



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330113**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

*C12Q 1/68 (2006.01)
B01D 43/00 (2006.01)
B03C 1/00 (2006.01)
B03C 1/02 (2006.01)
B03C 1/28 (2006.01)
C12M 1/00 (2006.01)
C12M 1/26 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12N 15/10 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
Med flere.*

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022351	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2002.05.16	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2002.05.16	(30)	Prioritet	2001.05.17, US, 858889
(41)	Alm.tilgj	2002.11.18			
(45)	Meddelt	2011.02.21			
(73)	Innehaver	Beckton Dickinson and Company, One Beckton Drive, Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US-, USA Bradley Scott Thomas, 21 Norwick Circle, Timonium, MD 21093, US-, USA Timothy Roy Hansen, 6051 Hayrick Road, US-PA17362 SPRING GROVE, USA John Joseph Bianco, 5513 Link Avenue, Baltimore, MD 21227, US-, USA Matthew P Collis, RR1, Box 9-38, US-PA17360 SEVEN VALLEYS, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	System og fremgangsmåte for manipulering av magnetisk påvirkbare partikler i fluidprøver for å samle opp DNA eller RNA fra en prøve			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 1065001 A1			
(57)	Sammendrag				

Et system og fremgangsmåte for manipulering av magnetisk responsive partikler i en løsning for å separere nukleinsyremolekyler fra cellekomponenter i en celledøsning. Systemet og fremgangsmåten anvender en anordning som er i stand til å motta flere rør, hvert av disse inneholder respektive prøver og magnetisk responsive partikler. Anordningen innbefatter oppvarmings- og avkjølingsinnretninger for å lettgjøre et ingtrinn for å frigjøre nukleinsyremolekyler fra cellene i celledøsningen. Anordningen innbefatter videre bevegelige magneter som kan beveges nær til og vekk fra rørene som holder de magnetisk responsive partiklene til hvilke nukleinsyremolekylene blir bundet, slik at molekylbundne partikler kan separeres fra resten av løsningen og vaskes, slik det er hensiktsmessig. Systemet anvender også en elektromagnet som er i stand til å demagnetisere partiklene for å tillate partiklene fritt å blandes med løsningen, slik som elusjonsløsninger som anvendes for å frigjøre molekylene fra partiklene.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et system og en fremgangsmåte for behandling av magnetiske partikler i en fluidprøve for effektivt å samle opp DNA eller RNA som har blitt bundet til partiklene. Nærmere bestemt vedrører den foreliggende oppfinnelsen et system og en fremgangsmåte som anvender bevegelige magneter for å holde og frigjøre magnetiske partikler i en fluidprøve slik at DNA eller RNA bundet til de magnetiske partiklene kan separeres fra fluidprøven.

En lang rekke molekylærbiologiske metoder, slik som nukleinsyresekvensering, direkte påvisning av bestemte nukleinsyresekvenser ved nukleinsyrehybridisering, og nukleinsyresekvensforsterkningsteknikker krever at nukleinsyrene (DNA eller RNA) atskilles fra de gjenværende cellekomponentene. Denne prosessen innbefatter generelt trinnene med oppsamling av cellene i et prøverør og lysere cellene med varme og reagensstoffer som forårsaker at cellene brister og frigjør nukleinsyre (DNA eller RNA) til løsningen i røret. Røret plasseres så i en sentrifuge, og prøven spinnes ned slik at de forskjellige komponentene til cellene separeres i et tetthetsslag inne i røret. Laget med nukleinsyrer kan fjernes fra prøven med en pipette eller et hvilket som helst slags egnet instrument. Prøvene kan så vaskes og behandles med egnede reagensstoffer, slik som fluoresinprober, slik at nukleinsyrene kan påvirkes i en anordning slik som BDProbeTe™ ET-systemet, fremstilt av Becton Dickinson and Company og beskrevet i US patent nr. 6,043,880 av Andrews med flere. Selv om de eksisterende teknikkene for atskilling av nukleinsyrer fra celleprøver generelt kan være egnet, er slike fremgangsmåter typisk tidskrevende og komplekse. Videre, selv om sentrifugeringsprosessen generelt er effektiv for separering av nukleinsyrer fra de andre cellekomponentene, kan visse urenheter som har lik eller liknende tetthet som nukleinsyrene også samles opp i nukleinsyrelaget, og fjernes fra celleprøven sammen med nukleinsyrene.

I det siste er det blitt utviklet en teknikk som er i stand til mer effektivt å separere nukleinsyrer fra de gjenværende komponentene i cellene. Denne teknikken involverer anvendelsen av paramagnetiske partikler, og er beskrevet i US patent nr. 5,973,138 av Mathew P. Collis.

I denne teknikken plasseres paramagnetiske partikler i en bufferløsning sammen med celleprøver. Etter at celleprøvene er lysert for å frigjøre nukleinsyrer blandes en syreløsning med partiklene, og nukleinsyrene bindes reversibelt til de paramagnetiske partiklene. De paramagnetiske partiklene kan så separeres fra de gjenværende av løsningen ved kjente teknikker, slik som sentrifugering, filtrering eller magnetisk kraft. De para-

magnetiske partiklene som nukleinsyren er bundet til kan så fjernes fra løsningen og plasseres i en egnet bufferløsning, som forårsaker at nukleinsyrene blir ubundet/frigjort fra de magnetiske partiklene. De paramagnetiske partiklene kan så separeres fra nukleinsyrene ved en hvilken som helst av teknikkene beskrevet ovenfor.

5

Eksempler på systemer og fremgangsmåter for manipulering av magnetiske partikler er beskrevet i US patentene nr. 3,988,240, 4,895,650, 4,936,687, 5,681,478, 5,804,067 og 5,567,326, i europeiske patentsøknader nr. EP905520A1 og EP1065001A1, og i publisert PCT-søknad WO 96/09550.

10

Selv om magnetiske eller paramagnetiske partikkelmanipuleringsteknikker effektivt kan anvendes ved separering og høsting av nukleinsyrer fra celleprøver eksisterer et behov for en forbedret teknikk for manipulering av magnetiske eller paramagnetiske partikler for å frembringe en enda mer effektiv separeringsmetode.

15

Et formål med den foreliggende oppfinnelsen er å frembringe et forbedret system og fremgangsmåte for manipulering av magnetisk responsive partikler, slik som jernoksidpartikler, magnetiske, ferromagnetiske eller paramagnetiske partikler eller hvilke som helst andre partikler som reagerer på et magnetisk felt, til hvilke nukleinsyremolekylene er bundet i en løsning for effektivt å separere nukleinsyremolekylene fra de gjenværende komponentene i løsningen.

20

Et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen er å frembringe et system og en fremgangsmåte som er i stand til å endre temperaturen til en celledøsning for å utføre en lyseringsteknikk som gjør det mulig for nukleinsyremolekylene å bli bundet til magnetisk responsive partikler i løsningen, så vel som å være i stand til å manipulere de magnetisk responsive partiklene til korrekt å separere nukleinsyremolekylene fra de gjenværende komponentene til løsningen.

25

Et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen er å frembringe et system og en fremgangsmåte for anvendelse i et nukleinsyreoppstillingsprepareringssystem som er i stand til å oppvarme og avkjøle prøveløsningene når det er påkrevet for å utføre en lyseringsteknikk, og som ytterligere er i stand til å manipulere de magnetisk responsive partiklene til hvilke nukleinsyremolekylene i den lyserte celleprøven blir bundet, slik at analysefremstillingssystemet korrekt kan vaske nukleinsyremolekylene og plassere nukleinsyremolekylene i en prøveanalyse.

