



(10) 授权公告号 CN 110869733 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 08

(21) 申请号 201880045954.0

(22) 申请日 2018.08.22

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110869733 A

(43) 申请公布日 2020.03.06

(30) 优先权数据  
62/548,638 2017.08.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.01.09

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/AU2018/050892 2018.08.22

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/036760 EN 2019.02.28

(73) 专利权人 莱卡生物系统墨尔本私人有限公司  
地址 澳大利亚维多利亚

(72) 发明人 戈登·西尔斯  
迈克尔·休斯顿·德拉蒙德

多查德·奥赫-安利

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240  
专利代理师 石磊

(51) Int.Cl.  
G01N 1/30 (2006.01)  
G01N 1/31 (2006.01)  
G01N 33/48 (2006.01)  
G01N 1/28 (2006.01)  
A01N 1/02 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 101351153 A, 2009.01.21  
US 2007243626 A1, 2007.10.18  
US 2011041599 A1, 2011.02.24  
US 2010112625 A1, 2010.05.06  
US 2019137532 A1, 2019.05.09  
US 2010112624 A1, 2010.05.06 (续)

审查员 李新科

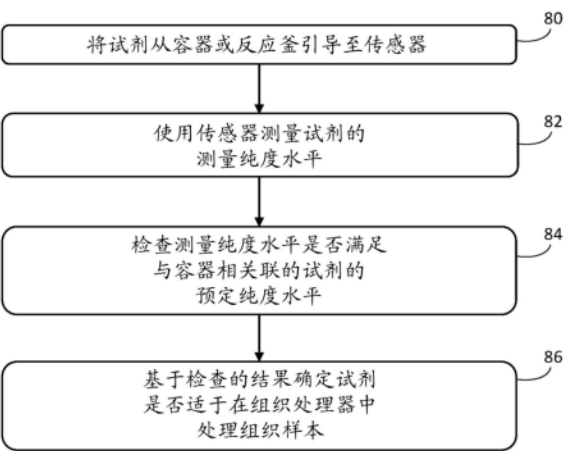
权利要求书6页 说明书30页 附图17页

(54) 发明名称  
组织学组织标本处理的改进

(57) 摘要

提供一种操作用于处理组织样本的组织处理器的方法。所述组织处理器包括：至少一个反应釜，所述至少一个反应釜用于接收组织样本；至少一个容器，所述至少一个容器用于存储试剂；以及至少一个传感器，所述至少一个传感器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平。所述方法包括以下步骤：将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器；借助于所述至少一个传感器自动地测量所述试剂的测量纯度水平；检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度水平；以及基于检查的结果自动地确定所述试剂是否

适于在所述组织处理器中处理组织样本。还提供一种用于处理组织样本的组织处理器。还提供一种用于存储组织样本以用于在组织处理器中处理的容器。



CN 110869733 B

[接上页]

**(56) 对比文件**

US 2013196339 A1, 2013.08.01

EP 1440320 A2, 2004.07.28

R. Haeckel. Recommendations for

definition and determination of carry-over effects.《Journal of Automatic Chemistry》.1988,第10卷(第4期),第181-183页.

1. 一种操作用于处理组织样本的组织处理器的方法,所述组织处理器包括:至少一个反应釜,所述至少一个反应釜用于接收组织样本;至少一个容器,所述至少一个容器用于存储试剂;以及至少一个传感器,所述至少一个传感器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平,所述方法包括以下步骤:

- a) 将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器;
- b) 借助于所述至少一个传感器自动地测量所述试剂的测量纯度水平;
- c) 检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度水平;以及
- d) 基于所述检查的结果自动地确定所述试剂是否适于在所述组织处理器中处理组织样本,

其中,所述方法还包括基于所测量的纯度水平来确定所述试剂进入另一容器的另一试剂中的残留体积。

2. 根据权利要求1所述的方法,其还包括以下步骤:

基于所述至少一个容器的试剂数据提供所述试剂的所述预定纯度水平。

3. 根据权利要求2所述的方法,其还包括以下步骤:

在所述组织处理器处从用户接收所述至少一个容器的所述试剂数据。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述组织处理器还包括输入装置,并且所述接收步骤包括:借助于所述输入装置接收所述试剂数据。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

6. 根据权利要求3所述的方法,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

7. 根据权利要求4所述的方法,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

8. 根据权利要求1所述的方法,其在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案时被执行。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组织处理器包括连接所述至少一个容器和所述至少一个反应釜的试剂管线,其中所述至少一个传感器被布置用于与所述试剂管线流体连通,并且其中所述引导步骤a) 包括:在所述试剂管线中在所述至少一个容器与所述至少一个反应釜之间引导试剂。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述至少一个传感器是以下情况中的一种:

定位在所述试剂管线中;或者

定位在旁路管线中,当在所述试剂管线中引导所述试剂时,所述旁路管线接收所述试剂的一部分。

11. 根据权利要求1所述的方法,其在以下中的一者或两者时被执行:

用试剂填充所述至少一个反应釜;以及

排泄所述至少一个反应釜以去除试剂。

12. 根据权利要求11所述的方法,其还包括以下步骤:

操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以执行至少步骤(b) - (d)。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中操作所述组织处理器来停止填充或排泄包括以

下中的一者或两者：

操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充；以及

操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

14. 根据权利要求12或权利要求13所述的方法，其中当确定所述试剂适于处理组织样本时，所述方法还包括以下步骤：

操作所述组织处理器来继续填充或排泄所述至少一个反应釜以完成组织处理方案。

15. 根据权利要求12所述的方法，其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时，所述方法还包括以下步骤：

操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

16. 根据权利要求13所述的方法，其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时，所述方法还包括以下步骤：

操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

17. 根据权利要求14所述的方法，其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时，所述方法还包括以下步骤：

操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

18. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法，其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器，并且其中所述方法还包括以下步骤：

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案；以及

自动地确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

19. 根据权利要求18所述的方法，其中自动地确定所述残留体积包括以下步骤：

提供所述第二容器中的所述第二试剂的初始体积；以及

执行所述测量步骤b) 来测量以下项：

在排泄所述至少一个反应釜时所述第一试剂的密度值；

在填充所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值；以及

在排泄所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值，其中所述残留体积根据下式来计算：

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2out} - \rho_{C2in}}{\rho_{C1out} - \rho_{C2out}} \times V$$

其中：

$V_{CO}$  = 残留体积 (L) ；

$\rho_{C2out}$  = 在排泄所述至少一个反应釜时所述第二试剂的测量密度值 (kg/m<sup>3</sup>) ；

$\rho_{C2in}$  = 在填充所述至少一个反应釜时所述第二试剂的测量密度值 (kg/m<sup>3</sup>) ；

$\rho_{C1_{out}}$  = 在排泄所述至少一个反应釜时所述第一试剂的测量密度值(kg/m<sup>3</sup>); 并且

V = 所述第二容器中的所述第二试剂的初始体积(L)。

20. 根据权利要求2至7中任一项所述的方法, 其在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案时被执行。

21. 根据权利要求2至8中任一项所述的方法, 其中所述组织处理器包括连接所述至少一个容器和所述至少一个反应釜的试剂管线, 其中所述至少一个传感器被布置用于与所述试剂管线流体连通, 并且其中所述引导步骤a) 包括: 在所述试剂管线中在所述至少一个容器与所述至少一个反应釜之间引导试剂。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述至少一个传感器是以下情况中的一种:

定位在所述试剂管线中; 或者

定位在旁路管线中, 当在所述试剂管线中引导所述试剂时, 所述旁路管线接收所述试剂的一部分。

23. 根据权利要求2至10中任一项所述的方法, 其在以下中的一者或两者时被执行:

用试剂填充所述至少一个反应釜; 以及

排泄所述至少一个反应釜以去除试剂。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其还包括以下步骤:

操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以执行至少步骤(b) - (d)。

25. 根据权利要求24所述的方法, 其中操作所述组织处理器来停止填充或排泄包括以下中的一者或两者:

操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充; 以及

操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中当确定所述试剂适于处理组织样本时, 所述方法还包括以下步骤:

操作所述组织处理器来继续填充或排泄所述至少一个反应釜以完成组织处理方案。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时, 所述方法还包括以下步骤:

操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

28. 一种用于处理组织样本的组织处理器, 其包括:

至少一个反应釜, 所述至少一个反应釜用于接收组织样本;

至少一个容器, 所述至少一个容器用于存储试剂;

至少一个传感器, 所述至少一个传感器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平; 以及

控制器, 所述控制器被配置来:

将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器;

借助于所述至少一个传感器测量所述试剂的测量纯度水平;

检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度

水平;

基于所述检查的结果确定所述试剂是否适于在所述组织处理器中处理组织样本;以及基于所测量的纯度水平来确定所述试剂进入另一容器的另一试剂中的残留体积。

29. 根据权利要求28所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:

基于所述至少一个容器的试剂数据提供所述试剂的所述预定纯度水平。

30. 根据权利要求29所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:

在所述组织处理器处从用户接收所述至少一个容器的所述试剂数据。

31. 根据权利要求30所述的组织处理器,其还包括输入装置,并且其中所述控制器被配置来借助于所述输入装置接收所述试剂数据。

32. 根据权利要求29所述的组织处理器,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

33. 根据权利要求30所述的组织处理器,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

34. 根据权利要求31所述的组织处理器,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

35. 根据权利要求32所述的组织处理器,其中所述试剂的所述预定纯度水平是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的浓度水平。

36. 根据权利要求35所述的组织处理器,其中所述浓度水平是以下中的一者:

阈值,其中所述阈值是所述浓度值;或者

值容差范围,所述值容差范围是基于所述浓度值确定的。

37. 根据权利要求36所述的组织处理器,其中所述至少一个传感器测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的密度值。

38. 根据权利要求37所述的组织处理器,其中所述控制器被配置来借助于所述至少一个传感器两次或更多次地测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的所述密度值,并且进一步被配置来:

计算所测量的密度值的平均值,其中所述计算平均值表示所述试剂的所述测量纯度水平。

39. 根据权利要求38所述的组织处理器,其中所述测量纯度水平是根据所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值得出的浓度值。

40. 根据权利要求39所述的组织处理器,其中当所述测量纯度水平大于所述阈值或在所述值容差范围内时,所述控制器确定所述试剂适于处理组织样本,并且其中当所述测量纯度水平小于所述阈值或落在所述值容差范围外时,所述控制器确定所述试剂不适于处理组织样本。

41. 根据权利要求28至40中任一项所述的组织处理器,其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述控制器进一步被配置来:

标记所述至少一个容器以便不供所述组织处理器使用。

42. 根据权利要求28至40中任一项所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以确定所述试剂是否适

于处理组织样本。

43. 根据权利要求41所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以确定所述试剂是否适于处理组织样本。

44. 根据权利要求42所述的组织处理器,其中所述控制器通过以下中的一者或两者操作所述组织处理器来停止填充或排泄:

操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充;以及

操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

45. 根据权利要求43所述的组织处理器,其中所述控制器通过以下中的一者或两者操作所述组织处理器来停止填充或排泄:

操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充;以及

操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

46. 根据权利要求28至40中任一项所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器,并且其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及

确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

47. 根据权利要求41所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器,并且其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及

确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

48. 根据权利要求42所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器,并且其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及

确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

49. 根据权利要求43所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器,并且其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及

确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

50. 根据权利要求44所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器,并且其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及  
确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

51. 根据权利要求45所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括用于存储作为所述试剂的第一试剂的作为所述至少一个容器的第一容器和用于存储作为所述另一试剂的第二试剂的作为所述另一容器的第二容器,并且其中所述控制器进一步被配置来:

操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及  
确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

52. 一种用于存储组织样本以用于在根据权利要求28至40中任一项所述的组织处理器中处理的容器,其中所述容器被配置来容纳在所述组织处理器的至少一个反应釜中并且允许触及所存储组织样本以使用所述反应釜中的处理流体进行处理,其中所述容器包括可回缩柄部以便于多个所述容器的堆叠。

53. 根据权利要求52所述的容器,其还包括接收部,所述接收部具有用于接收处于回缩位置的所述柄部的中心凹陷部。

54. 根据权利要求53所述的容器,其中所述柄部与所述接收部成一体。

55. 根据权利要求53所述的容器,其中所述接收部包括基部部分,所述基部部分具有用于接收对应容器的柄部的至少一部分的狭槽。

56. 根据权利要求54所述的容器,其中所述接收部包括基部部分,所述基部部分具有用于接收对应容器的柄部的至少一部分的狭槽。



## 组织学组织标本处理的改进

[0001] 本申请要求于2017年8月22日提交的美国临时专利申请号62/548,638的优先权,所述专利申请的内容应被视为以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及一种操作组织处理器的方法,并且涉及所述组织处理器。所述组织处理器包括用于接收组织样本的至少一个反应釜和用于存储试剂的至少一个容器。本发明更特别地但并非排他性地涉及操作所述组织处理器以确定试剂是否适于在组织处理器中处理组织样本。本发明还涉及一种用于存储组织样本以用于在组织处理器中处理的容器。

### 背景技术

[0003] 在人类医学和兽医医学领域中通常需要生物学组织样本(特别是组织学组织样本),特别地作为用于细胞及其环境评估的显微镜制备标本。为了进行显微镜检查,必须制备组织样本的薄切片,以便由专家在显微镜下用入射光或透射光进行评估。

[0004] (例如使用切片机)产生薄切片要求组织样本具有一定强度,使得可使用刀来产生具有微米级厚度的透明薄切片。为了此目的,组织样本必须首先经历处理过程,在所述处理过程中,对所述组织样本进行固定、脱水、清洁,然后用载体材料(优选地熔化的石蜡)浸润。这些过程通常在称为“组织处理器”的单个单元中依次执行;为了此目的,此组织处理器包括称为“反应釜”的可闭合处理室,所述可闭合处理室接收各种试剂(特别是过程介质)以便在合适的温度和压力下实施处理步骤。

[0005] 这些用于在组织处理器中处理组织样本的过程通常作为组织处理器 workflow 提供。组织处理器 workflow 限定待由组织处理器中的所选择实验室工作站(诸如反应釜)应用的过程。另外,在要分析组织样本以便进行组织病理学或组织学评估的情况下,组织处理器 workflow 构成组织病理学 workflow 的一部分。

[0006] 使用组织处理器对组织样本的成功处理依赖于在一定温度或环境温度下按试剂类型的序列将组织样本浸入试剂中和增加浓度。在发展到下一试剂类型之前用浓度不足的试剂处理组织样本可能会导致样本污染和处理不良的组织。在最坏的情形中,经处理组织无法用于诊断目的,导致患者需要重新活检,或者在没有样本要切除的情况下(诸如,黑色素瘤的情况),导致无法对活检进行诊断。

[0007] 试剂质量取决于用户确保在组织处理器中提供足够浓度的试剂并准确地识别浓度,这容易出现人为误差。例如,尽管在处理期间试剂已经稀释或受到污染,但用户可能会疏忽地假设试剂是洁净的。此外,用户可能会以不正确的试剂类型、浓度或体积来不正确地重新填充组织处理器的试剂容器。另外,用户可能会替换组织处理器中的空的或部分装满的试剂容器以启动传感器并且克服用于处理的试剂不足的系统误差。

[0008] 因此,将期望的是提供一种操作组织处理器的方法和组织处理器,所述组织处理器可验证试剂质量以便避免用户误差和潜在次优组织处理,并且改善和/或克服现有技术的一个或多个问题或不便。

[0009] 使用组织处理器对组织样本的成功处理还依赖于篮子的设计,所述篮子被装载到组织处理器中并且存储用于处理的组织样本,所述组织样本优选地在盒子内。篮子设计对于确保在组织处理中使用的试剂流动到盒子和组织样本以实现优化处理是重要的。然而,当前在组织处理器中使用的篮子可能会干扰用于确定其中放置篮子的反应釜中的流体的液位传感器。这可能导致在组织处理方案中使用不正确的体积或类型的处理流体,从而可能得到处理不良的组织样本。此外,多个篮子通常堆叠在反应釜中以便于有效处理和/或以堆叠构造从其中制备福尔马林浸泡的样本的初步处理(grossing)运输到组织处理器的组织处理站。然而,当前在组织处理器中使用的篮子包括柄部,所述柄部可能由于这些目的而干扰所述篮子的堆叠。

[0010] 因此,还将期望的是提供一种用于组织处理器的篮子,所述篮子不干扰组织处理器的流体传感器和/或能够容易堆叠,并且改善和/或克服现有技术的一个或多个问题或不便。

[0011] 本文对专利文档或识别为现有技术的任何其他事物的引用不应被认为是承认文档或其他事物是已知的或者其所包含的信息是如在权利要求中任一项的优先权日的公知常识的部分。

## 发明内容

[0012] 从本发明的一个方面来看,提供一种操作用于处理组织样本的组织处理器的方法,所述组织处理器包括:至少一个反应釜,所述至少一个反应釜用于接收组织样本;至少一个容器,所述至少一个容器用于存储试剂;以及至少一个传感器,所述至少一个容器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平,所述方法包括以下步骤:a)将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器;b)借助于所述至少一个传感器自动地测量所述试剂的测量纯度水平;c)检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度水平;以及d)基于所述检测的结果自动地确定所述试剂是否适于在所述组织处理器中处理组织样本。

[0013] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:基于所述至少一个容器的试剂数据提供所述试剂的所述预定纯度水平。所述试剂数据优选地包括至少所述试剂的浓度值。所述浓度值可为所述试剂在水中的稀释百分比,诸如70%、80%或100%。所述试剂数据还可包括试剂类型、试剂名称和容器数中的一者或多者。仅举数例,所述试剂类型可包括以下中的一者或多者:脱水流体,诸如乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、乙二醇和各种醇;清除试剂,诸如二甲苯、二戊烯、D-柠檬烯、1,1,1-三氯乙烷、甲苯和二氧杂环己烷;以及浸润材料,诸如石蜡。

[0014] 所述方法还可包括以下步骤:在所述组织处理器处从用户接收所述至少一个容器的所述试剂数据。所述组织处理器还可包括输入装置,并且所述接收步骤可包括:借助于所述输入装置接收所述试剂数据。所述输入装置可包括所述组织处理器的控制界面,所述控制界面具有例如可由用户操作的触摸屏显示器。另外/另选地,所述组织处理器可包括控制器,所述控制器被配置来诸如通过无线或硬线连接从服务器或计算系统接收所述试剂数据。

[0015] 所述试剂的所述预定纯度水平可以是阈值或值容差范围中的一者。优选地,所述试剂的所述预定纯度水平是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的浓度水平。所述浓度水平可以是阈值,其中所述阈值可以是来自所述试剂数据的所述浓度值。在所述浓度水平是值容差范围的情况下,所述范围可基于来自所述试剂数据的所述浓度值来确定。

[0016] 另选地,所述预定纯度水平可以是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的密度水平。所述密度水平可以是阈值,其中所述阈值可以是诸如通过基于纯试剂浓度的计算或使用所述试剂的查找表而根据来自所述试剂数据的所述浓度值得出的密度值。在所述密度水平是值容差范围的情况下,所述范围可基于得出的密度值来确定。

[0017] 在一些实施方案中,所述至少一个传感器在步骤b)处测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的密度值。所述至少一个传感器优选地是被配置来测量所述试剂的所述密度水平的流体传感器。所述流体传感器可以是密度计,并且优选地是振荡管密度计。

[0018] 所述方法还可包括以下步骤:一次或多次地重复所述测量步骤b);以及计算所述测量密度值的平均值,其中所述计算平均值表示所述试剂的所述测量纯度水平。优选地,至少三次地重复所述测量步骤b)以计算三个测量密度值的平均值。所述测量纯度水平优选地是诸如通过基于所述纯试剂密度的计算方法或使用所述试剂的查找表而根据所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值得出的浓度值。另选地,所述测量纯度水平可以是所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值。

[0019] 在一些实施方案中,所述方法的检查步骤c)包括:检查所述测量纯度水平是否(i)大于所述预定纯度水平的所述阈值或(ii)在所述预定纯度水平的所述值容差范围内。所述检查步骤优选地基于浓度值的比较而执行,其中所述测量纯度水平是根据所述测量密度值或测量密度值的平均值得出的浓度值,并且所述预定纯度水平是来自所述试剂数据的浓度值或基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的所述值容差范围。然而,所述检查步骤可基于密度值的比较而执行,诸如当所述预定纯度水平是密度水平时。

[0020] 在一些实施方案中,所述自动地确定步骤d)包括:当所述测量纯度水平大于所述阈值或在所述值容差范围内时,确定所述试剂适于处理组织样本;以及当所述测量纯度水平小于所述阈值或落在所述值容差范围外时,确定所述试剂不适于处理组织样本。当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述方法还可包括以下步骤:标记所述至少一个容器以便不供所述组织处理器使用。所述方法还可包括以下步骤:在所述组织处理器处生成通知信号以便于用户检查所述标记的容器中的试剂。所述通知信号可由所述输入装置提供给所述用户,所述输入装置诸如具有用户显示器的控制界面。所述通知信号可包括显示在所述用户显示器上的消息和/或警告。

[0021] 所述方法可在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案之前被执行。因此,在一些实施方案中,所述组织处理器包括将所述至少一个容器或所述至少一个反应釜连接到所述至少一个传感器的专用管线,并且所述方法的所述引导步骤a)包括:在所述专用管线中将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器。优选地,所述专用管线与将所述至少一个容器连接到所述至少一个反应釜的试剂管线分离。所述引导步骤a)可包括:将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜沿着所述专用管线传送或泵送到所述至少一个传感器以用于测量所述试剂的所述测量纯度水平。

