



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103499466 B

(45)授权公告日 2017.04.12

(21)申请号 201310274447.3

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2007.01.17

代理人 蒋骏 汤春龙

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103499466 A

(51)Int.Cl.

G01N 1/10(2006.01)

(43)申请公布日 2014.01.08

G01N 1/28(2006.01)

(30)优先权数据

G01F 22/00(2006.01)

60/760087 2006.01.18 US

审查员 陆坚

(62)分案原申请数据

200780002497.9 2007.01.17

(73)专利权人 阿戈斯治疗公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 S.J.斯潘斯 R.A.格兰特

T.D.皮尔 W.S.亨特

A.F.阿布德莫特勒布 D.T.克尼恩

R.A.奈尔 S.哈里斯

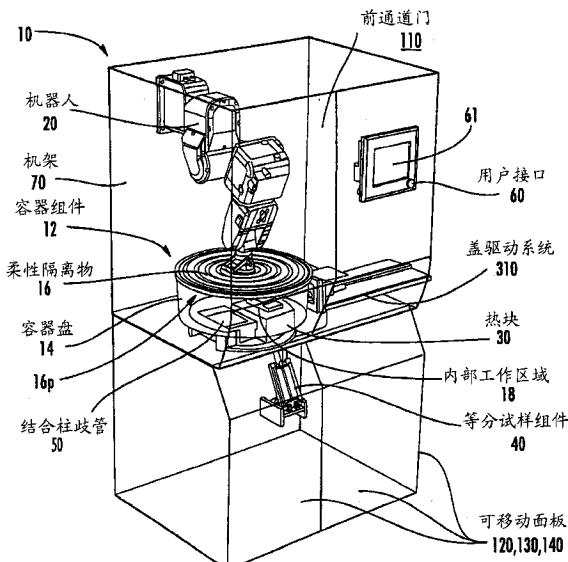
权利要求书1页 说明书28页 附图54页

(54)发明名称

用于处理封闭容器中的样品的系统和方法
以及相关装置

(57)摘要

一种用于核酸和其它样品的自动处理的系统和方法，包括可任意处置的容器，该可任意处置的容器包括盘和柔性隔离物。该隔离物被布置成密封盘的上部边缘，在密封的盘中提供封闭，无菌的工作区。吸管头和/或其它样品操纵装置可被连接至隔离物的内部，并且隔离物可以包括用于机器人臂或其它装置的接口。当在盘上密封隔离物时，该隔离物分离盘的内容与机器人或其它操纵装置。该隔离物可以是柔性的，并允许机器人臂贯穿盘的工作区地移动吸管头。在处理过程中，用于处理核酸样品的全部样品，试剂，吸管头和其它工具或装置可以保持在通过容器提供的封闭隔室中。



1. 一种用于转移流体的设备,包括:

用于抽取工作流体的至少一个泵;

与至少一个泵联系的隔膜,隔膜被布置成将工作流体和至少一个泵与流体样品隔离;以及

与隔膜和流体样品联系的管,该管具有连接到吸管尖端的向下延伸的腔,

其中隔膜被布置成引入隔膜下的工作空气体积的压力变化,使得该压力变化将目标流体吸入管腔或吸管尖端中的至少一个,或者从管腔或吸管尖端中的至少一个排出目标流体。

2. 权利要求1的设备,其中工作流体是基本上或完全不可压缩的液压流体,其中工作流体存在于隔膜之上并且工作空气体积存在于管中,其中所述隔膜与所述至少一个泵间隔开,并且其中隔膜之上的工作流体量的变化驱动隔膜并且影响工作空气体积,使得吸管尖端吸进或排放所期望的液体量。

3. 权利要求1的设备,其中隔膜是柔性的并且在吸管头的内侧延伸,该吸管头具有封装体积,该封装体积具有第一和第二流体连接端口,该第一和第二流体连接端口在封装体积上部上的隔膜之上延伸,并且该封装体积具有在封装体积下部上的隔膜之下延伸的管,其中该管限定了吸管尖端适配器,该适配器可释放地附着吸管尖端,其中吸管头密封地附着到柔性隔离物,该柔性隔离物密封容器的内部,并且其中吸管头容纳机器人臂的吸管头适配器,其可释放地啮合接合机器人臂,其中,在操作中,机器人臂将吸管尖端适配器上下移动并跨过容器内侧的空间,同时容器保持密封。

4. 权利要求1的设备,其中至少一个泵包括与公共工作流体储存器流体联系的第一和第二正位移注射泵,该公共工作流体储存器提供工作流体,其中第一注射泵被布置用于比第二注射泵更高的体积转移,其中该设备包括保持闭合空间的吸管头,该闭合空间具有在隔膜之上的用于工作流体的第一和第二流体连接,并且该设备在隔膜下保持在管的顶部之上并进入其中的工作空气体积,并且该隔膜限定了在工作流体和工作空气之间的障碍物。

5. 一种用于转移流体的设备,包括:

至少一个泵,用于从工作流体存储器抽取基本上或完全不可压缩的流体;

与至少一个泵联系的柔性隔膜,该隔膜被布置成将隔膜之上的工作流体和隔膜之下 的工作空气体积隔离;以及

存在于隔膜之下的向下延伸的吸管尖端适配器,与工作空气体积相联系,该吸管尖端适配器被布置为可释放地保持吸管尖端,

其中被控制的工作流体的量进入隔膜之上的闭合空间,以使隔膜改变形状并将压力变化引入到工作空气体积,使得该压力变化可控地将流体吸入由吸管尖端适配器保持的吸管尖端或从其中排出,其中所述至少一个泵包括与公共工作流体储存器流体联系的第一和第二正位移注射泵,该公共工作流体储存器提供工作流体。

用于处理封闭容器中的样品的系统和方法以及相关装置

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2006年1月18日申请的序列号为60/760,087的美国临时申请的优先权,因此参照结合其内容,好像于此将其全文阐述一样。

技术领域

[0003] 本发明涉及样品和材料的自动处理,并且可以特别适用于在封闭环境中处理核酸。

背景技术

[0004] 基于核酸的扩增反应被广泛用于研究和临床试验室,以有助于疾病的诊断和/或测试样品中致病生物的识别。这种扩增反应也可以用于疫苗的研发,这样的疫苗包括例如从病人自身的肿瘤细胞获取的自体疫苗。从肿瘤组织隔离的核酸的扩增甚至允许从小的肿瘤产生自体疫苗,并因此提供以最小肿瘤负担处理病人的机会。

[0005] 根据是否通过变性温度(denaturation temperature)、引物退火温度(primer annealing temperature)和扩增子(核酸的酶扩增产物)合成温度之间温度的连续循环而驱动酶的扩增反应,或者是否温度在整个酶的扩增过程(等温扩增)中保持恒定,通常声明的,当前已知的扩增方案可被广泛地分组为两类。典型的循环核酸扩增技术(热循环)是聚合酶链反应(PCR),以及连接酶链反应(LCR)。例如在*Short Protocols in Molecular Biology*,第2版, *A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, (Eds. Ausubel等人, John Wiley& Son, New York, 1992)第15章中讨论了用于这种反应的具体协议。等温反应包括转录介导扩增(TMA),基于核酸序列的扩增(NASBA),以及链置换扩增(SDA)。

[0006] 例如在美国专利4,683,195; 4,683,202; 5,130,238; 4,876,187; 5,030,557; 5,399,491; 5,409,818; 5,485,184; 5,409,818; 5,554,517; 5,437,990和5,554,516中讨论了核酸扩增。熟知的是比如在这些专利中描述的那些方法允许不需要无性繁殖(cloning)的核酸的扩增和检测,并且负责用于核酸序列的敏感试验。然而,同样认识到,与核酸扩增可能的检测敏感度一起,小量的不想要的外生核酸序列的污染风险是极大的。通过用以控制不想要的外生核酸和其它污染的引入的方法可以提高扩增反应的效用。

[0007] 具体地,对于生物样品的处理,包括例如治疗药物(therapeutic agent)(如用于自体治疗的疫苗)的制造,当前的优良制造标准(GMP)典型地需要在无菌环境制造。

[0008] 因此,在本领域中存在用以提供用于处理核酸和其它样品的自动化系统和方法的需要。

发明内容

[0009] 本发明的实施例涉及一种用于一个或多个样品的自动处理的系统,设备和方法。该系统可以用于操纵封闭环境中的项目,并且可以特别有用于药物、诊断、生物工艺学、电

子和纳米工艺领域。本发明的实施例可以特别相关用于处理生物样品，包括但不限于组织、血液、血液制品、核酸(例如RNA, DNA)、蛋白质、细胞培养等等。

[0010] 本发明的实施例提供用于操纵封闭容器中的一个或多个项目的设备。于此也被称作“隔离容器”的容器包括限定内部腔室的盘，其被布置成保持被操纵的任何数量的项目，以及柔性隔离物，被布置和尺寸化为覆盖内部区域和密封容器盘。用于操纵内部区域中的项目的工具被附着至柔性隔离物，或与柔性隔离物集成，或被集成在柔性隔离物内。

[0011] 该工具可以具有从被布置成附着至机器人装置的隔离物的外侧可访问的第一接口。该工具也包括可以从隔离物的相对侧延伸的第二接口，以使用容器密封柔性隔离物时其被布置在内部区域中。该工具可被布置成当机器人装置被附着至第一接口时操纵容器中的项目。在一些实施例中，封闭容器中的一个或多个项目例如包括核酸、其它样品、试剂、清洗流体、吸管尖端、器皿、其它消耗品的任何一个和/或其组合。其它工具或装置也可被布置在容器中，例如用于处理、操纵，测量，分析，采样和/或存储容器中的样品或其它项目的工具或装置。

[0012] 在一些实施例中，用于自动处理核酸和其它样品的系统和方法包括一次性使用的隔离容器组件，其具有盘和被布置成用盘密封的柔性隔离物，从而提供密封盘中的封闭工作区域。该封闭工作区域可以是无菌的。

[0013] 吸管头和/或其它样品操纵装置可被附着至隔离物的内部，并且该隔离物可以包括用于机器人臂或其它装置的接口，该机器人臂或其它装置被用于操纵密封工作区域中的项目。当在盘上密封隔离物时，该隔离物将盘的内容与机器人或其它操纵装置分开。该隔离物是柔性的，并且允许机器人臂在盘的所有工作区域移动吸管头或其它样品操纵装置。在处理过程中，全部样品、试剂、吸管尖端、其它消耗品和用于处理核酸样品的工具或装置可以保持在由隔离容器提供的封闭隔间中。

[0014] 在另一实施例中，处理核酸(例如RNA和/或DNA)的方法采用可任意处置(一次性使用)的隔离容器以减小对象材料被不期望的生物物质(例如来自操作者、另一对象或外部环境)污染的风险。在一些实施例中，为了生物样品的RNA分离而设计隔离容器，包括但不限于下面的一个或多个：肿瘤组织，血液，血液制品，细胞，病原体等等。在具体实施例中，生物样品包括肿瘤匀浆，并且该系统提供用以转换澄清的肿瘤匀浆成体外转录(IVT)RNA的全部特征和功能性。

[0015] 典型地，仅隔离容器的内部被暴露至对象材料，从而避免处理系统的可能污染，并且减小由系统处理的连续对象样品之间的清洁需要。在一些实施例中，处理系统一次处理一个隔离容器中的样品。在其它实施例中，该系统可被布置成基本上同步地处理两个或多个隔离容器中的样品。

[0016] 在一些实施例中，本发明提供一种用于流体转移的设备，该用于流体转移的设备包括工作流体和通过隔膜被从样品装置分开的工作流体泵。在使用中，例如在工作流体泵改变工作流体的压力时通过隔膜的运动，通过越过隔膜被传输的压力的改变，样品或其它流体可被吸入样品装置，或从样品装置排出。在一个实施例中，样品装置是吸管尖端或用于吸取、分配和/或混合流动样品和/或用于从一个位置至另一个位置转移样品、试剂或其它流体的其它管。该吸管尖端或管可以是任何合适的形状和尺寸。

[0017] 在又一另一实施例中，本发明提供用于测量流体的体积的设备，包括：至少一个光

源或发射器,以及至少一个接收器;布置有光路的试管,通过该光路,接收器可以检测与试管是包含流体或是空的相关的光路的变化;以及与接收器相联系的流体转移装置,以便确定已从试管被移走的流体的体积。

[0018] 其它实施例涉及生物样品处理容器。该容器包括一次性使用的盘,该盘具有基本上刚性的主体,其具有第一工作站,该第一工作站被布置成保持用于在热块(例如单个管,多井板或条,PCR板等)中保温的器皿,第二工作站,该第二工作站被布置成保持试剂,以及被布置成保持吸管的第三工作站。

[0019] 一些实施例涉及具有外部边缘部分的柔性隔离物,其被布置成密封至盘,以便限定密封封闭的内部腔室。该柔性隔离物包括弹性体,并且被密封附着至隔离物的中间部分处的机器人臂接口。

[0020] 又一另一实施例涉及自动吸管尖端脱离系统。该系统包括:(a)具有侧壁的盘;以及(b)并入操纵工具的机器人臂,该操纵工具具有向外延伸的杆,该杆被布置成接触盘侧壁,从而与侧壁的接触使杆枢轴转动,并且释放通过操纵工具保持的各个使用的吸管尖端。在一些实施例中,该盘具有接触操纵工具杆的有角度的侧壁。

[0021] 一些实施例涉及用于处理液体的系统。该系统包括:(a)机器人臂;以及(b)与机器人臂合作的操纵工具,该工具被布置成可松脱地接合吸管尖端,并且自动平移,以在通过盖中的刺穿开口的一个从器皿取出流体之前在间隔开的不同位置多次刺穿器皿上的盖,。

[0022] 其它实施例涉及洗脱盘。该盘是无菌生物相容洗脱盘,其具有多个间隔开的接收器,在向上延伸的隔离物的第一侧面上的多个,以及在隔离物的相对侧上的多个。接收器具有在主要管部的方向上向下逐渐变细的每一侧上延伸的通道。

[0023] 还有其它实施例涉及一种用于自动处理系统的成套工具。该成套工具包括:(a)一次性使用的容器,包括盘和被布置成密封附着至该盘的柔性隔离物;(b)一次性使用的试剂架,被布置成居于第一工作站处的容器中;(c)一次性使用的结合柱歧管,被布置成居于容器中;以及(d)一次性使用的吸管架,被布置成居于容器中。

[0024] 一些实施例涉及转移液体的方法。该方法包括:(a)可编程地导引机器人臂移动可松脱地保持吸管尖端的接口工具;(b)利用吸管尖端多次自动刺穿保持目标液体的器皿上的密封剂;然后(c)利用吸管尖端,利用被刺穿的密封材料,从器皿自动吸取液体。

[0025] 一些实施例涉及从吸管释放液体的方法。该方法包括:(a)可编程地导引机器人臂移动可松脱地保持吸管的接口工具,以便在按一定角度向下延伸的方向上定向吸管,尖端靠近封闭容器中的接收表面;(b)沿着平面并基本上沿着直线,自动移动向下定向成角度的吸管,同时从吸管释放可流动的物质。

[0026] 又一另一实施例涉及抽吸液体进入吸管的方法。该方法包括:(a)可编程地导引机器人臂移动可松脱地保持吸管的接口工具,以便接合保持封闭容器中的目标流体的器皿;然后(b)自动移动器皿内部的吸管,以便混合器皿中的液体;然后(c)抽吸混合液体进入吸管。

[0027] 在一些实施例中,该方法包括抽吸和分配液体以混合液体(一次或多次)。

[0028] 还有其它实施例涉及处理封闭系统中的样品的自动方法。该方法包括(a)在具有柔性隔离物的密封封闭容器中提供样品;以及(b)可编程地导引机器人臂,以与柔性隔离物合作,从而通过一系列操作移动封闭容器内部的接口工具,同时封闭容器保持密封,以便处

理样品。

[0029] 该方法也可以任意包括下面的一个或多个:(a)在扩增过程中多次电和自动测量样品的体积和浓度;(b)在使用之前,之后和/或过程中,电和自动监控封闭容器的密封完整性;以及(e)捕获等份试样器皿中的至少一个扩增RNA样品,而不破坏封闭系统的密封状态。

[0030] 还有其它实施例涉及用于操纵封闭容器中的项目的设备。该设备包括:(a)具有内部区域的容器,其被布置成保持要被操纵的多个项目;以及(b)再循环真空系统,被布置成在封闭回路中循环在容器的内部区域中密封的空气。

[0031] 尽管关于本发明的方法方面于此描述了一些实施例。可以理解,本发明也可被具体化系统和计算机程序产品。此外需要指出,关于一种类型的权利要求所权利要求的任何特征,比如系统,设备,方法或计算机程序可被权利要求或实施为任何其它类型的权利要求的操作或特征。

[0032] 基于下面的附图和详细的说明书的回顾,依据本发明的实施例的其它系统,方法,系统元件和/或计算机程序产品对本领域熟练技术人员将清楚或变得清楚。试图全部这种附加的系统,方法和/或计算机程序产品被包括在这些描述中,在本发明的范围中,并且被附加权利要求所保护。

附图说明

[0033] 当结合附图阅读时,从其示范性实施例的下面的详细描述可以更容易地理解本发明的其它特征,其中类似的参考数字表示类似的元件。该附图仅是示范性的,用于描述可被单独使用或结合其它特征的某些特征,并且本发明试图不局限于示出的实施例。关于一个实施例或附图示出的特征可以用于其它实施例获特征。

[0034] 图1是依据本发明的实施例的处理系统的透视图;

[0035] 图2是图1的系统的上部的侧视图,包括工作表面上的隔离容器;

[0036] 图3是图1的工作表面的实施例的透视图,没有示出隔离容器;

[0037] 图4是具有还没有依据本发明的实施例附着柔性隔离物的隔离容器组件的透视图;

[0038] 图5是依据本发明的实施例的隔离容器组件的切开透视描述;

[0039] 图6是图5的隔离容器组件的切开透视图;

[0040] 图7A和7B是依据本发明的实施例的注射泵系统的侧视图;

[0041] 图8A和8B是依据本发明的实施例适于与流体泵系统合作的吸管头的横截面侧视图;

[0042] 图8C是依据本发明的实施例,用于图8A的吸管头的柔性隔离隔膜的顶视图;

[0043] 图8D是在图8C中示出的柔性隔离隔膜的横截面图;

[0044] 图9A和9B分别是依据本发明的实施例的柔性隔离物的透视和横截面图;

[0045] 图9C和9D分别是柔性隔离物的其它实施例的透视和横截面图;

[0046] 图9E是依据本发明的实施例,具有集成的耦合器的柔性隔离物的透视图,以部分截面图示出隔离物中的耦合器;

[0047] 图9F是依据本发明的实施例,具有耦合器的机器人臂的部分的透视图,该耦合器被布置成接合在图9E中示出的隔离物耦合器;

- [0048] 图9G是在图9E和9F中示出的元件的装配(没有柔性隔离物)的透视图,并且具有在以透明和虚线示出的内部元件上的外壳;
- [0049] 图9H是依据本发明的实施例,附着有柔性隔离物的图9G中示出的组件的透视图;
- [0050] 图10是依据本发明的实施例的PCR板和热循环控制器盖组件的透视图;
- [0051] 图11是依据本发明的实施例具有热循环控制器盖驱动系统的热循环控制器组件的透视图;
- [0052] 图12是依据本发明的实施例用于容器的柔性热循环控制器盖密封的图11的热循环控制器盖驱动系统的透视图;
- [0053] 图13A和13B是依据本发明的实施例在热盖进入容器的工作空间和从容器的工作空间出来的运动过程中图12的盖密封的横截面图;
- [0054] 图13C是在图13A和13B中示出的盖密封和容器的部分切开侧面透视图;
- [0055] 图14是依据本发明的实施例装DNA和RNA结合柱的歧管的透视图;
- [0056] 图15是依据本发明的实施例在与吸管头的接合以便在站之间移动歧管的过程中图14的歧管的透视图;
- [0057] 图16是依据本发明的实施例描述了在使用隔离容器之前的封闭真空系统的示意性侧视图;
- [0058] 图17是依据本发明的实施例在使用隔离容器过程中图16的真空系统的示意性侧视图;
- [0059] 图18是具有切开的隔离盘的处理系统工作表面的透视图,示出了依据本发明的实施例用于控制湿度和蒸汽浓度的冷却单元;
- [0060] 图19A是依据本发明的实施例附着至隔离盘的试管的截面透视图;
- [0061] 图19B是依据本发明的实施例的分光光度计试管测量系统的协同操作元件的侧面透视图;
- [0062] 图20A-20D是依据本发明的实施例用于测量体积试管中的体积的系统的操作的例子,每一幅图是体积试管测量系统的截面图;
- [0063] 图20E是依据本发明的实施例可以如关于图20A-20D所述地工作的多个试管体积测量系统的顶部、侧面透视图;
- [0064] 图20F是依据本发明的实施例描述了在容器的边界之下延伸的试管的在图4和5中示出的容器的底部透视图;
- [0065] 图21A是依据本发明的实施例的试剂架的透视图;
- [0066] 图21B是依据本发明的实施例描述了刺穿技术的在图21A中示出的试剂架的示意性顶部透视图;
- [0067] 图22是依据本发明的实施例示出了等份试样管机构的操作的一系列示意性图示;
- [0068] 图23A是依据本发明的实施例示出可被载入隔离容器的元件的图示;
- [0069] 图23B是依据本发明的实施例,利用在图23A中示出的成套工具元件部分装配的容器的顶部透视图;
- [0070] 图23C是在图23B中示出的部分装配的成套工具的底视图;
- [0071] 图23D是依据本发明的实施例在成套工具元件在使用位置处被附着之前在图23A中示出的成套工具中容器的顶视图;

- [0072] 图24是依据本发明的实施例描述了具有柔性隔离物的盘的密封的图23A的隔离容器盘的分解图；
- [0073] 图25是依据本发明的实施例可被实施的操作的流程图；
- [0074] 图26A和26B是依据本发明的实施例具有杆的吸管头的放大的侧面透视图；
- [0075] 图26C是依据本发明的实施例示出与容器的内部表面接合以便释放吸管尖端的在图26A和26B中示出的杆的侧面透视图；
- [0076] 图27是依据本发明的实施例可以用于装载容器于设备之上的台车的顶部透视图；
- [0077] 图28A是依据本发明的实施例，具有可以使容器成与机器人臂对准的偏置组件结构的工作表面的放大的侧面透视图；
- [0078] 图28B是依据本发明的实施例，描述了用于在期望的方向上给容器施加力的弹簧的图28A中示出的工作表面的一部分的底部透视图；
- [0079] 图29A是依据本发明的实施例的洗脱盘的顶视图；
- [0080] 图29B是在图29A中示出的盘的底部透视图；
- [0081] 图29C是在图29A中示出的盘的顶部透视图；
- [0082] 图30A是废料盘盖的顶部透视图；
- [0083] 图30B是在图30A中示出的盘盖的底部透视图；
- [0084] 图31是用于通过本发明构思的自动系统的电路的方块图；以及
- [0085] 图32是依据本发明的实施例的数据处理系统的方块图。

具体实施方式

[0086] 在可以以修改和替代形式获得本发明的同时，通过附图中的例子示出其具体实施例，并且将被详细描述。然而可以理解，其不试图将本发明限制为公开的具体实施例，而是相反，本发明将覆盖落入本发明的精神和范围的全部修改、等价和替代。类似的参考数字表示贯穿附图说明的类似元件。

[0087] 在附图中，为了清楚可以夸大附图的某些线的厚度、层、部件、元件。虚线描述了任意特征或操作或隐藏元件，除非另外指明。在权利要求书中，权利要求的方法不局限于叙述的任何步骤的次序，除非在那里声明。

[0088] 于此使用的术语仅用于描述具体实施例，并且不试图限制本发明。如于此使用的，单数形式“一”、“一个”和“一种”也试图包括复数形式，除非上下文另外清楚地指出。进一步可以理解，当用于该说明书时，术语“包括”和/或“包含”指定了陈述的特征、整数、步骤、操作、元件和/或部件的存在，而不是排除一个或多个其它特征、整数、步骤、操作、元件、部件和/或它们的组的存在或附加。如于此使用的，术语“和/或”包括相关的列出术语的一个或多个的任何和全部组合。如于此使用的，比如“在X和Y之间”和“在大约X和Y之间”的短语被解释为包括X和Y。如于此使用的，比如“在大约X和Y之间”的短语意味着“在大约X和大约Y之间”。如于此使用的，比如“从大约X至Y”的短语意味着“从大约X至大约Y”。

[0089] 除非另外定义，于此使用的全部术语（包括技术和科学术语）具有如本发明属于的本领域的熟练技术人员通常理解的相同意思。可以进一步理解，比如在通常使用的字典中定义的那些术语被解释为具有与它们在说明书上下文中和相关领域的意思一致的意思，并且不以理想化或极端形式的被解释，除非于此特意如此定义。为了简短和/或清楚可以不详

细描述熟知的功能或结构。

[0090] 可以理解,尽管可以于此使用的术语第一、第二等用以表述各种元件、部件、区域、层和/或部分,但这些元件、部件、区域、层和/或部分将不被这些术语所限制。这些术语仅用于区别一个元件、部件、区域、层或部分与另一个区域、层或部分。因此,在下面讨论的第一元件、部件、区域、层或部分可被称作第二元件、部件、区域、层或部分,不会脱离本发明教导。操作的次序(或步骤)不局限于在权利要求或附图中给出的顺序,除非另外具体示出。

[0091] 术语“封闭系统”或“封闭容器”分别涉及被密封的系统和容器,并且如果不是完全地,基本上以封闭方式操作,以便抑制或阻止处理过程中外生的或外部材料进入(或离开)系统或容器。封闭系统可被布置成抑制或避免污染。在一些实施例中,封闭系统或容器的部件在使用之前可在制造位置处被预先消毒,在使用点处被消毒,和/或在装配各个封闭系统之后被消毒,并且在使用前被封闭。该封闭系统或容器在某些大气条件处可被压力或真空密封至某一目标或预定义的漏率。利用真空或压力传感器测试或其它泄漏检查系统等,通过内部和/或外部传感器可以检测漏率。从海平面至较高的海拔高度,典型的大气条件可以随着设备的位置而改变。然而,通过本发明的实施例构思的封闭系统也可以用于海洋(水面下,深海),飞行和/或空间环境,它的密封足以在那些大气条件下基本上保持目标漏率。该封闭系统或容器可被采用用于它们的各自预定用途,而不破坏封闭系统的完整性。该封闭系统或容器可以适用于进或出的目标流体样品的流体转移,同时保持无菌,和/或可连接至其它封闭系统,同时保持封闭系统的完整性。过滤器可以任意用于流动路径,在工艺工程中该流动路径可以是对大气或其它成分开放的。过滤器可被布置成过滤成期望的清洁水平或等级,以便有助于封闭状态,比如等级100,000,等级10,000,等级1000的过滤器或甚至等级100的过滤器。

[0092] 术语“隔离容器”指的是被布置成相对于存在于外部环境中的外部病原体、微生物等和/或其它材料,保持、封装和/或隔离内部元件和其中保持的一个或多个项目或样品的处理的容器。隔离容器可以是一次性使用的容器。在一些实施例中,隔离容器中的样品是核酸或包括核酸,例如用于处理组织(例如澄清的肿瘤匀浆)中的核酸成IVT RNA。

[0093] 术语“一次性使用”指的是不重复使用的元件。也就是在完成它的预期用途之后,即目标样品的处理或生成后,它被处理掉。隔离容器可以是一次性使用的(以及可以被标记为这样),以使隔离容器保持为封闭系统,该封闭系统以它的内部元件保持于其中的封闭密封状态被处理掉,以便在目标产品的处理/生成之后抑制它的内部内容的任何不利的向外释放或暴露。

[0094] 术语“等分试样”(aliquot)指的是期望量的目标流体;流体的量可以是预定和/或指定的范围。术语“等分试样管”指的是允许流体等分试样从容器移走的管。典型地,术语“等分试样管”指的是与隔离容器的内部联系、以便不破坏隔离容器的封闭状态或密封完整性而接收至少一个(并且典型地多个)流体等分试样的管。等分试样管可以是柔性和无菌的,并且可以包括比如PVC等的弹性体。

[0095] 术语“试管”(cuvette)指的是被布置成允许器皿中包含的物质(典型地流体)的机械、电或光学测量(典型地浓度或体积测量)的器皿。该试管可被尺寸化为保持相对小量的流体,典型地在大约0.001mL至大约5.0mL之间的范围。

[0096] 术语“吸管尖端”(pipette tip)指的是在两端开放的管,以能够吸入和/或排放流

体,典型地小体积的液体,并且典型地以在大约0.1 μL 至大约1000 μl 之间的量。该管可以具有不规则或恒定的周边形状或尺寸,典型地从头部在下部尖端处向下逐渐变细。通过多个玛塔(matable)元件可以限定“吸管”。也就是,吸管可以包括尖端部和头部。头部可被限定在附着(间接)至机器人装置的操纵工具上,在处理过程中该机器人装置可松脱地(releasably)附着至不同的吸管尖端。不同体积尺寸的吸管可以用于单个的容器/处理系统。

[0097] 术语“人机接口(HMI)”对本领域技术人员是熟知的,指的是允许操作者输入、导引、交互或加工的接口,并且典型地包括具有可编程地提供信息至操作者并且接受来自操作者的控制指令的“图形用户界面(GUI)”的电子显示器。

[0098] 术语“无菌的”指的是抑制或避免容器的内部处理空间中目标样品被外部病原微生物和/或不期望的外生材料污染的处理条件,和/或抑制或避免附近的外部环境被容器所含内容污染的处理条件。

[0099] 术语“结合柱”(binding column)指的是可以用于分离样品的成分或其衍生物的过滤/洗脱柱。在一些实施例中,结合柱可以用于核酸(例如DNA和/或RNA)分离或提纯。在一些实施例中,结合柱可以包括硅膜。

[0100] 术语“盘”指的是具有用以保持一个或多个元件的足够刚度的基板。该盘可以基本上是平坦的,或者可以具有碗状形状。该盘也可以具有其它形状或结构。该盘可以布置成限定完整的井或保持区域,或者可被布置成可密封地紧密配合和/或保持装置或容器,典型地与至少一个处理工作站相关的那些元件。

[0101] 术语“用户”是用于操作者、程序员和/或维修工的通常术语。

[0102] 术语“机器人”指的是可被可编程地导引,以便在期望的方向上平移,从而实施定义的处理步骤或操作的自动装置。术语“机器人”被广泛地使用,并且包括具有多轴平移的固定装配的机器人臂,以及完全活动的机器人和其它合适的机器人装置。

[0103] 本发明可被具体化为系统,方法和/或计算机程序产品。因此,可以以硬件和/或以软件(包括固件,驻留软件,微代码等)具体化本发明。此外,本发明可以采取基于计算机可使用或计算机可读的存储介质的计算机程序产品的形式,该存储介质具有在介质中具体化的计算机可使用或计算机可读程序代码,以用于被指令执行系统使用或与指令执行系统相联系。在本文献的上下文中,计算机可使用或计算机可读介质可以是可以容纳、存储、通信、传播或传输被指令执行系统、设备或装置使用或与指令执行系统、设备或装置相联系的程序的任何介质。

[0104] 计算机可使用或计算机可读介质可以例如是但不局限于电、磁、光、电磁、红外线或半导体系统,设备,装置或传播介质。计算机可读介质的更具体的例子(不穷举)包括:具有一个或多个导线的电连接,便携式计算机磁盘,随机存取存储器(RAM),只读存储器(ROM),可擦除可编程只读存储器(EPROM或闪存),或光纤,以及便携式光盘只读存储器(CD-ROM)。需要指出,计算机可使用或计算机可读介质可以甚至是纸或其它合适的介质,其上印刷有程序,当程序被电捕获时,经由例如纸或其它介质的光学扫描,然后被编译,解释,或以合适的方式被另外处理,如果必须,还可以存储于计算机(电)存储器中。

[0105] 下面讨论用于在封闭环境中的自动处理的设备和方法。该系统可以例如用于处理、制备、装配或操纵封闭环境中的任何事物,并且特别有用于药学、法医、治疗、诊断、生物

工艺学、电子和纳米技术领域。为了方便描述,在用于处理核酸的系统的上下文中描述本发明的各个特征和方法。然而本领域的熟练技术人员可以理解,下面的说明书仅试图描述本发明,并且不是限制性的。各个其它用途试图在本发明的范围中,包括例如用于制备、装配、处理或另外操纵封闭容器中的任何项目的系统和方法。

[0106] 示范性自动系统的综述

[0107] 概括地讲,参照图1,系统10可被布置具有机器人臂20,该机器人臂操纵具有内部腔室(也被描述为内部工作区或区域,其中词语“区”被广泛使用,并且不是以两维数学方式)的封闭容器组件12中的一个或多个项目。在一些实施例中,容器组件12具有被布置成保持要被处理和/或操纵的多个项目的内部区域18。柔性隔离物(barrier)16可被布置或尺寸化为覆盖容器盘14的内部并被容器盘14密封。用于操纵腔室中的项目的工具附着至柔性隔离物16或在柔性隔离物16中被集成,并且它在隔离物16附着至盘14时能够延伸进入内部区域。该工具可以具有从隔离物的外侧可访问的适配器或其它接口,以使当利用容器盘密封隔离物或隔离物附着至容器盘时,通过来自容器的外面的机器人装置可以操纵该工具。盘14可被布置成包括一个或多个工作空间、区、站、架、固定器、容器、井或用于保持封闭容器中的一个或多个项目或过程成分或流体的其它装置。也可以在容器中设置其它工具或装置,或者可以从容器中访问其它工具或装置;例如用于处理、操作、测量、分析、采样和/或存储样品或其它项目的工具或装置可以存在于容器的腔室中。

[0108] 现在回到附图,图1示出了示范性的自动化的核酸处理系统10。系统10可以包括容器组件12。容器组件12可以是隔离容器12。系统10也包括机器人20(典型地机器人臂),或用于操作容器组件12中的项目和/或与容器组件12相关的项目的其它自动或人工可导引装置。容器组件12包括盘14和柔性隔离物16。柔性隔离物16被布置成被盘14密封或附着至盘14。隔离物16的外周边缘部分16p可以密封地接合容器盘14,提供容器组件12中封闭、无菌的工作区18。在一些实施例中,容器组件12或其任何部分是一次性使用的。在具体实施例中,可以不打开密封容器,在容器之外排放、收集或捕获样品,并且密封容器12可被处置,而剩余的内部内容完好。

[0109] 盘14可以基本上是刚性的,并且可以是模制体。在一些实施例中,盘14包括医用等级(比如USP Class VI或其它合适的等级)模制聚合体。盘14的主体可以包括用于提供内部观察能力的视觉能见度的一个或多个基本上清楚、半透明或透明的磨光区域。可以在空间清洁的模具中和空间清洁的模制设备中铸造盘14,以便抑制和/或最小化生物负荷(bioburden)和微粒。在密封柔性隔离物16之前或之后,盘14可被消毒,通过利用传统的消毒技术,比如利用VHP(汽化的过氧化氢)、 γ 辐射或环氧乙烷蒸汽过氧化氢的表面净化。为了装运,可以以双弹性无菌包装材料(比如密封的双塑料包装/袋)封装盘14。

[0110] 隔离物16可被布置成允许机器人20,垂直地大约4-24英寸之间,水平地至少大约盘14的宽度和长度,移动密封的容器组件12的工作区18内部的工具,并且不破坏容器组件12的密封完整性。在一些实施例中,机器人20可以引导内部接口进行密封的容器组件12内6-12英寸之间的垂直运动,不破坏密封的密封完整性。可以相对于盘14尺寸化和布置隔离物16,以便提供足够量的空气,从而允许机器人20在期望范围内运动,而不过度压缩或减压容器12的内部体积。

[0111] 在一些实施例中,系统10用于处理生物样品,包括但不局限于容器组件12内部的

组织、血液、血液制品、核酸、蛋白质、细胞培养等。在这种实施例中，容器12可以包括例如生物样品，试剂，洗涤液，吸管，吸管尖端，器皿，其它消耗品或其任意组合的项目。

[0112] 如示出的，系统10可以是自固定(self standing)、自主式单元。系统10可以包括用于支持隔离容器组件12和自动系统10的其它元件的外壳或机架70，自动系统10的其它元件的例子包括机器人20，热块30(例如加热块和/或冷却块等)，等分试样取回组件40和用于收集被处理样品的相关机构，用户接口60，以及如在下面的部分中描述的各种其它元件和机构。如示出的，热块30可以与热块组件1000合作，例如在图10,11中。