30
35

Disse og andre formål oppnås hovedsakelig ved å frembringe et system og en fremgangsmåte for manipulering av nukleinsyremolekylbundne magnetisk responsive partikler i en prøveløsning for å separere molekylene fra de gjenværende komponentene i løsningen. Systemet og fremgangsmåten innbefatter et mottaksrør for mottaking av minst ett prøverør som inneholder en celledøsning, magnetisk responsive partikler slik som jernoksidpartikler og en syreoppløsning. Mottaksrøret er tilpasset for anvendelse med et system for fremstilling av nukleinsyreprøver. Mottaksrøret innbefatter en oppvarmings- og avkjølingsenhet, slik som et termoelektrisk element, som er i stand til å varme opp celledøsningen for å lysere cellene og gjøre det mulig for nukleinsyremolekylene å bli bundet til de magnetisk responsive partiklene. De termoelektriske elementene kan også anvendes for hurtig å avkjøle løsningen når nødvendig. Mottaksrøret innbefatter videre bevegelige magneter som kan beveges nær den ytre veggen av rørene for å tiltrekke de molekylbundne magnetisk responsive partiklene til sidene av rørene, mens prøveprepareringssystemet fjerner det gjenværende av celledøsningen og vasker partiklene. De bevegelige magnetene kan så beveges vekk fra rørene slik at de molekylbundne magnetisk responsive partiklene frigjøres fra veggene av rørene, slik at prøveprepareringssystemet kan sprøyte ut et elusjons/utvaskingsreagensmiddel, slik som en egnet bufferløsning, som forårsaker at nukleinsyremolekylene blir ubundet/frigjort fra de magnetisk responsive partiklene. Mottaksrøret innbefatter ytterligere elektromagneter som aktiveres for å frembringe et vekslende magnetisk felt på rørene for å degause de magnetisk responsive partiklene for å tillate at de magnetisk responsive partiklene blandes med elusjonsreagensmiddelet. De bevegelige magnetene kan så fjernes fra nærheten av prøverørene for å feste de magnetisk responsive partiklene til veggene av prøverørene mens analyseprepareringssystemet subber ut nukleinsyremolekylene fra prøverørene. Prøveprepareringssystemet kan så plassere nukleinsyremolekylene i egnede mikrotiterbrett for avlesing av et analyseavlesningssystem.

Disse og andre formål, fordeler og nye trekk ved oppfinnelsen kan lettere forstås ut fra den følgende detaljerte beskrivelsen når den leses sammen med de medfølgende figurene der:

figur 1 er et riss av et eksempel på et nukleinsyreanalyseprepareringssystem som anvender en nukleinsyremolekylekstraktor/sentrifuge i samsvar med en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen,

figur 2 er et perspektivrikk av nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figur 1,

figur 3 er et topprikk av nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figur 2,

5 figur 4 er et splittrikk i perspektiv av et eksempel på en røroppstilling som anvendes med nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figurene 1-3,

 figur 5 er et detaljert rikk av et eksempel på formen til en av åpningene i røroppstillingen vist i figur 4,

10

 figur 6 er et tverrsnittsrikk av nukleinsyremolekylekstraktoren tatt langs linje 6-6 i figur 3,

15

 figur 7 er et detaljert rikk av en del av nukleinsyremolekylekstraktoren angitt i figur 6,

20

 figur 8 er et splittrikk i perspektiv som viser et eksempel på forholdet mellom rørblokkene, elektromagnetene og de termoelektriske anordningene innbefattet i nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figurene 1-3, 6 og 7,

 figur 9 er et siderikk av elektromagnettrykte kretskortet vist i figur 8,

25 figur 10 er et rikk som viser forholdet mellom den faste sidehevearmen og glidehevearmen til nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figurene 1-3, 6 og 7 når de bevegbare magnetene er posisjonert som vist i figurene 6 og 7,

30

 figur 11 er et rikk som viser forholdet mellom den faste sidehevearmen og glidehevearmen til nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figurene 1-3, 6 og 7 når magnetene flyttes i nedoverretning vekk fra rørene,

35

 figur 12 er et rikk som viser forholdet mellom den faste sidehevearmen og glidehevearmen til nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figur 1-3, 6 og 7 når de bevegbare magnetene er posisjonert i den mest nedoverposisjonen vekk fra rørene,

 figur 13 er et flytskjema som viser et eksempel på sekvensen av operasjoner utført av prepareringssystemet og, spesielt ekstraktoren vist i figurene 1-3, 6 og 7,

figur 14 er et perspektivriiss på et annet eksempel på nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figur 1,

5 figur 15 er et toppriss av nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figur 2,

figur 16 er et splittriss i perspektiv av et eksempel på et rørstativ som anvendes med nukleinsyremolekylekstraktoren vist i figurene 14 og 15,

10 figur 17 er et perspektivriiss på et sammenstilt rørstativ vist i figur 16,

figur 18 er et toppriss av rørstativet vist i figurene 16 og 17,

figurene 19 er et sideriss av rørstativet som vist i figurene 16 og 17,

15

figur 20 er et sideriss av ekstraktoren vist i figurene 14 og 15,

figur 21 er et tverrsnitt av nukleinsyremolekylekstraktoren tatt langs linje 21-21 i figur 15, og

20

figur 22 er et detaljert riss av delene av nukleinsyremolekylekstraktoren angitt i figur 21.

Figur 1 viser et prøveanalyseklargjøringssystem 100, i hvilket en nukleinsyremolekylekstraktor 102 er tilpasset for anvendelse. Systemet 100 innbefatter en robot 104, slik
 25 som en robot fremstilt av Adept Corp. I San Jose, California, eller en hvilken som helst slags annen egnet robot. Roboten innbefatter en pipetteholdig mekanisme 106, som kan frigjørbart kobles til flere pipettetyper (ikke vist) lagret i pipettetuppstativer 108. Roboten 104 innbefatter videre en sugemekanisme (ikke vist) som kan aktiveres for å danne
 30 et vakuum for å trekke fluid inn i pipettetuppene, og for å danne trykk for å sprøyte ut fluid fra pipettetuppene av grunner diskutert mer detaljert nedenfor.

Som ytterligere vist i figur 1 er flere prøveinputrør 112 i en prøverørholder anbrakt på et forutbestemt sted i forhold til bevegelsesområdet til roboten 104. I tillegg er bulkreak-
 35 gensbeholdere 114, som innbefatter forskjellige reagensstoffer som diskutert mer detal-

jert nedenfor, og flere mikrotiterbrett 116 anbrakt på forutbestemte posisjoner i forhold til roboten 104.

Ytterligere detaljer av ekstraktoren 102 er vist i figurene 2-9 som nå skal diskuteres. Ekstraktoren 102 innbefatter et fjernbart stativ 118, inn i hvilket det kan plasseres mange rør 120 som inneholder magnetisk responsive materialer slik som jernoksid eller de beskrevet i US patent nr. 5,973,138 henvist til ovenfor. Når det gjelder denne beskrivelsen henviser "magnetisk responsive partikler" til jernoksidpartikler, magnetiske partikler, ferromagnetiske partikler, paramagnetiske partikler, alle disse typer partikler har blitt belagt med et polymerlag/skikt, og enhver partikkel beskrevet i US patent nr. 5,973,138, eller en hvilken som helst partikkel som reagerer på et magnetfelt. I dette eksempelet har hvert rør 120 en 2ml kapasitet og inneholder tørket slurry/masse av jernoksidpartikler og kaliumhydroksid.

Ekstraktoren 102 innbefatter ytterligere faste fibere 122 og hevearm/kamplater 124 som strekker seg parallelt eller hovedsakelig parallelt for å feste sider 122 som vist. Ekstraktoren innbefatter ytterligere en trinnvis motor 126 forbundet til en ledeskrue 128 som styres som styreenhet (ikke vist) i systemet 100 for å gli hevearmplatene 124 i forhold til de faste sidene 122 av grunner diskutert mer detaljert nedenfor. Som vist, spesielt i figur 3, innbefatter ekstraktoren 102 en hjemmesensor 130 som er forbundet til styreenheten (ikke vist). Hjemmesensoren påviser posisjonen til et hjemmeflagg 132 som angir til styreenheten posisjonen til hevearmplatene 124 i forhold til de faste sidene 122 av grunner diskutert nedenfor.

Som diskutert ovenfor innbefatter ekstraktoren 102, og er tilpasset for anvendelse med et stativ 118, detaljene om dette vises nærmere i figurene 4 og 5. Spesielt innbefatter stativet 118 en bunn 134 og en topp 136. Bunnen 134 innbefatter flere ben 138, et håndtak 140 og flere åpninger 142 deri. Som vist i figur 5 innbefatter åpningen 142 kanter 144 som er utformet til å være inngrep med fremspring 146 på det ytre av rørene 120 for å forhindre at rørene 120 roterer i åpning 142, når for eksempel en hette/kork (ikke vist) skrues på toppen av røret 120.

Som videre vist i figur 4 innbefatter bunnen 134 og stativet 118 to åpninger, hver har en inntrykket mutter 148 innført deri. Hver mutter mottar mindredelen av en skrue 150 som fester toppen 136 til stativet 118 til bunnen 134 etter at rørene 130 har blitt innført inn i åpningen 142. Toppen 136 støter mot en skulder 152 som er anbrakt nær toppene

av rørene 120 og således forhindrer at rørene 120 faller ut av stativet 118 eller uforvarende blir løftet ut av stativet ved pipettetuppene diskutert ovenfor, når roboten 104 tilsetter eller fjerner løsning til eller fra rørene 120.

