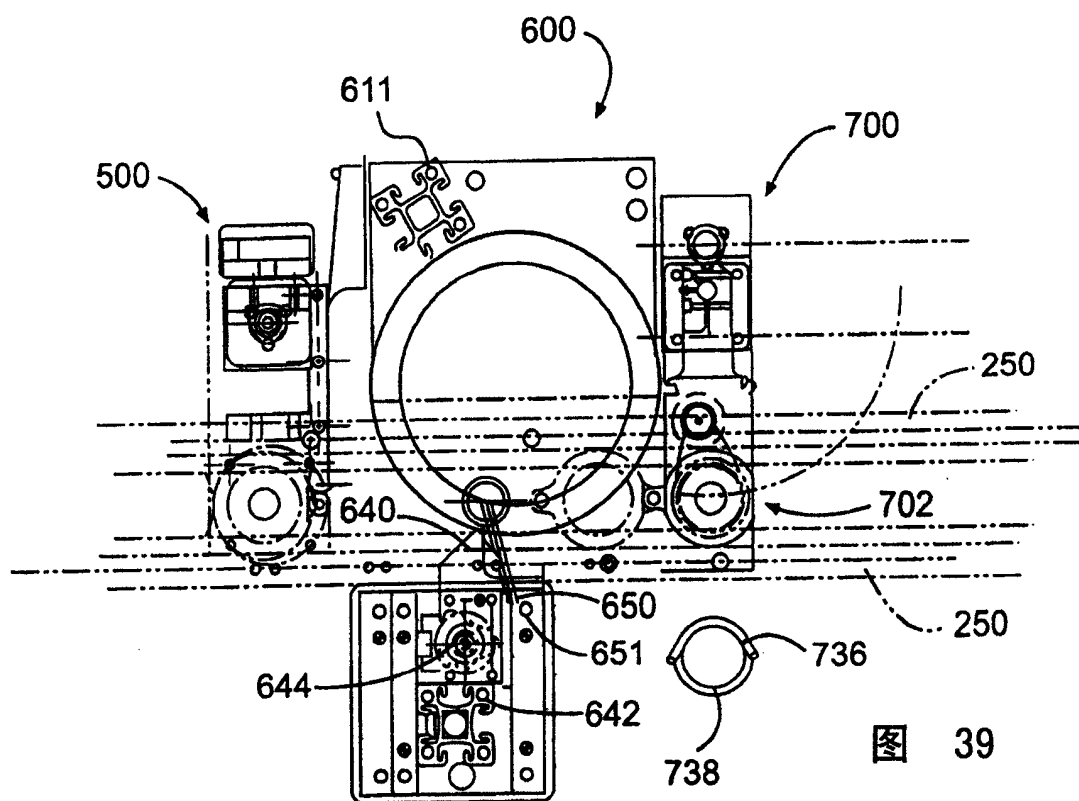


图 38



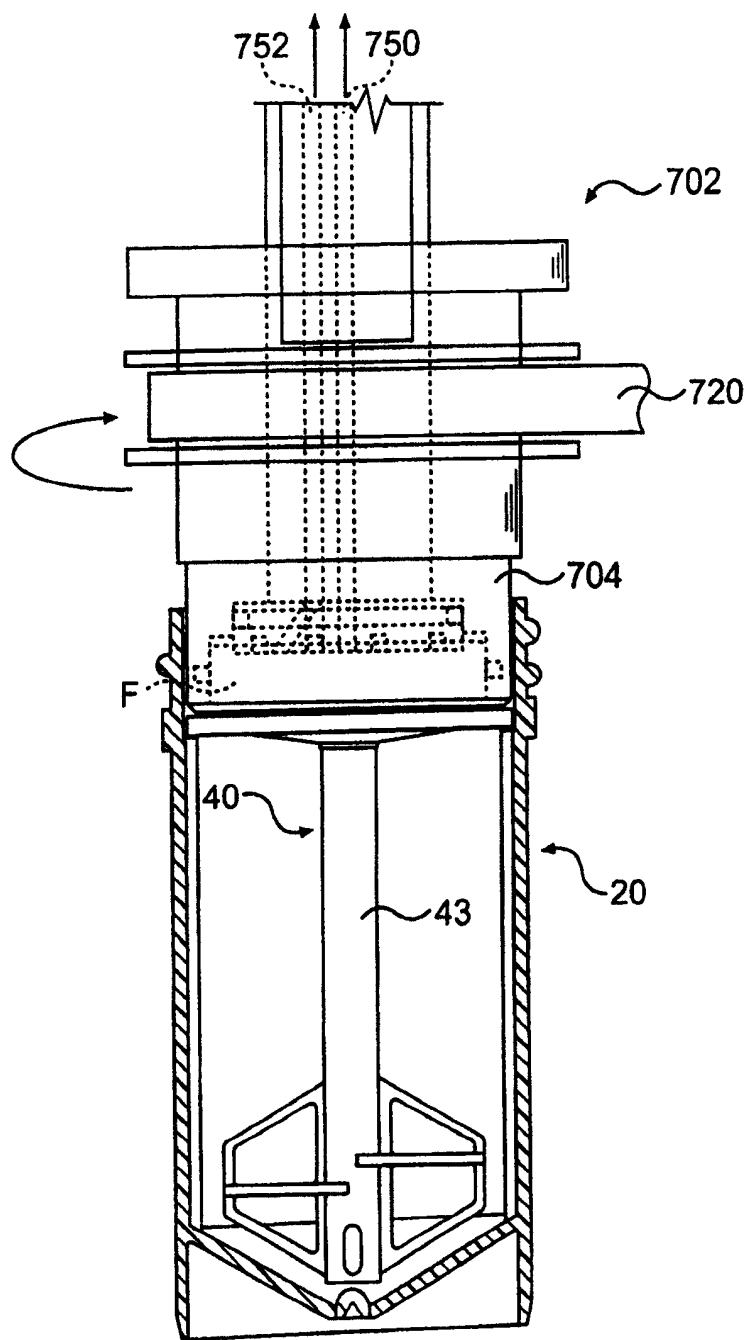


图 41

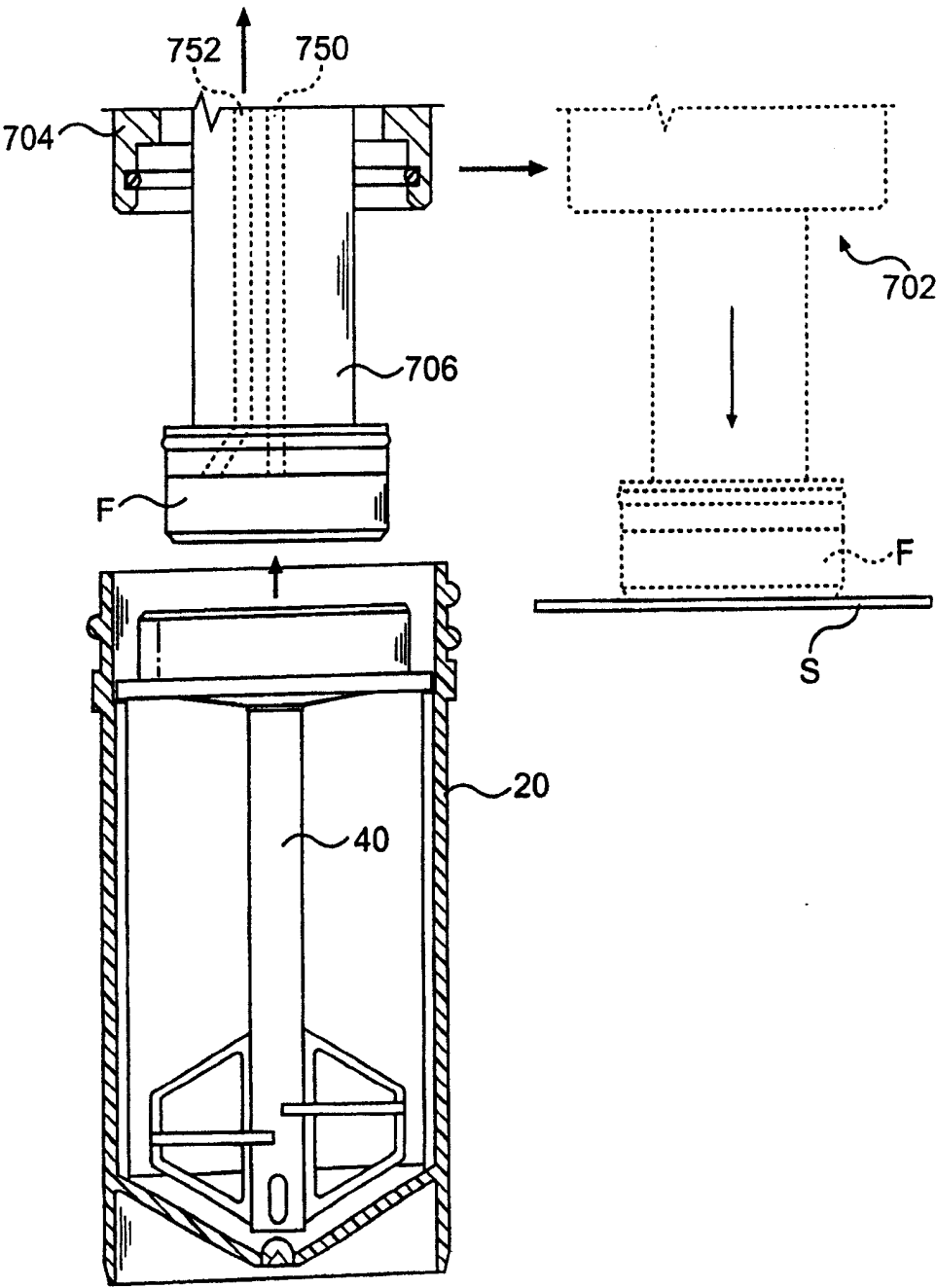


图 42