[0113] 在处理系统10的一些实施例中，操作者或维修工为了正常的操作可以仅需要访问系统10的前面。如图1中所示，可以打开一个或多个通道门110，例如通过基本上垂直地升起，或向一侧或在另一个方向上打开，以便在安装或移动隔离容器12的同时提供可访问性。

[0114] 在一些实施例中，由于系统10的自动特性，门110可以在工作过程中保护操作者不受系统的移动部件的影响。系统10可以包括电控制的互锁(interlock)或其它机构，以便当系统在工作中时抑制或避免操作者打开门110。可以提供手动超越控制 override)，以允许互锁防护的打开，并且，如果例如没有功率供应时，可以采用这种超越控制。用户接口60，也被称作HMI(人机接口)可被布置成允许操作者启动处理操作或控制系统10，并且可被装配在靠近通道门110的机架70的前面。在一个实施例中，可以定位显示屏61和HMI的控制(触摸屏，键盘或其它输入)成当闲置时允许用户观察和操作它们。在一些实施例中，系统10的后面和侧面不需要被操作者例行访问。因此可以相对于墙壁或另一个系统定位该系统。

[0115] 在一些实施例中，机架70的下部可以容纳电控制系统，电源和其它元件，其可以不需要操作者交互。这些元件可被装在专用外壳中，该专用外壳保护元件不受偶然流体侵入的损坏和保护操作者不受可能的电危险的损害。可包括可移动面板120,130,140，以便提供对外壳内部的电子元件和其它元件的访问。在一些实施例中，仅受过训练的服务人员被允许或需要访问这些外壳的内部。该服务访问面板可以或不可以是互锁的，例如用以允许或禁止在面板被移动时系统继续工作。

[0116] 图2示出了系统10的上部的放大侧视图，包括工作表面200上的隔离容器12。吸管头220和/或其它操纵装置可以附着至隔离物16，或者可以与隔离物16集成，或者可以在隔离物16中被集成，以使当隔离物附着至盘14时(如图所示)，吸管头220的至少一部分延伸进入容器12的内部工作区18。吸管头220可以包括隔离物16的相对侧上的接口，其被布置成与机器人装置20的臂230的端部上的适配器210可松脱地连接。在一些实施例中，吸管头220或其它操纵装置没有物理地穿过隔离物16，并且可以不必通过适配器耦合至机器人或其它装置。此外，这种吸管头可以附着至隔离物的内部，或者与隔离物的内部集成，并且可以从隔离物16的相对侧被操作或操纵，例如利用附着至隔离物的相对侧的机器人臂230。在其它实施例中，通过隔离物16由磁体或者由支持操纵装置和/或与操纵装置联系的其它装置可以操作吸管头或与隔离物16(其基本上是不渗透的)集成的其它样品操纵装置。

[0117] 当在盘14上密封隔离物16时，隔离物16将盘14的内容与机器人20或操纵吸管头220的其它装置分开。隔离物16和盘14之间的密封可以是气密的，从而提供容器12中的封闭环境。在一些实施例中，隔离物16是柔性的，并允许机器人臂230遍及盘14中的工作区18移动吸管头220。在处理过程中，在处理核酸样品中包括的全部项目或材料，包括例如生物样品、试剂、吸管尖端或其它消耗品，以及用于处理样品的其它工具或装置可以保持在封闭的

工作区18中。盘14可以包括多个特征或站242，该多个特征或站242可被模制、形成、附着或与盘14的基座240集成、或是盘14的另一部分，以便适应于这些项目。

[0118] 如图所示，机器人装置20可被附着至机架70的壁。在一些实施例中，机器人装置20可以包附着至工作表面200或另一支持结构的连锁(linkage)系统、臂或架(gantry)。合适的机器人装置是本领域已知的。不受限制的例子包括Stäubli TX90机器人，Epson E2L Scara机器人，Kawasaki F Series 机器人，Yamaha YKI Scara机器人，ST 机器人，ST Robotics R17 机器人等。在一些实施例中，机器人装置20是FANUC LR MATE 200Ib 5C,6轴机器人或其它合适的多轴机器人装置，并且用于自动执行封闭容器12内部的期望操作，例如，在样品的处理过程中，利用吸管尖端抽吸和转移流体，以及滑动或提升结合柱歧管(manifold)。

[0119] 多轴机器人臂可以用于移动可松脱地保持吸管的接口工具，以便在多个不同方向上定向吸管，从而基于抽吸或分配帮助混合液体。例如，可以在按一定角度向下延伸的方向上定向吸管，尖端邻近封闭容器中接收器皿中的接收表面，然后自动地，沿着平面并基本上沿着直线移动按一定角度向下定向的吸管(类似于芥末(mustard)的典型成层或分配)，同时从吸管释放可流动的物质。在其它实施例中，机器人臂可以自动移动吸管，以便在抽吸之前混合器皿中的液体，然后抽吸混合液体进入吸管。可替代或附加地，在一些实施例中，液体可被抽吸和分配至少一次，以便混合液体。在一些实施例中，接收或分配器皿具有唇缘，并且机器人臂被布置成引导吸管尖端围绕唇缘的周围移动。

[0120] 如图3中示出的，例如可被定位在前通道门110内部的水平工作表面200，支持与隔离容器12交互的各个元件和机构。工作表面200可以包括一个或多个导向装置390，其可以包括导向槽390s，该导向槽接合组件支持台车399上的元件(图27)，以便对准容器12，或其它位置特征，从而在处理过程中定向和可松脱地夹紧至隔离容器12(例如图2的基座240)。

[0121] 如图27中示出的，在可以停靠系统10的台车399上准备容器组件12。台车399可以包括槽399s，槽399s与由系统10的支持表面上的导向装置390限定的槽390s对准。为了转移容器组件12至系统10，操作者可以滚动邻近系统10的台车，从而使台车399与系统10的导向装置390对准。容器组件12可以滑动进入系统10的槽390s进入合适的操作位置，不需要操作者提升容器组件12。

[0122] 如图28A和28B中示出的，工作表面200可以包括滚轴导向装置381,382，当在合适的位置时，该滚轴导向装置接触容器12的下部。滚轴导向装置382可以与弹簧383联系，该弹簧可以向内偏置容器12，从而相对于最内部的槽壁390密合适配，以与机器人臂期望的对准，从而用于工作站位置的套准。

[0123] 再次参照图3，工作站200可以支持温度控制装置，比如用于加热和/或冷却容器中的区域、器皿或目的目标或位置的保温装置。这种装置对本领域熟练技术人员是已知的。在一个实施例中，系统10包括热循环控制装置30，该热循环控制装置例如用于在一些核酸扩增反应或其它反应或加工过程中控制PCR板610(图6)或其它器皿或元件的温度，以及用于在这种反应过程中选择性地覆盖热循环控制装置30的热循环控制装置盖机构310。在一个实施例中，真空泵组件320和节流阀组件330在处理过程中提供隔离容器12中空气的循环和真空的控制。真空泵组件320可以可松脱地接合一次性使用的真空头1602和相关的管1650(图23B)。工作表面200可以保持容器组件12，从而允许分光光度计1900s与由容器组件12保

持的元件相联系,如于此进一步讨论的。

[0124] 一个或多个注射泵350(例如示出了两个泵)可以用于驱动吸管头220的抽吸和分配(图2)。在一些实施例中,注射泵350可以用于例如从储存器340,通过在图2中示出的吸管头适配器210,抽取工作流体,以便提供用于吸管头220的操作的真空和压力。工作流体可以基本上是不可压缩的,并且可以例如包括大约50%乙醇的水溶液。可以使用其它流体,甚至空气。结合图7和8在下面更详细地描述泵机构和吸管头220的示范性实施例的附加细节。

[0125] 返回图3,试管固定装置360(也见图19A中的分光光度计试管)可以与典型地居于机架70的下部中的分光光度计1900s耦合,以便在处理过程中以期望的操作提供自动浓度测量。任意地,工作表面200可以包括一个或多个冷却特征,例如热交换器,比如被定位成接合隔离容器12的某些部分的冷却器或Peltier冷却板370和372,并且帮助控制密封容器12中的湿度和蒸气浓度。杆380或其它机构或装置可以用于固定隔离容器进入工作表面200上的位置。

[0126] 在一些实施例中,RNA处理系统可以与较大的生产系统和任何数据管理工具或系统隔离的独立方式工作。内部或外部计算机系统可以控制和/或监控子系统的自动化元件。使用者可以与接口60交互,例如用以操作系统和监控状态。在其它实施例中,系统10可以与其它系统或者监控站联系(其可以在不同的房间中或者甚至在不同的设备中)。

[0127] 在下面的部分中描述各个元件和装置,以及使用的示范性方法的附加细节。

[0128] 示范性的隔离容器

[0129] 参照隔离容器组件12,更详细地描述盘14和柔性隔离物16。盘14包括内部工作区18,并且可以包括多个插入物,凹槽,架或架装配特征和/或用于保持容器中的项目的站242,例如包括一个或多个架,歧管或用于保持器、吸管尖端、结合柱、其它物质和/或其它消耗品的其它固定装置,或者用于期望的实验或工艺的装置。用以处理材料成期望完成状态或产品的全部项目可被保持于容器中,也就是在处理过程中用于系统的消耗品可以是自主式和密封的,以便最小化污染容器的内部的风险,或者避免样品受到环境或使用者的污染。隔离物16可以具有最外部的周边部分16p(图5),该最外部的周边部分可被布置成可松脱或永久地密封盘14,例如围绕在如图5中示出的盘14的环状边缘452。当隔离物16密封盘14时,吸管头220和/或另一样品操纵工具或装置的至少一部分从隔离物16延伸进入工作区18。

[0130] 在一些实施例中,隔离物16沿着刚性顶部边缘452接合盘14(图5)。隔离物16的最外部周边部分16p可以抵靠顶部边缘452(图5)。顶部边缘452可被布置为具有间隙空间的直唇缘,该间隙空间接收相对于隔离物16夹紧的O-环(未示出),以便相对于盘14密封隔离物。

[0131] 为了产生封闭系统或环境,隔离容器盘14和隔离物16可被布置成在容器12中的项目和外部装置、机构和用于处理容器中的项目的一件件设备之间形成物理隔离。例如如图4中所示,柔性热循环控制装置盖密封430可被集成在盘14的壁450中。这种密封430可以封装和限定接收盖1010的套管或封闭通道(图11),并且可以用于允许热循环控制装置盖机构310延伸盖进入盘14的侧壁中的孔14a(图5),以便通过热循环控制装置块30在加热过程中覆盖样品,同时在盖机构310和容器12的内部区18中的项目之间提供物理隔离。

[0132] 而且,冷却板370,372可以接合盘14的外部表面的部分,以便影响容器12中温度的变化,同时不接触隔离工作区中的任何项目。在一些实施例中,冷却板可以接合容器12和/

或盘14的外部表面的部分,以便控制保持在隔离工作区/空间内部的项目(比如试剂)的温度。

[0133] 类似地,如图3中示出的,试管固定装置360可以选择性地接合从盘14的基座240延伸的试管660(图6),以便执行浓度和/或体积的测量,但是固定装置360可以不接触容器12中的任何项目。因此,在一些实施例中,仅仅被需要用以直接接触样品的试剂、消耗品和工具或装置被容纳在隔离容器中。这种结构可以具有几个优点。例如可以在它的自身隔离环境中处理样品和/或居于容器之外的处理设备将不接触样品,并因此被保护不会受到可能的污染。在处理的结束时,在等分试样管440(图4)中可以收集期望数量的等分试样,并从容器12被移走,例如不损害收集的样品或隔离容器的完整性,如下将进一步讨论。在一些实施例中,例如在处理周期之后可以与被样品材料污染的元件一起丢弃密封的隔离容器12。

[0134] 图5和6示出了示范性的隔离容器12的一些元件的附加细节,包括隔离盘14和柔性隔离物16。内部工作区18可被例如基座240和一个或多个壁450包围。隔离物16可以包括吸管头220或其它装置或工具,在下面单独的部分中更详细地对其进行描述。隔离物16可被布置成覆盖或密封盘,例如在沿着盘14的环形边缘452的密封510处,以使当隔离物16密封盘14时,工作区18是封闭的,典型地气密的隔室。

[0135] 盘14可以基本上是刚性的,并且包括多个特征和/或站242。该多个特征和/或站可被模制、形成、连接或与盘集成,以便调节。下面元件的一些或者全部是可被集成进入盘14的特征的例子:

- [0136] ●洗脱630和废料630站;
- [0137] ●真空进口和出口;
- [0138] ●分光光度计(浓度)试管660(图19A);
- [0139] ●其它器皿或试管,例如体积测量试管2060(图20A-E);
- [0140] ●热循环控制装置PCR板610和/或利用温度控制装置可被加热和/或冷却的其它基板或器皿;
- [0141] ●架620中的试剂器皿622;
- [0142] ●架650中的吸管尖端651;
- [0143] ●一个或多个附加尖端架650或其它设置的容器,例如用于使用的吸管尖端653;
- [0144] ●结合柱岐管50,例如其可以包括用于核酸处理的一个或多个结合柱;以及
- [0145] ●用于处理输出的一个或多个等分试样管440:例如核酸,比如(例如DNA, RNA, 肿瘤总RNA和/或扩增的肿瘤体外转录RNA等)微生物,细胞,药剂等。

[0146] 在一些实施例中,柔性隔离物16密封和支持操纵工具,该操纵工具与隔离物的一侧上的机器人装置20接口,并且与隔离物16的内部上的内部元件接口。该工具可以包括吸管头220和附加的操作特征,比如手柄520或用于接合内部元件的其它特征或机构,比如用于分别在废料和洗脱站632,630之间转移岐管的结合柱岐管50上的手柄50h(图5)。柔性隔离物16可以允许吸管头220充分移动,以访问盘14中的全部所需的内部元件。该头220也可以接合结合柱岐管50,以能够转移结合柱岐管至废料632和洗脱630站和/或从废料632和洗脱630站转移结合柱岐管。尽管未示出,内部接口可以是多个串联附着的接口。也就是说,对于封闭容器内部的另一个操纵工具,该吸管头或第一接口可以可松脱地被保持和交换。通过盘14和/或内部操纵工具架(未示出)可以保持操纵工具的选择。

[0147] 混合器和/或离心机可以与盘协作,或者可被集成进入盘,以便混合、均匀化、分离或混合或处理流体或样品,比如生物样品或期望的其它材料(未示出)。在其它实施例中,可以预先混合起始材料,并且然后被放置在架620中或另一位置处。该混合器可以是旋转头混合器,磁混合器或可以混合期望材料的均化器。

[0148] 示范性的吸管系统

[0149] 参照图7A和7B,包括吸管头220和适配器210组件的吸管系统700可以用于在隔离容器12内部执行流体转移。在保持封闭隔离容器设计中,吸管头220可被布置成在被转移的流体和吸管泵机构之间保持阻隔。过滤器和/或柔性隔膜710可以在隔离容器12的内部和外部之间提供抗污染的物理阻隔。

[0150] 在一些实施例中,为了提供高体积精确度(volumetric accuracy),吸管系统700可以使用两个正位移注射泵350-1,350-2,例如一个用于低体积转移(例如在大约 $1\mu\text{l}$ 和大约 $50\mu\text{l}$ 之间)和一个用于较高体积转移(例如在大约 $51\mu\text{l}$ 和大约 $1000\mu\text{l}$ 之间)。在其它实施例中,可以采用具有不同储存器的单独泵腔室或具有计量工作流体的装置的单独储存器。该泵腔室可被经由(基本上刚性的)管和缓冲溶液(工作流体)而液压连接至柔性隔膜710。该缓冲溶液可以基本上或全部是不可压缩的液压流体,该液压流体可以减小或最小化吸管系统700的弹性。机器人臂230用于在工作空间中的期望位置处定位吸管头220。为了减小吸管转移过程中试剂带出的可能,用完即可丢弃的尖端651可以用于流体处理。也就是说在每一次转移之后,使用的尖端可被扔进“废料”接收器,典型地进入使用的架,并且来自无菌架或供给站的新的无菌的不同的尖端可以用于下一次转移。在图7A和7B中示出吸管系统700的示范性实施例的其它元件。

[0151] 在一些实施例中,吸管系统700被预先准备好,以便在初始使用之前从吸管管线输入液体并移走空气,并且可以每次在不同的吸管头220连接至吸管头适配器210之前被预先准备好,比如在新的封闭容器12的处理开始时。例如,经由电磁阀741,排出管线连接吸管头中的排出端口至工作流体储存器。在预先准备好顺序过程中可以打开阀741,以便允许空气从泵350通过流体管线222,223(图8A)和吸管头220被排出,并且反回至工作流体储存器340。机器人臂230可被导引,以便定向吸管头220中的流体管线,从而在准备过程中使它们是有角度的。一旦系统700被准备好,排出阀可被关闭,并且吸管头220准备执行流体转移。在RNA处理结束时,排出阀741可以用于排干流体管线222,223和吸管头220。将流体管线填满空气可以在吸管头的断开过程中避免流体溢出的可能性。

[0152] 图8A和8B示出了用于通过吸管头220转移压力至吸管尖端651,653的压力转移机构800的操作的截面图。在一些实施例中,例如来自储存器340的液压工作流体激励柔性隔膜710(也见图8C和8D),并驱动吸管动作,同时保持工作流体和要被吸管抽吸的流体之间的物理分离。工作流体的储存器可以位于隔膜710的一侧上,其从另一侧上相对于工作空气被密封。柔性隔膜710位于工作流体340和内部吸管尖端适配器220a(也就是吸管头)和抽吸流体之间的头部220中。图15描述了没有隔膜和上部组件的适配器220a。

[0153] 再次参照图8A和8B,隔膜710的位移影响隔膜710之下和吸管尖端适配器220中的工作流体体积700a,从而引起吸管尖端吸入或排放(典型地派给)一定量的液体。吸管系统700的总弹性可以直接涉及分配精确度。在一些实施例中,减小空气体积700a可以提高吸管精密度和精确度。

[0154] 在一些实施例中,为了有助于试剂器皿,分光光度计试管660和PCR井中流体的彻底混合,可以采用重复的抽吸/分配周期和/或可以导引机器人臂230以多轴平移移动吸管的尖端。

[0155] 在一些实施例中,盘14和/或吸管头220可以包括用以允许使用的尖端653从吸管尖端适配器220a(图8B)被移走的一个或多个特征。如图26A-26C中示出的,吸管头220可以包括基于与靠近使用的吸管架650的容器的部分接触而枢轴运动的杆221。如图26C中示出的,容器侧壁14w或保持于其上的部件可以是有角度的,以使基于与杆221的外端的接触,杆221枢轴运动,并且推动使用的吸管尖端653离开适配器220a,并进入架650中的接收空间。也就是说,当吸管头220朝向使用的架650向下移动时,杆221接触壁14w,其对杆的一端向上用力并对吸管尖端653上的末端向下用力,以便推动使用的尖端进入架650。也可以使用其它释放结构。例如,使用的架650可被布置成限制吸管尖端653的向上运动,以便从适配器220a拉动、推动或另外施加力或夺走尖端。

[0156] 吸管头220和/或适配器210可以附着至流体管线和可被升高的测压元件导线,以便跳过(clear)柔性隔离物16以及柔性管道返回机架70。测压元件导线与负载传感器联系,负载传感器与无菌或新的吸管尖端联系。测压元件提供用于控制适配器220a上新的吸管的负载的数据。例如机器人臂可以以大约5N至大约50N之间的力使吸管头220向下前进,以便表示吸管尖端651被合适地附着。适配器210也可以包括用于锁定和解锁至吸管头220的适配器210的套圈,例如作为对接合/释放手柄机构的不受限制的替代。

[0157] 示范性的柔性隔离物

[0158] 图9A-9E描述了依据本发明的实施例的示范性的柔性隔离物16。任何合适的材料可以用于隔离物。隔离物16可以基本上对于空气、湿气和乙醇蒸汽不能渗透。隔离物16可被不损失充分的柔性或不影响渗透性地被模制。在一些实施例中,隔离物16包括低密度聚乙烯,但另外的替代可以包括氨基甲酸乙酯(urethane)材料的范围。在具体实施例中,柔性材料是或包括“ARMORFLEX”材料,从位于Frederica, Delaware的ILC Dover Company可得到。

[0159] 柔性隔离物16的形状可以允许充分的机器人运动,并且吸管头(或其它内部接口)对隔离容器12的内部进行访问时不会限制或挤压或碰到柔性隔离物。模制的柔性隔离物16的形状可以基本上是自支持的(例如它将不陷落进入隔离容器),一旦柔性隔离物16被密封至盘14就形成隔离容器12。

[0160] 在一些实施例中,隔离物16的部分910可以适于与用于操纵容器中的样品的装置集成,接收、保持该装置,附着该装置,与该装置匹配,密封该装置,支持该装置或与该装置交互,该装置的例子包括吸管头、另外的流体转移装置和/或其它操纵工具。部分910可以基本上是金属部分。隔离物16可以包括被描述为“皱褶结构”920的一个或多个折皱、褶状物或起伏,其一些可以基本上彼此同心。图9B描述了部分910可以包括至少一个阶梯形部分17,如一系列基本上垂直定向的阶梯形部分17₁,17₂,17₃。

[0161] 在一系列实施例中,如例如在图9C和9D中示出的,隔离物16可以包括一个或多个径向皱褶结构930。径向和/或同心皱褶结构可以有助于吸管头(或者其它内部操纵工具接口)的全部范围的运动,并且在吸管头的运动过程中帮助控制隔离物形状。轮缘940,凸缘或其它特征可以用于夹紧、密封、固定、粘合或附着隔离物16至盘14。

[0162] 如在图9C和9D中示出的,柔性隔离物16可以包括单一板材料,该单一板材料伸展

或形成可以允许头220的期望运动的一系列基本上同心的折皱、褶状物或皱褶结构。隔离板16t的外部周边区域可以具有与中心区域16c不同的厚度。在一些具体实施例中，在制备过程中，在真空成形过程中较厚的材料可被向下牵引至中心，导致隔离板16具有较薄的中心区域和较厚的周边区域。中心区域16c可以包括一系列柱支(columnated)梯级17₁–17₃，随隔离物16远离工作空间18移动，从较小至较大布置。在其它实施例中，不是单一板材料，柔性隔离物16可以包括相同或不同的合适材料的多个共同结合(co-joined)密封部分(未示出)。

[0163] 图9E描述了可密封地附着至吸管头220的下部、以用于随后与机器人臂20接合的柔性隔离物16。机器人臂耦合器910c居于隔离物16之外。图9F描述了被布置成接合耦合器910c的协作耦合器210c。如图9G中示出的，指状物211被布置成进入耦合器主体910a中的孔，以便可松脱地接合隔离物16。在图9H中示出该组件(没有下部容器盘14)。

[0164] 示范性的热块装置

[0165] 如图10中所示，核酸处理系统可以结合热块组件1000或任何其它温度控制装置。例如，核酸处理系统可以结合用于合成和扩增核酸的热循环控制装置。热块组件1000可以包括例如热(加热器)块30，其可被布置成接收多井的条或板，比如PCR板610，以及热循环控制装置加热的盖1010，其可被盖机构310激励以覆盖PCR板610。例如在一些实施例中，热循环控制装置用于cDNA合成，cDNA扩增，IVT RNA合成和工艺的DNA移走步骤。各种类型的热块和/或热循环控制装置是可利用的。

[0166] 如图10中所示，PCR板610可被结合进入隔离容器盘14。在一些实施例中，PCR板610的周边可被密封至形成于盘14的基座中的开放(基本上矩形的)区域。板610的下部从盘的基座向下延伸，以便接合热循环控制装置加热器块30(典型地居于其中)，同时板610中井611的开口从密封容器12的内部可访问。该PCR板610可被密封至隔离容器盘14，从而使井611的向下延伸的部分可以直接接触热循环控制装置或温度控制装置。

[0167] 在一些实施例中，合适的垫圈，O-环或其它合适的密封机构可以用于附着PCR板610至隔离容器盘14。利用热陷型(heat swaged)夹紧特征可以附着该合适的垫圈。在一些实施例中，超模制热塑弹性体(TPE)密封1030用于附着和密封PCR板610至隔离容器盘14，如图10中示出的。在其它实施例中，PCR板特征可以形成(比如模制和/或加工)为隔离容器盘基板。在其它实施例中，胶水，带和/或粘合剂可以用于附着PCR板610至盘14。

[0168] 盖(比如被加热的热循环控制装置盖1010)可以用于减小经由蒸发反应流体的损耗。盖1010可以例如沿着柔性密封430排列，以便抑制蒸发流体从一些或每一个PCR井611逸出和/或用于保持容器12的内部的隔离。盖1010可被加热，以便抑制盖或除反应混合物外的任何表面上的蒸汽冷凝。为了提供对全部PCR井的访问，热循环控制装置盖1010可被垂直提升，以便释放密封压力，然后带上柔性盖密封430基本上水平地缩回。

[0169] 用于控制盖1010的自动运动的驱动系统310可被装配至处理系统10的工作表面200，如图3中示出的。在其它实施例中，盖驱动系统310可被装配在工作表面200之上或之下的其它位置处。现在参照图11，示范性的盖驱动系统310被示出具有缩回位置中的盖1010。臂1122被连接至盖1010，并且与电动机1150相联系；这提供了盖1010进入容器12和从容器12出来的运动，例如通过盘14的壁中的侧面进/出孔14a，其中在盖1010和容器的内部之间布置盖密封(其可被描述为套管)，如图12中示出的。机器工具或人工输入也可以经由密

封430。

[0170] 图13A描述了当延伸时容器12中和盖密封430的腔室430c内部的盖1010的示范性结构。图13B描述了缩回结构中容器12外部的盖1010。

[0171] 臂1122可被布置成垂直以及水平地导引盖1010。在图11和图12中示出的实施例中，驱动系统310包括提供盖1010的垂直运动的垂直运动机构1124，例如当在容器12中的PCR板610上定位盖1010时。垂直运动机构1124可以提供足以用板610和/或块30(图10)密封盖1010的向下的力，例如利用一个或多个偏置元件。一个或多个电动机1150，致动器，齿轮，连锁或其它电机械装置可以用于驱动水平和/或垂直运动。如图12中示出的，驱动系统310包括具有槽1123s的上板1123。臂1122包括在槽1123s中滑动的龙骨1122k。驱动系统310也包括经由枢轴1127附着至上板1123的下板1126和偏置元件1152。垂直驱动1124附着至上和下板1123,1126，并且被布置成向下拉动上板1123，以便当盖1010在容器内部的延伸结构中时向下给盖1010施加力。

[0172] 驱动系统310的一部分可被物理附着至套管或盖密封430的内表面，以便有助于密封430随着盖1010合适地移动。如示出的，在图11中，在一些实施例中，真空杯1140可被结合在盖1010上，以便接合柔性盖密封430，并且在热循环控制装置盖1010的垂直和水平运动过程中使密封430保持在合适的位置。在其它实施例中，可以其它方式附着盖密封430，或者盖密封430可以是充分柔性的，以便与盖1010一致，并且随其协调运动。

[0173] 在一些实施例中，为了有助于隔离容器12和柔性盖密封430之间的可靠密封，夹紧板或其它夹紧元件可以用于相对于密封430的边缘部分压缩，比如经由相对于盘14的外侧壁的盖密封上的一个或多个密封肋(未示出)。在其它实施例中，可以超模制(over-mold)盖密封430至盘14，例如利用如上面关于PCR板610讨论的TPE。O-环，垫圈，粘合剂，带和装配或密封元件可以用于提供盖密封430和盘14之间的密封连接。图13A示出了具有盖1010的盖机构310和延伸进入接合位置中的盘18的内部区域的密封430，同时图13B示出了盖1010，并且通过容器14的壁缩出来。图13A描述了在热循环控制器和96-井板上的合适位置中的盖1010。图13C描述了具有延伸进入容器18的内部区域的盖1010的盖机构310的部分侧面透視切开示意图。

[0174] 示范性的废料和洗脱系统

[0175] 各种提纯装置可以用于处理样品，比如核酸，蛋白质，细胞，组织等等。这种提纯装置包括但不限于磁珠(magnetic bead)，尺寸排除膜，结合板，过滤器和结合柱。这种装置对本领域熟练技术人员是已知的。

[0176] 在一个实施例中，处理系统10利用从结合柱洗脱的技术，以用于肿瘤总RNA分离，cDNA提纯和IVT RNA提纯。结合柱1410(图14)可以包括硅膜。真空洗脱协议可被集成进入隔离容器设计。在其它实施例中，磁洗脱协议可被集成进入容器。

[0177] 可以使用一个或多个类型/尺寸的结合柱。例如在一些实施例中，使用结合柱(例如Qiagen Rneasy™柱)，因为它们具有适用于被处理的RNA、cDNA和IVT RNA的定量的结合能力。附加，较小的Qiagen“Mini”柱可被包括，以便提供用以浓缩RNA的能力。

[0178] 为了抑制废料流体污染洗脱器皿，废料和洗脱站632、630可被分别分离，例如如图6中示出的。在一些实施例中，岐管50用于保持结合柱(见图14和15)。岐管50可被布置成保持各种尺寸/类型的一个或多个结合柱，例如Qiagen特大、中等和/或小型结合柱1410。岐管

50可以包括用于每一个结合柱的井50w,形成用于吸管头220的提升部件50h以便提升它的臂或提升部件,以及可以用于关闭不使用的结合柱的一个或多个可滑动移动的盖1430。盖1430可以包括允许头220在期望方向上滑动盖1430的手柄1430h。在其它实施例中,岐管50可被布置成保持在期望的处理过程中使用的其它类型的基板或装置。提升部件50h可被布置为任何合适的提升,包括一个或多个手柄(如所述的),翼,凸缘或有助于站之间岐管50的运动的其它特征。

[0179] 图15分别示出了用于在容器12的两个或多个站或区之间(例如在废料和洗脱站632,630之间)移动岐管50的机构和方法的例子。吸管头220和机器人20可以用于在两个站之间来回移动结合柱岐管50和柱1410。在示出的实施例中,岐管50可以包括手柄50h,翼或与吸管头220上的对应特征520接口的其它特征,并且用于简化机器人和结合岐管50之间的接合。

[0180] 每一个隔离和提纯过程可以使用不同组的柱;吸管头机器人可以用于重新定位盖1430,以便靠近合适组的不使用的柱。这减小或最小化了通过岐管50的气流,允许在隔离和/或提纯工艺步骤过程中泵产生充分高的真空。为了在消毒之后减小结合柱1410的操作者处理,柱1410可被载入在岐管50中,并且组件被密封进入合适的包装,并且在岐管50中被伽马消毒。在使用和/或装配设施(比如在合适的清洁房间中)处装载隔离容器时,操作者可以从岐管50移走包装,并将它放置进入废料站632,甚至不需要直接处理结合柱。

[0181] 废料和洗脱站结构可以是柔性和/或可称的。岐管50设计可以足够大,以允许修改或使用来配合96井格式,或任何其它类型的板,井或柱,或者特大、中等和小型柱1410的组合的改变。

[0182] 现在参照图16和17,洗脱站630可以包括洗脱盘1610,该洗脱盘被布置成捕获结合柱的最后输出(例如包括DNA、RNA等的流体)。为了抑制和/或避免DNA和RNA之间可能的交叉污染,在洗脱盘1610中每一个结合柱1410可以具有它自己的接收器1612,接收器1612低于结合柱1410。在一些实施例中,洗脱工艺可以采用高真空,其可以产生通过结合柱1410的显著的气流。该洗脱接收器1612可被成形为允许飞溅流体(如果有的话)也流掉和汇聚进入收集器皿中,同时使气流偏离汇聚的流体。附加特征可以减小或最小化从另一个上的接收器通过的气流。图29A-29C提供盘1610的进一步的讨论。

[0183] 废料站632可以包括废料盘1630和废料盘罩1640。废料盘罩1640可被结合进入废料盘1630,以便最小化容纳在废料站632中废料流体的蒸汽。该废料盘罩1640可被成形为导引全部废料流体向下流进一个或多个(示出为中心)排出孔1641,其中它被保护不受废料站632内部罩1640之下主要气流的影响。图30A和30B描述了采用多个废料排出孔1641的废料盘罩1640的另一实施例,利用了基本上类似于洗脱盘1610成形的盘罩。在废料盘罩1640之下的屏蔽环境中,直接在废料流体之上的空气可以保持高湿度,因此减小了进一步的蒸发作用。关于图30A和30B提供盘罩1640的进一步讨论。

[0184] 在一些实施例中,真空系统1600循环通过容器12的空气。在一些实施例中,隔离容器真空系统1600被布置成消除了对于过滤器的需要。该真空系统可以包括管1650,典型地柔性管,经由例如节流阀330(图17)从泵头1602被连接至废料632和洗脱630站。泵头的出口将抽吸的空气返回进入隔离容器12。

[0185] 图17示出了依据真空系统1600的实施例的循环路径。在该实施例中,在制造过程

中,管1650和可任意处置的泵头1602可被连接至隔离容器盘14。这些可被消毒,并且作为与隔离容器盘14相联系的组件的一部分被装运。一旦装载和密封隔离容器12,真空系统1600在所有其余处理中都可以保持封闭。在隔离容器安装进入处理系统10的过程中,真空管1650可被插进节流阀330,并且可任意处置的泵头1602连接至真空泵320。在一些实施例中,当需要真空时,仅泵320工作。节流阀330可以用于导引真空至合适的站。当完成处理时,从阀330可以取出管1650,并从泵320断开泵头1602。连同隔离容器12的剩余部分,管1605和泵头1602可以是一次性使用的。

[0186] 图18示出了处理系统10的工作表面上适当位置处盘14的切开示意图,示出了节流阀330和可任意处置的泵头1602的示范性位置。Peltier板370和372可以分别提供用于盘14的后壁14p的部分和用于盘14的基座中废料站集水的冷却。该壁部分14p可以基本上是平面的(典型地基本上垂直的,但可以是有角度的),并且向内凸出,以便限定用于板372的接收空间。该壁14p可被布置成与板372协作,以便限定冷凝壁。在图18中需要指出,热循环控制装置盖驱动系统310被示出具有延伸进入容器的盖,没有示出合适位置处的密封430和可任意处置的泵头1602,没有合适位置处的柔性真空泵管1650。

[0187] 示范性的过程控制和/或产物测量系统

[0188] 在一些实施例中,可以使用可任意处置的试管660,2060,例如如在图19A和图20F中示出的。一个或多个试管660,2060可被固定或可松脱地装配至隔离容器盘14,例如以使试管660,2060从盘14的底部向下垂直延伸。

[0189] 在一些实施例中,利用分光光度计1900s(图3,19B)和试管660(图19A,20F)可以测量例如核酸或蛋白质等样品的浓度和/或纯度,或者例如荧光计等用于浓度测量的其它光学方法可被类似地结合进系统中。

[0190] 在一些实施例中,如图19A中示出的,经由比如垫圈或O-环等柔性密封元件1918,一个或多个可任意处置的浓度试管660被密封装配至盘14。该盘14包括接合夹具1920以相对于密封元件1918紧密保持试管660的装配元件14m,因此密封试管660至盘14,并保持隔离容器内部的密封处理环境。如示出的,试管660可以包括形成为刚性上缘661的外部边缘。夹具1920包括相对于缘1901存在的内部直立臂1921和接合装配元件14m以相对于盘14给试管660施加力的外部臂1922。试管660典型地在其下部处包括试管测量窗660w。

[0191] 可替代地,试管660(或试管2060)可被模制进入盘,超模制,机械夹紧,溶剂结合,粘附等。分光光度计1900s(图3)可被装配在处理系统10上,例如在隔离容器12之下。分光光度计1900s可被布置成通过试管660(图20F)进行吸收率测量,同时保持在隔离容器之外。

[0192] 在一些实施例中,存在用于每一个测量的试管660,2060,以使没有试管需要被重新使用。处理系统10可被布置成对于如需要的每一次测量从试管660至660移动分光光度计试管固定装置360(例如见图3,19B)。在一些实施例中,可以从盘14移走试管660和/或2060,在随后的盘14中清洗和重新使用。在其它实施例中,可移动的试管660,2060仅是一次使用的(也就是一次性使用的)。