[0022] 在其他实施方案中,所述方法在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案时被执行。所述组织处理器可包括连接所述至少一个容器和所述至少一个反应釜的试剂管线,其中所述至少一个传感器被布置用于与所述试剂管线流体连通,并且其中所述引导步骤a)包括:在所述试剂管线中在所述至少一个容器与所述至少一个反应釜之间引导试剂。所述至少一个传感器可以是以下情况中的一种:定位在所述试剂管线中;或者定位在旁路管线中,当在所述试剂管线中引导所述试剂时,所述旁路管线接收所述试剂的一部分。

[0023] 所述方法可在以下中的一者或两者时被执行:用试剂填充所述至少一个反应釜;以及排泄所述至少一个反应釜以去除试剂。因此,所述方法可在组织处理方案开始和/或结束时被执行,在所述开始和/或结束期间分别填充或排泄所述至少一个反应釜。在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以执行至少方法步骤(b)-(d)。操作所述组织处理器来停止填充或排泄可包括以下中的一者或两者:操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充;以及操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

[0024] 当确定所述试剂适于处理组织样本时,所述方法还可包括以下步骤:操作所述组织处理器来继续填充或排泄所述至少一个反应釜以完成所述组织处理方案。否则,当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述方法还可包括以下步骤:操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

[0025] 在一些实施方案中,所述组织处理器包括用于存储第一试剂的第一容器和用于存储第二试剂的第二容器。所述方法还可包括以下步骤:操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及自动地确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

[0026] 在一些实施方案中,所述自动地确定所述残留体积的步骤包括以下步骤:提供所述第二容器中的所述第二试剂的初始体积;以及执行所述测量步骤b)来测量以下项:在排泄所述至少一个反应釜时所述第一试剂的密度值;在填充所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值;以及在排泄所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值,其中所述残留体积根据下式来计算:

$$[0027] \quad V_{CO} = \frac{\rho_{C2out} - \rho_{C2in}}{\rho_{C1out} - \rho_{C2out}} \times V$$

[0028] 其中: $V_{CC}$ =残留量(L), $\rho_{C2out}$ =在排放至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值(kg/m<sup>3</sup>), $\rho_{C2in}$ =在填充至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值(kg/m<sup>3</sup>), $\rho_{C1out}$ =在排放至少一个反应釜时第一试剂的测量密度值(kg/m<sup>3</sup>),并且V=第二容器中的第二试剂的初始量(L)。

[0029] 从本发明的另一方面来看,提供一种计算机程序产品,其包括:计算机可读介质,所述计算机可读介质具有用于在数据处理系统内操作组织处理器的体现在所述介质上的计算机可读程序代码和计算机可读系统代码,所述计算机程序产品包括:所述计算机可读介质内的用于执行如上所述的操作组织处理器的方法的计算机可读代码。

[0030] 从本发明的另一方面来看,提供一种用于处理组织样本的组织处理器,其包括:至

少一个反应釜,所述至少一个反应釜用于接收组织样本;至少一个容器,所述至少一个容器用于存储试剂;至少一个传感器,所述至少一个传感器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平;以及控制器,所述控制器被配置来:将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器;借助于所述至少一个传感器测量所述试剂的测量纯度水平;检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度水平;以及基于所述检查的结果确定所述试剂是否适于在所述组织处理器中处理组织样本。

[0031] 在一些实施方案中,所述控制器进一步被配置来基于所述至少一个容器的试剂数据提供所述试剂的所述预定纯度水平。所述试剂数据优选地包括至少所述试剂的浓度值。所述浓度值可为所述试剂在水中的稀释百分比,诸如70%、80%或100%。所述试剂数据还可包括试剂类型、试剂名称和容器数中的一者或多者。仅举数例,所述试剂类型可包括以下中的一者或多者:脱水流体,诸如乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、乙二醇和各种醇;清除试剂,诸如二甲苯、二戊烯、D-柠檬烯、1,1,1-三氯乙烷、甲苯和二氧杂环己烷;以及浸润材料,诸如石蜡。

[0032] 所述控制器可进一步被配置来在所述组织处理器处从用户接收所述至少一个容器的所述试剂数据。所述组织处理器还可包括输入装置,并且所述控制器可被配置来借助于所述输入装置接收所述试剂数据。所述输入装置可包括所述控制器的控制界面,所述控制界面具有例如可由用户操作的触摸屏显示器。另选地,所述控制器可被配置来诸如通过无线或硬线连接从服务器或计算系统接收所述试剂数据。

[0033] 所述试剂的所述预定纯度水平可以是阈值或值容差范围中的一者。优选地,所述试剂的所述预定纯度水平是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的浓度水平。所述浓度水平可以是阈值,其中所述阈值可以是来自所述试剂数据的所述浓度值。在所述浓度水平是值容差范围的情况下,所述范围可基于来自所述试剂数据的所述浓度值来确定。

[0034] 另选地,所述预定纯度水平可以是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的密度水平。所述密度水平可以是阈值,其中所述阈值可以是诸如通过基于纯试剂浓度的计算或使用所述试剂的查找表而根据来自所述试剂数据的所述浓度值得出的密度值。在所述密度水平是值容差范围的情况下,所述范围可基于得出的密度值来确定。

[0035] 在一些实施方案中,所述至少一个传感器测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的密度值。所述至少一个传感器优选地是被配置来测量所述试剂的所述密度水平的流体传感器。所述流体传感器可以是密度计,并且优选地是振荡管密度计。

[0036] 所述控制器可被配置来借助于所述至少一个传感器两次或更多次地测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的所述密度值,并且可进一步被配置来计算所述测量密度值的平均值,其中所述计算平均值表示所述试剂的所述测量纯度水平。优选地,至少三次地测量所述密度值以计算三个测量密度值的平均值。优选地,所述测量纯度水平是诸如通过基于所述纯试剂密度的计算方法或使用所述试剂的查找表而根据所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值得出的浓度值。另选地,所述测量纯度水平可以是所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值。

[0037] 在一些实施方案中,所述控制器检查所述测量纯度水平是否(i)大于所述预定纯度水平的所述阈值或(ii)在所述预定纯度水平的所述值容差范围内。所述检查优选地基于

浓度值的比较而执行,其中所述测量纯度水平是根据所述测量密度值或测量密度值的平均值得出的浓度值,并且所述预定纯度水平是来自所述试剂数据的浓度值或基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的所述值容差范围。然而,所述检查步骤可基于密度值的比较而执行,诸如当所述预定纯度水平是密度水平时。

[0038] 在一些实施方案中,当所述测量纯度水平大于所述阈值或在所述值范围内时,所述控制器确定所述试剂适于处理组织样本;并且其中当所述测量纯度水平小于所述阈值或落在所述值范围外时,所述控制器确定所述试剂不适于处理组织样本。当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述控制器可进一步被配置来标记所述至少一个容器以便不供所述组织处理器使用。所述控制器可进一步被配置来在所述组织处理器处生成通知信号以便于用户检查所述标记的容器中的试剂。所述通知信号可由所述输入装置提供给所述用户,所述输入装置诸如所述控制器的具有用户显示器的控制界面。所述通知信号可包括显示在用户显示器上的消息和/或警告。

[0039] 所述控制器可在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案之前确定所述试剂是否适于处理组织样本。因此,在一些实施方案中,所述组织处理器包括将所述至少一个容器或所述至少一个反应釜连接到所述至少一个传感器的专用管线,并且所述控制器在所述专用管线中将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器。优选地,所述专用管线与将所述至少一个容器连接到所述至少一个反应釜的试剂管线分离。引导试剂可包括:将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜沿着所述专用管线传送或泵送到所述至少一个传感器以用于测量所述试剂的所述测量纯度水平。

[0040] 在其他实施例中,所述控制器在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案时确定所述试剂是否适于处理组织样本。所述组织处理器可包括连接所述至少一个容器和所述至少一个反应釜的试剂管线,其中所述至少一个传感器被布置用于与所述试剂管线流体连通,并且其中所述控制器在所述试剂管线中在所述至少一个容器与所述至少一个反应釜之间引导试剂。所述至少一个传感器可以是以下情况中的一种:定位在所述试剂管线中;或者定位在旁路管线中,当在所述试剂管线中引导所述试剂时,所述旁路管线接收所述试剂的一部分。

[0041] 所述控制器可在以下中的一者或两者期间确定所述试剂是否适于处理组织样本:用所述试剂填充所述至少一个反应釜;以及排泄所述至少一个反应釜以去除试剂。因此,所述控制器可在组织处理方案开始和/或结束时确定所述试剂的适合性,在所述开始和/或结束期间分别填充或排泄所述至少一个反应釜。在一些实施方案中,所述控制器进一步被配置来操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以确定所述试剂是否适于处理组织样本。所述控制器可通过以下中的一者或两者操作所述组织处理器来停止填充或排泄:操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充;以及操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

[0042] 当所述控制器确定所述试剂适于处理组织样本时,所述控制器可进一步被配置来操作所述组织处理器来继续填充或排泄所述至少一个反应釜以完成所述组织处理方案。否则,当所述控制器确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述控制器可进一步被配置来操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

[0043] 在一些实施方案中,所述组织处理器包括用于存储第一试剂的第一容器和用于存储第二试剂的第二容器。所述控制器可进一步被配置来:操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

[0044] 在一些实施方案中,所述控制器被配置来通过以下方式确定所述残留:接收所述第二容器中的所述第二试剂的初始体积;以及借助于所述至少一个传感器测量以下项:在排泄所述至少一个反应釜时所述第一试剂的密度值;在填充所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值;以及在排泄所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值,其中所述控制器根据下式计算所述残留体积:

$$[0045] \quad V_{CO} = \frac{\rho_{C2out} - \rho_{C2in}}{\rho_{C1out} - \rho_{C2out}} \times V$$

[0046] 其中: $V_{CO}$ =残留量(L),  $\rho_{C2out}$ =在排放至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $\rho_{C2in}$ =在填充至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $\rho_{C1out}$ =在排放至少一个反应釜时第一试剂的测量密度值( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),并且 $V$ =第二容器中的第二试剂的初始量(L)。

[0047] 从本发明的另一方面来看,提供一种用于存储组织样本以用于在组织处理器中处理的容器,其中所述容器被配置来容纳在所述组织处理器的反应釜中并且允许触及所存储组织样本以使用所述反应釜中的处理流体进行处理,其中所述反应釜包括用于检测所述反应釜中的所述处理流体的液位的至少一个传感器,并且其中所述容器被配置来最小化对所述至少一个传感器的干扰。

[0048] 在一些实施方案中,所述容器是用于存储所述组织样本的篮子。在一些实施方案中,所述至少一个传感器是光学传感器,并且所述容器包括用于最小化对所述光学传感器的干扰的至少一个非反射表面。优选地,所述至少一个非反射表面包括不透明材料。所述不透明材料理想地最小化可能在使用所述光学传感器检测所述处理流体的液位期间发生的反射。

[0049] 所述容器可被配置来可释放地接收具有所述至少一个非反射表面的一个或多个夹具。例如,所述容器可以是篮子并且所述一个或多个夹具能够可释放地附接到所述篮子的侧部部分中的开口。另外/另选地,所述容器可包括具有所述至少一个非反射表面的侧部部分。

[0050] 从本发明的另一方面来看,提供一种用于存储组织样本以用于在组织处理器中处理的容器,其中所述容器被配置来容纳在所述组织处理器的反应釜中并且允许触及所存储组织样本以使用所述反应釜中的处理流体进行处理,其中所述容器包括可回缩柄部以便于多个所述容器的堆叠。

[0051] 在一些实施方案中,所述容器是用于存储所述组织样本的篮子。在一些实施方案中,所述容器还包括接收部,所述接收部具有用于接收处于回缩位置的所述柄部的中心凹陷部。所述柄部优选地与所述接收部成一体。将所述柄部整合到所述接收部中可避免对盖子的牢固附接的任何依赖性,由此减少所述容器在运输期间掉落的风险。

[0052] 所述容器还可包括盖子,所述盖子具有所述柄部可伸出穿过到达伸出位置的狭

槽。理想地,在所述回缩位置中,所述柄部并不突出穿过所述盖子的所述狭槽或仅部分地突出穿过所述盖子的所述狭槽。在一些实施方案中,所述接收部包括基部部分,所述基部部分具有用于接收对应容器的柄部的至少一部分的狭槽。为了便于堆叠,所述基部部分中的所述狭槽可接收对应容器的部分突出的柄部。

[0053] 从本发明的又一方面来看,提供如上所述并且还包括如上所述的用于存储组织样本的容器的组织处理器。

## 附图说明

[0054] 现在将参考附图更详细地描述本发明,在附图中,相似的特征由相似的数字表示。应当理解,所示的实施方案仅是实例,并且不应当被认为是所附权利要求所限定的本发明的范围的限制。

[0055] 图1是现有技术组织处理器的简化示意性框图,其示出所述现有技术组织处理器的基本元件;

[0056] 图2是图1的现有技术组织处理器的详细示意性框图,其示出空气管线和试剂管线;

[0057] 图3展示图1和图2的现有技术组织处理器的透视图;

[0058] 图4展示图3所示的现有技术组织处理器的反应釜的透视剖视图;

[0059] 图5展示图4的反应釜的类似透视剖视图,其中盒篮子处于适当位置;

[0060] 图6展示图4所示的反应釜的前视图;

[0061] 图7a和图7b展示图1至图3的现有技术组织处理器中所使用的试剂阀的视图;

[0062] 图8展示图3所示的组织处理器的后视图;

[0063] 图9a和图9b是根据本发明的实施方案的组织处理器的简化示意性框图,其示出连接容器和反应釜的试剂管线,其中传感器布置在所述试剂管线中。

[0064] 图9c和图9d是根据本发明的实施方案的组织处理器的简化示意性框图,其示出连接容器和反应釜的试剂管线,其中在图9c中传感器布置在旁路管线中,并且在图9d中传感器布置在专用管线中;

[0065] 图10是根据本发明的实施方案的组织处理器的简化示意性框图,其示出由试剂阀连接到两个反应釜的多个容器,其中传感器布置在每根试剂管线中;

[0066] 图11是根据本发明的实施方案的操作组织处理器的方法的流程图,所述方法可由组织处理器的控制器执行;

[0067] 图12是在反应釜填充时进行试剂筛选的工作流的简化流程图,所述试剂筛选并入图11的方法;

[0068] 图13a至图13c是图12所示的试剂筛选的工作流的更详细流程图;

[0069] 图14a和图14b是根据本发明的实施方案的具有回缩柄部的用于存储组织样本的容器的透视图,其分别示出顶部视图和底部视图;并且

[0070] 图15a和图15b是根据本发明的实施方案的图14a和图14b的用于存储组织样本的容器的透视图,其分别示出有盖子和无盖子情况下的延伸柄部。



## 具体实施方式

[0071] 本文参考附图讨论本发明的实施方案,所述附图未按比例绘制并且仅意图辅助解释本发明。本发明的方法、组织处理器和计算机程序产品可用于操作组织处理器以用于处理组织样本以供组织学分析。本发明的方法、组织处理器和计算机程序产品特别可用于在操作组织处理器来使用试剂执行组织处理方案之前或期间操作组织处理器来确定所述试剂是否适于在组织处理器中处理组织样本。此外,用于存储组织样本的本发明的容器可用于最小化对组织处理器的流体传感器的干扰和/或能够容易地堆叠以便于使用。

[0072] 现有技术组织处理器10在2003年4月10日公布并且由Vision Biosystems有限公司提交的标题为“Histological Tissue Specimen Treatment”的国际PCT申请号PCT/AU02/01337、公开号W0 03/029845中有描述。本发明的优选实施方案的组织处理器100包括与W0 03/029845中所公开的现有技术组织处理器10类似的部件,因此在下文中描述所述申请中所公开的现有技术组织处理器10将是方便的。然而,应当理解,本发明的实施方案不限于具有W0 03/029845中所公开并且如本文所述的现有技术组织处理器10的相同部件或所有部件。例如,本发明的实施方案可涉及不同于现有技术组织处理器10并且仅包括单个反应釜的组织处理器或操作组织处理器的方法,如本文将描述。

### [0073] 组织学组织处理器的描述

[0074] 在图1中,示出现有技术组织处理器10的一般示意图的实例,其指示主要特征,诸如反应釜12和14、四个浸润浴槽16-22、容器26、试剂阀40、歧管38和空气泵44。存在连接主要元件的三个主流体子系统,一个子系统为从泵44到浸润浴槽16-22和反应釜12和14的进气管线30。第二子系统为将浸润浴槽16-22连接到反应釜12和14的浸润管线32。第三子系统为将容器26连接到试剂阀40和反应釜12和14的试剂管线34。如图2所示的阀控确保流体沿着管线流动到正确的目的地,并且图2示出相对于前述元件的流体管线连接和阀放置的具体实施方案。为清楚起见,控制器25、阀、泵44和其他元件之间的电连接已从图2省略并且被认为是标准配件。为清楚起见,众多容器26(参见例如图2的容器27和29)及其与试剂阀40的相应连接也从图2省略。省略的连接与图2所示的连接相同。

[0075] 图2的示意图体现在图3和图8所示的实例中。参考图3和图8,现有技术组织处理器10包括控制界面24,所述控制界面24采用图形用户界面来使得用户能够通过控制器25操作现有技术组织处理器10。在本实施方案中,控制器25位于机柜11中,然而,界面24和控制器25可分开定位,例如作为独立的个人计算机的部分。控制器25可包括个人计算机处理器,诸如英特尔公司的Celeron芯片,其位于ETX形状因数PCB上(未示出)。控制器25可包含或存储用于处理组织的多个预定义方案(或步骤),所述方案存储在非易失性存储器诸如硬盘驱动器中。方案可由用户编程以实现用于组织处理的多个步骤,或方案可为预定义的。典型方案参数包括要将哪些试剂应用到样本、要应用试剂多长时间、应用试剂所处的温度、是否要进行搅拌、以及是否要改变反应釜中的环境压力。

[0076] 在图3中,可看见反应釜12和14在浸润浴槽16-22前面。为清楚起见,用于反应釜12和14的盖子已被移除,就像用于浸润浴槽16-22的盖子一样。反应釜14的打开的盖子15在例如图8中示出。在本实施方案中,每个反应釜12和14将具有盖子(未示出),并且每对浸润浴槽也将具有盖子17和19(在图8中示出)。当在关闭位置中时,盖子可与反应釜12和14和浴槽16-22进行密封。容器26可位于反应釜12和14下方以便可由用户触及。图3和图8中的控制器

界面24采用触摸屏,但也可采用其他输入和显示装置。过滤器单元52也位于反应釜12和14下方,所述过滤器单元52通常包括从自处理器10排出的空气吸收蒸气的炭过滤器。

[0077] 在图8中,可看见各种流体管线诸如来自试剂容器26的试剂管线34附接到试剂阀40。试剂阀40可具有来自所有容器26的输入端以及到反应釜12和14的单个输出端。还可看见多根空气管线将歧管38连接到试剂瓶26。图2中示意性地示出图8中的各种元件之间的连接。

[0078] 图4至图6中示出反应釜12的一个实施方案,其包括用于接收容纳组织样本的篮子62的接收部13。接收部13具有5.5升的工作容量,但其在方案的每一步期间可能未必被完全填充。当位于处理器10中时,反应釜12可向前朝向处理器10的前部旋转10度。这允许更易于触及篮子62以及提供排泄点,所述排泄点在接收部13中位于最低处,从而最小化在排泄之后遗留在反应釜12中的残余物。

[0079] 传感器52用于检测反应釜12内的流体的液位,使得控制器25可查明何时打开或关闭泵44,或打开和关闭适当的阀,如下文所述。在图6中,可看见三个传感器52的放置。最低传感器52检测液体(例如试剂或浸润流体)的液位何时高于最小液位。最小液位可表示部分填充的接收部13,当在经济模式中操作时这是所期望的。当一次要处理两个或更少的篮子62时这是所期望的,于是需要仅大约3.8升的流体来覆盖篮子62和容纳在其中的样本。由于篮子可具有各种大小,所以最低传感器52的液位并且因此经济模式下的填充体积在反应釜12的不同实施方案中可发生变化。中间传感器52检测液体的液位通常何时覆盖三个篮子62,这是正常满载。顶部传感器52检测过度填充情形。在此特定实施方案中,当液体与传感器52的棱镜(未示出)接触时,传感器52在光学基础上依赖于折射率的改变。每个篮子62可盛放大约100份样本,这些样本在单独盒子中或直接放置到篮子62中。因此,图4至图6所示的反应釜12的实施方案的满载是大约300份样本。反应釜12和14可根据要求被制成更大或更小。

[0080] 图6中还示出直接安装到反应釜12的温度传感器53以及安装到加热垫55的温度传感器54。反应釜12被加热以确保正确的试剂或浸润流体温度。将温度传感器53直接放置在反应釜12上允许与通过测量加热垫55的温度相比更准确地测量内部的流体温度,尤其是在所使用的流体可具有低导热性的情况下。加热垫55的温度传感器54然后可在反应釜12的温度低于最大处理温度、或更精确地说反应釜12的期望操作温度的同时保持处于最大值,从而与仅采用一个温度传感器54的情况相比提供更快加热。

[0081] 图6所示的端口56允许将空气管线30连接到反应釜12。反应釜歧管57还允许通过在接收部13底部的共用进入点(未示出)连接浸润管线32和试剂管线34。在图2中,反应釜歧管57并入阀ret1-vrgt和ret1-vwax,并且位于现有技术组织处理器10的前部,使得反应釜12的10度倾斜角使所有流体朝向共用进入点排泄。