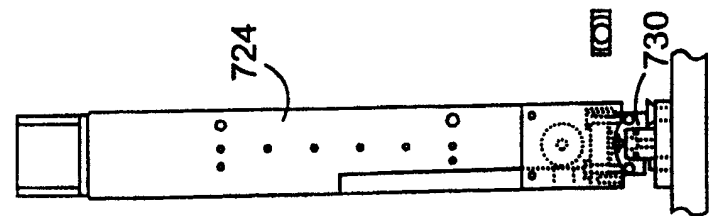


图 44

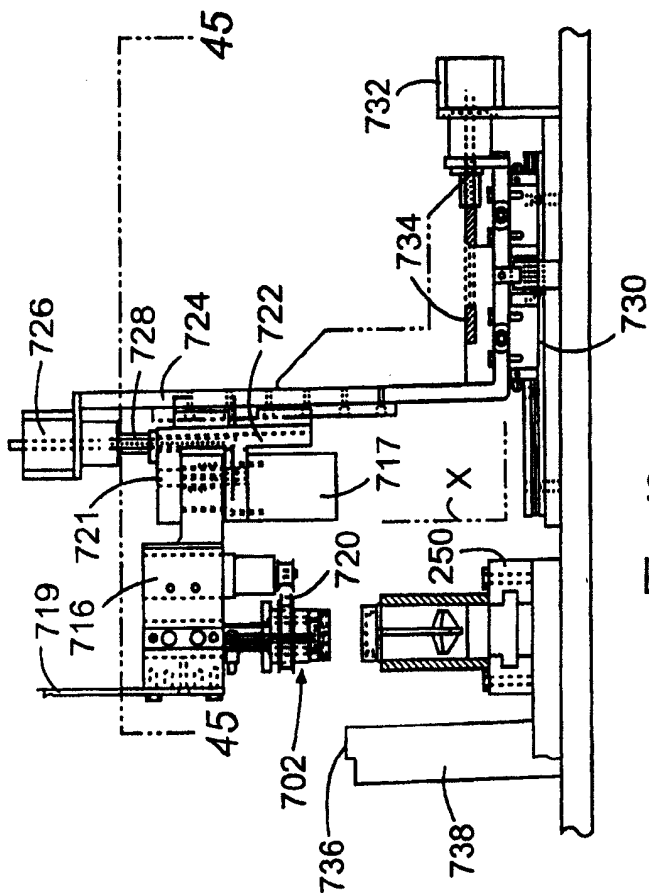


图 43

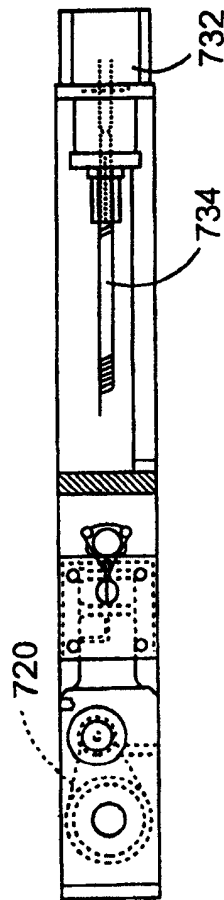


图 45