[0193] 各种类型的分光光度计是已知的,并且可被采用用于核酸浓度和纯度测量。该分光光度计1900s能够与和处理系统10联系的控制器相联系,并被和处理系统10联系的控制器控制。例如,处理系统10可以命令分光光度计1900s进行测量,并且分光光度计1900s能够返回吸收率测量,典型地在紫外波长处,比如在大约260和/或280nm处,或者在任何其它感

兴趣的波长处。此外,分光光度计1900s的几何形状,并且特别是试管固定装置360的几何形状可与整个系统的其它部件集成。

[0194] 图19B描述了用于在多个试管660之间移动单个检测器头的分光光度计头部机构,在图20F中示出为(4)试管660。机器人操作平台可以用于定位分光光度计试管固定装置360,例如以便升高,降低和在试管660之间跨越。分光光度计1900s和光源可被装配在系统的电柜中,例如在系统的左侧或右侧上。光纤可以用于允许试管固定装置360移动,同时分光光度计1900s和光源保持静止。也就是说,如在图19B中示出的,分光光度计驱动机构可以用于移动单个检测器头1900h,以便连续保持不同试管660的每一个。经由多个(典型地两个)光纤,检测器头1900h中的检测器可被耦合至分光光度计1900s。在其它实施例中,每一个试管660可被定位在单独的试管固定装置360中,并且光源在连接光源至多个试管固定装置(未示出)的光纤之间被开关,以与用于测量的分光光度计相联系。

[0195] 样品的体积测量可以用于与浓度测量结合,以便确定产物。在一些实施例中,体积测量单元2000利用专用器皿中的流体传感器和吸管系统,例如如在图20A-20E中示出的。例如:

[0196] ●图20A示出了检测器头2002中空的试管2060,其中来自两个IR发射器2010的光不通过试管2060,并且通过用于反射光的两个IR接收器2020被接收。

[0197] ●当要被测量流体2040被存储于测定体积的试管中时,例如如图20B中示出的,来自两个IR接收器2020的光被传输通过试管2060和流体2040,并且不被用于反射光的两个IR接收器2020接收。

[0198] ●在控制系统监控在测量器皿2060的底部处由系统2000检测的流体的存在时,吸管头220用于抽吸样品2040进入吸管尖端651,如图20C中示出的。

[0199] ●如图20D中示出的,当传感器系统2000报告流体不存在时,注射泵350(图3)可被停止,并且可以电子确定和记录抽吸体积。因此,试管2060具有底部中的棱镜设计。利用光源,使用检测器,设备可以根据反射确定试管2060中流体的存在或不存在。因此,结合吸管装置,通过测量液体确定体积,直至接收没有流体存在的信号它才被移走。图20E描述了系统2000,其可以采用多个隔开的检测器块2002,每一个具有它自身的一对发射器2010。每一个块2002可被布置成保持各个试管并与各个试管协作,以用于利用体积测量系统2000获得体积测量。

[0200] 如图20F中示出的,盘14可以包括多个体积试管2060(例如体积测量试管)和多个分光光度计试管660(试管660可以用于浓度测量)。该分光光度计试管660可以是标准的UV可视塑料,其可任意处置,比如BioRad“trUVView cuvettes”,该装置10可以包括用于测量的分光光度计元件。可以从Ocean Optics获得合适的分光光度计元件,商业位置在Dunedin, Florida。

[0201] 示范性的工艺成分存储系统

[0202] 在一些实施例中,试剂器皿用于容纳试剂、样品和隔离容器12中流体组合的混合体积。具有各个不同体积的试剂器皿可被用于容纳工艺过程中使用的流体体积范围。

[0203] 为了减小试剂污染,蒸发或溢出的风险,容纳试剂的每一个器皿在装载进入盘14之前,可被密封,典型地在上表面上,比如利用内衬聚丙烯箔。该密封可被布置成被吸管尖端651刺破。该密封允许试剂被装载和密封进入合适的试剂器皿,并且被没有污染、溢出或

蒸发地存储。

[0204] 在图21A中示出试剂架620的例子。架620可以具有任何期望的布置,可以容纳任何试剂器皿尺寸,并且可以适用于任何工艺。在示出的例子中,试剂盘或架620包括用来装不同尺寸的多个器皿2110、2112、2114(典型的,管),以及混合器皿的基座,器皿2110、2112、2114可以容纳例如样品或试剂。每一个器皿可被支持在基座2100中,并且罩2120可被夹住或附着在架620之上,以便确保器皿保持在合适位置。该罩2120包括孔,以允许吸管尖端访问保持在其下的器皿。

[0205] 在一些实施例中,试剂、样品或其它流体可被作为子组件装载进入架620,并且架620然后被装载进入盘14。在一些实施例中,试剂架620的设计是这样的:它仅被在一个方向上放置进入隔离容器中。可替代地,试剂架620可被模制或制成隔离容器盘14的集成部分。试剂可被直接装载进入容纳可被放置在试剂盘中的试剂的集成试剂盘或管或其它器皿。限定的架位置(地址)处器皿2110,2112,2114的放置允许机器人接口在过程中在正确的时间处自动接合正确的器皿(试剂)。

[0206] 在一些实施例中,盘布置允许对全部器皿的访问,不需要吸管尖端不得不在其它不同的试剂上通过,并因此减小试剂交叉污染的机会。当然,可以使用其它结构,例如根据将被执行的期望工艺。

[0207] 图21B描述了可以用于分别打开器皿2110,2112,2114上的密封的多点(示出为三点)刺穿次序,在收回(试剂)流体之前。也就是说,在移动至实际的收回刺穿(典型地在中心位置处)之前,吸管651可被导引刺穿在两个外部位置处覆盖的密封,以便有助于刺穿精确度。

[0208] 示范性的等分试样移走系统

[0209] 在系统10的自动处理过程中,样品和/或产品的一个或多个等分试样可以用于处理评估,控制,质量测试和/或存储,以用于进一步的处理(例如见图4和5中的等分试样管)。

[0210] 在一些实施例中,隔离容器12和处理系统10允许在处理过程中移走等分试样,而不损害隔离容器12的密封特征。多个柔性管可以与容器12的内部样品捕获区域流体联系,并且从系统10延伸,以使操作者可在外部访问。每一个柔性管被预先密封或具有封闭的端部。每一个等分试样可被吸进各个标记的容器440,例如管,同时容器12保持封闭。操作者或自动的密封器可以将等分试样密封进入管440,例如流体的捕获等分试样的上游,比如通过利用RF管密封器,或其它密封封闭机构。一旦被密封,从隔离容器可以分开等分试样管,并且被拿走,以用于存储,测试或进一步的处理。

[0211] 在一些实施例中,等分试样装置40用于抽吸等分试样流体进入管440,并采用夹紧元件和等分试样管440的弹性,以便从容器12内部将流体吸入管。该机构可被自动化,以便有助于管被夹紧短的时间,从而减小通过夹紧变形引起的管的弹性的任何改变的可能性。

[0212] 图22描述了利用等分试样装置40的示范性方法2200,并且示出了可以用于使等分试样管440装载等分试样流体445的一系列步骤(从左至右和从上到下)。如示出的,具有封闭端441的等分试样管440密封附着至井14w下的盘14。在该例子中,相对于一个或多个等分试样管440挤压夹紧元件(管挤压器)2210,以便从管(如通过第二和第三图示出的)排出空气。响应管被夹子2210完全压缩,从而排出空气(利用相对于管和其它夹紧表面对上夹紧元件向下用力)在此同时或之后,等分试样物质445被放置或分配在与管440相联系的井14w

中。基于夹紧力的随后松脱,通过弹性管中的负压,等分试样流体445被吸入管440。管密封器(比如RF焊机)可以用于密封(在442处),并且任意切断密封的等分试样管上游,以便隔离管中的样品445。也可以使用其它密封剂机构。

[0213] 装配容器的示范性方法

[0214] 图23A是成套工具2500的分解表示,提供该成套工具以允许操作者制备用于处理的封闭系统。成套工具2500可以包括盘14,结合歧管50,吸管尖端架650(以及吸管尖端651)和试管2060、660。具有附着的等分试样管440和/或附着的相关管和真空头的盘14可被封装和装运至使用位置。该元件可被消毒并包装在用于装运和处理的无菌包装中(或包装,然后消毒)。该元件可在使用处被表面消毒,并且元件的装配可以在等级10000,1000或甚至100的清洁房间中。也可以单独提供该元件,或以其它组合预先装载。

[0215] 图23B是图23A中示出的成套工具的部分装配图。图23C是在图23B中示出的部分装配的成套工具的底视图。图23D是在利用容器或盘14装运的离散元件的装配或与容器或盘14分离的离散元件的装配之前在图23A中示出的容器14的顶视图。

[0216] 图24描述了依据本发明的实施例(例如对于无菌处理来自一个或多个生物样品的核酸)分别密封隔离容器12的示范性方法。对于这种无菌处理,隔离容器组件12的隔离物16和盘14部分可被单独预先包装和消毒。当隔离容器14被需要用于处理时,盘14和隔离物16可被转移至生物安全柜或用于装载的类似清洁、受控区域。

[0217] 如图23A中示出的,隔离容器12的盘14可以装载包括被用于期望的处理的样品和试剂的一个或多个试剂盘620。如上面讨论的,利用台车399(图27)上的盘14可以进行盘14的装配和/或装载。一个或多个吸管尖端架650和组合柱歧管50也可以被装载进入盘14的工作区18。在一些实施例中,一个或多个试管660,2060被附着至盘的基座,例如如图20F中示出的。根据被执行的期望试验或处理,其它样品,分析物,试剂,器皿,其它消耗品,装置,工具和/或其它项目可被装载进入盘14。

[0218] 在一些实施例中,在全部期望项目被放置进入盘14或附着至盘14之后,隔离物16可被附着至盘14,以便密封装配的隔离容器12,例如如图24中示出的。在一些实施例中,0-环2400可以用于密封柔性隔离物16至盘14。在隔离物16上可以适当地对0-环用力,并且0-环可被适当地压进盘14上的周边槽。在其它实施例中,可以使用一个或多个垫圈,夹子,紧固件,粘合剂和/或其它连接装置。

[0219] 如图27中示出的,在运输过程中盘14可被锁定至台车上的固定表面。在盘14被装载隔离物16或用隔离物16密封盘14之后,隔离容器12可被转移至处理系统10的工作表面。可替代地,隔离容器可被装配和消毒。然后,利用标准的无菌转移方法或通过其它封闭装置,试剂和样品可被引入密封的隔离容器。台车也可以用于在装配过程中保持盘14。可替代地,当装配隔离容器12(未示出)时,可以使用单独的隔离装置台车装配车。这种隔离装置台车可被结合进入隔离装置自身,并且可以如上面讨论地匹配运输台车。

[0220] 隔离容器组件12可被安装进入系统10,并且连接至用于处理样品的每一块设备。为了确保正确的对准,刚性盘14在工作表面200上可被夹紧。柔性隔离物16和吸管头220可以连接至机器人吸管头适配器210(例如见图2)。例如如示出的,在图12中,热循环控制装置蒸发密封430可以连接至热循环控制装置盖1010,例如利用真空杯1140或其它固定或附着装置,并且用于废料和洗脱站的可任意处置的泵头和真空管被适配至对应的阀和泵。为了

移走隔离容器,可以使用相反的程序。

[0221] 图25是依据本发明的实施例可以在制造位置处实施的操作的流程图。如示出的,提供输入样品3000(典型地从病人采集位置或对象样本存储位置)。当时间敏感时,为了12-48小时(比如整夜)之内制造位置处的接收,可以装运样本。在制造位置处,在隔离装置(块3010)中准备隔离容器12,并且在放置在容器(例如均匀化,混合和/或离心的)之前,也可以准备(块3000p)样品。隔离容器元件的外部包装,例如盘14,隔离物16和容器内容可被消毒(块3002)。装配和密封的隔离容器可以装配(块3004)和完整性测试(块3006),以便确认密封状态。

[0222] 封闭装配的隔离容器可被移动至用于处理的设备(块3020)。如示出的,利用硅隔膜柱和合适的RNA结合和洗脱试剂可以分离(块3022)来自病人样品的RNA。为了计算产出,执行浓度和体积确定,并且标准化浓度(块3024)。cDNA通过反转录(RT)反应被合成,通过PCR被扩增,以及利用硅膜柱和合适的RNA结合和洗脱试剂被提纯(块3026)。执行浓度和体积确定,以便计算产出,并且标准化浓度(块3028)。从得到的cDNA产生IVT RNA,利用DNase进行处理,并且利用硅膜柱和合适的RNA结合和洗脱试剂提纯(块3030)。执行浓度和体积确定,以便计算产出,并且标准化浓度(块3032),产生最后扩增的RNA(块3034)。对可任意处置的RNA进行完整性检查(块3036),以便确认该系统仍是被密封的,并且从环境隔离,从而确保在处理过程中不存在污染。中间和/或最后产品可被作为一个或多个等分试样量输出(块3050)。

[0223] 图29A-29C示出了示范性的洗脱盘1610。如示出的,接收器1612被间隔开并具有角度,以便在各个接收器1612的使用过程中抑制溅出。两个或多个接收器1612位于向上延伸的隔离物1614的每一侧上,并且主要管状接收部分1615合并为浅的通道1616,当它朝向管状体部分1615移动时,该浅的通道向下逐渐变细,并越来越深和狭窄。通道1616的向前部分也向内和向下逐渐变细,以便捕获飞溅和导引流体流至主要管部1615。

[0224] 图30A-30B描述了用于废料盘罩1640的类似结构,但是接收器的尖端1632是开放的,或者具有用于排出废料进入废料站(图16)的孔。

[0225] 图31是与传感器4010,4020,4030联系的控制电路4000的示意性描述,该传感器可以用于监控容器的内部的状态,或提供期望的反馈,以便允许元件(加热器,冷却器,机器人臂运动等)的自动控制。如示出的,控制电路4000可以与用户接口61(图1)联系。传感器可以包括负载检测器4010,温度传感器4020和压力传感器4030。负载检测器4010可以与新的吸管架联系,以便提供用于控制通过机器人臂施加的用来接合新吸管的接合力的负载力数据。温度传感器4020可以提供关于封闭容器环境中的内部环境或具体位置(例如一个或多个工作站)的温度数据。压力传感器4030可以用于监控隔离或提纯程序过程中封闭环境和/或真空的密封完整性状态。可以使用传感器的每一个或一些的多个传感器,并且也可以使用其它传感器。控制电路4000可以整个或部分居于系统10中,或者整体或部分在容器12上。

[0226] 如本领域熟练技术人员可以理解的,本发明的实施例可被具体化为方法,系统,数据处理系统或计算机程序产品。因此,本发明可以采用整个软件实施方式或组合软件和硬件方面的实施方式的形式,通常于此全部被称作“电路”或“模块”。进一步地,本发明可以采用基于具有在介质中被具体化的计算机可用程序代码的计算机可用存储介质使用计算机程序产品的形式。可以采用任何合适的计算机可读介质,包括硬盘,CD-ROMs,光学存储装

置,比如支持因特网或内部网的那些的传输介质,或磁或其它电存储装置。

[0227] 用于实施本发明的操作的计算机程序代码可写入PLC码,比如Graph,Ladder或SCL。然而,计算机代码可被替代或附加地写入目标定向编程语言,比如Java,Smalltalk或C++和/或传统的程序编程语言,比如“C”编程语言或在视觉定向编程环境中,比如VisualBasic。

[0228] 程序代码的某些部分(或全部)可以全部在一个或多个该系统的计算机上执行你,作为独立的软件包,部分在系统计算机上执行,部分在系统计算机和部分在远程计算机上执行,或整个在远程计算机上执行。在后者情况中,通过局域网(LAN)或广域网(WAN),远程计算机可被连接至系统计算机,或者可以进行至外部计算机的连接(例如通过利用因特网服务供应商的因特网)。在一些实施例中,可以在本地计算机上执行一些程序代码,并且可以在一个或多个本地和/或远程服务器上执行一些程序代码。利用从成像形态提供的体积数据集,可以实时或接近实时或离线进行通信。

[0229] 参照依据本发明的实施例的方法,系统,计算机程序产品和数据和/或系统体系结构的流程图和/或方块图部分描述本发明。可以理解,通过计算机程序指令可以执行描述的每一块和/或块的组合。这些计算机程序指令可被供给至通用计算机、专用计算机或其它可编程数据处理设备的处理器,以便制造机器,从而使经由计算机处理器或其它可编程数据处理设备执行的指令产生用于实施在一个块或多个块中指定的功能/动作的手段。

[0230] 这些计算机程序指令也可被存储进计算机可读存储器或可以使计算机或其它可编程数据处理设备以特定方式起作用的存储装置中,以使存储于计算机可读存储器或存储装置中的指令产生包括指令手段的制造品。该指令手段可以执行在一个块或多个块中指定的功能/动作。

[0231] 计算机程序指令也可被载入计算机或其它可编程数据处理设备,以在计算机或其它可编程设备上执行的一系列操作步骤,从而产生计算机实施的处理,使在计算机或其它可编程设备上执行的指令提供用于执行在一个块或多个块中指定的功能/动作的步骤。

[0232] 如图32中所述的,本发明的实施例可被布置为数据处理系统4116,其可以用于实施或指导绘制(rendering)的操作,并且可以包括处理器电路4100,存储器4136和输入/输出电路4146。该数据处理系统可被结合进例如可编程逻辑控制器(PLC),个人计算机,工作站,服务器,路由器等的一个或多个中。系统4116可以居于一个机器上,或居于多个机器之间。处理器4100经由地址/数据总线4148与存储器4136通信,并且经由地址/数据总线4149与输入/输出电路4146通信。输入/输出电路4146可以利用例如因特网协议(IP)连接,在存储器(存储器和/或存储介质)4136和另一个计算机系统或网络之间传输信息。这些元件可以是传统的元件,比如用于多种传统的数据处理系统中的那些,其可被布置成如于此所述地工作。

[0233] 具体地,处理器4100可以是市场上可买到的,或是定制微处理器,微控制器,数字信号处理器等。存储器4136可以包括包含软件和数据的任何存储装置和/或存储介质,该软件和数据用于实施依据本发明的实施例使用的功能电路或模块。该存储器4136可以包括但不局限于下面类型的装置:ROM,PROM,EPROM,EEPROM,闪存,SRAM,DRAM和磁盘。在本发明的一些实施例中,存储器4136可以是内容可寻址存储器(CAM)。

[0234] 如图32中进一步所述的,存储器(和/或存储介质)4136可以包括用于数据处理系

统的几类软件和数据:操作系统4152;应用程序4154;输入/输出装置驱动器4158;以及数据4156。如本领域熟练技术人员可以理解的,操作系统4152可以是适用于数据处理系统的任何操作系统,比如IBM[®],OS/2[®],AIX[®],或zOS[®]操作系统或Microsoft[®]Windows[®]95,Windows98,Windows2000,WindowsXP或WindowsCE操作系统,Unix或LinuxTM。IBM,OS/2,AIX和Zos是国际商业机器公司在美国或其它国家的商标,同时Linux是的Linus Torvalds在美国或其它国家的商标,Microsoft或Windows是微软公司在美国或其它国家的商标。输入/输出装置驱动器4158典型地包括应用程序4154通过操作系统4152访问的软件程序,以与例如输入/输出电路4146和某些存储器4136元件等通信。应用程序4154是依据本发明的一些实施例实施电路和模块的各种特征的程序的说明。最后,数据4156表示由应用程序4154、操作系统4152、输入/输出装置驱动器4158和可以居于存储器4136中的其它软件程序使用的静态和动态数据。

[0235] 数据4156可以包括(基本上实时存档或存储)工艺序列数据集4126和/或封闭环境传感器反馈数据4127。如图32中进一步所述的,依据本发明的一些实施例,应用程序4154包括自动工艺序列和监控模块4125。应用程序4154可被定位在本地服务器(或处理器)和/或数据库或远程服务器(或处理器)和/或数据库,或者本地和远程数据库和/或服务器的组合。

[0236] 在参照图32中的应用程序4154描述本发明的同时,如本领域熟练技术人员可以理解的,其它结构落入本发明的范围中。例如,除了应用程序4154,这些电路和模块也可被结合进操作系统4152或数据处理系统的其它这种逻辑区中。此外,在单独的数据处理系统中描述应用程序4154的同时,如本领域熟练技术人员可以理解的,可以横越一个或多个数据处理系统地分布这种功能,例如以上面所述类型的客户/服务器布置中。因此,本发明不被解释为局限于图32中所述的结构,因为它可通过数据处理系统之间的其它布置和/或功能区提供。例如,尽管图32被描述为具有各种电路和模块,这些电路或模块的一个或多个可被不脱离本发明的范围地组合或分离。

[0237] 其它实施例

[0238] 提供前面的示范性系统10,以描述本发明的各个方面和特征,并且不试图限制本发明的范围至用于核酸处理的系统,装置和方法。相反,本领域的熟练技术人员可以理解,各种其它应用落入本发明的范围中,包括例如用于制备、装配,处理或另外操纵典型地在封闭容器中的任何项目的系统和方法。下面的部分提供了可以采用本发明的设备的方法的应用的附加例子。

[0239] 其它生物和/或药物应用的例子

[0240] 在其它方面中,本发明提供转移材料的方法,例如流体,从源至封闭环境中的目标,其中封闭环境被定义为如本申请中描述的设备的容器中的内部区域或腔室。被转移的流体可以包括例如生物;药物;毒素;隔离群;放射性同位素;病毒;细菌;真核细胞;提取物;分析物;比如血液,血浆,唾液等的生物样本;疫苗;核酸;蛋白质;食品等,包括其悬浮液,混合物等等。

[0241] 可以发现用于即时系统和方法的应用,例如避免封闭环境内部要被转移材料被容器之外环境中潜在的物质污染。在某些实施例中,该系统和方法可以致力于材料的制备,或用于在诊断试验中处理材料,比如(不受限制的例子),无菌性试验,法医分析或品质控制试

验,用以测试被用于临床应用的生物制剂的纯度。在其它实施例中,即时方法可以用于药物或生物制剂(比如疫苗)的制备或制造,以及用于实验和/或临床应用的核酸。可以适用于本发明的系统和方法的各种试验和方法如所述对本领域熟练技术人员是已知的,例如在美国药典中,*United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 29-NF 24)* (2006), U.S. Department of Health and Human Services, *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice*(2004年9月),其每一个于此被整体参照结合。

[0242] 本领域熟练技术人员可以理解,流体被转移至的目标可以是任何接收器,比如管,小瓶,器皿等,其试图保持被转移流体。在一些实施例中,目标是基板,比如结合柱,尺寸排除柱,色谱法介质或过滤器等。然而,根据提供的方法中的具体应用,可以使用任何流过装置,即试图捕获和/或分离和/或浓缩从流体的另一成分转移的流体的一个或多个成分的任何装置。

[0243] 图14提供了示范性设备的结构的例子,其中位于封闭环境中的结合柱1410是用于转移例如包含核酸的流体目标。在其它实施例中,在图14中描述的歧管可以适于适配上面讨论的过滤器或其它装置。

[0244] 在一些实施例中,通过本发明提供的系统和方法允许扩增的核酸产品的无菌制备,包括从细胞提取物离析RNA和从来自分离的RNA的至少一个RNA分子扩增核酸产品的步骤,其中在被定义为如本发明所述的设备的容器中的内部区域或腔室的封闭环境中执行离析和扩增步骤,从而无菌制备扩增的核酸产品。

[0245] 在用于扩增的核酸产品的无菌制备的某些实施例中,从病原体获得扩增的核酸产品,比如从病毒性的病原体。在某些实施例中,从人肿瘤RNA获得扩增的核酸产品。例如在疫苗或免疫疗法的制备中可以使用来自人肿瘤RNA的扩增的核酸产品。

[0246] 即时方法可以用于在无菌条件下材料的消毒,例如在United States Code of Federal Regulation的Title 21下被定义的生物,核酸和/或蛋白质等等。例如在U.S. Department of Health and Human Services, *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice*(2004年9月)中描述了关于用于临床应用的这种材料的制备的准则。

[0247] 因此,在某些实施例中,方法被提供用于材料的消毒,包括转移包括来自源的材料的流体至过滤器,并收集通过过滤器之后的材料进入接收器,其中源、过滤器和接收器被容纳在作为本申请中所述的设备的容器中的内部腔室或区域的封闭环境中。用于消毒的过滤器是市场上可买到的,例如从Whatman Inc(Florham Park, NJ)。

[0248] 也可以认识到,如果材料包括病原体,比如是HIV病毒,或其它某些微生物,或者包括生物毒素或放射性物质,那么转移材料会是危险的,例如分配材料进入小瓶。在比如在本申请的实施例中定义的封闭环境中转移这种材料进入接收器可以减小危险材料对承担该转移的个体的潜在暴露。因此在某些实施例中,提供方法,其中在本申请中所述的设备的容器中的封闭环境中,将危险材料从源转移至目标。这些方法可被应用于多种程序和试验,其中危险材料在源和目标之间被转移,如对本领域熟练技术人员已知的。

[0249] 本发明的设备可以用于其它应用,典型的蛋白质提纯,核酸提纯和其它分子生物学工艺。这种应用包括但不限于:细胞溶解(例如细胞的机械的、促溶(chaotropic)、热或

酶溶解),高分子提纯(例如离子交换,起泡(bead),分子重量截去),以及恢复(硅洗脱,珠洗脱,膜洗脱)。

[0250] 示范性的光刻术,微制备和相关应用

[0251] 本发明的实施例可以用于其中使用清洁的空间环境或希望隔离的任何情形,例如光刻或组装工艺。在一些实施例中,本发明的设备满足等级1,等级10,等级100,等级1000,等级10000或等级100000的清洁空间的条件,该清洁空间如用于清洁空间分类的U.S.Federal Standard 209b阐明的,见Federal Standard No.209B 1992,“Clean Room and Work Station Requirement,Controlled Environment,”日期为1973年4月24日,因此其被整体参照结合。如此,本发明的实施例可以用于利用清洁空间环境的工艺的广泛的范围。这种工艺包括光刻工艺,包括但不限于晶片图案化(也称为光掩模,掩模,光刻,微光刻),掺杂(例如热扩散,离子注入),热处理(例如热,辐射)。在本发明的设备中可被实施的具体图案化工艺包括但不限于:(i)抗蚀剂应用(正或负);(ii)对高压汞,X-射线或E-射束的曝光(例如通过接触,接近,扫描投影和步进器);(iii)成像(例如milling如单层抗蚀剂,多层抗蚀剂,抗反射层的应用,离轴照明,平面化,对比度增强);以及(iv)蚀刻(例如湿化学液体/蒸汽,干的,等离子,剥离,离子研磨,反应离子蚀刻)。具体的热处理工艺包括但不限于热板,对流,快速热处理(RTP)和红外。在Van Zant, *Microchip Fabrication,Fourth Edition, Chapter 4, 2000, McGraw-Hill, New York* 中描述了这些光刻工艺的更多说明,因此于此将其整体参照结合。

[0252] 除了传统的光刻技术之外,本发明的设备可以用于下一代光刻,比如极紫外,X-射线光刻(例如LIGA),带电粒子束光刻(例如电子束,离子束),扫描探针光刻(例如扫描隧道显微镜光刻,原子力显微镜光刻,扫描电化学显微镜光刻),软光刻(例如复制模型,微接触印刷,毛细管微模制,微传递模制,与溶剂相关的微模制,利用弹性相移掩膜的近场共形光刻),以及三维光刻(例如全息光刻,非平面衬底上的光刻)。在Madou, *Fundamental of Microfabrication, Second Edition, 2002, CRC Press LIC Boca Raton, Florida, pp.48-68* 中描述了这种技术,因此于此将其整体参考结合。

[0253] 本发明的实施例可以用于蛋白质构图微光刻技术,该蛋白质构图微光刻技术涉及例如竞争免疫感受器中的检测位置的具体蛋白质吸收的问题。例如见Clementi等人 *Structure and Motion: Menbrane, Nucleic, and Protein, Adenine Press, Schenectady, New York, 1985*,因此于此将其整体参考结合。

[0254] 本发明的装置,系统,设备和方法可以用于执行干蚀刻技术,比如物理蚀刻(例如离子蚀刻,溅射,离子束研磨),等离子体蚀刻(例如自由基蚀刻),物理/化学蚀刻,深反应离子蚀刻,没有等离子体的气相蚀刻,干蚀刻以及单晶反应蚀刻金属化(SCREAM),如Madou *Fundamental of Microfabrication, Second Edition, 2002, CRC Press LIC Boca Raton, Florida* 的Chapter2中公开的,因此于此将其整体参考结合。

[0255] 本发明的设备可以用于结合其它技术而执行图案转移,该其它技术比如硅生长,硅掺杂,硅的氧化,物理汽相扩散(例如热蒸发,溅射,分子束外延附生,激光溅射沉积,烧蚀沉积,离子镀,团束技术),化学气相沉积,丝印制(丝网印刷),溶胶凝胶沉积,等离子喷涂,喷涂热解,以及离子束沉积,如Madou *Fundamental of Microfabrication, Second Edition, 2002, CRC Press LIC Boca Raton, Florida* 的Chapter3中公开的,因此于此将其

整体参考结合。

[0256] 本发明的实施例可以特别有用于BIOMEMS领域中的沉积和布阵方法,其包括用于为化学和生物传感器沉积有机材料的技术,常常被布置在一些类型的阵列结构中。这种结构可以用于例如获得有机气体可渗透的膜,离子选择膜,水凝胶,需用于室温气体传感器的有机单层,离子选择电极,酶传感器,免疫传感器以及DNA和蛋白质阵列。可以基于本发明的设备而被实施的BIOMEMS领域中的具体技术是旋涂,浸涂,塑料喷涂,铸造,模式铸造,辉光放电(等离子体)聚合,Langmuri-Blogett工艺,喷墨,微定点,以及机械微微定点,如Madou Fundamental of Microfabrication, Second Edition, pp.159–167, 2002, CRC Press LIC Boca Raton,Florida中公开的,因此于此将其整体参考结合。

[0257] 本发明的实施例可以用于其它清洁空间应用,比如小装置(例如集成电路)的封装。利用本发明的设备可被实施的具体封装技术包括但不局限于集成电路的包封装,切割,空腔密封和结合,多芯片封装,以及划分,如Madou Fundamental of Microfabrication, Second Edition, pp.478–508, 2002,CRC Press LIC Boca Raton,Florida中公开的,因此于此将其整体参考结合。

[0258] 本发明的实施例可以用于光刻工艺中的光致抗蚀剂的应用。例如,本发明的设备可以用于在清洁的空间环境中施加正或负光致抗蚀剂于衬底。如此,在本发明的设备中可以实施比如抗蚀旋涂,软烘,硬烘,显影,曝光后烘焙和多层次抗蚀剂工艺,如在Levinson, *Principle of Lithography*, SPIE Press, Bellingham, Washington, 2001, Chapter 3中所述的,因此于此将其整体参考结合。本发明的设备可以用于光刻工艺,比如光学光刻,电子束光刻,x-射线光刻,深UV抗蚀剂应用,光掩膜制备,以及光学光刻中的度量衡方法,如Microlithography, Micromachining, and Microfabrication, ed.Rai-Choudhury, SPIE Press, Bellingham, Washington, 2001, Chapter1–6中所述的,因此于此将其整体参考结合。本发明的系统,装置,设备和方法可以进一步用于制备光电池,包括但不局限于磷扩散,边缘隔离,ARC沉积,前接触印刷,反向接触印刷,共点火,测试和存储,如*Handbook of Photovoltaic Science and Engineering*, Luque and Gegeedu eds., John Wiley&Sons, West Sussex, England, 2003,pp.271–279中所述的,因此于此将其整体参考结合。

[0259] 于此引用的全部参考在这里被整体参考结合至相同的程度,好像每一个单独的公开出版物或专利或专利申请被具体和分别示出被整体参照结合。然而,通过参考文献的结合不用于变窄未决申请的权利要求元素的阐明或基于其的任何专利公布。

[0260] 在前面的说明书和附图表示本发明的实施例的同时,可以理解,可以在此进行各种附加,修改和替代,只要不脱离如在附加权利要求中限定的本发明的精神和范围。具体地,对本领域熟练技术人员显而易见地,本发明可被具体化为其它具体的方面,结构,布置,比例,以及其它元件,材料和部件,只要不脱离其精神或基本特征。目前公开的实施例因此被认为在全部方面中的,因为是描述性而非限制性的,通过附加权利要求表示本发明的范围,不试图是前面的说明书。