- 5 Ytterligere detaljer av ekstraktoren 102 er vist i figurene 6-9 som nå skal beskrives. Som vist innbefatter ekstraktoren 102 flere kjøleelementblokker 154 anbrakt mellom de faste sidene 122 og således, i det innvendige av ekstraktoren 122. I dette eksempelet innbefatter ekstraktoren seks kjøleelementblokker 154. Kjøreelementblokkene støttes av en basisplate 156 i ekstraktoren 102 som vist, spesielt i figur 6. Der festeside 122 innbe-
- 10 fatter en fast hevearmspalte 158 som strekker seg i en vertikal eller hovedsakelig vertikal retning. Hevearm/kamspaltene mottar skulderskruer 160 (se figurene 2 og 3) som går gjennom vinklet hevearmspalter 162 (se figur 2) og gjennom respektive faste hevearmsspalter 158. I dette eksempelet strekker de vinklede hevearmspalten 162 seg i en vinkel på eller omtrent 45° i forhold til vertikalen. Som beskrevet mer detaljer nedenfor
- 15 er hvert par skulderskruer 160 (to innrettede skulderskruer på motstående side av ekstraksjonen 102) koblet til en respektivmagentbærer 164 som kan være for eksempel en enkel metallstang slik som en aluminiumsstang, til hvilken er montert minst en permanent magnet 166. Magnetene 166 kan for eksempel være neodymiummagneter. I dette eksempelet innbefatter ekstraktoren 102 syv par skulderskruer 160 og syv tilsvarende
- 20 magnetbærere 164 og deres respektive magneter 166. Skulderskruene 160 innføres inn i de respektive endene av magnetbærerne 164 som vist. Som ytterligere vist er en nylonhylse 167 plassert om hver skulderskrue 160 og kan rotere rundt skulderskruen 160 for å redusere friksjonen mellom skulderskruen 160 og kantene til de faste sidene 122 og hevearmplater 124 som utgjør de faste hevearmspaltene 158 og vinklede hevearmspaltene 162, respektivt. Som diskutert mer detaljert nedenfor, når den trinnvise motoren
- 25 126, som er forbundet til motoropphenget 125 og hevearmplatene 124, beveger hevearmplatene 124 i en horisontal eller hovedsakelig horisontal retning i forhold til de faste sidene 122, de vinklede hevearmspaltene 162 tvinger skulderskruene 160 til å beveges i en vertikal retning langs den faste hevearmspaltene 158 og derfor heve eller senke magnetbærerne 164 og deres respektive magneter 166 av grunner diskutert nedenfor.
- 30

Som ytterligere vist i figurene 6 og 7 er en termoelektrisk innretning 168 montert til toppen av hver respektiv kjøleelementblokk 154. En respektiv rørblokk 170 er posisjonert på toppen av hver termoelektrisk innretning 168 som er vist.

Som ytterligere vist i figurene 8 og 9 innbefatter hver respektiv rørblokk 170 flere åpninger 172, som hver er tilpasset til å motta et respektivt rør 120. Også, i dette eksempelet, er tre termoelektriske innretninger 168 forbundet med hver rørblokk 170, og derfor er tre termoelektriske innretninger montert på toppen av hver respektive kjøleelementblokk 154. De termoelektriske innretningene 168 kan styres til å levere varme til

5 rørblokk 170 eller til å trekke ut varme fra rørblokk 170, hvilket vil forstås av fagfolk på feltet, under styringen av styreenheten/kontrolløren (ikke vist). Hver rørblokk 170 har også en resistiv temperaturinnretning (RTD) sensor 174 for føling av temperaturen til rørblokken og frembringning av et signal til styreenheten/kontrolleren slik at styreenheten

10 ten kan korrekt styre de termoelektriske innretningene 168.

Som videre vist har hver rørblokk 170 en spalteåpning 176 inn i hvilken det er mottatt et elektromagnetisk kretskort 178 som har flere elektromagneter 180 montert derpå. Elektromagnetene 180 innbefatter hver en formviklet spole 182 som omgir en elektromagnetisk

15 kjerne 184, og er koplet i serier til PCB-spor 186, som er koplet via forbindelsesputer 188 til styreenheten/kontrolløren (ikke vist). Som diskutert mer detaljert nedenfor påfører styreenheten en strøm til elektromagneter 180 som forårsaker at elektromagnetene genererer et vekselstrøms (AC) magnetisk felt.

Som videre vist i figurene 6 og 7 er de ved siden av hverandre liggende rørblokkene 170 anbrakt med avstand som er tilstrekkelig til å tillate at magnetbærere 164 og permanente magneter 166 glir nær røråpningene 172 og dermed nær rørene 120 med formålet diskutert mer detaljert nedenfor. I dette eksempelet innbefatter hver rørblokk 170 rørrader, som hver har åtte åpninger 172. Ekstraktoren 102 innbefatter seks rørblokker 170. Således

20 innbefatter ekstraktoren 102 96 åpninger 172.

Driften av ekstraktoren 102 i forhold til systemet 100 skal nå beskrives med henvisninger til figurene 1-3, 6, 7 og 10-12. Til å begynne med frembringes prøver inneholdende celler i prøveinputrør 112. Disse prøvene kan være av en hvilken som helst slags type,

30 innbefattende biologiske fluider, slik som blod, urin og cerebrospinalfluid, vevshomogenater og miljøprøver, som skal analyseres for nukleinsyrer (DNA eller RNA). Etter starttrinnet 1000 styres roboten 104 først i trinn 1010 til å bevege pipettetuppstativene 108 til å plukke op flere pipettetupper, for eksempel fire pipettetupper (ikke vist). Roboten 104 styrer så posisjonen til pipettetuppene over et respektivt antall prøverør 112 og trekker prøvene inn i de respektive pipettetuppene. Roboten beveger så pipettetuppene

35

over til ekstraktoren 102, frigjør prøvene inn i de respektive prøverørene 120, som har blitt anbrakt på forhånd i stativet 118 posisjonert på ekstraktoren 102.

Hvert prøverør 120 har tidligere blitt tilført magnetisk responsive partikler. Selv om en
 5 hvilken som helst slags type magnetisk responsive partikler kan anvendes, innbefattende partikler som har polymerbelegg, foretrekkes partiklene beskrevet i US patent nr. 5,973,138 henvist til ovenfor. Hvert av prøverørene 112 har lyseringløsning som lyserer celleprøvene.

10 Prosessen ovenfor fortsetter inntil alle prøvene fra prøveinputrørene 112 har blitt innført inn i de tilsvarende rørene 120 i ekstraktoren 102. Det bemerkes at antallet prøver som trekkes ut hver gang (dvs. fire prøver i dette eksempelet) kan varieres etter ønske. Det skal også bemerkes at hver gang roboten trekker sine prøver fra prøverørene 112 inn i pipettetuppene og så anbringer disse prøvene i et tilsvarende rør 120, beveges roboten
 15 til en avfallsposisjon for å kaste pipettetuppene. Roboten 104 velger så fire nye pipette-tupper for å overføre fire nye prøver fra inputrørene 112 til rørene 120.

Straks alle prøvene har blitt lastet inn i de respektive prøverørene 120, styreenheten styrer de termoelektriske innretningene 168 i trinn 1020 for å tilføre varme til løsningene i
 20 rørene 120 for å lysere prøvene. I dette eksempelet oppvarmes løsningene i rørene 120 til en temperatur på eller omtrent 70°C. Straks lyseringen har blitt fullført styrer styreenhetene de termoelektriske innretningene 168 til å trekke ut varme fra rørblokkene 170, prøverørene 120 og løsningene inneholdt deri, for å avkjøle løsningene til hovedsakelig romtemperatur.

25 Straks lyserings- og avkjølingsprosessene er fullført styrer roboten 104 i trinn 1030 til å overføre en egnet syreløsning, slik som den beskrevet i US patent nr. 5,973,138 i prøverørene 120. For å gjøre dette beveger roboten 104 seg frem og tilbake mellom pipette-tuppstativene 108, bulkreagensbeholderne 114, ekstraktoren 102, pipetteavfallsdelen
 30 (ikke vist) for å overføre den sure løsningen til for eksempel fire rør 120 om gangen. Roboten 104 overfører syreløsning til fire tilsvarende rør 120. Denne gangen styrer styreenheten elektromagnetene 178 til å generere et AC-magnetisk felt, som demagnetiserer (degauser) partiklene 190, slik at partiklene fritt kan blande seg med syreløsningen. I dette eksempelet påføres det AC-magnetiske feltet ved en hastighet på eller omtrent 60
 35 ganger pr. sekund. Roboten 104 blander så løsningen i rørene 120 ved å trekke løsningen inn i pipettetuppen og tømme ut løsningen tilbake i rørene 120 på en kontrollert

måte, mens pipettetuppene heves og senkes inn i og ut av rørene 120 på en styrt måte for å opprettholde minimum tuppneddykking.