[0082] 在图4和图5中,示出接收部13的内部,包括搅拌器70。搅拌器70磁性地联接到电动马达58,并且可在由控制器25指示的多个速度下驱动。篮子62各自容纳多达100份组织样本。篮子62被支撑成脱离杆59上的搅拌器,如图4所示。

[0083] 在本实例中,反应釜12和14具有相同的构造、大小和操作,但一个反应釜可比另一反应釜更大或具有更大容积。去往和来自反应釜12的连接在反应釜14上得以复制。

[0084] 在图2中,减压阀48被示出为与空气管线30、反应釜12和14、以及浸润浴槽流体连

通。这些管线中的任何过压都将导致通过歧管38和过滤器47将过量空气排放到废料区。压力可由如图2所示的压力传感器46测量。

[0085] 一系列阀功能参考图2如下：

[0086] 当需要废料循环时，阀ret1-vwst和ret2-vwst将反应釜12和14连接到废料容器72。一次将排空仅一个反应釜，因此这些阀一次仅打开一个。在另一实施方案中，阀ret1-vwst和ret2-vwst可省略，并且废料容器72可直接连接到试剂阀40。为了将试剂排泄到废料区，试剂阀40连接到与废料容器72连接的试剂管线34，并且反应釜12、14上的阀打开以将试剂直接排泄到废料容器72。

[0087] 阀ret1-vrgt和ret2-vrgt允许试剂在反应釜的填充和排泄期间流入和流出其相应反应釜。当排泄反应釜时，这些阀是打开的，使得试剂可沿着试剂管线34向下回流并且回流到它所来自的同一试剂容器26中。可看见，空气阀ret1-vfls和ret2-vfls连接到ret1-vrgt阀与ret2-vrgt阀之间的试剂管线34。这些空气阀用于在填充一个反应釜之后从试剂管线清理过量试剂。这是所期望的，因为使用减小的压力来将流体吸入反应釜12、14中减少沿着整个试剂管线34的流体压力，并且因此当压力恢复到试剂管线34时，一些试剂可沿着未填充的反应釜12、14的管线向上行进。打开这些阀或者打开阀并将空气沿着空气管线向下泵送到试剂管线中清除过量试剂，从而防止或减少交叉污染。

[0088] 阀ret1-vwax和ret2-vwax通过浸润管线32和阀wb1-vwx和wb4-vwx将反应釜12、14连接到浸润浴槽16-22。阀ret1-vwax在浸润流体要进入反应釜12或从反应釜12排泄时打开，并且wb1-vwx至wb4-vwx根据浸润流体源自哪里而一次打开一个。浸润浴槽16-22与反应釜12、14之间的浸润管线32被加热以确保浸润材料在管线中不硬化。

[0089] 阀ret1-vair和ret2-vair用于控制从空气泵到反应釜的空气。空气可在正压力下供应到环境，或者从反应釜12、14抽出以使得一个或多个反应釜12、14内部的压力低于环境压力。这些阀确定哪一个反应釜12、14与空气泵44流体连接。另外，air-vprs必须是打开的以允许泵44与阀之间的连通，否则空气被引导朝向连接到浸润浴槽16-22的蜡-空气阀。

[0090] 试剂阀40在图7a和图7b中示出，并且包括来自输入侧上的试剂容器26的试剂管线34与流体连接到反应釜12和14的出口35之间的连接。试剂阀40选择哪一试剂容器26将与连接到反应釜12、14的试剂管线34流体连通。在本实施方案中，来自试剂容器26的试剂管线34布置成圆形、附接到试剂阀外壳37。在本实施方案中，试剂阀40呈回转阀的形式，所述回转阀具有两个陶瓷盘39和41，盘39具有单个孔口43a，所述单个孔口43a与孔口43b对准以形成用于试剂的管道。盘39、41彼此同轴并相邻安装并且根据由控制器25指示的位置而一起旋转。盘45具有用于每根试剂管线34的孔口，尽管在图7b中仅一个孔口在横截面的平面中。转盘39和41相对于盘45旋转，由步进马达49驱动，使得孔口对准以提供从出口35（并且因此一个反应釜）到试剂容器26的流动路径。为了协助盘39、41与45之间的密封，板51向盘施加压力。以此方式，任何试剂管线34并且因此任何试剂容器26都可由控制器25选择来与反应釜12或14中的一个流体连通。这种类型的阀具有小的内部体积并且因此最小化交叉污染。此外，在每个步骤之后都将试剂往回排泄到试剂容器26中，并且因此很少会留有试剂对随后的试剂造成污染。应当注意，浸润流体并不穿过试剂阀40。这种流体流动的分离防止试剂阀40发生堵塞并且减少对阀40的清洁量。

[0091] 在使用中，通常将有待处理的组织样本放置到盒子（未示出）中，以便放置到篮子

62中。总体上,将预期具有类似处理时间并且暴露于相同处理方案的组织样本一起放置在同一篮子62中。接着将容纳组织样本的篮子62放置到反应釜12或14中的一个中,并且关闭盖子,从而形成密封壳体。操作者接着可将数据键入控制界面24中以向控制器25指示有待遵循的方案。方案可为逐步编程的,例如指示每个步骤的时间、温度、压力、搅拌和试剂,或者可选择涵盖所有步骤的预编程方案。

[0092] 一旦反应釜12的盖子17被紧固,方案中的第一步骤就可为用固定溶液填充所选反应釜(在此实例中,选择反应釜12)。典型固定溶液为福尔马林,其可盛放在一个或多个试剂容器26中。为了用固定溶液填充反应釜12,泵44接通并且阀打开从反应釜12到泵的入口侧的空气管线,从而从反应釜12腔室泵送空气。将试剂阀40设定到将反应釜12的试剂管线34流体连接到用于福尔马林的指定试剂容器26的位置。沿着从反应釜12到试剂阀40的试剂管线34打开其他阀。反应釜12中的减小的压力足以将流体抽出试剂容器26,穿过试剂阀40进入试剂管线34并且进入反应釜12。反应釜由加热器垫加热到由控制器25选择和控制的预定温度。传感器53和54可用于控制反应釜12并且因此其中所容纳的组织 and 任何试剂的温度。如图4和图6所示的反应釜中的一个或多个传感器52可用于检测试剂液位。当反应釜12中的试剂液位足够(通常是足以覆盖如图5所见的篮子62)时,可关闭泵或以其他方式使其与反应釜12脱离接合(例如通过关闭图2所示的阀ret1-vrgt)。

[0093] 在由控制器25确定(通常如由用户编程)的时间长度之后,可将试剂从反应釜12去除。这通过打开空气管线30中的阀ret1-vair并打开试剂管线34中的阀ret1-vrgt来实现。根据由编程的方案确定的试剂阀40的位置,试剂接着将从反应釜12往回排泄到它来自的试剂容器26中,或往回排泄到不同试剂容器26中,或排泄到废料区。为了帮助排泄,反应釜12可由来自泵44的沿着空气管线30供应的空气加正压。在本实施方案中,试剂往回排泄到其起始容器26。如果试剂被污染或已经用于预定数目的样本或预定次数的洗涤,则使用独立废料循环将其排泄到废料区。

[0094] 在用来自试剂容器26的试剂进行反应釜填充期间,从反应釜12泵送的空气沿着空气管线30向下流动,其中一些空气往回流动通过歧管38并进入试剂容器26,从而使来自反应釜12的一些空气再循环。从反应釜12泵送的过量空气将通过冷凝机构诸如冷凝盘管51和/或炭过滤器47流出,所述冷凝盘管51和/或炭过滤器47两者被设计来在空气到达大气之前从空气去除挥发性有机化合物或其他化合物。处理器10可具有出口连接,所述出口连接允许排放过滤的空气或由处理器10外部的设备进行进一步过滤。

[0095] 组织处理中的第二步骤可为脱水步骤。将脱水试剂抽吸到反应釜12中所采用的方法可与上述相同,因为脱水试剂将存储在试剂容器26中。脱水的流体可包含诸如醇(例如乙醇)的流体。脱水流体还可包含一些水,这些水或是有意添加的,或是在脱水流体已重复使用的情况下从先前样本去除的水。所述方法可存在将脱水流体供应到反应釜12、14中的样本的多个步骤,并且在每个步骤处可使用不同脱水流体。例如,在每次洗涤时可使用含水少于先前流体的流体以从样本抽出更多水分。脱水流体可另外或另选地包含异丙醇。后面用异丙醇进行的洗涤提供可能有利的特性,如以下将描述。因为现有技术组织处理器10意图与已知脱水流体兼容,可使用组织处理器脱水流体中通常所使用的另外的添加剂。

[0096] 在用脱水流体进行最终洗涤时,流体将从反应釜12、14完全排泄。这通过打开来自空气泵44的阀并且将空气泵送到试剂管线34中以清除试剂来实现。可采用蒸气冲洗,其中

泵44将新鲜空气冲到反应釜12、14中以清除来自试剂诸如脱水流体的任何蒸气。因为脱水流体在反应釜操作温度下可具有高局部压力,所以可能存在大量蒸气。在脱水步骤之后,可采用干燥步骤,其中在由空气管线30将空气泵送通过腔室的同时,由加热垫55对反应釜12、14进行加热。这去除过量脱水流体。干燥步骤可花费若干分钟或更多,并且反应釜12、14可被加热到85摄氏度,这取决于所选脱水流体以及要加热组织样本的敏感性。

[0097] 组织处理中的另一步骤是浸润样本。这通常由浸润材料诸如石蜡来实现。将蜡盛放在浸润浴槽16-22中,所述浸润浴槽16-22被加热到高于蜡的熔化温度(通常为54摄氏度)的期望温度。通常将蜡丸加入浸润浴槽16-22,所述浸润浴槽16-22对丸加进行加热直到它们熔化并达到合适的温度。另选地,可将预熔化蜡直接加入浴槽16-22。直到需要时才将蜡保持在升高的温度下,通常为65摄氏度。现有技术组织处理器10示出四个浸润浴槽16-22,但根据反应釜和浸润浴槽容积可存在更多或更少浸润浴槽。浸润管线32从浸润浴槽16-22延伸到两个反应釜12和14,并且包括阀诸如ret1-vwax和ret2-vwax,所述阀允许一个、一些或所有浴槽16-22流体连接到反应釜12、14中的一个。浴槽16-22、阀和浸润材料管线的布置使得能够用多达四种不同的浸润材料洗涤一个反应釜12、14中的样本。此外,可在以下情况的同时在一个或多个浴槽16-22中对浸润材料进行加热:处理器10正在操作并且从浴槽16-22中的其余浴槽抽吸浸润材料。

[0098] 在浸润步骤期间,通过以下方式将蜡抽吸到反应釜12中:打开反应釜12与适当浸润浴槽16-22之间的阀,诸如ret1-vfls,然后使用泵44减小反应釜12中的压力并且打开阀air-vprs和ret1-vair。反应釜12中的减小的压力将蜡抽吸到反应釜12中。通常,压力可为-20kpa至-80kpa表压,但可使用广泛多种压力,并且这些是用户可通过控制器25编程的。可将蜡加热到高于用于最后一次或最后几次洗涤的脱水流体的沸点温度或大约与之相同的温度。如果使用异丙醇,则沸点温度在大气压下将为大约82摄氏度。乙醇通常在78摄氏度下沸腾。在反应釜12已经排泄脱水流体之后,一些流体留在组织样本上或被组织样本吸收。接着可使组织样本经历如上所述的干燥阶段以去除另外的脱水流体,并且用清洁空气冲洗反应釜12。接着将蜡抽吸到反应釜12中。在与加热的蜡接触时,剩余脱水流体从组织样本蒸发掉或煮掉,并且蜡替换脱水流体,由此浸润样本。泵44可继续从反应釜12抽走空气或蒸气以减小反应釜12中的压力,这将减小脱水流体的蒸发温度。作为一个实例,反应釜12中的压力可减小50kpa表压,从而导致异丙醇的大约52摄氏度的沸点温度。减小接触组织样本的蜡的温度可在例如以下情况时提供优点:某些类型的组织在暴露于高温时无法良好地表现。通常,所使用的石蜡(来自牛津大学实验室的Paraplast+)在约54摄氏度下熔化。可使用其他浸润材料,包括用于浸润组织样本的组织学过程中所使用的树脂。在本实例中,在最后阶段使用的醇,即异丙醇,基本上不可与石蜡混溶。这意味着如果反应釜中的先前流体与浸润流体不可混溶则浸润流体不太可能穿透组织样本。因此,煮掉挥发性脱水材料使得能够省略其中需要可混溶在醇和石蜡中的中间流体(诸如二甲苯)的步骤。在实验室中,二甲苯具有所不期望的特性。然而,二甲苯在暴露于约80度的温度时、尤其是在如本文所述施加真空已降低反应釜12内部的压力时也将蒸发。因此,本实例使得组织样本能够在没有二甲苯洗涤循环的情况下使用,但也可与流体诸如二甲苯一起使用。不使用二甲苯方面存在优点,包括二甲苯可混溶在蜡中并且因此可作为污染物被吸收到蜡中。然而,在一些情况下,期望使用二甲苯,例如当组织需要清洁并且脱水流体诸如异丙醇被认为不足时。此外,可在处理循

环之后使用二甲苯来从反应釜12清除过量蜡,并且因此二甲苯可出现现有技术组织处理器10中。

[0099] 可以通过将蜡盛放在浴槽16-22中并减小浴槽16-22中的压力来将挥发性污染物中的一些(诸如脱水流体)从浸润流体清洁掉,从而清除流体诸如二甲苯。此清洁循环在浴槽盖子关闭、随之压力减小并且保持浸润材料处于升高的温度(诸如60摄氏度与100摄氏度之间)的情况下进行。可保持温度在65摄氏度与85摄氏度之间。挥发性材料意指在本文所提及的温度下和/或在减小的压力下,材料将沸腾或蒸发。

[0100] 还可例如通过在维持低压或循环通过压力范围的同时排放反应釜12中的空气来减小容器26中的空气管线30内的脱水流体的蒸气压力。可在浴槽16-22中保持浸润流体处于升高的温度达若干小时以清洁掉污染物。

[0101] 两个反应釜12、14的使用允许同时或以一定重叠处理两组篮子62。因此,一个反应釜12可在另一个反应釜14在相同或不同方案中途被装载并且开始方案。这向现有技术组织处理器10提供另外的灵活性。

[0102] 所提及的组织样本可为人类或动物组织样本,或来自植物材料的样本。

[0103] 现在将描述用于组织样本诸如3mm穿孔人活检样本的示例性方案:

[0104]	步骤	试剂	时间(min)	温度(c)	反应釜压力	搅拌
	1	福尔马林	5	60	环境	是
	2	50/50 乙醇水溶液	25	60	环境	是
	3	80/20 乙醇水溶液	35	60	环境	是
	4	异丙醇	30	60	环境	是
	5	石蜡	40	60	真空	是
	6	石蜡	5	60	真空	是
总处理时间			140			

[0105] 另一方案如下:

步骤	试剂	时间 (min)	温度(c)	反应釜压力	搅拌
1	福尔马林	60	40	环境	是
2	80%乙醇	45	40	环境	是
3	90%乙醇	45	40	环境	是
4	100%乙醇	60	40	环境	是
5	100%乙醇	60	40	环境	是
6	100%乙醇	60	40	环境	是
7	100%乙醇	60	40	环境	是
[0106]	8 合成异构烷油 (Isopar)或 d-柠檬烯	60	40	环境	是
	9 合成异构烷油 或 d-柠檬烯	75	40	环境	是
	10 合成异构烷油 或 d-柠檬烯	75	40	环境	是
	11 Paraplast	70	60	真空	是
	12 Paraplast	60	60	真空	是
	13 Paraplast	60	60	真空	是
	总处理时间	790			

[0107] 根据上文可见,此方案中无需二甲苯,并且所述方案具有少数步骤,从而节省了时间。

[0108] 污染检测器68可放置在试剂管线34中以检测试剂中的污染物的存在。为了排泄反应釜12,泵可通过沿着如用于将试剂抽吸到反应釜12中的同一空气管线34泵送空气来增大反应釜12中的压力。废弃试剂可排泄到试剂容器26中,或排出到废料端口72。也可通过此方法将浸润流体从反应釜12排泄到废料区70,并且类似地可使用正压力从浴槽16-22排泄浸润流体。

[0109] 在上述实例中,脱水流体与浸润材料不可混溶。然而,上述过程即使在使用清除循环时也提供优点,其中清除流体可与脱水流体和浸润流体混溶。此外,可使用添加剂来增强脱水材料的清除特性,以及增强流体在脱水和浸润步骤中的可混溶性。

[0110] 虽然使浸润流体的温度升高到高于脱水试剂(或清除试剂)的沸点温度将使得更快速地去除试剂,但是在沸点温度下或周围仍将会去除试剂,其条件是在给定温度下反应釜12中的分压力低于试剂的分压力。这可通过减小反应釜12中的压力、接着允许一些新鲜空气进入反应釜来实现。在去除负载有蒸气的空气的同时将新鲜空气带入反应釜12中将减小反应釜12中的空气中的试剂的分压力,由此促进试剂的更强蒸发。如果试剂可与浸润流体混溶,则可不必去除所有试剂以获得浸润。然而,如果样本可耐受所述温度,则优选的是将反应釜12内的浸润流体的温度升高到高于试剂在给定压力下的沸点温度的温度。约为试剂在给定压力下的沸点温度的温度通常可为沸点温度的几度,诸如5摄氏度。

[0111] 设想到其他脱水流体能够与现有技术组织处理器10一起使用,所述其他脱水流体诸如:甲醇、丁醇、乙二醇、丙二醇、工业甲基化酒精、变性醇(包括用煤油、苯或马钱子碱变性的醇)、试剂级醇、丙酮及其组合物,然而此列表仅为代表性的并且并不意图涵盖可用于本文所述的现有技术组织处理器10的试剂的详尽列表。

[0112] 还设想到清洁试剂诸如二戊烯、D-柠檬烯、1,1,1-三氯乙烷、甲苯和二氧六环,并且同样地,此列表意在指示可使用的试剂的类型,而不是详尽列表。上述试剂和适于组织学过程诸如脱水、清除或其组合的其他试剂可用通过以下步骤在本设备中使用:使用对浸润流体的加热来使试剂从样本蒸发,其条件是试剂蒸发而不留有残余物。虽然试剂诸如丁醇在大气压下具有大约118摄氏度的沸点,但是沸点随环境压力的减小而显著下降。虽然据信优选的是并不将大多数组织加热到高于85摄氏度,但是一些类型的良好固定的组织将在此温度下存活而无损坏,并且因此可使用更高温度,从而增加可用于上述过程的试剂的范围。因此,可使用的上限温度取决于组织,并且因此在良好固定的组织中,温度可超出100摄氏度。减小反应釜12中的压力将有助于通过减小试剂的沸点来减小反应釜12中的温度。

[0113] 上述实例中还设想到用于组织学组织处理的诸如树脂和其他流体的浸润材料,并且现有技术组织处理器10并不意图局限于本文所提及的浸润材料。还设想到浸润材料可为物质诸如矿物油和石蜡的混合物。

[0114] 试剂管理的改进

[0115] WO 03/029845中所公开并且如本文所述的现有技术组织处理器10可由试剂管理系统操作,所述试剂管理系统控制试剂使用以实现最优组织处理结果。管理组织学组织处理器诸如现有技术组织处理器10的资源的示例性试剂管理系统和方法在于2005年4月7日公布并且由Vision Biosystems有限公司提交的标题为“System and Method for Histological Tissue Specimen Processing”的国际PCT申请号PCT/AU2004/001337、公开号WO 2005/031312中有描述。

[0116] 试剂管理系统可包括浓度管理模块,所述浓度管理模块优选地使用计算方法来确定组织处理器诸如现有技术组织处理器10的每个站/瓶处的试剂浓度。所述计算方法涉及使用可被设定成试剂的默认值的初始站浓度,以及跟踪站使用来计算试剂的正确浓度的估计值。跟踪站使用可包括计算来自组织处理器使用的反应釜壁、篮子和活检垫的试剂残留的估计值。试剂管理系统接着基于计算的试剂站浓度水平来操作组织处理器。

[0117] 本发明通过提供组织处理器100来实现试剂管理的改进,所述组织处理器100包括用于测量试剂的测量纯度水平的至少一个传感器74、76。理想地,测量纯度水平是根据测量参数值得出的试剂的浓度值。本发明还提供操作组织处理器100的方法,所述方法可为由计算机程序产品和组织处理器100的被配置来执行所述方法的控制器25计算机实现的。

[0118] 与WO 2005/031312和如上所述的试剂管理系统相反,本发明的具有控制器25的组织处理器100和操作组织处理器100的方法可在操作组织处理器100来执行组织处理方案之前或期间借助于至少一个传感器74、76测量实际试剂浓度。因此,试剂管理系统可在测量试剂浓度值而非基于试剂残留的估计值计算的试剂浓度值的基础上来控制试剂使用。因此,本发明由于至少一个传感器74、76而在测量试剂浓度方面提供更大准确性和可靠性。此外,因为可在组织处理器100的操作之前或期间验证试剂质量,所以本发明使得试剂管理系统能够更容易控制组织处理器工作流。



[0119] 为简单起见,相同附图标号已用于根据本发明的实施方案的组织处理器100的对应于现有技术组织处理器10的相同特征的特征。以上对现有技术组织处理器10的描述和W0 03/029845的公开内容意图与组织处理器100的具有相同附图标号的特征相关。在一些实施方案中,组织处理器100可包括现有技术组织处理器10的一个或多个特征,尽管在本发明的优选实施方案的以下描述中未明确提及。本领域的技术人员将理解现有技术组织处理器10的特征可如何相对于根据本发明的实施方案的组织处理器100实现。然而,应当理解,本发明的实施方案不限于具有W0 03/029845中所公开并且如本文所述的现有技术组织处理器10的相同部件或所有部件。例如,本发明的实施方案可涉及不同于现有技术组织处理器10并且仅包括单个反应釜的组织处理器或操作组织处理器的方法,如本文将描述。