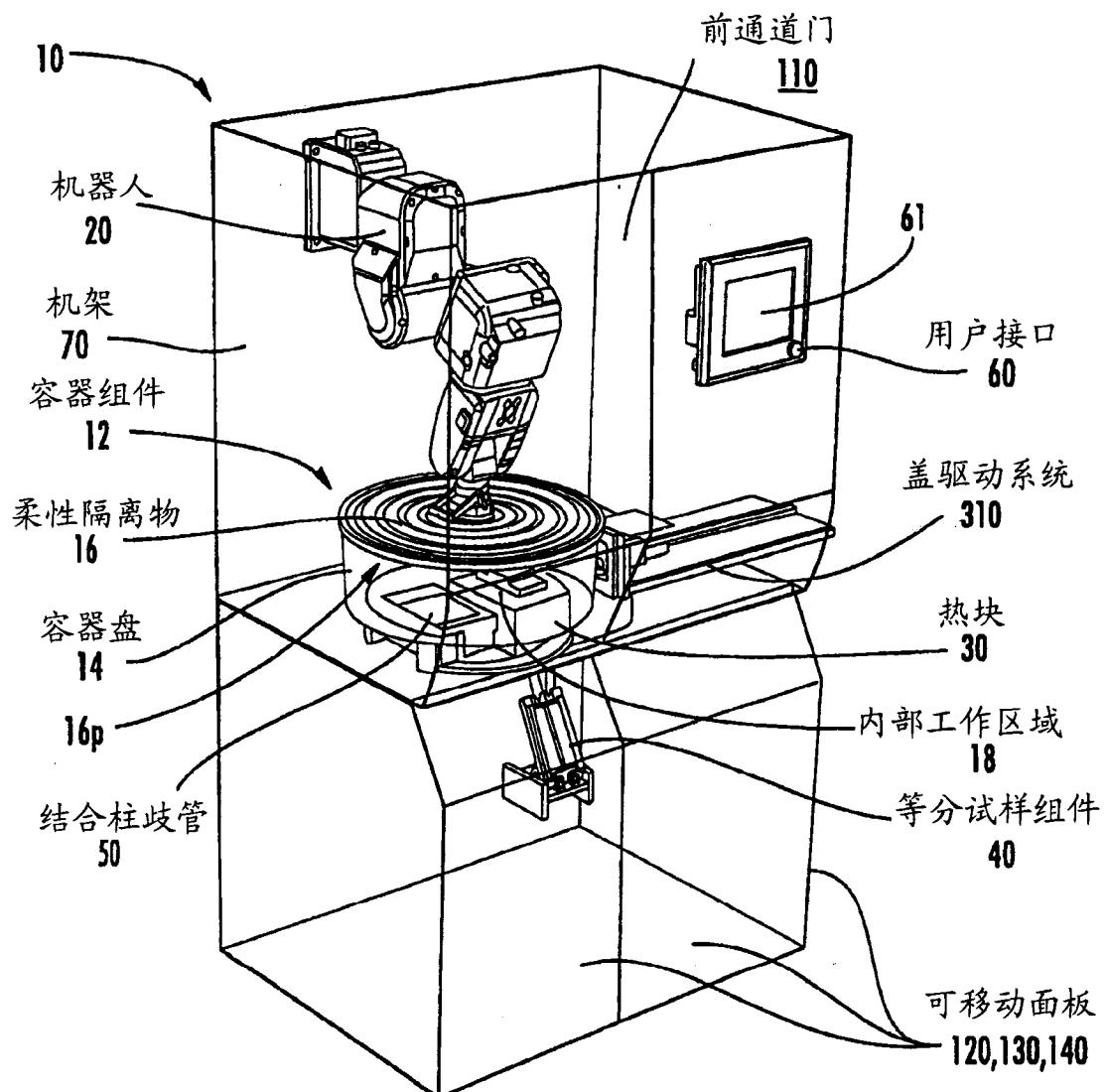


图 1

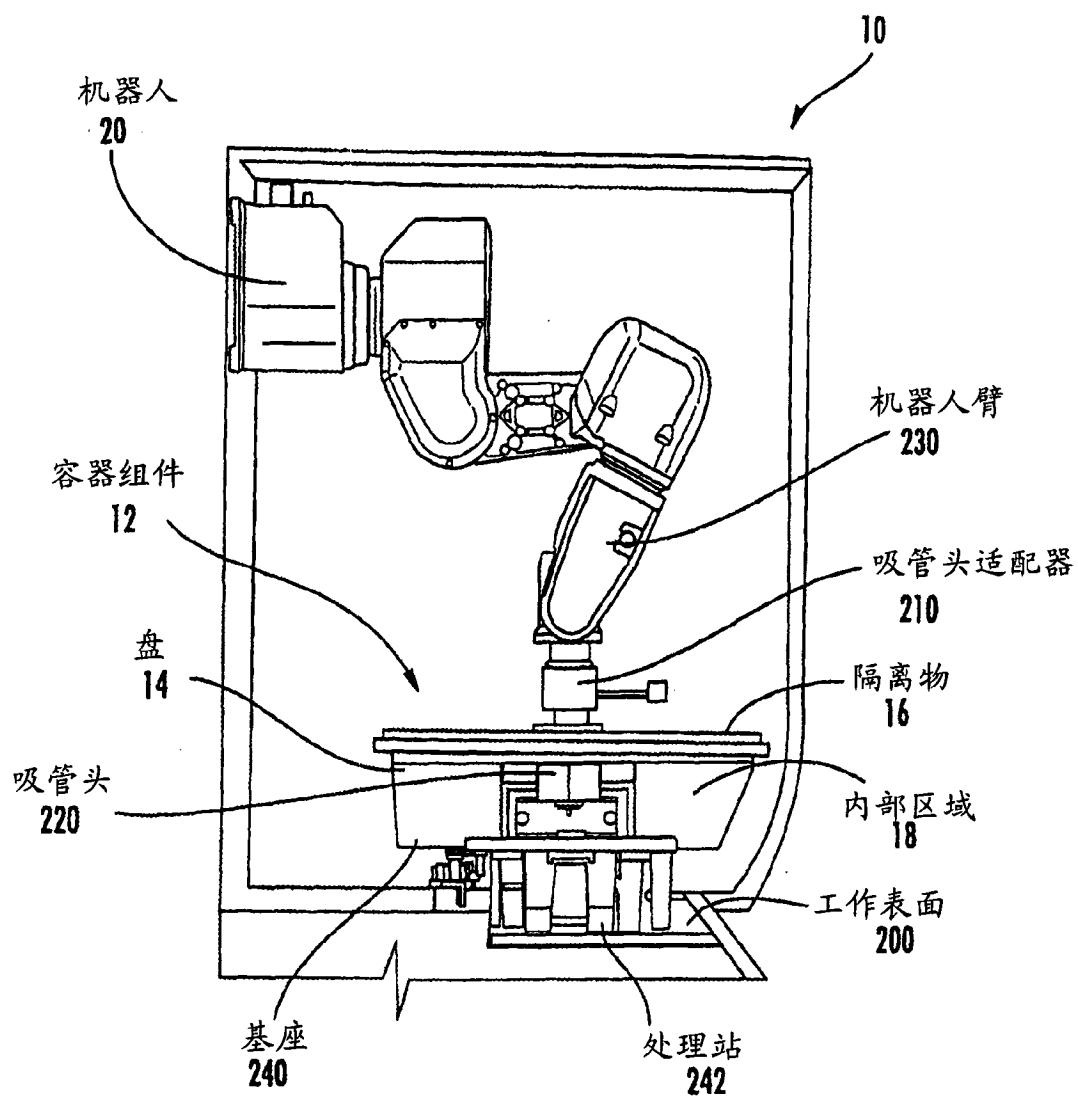


图 2

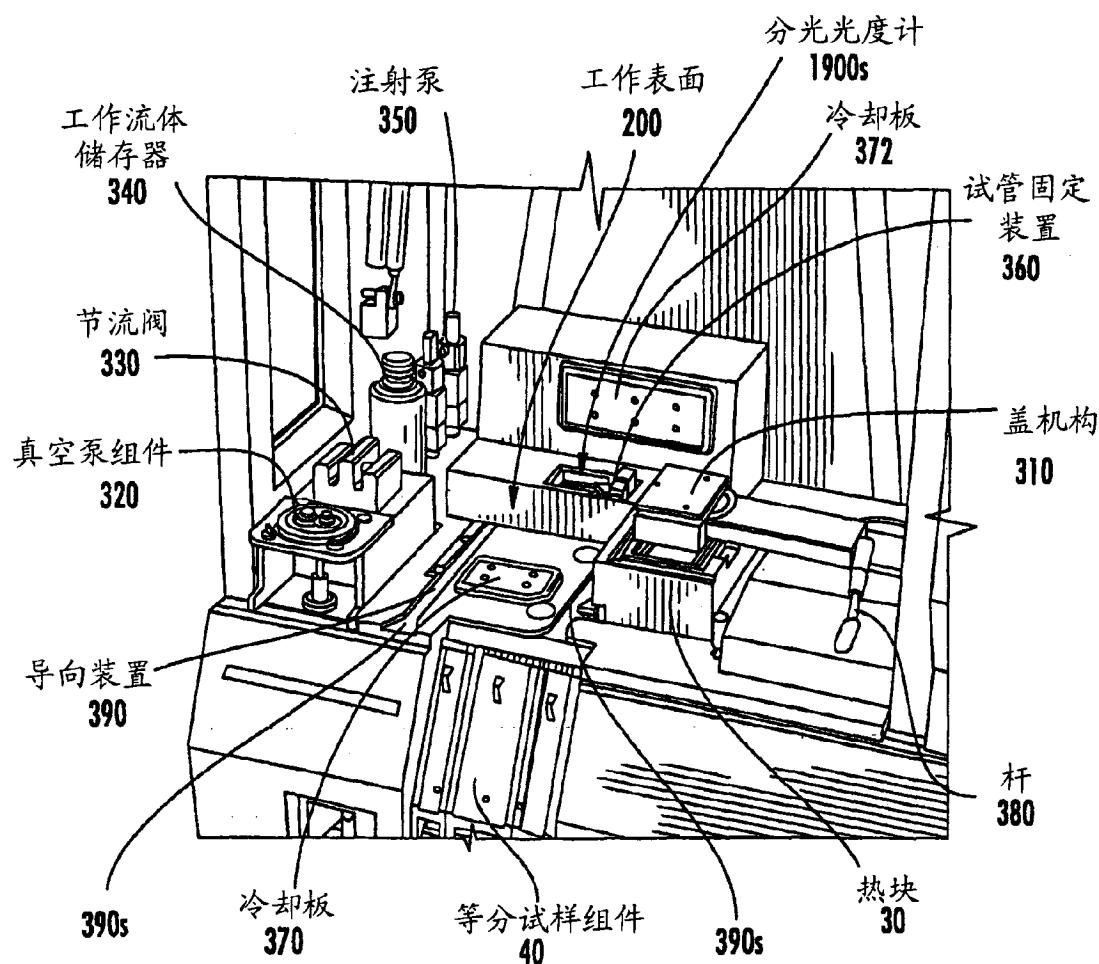


图 3

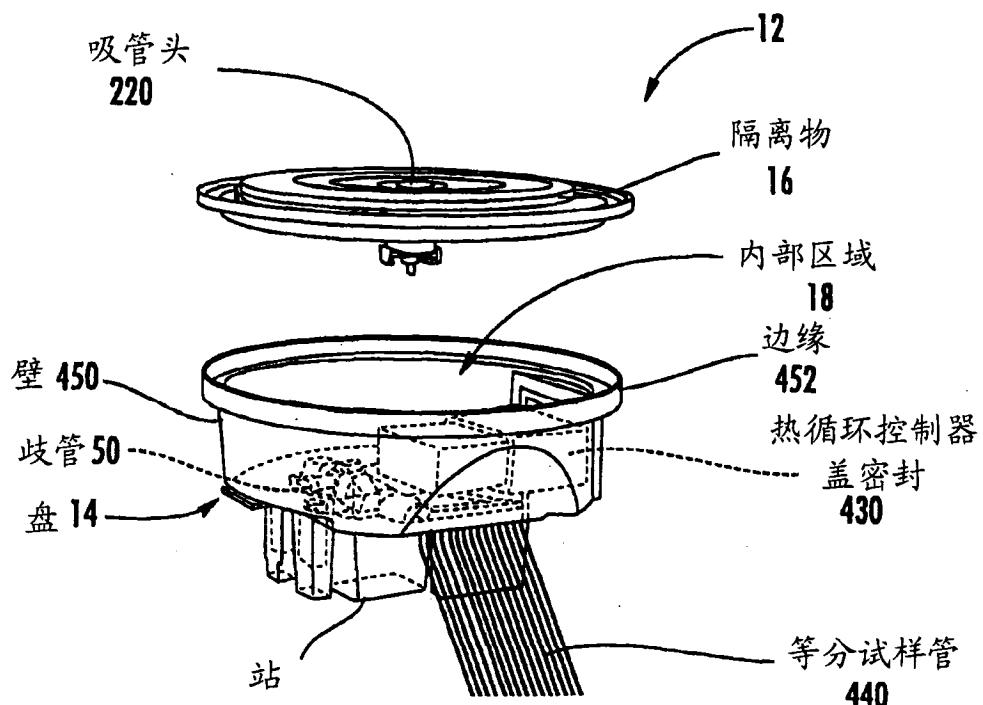


图 4

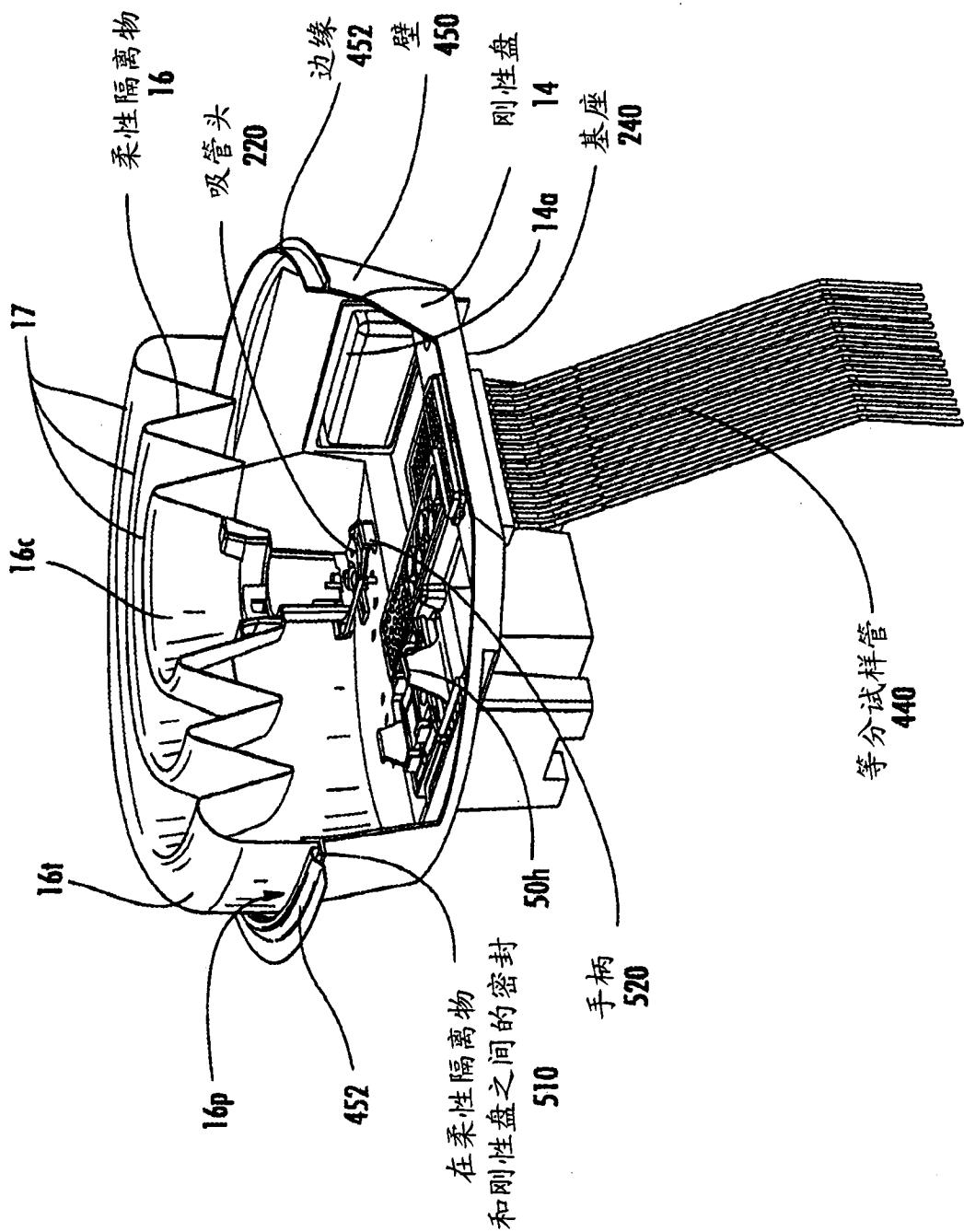


图 5

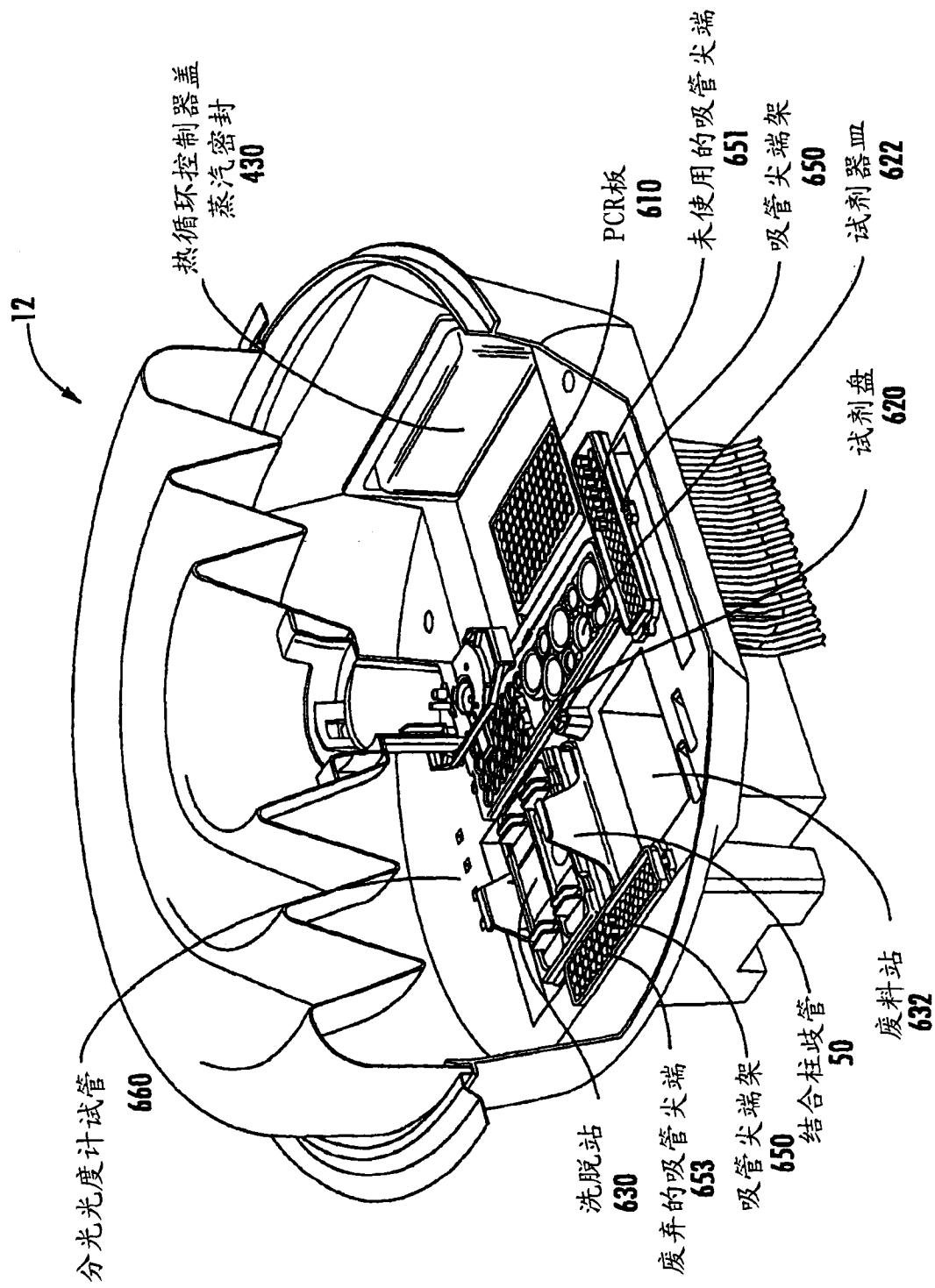


图 6

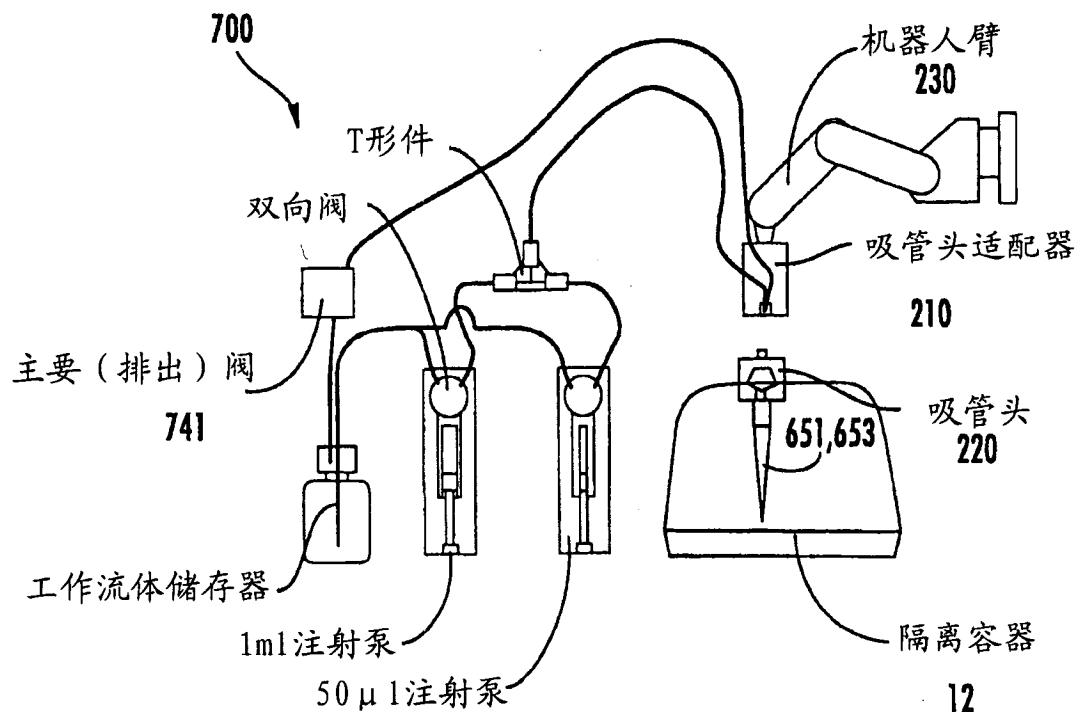


图 7A

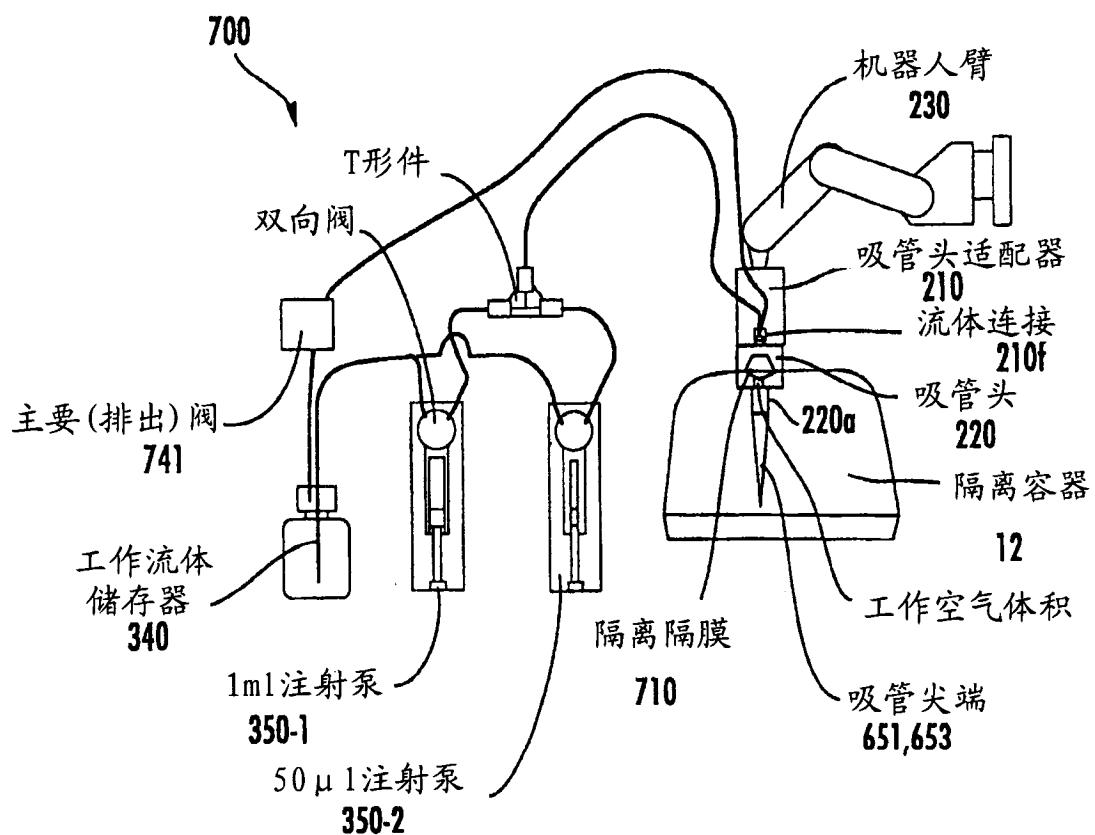


图 7B

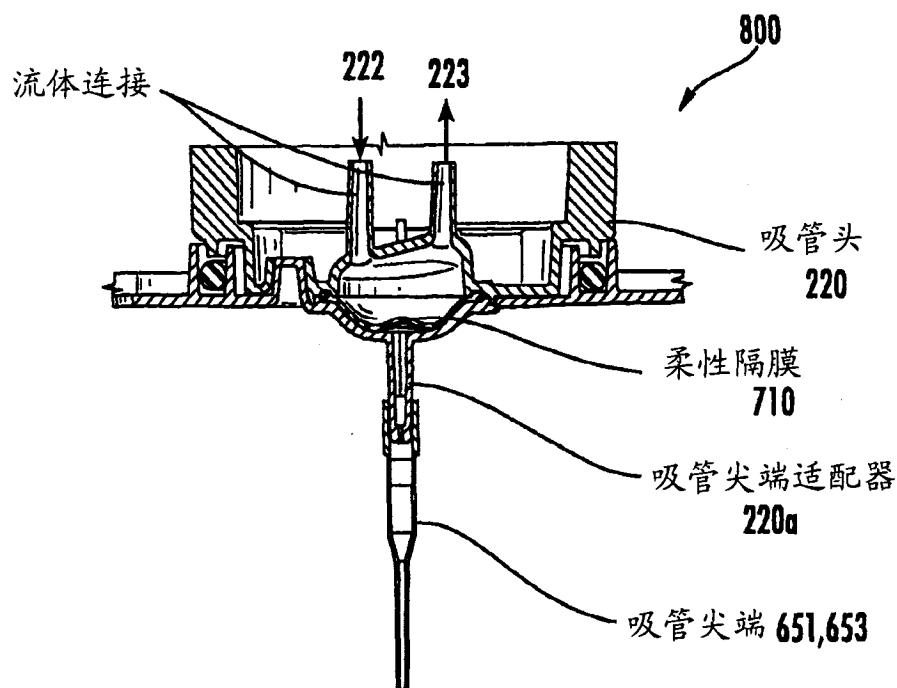


图 8A

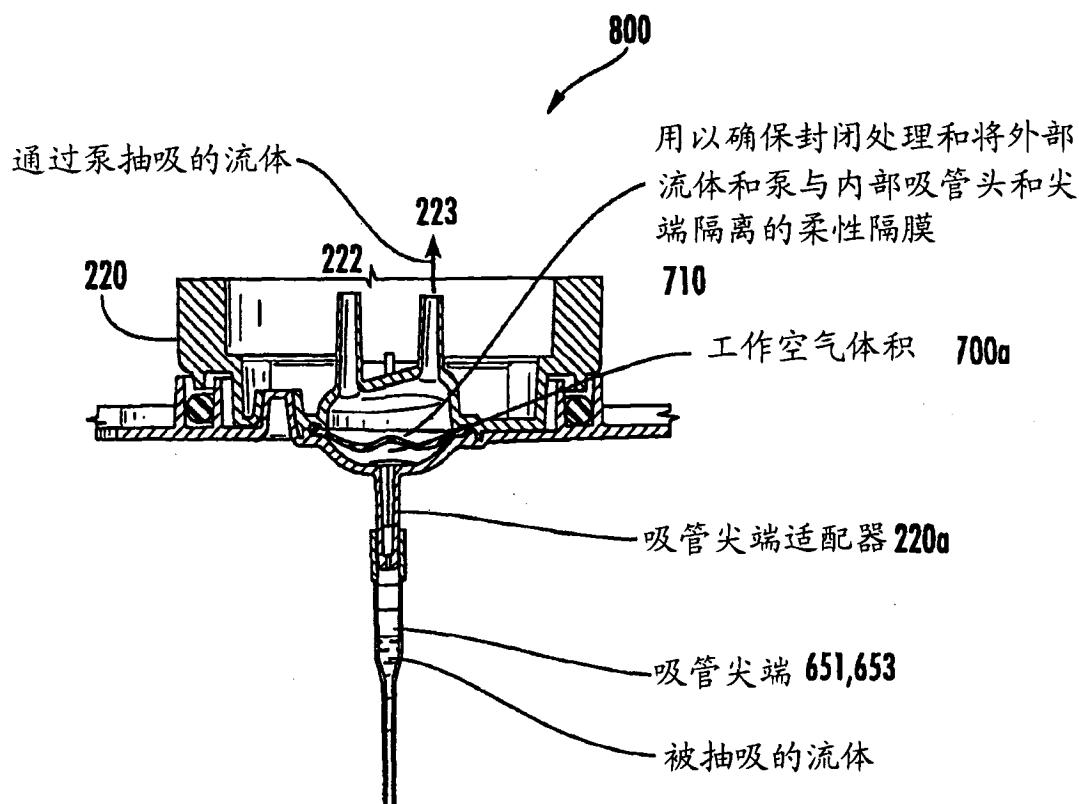


图 8B

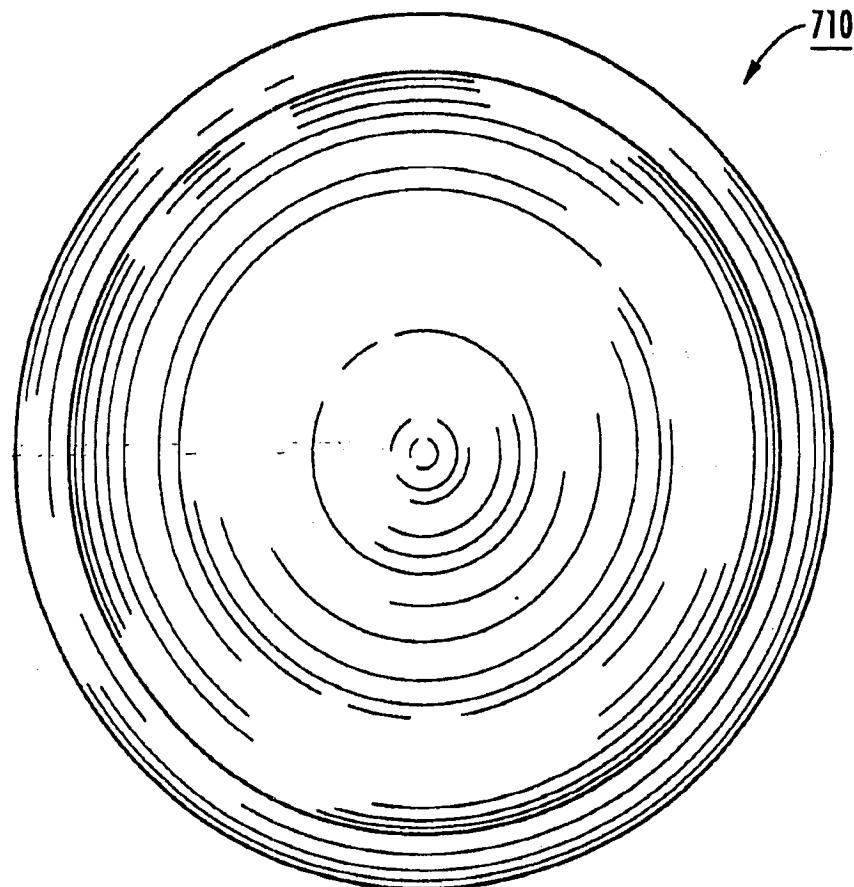


图 8C

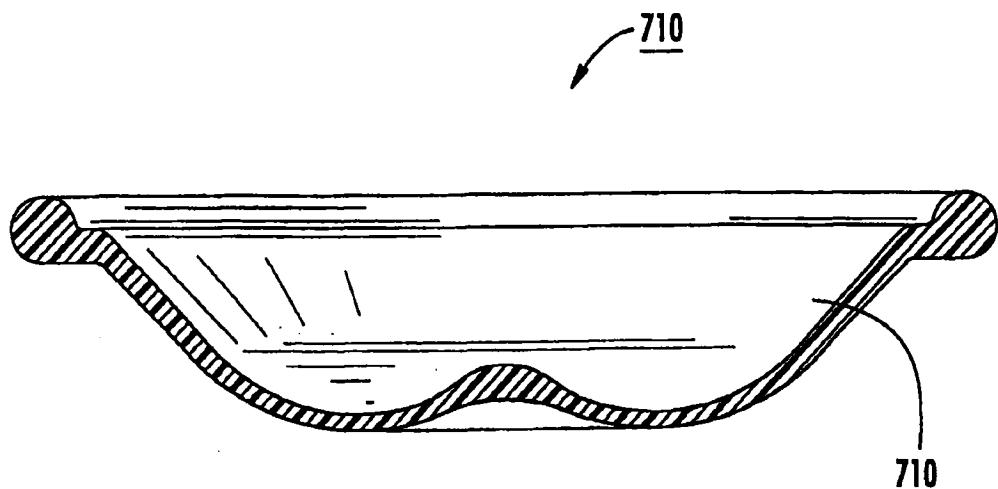


图 8D

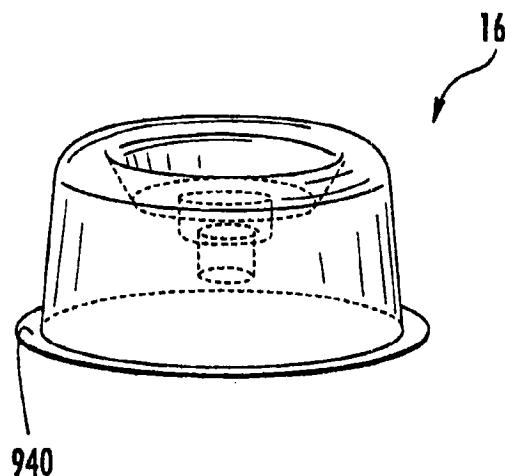