Straks roboten 104 har overført syreløsning til fire tilsvarende røre 120 og har utført
 5 blandingsoperasjonene, skruer styreenheten av elektromagnetene for å fjerne det AC-magnetiske feltet. Syreløsningen som har blitt tilsatt til celleprøverøret 120 forårsaker at nukleinsyremolekylene blir bundet til de magnetisk responsive partiklene 190. Straks syreløsningene har blitt tilsatt prøvene i prøverørene 120 styrer styreenheten stepmotoren 126 i trinn 1040 til å bevege hevearmplatene 124 i en retning angitt av pil A i figur
 10 10. Dette driver skulderskruen 160 i oppoverretning langs fast hevearmspalter 158 slik at magnetene 164 posisjoneres nær rørene 120. Derfor tiltrekkes de molekylbundne partiklene 190 av magnetene 164 og blir festet til sidene av rørene 120 som vist, for eksempel i figur 7.

15 Robot 104 styres så i trinn 1060 til å tilsette en vaskeløsning til hvert av rørene 120. Når vaskeløsningen tilsettes til rørene 120 styrer styreenheten hevearmplatene 124 til å beveges i retningen angitt av pil B i figurene 11 og 12, hvilket forårsaker at skulderskrue-
 ne 160 driver magnetbærerne 164 og, følgelig de permanente magnetene 166 i nedoverretning i sine respektive festehevearmspalter 158. Når magnetene 166 beveges vekk fra
 20 rørene 120 tillates partiklene 190 å falle tilbake til bunnen av rørene 120. På dette tidspunktet styrer styreenhetene elektromagnetene 178 i trinn 1070 til å generere et AC-magnetisk felt, som demagnetiserer partiklene 190, slik at partiklene fritt kan blandes med vaskeløsningen som tilsettes til rørene 120. En hurtigsekvens av flere utsugings- og
 25 tømningssykluser (for eksempel 5 til 30 sykler, eller et hvilket som helst slags egnet antall) anvendes for å utføre blandingen av partiklene med vaskeløsningen. Straks roboten 104 har fullført blandingen av vaskeløsningen skruer styreenheten av elektromagnetene for å fjerne det AC-magnetiske feltet.

Etter at vaskeløsningen har blitt tilsatt og blandet med partiklene styrer styreenheten
 30 stepmotoren 126 i trinn 1080 til å bevege hevearmplatene 124 i retning langs pilen A vist i figur 10, til å drive magnetene 166 i oppoverretningen nær rørene 120. Magnetene 166 fester således de molekylbundne partiklene 190 til siden av røret igjen som vist i figur 7. Roboten 104 styrer så anvendelsen av pipettetuppene (ikke vist) til å fjerne vaskeløsningen fra rørene 120. Dette vaketrinnet kan gjentas så mange ganger som er nødvendig
 35 for å vaske partiklene, for eksempel to ganger, som bestemt i trinn 1090.

Roboten 104 styres så i trinn 1100 til å tilsette et elusjonsreagensmiddel, slik som de beskrevet i US patent nr. 5,973,138 henvist til ovenfor, til rørene 120. I løpet av denne tiden styrer styreenheten hevearmplatene 124 til å bevege seg i retning angitt av pil B i figurene 11 og 12, hvilket forårsaker at skulderskruene 160 driver magnetbæreren 164 og følgelig de permanente magnetene 166 i nedoverretningen i sine respektive faste hevearmspalter 158. Når magnetene 166 beveges vekk fra rørene 120 tillates partiklene 190 å falle tilbake til bunnen av rørene 120 ned i elusjonsløsningen. Elusjonsløsningen forårsaker at molekylerne blir frigjorte fra partiklene 190. Styreenheten kan også styre elektromagnetene 178 til å generere et AC-magnetisk felt, som demagnetiserer partiklene 190 slik at partiklene fritt kan blandes med elusjonsløsninger som tilsettes til rørene 120. På en måte liknende den beskrevet ovenfor bruker roboten 104 nye pipettetupper for hver gruppe av rør 120 som elusjonsløsningen tilsettes fra bulkreagensmiddeltanken 114.

Etter at elusjonsløsningen har blitt tilsatt og blandet med alle rørene 120 styrer stepmotoren 126 i trinn 1120 til å bevege hevearmplatene 124 langs retning A som vist i figur 10, til å bevege magnetene 166 nær rørene 120. Roboten 104 styrer så anvendelsen av pipettetuppene til å overføre elusjonsløsningen som inneholder nukleinsyremolekylerne som er blitt frigjort fra partiklene 190 til mikrotiterbrett 116. Som med de beskrevne operasjonene anvender roboten 104 nye grupper av pipettetupper for å overføre hver prøvegruppe til respektive påfyllingsbrønner og mikrotiterbrettene 116. Straks alle prøvene har blitt overført til påfyllingsbrønnene anvender roboten 104 nye grupper pipettetupper for å overføre prøvene til forsterkningsbrønnene og mikrotiterbrettene (ikke vist). Straks alle prøvene har blitt overført til forsterkningsbrønnene kan mikrotiterbrettene plasseres i en egnet avlesningsinnretning, slik som BDProbeTec™ ET-system beskrevet ovenfor, og prosessen fullføres i trinn 1140. I en alternativ utførelsesform kan roboten overføre prøvene direkte fra påfyllingsbrønnene til forsterkningstrinnet av BDProbeTec™ ET-systemet og eliminere behovet for å bevege eller overføre mikrotiterbrett.

En annen utførelsesform av ekstraktoren som nå beskrives med hensyn til figurene 14-22. Ekstraktoren 202 viser i disse figurene innbefatter et fjernbart stativ 218, som likner stativet 118 diskutert ovenfor ved at det kan motta flere rør 220 som inneholder magnetisk responsive partikler slik som de beskrevet ovenfor. I dette eksempelet har hvert rør 120 en 2 ml kapasitet og inneholder en nedtørket masse/slurry av jernoksidpartikler og kaliumhydroksid.

Ekstraktor 202 innbefatter ytterligere faste sider 22 og hevearmplater 224 som strekker seg parallelt eller hovedsakelig parallelt til de faste sidene 222 som vist. Ekstraktoren innbefatter videre en stepmotor 226 forbundet til en ledeskrue 228 som styres av en styreenhet (ikke vist) i systemet 100 til å gli hevearmplatene 224 i forhold til de faste sidene 222 på en måte lik hevearm/kamplatene 124 som diskutert ovenfor. Lik ekstraktor 102 innbefatter ekstraktor 202 en hjemmesensor (permanent magnetsensor) 230 som er forbundet til styreenheten (ikke vist). Hjemmesensoren 230 forvisser hjemmeflagget 232 til å angi til styreenheten at kam/hevearmplatene 224 er posisjonert i forhold til festesidene 222, slik at permanente magneter 266 (se figurene 21 og 22) er i nedposisjon.

Som diskutert ovenfor innbefatter ekstraktoren 202, og er tilpasset for anvendelse med stativ 218, detaljene av hvilken er vist mer detaljert i figurene 16-19. Spesielt innbefatter stativet 218 en bunn 234 og en topp 236. Bunnen 234 innbefatter flere ben 238, håndtak 240 og flere åpninger 242.

Som videre vist i figur 16 innbefatter bunnen 234 i stativet 218 fire spalter 246 deri (to av disse er ikke vist). Hver mutter mottar en tilkoblingsdel 248 av respektive rørstativfester 250 som fester toppen 236 av stativet 218 til bunnen 234 etter at rørene 230 har blitt innført i åpningene 242. Toppen 236 støter mot toppene 252 i rørene 220, og forhindrer således rørene 220 fra å falle ut av stativet 218, eller å bli utilsiktet løftet ut av stativet av pipettetuppene diskutert ovenfor, når roboten 104 tilsetter eller fjerner løsning til og fra rørene 220. Toppen 236 innbefatter også åpninger 253 som frembringer tilgang til rørene 220.