[0120] 本发明的组织处理器100包括:至少一个反应釜12,所述至少一个反应釜12用于接收组织样本;至少一个容器26,所述至少一个容器26用于存储试剂;以及至少一个传感器74,所述至少一个传感器74被布置用于与所述至少一个容器26和所述至少一个反应釜12中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平。

[0121] 组织处理器100的实施方案展示在如图9a至图9d和图10所示的简化示意性框图中。为清楚起见,传感器74、76、歧管38、试剂阀40、空气泵44、控制器25和其他元件之间的电连接已从附图中省略,并且被认为是本领域的技术人员已知的标准配件,并参考如图1至图8所示的现有技术组织处理器10进行理解。

[0122] 参考图9a和图9b,组织处理器100可包括连接容器26和反应釜12的试剂管线34。传感器74可布置在定位在容器26与反应釜12之间的试剂管线34中。阀机构50可任选地包括在试剂管线34中以根据组织处理方案期间的流动方向来控制试剂在容器26与反应釜12之间的流动。例如,在填充反应釜12时,试剂将在试剂管线34中从容器26被引导至反应釜12。相反地,在排泄反应釜12时,流动方向将如阀机构50所控制地反向。在一些实施方案中,阀机构50可包括现有技术组织处理器10的试剂阀40。传感器74可定位在阀机构50与反应釜12之间或容器26与阀机构50之间的试剂管线34中,分别如图9a和图9b所示。优选地,传感器74定位在阀机构50与反应釜12之间,如图9a所示。

[0123] 另选地,在图9c的实施方案中,传感器74布置在旁路管线42中,当试剂在试剂管线34中被引导时,所述旁路管线42接收所述试剂的一部分。旁路管线42定位在任选的阀机构50与反应釜12之间,如图9c所示。然而,旁路管线42可定位在容器26与任选的阀机构50之间。此外,在其他实施方案中,旁路管线42可在阀机构50的任一侧上连接到试剂管线34。也可对试剂从试剂管线34到旁路管线42的进入进行阀控以选择性地控制引导至传感器74的试剂的量(未示出)。

[0124] 图9d展示组织处理器100的另一另选实施方案,其中传感器74布置在连接到容器26和/或反应釜12的专用管线36中。专用管线36以虚线示出以展示专用管线36可流体连接到容器26和反应釜12中的一者或两者。试剂可在专用管线36中从容器26或反应釜12中的一者被引导至传感器74以用于测量试剂的测量纯度水平。在此方面,可将空气管线30从空气泵44连接到传感器74以便在专用管线36中泵送试剂(未示出)。

[0125] 图9a至图9d展示包括单个容器26、反应釜12和传感器74的组织处理器100的实施方案。然而,组织处理器100可包括用于存储不同试剂和/或不同浓度的相同试剂的多个容器26,如图10所示。

[0126] 图10中展示组织处理器100的优选实施方案。组织处理器100可包括多个容器26(示出六个,尽管可提供各种数目的容器)、两个反应釜12和14以及两个传感器74和76。所述布置类似于参考图9a所示和所述的布置,其中每个传感器74和76定位在试剂阀40与反应釜12和14之间的试剂管线34中。然而,在其他实施方案中,单个传感器74可定位在试剂阀40与反应釜12和14之间并且连接到反应釜12和14中的两者(未示出)。

[0127] 如图10所示,组织处理器100可包括试剂阀40以用于将每个容器26选择性地连接到反应釜12和14以便在其间引导试剂。此外,组织处理器100可包括通过浸润管线32连接到反应釜12和14的四个浸润浴槽16-22。浸润浴槽16-22可包括浸润材料诸如石蜡,以便由组织处理器100在执行组织处理方案时用于浸润组织样本。组织处理器100还可包括空气泵44与空气管线30和歧管38,它们与控制器25一起使得能够在组织处理器100中运输各种流体,诸如处理流体或废料。

[0128] 传感器74和76优选地是流体传感器,所述流体传感器被配置来在将试剂从一个或多个容器26或反应釜12和14引导至传感器74和76时测量所述试剂的密度值。传感器74和76可为密度计,并且优选地为振荡管密度计,所述振荡管密度计包括振荡元件并且测量试剂流的阻尼效应。另选地,传感器74和76可为振荡u形管或“音叉”密度计,或本领域的技术人员已知的其他密度计。在传感器74和76包括振荡管的情况下,图10所示的组织处理器100的歧管38优选地以一定角度倾斜。所述倾斜使得能够去除来自传感器74、76的振荡管的任何气泡,由此允许在填充反应釜12和14期间进行密度测量,所述密度测量在将试剂从一个或多个容器26引导至反应釜12和14时发生。

[0129] 理想地,传感器74和76对组织处理器100中的流体/试剂流具有最小流体限制。例如,传感器74和76可具有最小化流体限制的大的内部管径。这在传感器74和76定位在一个或多个容器26与反应釜12和14之间的试剂管线34中(参见图9a至图9b和图10)时是特别重要的,对于所述试剂管线34来说,此类限制可影响填充和排泄时间。

[0130] 现在参考图11,本发明提供操作用于处理组织样本的组织处理器100的方法。图11是本发明的方法的步骤80-86的流程图。所述方法包括:在步骤80处,将试剂从至少一个容器26或至少一个反应釜12引导至至少一个传感器74。在步骤82处,所述方法还包括:借助于至少一个传感器74自动地测量试剂的测量纯度水平。在步骤84处,所述方法还包括:检查测量纯度水平是否满足与至少一个容器26相关联的试剂的预定纯度水平。所述方法还包括:在步骤86处,基于检查的结果自动地确定试剂是否适于在组织处理器100中处理组织样本。

[0131] 试剂的预定纯度水平可借助于意图存储在容器26中的试剂的数据或信息而与至少一个容器26相关联。例如,容器26可包括定位在物理容器26上(诸如通过使用标签)的具体试剂的标识符。标识符可为机器可读的并且包括射频识别装置(RFID)。标识符可包括信息,诸如有待存储在容器26中的试剂的类型和/或浓度。

[0132] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:基于至少一个容器26的试剂数据提供试剂的预定纯度水平。至少一个容器26的试剂数据优选地由组织处理器100的用户或操作者提供。组织处理器100还可包括输入装置,诸如控制界面24,其可包括现有技术组织处理器10的图3和图8所示的控制界面24。控制界面24可采用图形用户界面,并且可包括可由用户操作来提供试剂数据的触摸屏显示器、键盘和/或鼠标。控制界面24可连接到组织处理器100的控制器25,所述控制器25被配置来从控制界面24接收试剂数据。

[0133] 另外/另选地,组织处理器100可包括控制器25,所述控制器25可包括现有技术组织处理器10的图8所示的控制器25。控制器25可被配置来诸如通过无线或硬线连接从服务器或计算系统接收试剂数据。控制器25可在组织处理器100上位于现有技术组织处理器10的如图3所示的机柜11中,或可为与组织处理器100通信的独立计算机的一部分。控制器25可包括个人计算机处理器,诸如英特尔公司的Celeron芯片,其位于ETX形状因数PCB上(未示出)。控制器25可包含或存储用于处理组织的多个预定义方案(或步骤),所述方案存储在非易失性存储器诸如硬盘驱动器中。方案可由用户编程以实现用于组织处理的多个步骤,或方案可为预定义的。典型方案参数包括要将哪些试剂应用到样本、要应用试剂多长时间、应用试剂所处的温度、是否要进行搅拌、以及是否要改变反应釜12、14中的环境压力。

[0134] 试剂数据优选地至少包括至少一个容器26的试剂的浓度值。用户可使用控制界面24或控制器25作为试剂在水中的稀释百分比(诸如70%、80%或100%)提供浓度值,或仅举数例以摩尔(M)、g/L、mg/mL为单位提供浓度。试剂数据还可包括组织处理器100的试剂类型、试剂名称和容器数中的一者或多者。例如,仅举数例,试剂类型可包括:脱水流体,诸如乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、乙二醇和各种醇;清除试剂,诸如二甲苯、二戊烯、D-柠檬烯、1,1,1-三氯乙烷、甲苯和二氧杂环己烷;以及浸润材料,诸如石蜡,。

[0135] 在本发明的优选实施方案中,试剂的预定纯度水平是基于来自试剂数据的浓度值确定的浓度水平。浓度水平可包括阈值或值容差范围中的一者。阈值可为来自用户的试剂数据中所包括的试剂的浓度值。在浓度水平是值容差范围的情况下,所述范围可基于试剂数据中所包括的浓度值来确定。所述方法可包括:根据试剂类型(诸如脱水流体、清除试剂或浸润材料),并且在一些实施方案中通过基于纯的试剂浓度的计算或使用试剂的查找表,来确定容差范围。例如,对于浓度水平的变化将不利地影响所处理组织样本的质量的试剂,可能需要更小容差范围。

[0136] 在一些实施方案中,所述方法还包括:一次或多次地、优选地三次地重复测量步骤82,以及计算表示试剂的测量纯度水平的参数的测量值的平均值。在此情况下,计算的平均值表示试剂的测量纯度水平。测量步骤82可包括:使用至少一个传感器74、76(其可为流体传感器或密度计)测量试剂的密度值,并且因此计算的平均值可包括试剂的平均密度值。所述方法还可包括以下步骤:根据测量密度值或测量密度值的平均值得出试剂的浓度值。得出浓度值的步骤可包括:基于使用纯试剂的查找表执行计算方法。在测量步骤82处确定的试剂的测量纯度水平优选地包括得出的浓度值。

[0137] 因此,图11的检查步骤84优选地基于浓度值的比较而执行。理想地,测量纯度水平为根据测量密度值或测量密度值的平均值得出的浓度值,并且预定纯度水平为浓度水平,所述浓度水平为基于来自试剂数据的浓度值确定的阈值或值容差范围。检查步骤84可包括:检查测量纯度水平是否(i)大于预定浓度水平的阈值或(ii)在预定浓度水平的值容差范围内。

[0138] 在另选的实施方案中,预定纯度水平可以是基于来自试剂数据的浓度值确定的密度水平。所述密度水平可以是阈值,其中所述阈值可以是诸如通过基于纯试剂浓度的计算或使用所述试剂的查找表而根据来自所述试剂数据的所述浓度值得出的密度值。在所述密度水平是值容差范围的情况下,所述范围可基于得出的密度值来确定。此外,试剂的测量纯度水平可为测量密度值或测量密度值的平均值。因此,在另选的实施方案中,图11的检查步

骤84基于密度值的比较而执行。

[0139] 在一些实施方案中,图11的确定步骤86包括:当测量纯度水平大于阈值或在值容差范围内时,确定试剂适于处理组织样本。步骤86还包括:当测量纯度水平小于阈值或落在值容差范围外时,确定试剂不适于处理组织样本。当确定试剂不适于处理组织样本时,所述方法还可包括以下步骤:标记至少一个容器26以便不供组织处理器100使用。所述方法还可包括以下步骤:在组织处理器100处生成通知信号以便于用户检查标记的容器26中的试剂。通知信号可由输入装置提供给用户,所述输入装置诸如具有用户显示器的控制界面24。通知信号可包括显示在控制界面24或用户显示器上的消息和/或警告。

[0140] 所述方法可在操作组织处理器100来使用试剂执行组织处理方案之前执行。此方法需要专用组织处理器工作流来在由组织处理器100在组织处理方案中使用之前检查试剂的测量纯度水平。参考图9d,组织处理器100包括将容器26或反应釜12连接到传感器74的专用管线36。专用管线36与连接容器26和反应釜12的试剂管线34分离。在一些实施方案中,所述方法包括:在步骤80处,在专用管线36中将试剂从容器26或反应釜12引导至传感器74。

[0141] 专用组织处理器工作流需要具体动作来对专用管线36填充和排泄试剂以测量试剂的纯度水平或浓度。例如,试剂可存储在容器26中并且被引导至传感器74以便在由组织处理器100使用之前筛选试剂并检查其纯度水平或浓度。如果所述方法在步骤86处确定试剂不适于使用,则可标记与试剂相关联的容器26、即用于存储试剂的容器26以便不供使用。“标记”可为在试剂管理系统中软件实现的,所述“标记”封锁容器26以便不供在组织处理方案中使用。“标记”可导致由试剂管理系统选择另选的容器26以供在组织处理方案中使用。此外,所述方法可包括:生成通知信号以便于用户检查标记的容器26中的试剂。通知信号可为显示在控制界面24或用户显示器上的消息和/或警告。

[0142] 在另一实例中,试剂可存储在反应釜12中并且被引导至传感器74以便在将试剂引导至其相关联容器26之前筛选试剂并检查其纯度水平或浓度。如果所述方法在步骤86处确定试剂不适于使用,则可如上所述标记与试剂相关联的容器26(例如在此情况下为存储试剂的容器26)以便不供使用,并且此外,可将试剂引导至组织处理器100的废料管线以从所述废料管线去除,以便不污染或稀释当前在相关联容器26中的任何试剂。

[0143] 在其他实施方案中,所述方法优选地在操作组织处理器100来使用试剂执行组织处理方案时被执行。此方法可用以下两种方式实现:(i)在由组织处理器100使用(例如,反应釜12、14的填充/排泄)期间调整组织处理方案的组织处理器工作流以检查试剂,以及(ii)用于计算由于组织处理方案中的连续使用所致的试剂的污染的监测组织处理器工作流。有利地,调整的工作流和监测工作流最小化组织处理器100的低效操作,因为其避免了执行上述专用工作流所需的另外的检查和反应釜清洁。

[0144] 参考图9a至图9c和图10,组织处理器100可包括连接至少一个容器26和至少一个反应釜12、14的试剂管线34。至少一个传感器74、76被布置成与试剂管线34流体连通。传感器74、76可定位在试剂管线34中(如图9a至图9b和图10所示),或另选地定位在旁路管线42中(如图9c所示),当试剂在试剂管线34中被引导时,所述旁路管线42接收所述试剂的一部分。在组织处理器100的这些实施方案的情况下,所述方法可在组织处理方案的起点用试剂填充反应釜12、14时和/或在组织处理方案的终点排泄反应釜12、14以去除试剂时被执行,因为从试剂管线34在容器26与反应釜12和14之间引导的试剂将穿过定位在试剂管线34或

旁路管线42中的传感器74、76。

[0145] 对于调整的组织处理器工作流,所述方法还包括以下步骤:操作组织处理器100来停止至少一个反应釜12、14的填充或排泄以执行至少图11的方法步骤82-86。在填充反应釜12、14时,所述方法可包括:操作组织处理器100来在试剂接触存储在至少一个反应釜12、14中的组织样本之前停止填充。在排泄反应釜12、14时,所述方法可包括:操作组织处理器100来在试剂被递送到与试剂相关联的至少一个容器26之前停止填充。停止步骤有利地使得能够在填充反应釜12、14、然后在其中进行处理时潜在地污染和/或破坏组织样本之前以及在从反应釜12、14排泄试剂时潜在地污染和/或稀释相关联容器26中的任何试剂之前检查试剂纯度水平或浓度。这期望地使得能够在操作组织处理器来使用试剂执行组织处理方案之前或期间验证试剂质量,这由此可避免用户误差和组织样本的潜在次优组织处理。

[0146] 当在图11的步骤86处确定试剂适于处理组织样本时,所述方法还可包括以下步骤:操作组织处理器100来继续填充或排泄反应釜12、14以完成组织处理方案。否则,当确定试剂不适于处理组织样本时,所述方法还可包括以下步骤:操作组织处理器100来放弃组织处理方案。

[0147] 在填充反应釜12、14时调整的组织处理器工作流在如图12和图13a至图13c的流程图所示的本发明的优选实施方案中展示。图12是用于在反应釜填充时进行试剂筛选(即,检查试剂纯度水平,特别是浓度)的工作流的简化流程图,所述试剂筛选并入图11的方法和如本文所述的实施方案。所述流程图从用来自容器26的试剂缓慢地填充反应釜12、14开始。优选地,填充反应釜达10秒,并且操作组织处理器100来在试剂接触存储在反应釜12、14中的组织样本之前停止填充。所述工作流中的下一步骤是等待来自密度计74、76的稳定读数。接下来,检查来自密度计74、76的读数,这涉及执行方法步骤82和84。所述工作流接下来确定读数是否良好,这涉及执行方法步骤86。如果读数良好,则继续用试剂填充反应釜12、14并且完成处理方案。否则,封锁与试剂相关联的容器26以便不供组织处理器100使用,并且选择另选的瓶/容器26(在具有多个容器26的实施方案中)以用于在组织处理方案中使用。关于封锁或标记的容器26和使用另选的瓶/容器26的选项通知用户,诸如通过控制界面24。所述工作流接着放弃组织处理方案并且等待用户采取另外的动作,例如,替换标记的容器26中的试剂或选择另选的瓶/容器26。

[0148] 参考图13a至图13c,提供了图12所示并且上文所述的用于试剂筛选的工作流的更详细流程图。具体地,图13a示出所述工作流中的另外的步骤,所述步骤检查密度计74、76是否由组织处理器100启用,若未被启用则记录DM故障(125)。一旦密度计74、76被启用,就打开试剂阀(诸如来自现有技术组织处理器10的图2的ret1-vrgt和ret2-vrgt)以用试剂填充反应釜12、14。图13b示出停止对反应釜12、14的填充以便进行密度测量并检查试剂纯度水平或浓度的细节。所述停止可通过实施如图13b所示的组织处理器工作流中的“暂停”功能来实现,所述“暂停”功能使组织处理方案和对反应釜12、14的填充暂停一定时间段,直到执行密度测量并检查试剂纯度水平或浓度。图13c示出执行方法步骤82-86的细节,其中获取三个稳定密度读数并检查密度计(DM)读数(例如,三个密度测量结果的平均值)以查看其在误差或容差内是否匹配预期试剂密度(例如,基于来自用户的试剂数据的预定值)。如果DM读数在误差或容差内不匹配,则所述工作流记录试剂不在预期密度中的试剂误差(121),标记瓶26以防止重复使用,关闭试剂阀并返回“重试新试剂”。这可涉及生成通知信号或消息

以便于用户查看并采取适当动作,诸如选择另选的瓶/容器26或替换容器26中的试剂。

[0149] 如上所述的调整的组织处理器 workflows 可在由试剂管理系统执行的监测组织处理器 workflows 中实现。监测组织处理器 workflows 包括:在由组织处理器100执行的组织处理方案期间一次或多次地并且优选地在填充和排泄反应釜12、14时执行调整的组织处理器 workflows。这使得能够于在组织处理器方案中使用试剂前后验证试剂纯度水平或浓度。理想地,每当组织处理器100执行组织处理器方案时,监测组织处理器 workflows 就执行调整的组织处理器 workflows,这使得能够在组织处理器100连续使用试剂时收集试剂纯度水平或浓度的数据。

[0150] 在一些实施方案中,组织处理器100包括用于存储第一试剂的第一容器和用于存储第二试剂的第二容器。第一容器和第二容器可包括试剂容器26,如图9a至图9d和图10所示。然而,第一容器可包括浸润浴槽16-22或组织处理器100的另选容器,所述另选容器存储由组织处理器100使用来在反应釜12、14中处理组织样本的试剂或处理流体。

[0151] 对于监测组织处理器 workflows,所述方法还可包括以下步骤:操作组织处理器100来使用第一试剂和第二试剂执行组织处理方案。优选地,第一试剂在使用第二试剂之前在组织处理方案中使用。组织处理方案可包括通过以下方式用第一试剂处理反应釜12、14中的组织样本:在填充反应釜12、14时将第一试剂引导或泵送至反应釜12、14和/或从第一容器引导或泵送第一试剂。理想地,组织处理方案接着包括以下相同步骤:用第二试剂处理反应釜12、14中的组织样本。

[0152] 有利地,所述监测组织处理器 workflows 的方法可包括:自动地确定来自第一容器的第一试剂进入来自第二容器的第二试剂中的残留体积。残留体积可通过首先在第二容器中提供初始体积的第二试剂来确定,所述初始体积可由用户通过输入装置24或控制器25提供。接着,所述方法包括:执行测量步骤82来使用传感器74、76测量在排泄反应釜12、14时第一试剂的密度值以及在填充和排泄反应釜12、14时第二试剂的密度值。接着可根据下式自动地计算出残留体积:

$$[0153] \quad V_{CO} = \frac{\rho_{C2out} - \rho_{C2in}}{\rho_{C1out} - \rho_{C2out}} \times V$$

[0154] 其中: $V_{CO}$  = 残留体积 (L),  $\rho_{C2out}$  = 在排泄至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值 ( $\text{kg/m}^3$ ),  $\rho_{C2in}$  = 在填充至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值 ( $\text{kg/m}^3$ ),  $\rho_{C1out}$  = 在排泄至少一个反应釜时第一试剂的测量密度值 ( $\text{kg/m}^3$ ), 并且  $V$  = 第二容器中的第二试剂的初始体积 (L)。

[0155] 残留体积表示在组织处理器100的连续使用期间已经污染第二试剂的第一试剂的体积。此信息可由试剂管理系统使用来控制组织处理器100对试剂的使用,诸如通过选择具体试剂及其在组织处理方案中的使用次序。此外,残留体积可由试剂管理系统使用来估计来自其他容器诸如浸润浴槽16-22的试剂/处理流体的污染水平。由于组织处理器100的传感器74、76不测量来自浸润浴槽16-22的浸润流体诸如石蜡的纯度水平或浓度,因此这是特别有利的。因此,这种使用实际测量试剂浓度计算残留体积的方法在试剂管理系统对浸润流体或其他流体的纯度水平或浓度的计算方面提供准确性。