图 9A

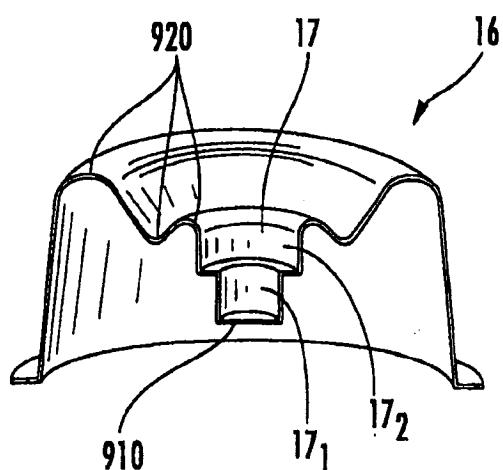


图 9B

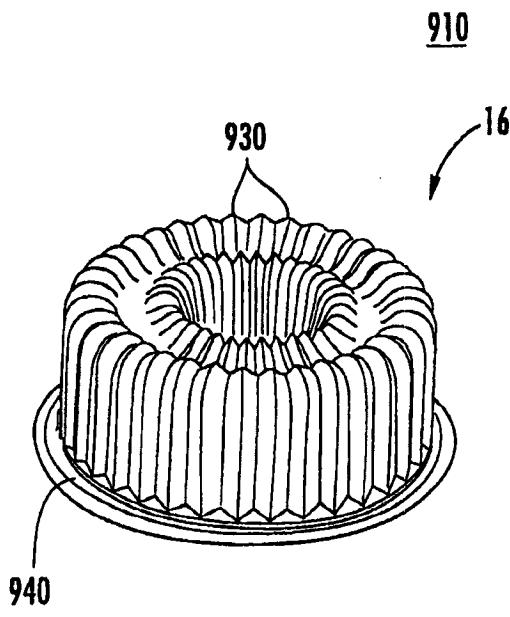


图 9C

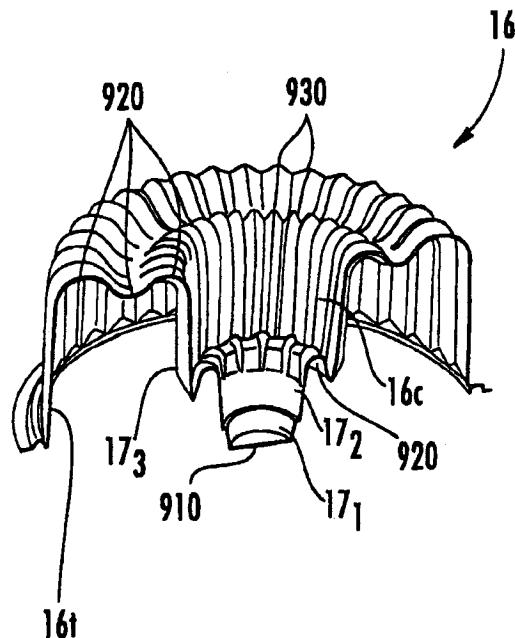


图 9D

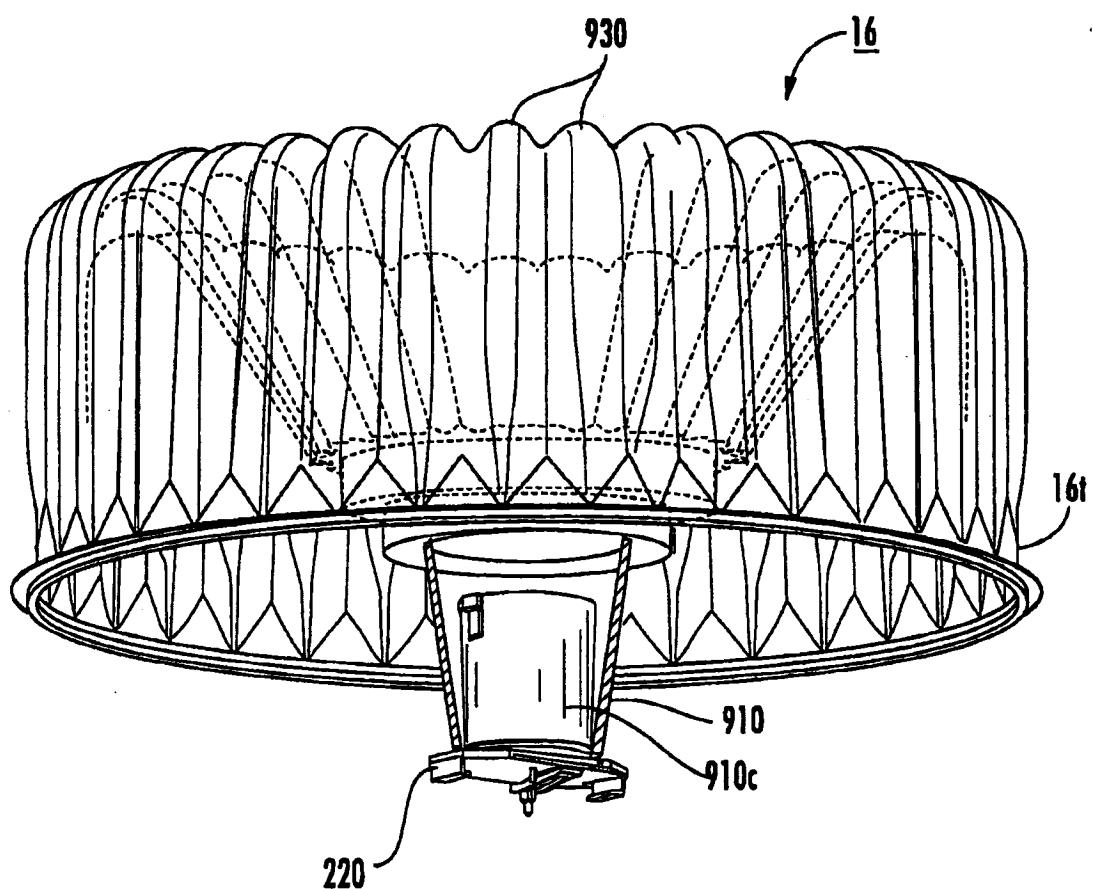


图 9E

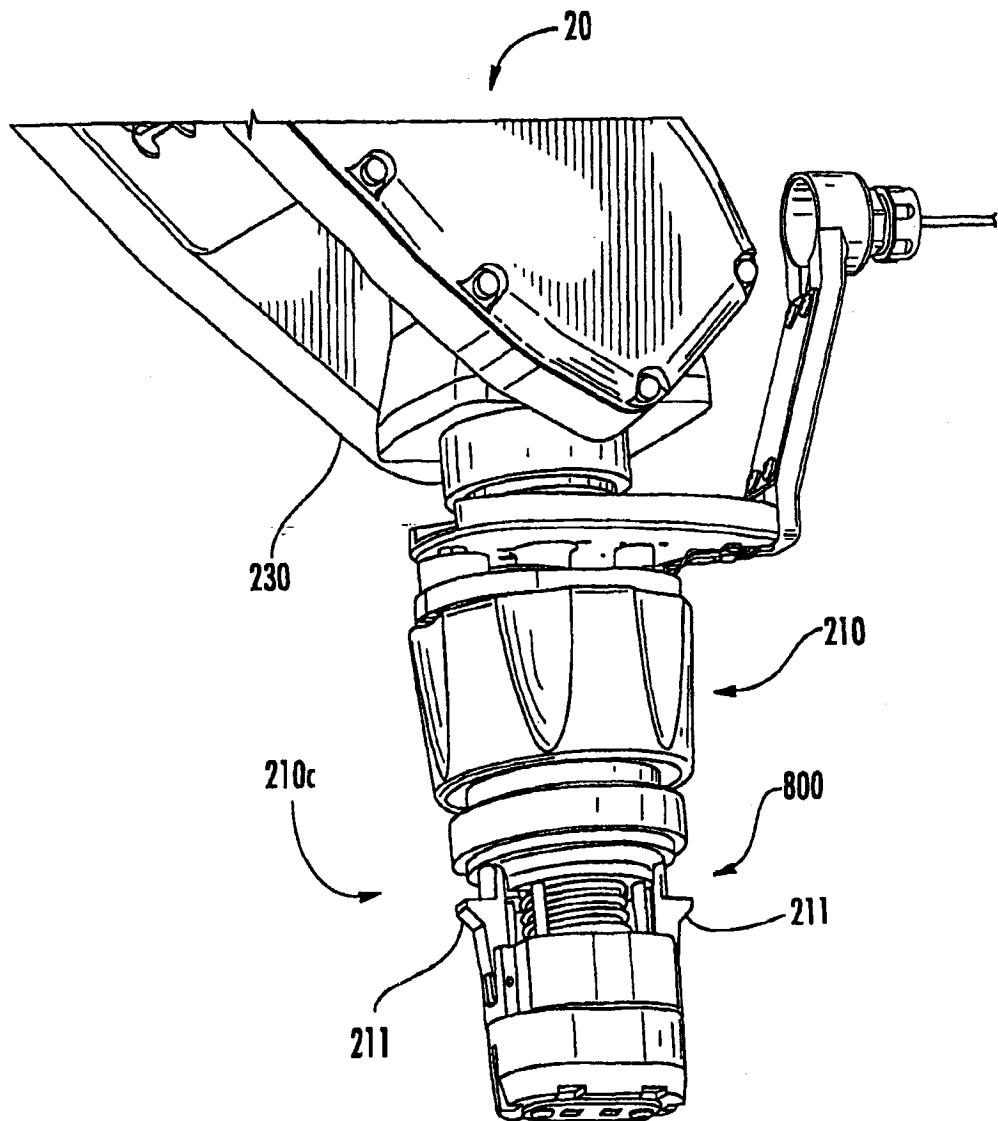


图 9F

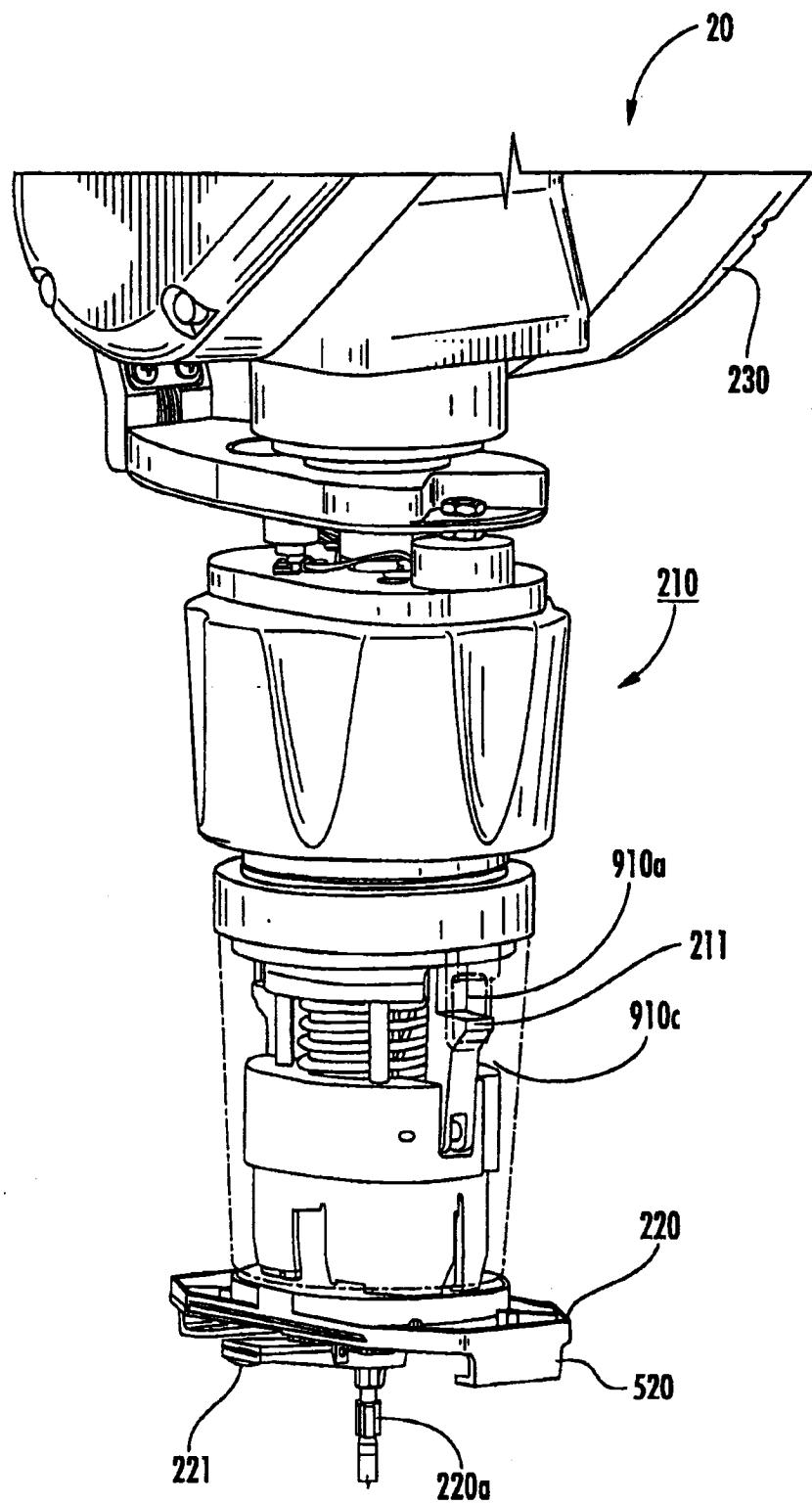


图 9G

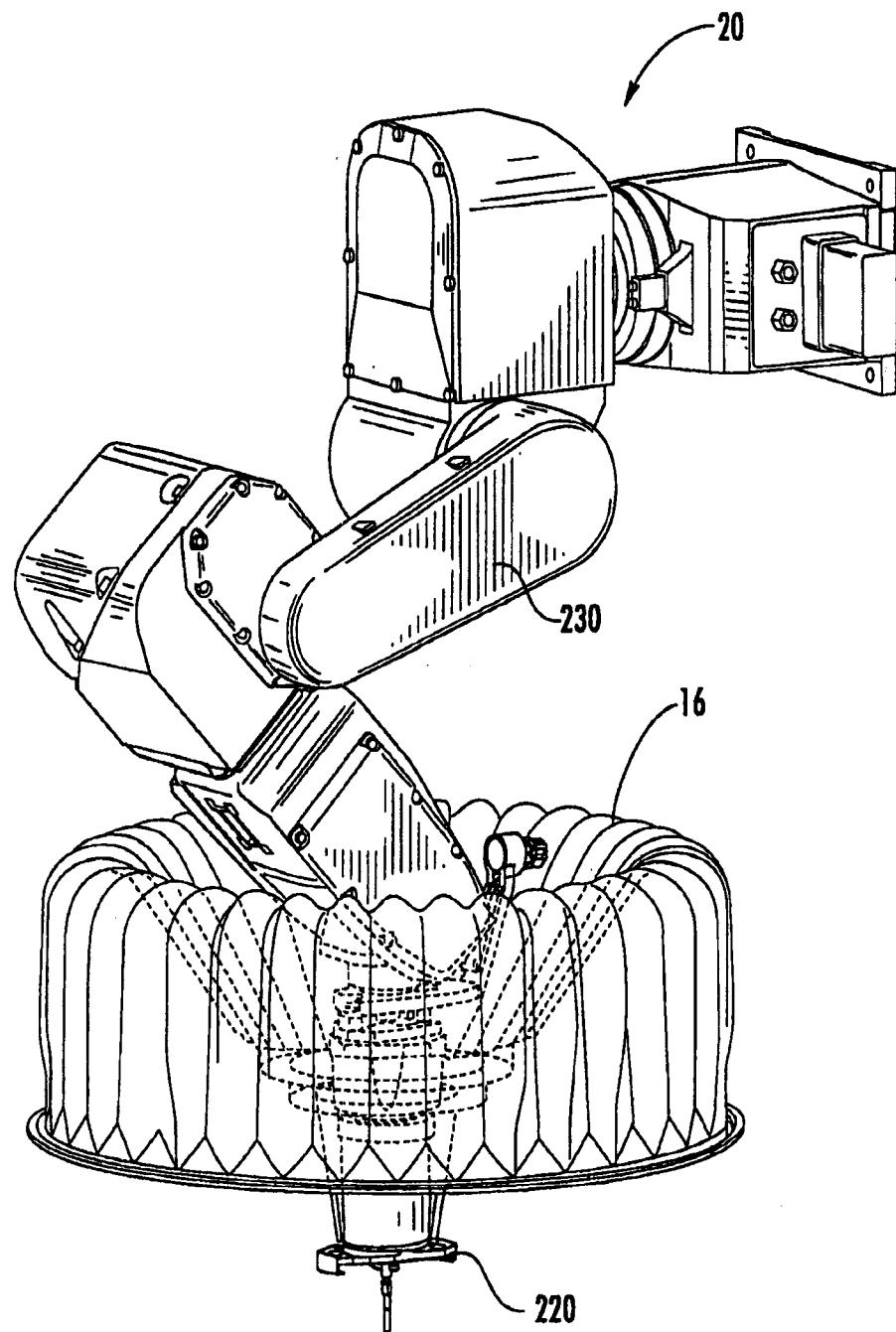


图 9H

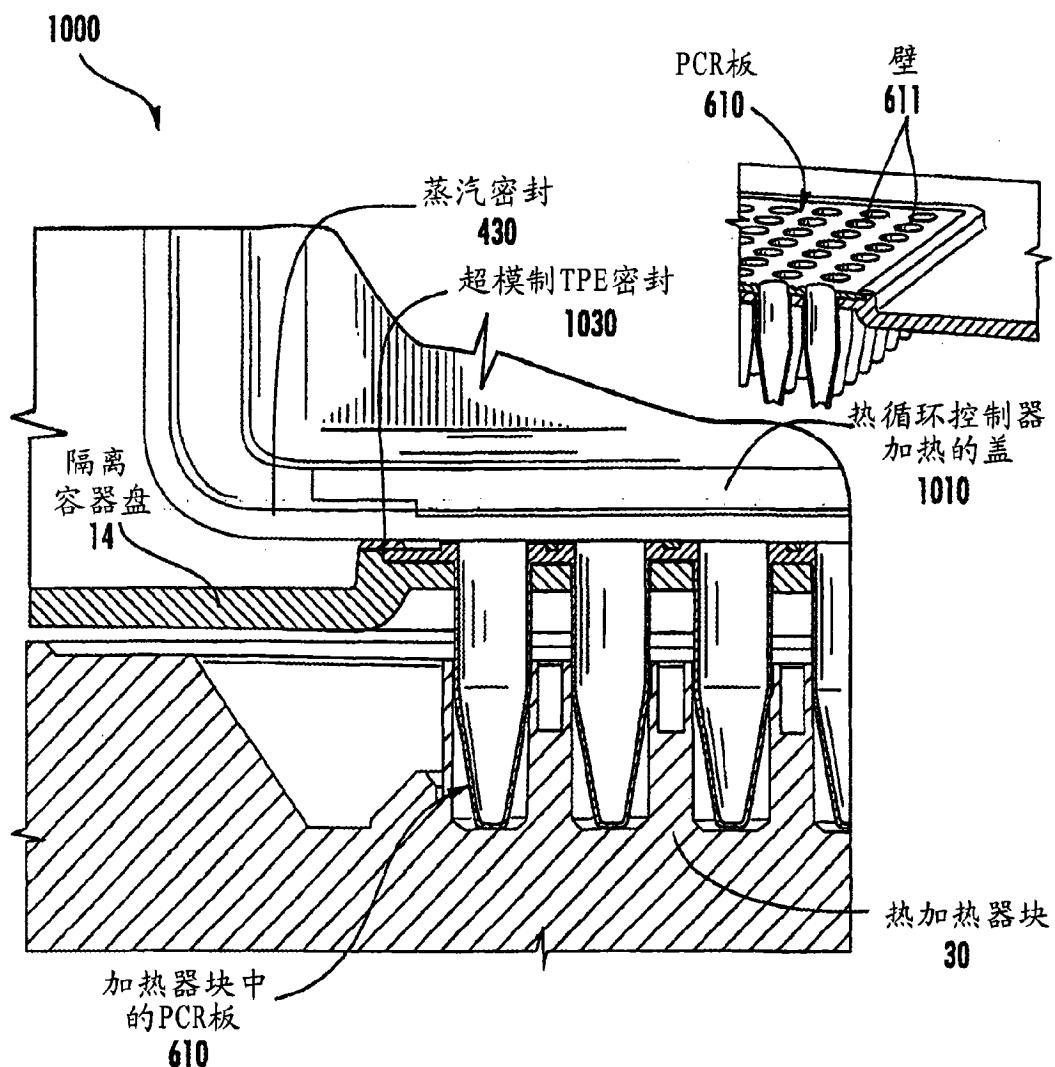


图 10

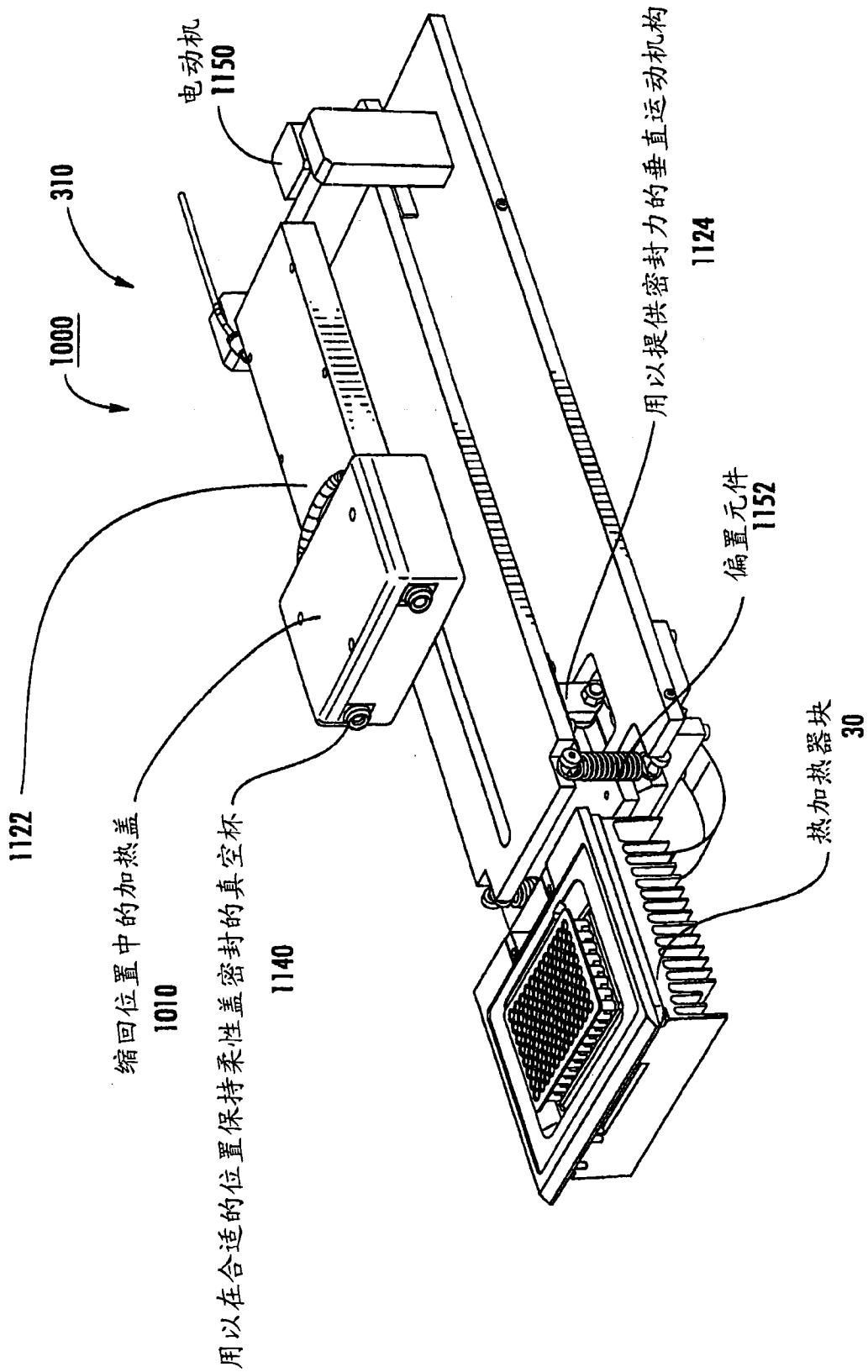


图 11

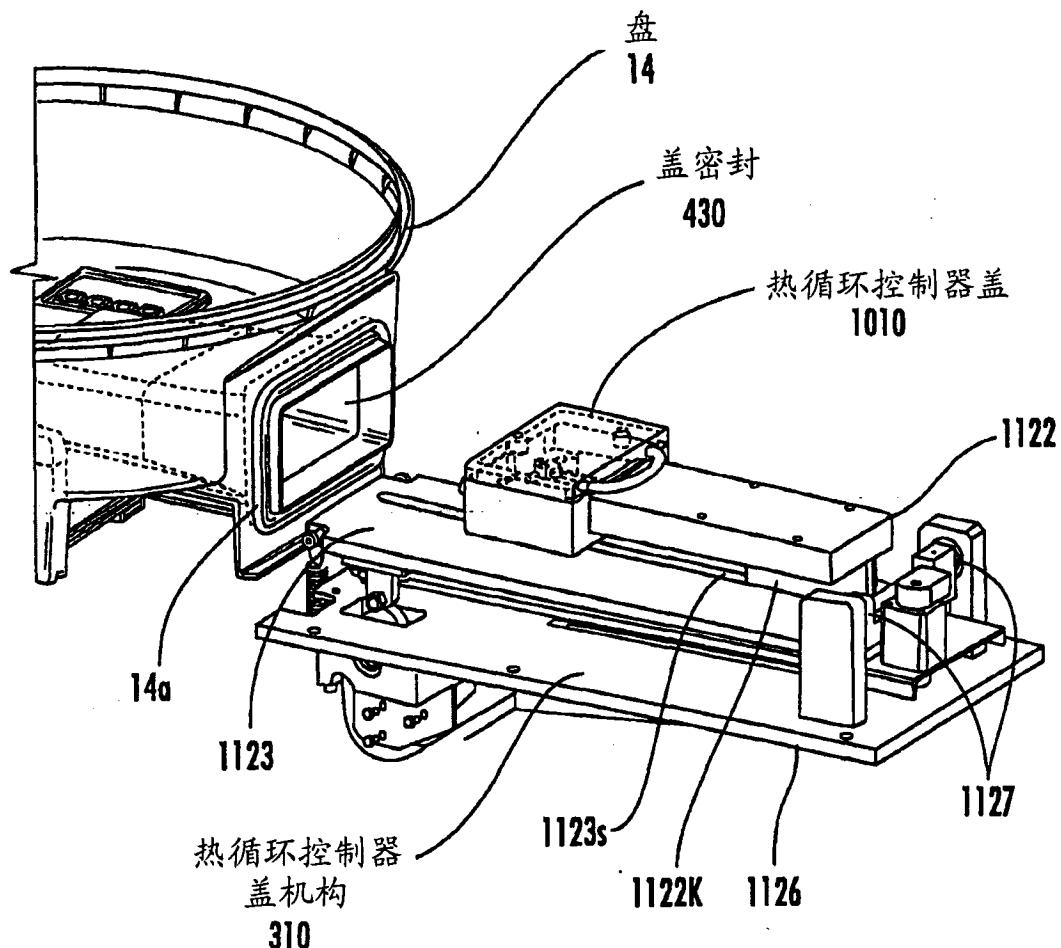


图 12

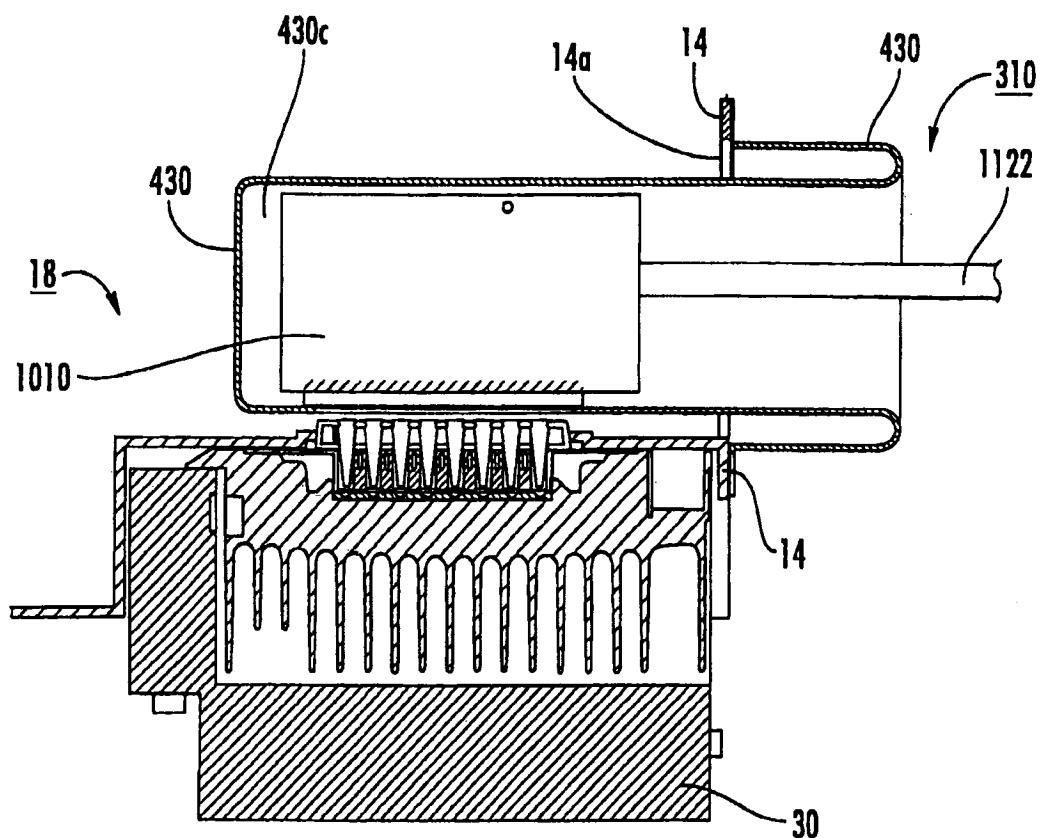


图 13A

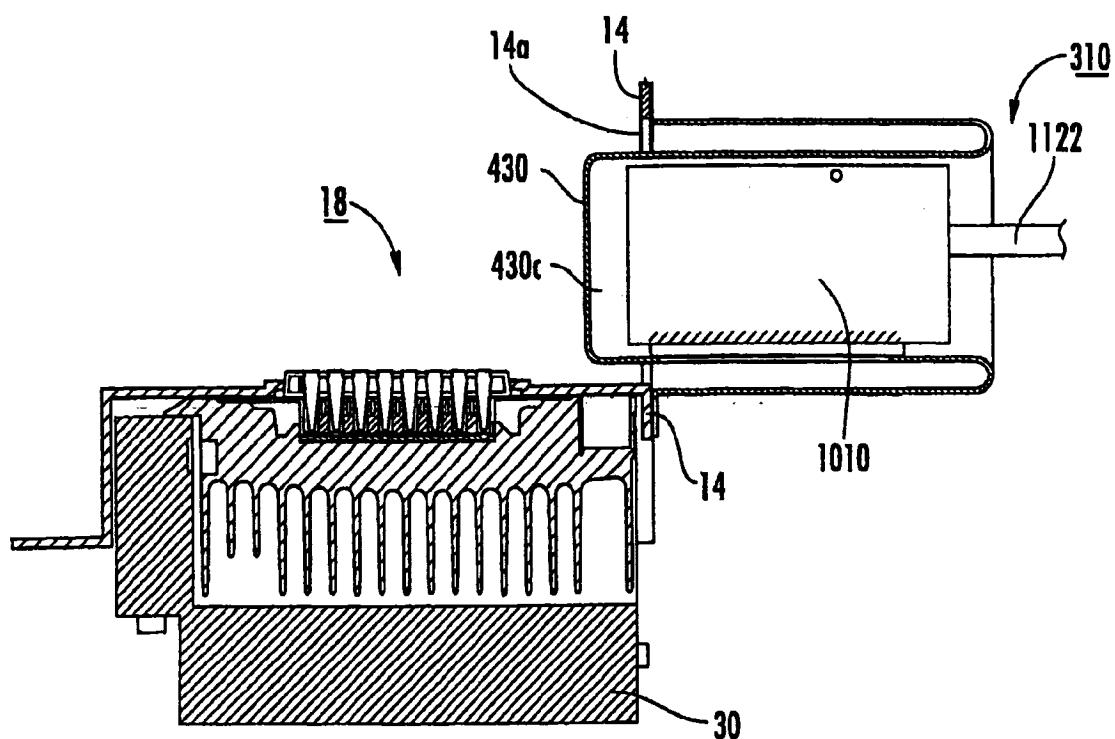