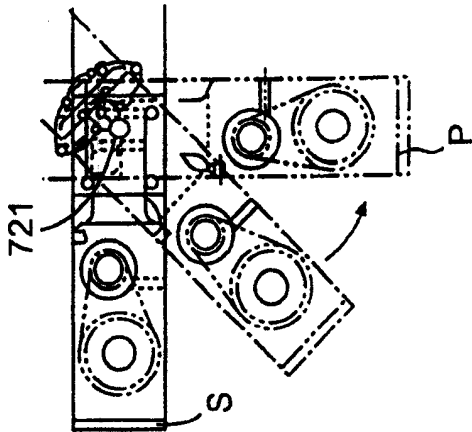


图 46

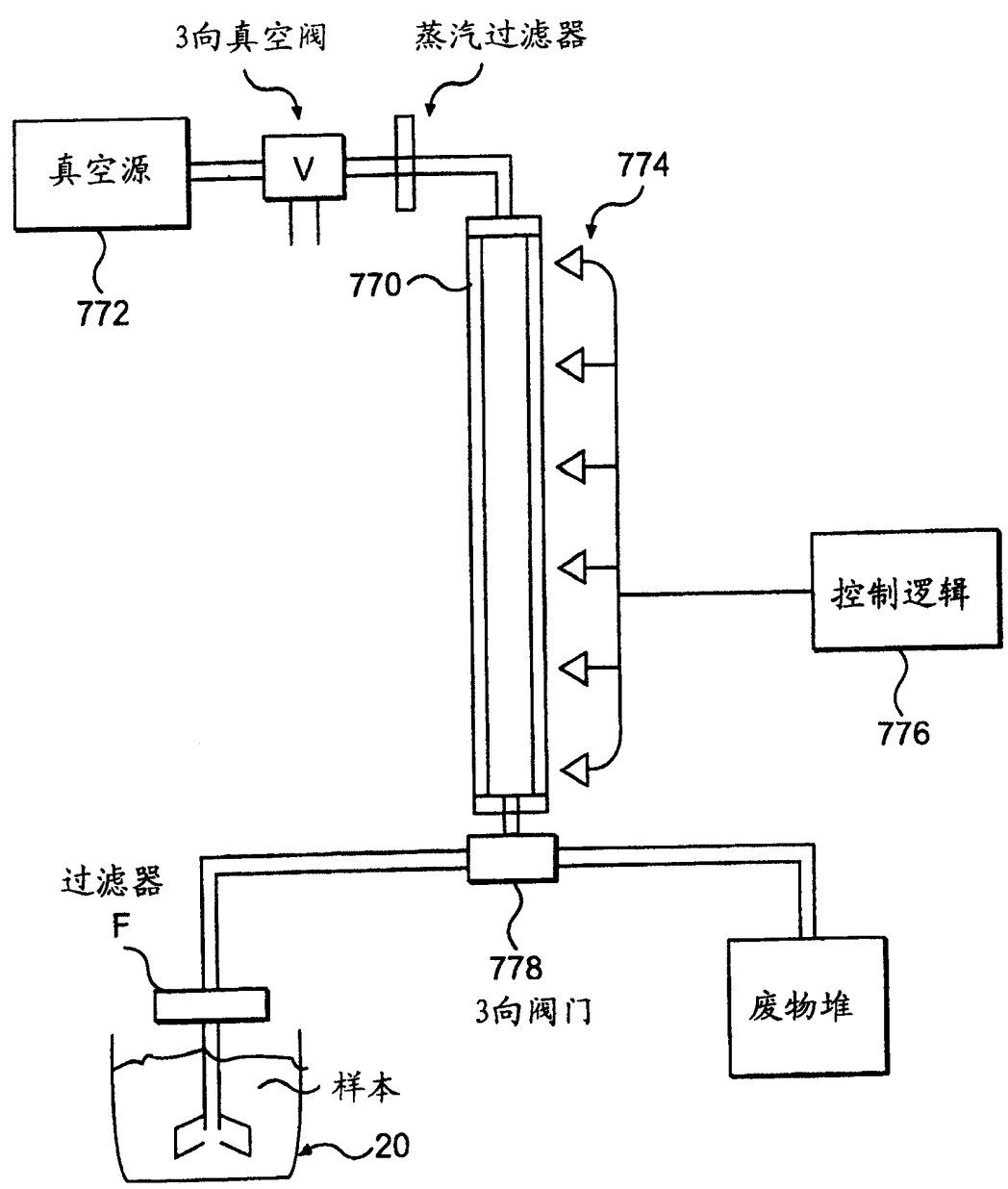


图 47

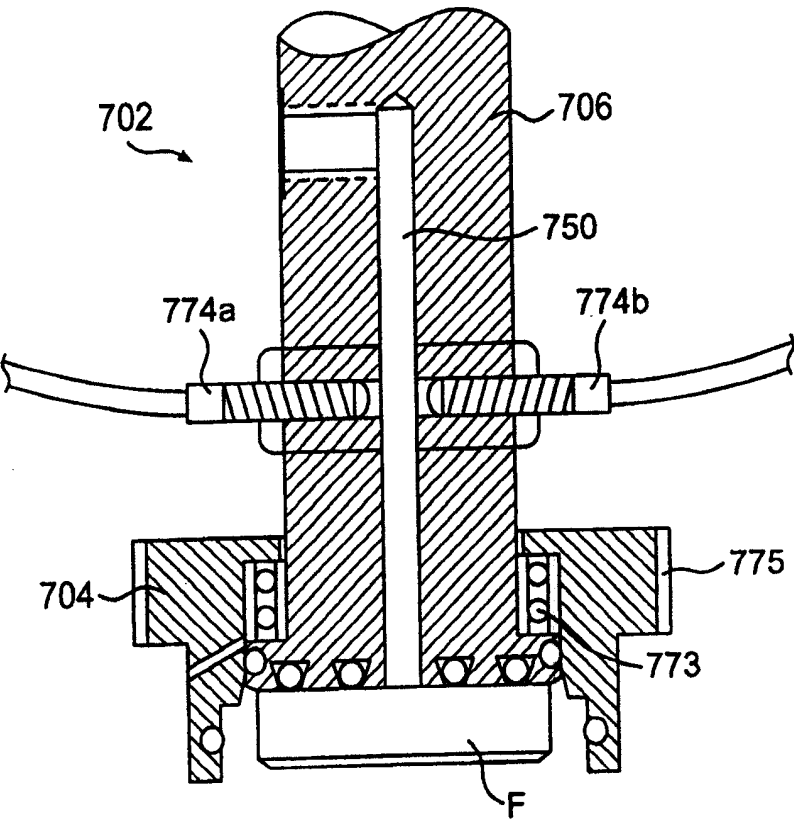


图 47a

真空泵