[0156] 本发明还提供组织处理器100,其包括:至少一个反应釜12,所述至少一个反应釜12用于接收组织样本;至少一个容器26,所述至少一个容器26用于存储试剂;以及至少一个

传感器74,所述至少一个传感器74被布置用于与所述至少一个容器26和所述至少一个反应釜12中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平。测量纯度水平优选地为根据测量参数值得出的浓度值。组织处理器100还包括控制器25,所述控制器25被配置来执行根据图11的步骤80-86所述的操作组织处理器的方法。

[0157] 在本发明的优选实施方案中,控制器25还被配置来执行上文参考图11、图12和图13a至图13c所述的另外的方法步骤中的任一个。因此,操作组织处理器100的方法可通过控制器25并且进一步地以如本领域的技术人员将理解的各种方式在软件、固件和/或硬件中实现。

[0158] 本发明还提供计算机程序产品,其包括:计算机可读介质,所述计算机可读介质具有用于在数据处理系统内操作组织处理器(诸如组织处理器100)的体现在介质上的计算机可读程序代码和计算机可读系统代码,其中所述计算机程序产品包括计算机可读介质内的用于执行根据图11的步骤80-86所述的操作组织处理器的方法的计算机可读代码。

[0159] 在本发明的优选实施方案中,计算机可读代码可执行上文参考图11、图12和图13a至图13c所述的另外的方法步骤中的任一个。因此,所述操作组织处理器100的方法可通过计算机程序产品在软件中实现。计算机程序代码可用多种方式例如在组织处理器100的存储器上或有形计算机可读介质上供应,或作为用于组织处理器100的数据信号或文件传达给。

[0160] 如本文所述的本发明的方法、组织处理器和计算机程序产品有利地使得能够在操作组织处理器来用试剂执行组织处理方案之前或期间验证试剂质量。本发明的组织处理器包括用于测量试剂的测量纯度水平的至少一个传感器,所述测量纯度水平优选地为根据测量参数值得出的浓度值。因此,可在操作组织处理器100来执行组织处理方案之前或期间借助于至少一个传感器确定实际试剂浓度水平。可由试剂管理系统使用所确定的试剂浓度水平来更容易控制试剂使用和用于执行组织处理方案的组织处理器 workflow。本发明因此可通过验证试剂质量以避免用户误差和潜在次优组织处理来提高成功组织处理的可能性。

[0161] 篮子设计的改进

[0162] 本发明还实现对用于组织处理器的盒篮子的改进。

[0163] 参考图4至图6,现有技术组织处理器10的反应釜12包括用于检测反应釜12中的处理流体诸如试剂的液位的三个流体液位传感器52。流体液位传感器52定位在反应釜12的不同高度处,如图6中最佳示出。多个篮子62被配置来容纳和堆叠在反应釜12中,如图5所示。篮子62的大小被充分设定成定位在反应釜12内并且最大化用于存储组织样本的体积容量,所述组织样本可在篮子62中存储在盒子内。现有技术篮子62通常由金属材料制成,并因此在暴露于光时提供反射结构。由于流体液位传感器52通常为光学传感器,因此金属反射结构可能会就在确定处理流体的液位中的使用而言干扰光学传感器。

[0164] 本发明提供用于存储组织样本以用于在组织处理器(诸如现有技术组织处理器10或本发明的组织处理器100)中处理的容器110。容器110被配置来容纳在组织处理器10、100的反应釜12、14中并且允许触及所存储组织样本以使用反应釜12、14中的处理流体进行处理。反应釜12、14包括用于检测反应釜12、14中的处理流体的液位的至少一个传感器52。容器110被配置来最小化对至少一个传感器52的干扰。

[0165] 图14a至图14b和图15a至图15b展示根据本发明的优选实施方案的用于存储组织



样本以用于在组织处理器中处理的容器110。容器110的大小可被充分设定用于定位在反应釜12、14内。此外,容器110可为如图14a至图14b和图15a至图15b所示的篮子,或者具有网状结构以便允许流体触及所存储组织样本以进行处理。

[0166] 在一些实施方案中,至少一个传感器52为光学传感器,并且容器110包括用于最小化对光学传感器52的干扰的至少一个非反射表面(未示出)。非反射表面优选地包括不透明材料以便最小化可能在光学传感器52的使用期间发生的反射(未示出)。在其他实施方案中,传感器52可为受来自如本领域的技术人员已知的表面反射的干扰影响的其他传感器。

[0167] 容器110可被配置来可释放地接收具有所述至少一个非反射表面的一个或多个夹具(未示出)。在容器110为篮子的情况下,如图14a至图14b和图15a至图15b所示,一个或多个夹具能够可释放地附接到篮子110的侧部部分中的开口(未示出)。侧部部分可包括篮子110的接收部60的四个表面,这四个表面不包括基部部分63。另外/另选地,容器或篮子110的侧部部分各自可包括可与容器110成一体的非反射表面(未示出)。在这些实施方案中,侧部部分优选地由非反射或不透明材料形成。

[0168] 本发明还提供用于存储组织样本以用于在组织处理器10、100中处理的容器110,所述容器110包括可回缩柄部65以便于多个容器110的堆叠。

[0169] 图14a至图14b和图15a至图15b展示根据本发明的优选实施方案的用于存储组织样本的容器110,其示出可回缩柄部65。图14a至图14b示出处于回缩位置的柄部65,并且图15a至图15b示出处于伸出位置的柄部65。容器110的大小可被充分设定用于定位在反应釜12、14内并且可为篮子或具有网状结构以便允许流体触及所存储样本以进行组织处理。如图15b中最佳所示,接收部60可包括用于接收处于回缩位置的柄部65的中心凹陷部66。中心凹陷部66形成纵向狭槽,所述纵向狭槽用于在回缩位置中在狭槽的相反端部处接收柄部65的臂。

[0170] 优选地,柄部65与接收部60成一体,如图14a至图14b和图15a至图15b所示。特别地,图15b展示接收部60可在纵向狭槽66的相反端部处包括支架,以用于在支架的开口中接收柄部65的每个臂。柄部65通过相对于接收部60手动地推拉柄部65以便使柄部65的臂相对于支架的开口移动而伸出和回缩。将柄部65整合到接收部60中可避免对盖子64的牢固附接的任何依赖性,由此减少容器110和/或组织样本在运输期间掉落的风险。

[0171] 参考图14a,容器或篮子110还可包括具有狭槽61的盖子64,柄部可穿过狭槽61伸出到图15a所示的伸出位置。狭槽61可为纵向狭槽,所述纵向狭槽可比柄部65的长度稍微更长,以便允许柄部65穿过到达伸出位置,同时最小化它们之间的间隙,组织样本可穿过所述间隙离开接收部60。狭槽61居中定位,如图14a和15a所示,以获得容器110在通过柄部65携载时的稳定性。狭槽61还可被形成包括盖子64的中心部分中的更宽部分以用于接收柄部65的弯曲部分。

[0172] 参考图14b,接收部60可包括基部部分63,所述基部部分63具有在其中心部分中的狭槽69。狭槽69的大小被设定用于接收对应容器或篮子110的柄部65的至少一部分。例如,如图14a所示,在回缩位置中,柄部65的部分可突出穿过盖子64的狭槽61,特别地在盖子64的中心部分中。接收部60的狭槽69可接收柄部65的突出部分以便于多个容器110的堆叠。这有利地使得当多个容器110竖直堆叠时基部部分63和盖子64能够基本齐平地坐置。

[0173] 容器110还可包括用于在样本处理期间跟踪容器110的位置的电子标识符79。电子



标识符79可包括条形码,或更优选地射频识别装置(RFID)标签,如图14a至图14b和图15a至图15b所示。在一些实施方案中,电子标识符79设置在标签78上,所述标签78附接到篮子110的接收部60。优选地,标签78附接到接收部60的侧部部分(不包括基部部分63),以便最小化对柄部65的干扰并且当多个容器110竖直堆叠时可容易读取。

[0174] 有利地,用于存储组织样本的本发明的容器110诸如通过优选地提供至少一个非反射表面而最小化对组织处理器10、100的流体传感器52的干扰。此外,本发明的容器110提供接收部柄部,使得多个容器110可容易堆叠以便运输或在组织处理器10、100中使用。

[0175] 以下阐述本公开的另外的非限制性示例性实施方案。

[0176] 实施方案1:一种操作用于处理组织样本的组织处理器的方法,所述组织处理器包括:至少一个反应釜,所述至少一个反应釜用于接收组织样本;至少一个容器,所述至少一个容器用于存储试剂;以及至少一个传感器,所述至少一个容器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平,所述方法包括以下步骤:a)将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器;b)借助于所述至少一个传感器自动地测量所述试剂的测量纯度水平;c)检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度水平;以及d)基于所述检测的结果自动地确定所述试剂是否适于在所述组织处理器中处理组织样本。

[0177] 实施方案2:根据实施方案1所述的方法,其还包括以下步骤:基于所述至少一个容器的试剂数据提供所述试剂的所述预定纯度水平。

[0178] 实施方案3:根据实施方案2所述的方法,其还包括以下步骤:在所述组织处理器处从用户接收所述至少一个容器的所述试剂数据。

[0179] 实施方案4:根据实施方案3所述的方法,其中所述组织处理器还包括输入装置,并且所述接收步骤包括:借助于所述输入装置接收所述试剂数据。

[0180] 实施方案5:根据实施方案2至4中任一项所述的方法,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

[0181] 实施方案6:根据实施方案5所述的方法,其中所述试剂的所述预定纯度水平是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的浓度水平。

[0182] 实施方案7:根据实施方案6所述的方法,其中所述浓度水平是以下中的一者:阈值,其中所述阈值是来自所述试剂数据的所述浓度值;或值容差范围,所述值容差范围是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的。

[0183] 实施方案8:根据实施方案1至7中任一项所述的方法,其中所述至少一个传感器在步骤b)处测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的密度值。

[0184] 实施方案9:根据实施方案8所述的方法,其还包括以下步骤:一次或多次地重复所述测量步骤b);以及计算所述测量密度值的平均值,其中所述计算平均值表示所述试剂的所述测量纯度水平。

[0185] 实施方案10:根据实施方案9所述的方法,其中所述测量纯度水平是根据所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值得出的浓度值。

[0186] 实施方案11:根据实施方案7至10中任一项所述的方法,当实施方案8包括根据实施方案7所述的方法时,其中所述检查步骤c)包括:检查所述测量纯度水平是否(i)大于所

述阈值或(ii)在所述值容差范围内。

[0187] 实施方案12:根据实施方案11所述的方法,其中所述自动地确定步骤d)包括:当所述测量纯度水平大于所述阈值或在所述值容差范围内时,确定所述试剂适于处理组织样本;以及当所述测量纯度水平小于所述阈值或落在所述值容差范围外时,确定所述试剂不适于处理组织样本。

[0188] 实施方案13:根据实施方案1至12中任一项所述的方法,其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述方法还包括以下步骤:标记所述至少一个容器以便不供所述组织处理器使用。

[0189] 实施方案14:根据实施方案13所述的方法,其还包括以下步骤:在所述组织处理器处生成通知信号以便于用户检查所述标记的容器中的试剂。

[0190] 实施方案15:根据实施方案1至14中任一项所述的方法,其在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案之前被执行。

[0191] 实施方案16:根据实施方案1至15中任一项所述的方法,其中所述组织处理器包括将所述至少一个容器或所述至少一个反应釜连接到所述至少一个传感器的专用管线,并且其中所述引导步骤a)包括:在所述专用管线中将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器。

[0192] 实施方案17:根据实施方案1至14中任一项所述的方法,其在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案时被执行。

[0193] 实施方案18:根据实施方案1至14和17中任一项所述的方法,其中所述组织处理器包括连接所述至少一个容器和所述至少一个反应釜的试剂管线,其中所述至少一个传感器被布置用于与所述试剂管线流体连通,并且其中所述引导步骤a)包括:在所述试剂管线中在所述至少一个容器与所述至少一个反应釜之间引导试剂。

[0194] 实施方案19:根据实施方案18所述的方法,其中所述至少一个传感器是以下情况中的一种:定位在所述试剂管线中;或者定位在旁路管线中,当在所述试剂管线中引导所述试剂时,所述旁路管线接收所述试剂的一部分。

[0195] 实施方案20:根据实施方案1至14和17至19中任一项所述的方法,其在以下中的一者或两者时被执行:用试剂填充所述至少一个反应釜;以及排泄所述至少一个反应釜以去除试剂。

[0196] 实施方案21:根据实施方案20所述的方法,其还包括以下步骤:操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以执行至少步骤(b)-(d)。

[0197] 实施方案22:根据实施方案21所述的方法,其中操作所述组织处理器来停止填充或排泄包括以下中的一者或两者:操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充;以及操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

[0198] 实施方案23:根据实施方案21或实施方案22所述的方法,其中当确定所述试剂适于处理组织样本时,所述方法还包括以下步骤:操作所述组织处理器来继续填充或排泄所述至少一个反应釜以完成所述组织处理方案。

[0199] 实施方案24:根据实施方案21至23中任一项所述的方法,其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述方法还包括以下步骤:操作所述组织处理器来放弃所述组织处

理方案。

[0200] 实施方案25:根据实施方案1至14和17至24中任一项所述的方法,其中所述组织处理器包括用于存储第一试剂的第一容器和用于存储第二试剂的第二容器,并且其中所述方法还包括以下步骤:操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案;以及自动地确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

[0201] 实施方案26:根据实施方案25所述的方法,其中自动地确定所述残留体积包括以下步骤:提供所述第二容器中的所述第二试剂的初始体积;以及执行所述测量步骤b)来测量以下项:在排泄所述至少一个反应釜时所述第一试剂的密度值;在填充所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值;以及在排泄所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值,其中所述残留体积根据下式来计算:

$$[0202] \quad V_{CO} = \frac{\rho_{C2out} - \rho_{C2in}}{\rho_{C1out} - \rho_{C2out}} \times V$$

[0203] 其中: $V_{CO}$ =残留体积(L),  $\rho_{C2out}$ =在排泄至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $\rho_{C2in}$ =在填充至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $\rho_{C1out}$ =在排泄至少一个反应釜时第一试剂的测量密度值( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),并且V=第二容器中的第二试剂的初始体积(L)。

[0204] 实施方案27:一种计算机程序产品,其包括:计算机可读介质,所述计算机可读介质具有用于在数据处理系统内操作组织处理器的体现在所述介质上的计算机可读程序代码和计算机可读系统代码,所述计算机程序产品包括:所述计算机可读介质内的用于执行根据实施方案1至26中任一项所述的方法步骤的计算机可读代码。

[0205] 实施方案28:一种用于处理组织样本的组织处理器,其包括:至少一个反应釜,所述至少一个反应釜用于接收组织样本;至少一个容器,所述至少一个容器用于存储试剂;至少一个传感器,所述至少一个传感器被布置用于与所述至少一个容器和所述至少一个反应釜中的一者或两者流体连通以用于测量试剂的测量纯度水平;以及控制器,所述控制器被配置来:将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器;借助于所述至少一个传感器测量所述试剂的测量纯度水平;检查所述测量纯度水平是否满足与所述至少一个容器相关联的所述试剂的预定纯度水平;以及基于所述检查的结果确定所述试剂是否适于在所述组织处理器中处理组织样本。

[0206] 实施方案29:根据实施方案28所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:基于所述至少一个容器的试剂数据提供所述试剂的所述预定纯度水平。

[0207] 实施方案30:根据实施方案29所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:在所述组织处理器处从用户接收所述至少一个容器的所述试剂数据。

[0208] 实施方案31:根据实施方案30所述的组织处理器,其还包括输入装置,并且其中所述控制器被配置来借助于所述输入装置接收所述试剂数据。

[0209] 实施方案32:根据实施方案29至31中任一项所述的组织处理器,其中所述试剂数据包括至少所述试剂的浓度值。

[0210] 实施方案33:根据实施方案32所述的组织处理器,其中所述试剂的所述预定纯度

水平是基于来自所述试剂数据的所述浓度值确定的浓度水平。

[0211] 实施方案34:根据实施方案33所述的组织处理器,其中所述浓度水平是以下中的一者:阈值,其中所述阈值是所述浓度值;或值容差范围,所述值容差范围是基于所述浓度值确定的。

[0212] 实施方案35:根据实施方案28至34中任一项所述的组织处理器,其中所述至少一个传感器测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的密度值。

[0213] 实施方案36:根据实施方案35所述的组织处理器,其中所述控制器被配置来借助于所述至少一个传感器两次或更多次地测量表示所述试剂的所述测量纯度水平的所述密度值,并且进一步被配置来:计算所述测量密度值的平均值,其中所述计算平均值表示所述试剂的所述测量纯度水平。

[0214] 实施方案37:根据实施方案36所述的组织处理器,其中所述测量纯度水平是根据所述测量密度值或所述测量密度值的所述平均值得出的浓度值。

[0215] 实施方案38:根据实施方案34至37中任一项所述的组织处理器,当实施方案35包括根据实施方案34所述的方法时,其中所述控制器检查所述测量纯度水平是否(i)大于所述阈值或(ii)在所述值容差范围内。

[0216] 实施方案39:根据实施方案38所述的组织处理器,其中当所述测量纯度水平大于所述阈值或在所述值容差范围内时,所述控制器确定所述试剂适于处理组织样本,并且其中当所述测量纯度水平小于所述阈值或落在所述值容差范围外时,所述控制器确定所述试剂不适于处理组织样本。

[0217] 实施方案40:根据实施方案28至39中任一项所述的组织处理器,其中当确定所述试剂不适于处理组织样本时,所述控制器进一步被配置来:标记所述至少一个容器以便不供所述组织处理器使用。

[0218] 实施方案41:根据实施方案40所述的组织处理器,其中所述控制器进一步被配置来:在所述组织处理器处生成通知信号以便于用户检查所述标记的容器中的试剂。

[0219] 实施方案42:根据实施方案28至41中任一项所述的组织处理器,其中所述控制器在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案之前确定所述试剂是否适于处理组织样本。

[0220] 实施方案43:根据实施方案28至42中任一项所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括将所述至少一个容器或所述至少一个反应釜连接到所述至少一个传感器的专用管线,并且其中所述控制器在所述专用管线中将试剂从所述至少一个容器或所述至少一个反应釜引导至所述至少一个传感器。

[0221] 实施方案44:根据实施方案28至41中任一项所述的组织处理器,其中所述控制器在操作所述组织处理器来使用所述试剂执行组织处理方案时确定所述试剂是否适于处理组织样本。

[0222] 实施方案45:根据实施方案28至41和44中任一项所述的组织处理器,其中所述组织处理器包括连接所述至少一个容器和所述至少一个反应釜的试剂管线,其中所述至少一个传感器被布置用于与所述试剂管线流体连通,并且其中所述控制器在所述试剂管线中在所述至少一个容器与所述至少一个反应釜之间引导试剂。

[0223] 实施方案46:根据实施方案45所述的组织处理器,其中所述至少一个传感器是以

下情况中的一种：定位在所述试剂管线中；或者定位在旁路管线中，当在所述试剂管线中引导所述试剂时，所述旁路管线接收所述试剂的一部分。

[0224] 实施方案47：根据实施方案28至41和44至47中任一项所述的组织处理器，其中所述控制器在以下中的一者或两者期间确定所述试剂是否适于处理组织样本：用试剂填充所述至少一个反应釜；以及排泄所述至少一个反应釜以去除试剂。

[0225] 实施方案48：根据实施方案47所述的组织处理器，其中所述控制器进一步被配置来操作所述组织处理器来停止填充或排泄所述至少一个反应釜以确定所述试剂是否适于处理组织样本。

[0226] 实施方案49：根据实施方案48所述的组织处理器，其中所述控制器通过以下中的一者或两者操作所述组织处理器来停止填充或排泄：操作所述组织处理器来在试剂接触存储在所述至少一个反应釜中的组织样本之前停止填充；以及操作所述组织处理器来在将试剂递送到所述至少一个容器之前停止填充。

[0227] 实施方案50：根据实施方案48或实施方案49所述的组织处理器，其中当所述控制器确定所述试剂适于处理组织样本时，所述控制器进一步被配置来：操作所述组织处理器来继续填充或排泄所述至少一个反应釜以完成所述组织处理方案。

[0228] 实施方案51：根据实施方案48至50中任一项所述的组织处理器，其中当所述控制器确定所述试剂不适于处理组织样本时，所述处理器进一步被配置来：操作所述组织处理器来放弃所述组织处理方案。

[0229] 实施方案52：根据实施方案28至41和44至51中任一项所述的组织处理器，其中所述组织处理器包括用于存储第一试剂的第一容器和用于存储第二试剂的第二容器，并且其中所述控制器进一步被配置来：操作所述组织处理器来使用所述第一试剂和所述第二试剂执行组织处理方案；以及确定来自所述第一容器的所述第一试剂进入来自所述第二容器的所述第二试剂中的残留体积。

[0230] 实施方案53：根据实施方案52所述的组织处理器，其中所述控制器被配置来通过以下方式确定所述残留体积：接收所述第二容器中的所述第二试剂的初始体积；以及借助于所述至少一个传感器测量以下项：在排泄所述至少一个反应釜时所述第一试剂的密度值；在填充所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值；以及在排泄所述至少一个反应釜时所述第二试剂的密度值，其中所述控制器根据下式计算所述残留体积：

$$[0231] \quad V_{CO} = \frac{\rho_{C2out} - \rho_{C2in}}{\rho_{C1out} - \rho_{C2out}} \times V$$