图 13B

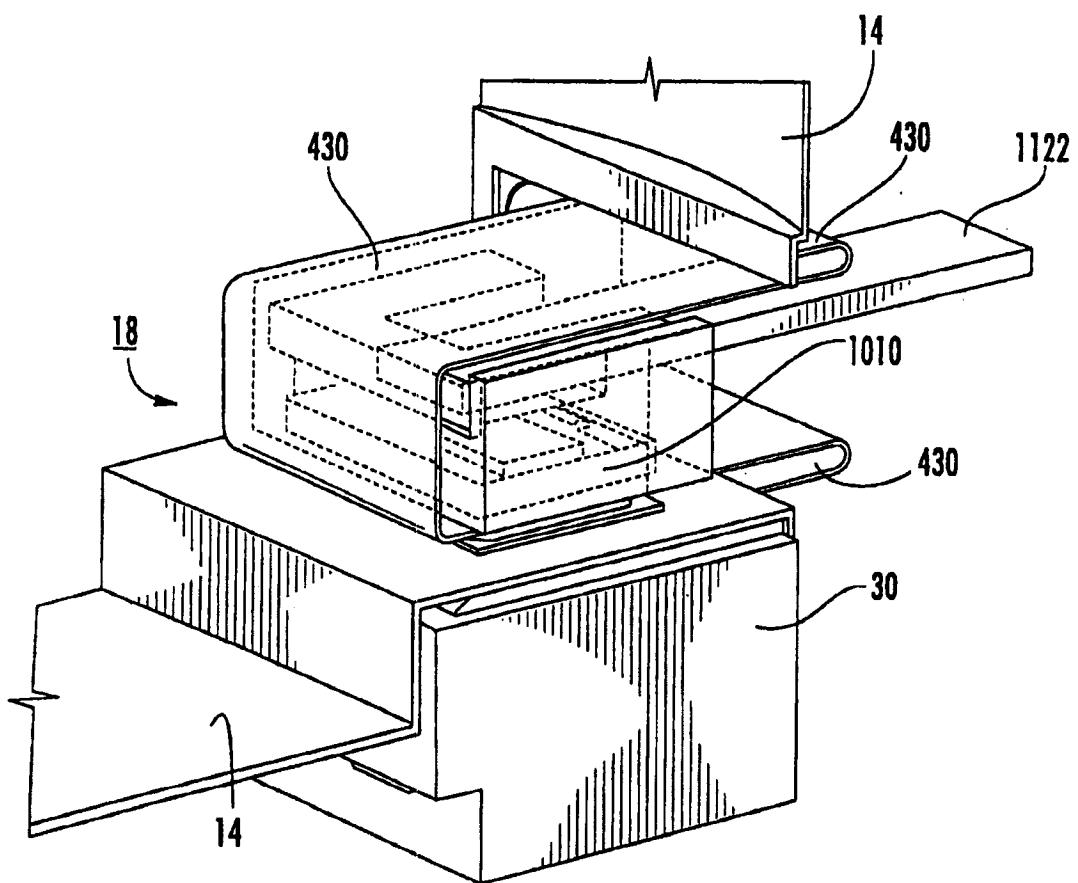


图 13C

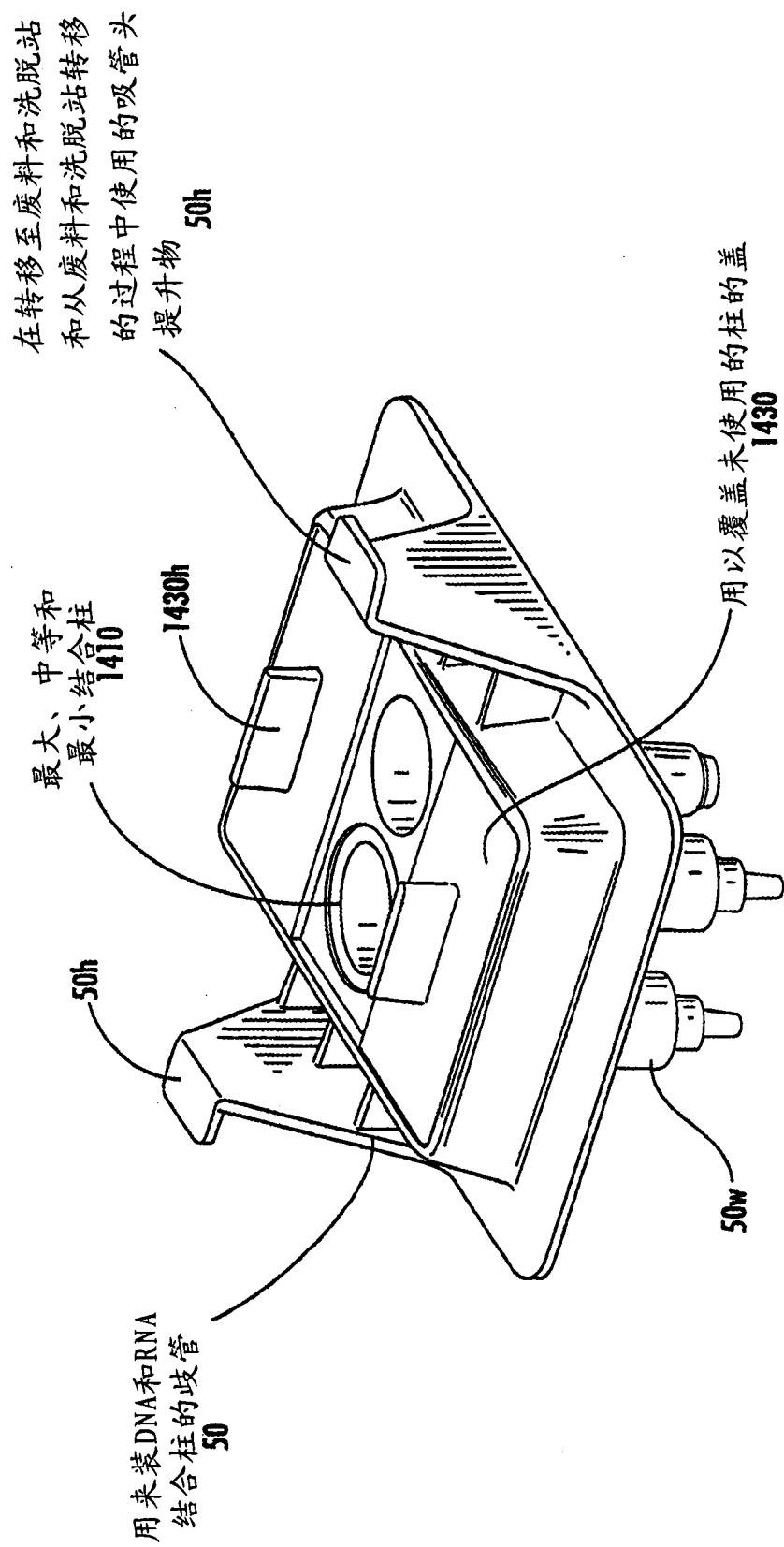


图 14

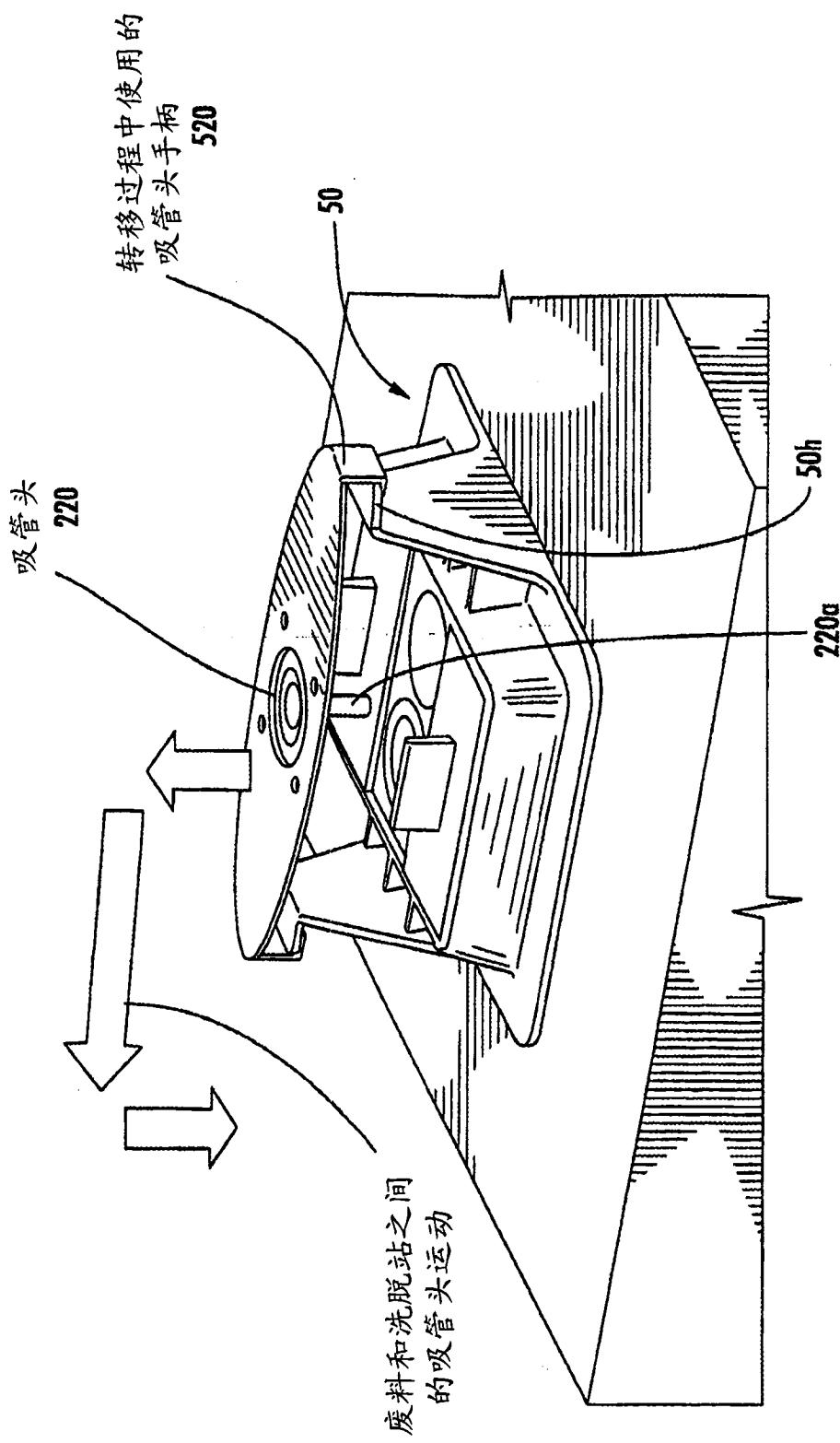


图 15

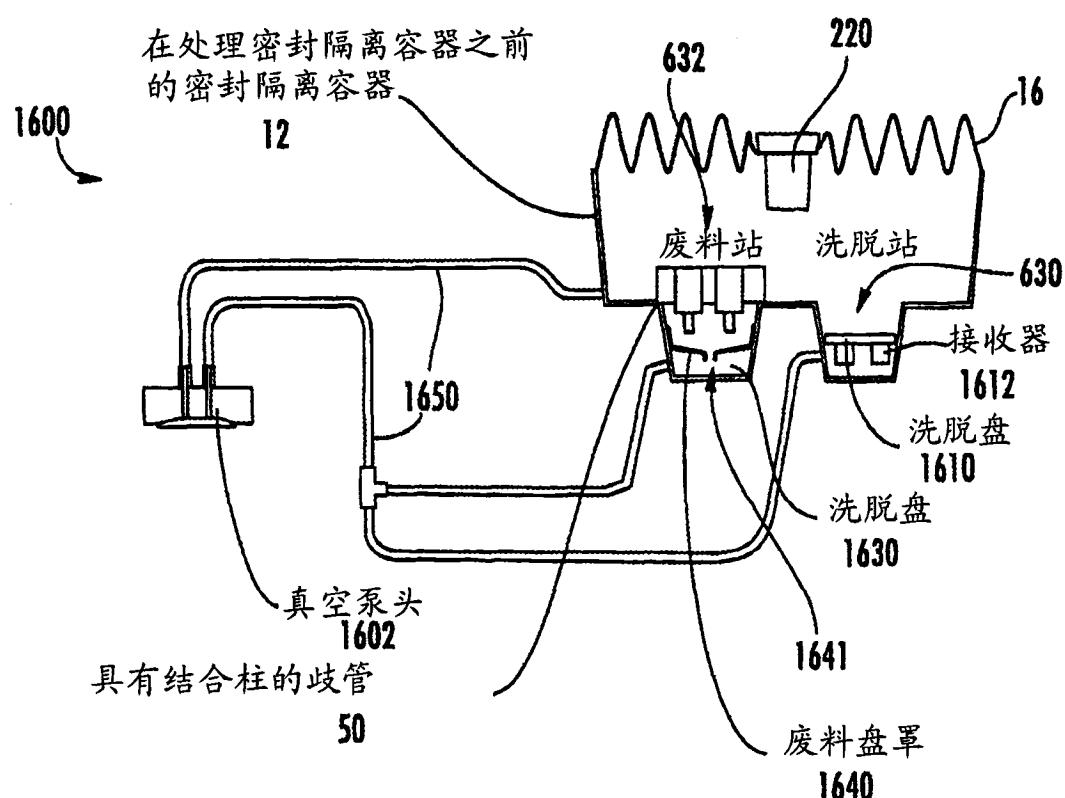


图 16

为处理而连接的密封隔离容器

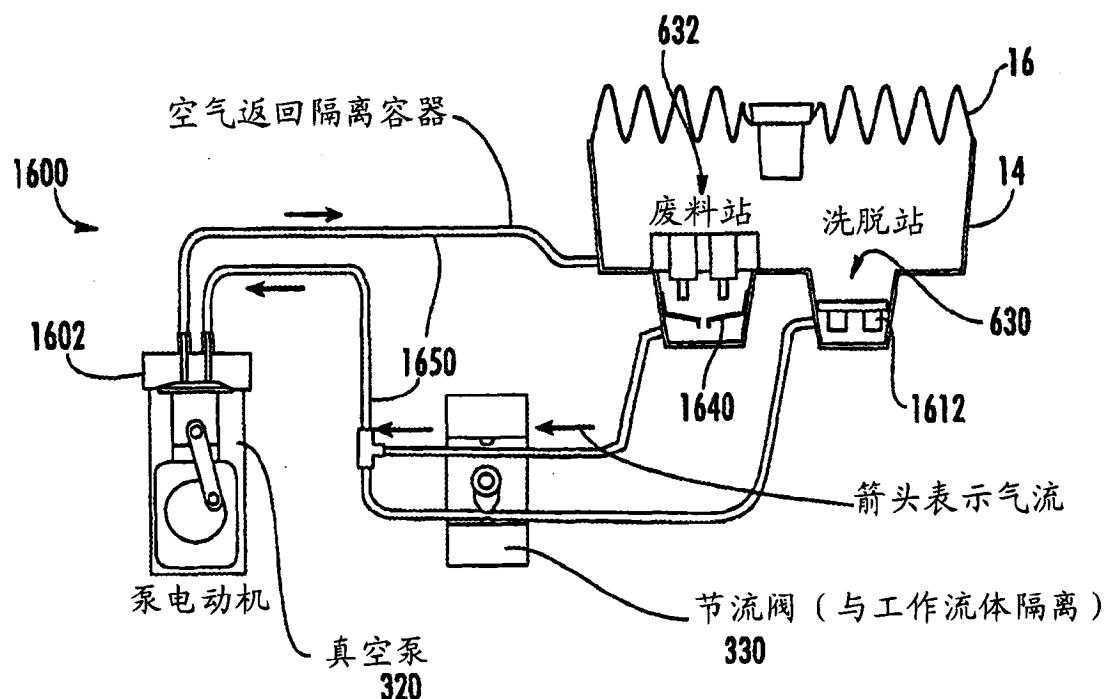


图 17

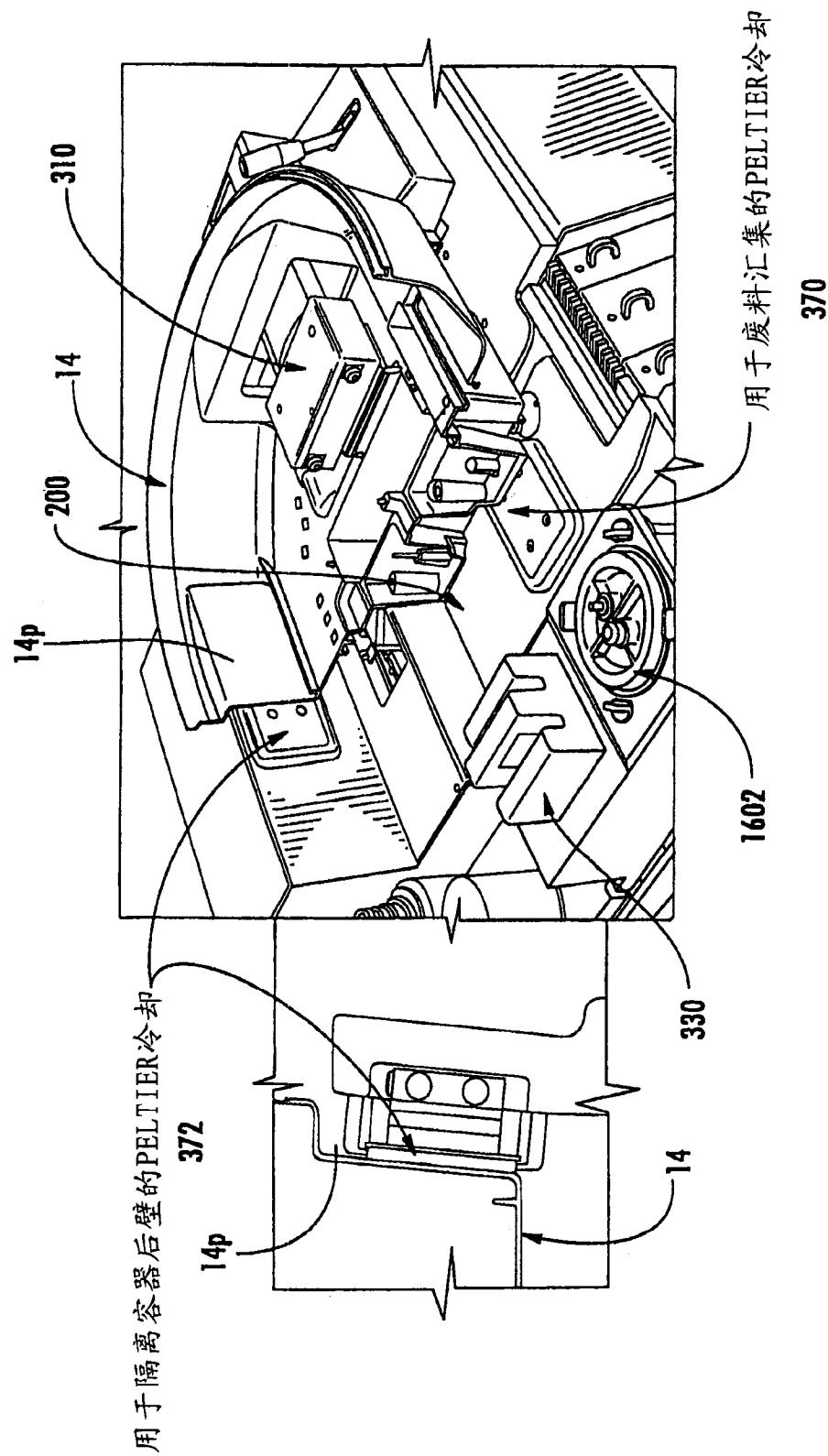


图 18

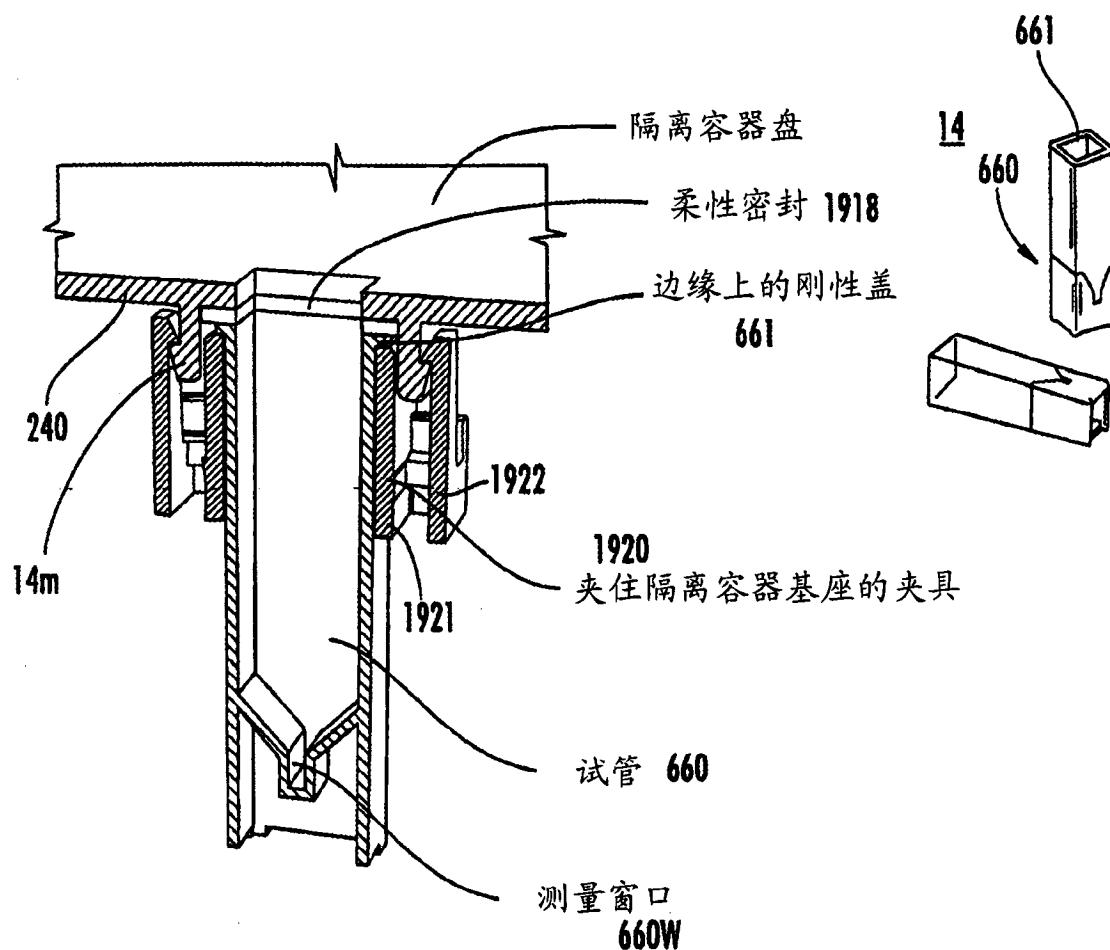


图 19A

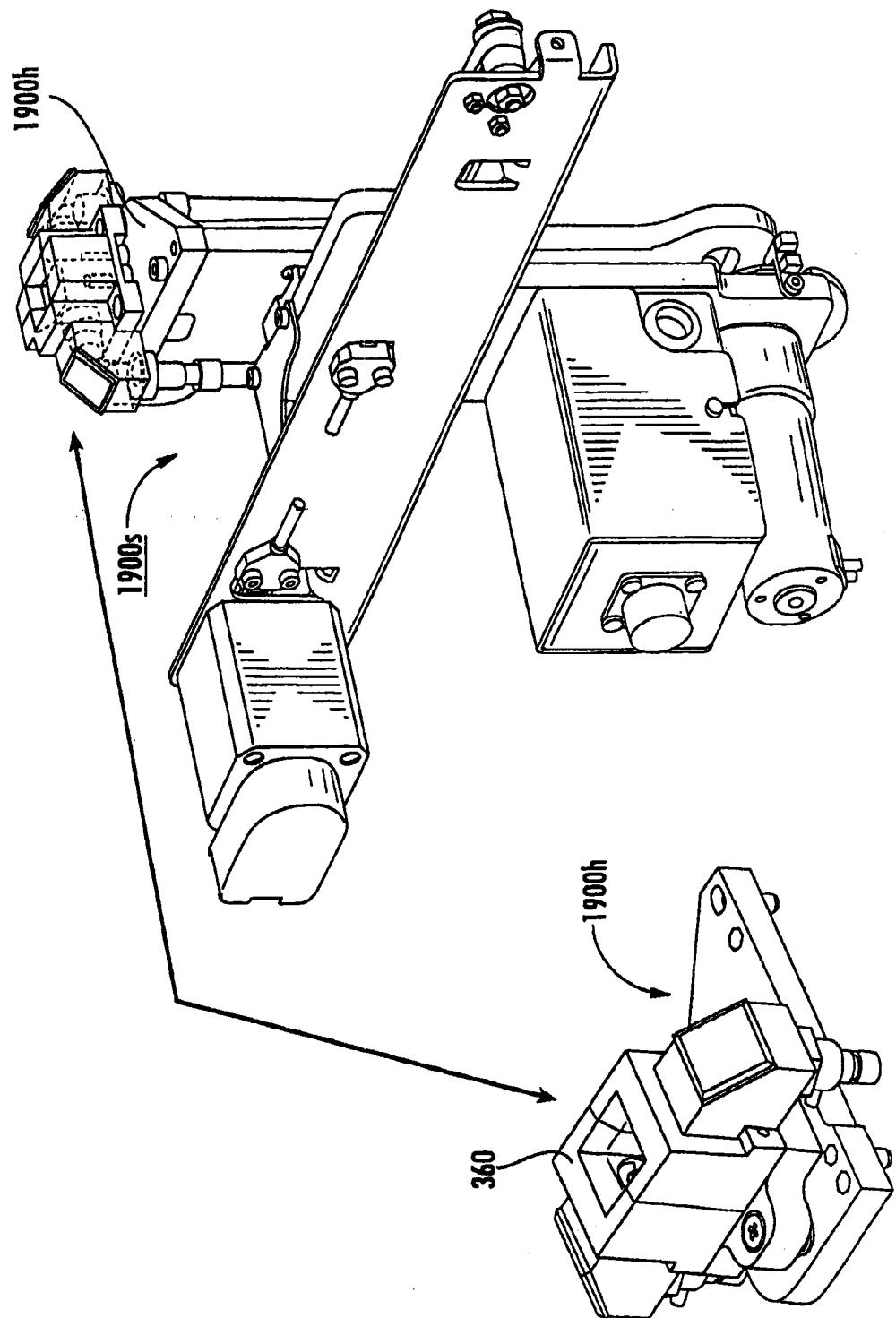


图 19B

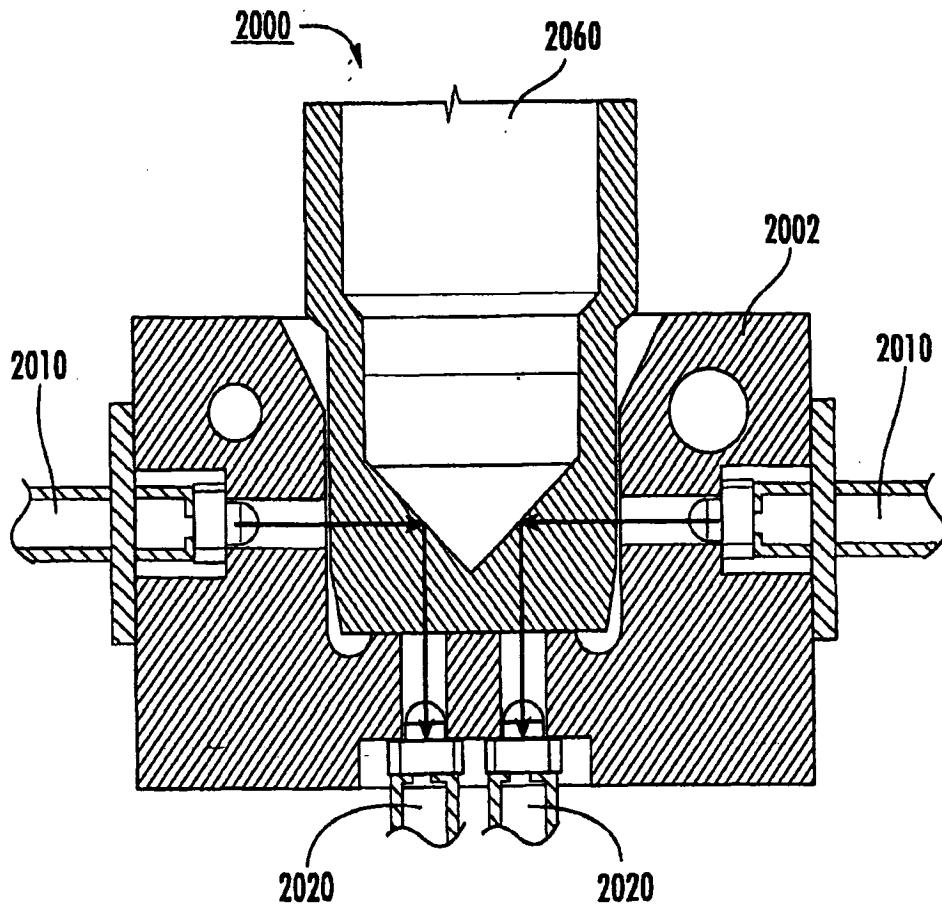


图 20A

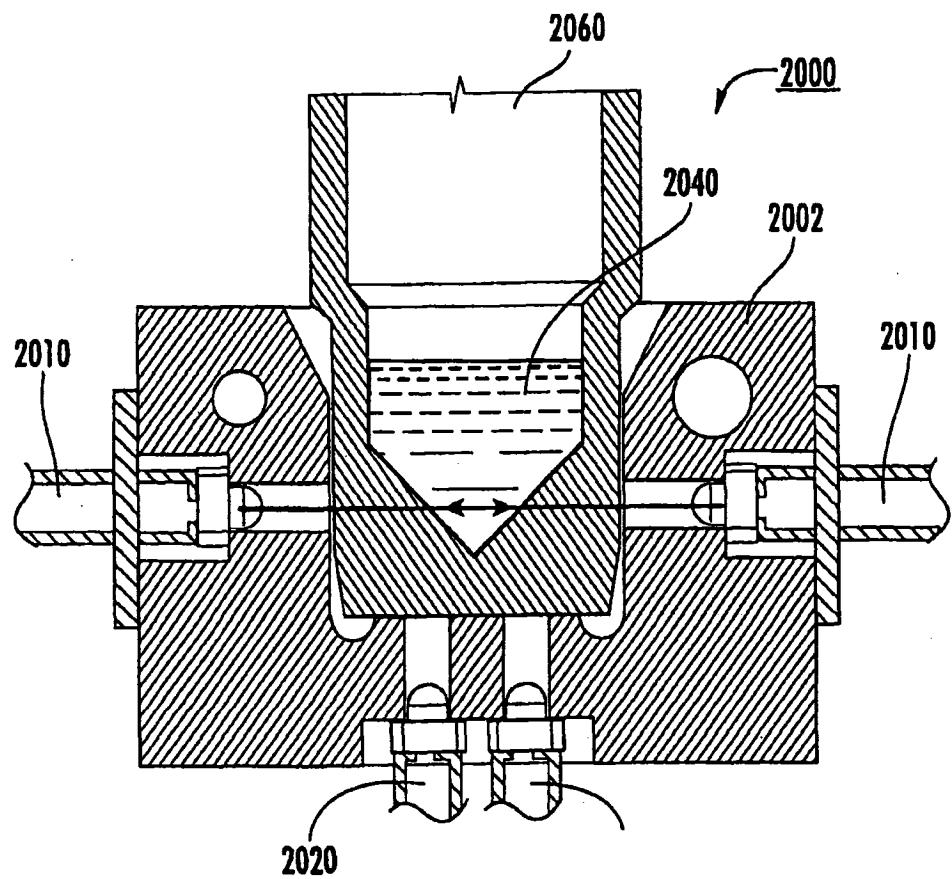


图 20B

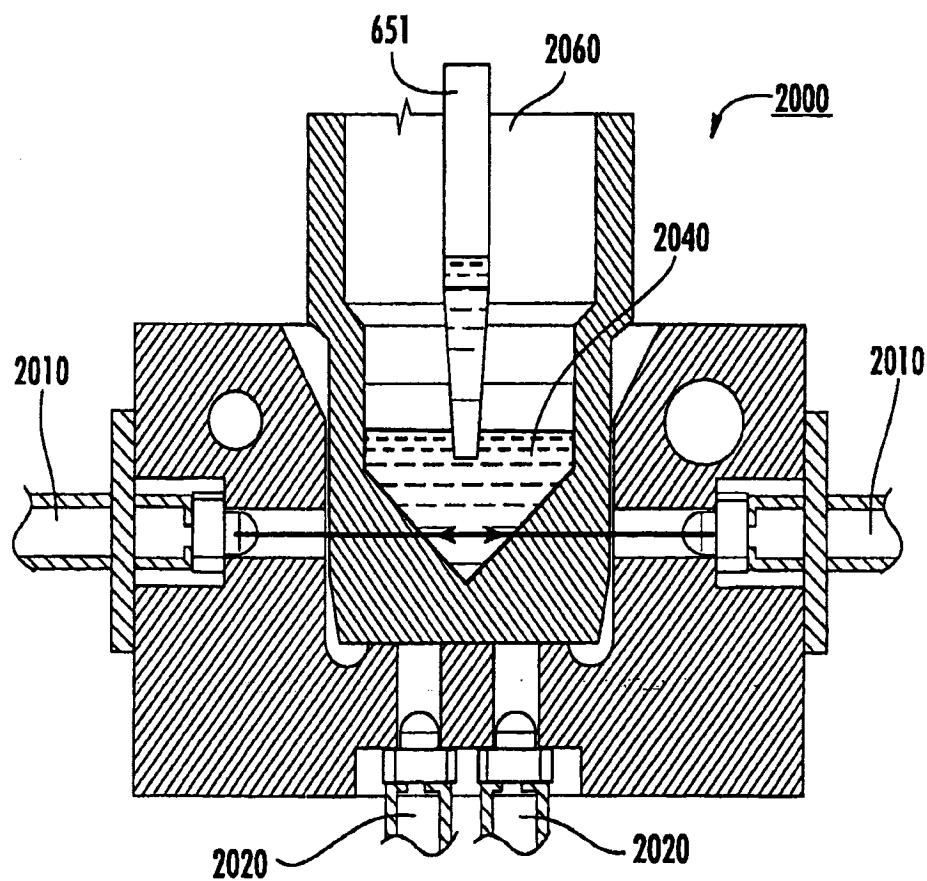


图 20C

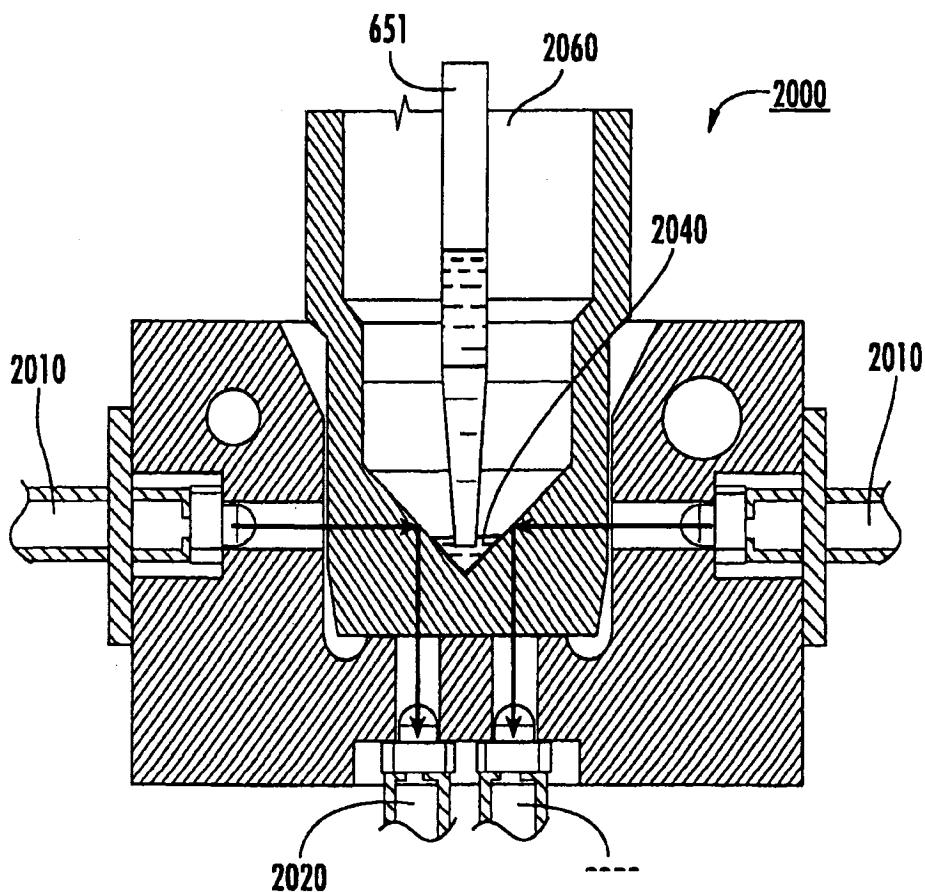