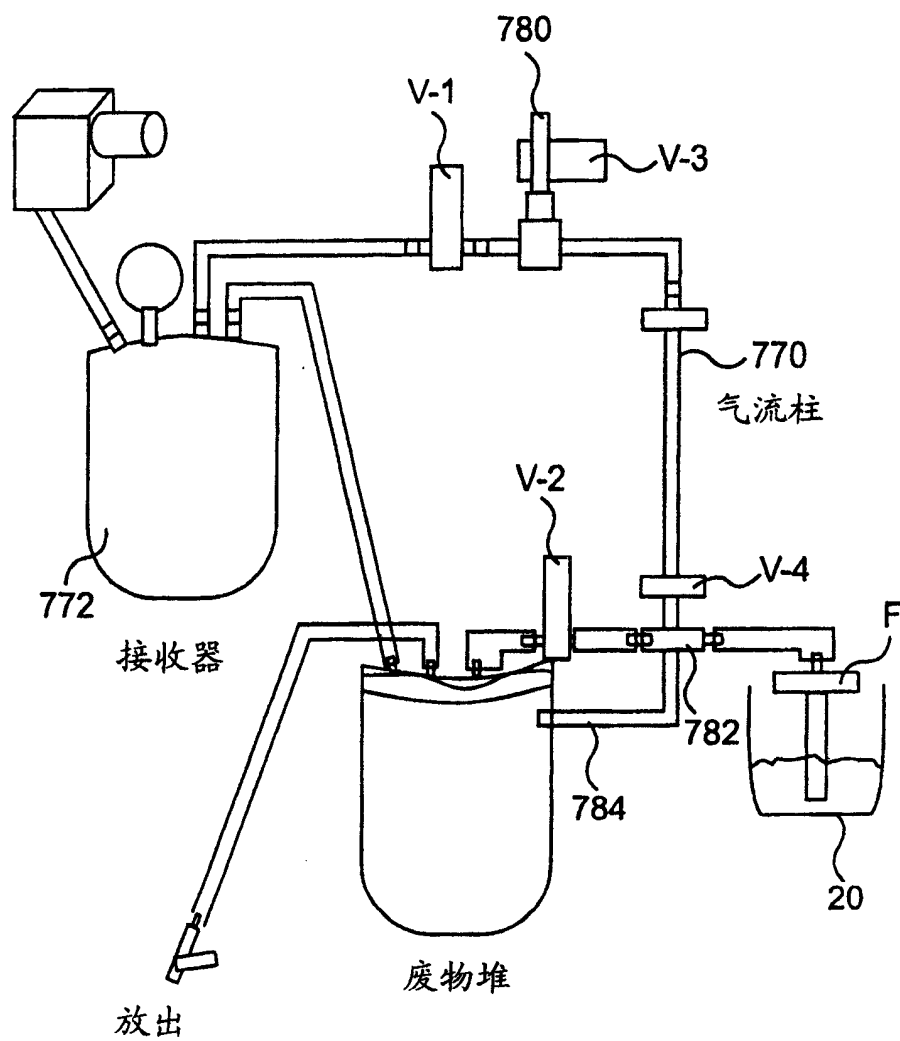


图 48

流动传感器操作

操作顺序	V-1	V-2	V-3	V-4
#1				
测量的吸引力	ON	OFF	OFF	OFF
#2				
临时印记	OFF	ON	OFF	OFF
#3				
清除	OFF	OFF	ON	ON