[0232] 其中： $V_{CO}$  = 残留体积 (L)， $\rho_{C2out}$  = 在排泄至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值 ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )， $\rho_{C2in}$  = 在填充至少一个反应釜时第二试剂的测量密度值 ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )， $\rho_{C1out}$  = 在排泄至少一个反应釜时第一试剂的测量密度值 ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )，并且  $V$  = 第二容器中的第二试剂的初始体积 (L)。

[0233] 实施方案54：一种用于存储组织样本以用于在组织处理器中处理的容器，其中所述容器被配置来容纳在所述组织处理器的反应釜中并且允许触及所存储组织样本以使用所述反应釜中的处理流体进行处理，其中所述反应釜包括用于检测所述反应釜中的所述处理流体的液位的至少一个传感器，并且其中所述容器被配置来最小化对所述至少一个传感

器的干扰。

[0234] 实施方案55:根据实施方案54所述的容器,其中所述至少一个传感器是光学传感器,并且所述容器包括用于最小化对所述光学传感器的干扰的至少一个非反射表面。

[0235] 实施方案56:根据实施方案55所述的容器,其中所述容器被配置来能释放地接收具有所述至少一个非反射表面的一个或多个夹具。

[0236] 实施方案57:根据实施方案54至56中任一项所述的容器,其中所述至少一个非反射表面包括不透明材料。

[0237] 实施方案58:一种用于存储组织样本以用于在组织处理器中处理的容器,其中所述容器被配置来容纳在所述组织处理器的反应釜中并且允许触及所存储组织样本以使用所述反应釜中的处理流体进行处理,其中所述容器包括可回缩柄部以便于多个所述容器的堆叠。

[0238] 实施方案59:根据实施方案58所述的容器,其还包括接收部,所述接收部具有用于接收处于回缩位置的所述柄部的中心凹陷部。

[0239] 实施方案60:根据实施方案59所述的容器,其中所述柄部与所述接收部成一体。

[0240] 实施方案61:根据实施方案59或实施方案60所述的容器,其中所述接收部包括基部部分,所述基部部分具有用于接收对应容器的柄部的至少一部分的狭槽。

[0241] 实施方案62:根据实施方案58至61中任一项所述的容器,其还包括盖子,所述盖子具有所述柄部能伸出穿过到达伸出位置的狭槽。

[0242] 实施方案63:根据实施方案28至53中任一项所述的组织处理器,其还包括根据实施方案54至62中任一项所述的用于存储组织样本的容器。

[0243] 当在本说明书(包括权利要求)中使用术语“包括(comprise/comprises/comprised/comprising)”中的任何或所有术语时,它们应被解释为指定存在所陈述特征、整数、步骤或部件,但不排除存在一个或多个其他特征、整数、步骤或部件。

[0244] 应当理解,在不脱离如所附权利要求所限定的本发明的范围的情况下,可对前述部分做出各种修改、添加和/或替代。

[0245] 应当理解,以下权利要求仅以实例的方式提供,并且不意图限制任何将来的申请中可要求保护的范围。可在以后的日期向权利要求增加或从其删除特征,以便进一步限定或重新限定一项或多项发明。