图 20D

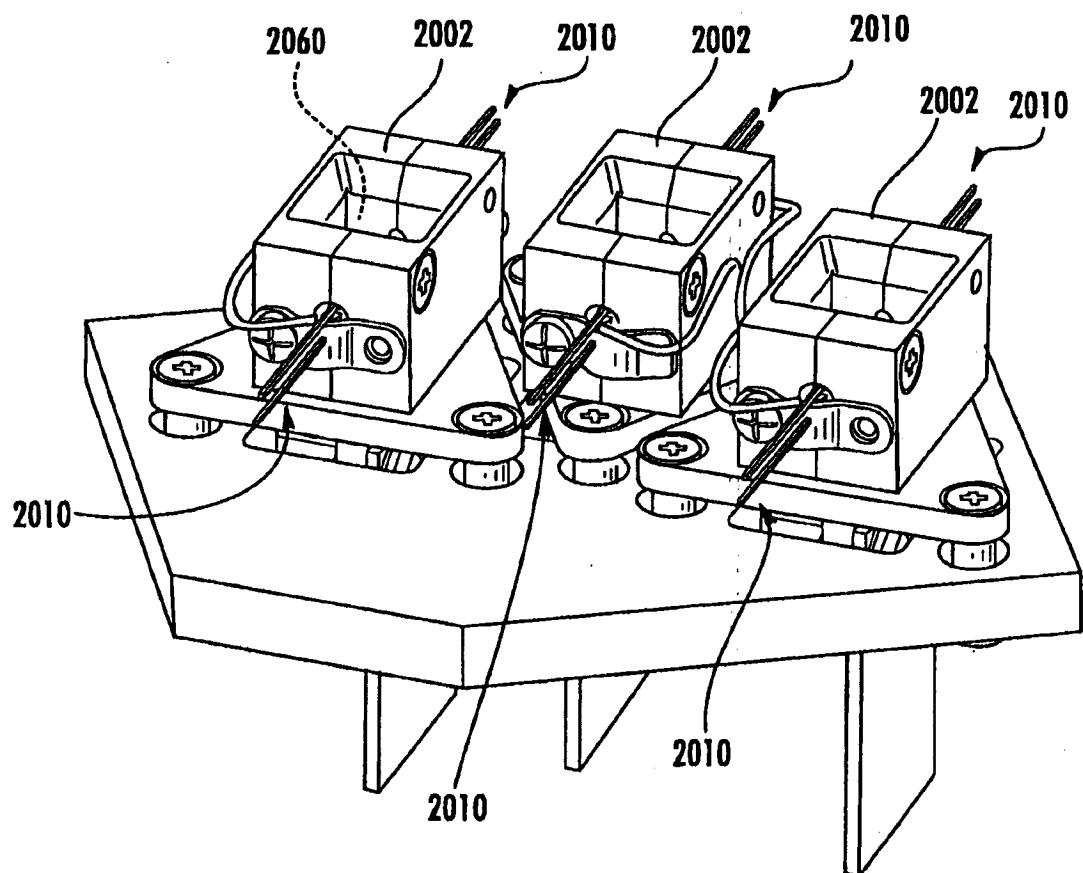


图 20E

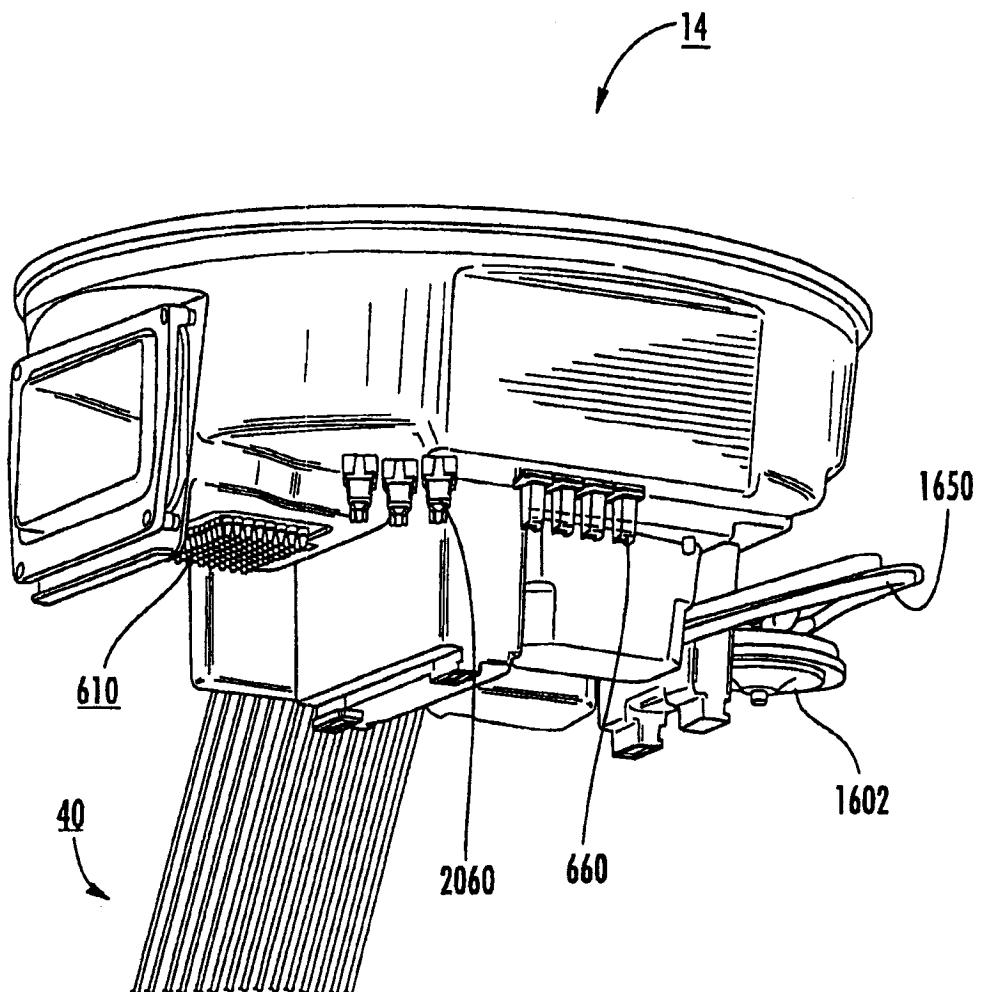


图 20F

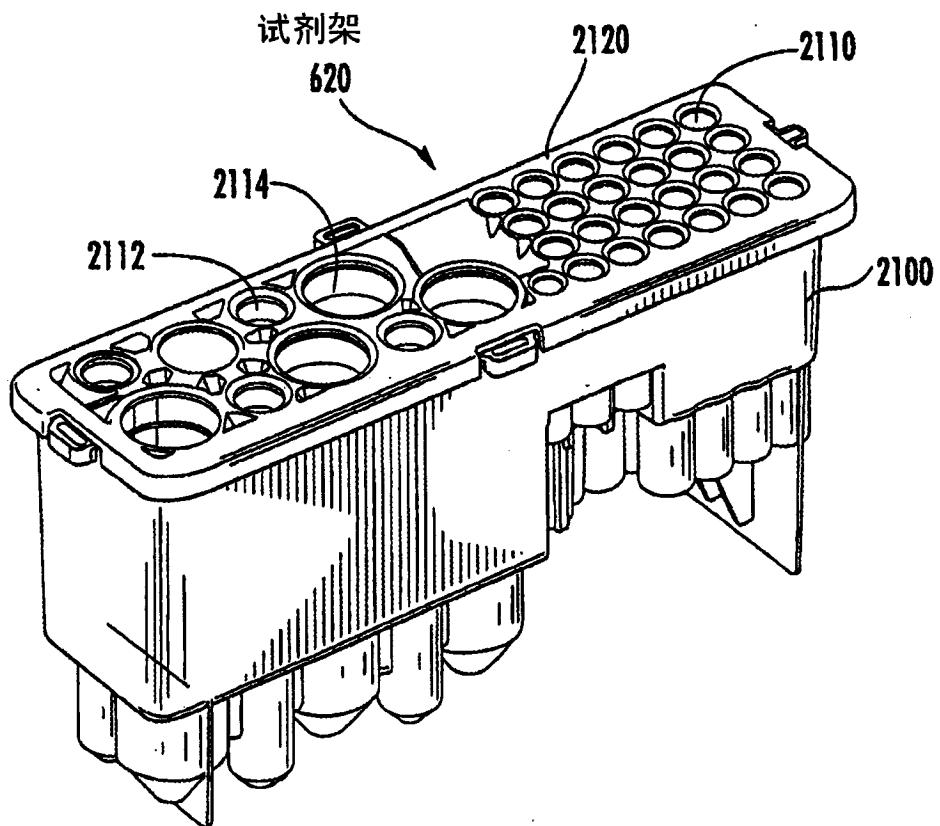


图 21A

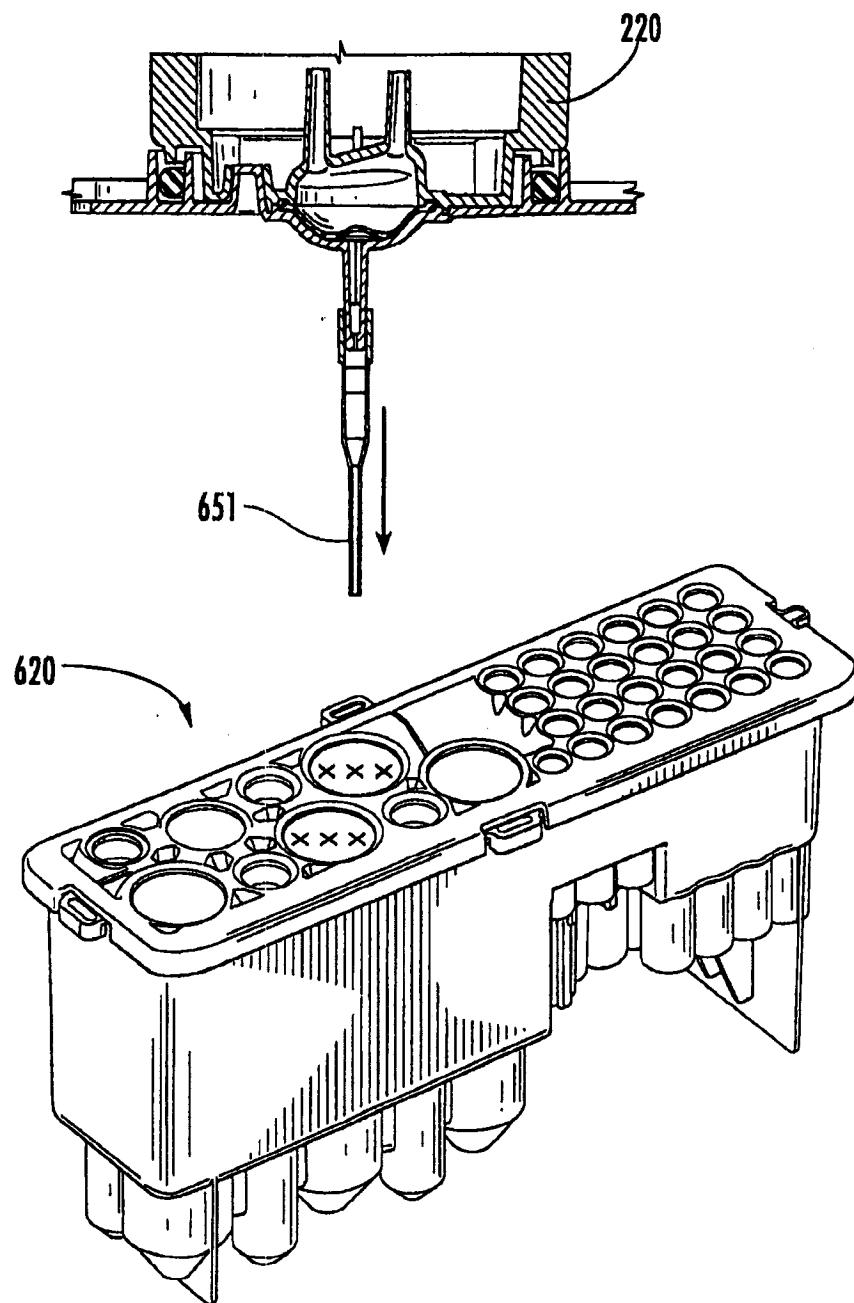


图 21B

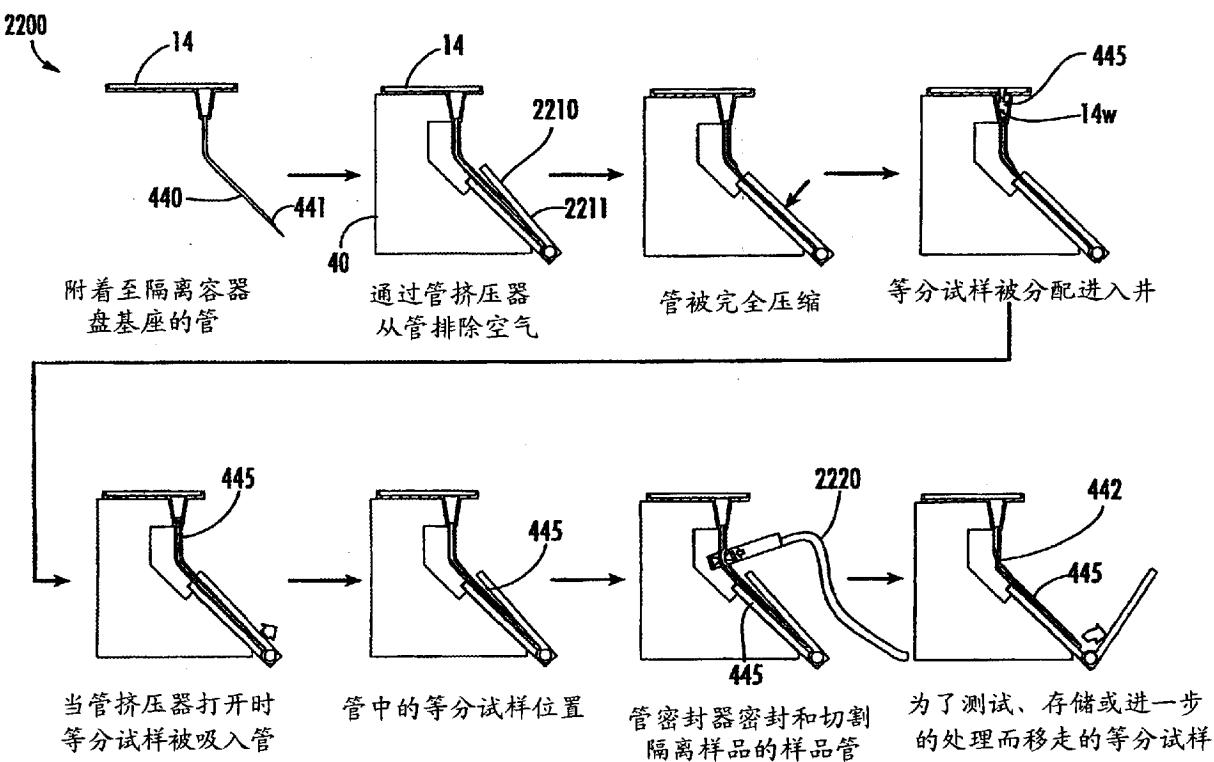


图 22

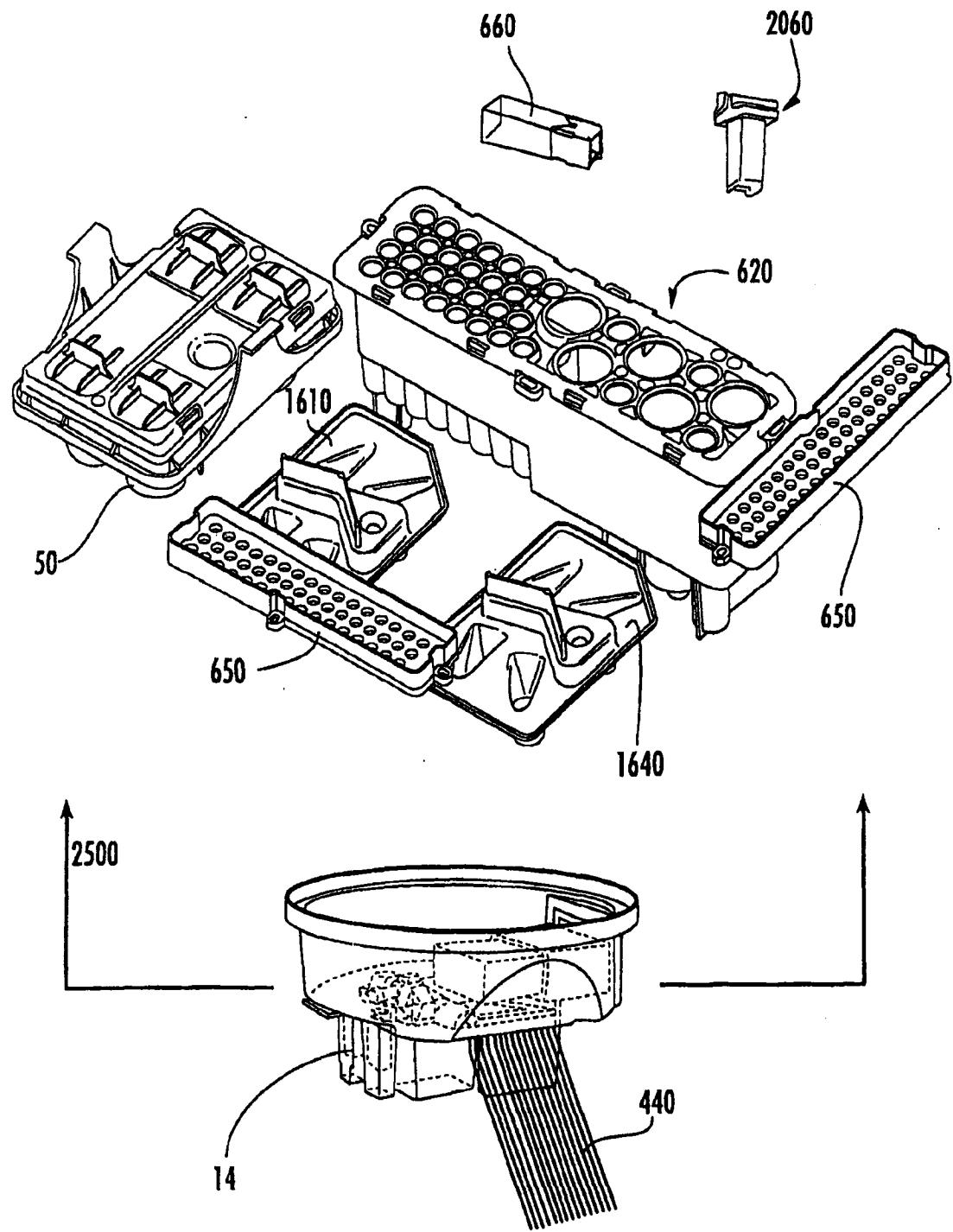


图 23A

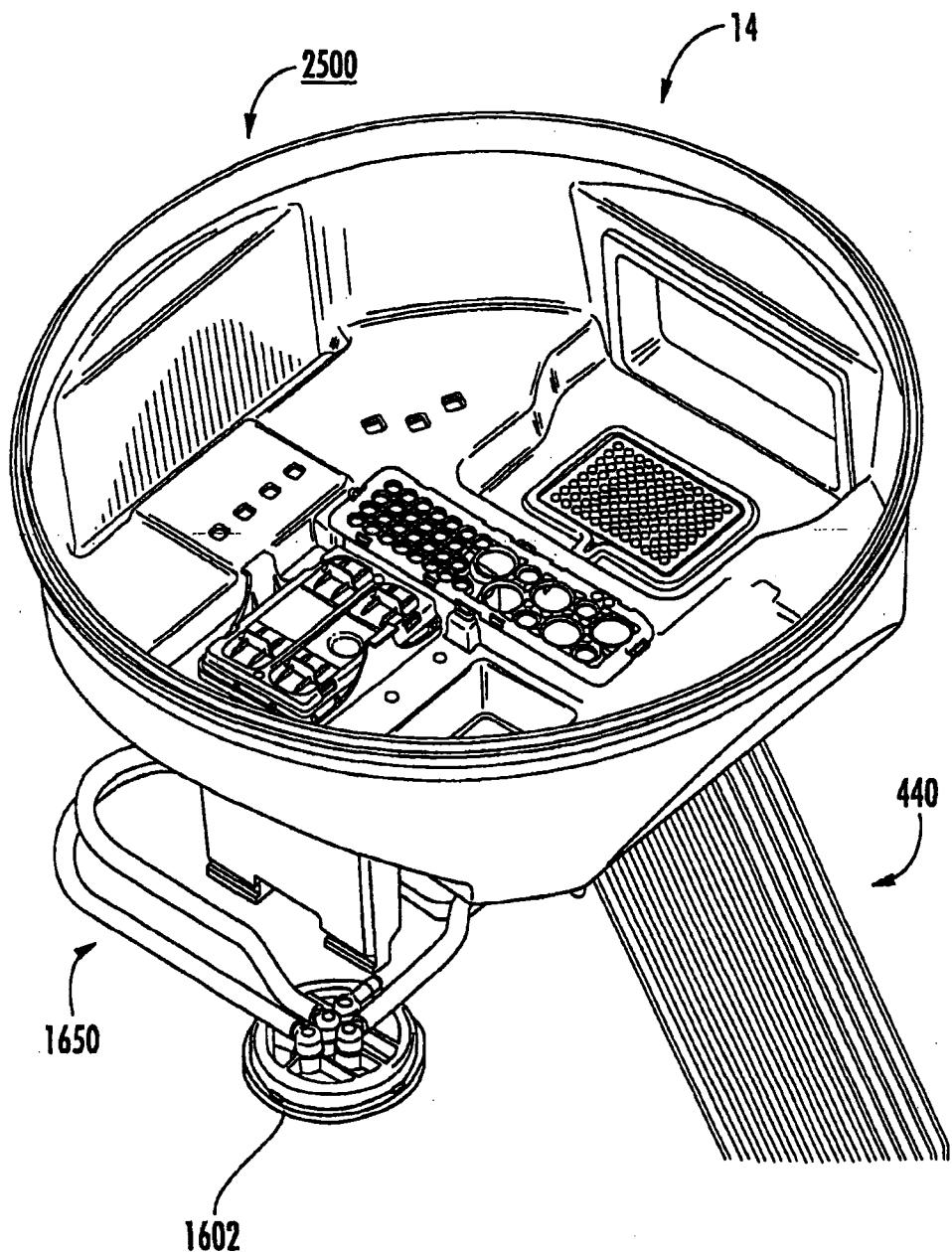


图 23B

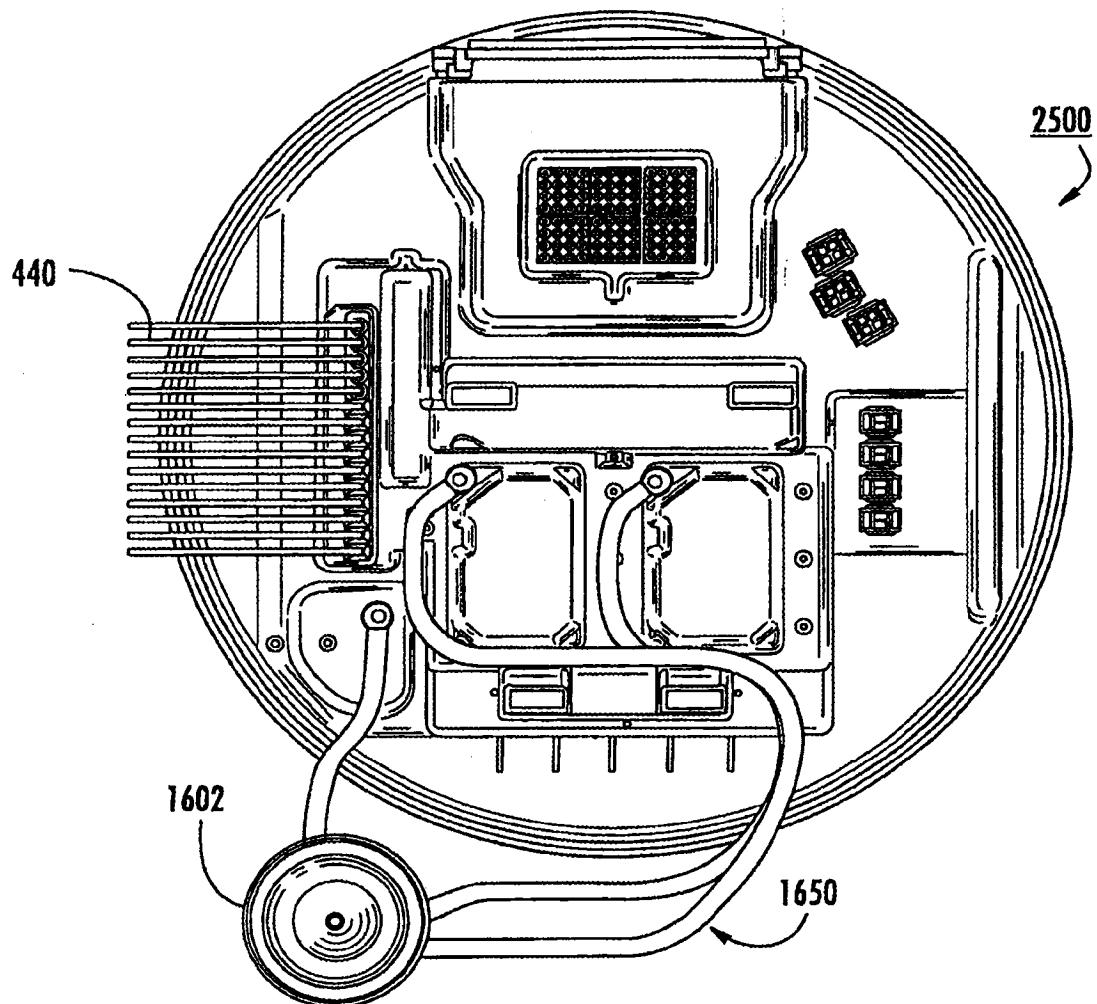


图 23C

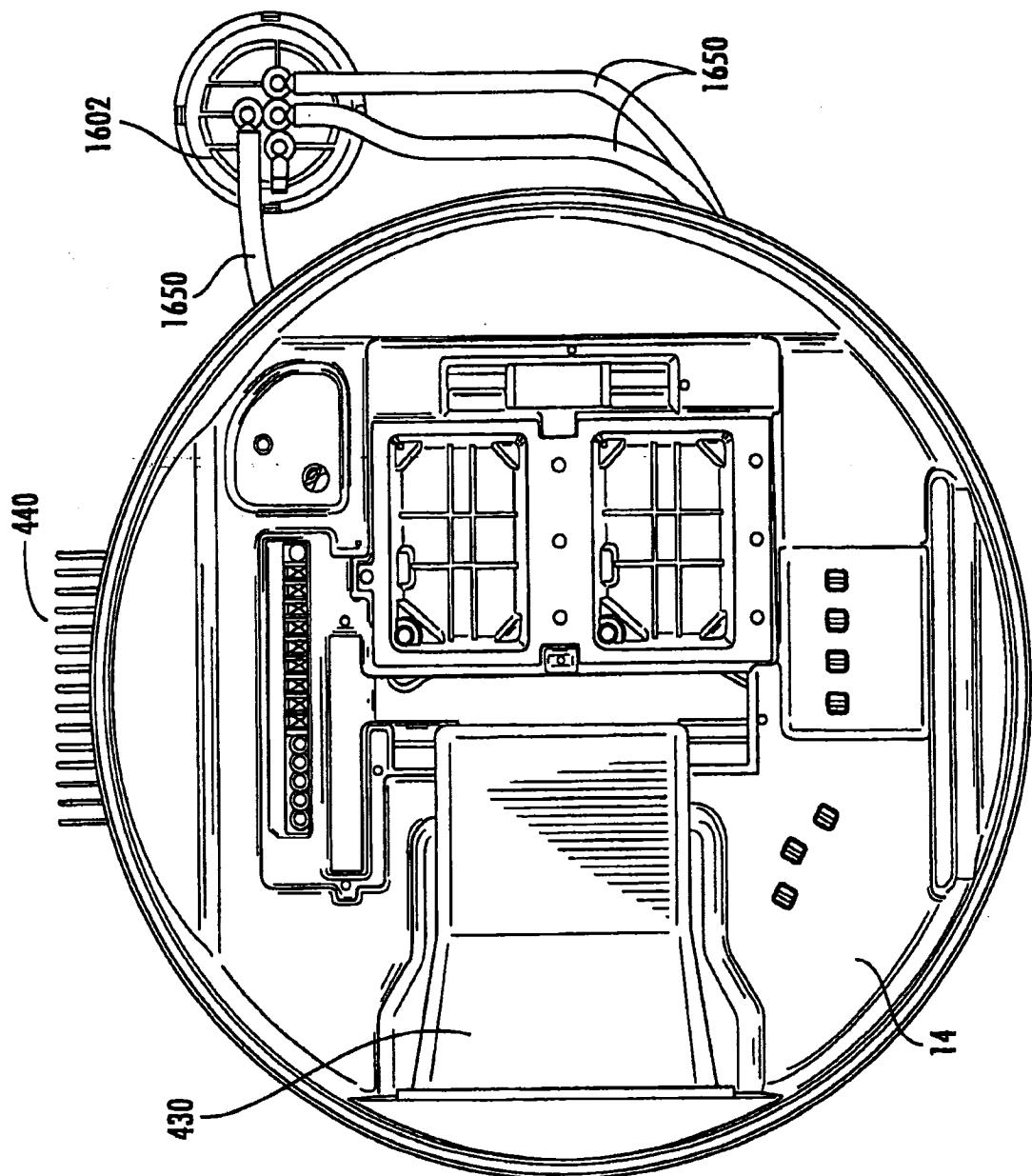


图 23D

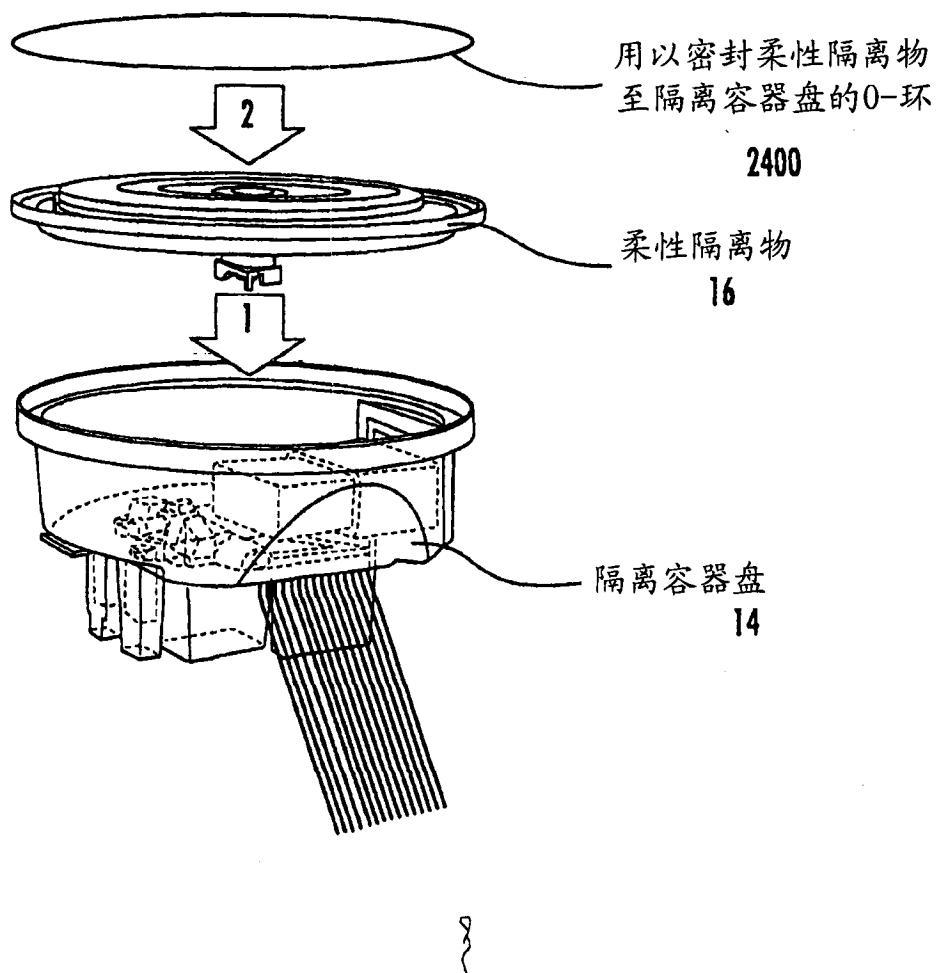


图 24

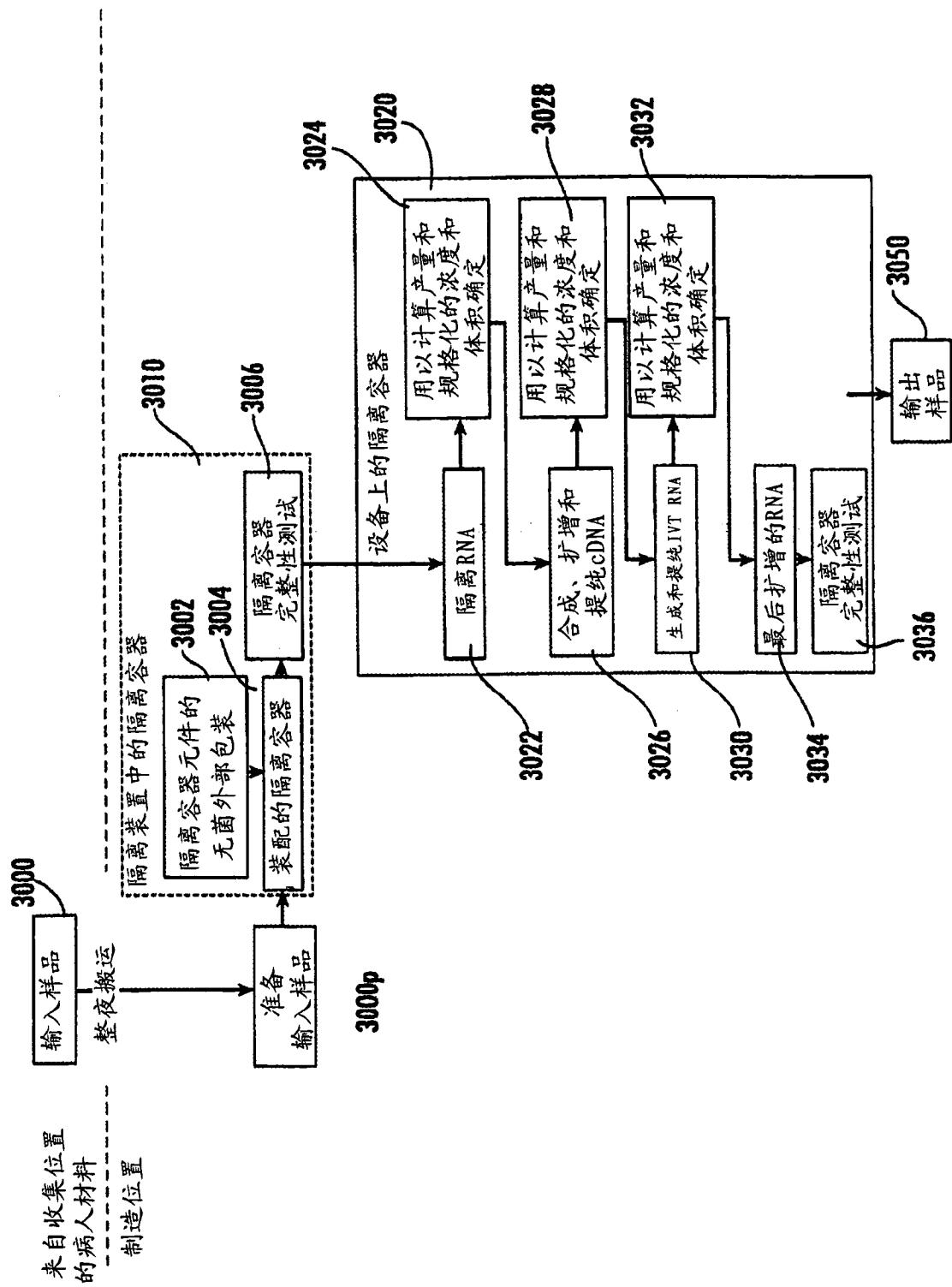


图 25

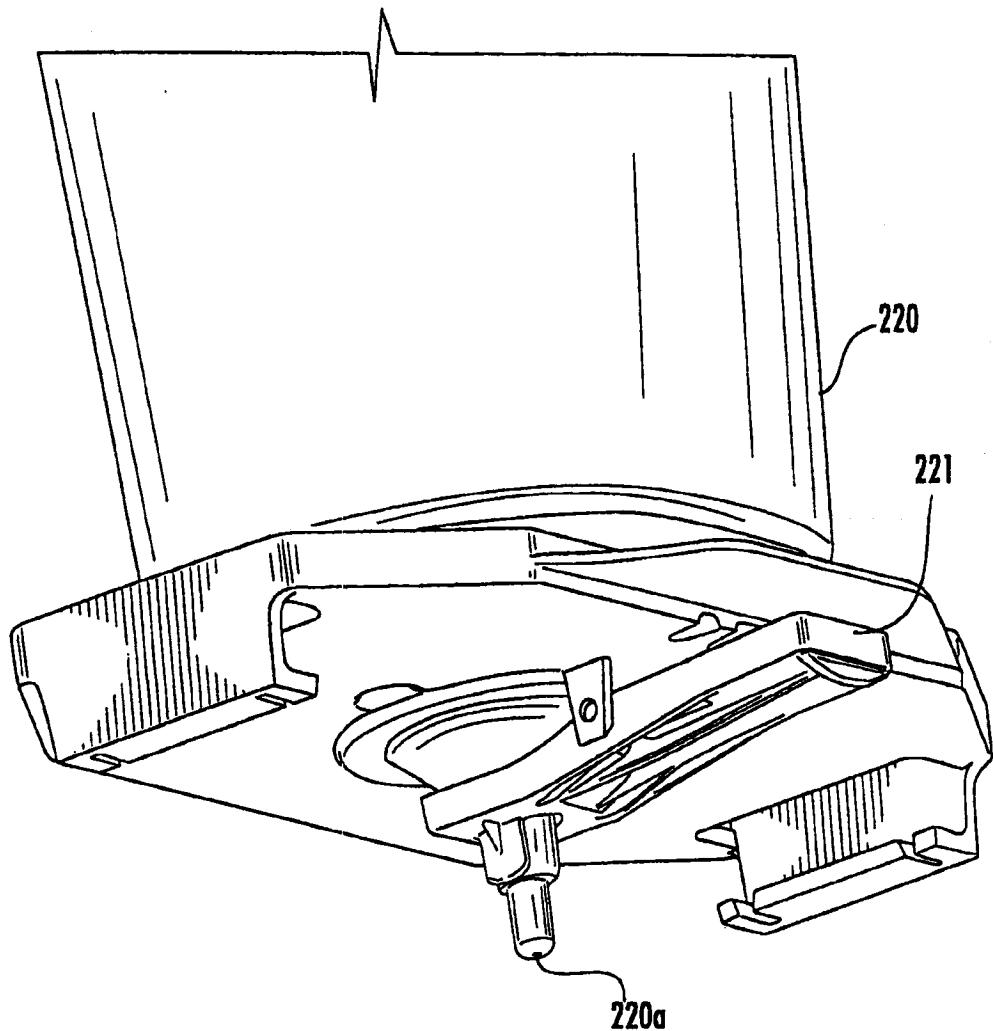