Ytterligere detaljer av ekstrakteren 202 skal nå beskrives. Som vist i figurene 21 og 22 innbefatter ekstraktoren 202 flere rørblokker 254 anbrakt mellom de faste sidene 222 og således i det innvendige av ekstraktoren 202. I dette eksempelet innbefatter ekstraktoren åtte rørblokker 254 svarende til åtte rader av rør. En motstandsvarmeinnretning 255 lik den termoelektriske innretningen 168 diskutert ovenfor, men som kun oppvarmer og ikke avkjøler, kobles til hver rørblokk 254 for å varme opp den respektive rørblokken 254 for å utføre lyseringsoperasjonen diskutert ovenfor. Imidlertid, hvis det ønskes, kan den resistive oppvarmingsinnretningen 255 alternativt konfigureres som en termoelektrisk innretning lik den termoelektriske innretningen 168 som er i stand til å varme opp og kjøle ned. Hver rørblokk 254 innbefatter også flere røråpninger 256 for mottaking av rørene 220. Videre innbefatter hver rørblokk 254 en RTD som gis temperturavlesninger

til styreenheten (ikke vist) slik at styreenheten kan styre de resistive oppvarmingsinnretningene 255 som nødvendig for å opprettholde den egnede temperaturen.

Hver faste side 222 er støttet av en basisplate 257 og innbefatter en kam/hevearmspalte 258 (se figurene 20 og 22) som strekker seg i en vertikal eller hovedsakelig vertikal retning. Kam/hevearmspaltene mottar skulderskruene 260 som går gjennom hevearmspaltene 262 og til respektive hevearmspalte 258. I dette eksempelet strekker hevearmspaltene 262 seg i en vinkel på omtrent 45° i forhold til vertikalen. Som beskrevet mer detaljert nedenfor er hvert par skulderskruer 260 (to innrettede skulderskruer 260 som frembringes på motstående sider av ekstraktoren 202) koplet til en respektiv magnetbærer 264 som for eksempel kan være en enkel metallstang, slik som en aluminiumsstang til hvilken det er montert minst en permanentmagnet 266. Magnetene 266 kan for eksempel være neodymiummagneter. I dette eksempelet innbefatter ekstraktoren 202 ni par skulderskruer 260 og ni tilsvarende magnetbærere 264 og deres respektive magneter 266. skulderskruene 260 innføres inn i de respektive endene av magnetbærerne 264 som vist. Som videre vist er en nylonhylse 267 plassert om hver skulderskrue 260 og kan rotere om skulderskruen 260 og kan rotere om skulderskruen 260 for å redusere friksjonen mellom skulderskruen 260 og kantene til de faste sidene 222 og hevearmplatene 224 som danner hevearmspaltene 258 og hevearmspaltene 262, respektivt. På en måte lik den beskrevet ovenfor i forhold til ekstraktoren 102, når stepmotoren 226 som er forbundet til motorunderlaget 225 og hevearmplatene 224, beveger hevearmplatene 224 i en horisontal eller hovedsakelig horisontal retning i forhold til de faste sidene 222, tvinger hevearmspaltene 262 skulderskruene 260 til å beveges i en vertikal retning langs de faste hevearmspaltene 258 og derfor heve eller senke magnetbærerne 264 og deres respektive magneter 266 av grunner diskutert ovenfor.

Som videre vist, et elektromagnetisk kretskort 268 som har flere elektromagneter 270 montert derpå, er posisjonert under hver rørblokk 254. Elektromagnetene 270 innbefatter hver forbindelse 272 som kopler til styreenheten (ikke vist). Som diskutert ovenfor i forhold til elektromagnetene 178 påfører styreenheten en strøm til elektromagnetene 270 som forårsaker at elektromagnetene genererer en vekselstrøms (AC) magnetisk felt.

Som videre vist har de nærliggende rørblokkene 254 mellomrom med tilstrekkelig avstand til å tillate magnetbærere 264 og permanente magneter 266 å gli nær rørblokkene 256 og derfor nær rørene 220 for hensikter diskutert ovenfor i forhold til permanente magneter 166. I dette eksempelet innbefatter hver rørblokk 254 en rad med rør, som

hver har 12 åpninger 256. Som diskutert ovenfor innbefatter ekstraktoren 202 åtte rør-
blokker 254. Således innbefatter ekstraktoren 202 96 åpninger 254.

Driften av ekstraktoren 202 i forhold til systemet 100 er lik det til ekstraktoren 102 dis-
kutert ovenfor og skal nå beskrives med henvisning til figurene 1, 10-14 og 20-22. Ved
5 starten er prøver som inneholder celler frembrakt i prøveinputrør 112 (se figur 1). Disse
prøvene kan være av en hvilken som helst slags type, innbefattende biologiske fluider
slik som blod, urin eller cerebrospinalfluid, vevshomogenater og miljøprøver som skal
analyseres for nukleinsyre (DNR eller RNA). Etter starttrinn 1000 (se figur 13) styres
10 roboten 104 i trinn 1010 til å bevege pipettetuppstativene 108 til å plukke opp flere pi-
pettetupper, for eksempel fire pipettetupper (ikke vist). Roboten 104 styres så til å posi-
sjonere pipettetuppene over et respektivt antall prøverør 112 og trekke prøvene inn i de
respektive pipettetuppene. Roboten beveger så pipettetuppene over til ekstraktoren 202
og frigjør prøvene inn i de respektive prøverør 220 som har blitt innlastet på forhånd i
15 stativet 218 posisjonert på ekstraktoren 202.

Hvert prøverør 220 har tidligere blitt tilført magnetisk responsive partikler 190, lik de
allerede beskrevet. Hvert av prøverørene 112 inneholder også lyseringsløsning som ly-
serer celleprøvene.

20 Prosessen ovenfor fortsetter inntil alle prøvene fra prøveinputrørene 112 har blitt innført
i de tilsvarende rørene 220 i ekstraktoren 202. Det bemerkes at antallet prøver som trek-
kes hver gang (dvs. seks prøver i dette eksempelet) kan varieres etter ønske. Det beme-
rkes også at hver gang roboten trekker sine prøver fra prøverørene inn i pipettetuppene
og så utleverer disse prøvene til tilsvarende rør 220, beveges roboten til en avfallsposi-
sjon for å kassere pipettetuppene. Roboten 104 velger så seks nye pipettetupper for å
25 overføre seks nye prøver fra inputrørene 112 til rørene 220.

Straks alle prøvene har blitt innlastet i de respektive prøverørene 220 styrer styreenheten
30 den resistive oppvarmingsinnretningen 255 i trinn 1020 til å tilføre varme til løsningene
i røret 120 for å lysere prøvene. I dette eksempelet oppvarmes løsningene i rørene 220
til en temperatur på eller omtrent på 70°C. Straks lyseringen har blitt fullført kopler sty-
reenheten av de resistive oppvarmingsinnretningene 255 for å tillate naturlig konvek-
sjon og avkjøle rørblokkene 254, prøverørene 220 og løsninger inneholdt i disse til en
35 temperatur som er mindre enn i lyseringstemperaturene.

Straks lyserings- og avkjølingsprosessen er fullført styres roboten 104 i trinn 1030 til å overføre en egnet syreløsning, slik som den beskrevet i US patent nr. 5,973,138 til prøverørene 120. For å gjøre dette beveges roboten 104 frem og tilbake mellom pipette-
tuppstativene 108, bulkreagensbeholderne 114, ekstraktoren 202 og pipetteavfallssek-
sjonen (ikke vist) for å overføre syreløsningen til for eksempel seks rør 220 om gangen.
5 Roboten 104 overfører syreoppløsning til seks tilsvarende rør 220. På dette tidspunktet styrer styreenheten elektromagnetene 270 til å generere et AC-magnetisk felt, som demagnetiserer partiklene 190 slik at partiklene fritt kan blandes med syreløsningen. I
dette eksempelet påføres AC-magnetisk felt en hastighet på eller omtrent 60 ganger pr.
10 sekund. Roboten 104 kan så blande løsningen i rørene 220 ved å trekke løsningen inn i pipettetuppene og tømme løsningen ut tilbake inn i rørene 220 på en styrt måte, mens pipettetuppene heves og senkes inn og ut av rørene 220 på en styrt måte for å utholde minimum tuppeneddykking.

15 Straks roboten 104 har overført syreløsningen til seks tilsvarende rør 220 og har utført blandingsoperasjonene skruer styreenheten av elektromagnetene for å fjerne det AC-magnetiske feltet. Syreoppløsningen som har blitt tilsatt celleprøverør 220 forårsaker at nukleinsyremolekylene blir bundet til de magnetisk responsive partiklene 190. Straks syreløsningene har blitt tilsatt til prøvene i prøverørene 220 styrer styreenheten stepmo-
20 toren 226 i trinn 1040 til å bevege kam/hevearmplatene 224 i en retning angitt av pilen A i figur 10. Dette driver skulderskruen 260 i retning oppover langs feste-
kam/hevearmspaltene 258, slik at magnetene 264 posisjoneres nær rørene 220. Derfor tiltrekkes de molekylbundne partiklene 190 av magnetene 264 og blir festet tilsidene av rørene 220 som vist for eksempel i figur 22.