图 49

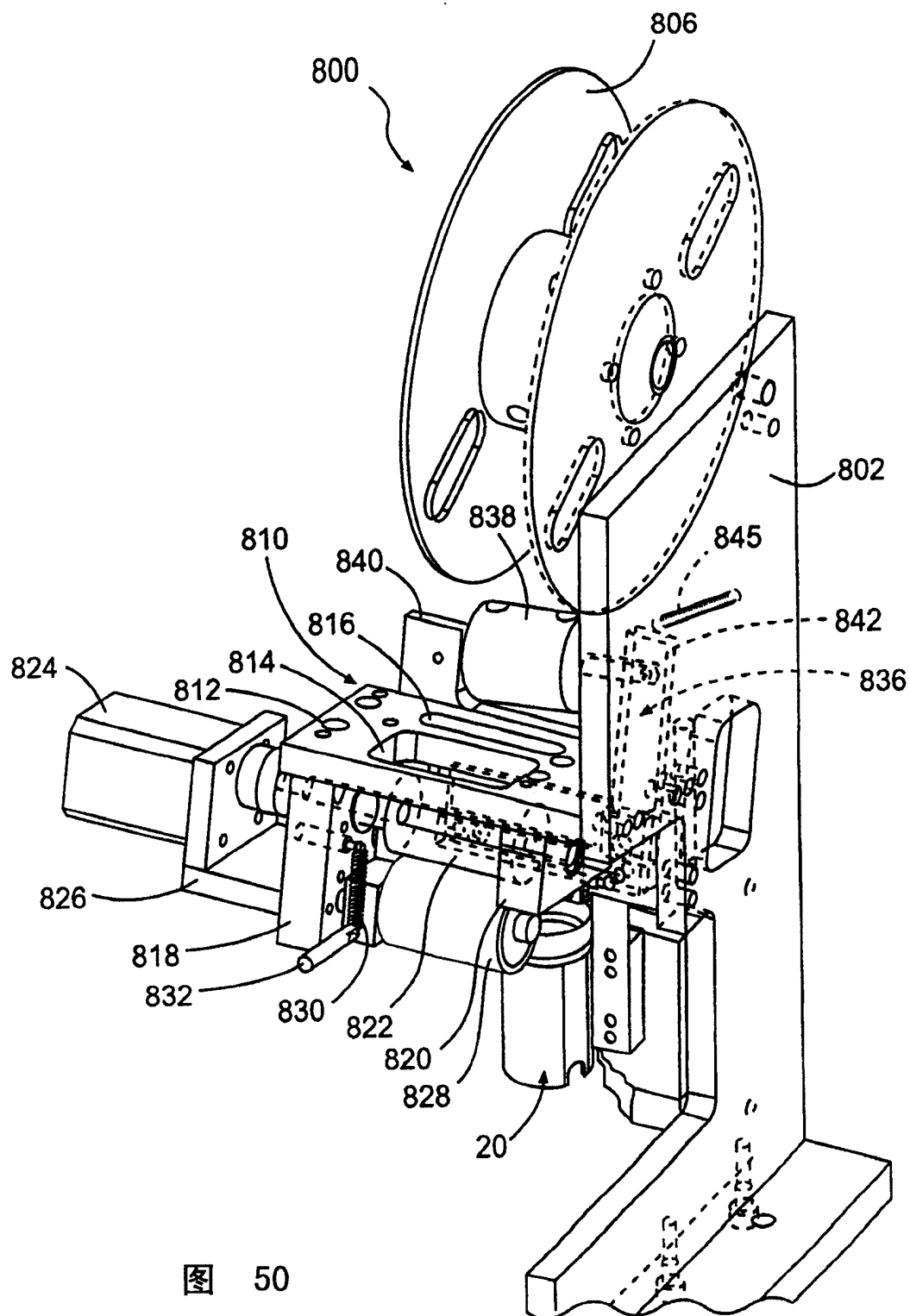


图 50