图 26A

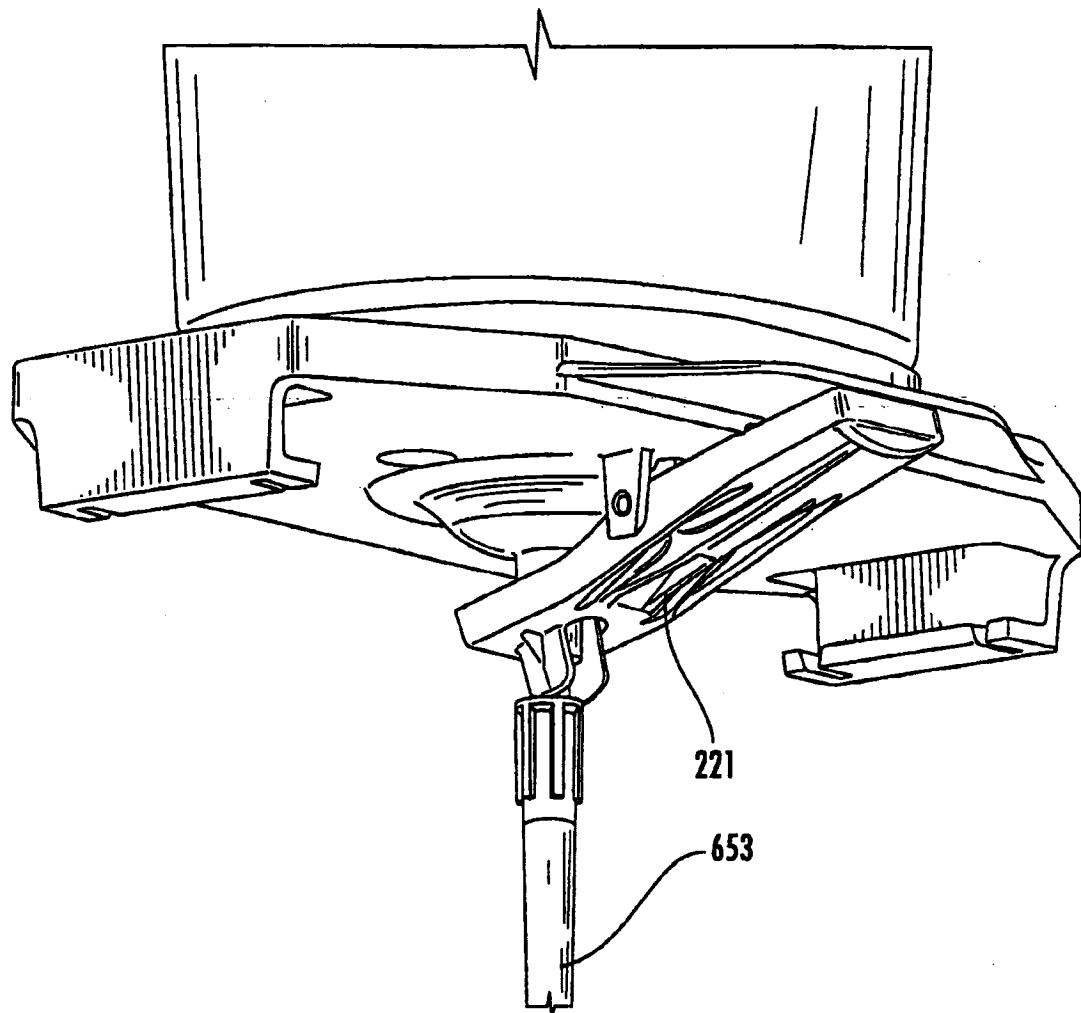


图 26B

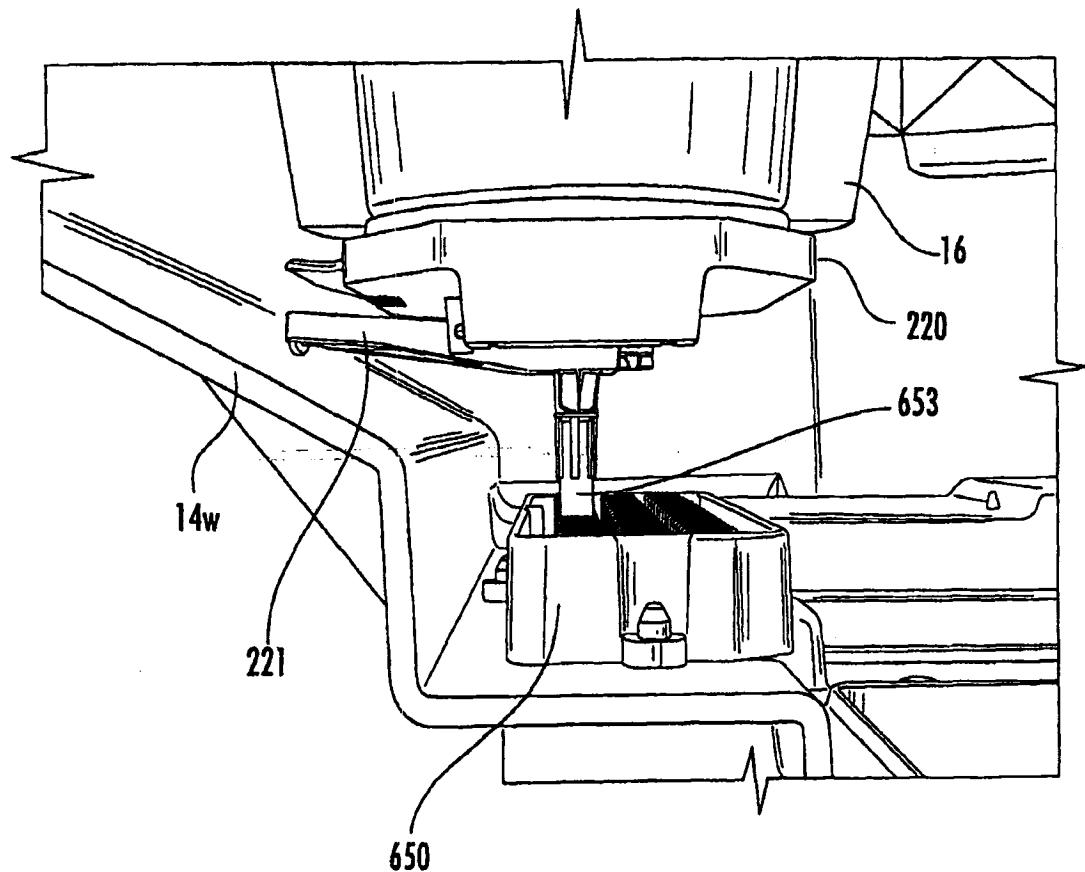


图 26C

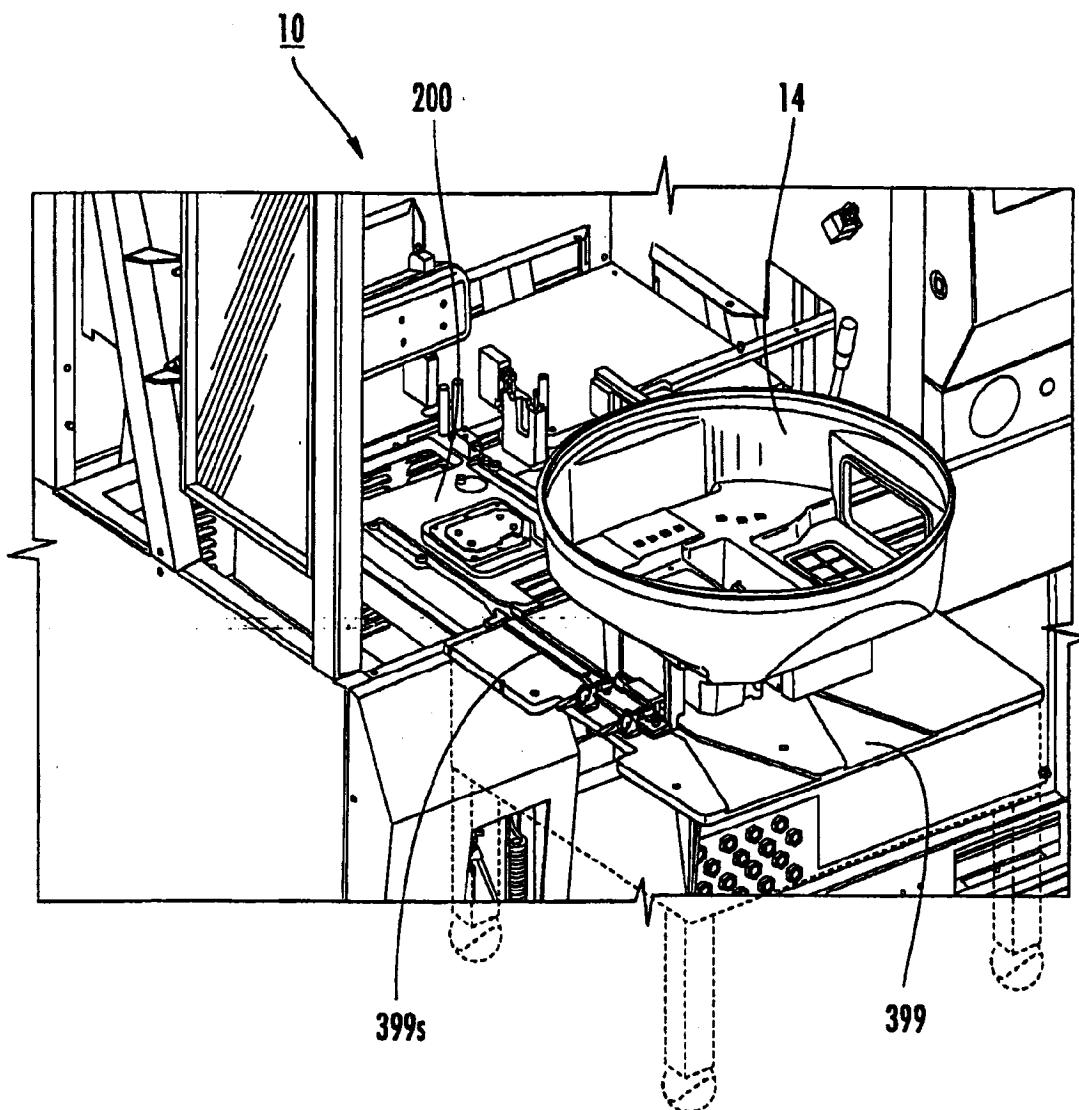


图 27

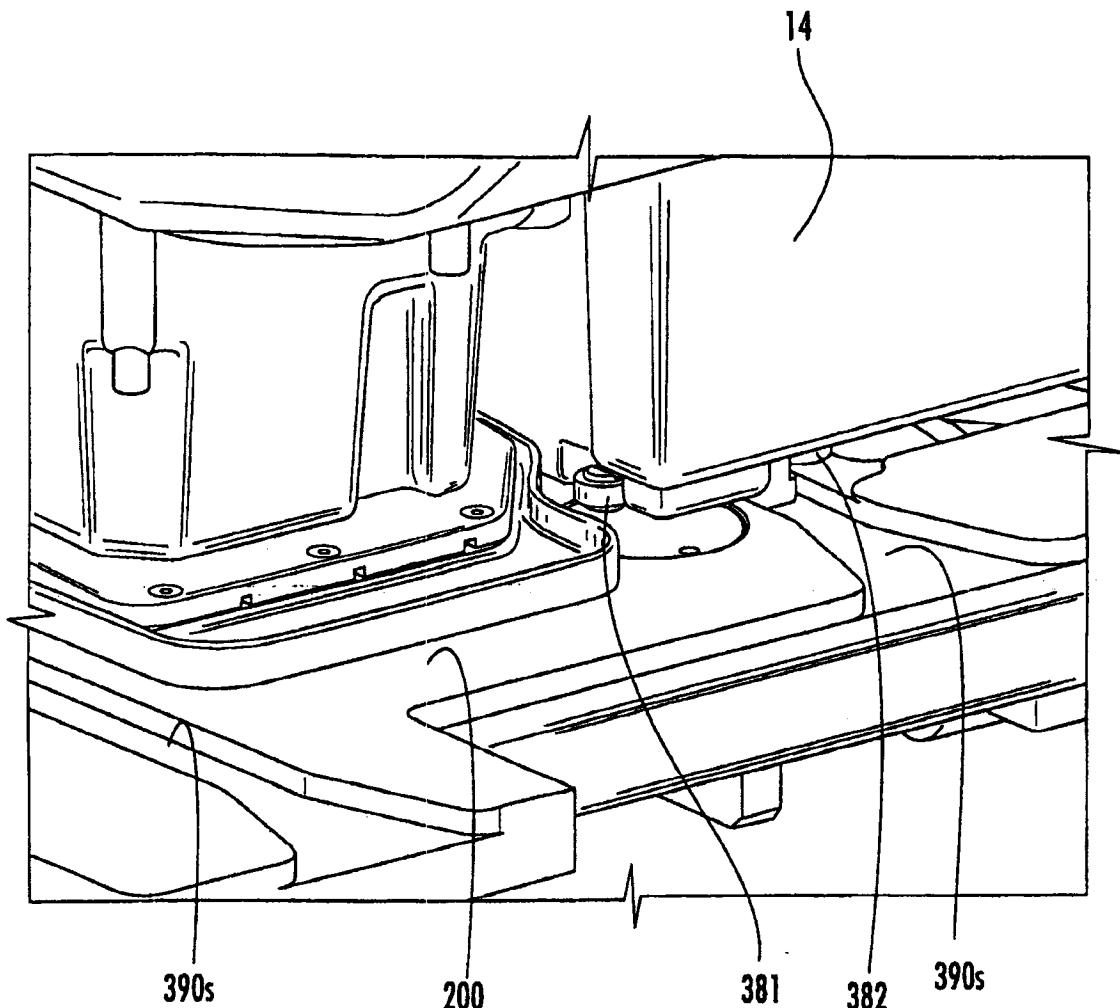


图 28A

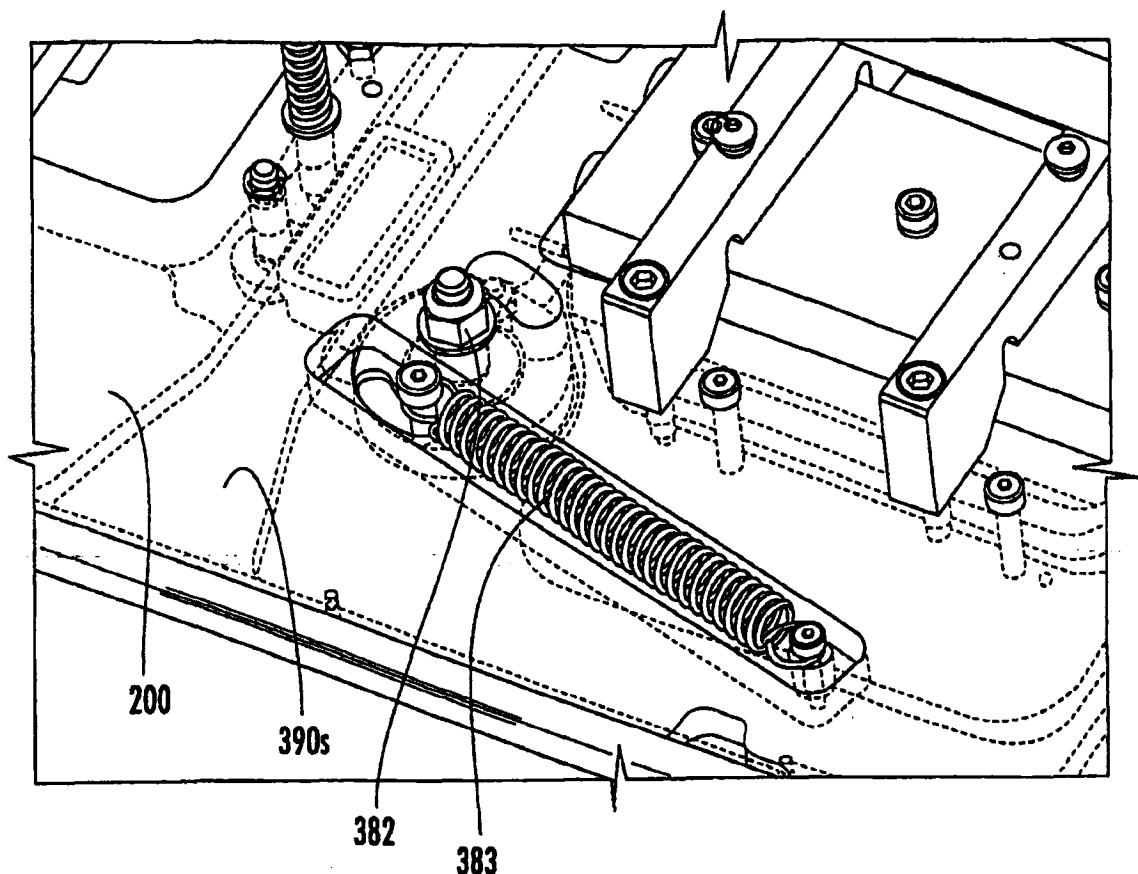


图 28B

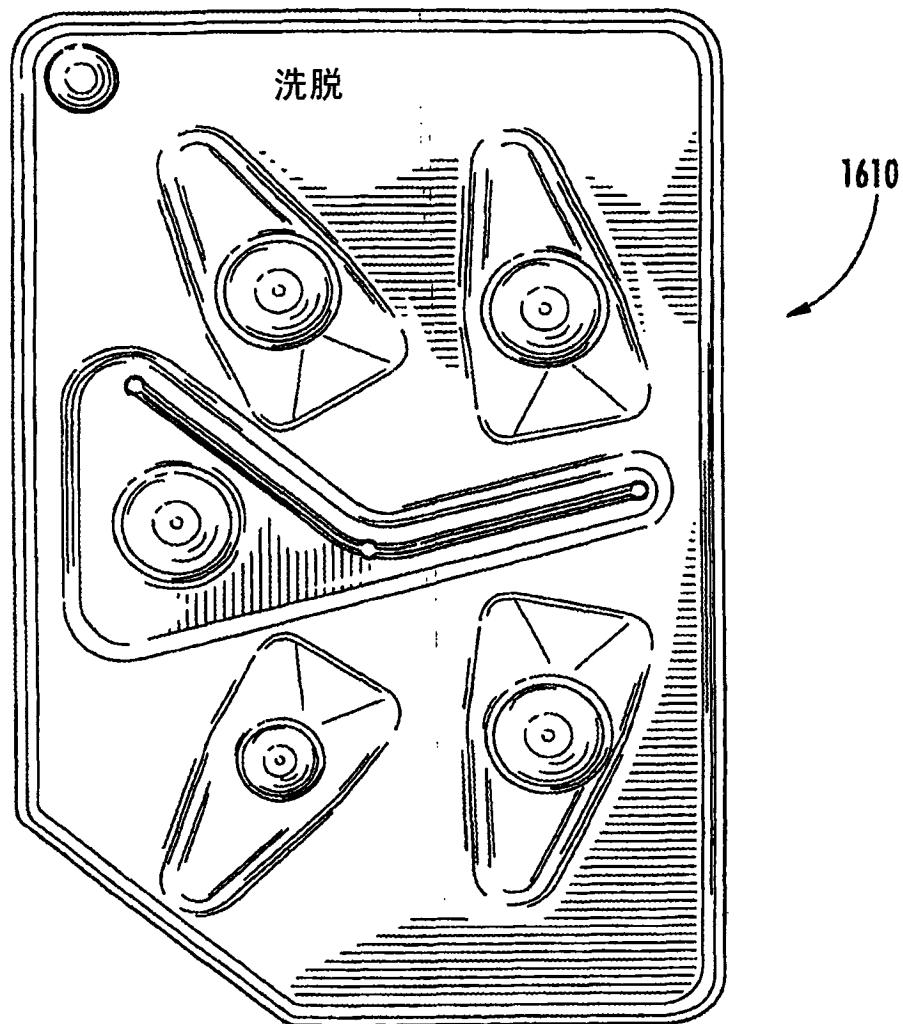


图 29A

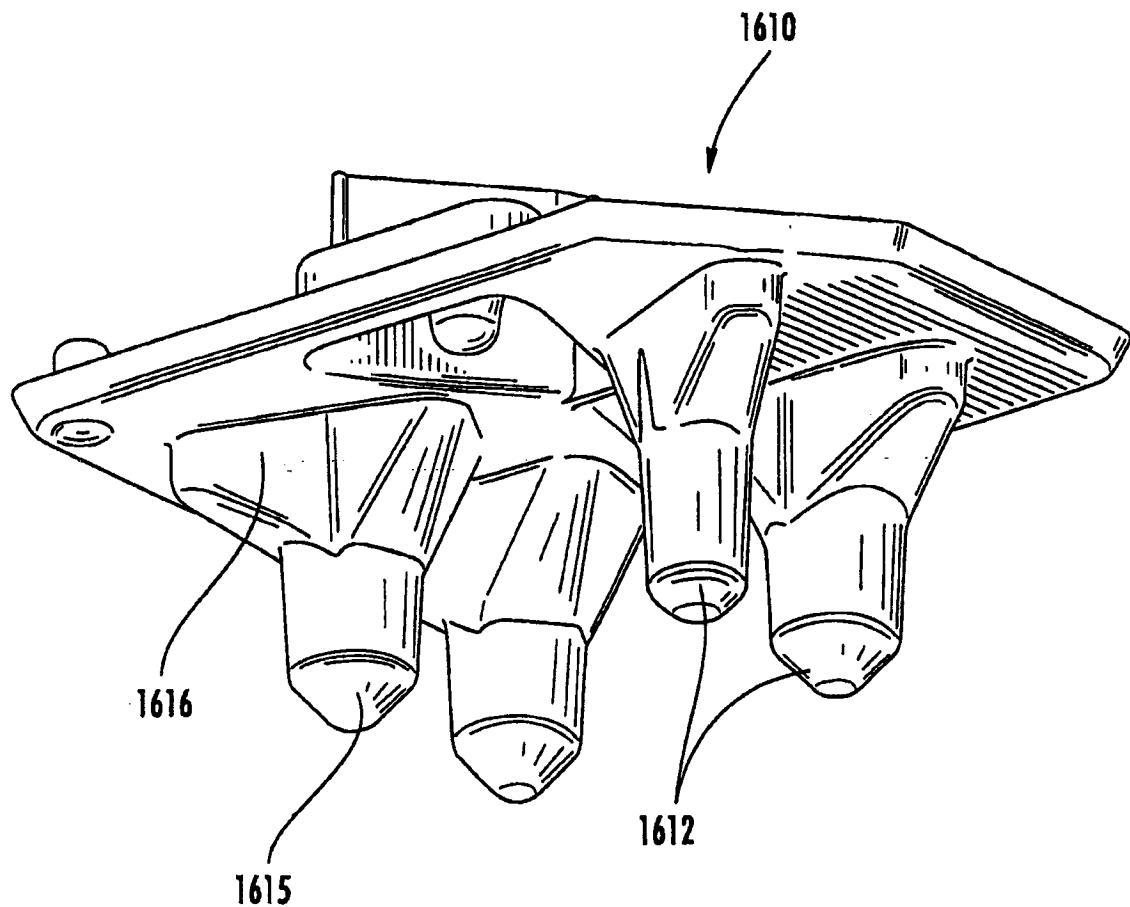


图 29B

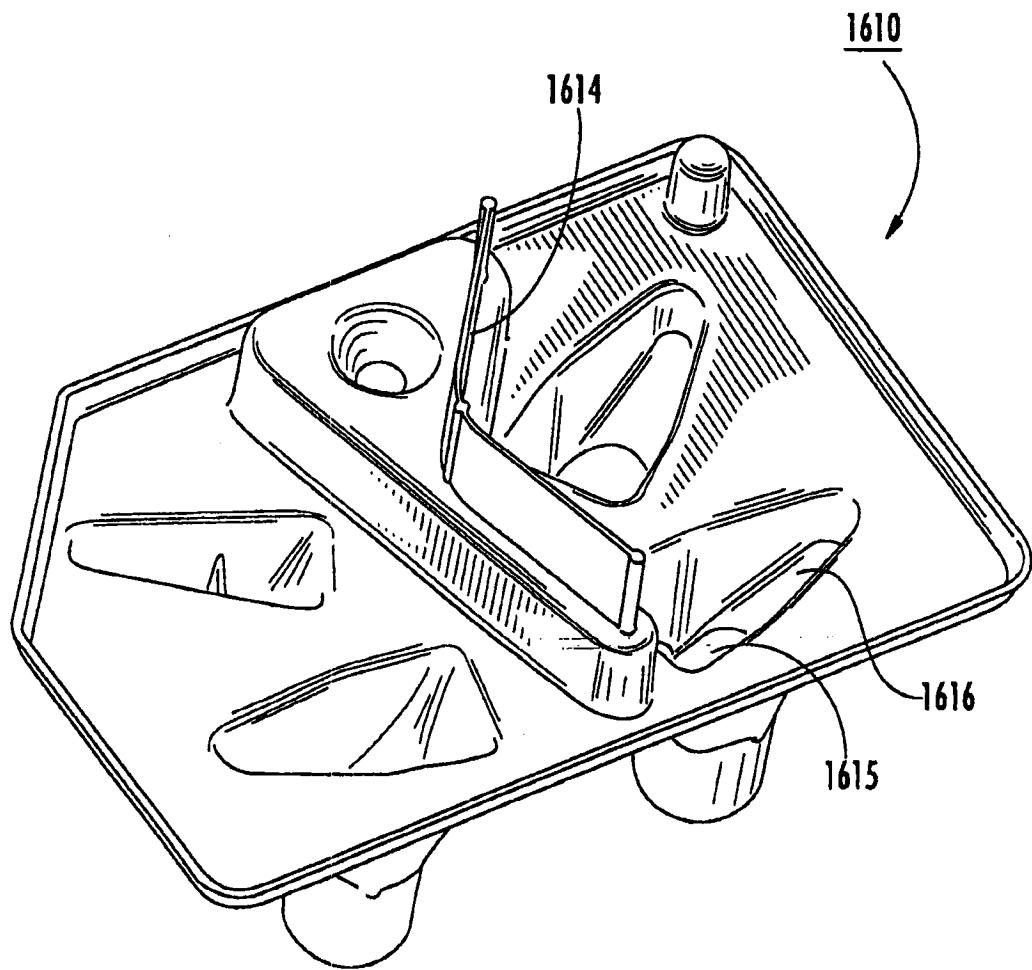


图 29C

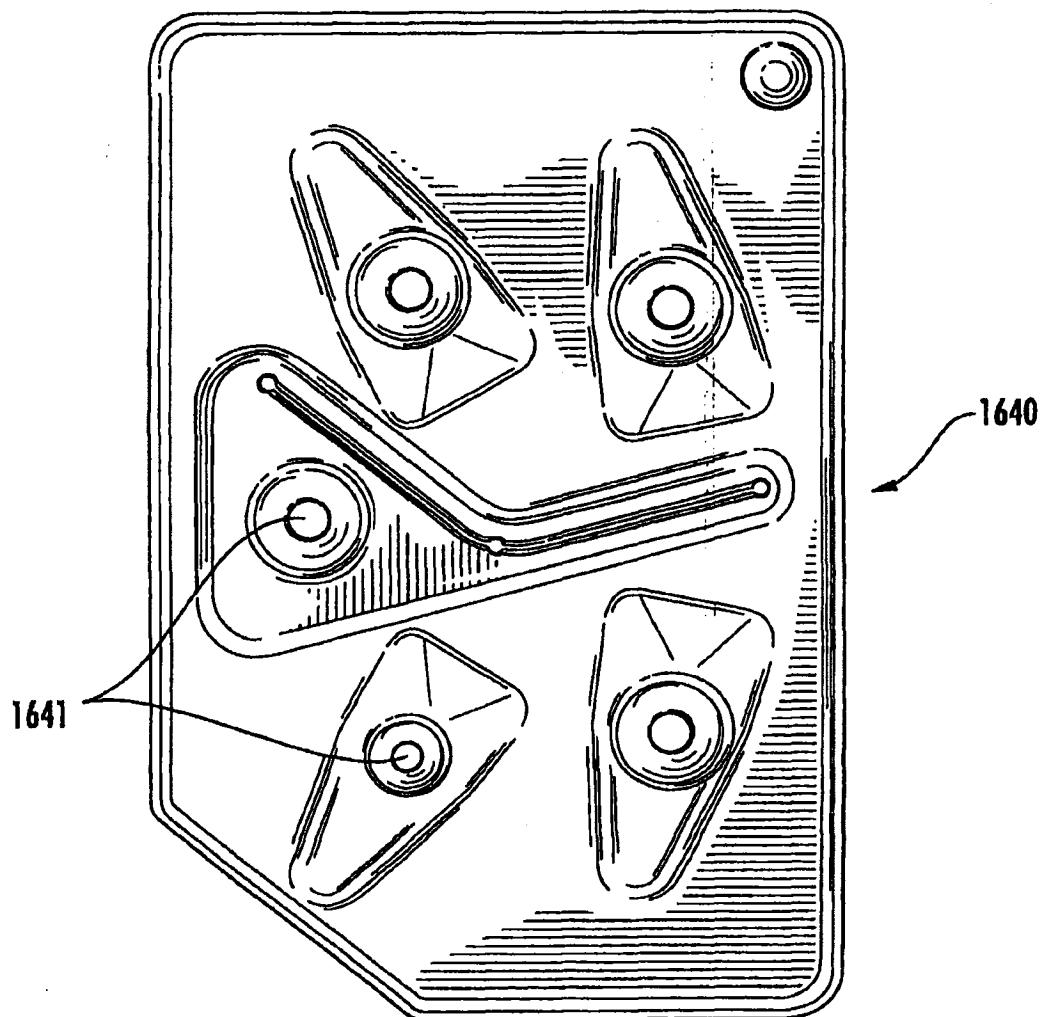


图 30A

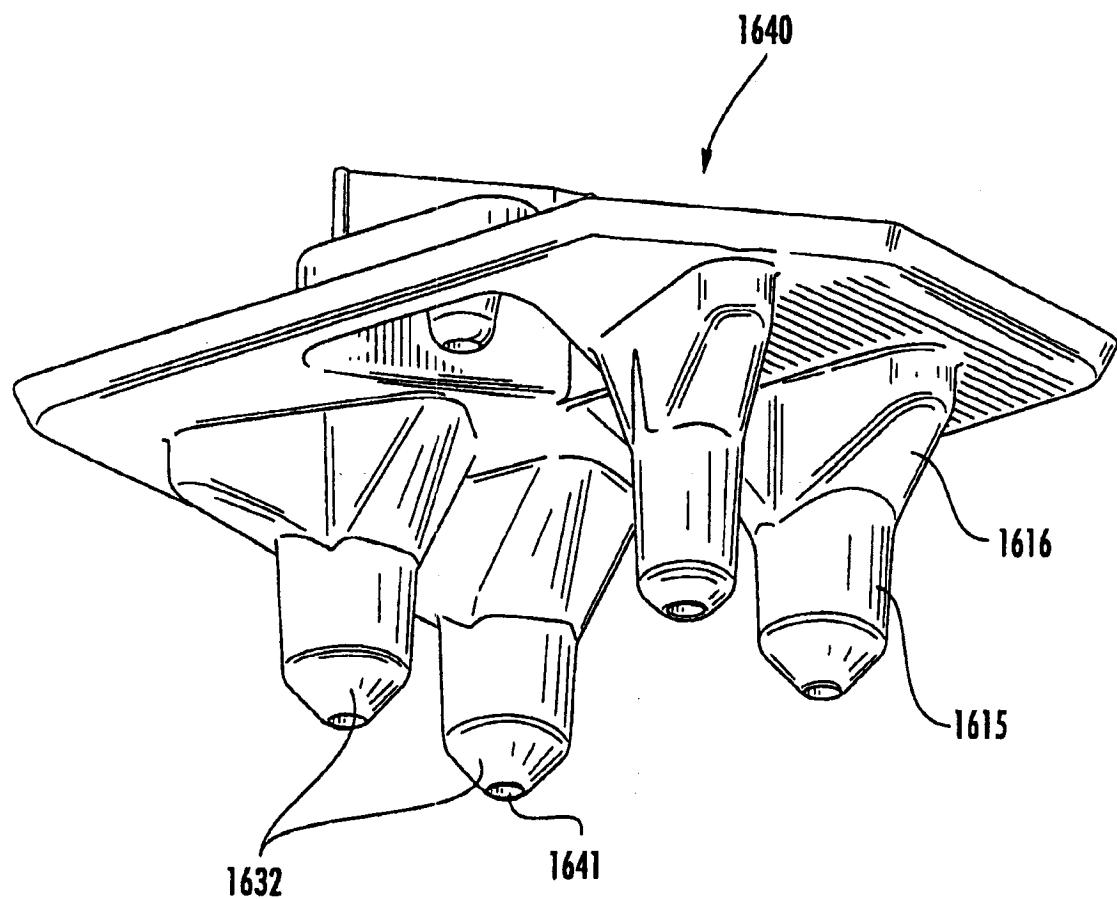


图 30B

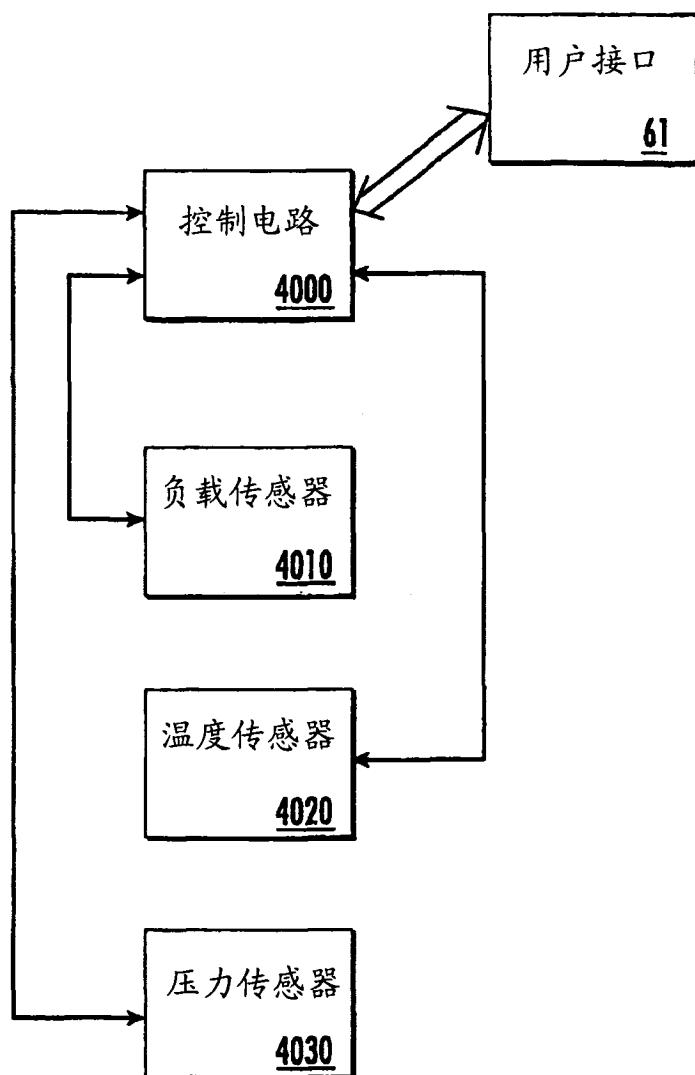


图 31

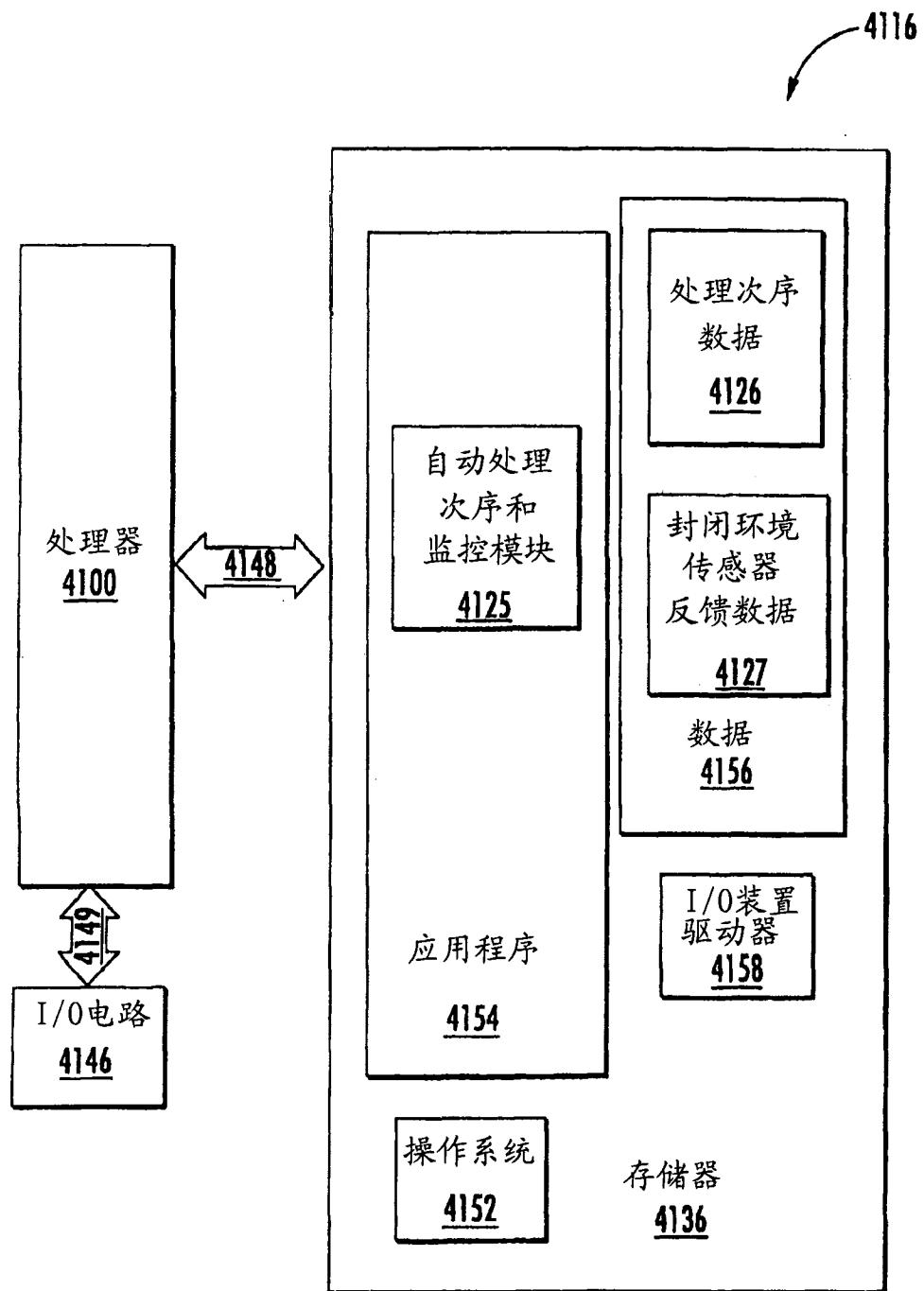


图 32