25 Roboten 104 styrer så i trinn 1050 til å anvende pipettetuppene for å fjerne løsningen fra rørene 220 og tømme ut løsningen i en avfallsbeholder (ikke vist). Som i operasjonen diskutert ovenfor, hver gang roboten 104 anvender pipettetupper for å fjerne løsning fra respektive rør 220, kasserer roboten 104 pipettetuppene og bruker nye pipettetupper før
30 gjentakning av prosessen på de gjenværende rørene 220.

Roboten 104 styrer så i trinn 1060 til å tilsette en vaskeløsning til hvert av rørene 220. Når vaskeløsningen tilsettes til rørene 220 styrer styreenheten kam/hevearmplatene 224 til å beveges i retningen angitt av pilen B i figurene 11 og 12, hvilket forårsaker at skulderskruene 260 driver magnetbærerne 264 og følgelig de permanente magnetene 266 i
35 nedoverretning i deres respektive faste hevearmspalter 258. Når magnetene 266 beveges

vekk fra rørene 220 tillates partiklene 190 å falle tilbake til bunnen av rørene 220. På dette tidspunktet styrer styreenhetene elektromagnetene 270 i trinn 1070 til å generere et AC-magnetisk felt, som demagnetiserer partiklene 190 slik at partiklene fritt kan blandes med vaskeløsningen som tilsettes til rørene 220. En hurtig sekvens av flere (for eksempel 5 til 30 eller et hvilket som helst slags egnet antall) av oppsugings- og uttømmingssyklusen anvendes for å utføre blandingen av partiklene med vaskeløsningen. Straks roboten 104 har fullført blandingen med vaskeløsningen skrur styreenheten av elektromagnetene 270 for å fjerne det AC-magnetiske feltet.

Etter at vaskeløsningen har blitt tilsatt og blandet med partiklene styrer styreenheten steppmotoren 226 i trinn 1080 til å bevege kam/hevearmplatene 224 i retning langs pilen A vist i figur 10, til å drive magnetene 266 i oppoverretning til å bli nær rørene 220. Magnetene 266 fester således de molekylbundne partiklene 190 til sidene av rørene igjen som vist i figur 22. Roboten 104 styres så til å anvendepipettettuppene (ikke vist) til å fjerne vaskeløsningen fra rørene 220. Vasketrinnet kan gjentas så mange ganger som nødvendig for å vaske partiklene, for eksempel to ganger, som bestemt i trinn 1090.

Roboten 104 styres så i trinn 1100 til å tilsette et elusjonsreagensmiddel, slik som de beskrevet i US patent nr. 5,973,138 henvist til ovenfor, til rørene 220. I løpet av denne tiden styrer styreenheten kam/hevearmplatene 224 til å beveges i retningen angitt ved pil B i figurene 11 og 12, hvilket forårsaker at skulderskruene 260 driver magnetbærerne 264 og følgelig de permanente magnetene 266 i nedoverretning i deres respektive faste kam/hevearmspalter 158. Når magnetene 166 er beveget vekk fra rørene 220 tillates partiklene 190 å falle tilbake til bunnen av rørene 220 inn i elusjonsløsningen. Elusjonsløsningen forårsaker at molekylene blir frigjort fra partiklene 190. Også kan styreenheten styre elektromagnetene 270 til å generere et AC-magnetisk felt, som demagnetiserer partiklene 190 slik at partiklene fritt kan blandes med elusjonsløsningen som tilsettes til rørene 220. På en måte lik den beskrevet ovenfor anvender roboten 104 nye pipettetyper for hver gruppe av rør 220 til hvilken elusjonsløsningen tilsettes fra bulkreagenstanken 114.

Etter at elusjonsløsningen har blitt tilsatt og blandet i alle rørene 220 styres steppmotoren 226 i trinn 1120 til å bevege kam/hevearmplatene 224 langs retning A, som vist i figur 10, til å bevege magnetene 266 nær rørene 220. Roboten 104 styres så til å anvende pipettettuppene for å overføre elusjonsløsningen som inneholder nukleinsyremolekylene som har blitt frigjort fra partiklene 190 til påfyllingsbrønnene og mikrotiterbrettene 116.

Straks prøvene har blitt overført til påfyllingsbrønnene bruker roboten 104 nye grupper av pipettetupper for å overføre prøvene til forsterkningsbrønnene og mikrotiterbrettene (ikke vist). Straks alle prøvene har blitt overført til forsterkningsbrønnene kan mikrotiterbrettene plasseres i en egnet avlesningsinnretning, slik som BDProbeTec™ ET-systemet beskrevet ovenfor, og prosessen fullføres i trinn 1140. I en alternativ utførelsesform kan roboten overføre prøvene direkte fra påfyllingsbrønnene til forsterkningstrinnet i BDProbeTec™ ET-systemet og eliminere behovet for å bevege eller overføre mikrotiterbrett.

10

Selv om kun to eksempler på utførelsesformer av denne oppfinnelsen har blitt beskrevet i detalj ovenfor kan fagfolk på feltet lett forstå at mange modifikasjoner er mulig uten å avvike fra det nye i beskrivelsen og fordelene ved oppfinnelsen. Alle slike modifikasjoner har til hensikt å bli innbefattet i omfanget av oppfinnelsen som definert i de medfølgende krav.

15

P a t e n t k r a v

1.

Et system (102) for manipulering av magnetisk responsive partikler (190) som har nukleinsyremolekyler bundet til seg, og som er i en løsning inneholdt i minst ett rør (120),
 5 nevnte systemet er k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter:

et mottaksrør (118) som har minst en rørråpning (142) tilpasset til å motta nevnte rør (120) deri,

10 minst en førstemagnet (166),

en magnetbevegelsesinnretning (164), tilpasset for å selektivt bevege nevnte første magnet (166) mellom en første lokasjon i forhold til nevnte rør (120) for å tiltrekke nevnte magnetisk responsive partikler (190) mot en indre vegg av nevnte rør (120), og en andre lokasjon i forhold til nevnte rør (120) for å tillate nevnte magnetisk responsive partikler (190) å suspenderes i nevnte løsning, og
 15

en andre magnet (178) tilpasset til å tilføre et magnetisk felt til nevnte magnetisk responsive partikler (190) når nevnte første magnet (166) er posisjonert ved nevnte andre lokasjon, for å fjerne en magnetisering påtrykt på nevnte magnetisk responsive partikkel (190) av nevnte første magnet (166).

20

2.

System ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre magnet (178) omfatter en AC-elektromagnet, og nevnte magnetiske felt omfatter et AC-magnetisk felt.

25

3.

Et system ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre magnet (178) hovedsakelig er stasjonært i forhold til nevnte rør (120).

30 4.

Et system ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte første (166) og andre (178) magneter er anbrakt på hovedsakelig motstående sider av nevnte rør (120).

5.

Et system ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte andre magnet (178) er anbrakt under en bunn av nevnte røråpning (120).

5 6.

Fremgangsmåte for manipulering av magnetisk responsive partikler som har nukleinsyre-molekyler bundet til seg, og som er i en løsning inneholdt i minst et rør, nevnte fremgangsmåte k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 10 mottaking av nevnte rør i en rørmottakingsåpning til et mottaksrør,
selektivt bevege en første magnet til en første lokalisering i forhold til nevnte rør for å tiltrekke nevnte magnetisk responsive partikler mot en indre vegg i nevnte rør, og til en andre lokasjon i forhold til nevnte rør for å tillate nevnte magnetisk responsive partikler å suspenderes i nevnte løsning, og
- 15 påtrykke et magnetisk felt på nevnte magnetisk responsive partikler når nevnte første magnet er posisjonert ved nevnte andre lokasjon, for hovedsakelig å fjerne en magnetisering påtrykt på nevnte magnetisk responsive partikler av nevnte første magnet.

20 7.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte magnetiske felt omfatter et AC-magnetisk felt.

8.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den ytterligere omfatter:

minst en av påføring av termisk energi til nevnte løsning i nevnte rør og uttrekking av termisk energi fra nevnte løsning i nevnte rør.

30

9.