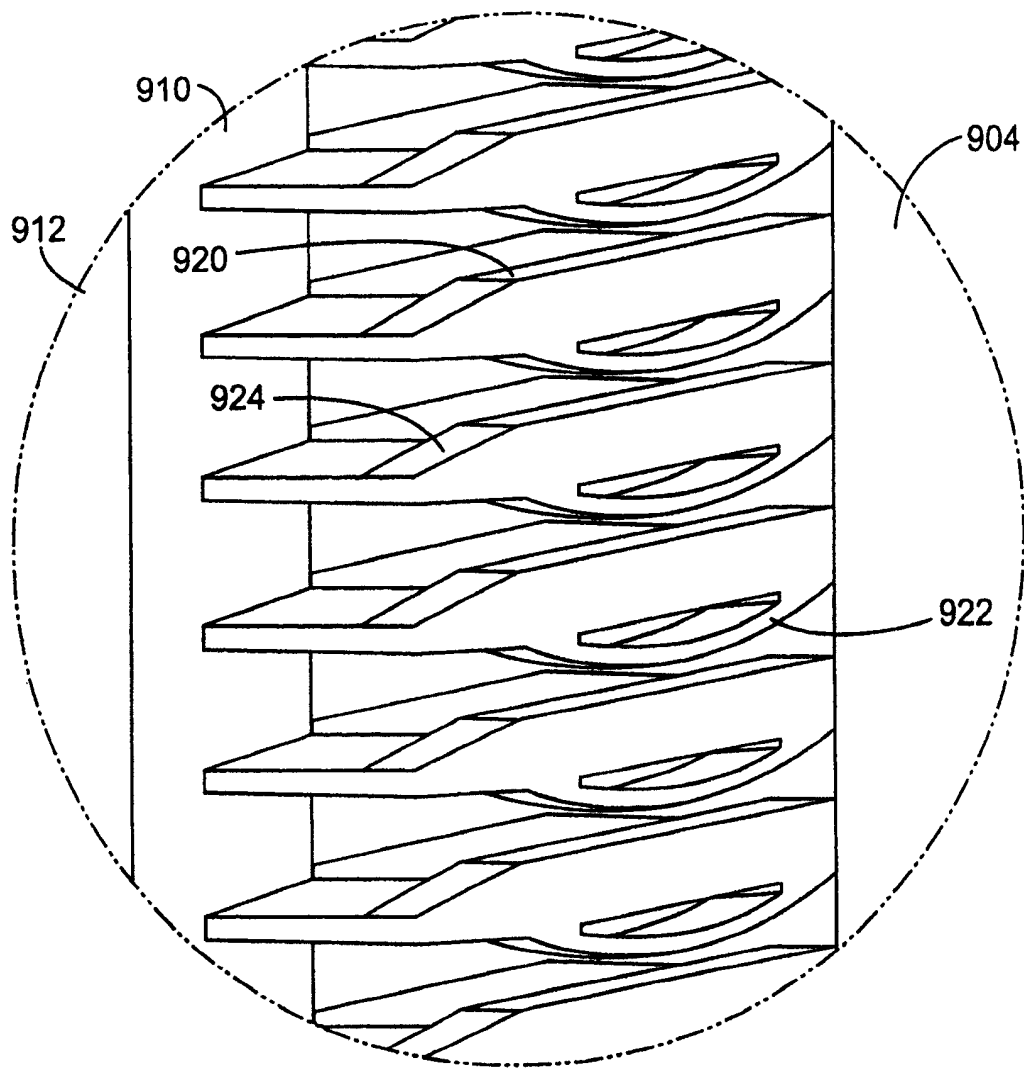


图 53

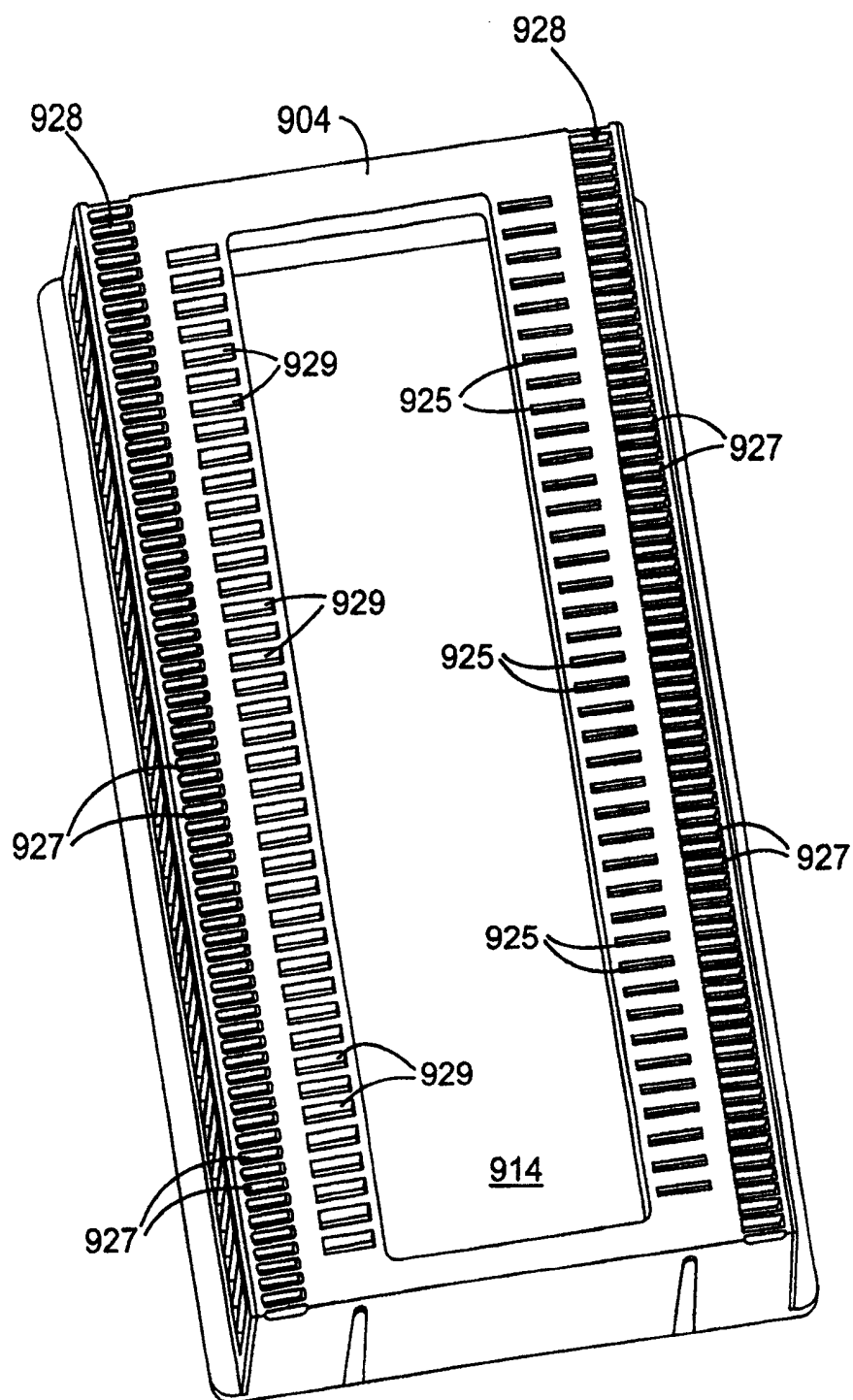