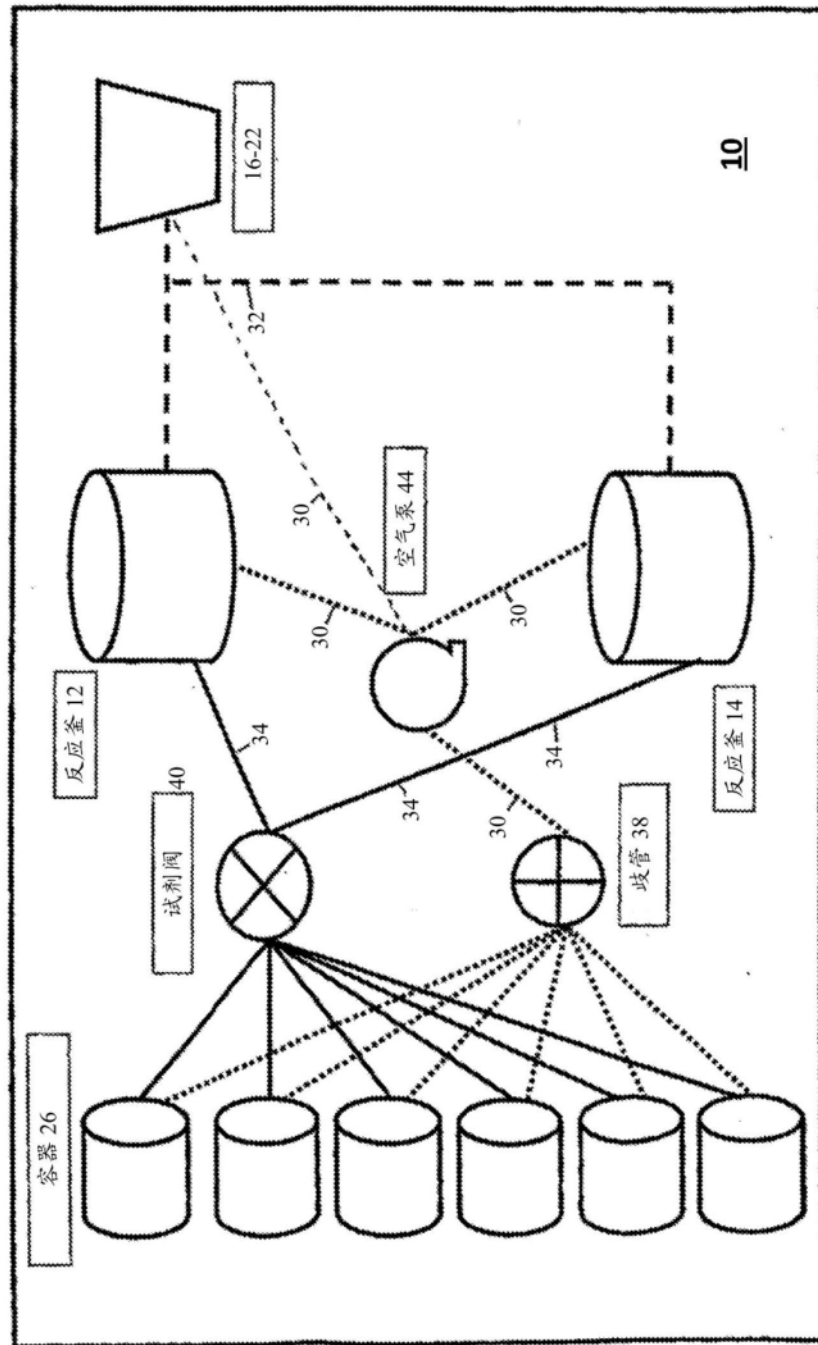


图1现有技术

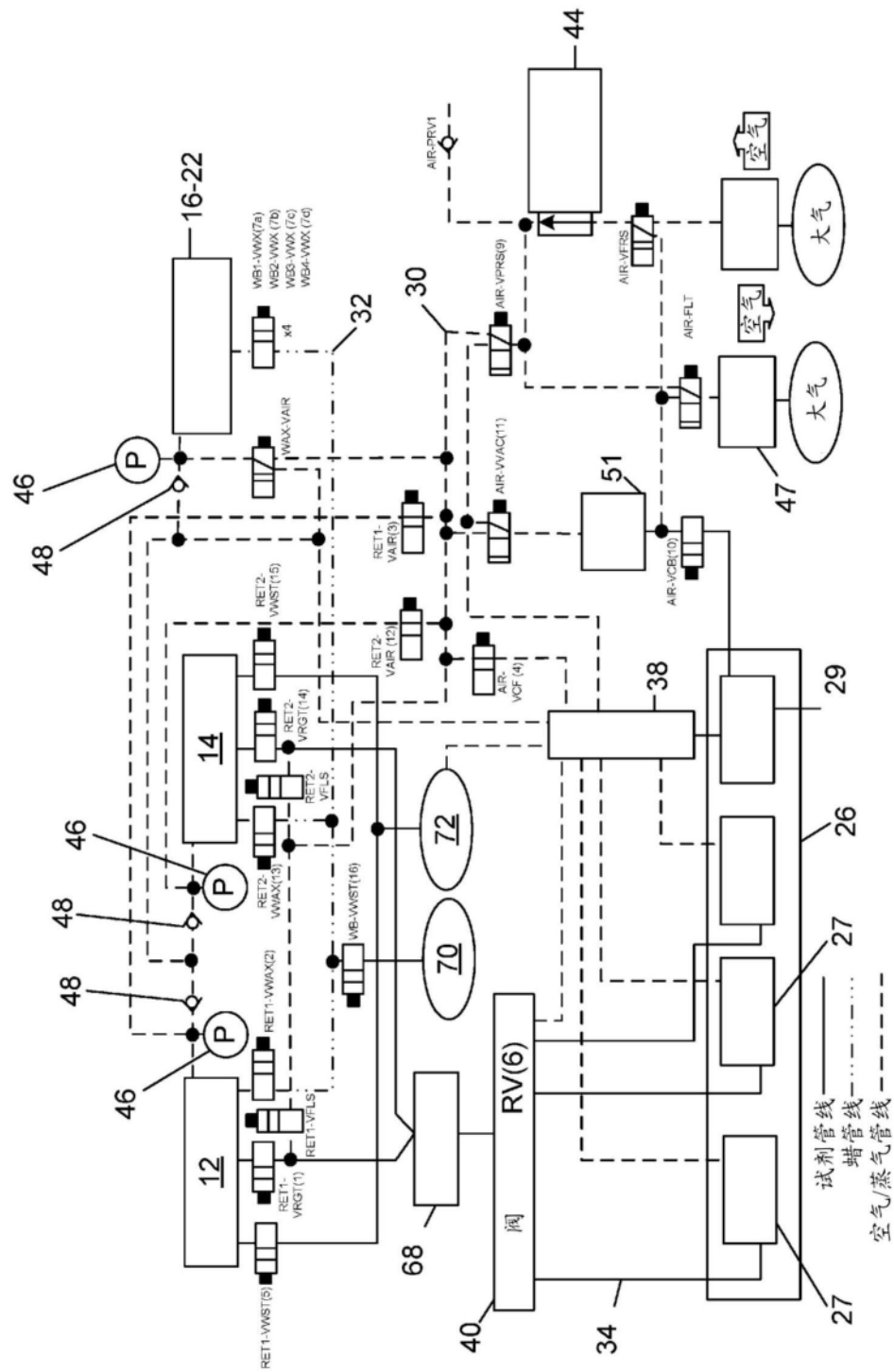


图2现有技术



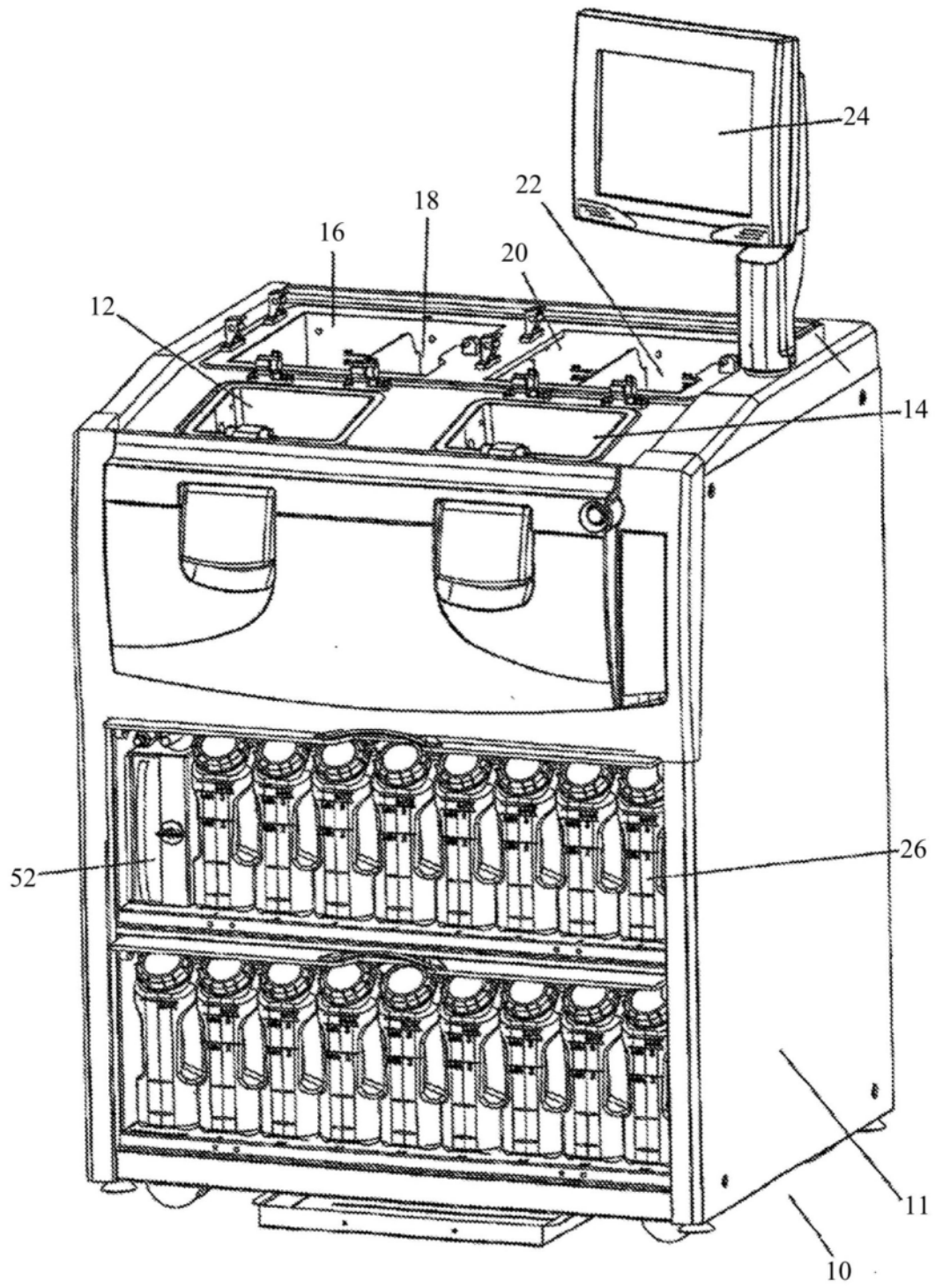


图3现有技术

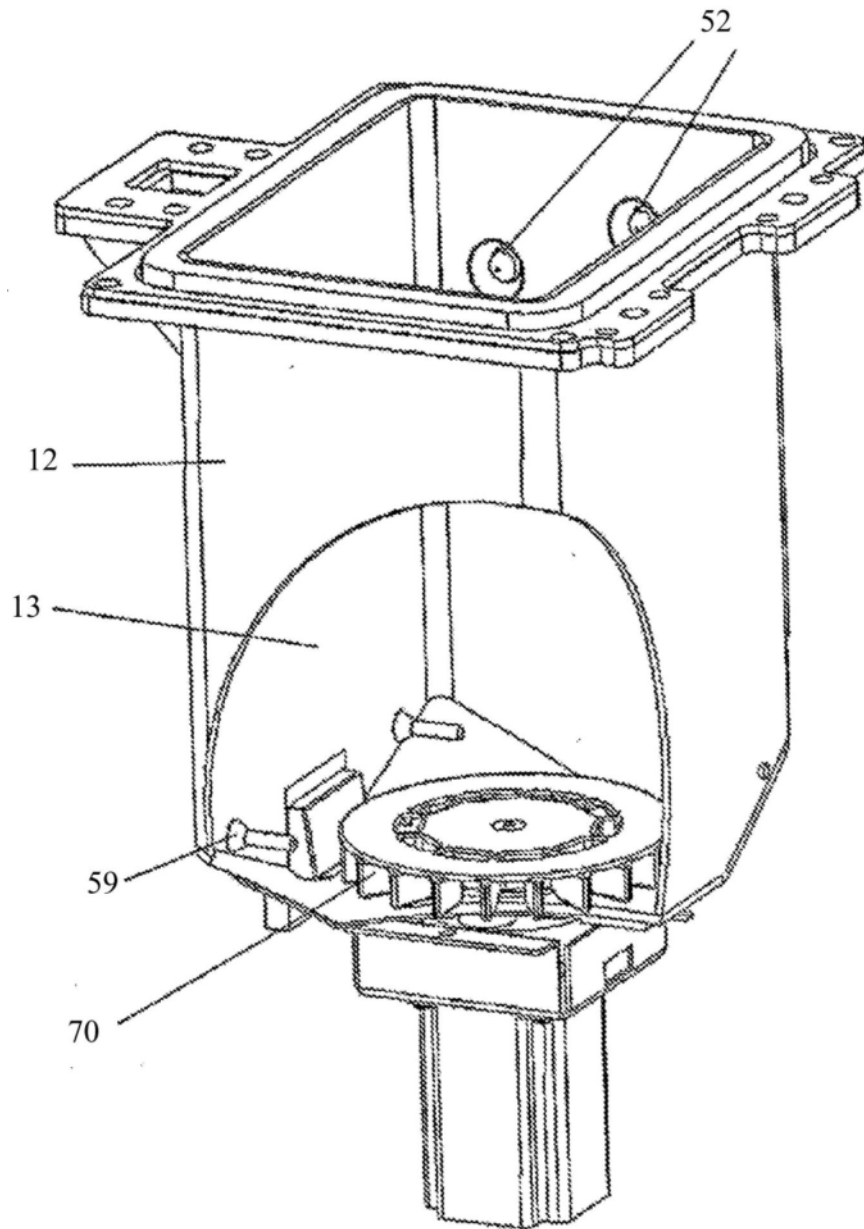


图4现有技术

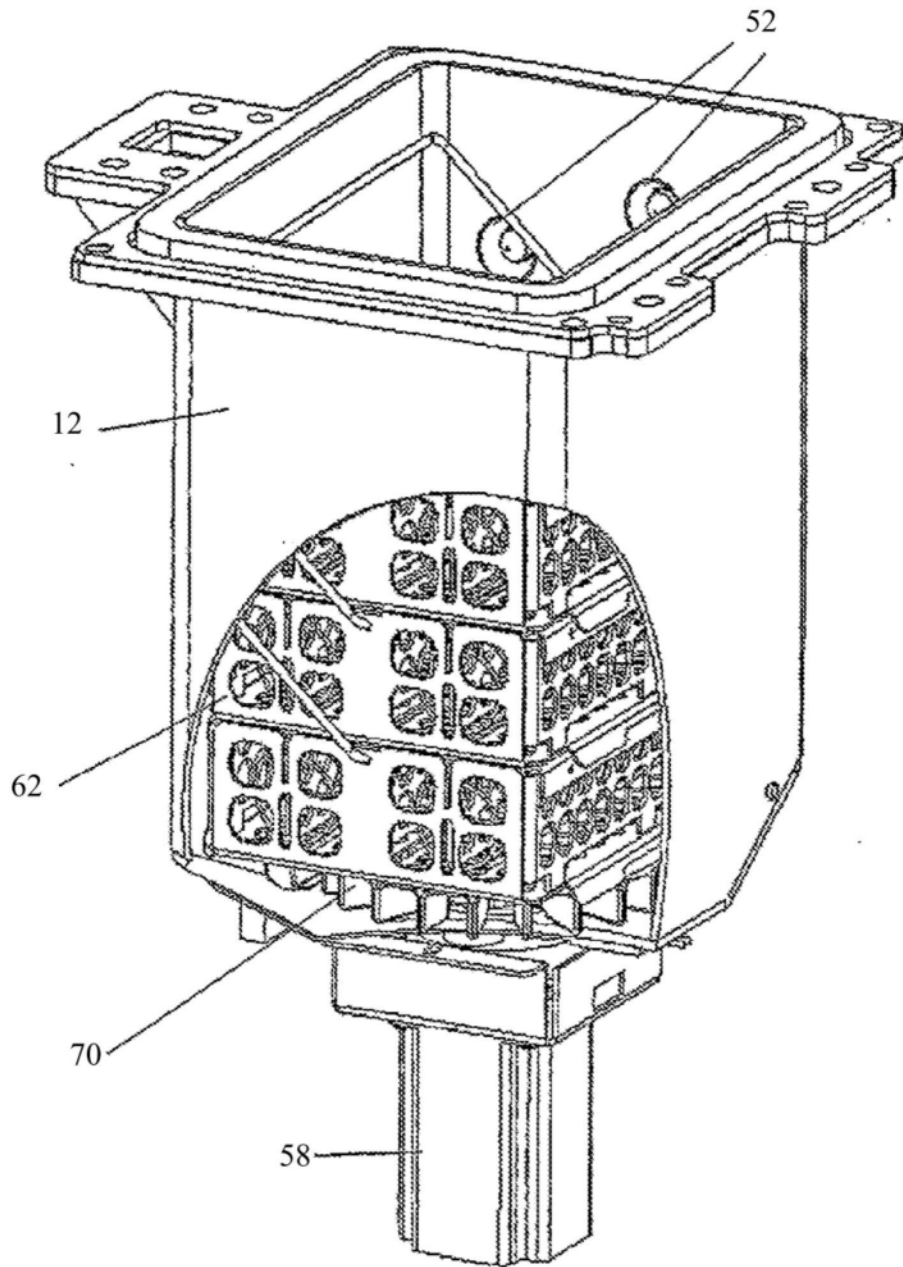


图5现有技术

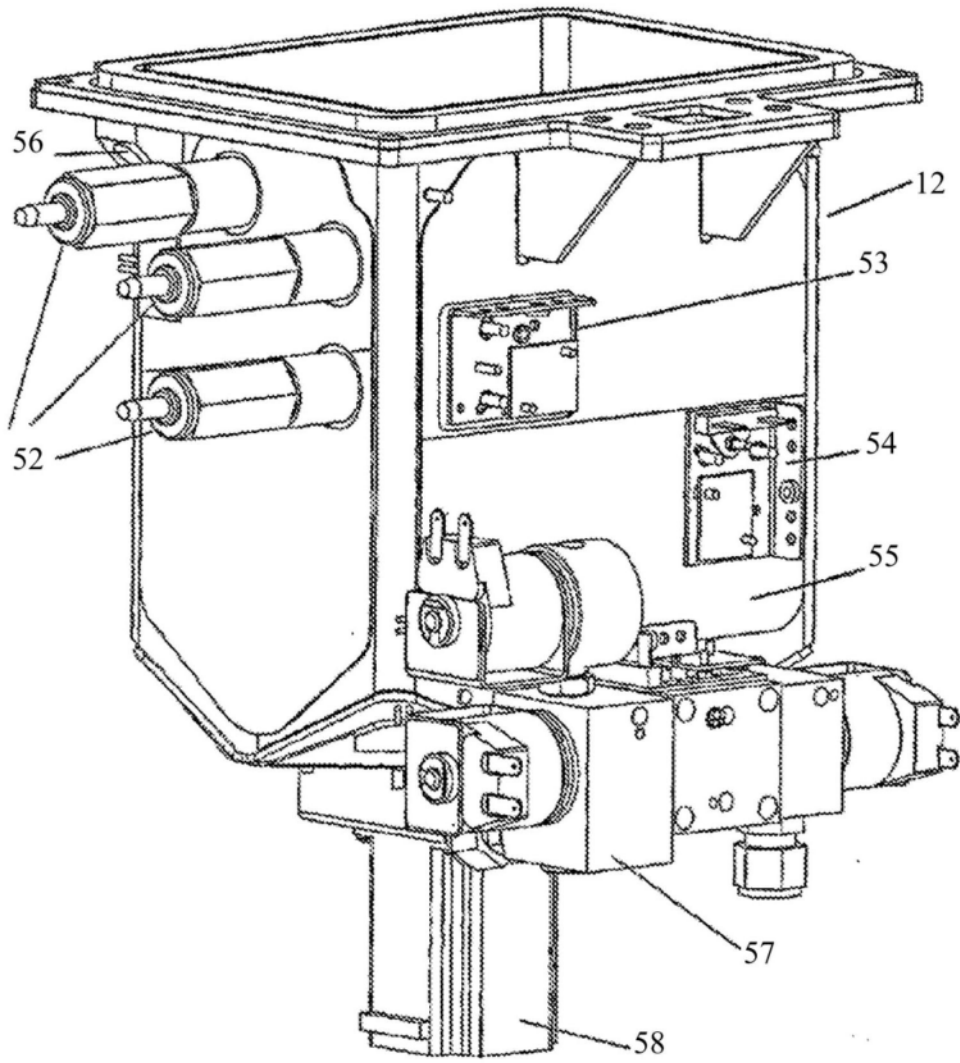


图6现有技术

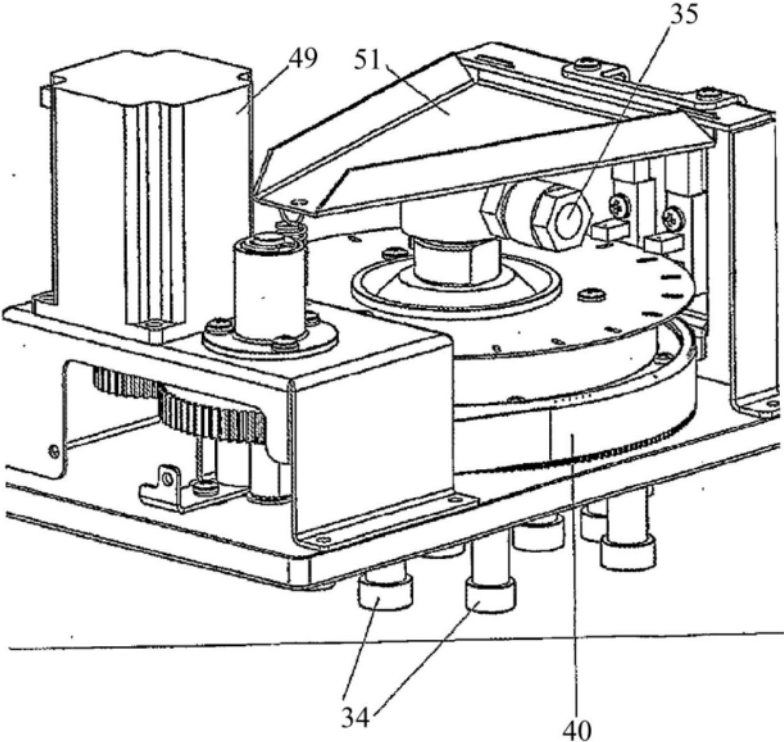


图7A现有技术

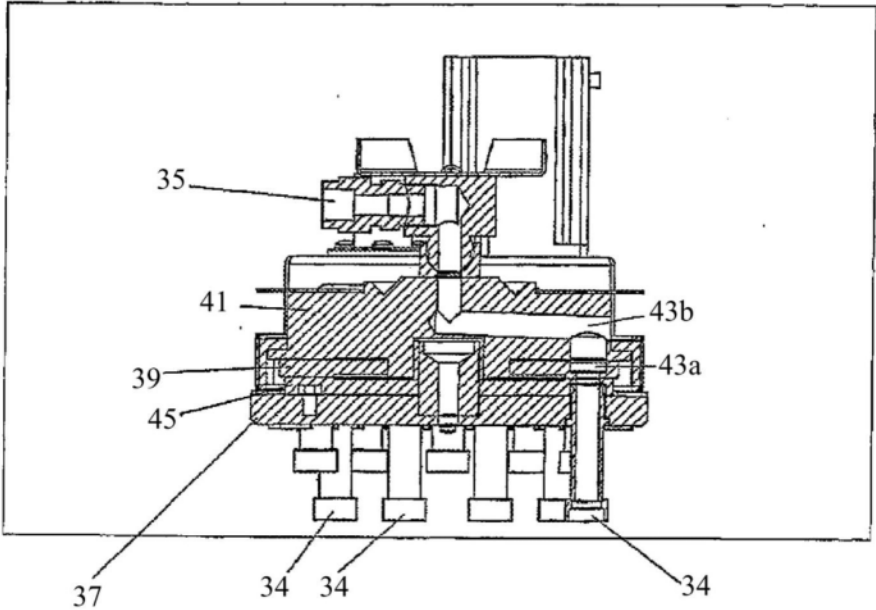


图7B现有技术

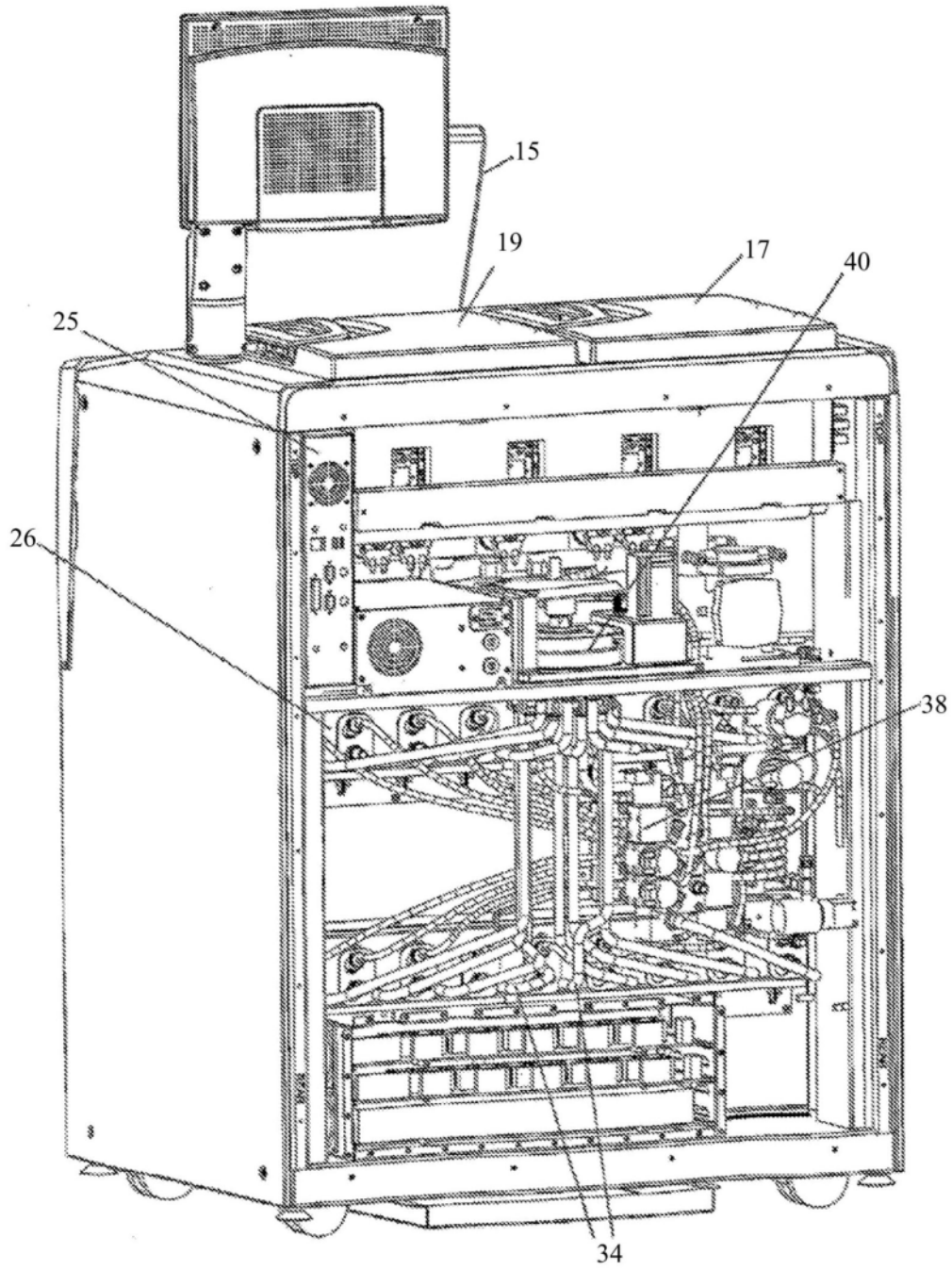


图8现有技术

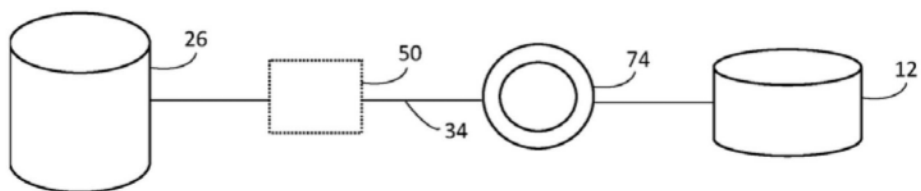


图9A

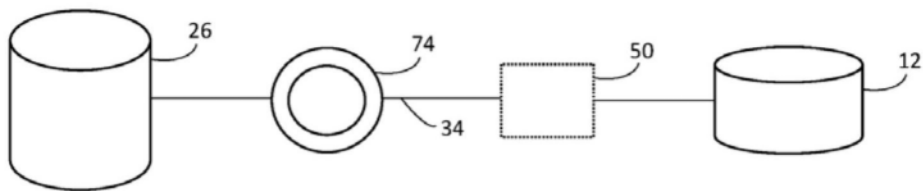


图9B