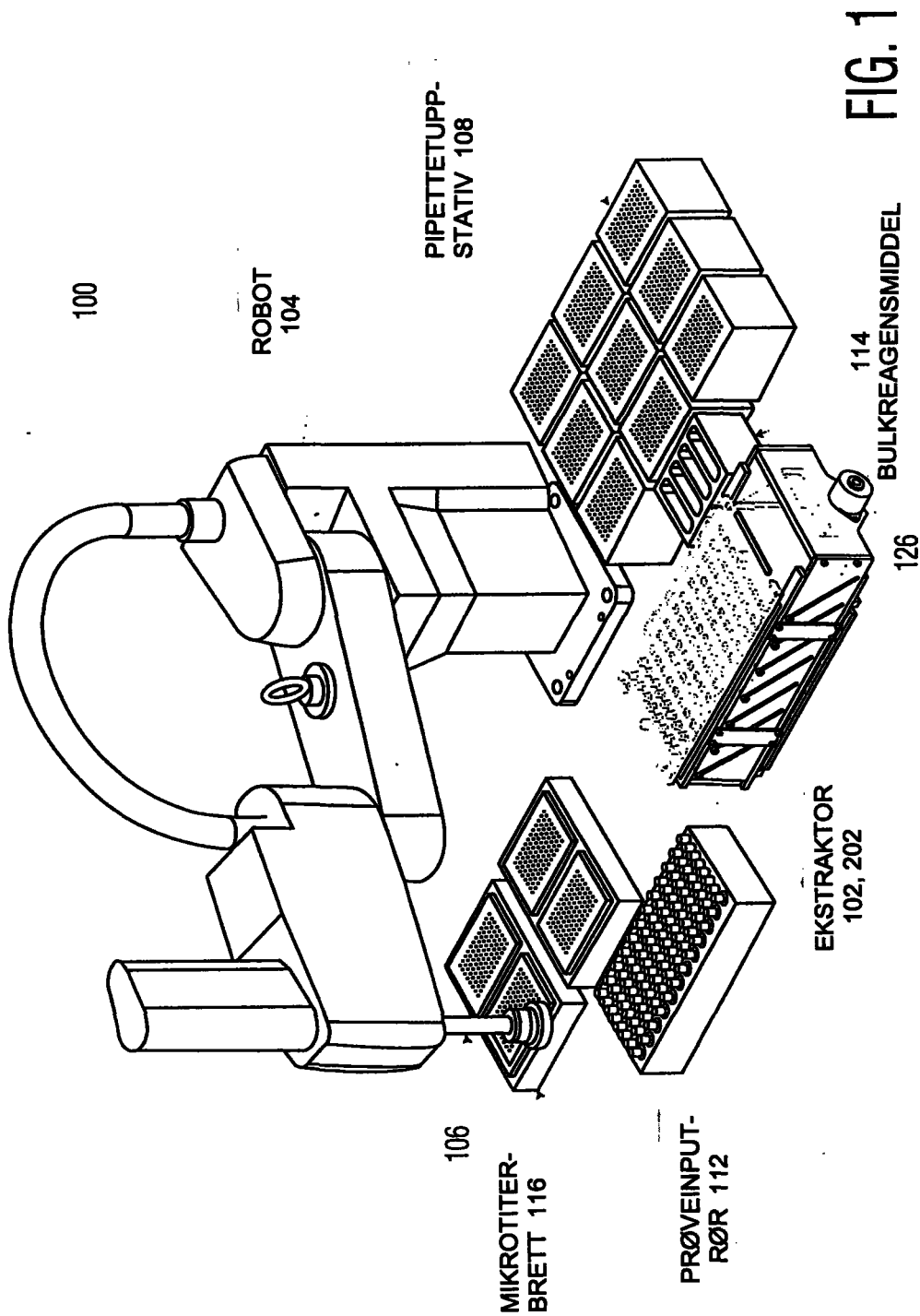
Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d :

35 nevnte magnet bevegelsestrinn beveger nevnte magnet mellom nevnte første og andre lokasjoner i en første retning som er hovedsakelig parallell til en langsgående akse i nevnte rør.

10.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d :

- 5 nevnte påføringstrinn påfører nevnte magnetiske felt fra undersiden av en bunn
av nevnte røråpning.