图 54

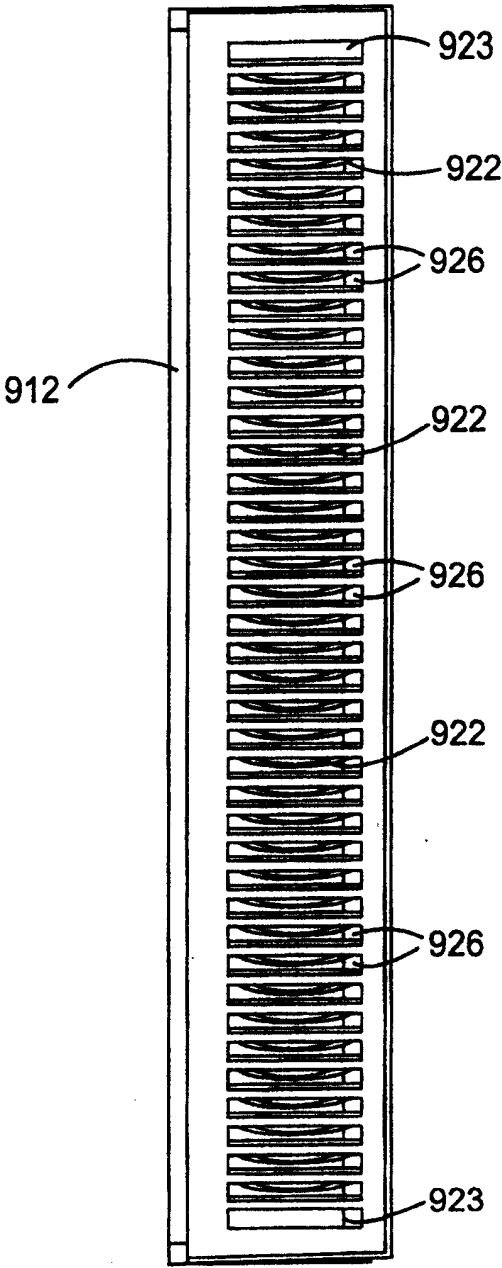


图 55

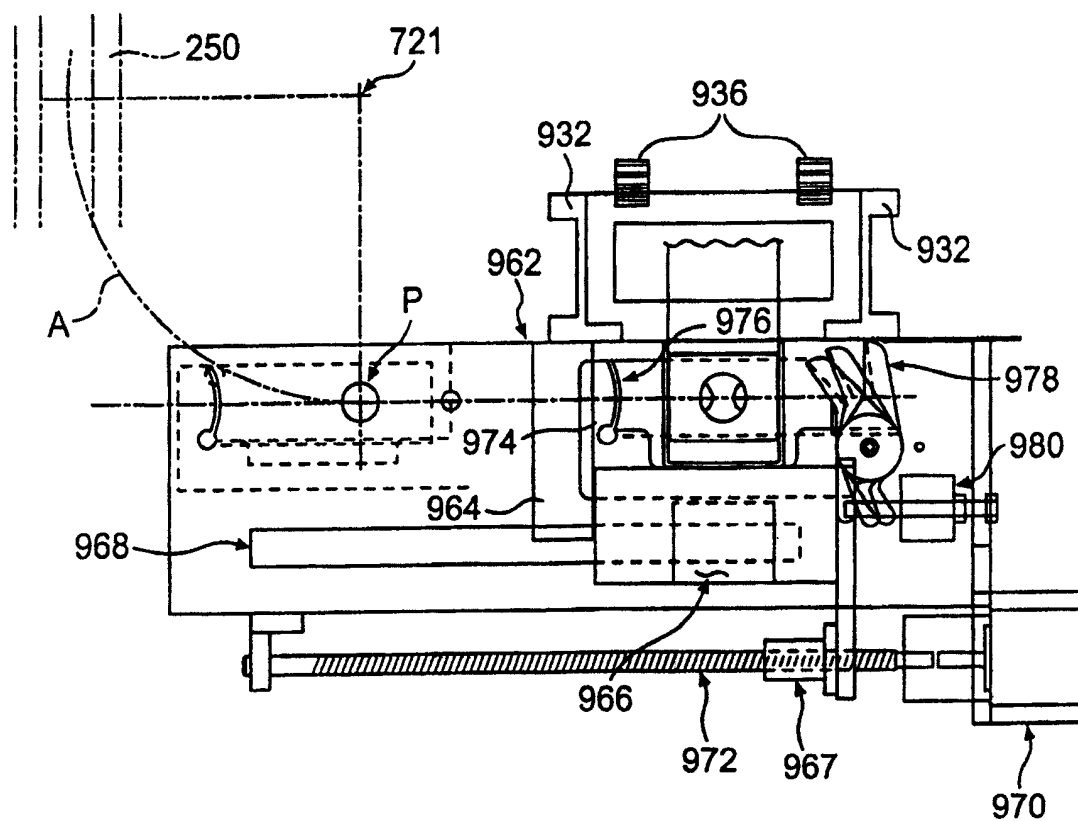