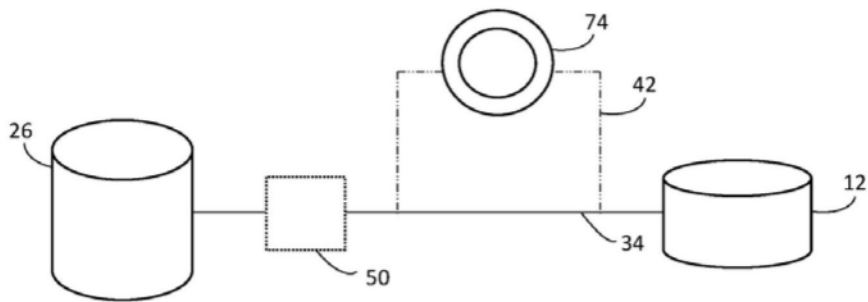


图9C

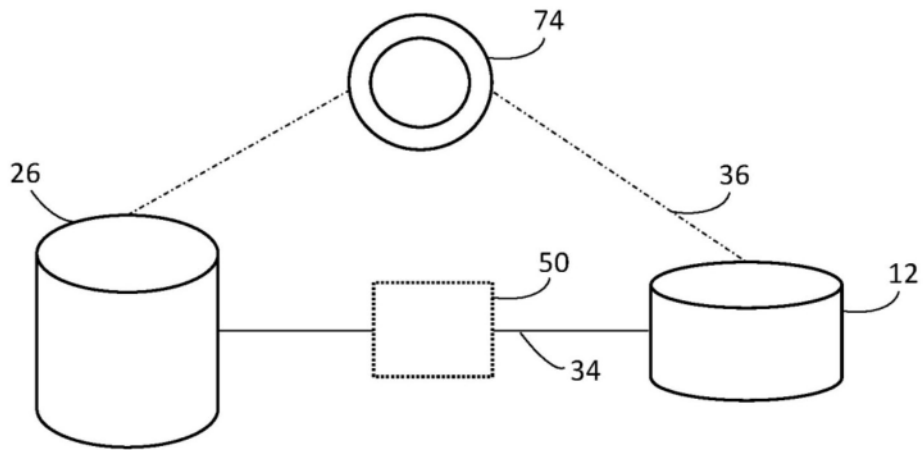


图9D

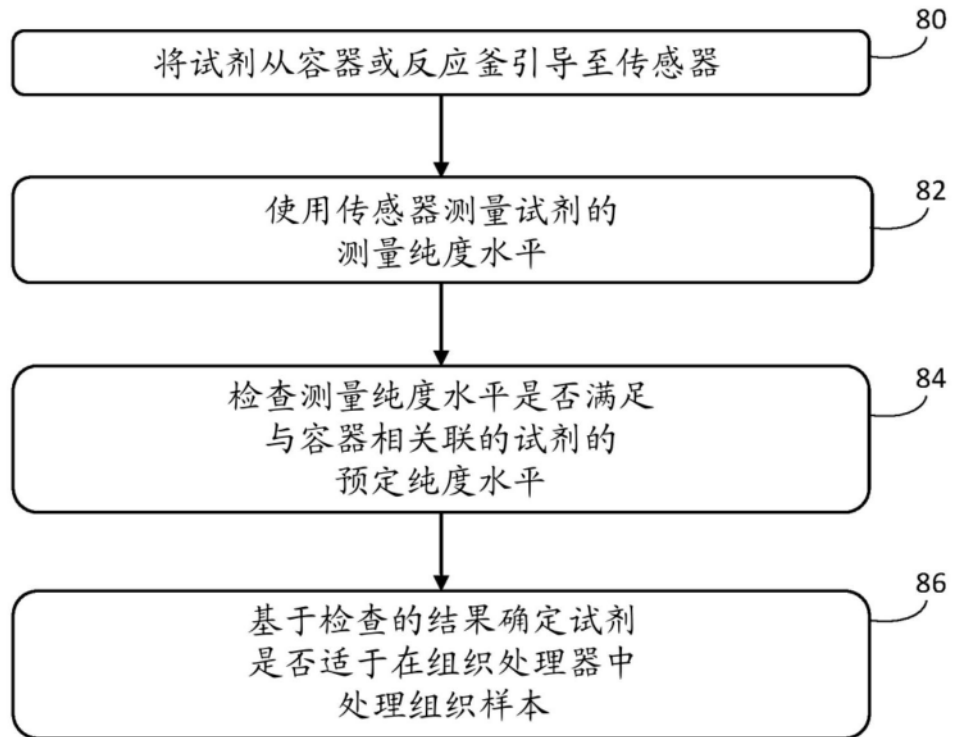


图11



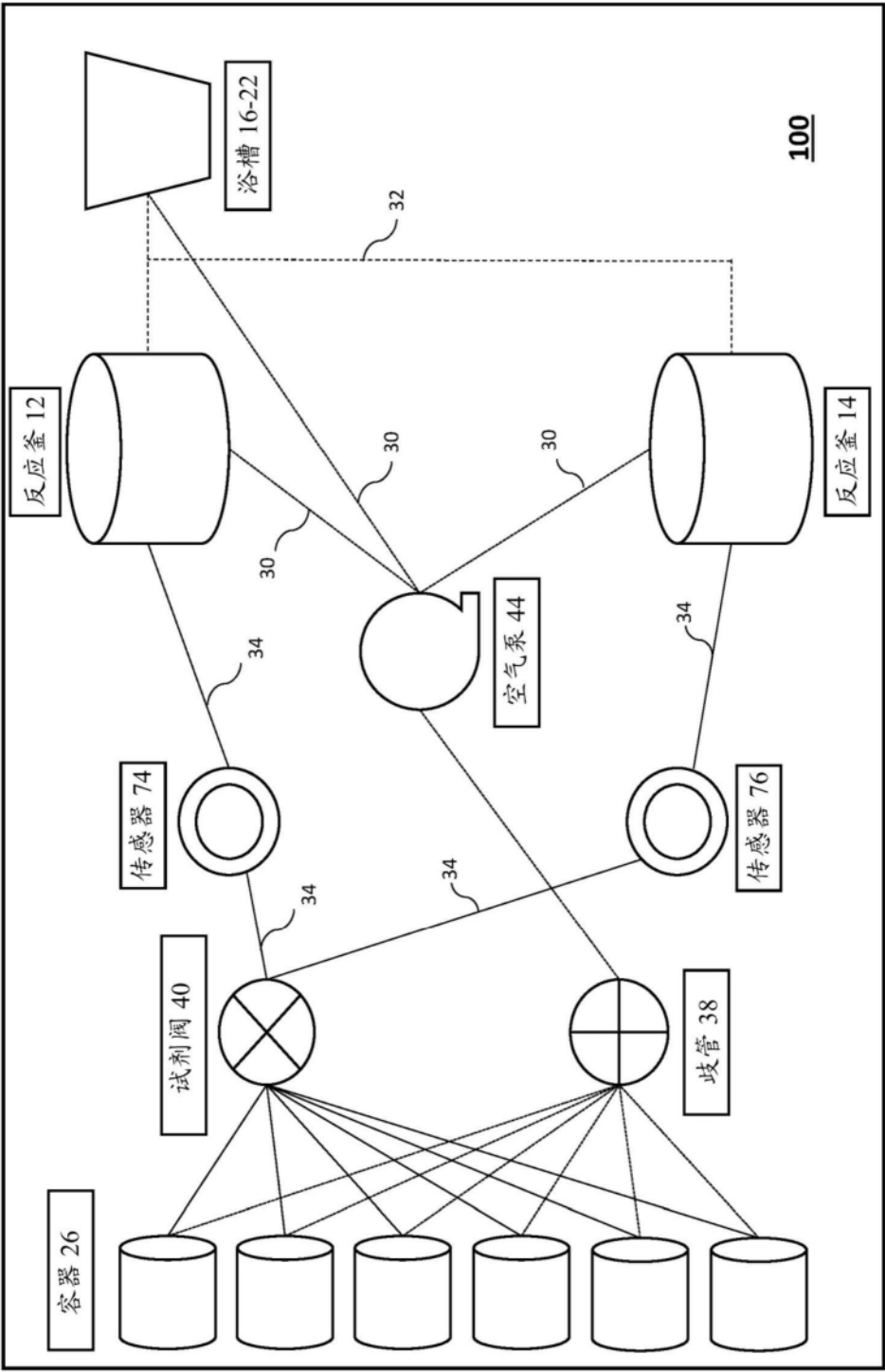


图10

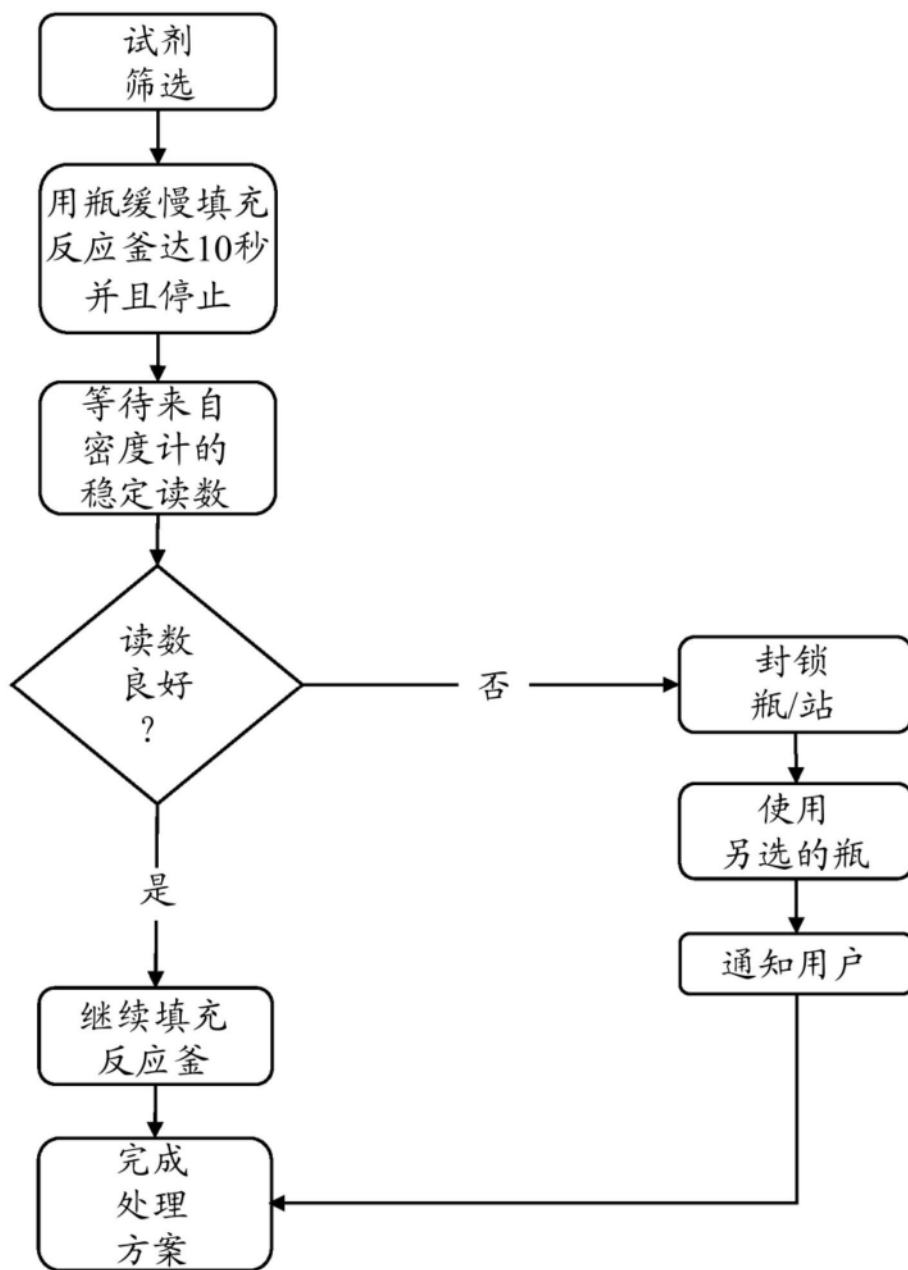


图12

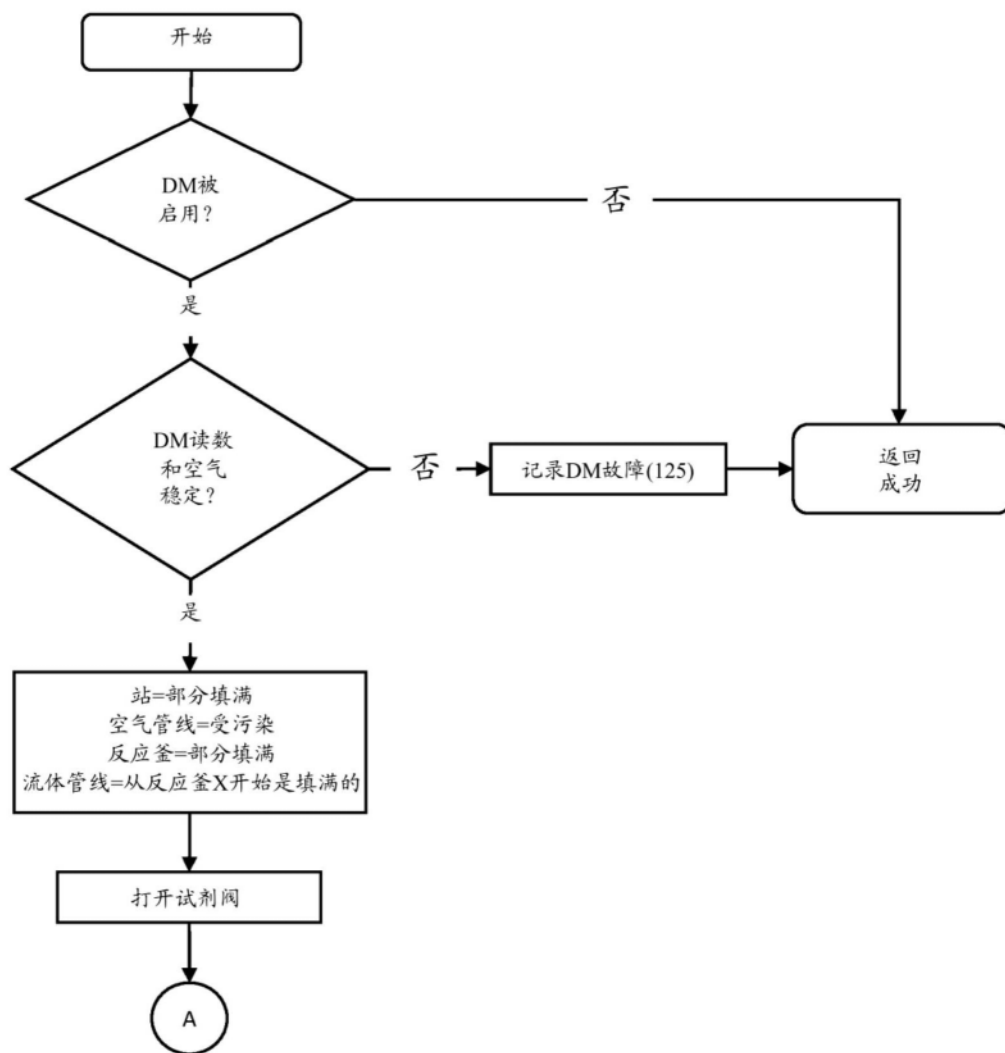


图13A

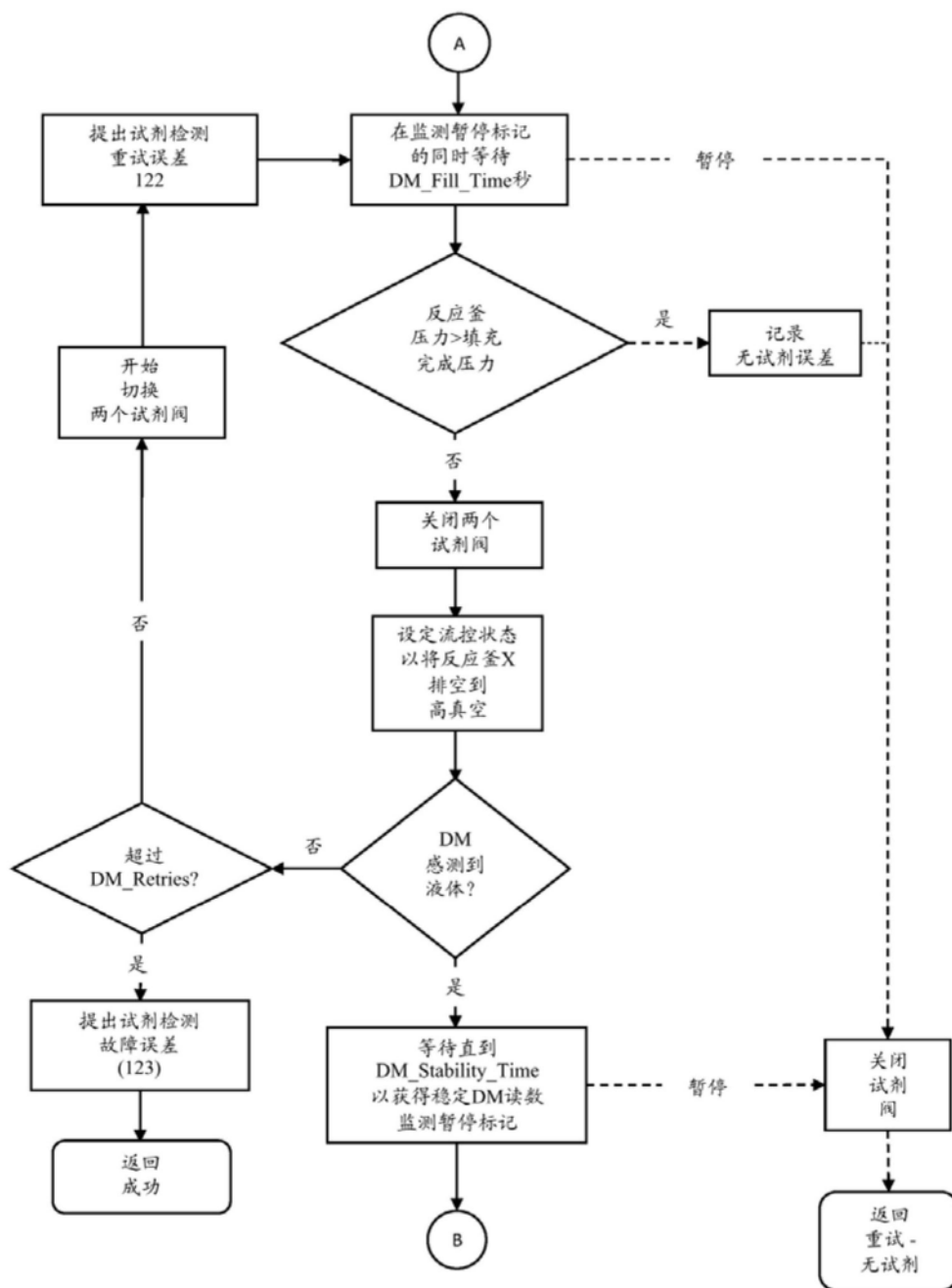


图13B

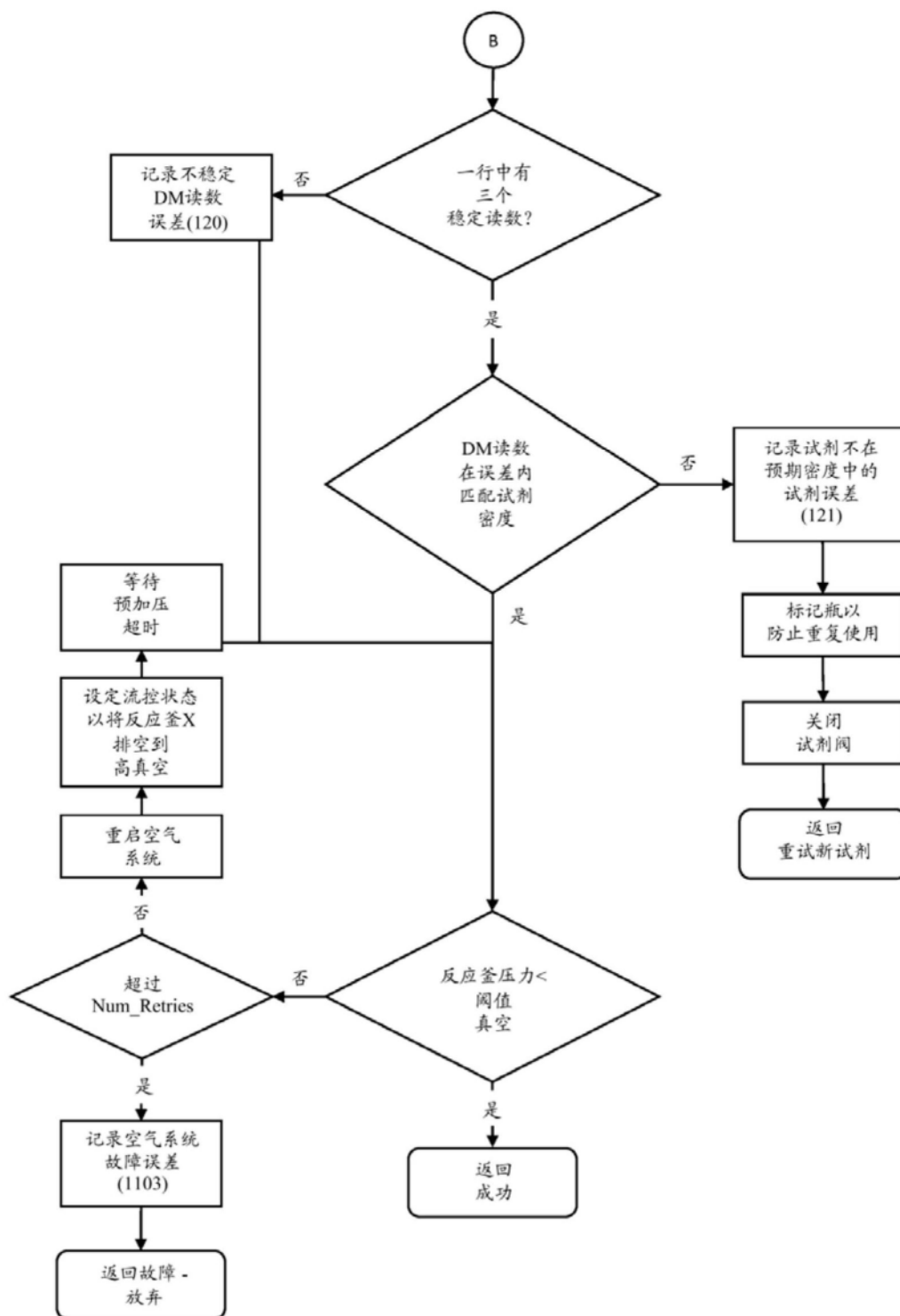


图13C

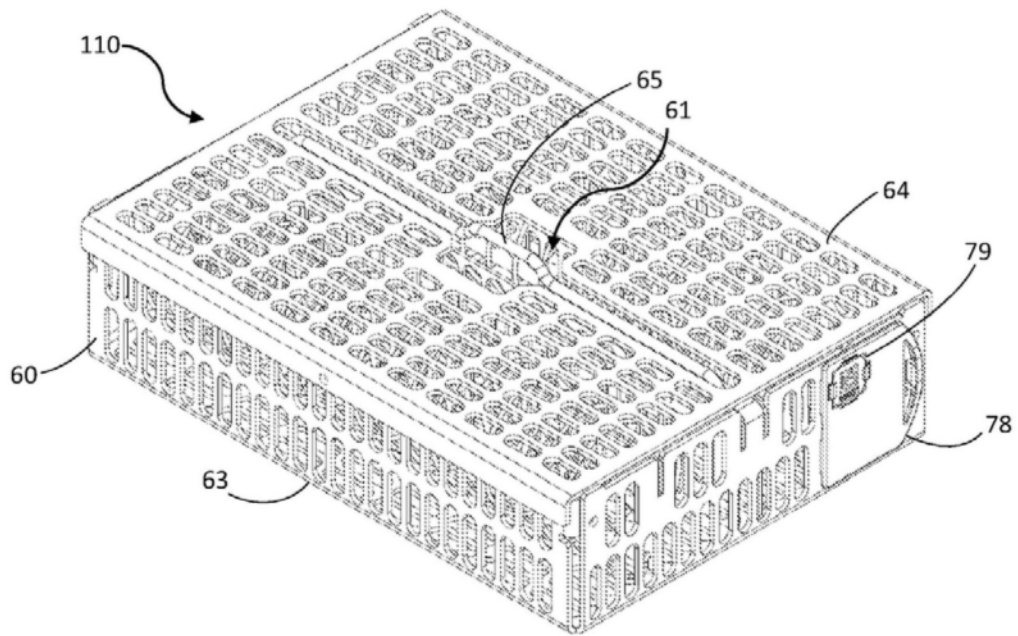


图14A

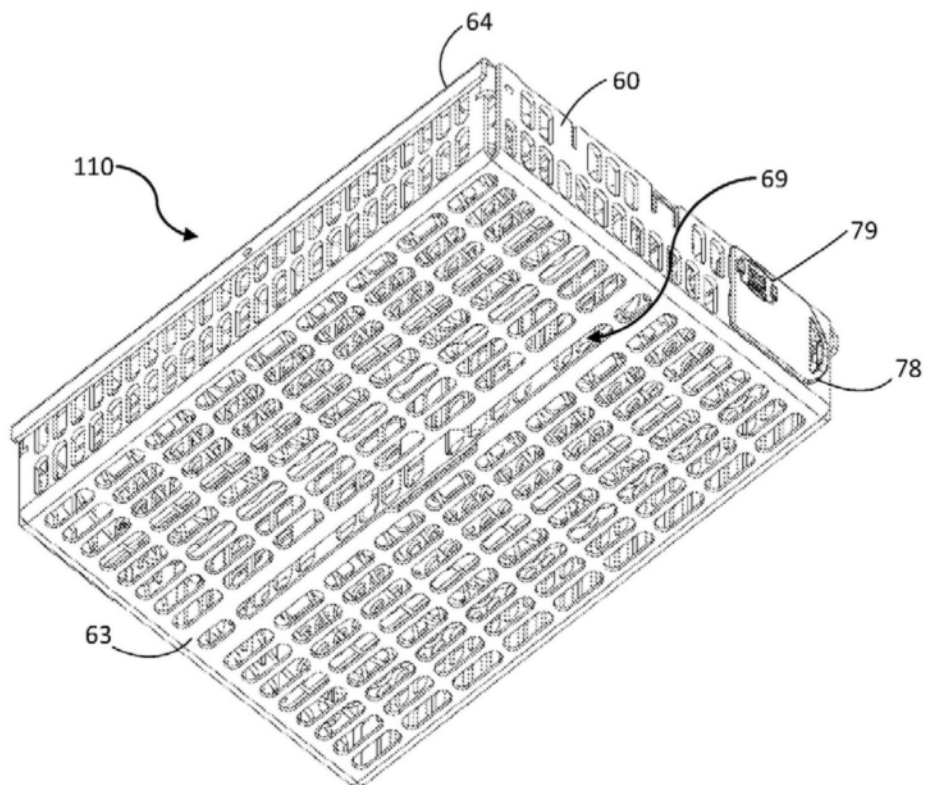


图14B

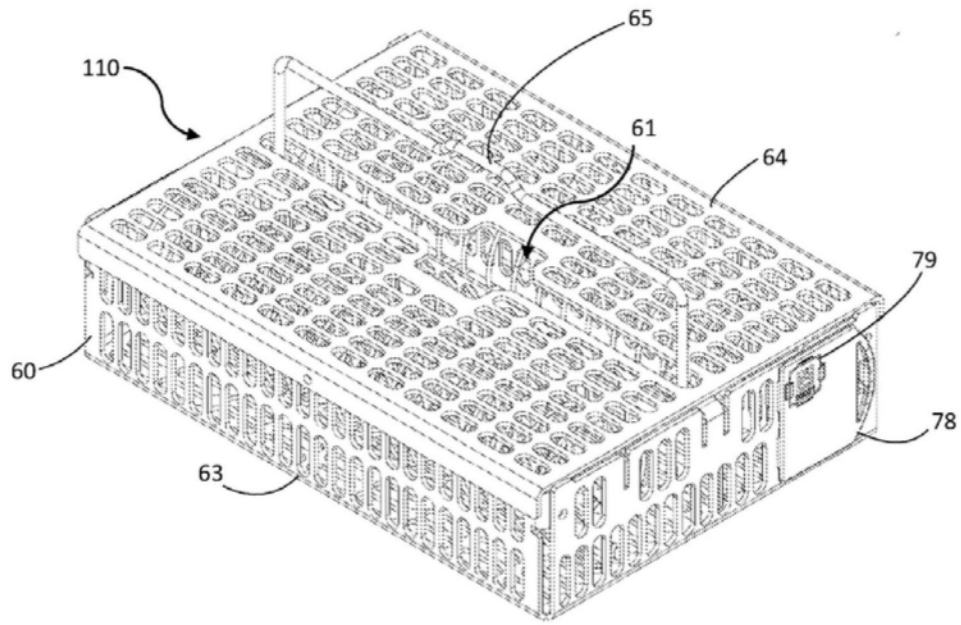


图15A

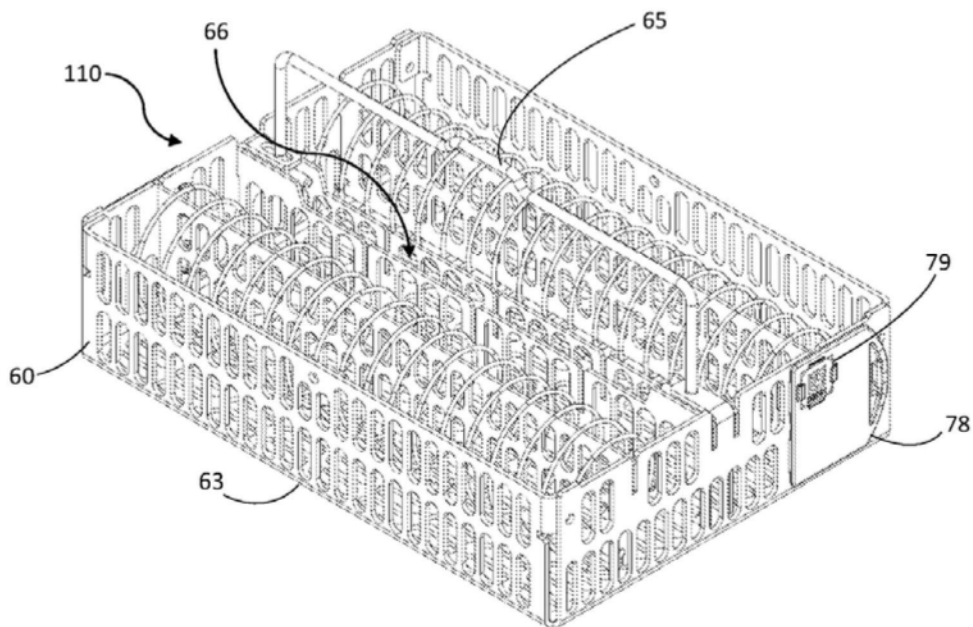


图15B