图 56

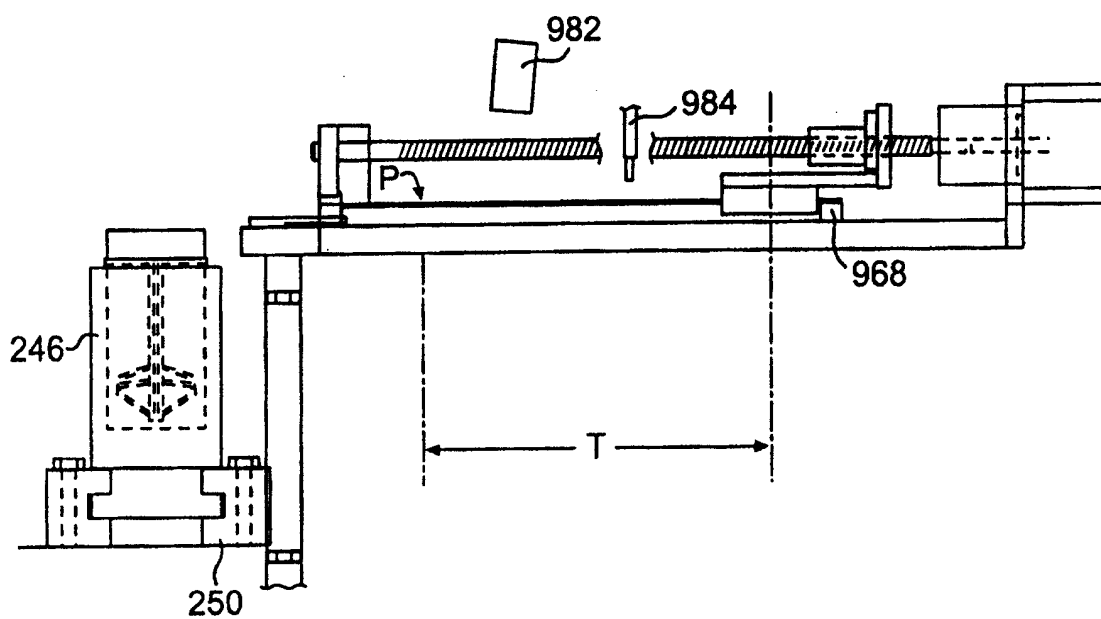


图 57