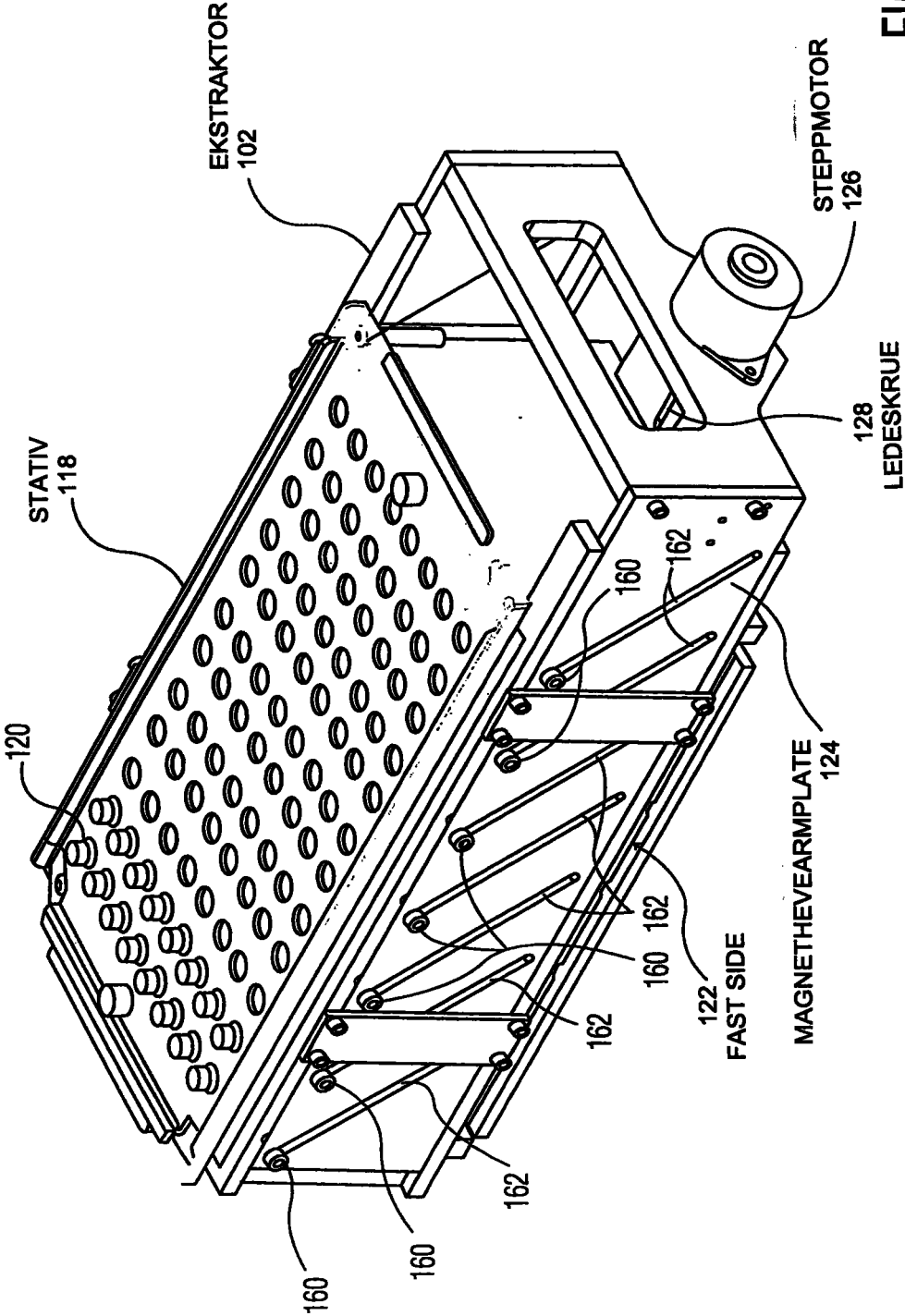


FIG. 2

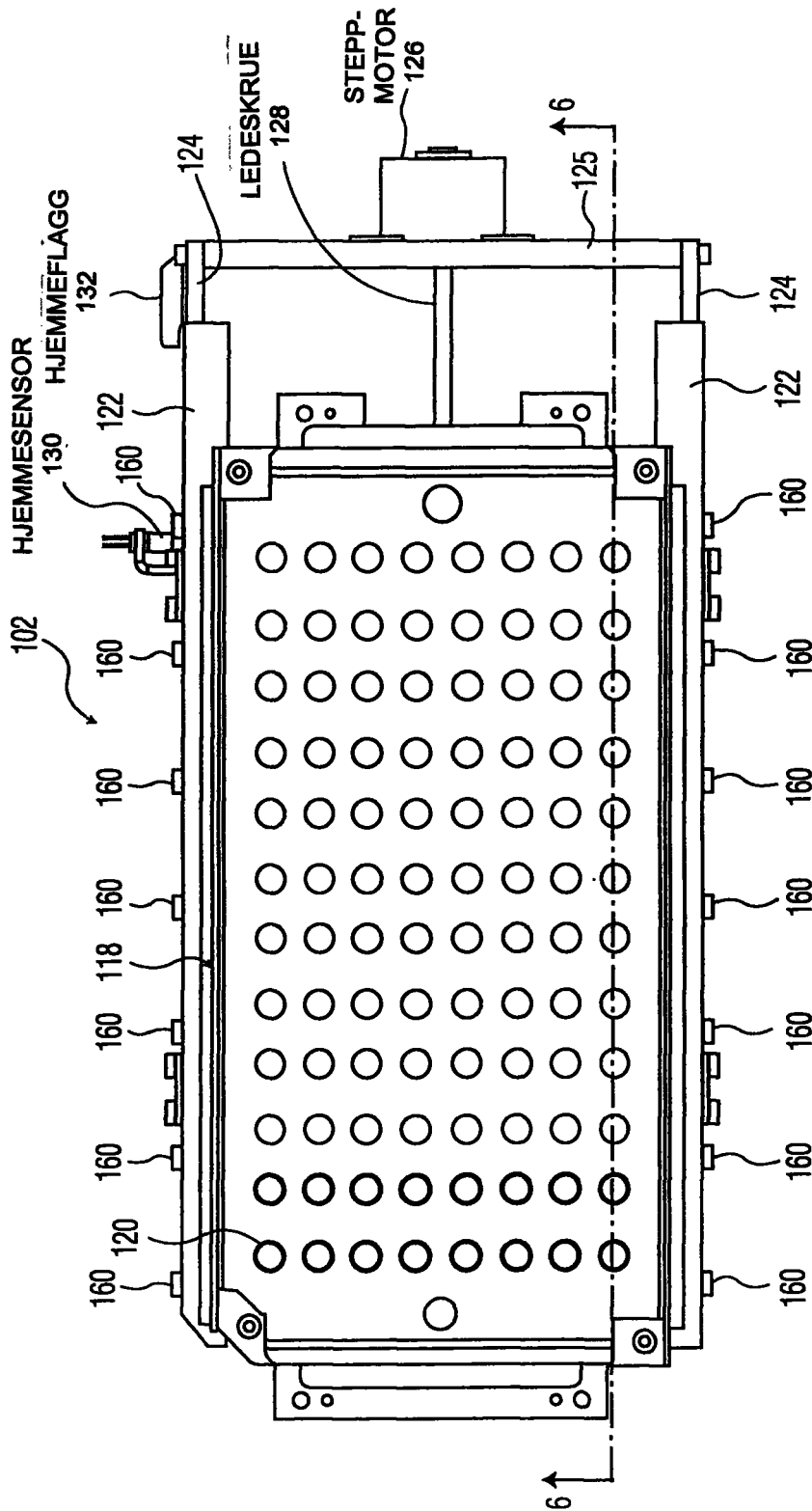


FIG. 3

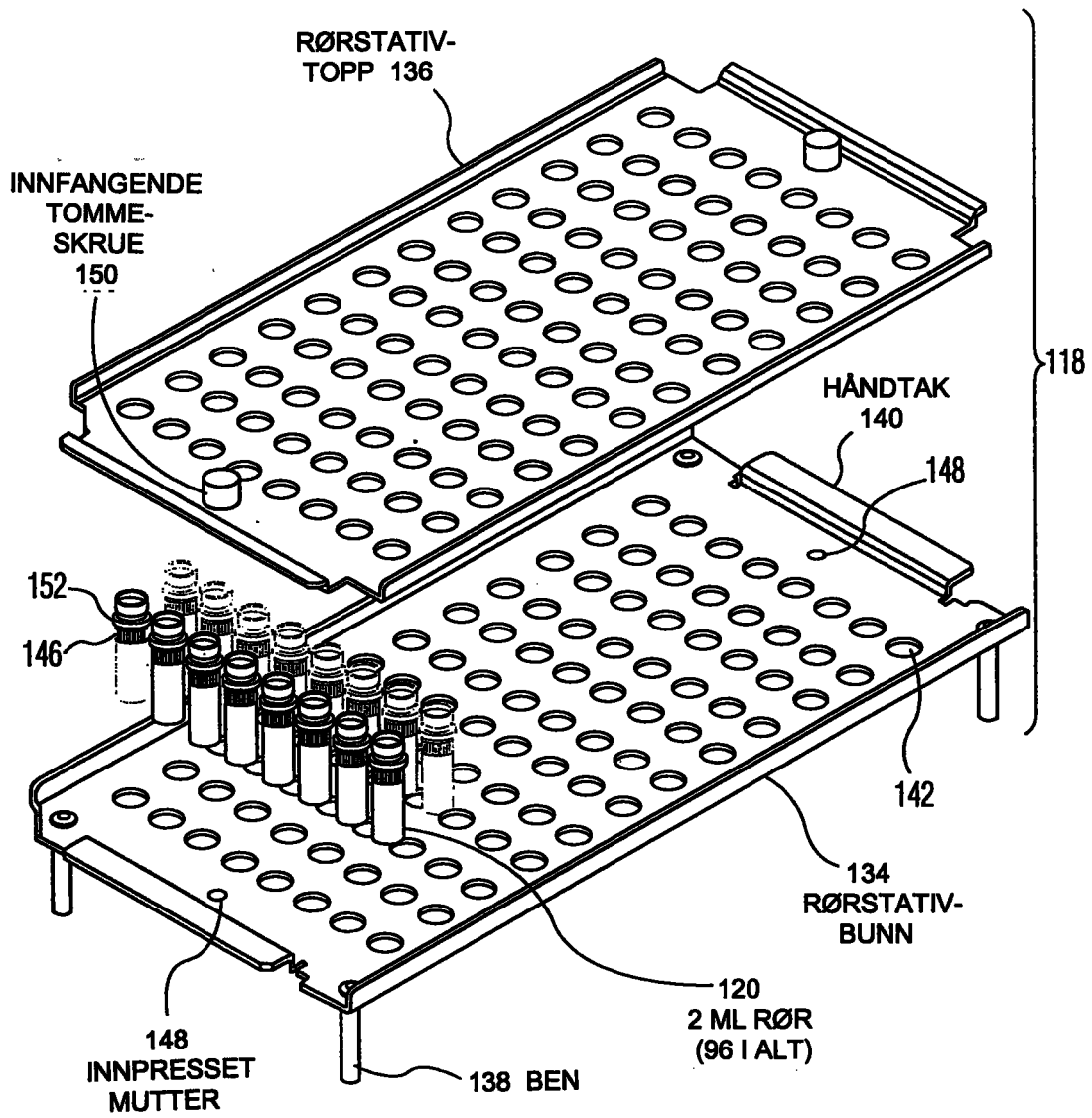


FIG. 4

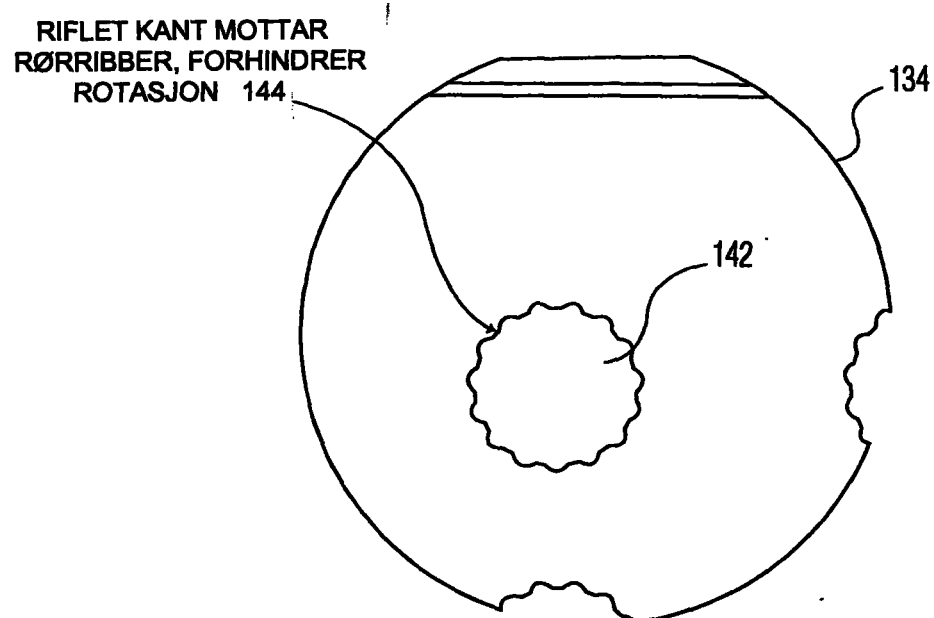


FIG. 5

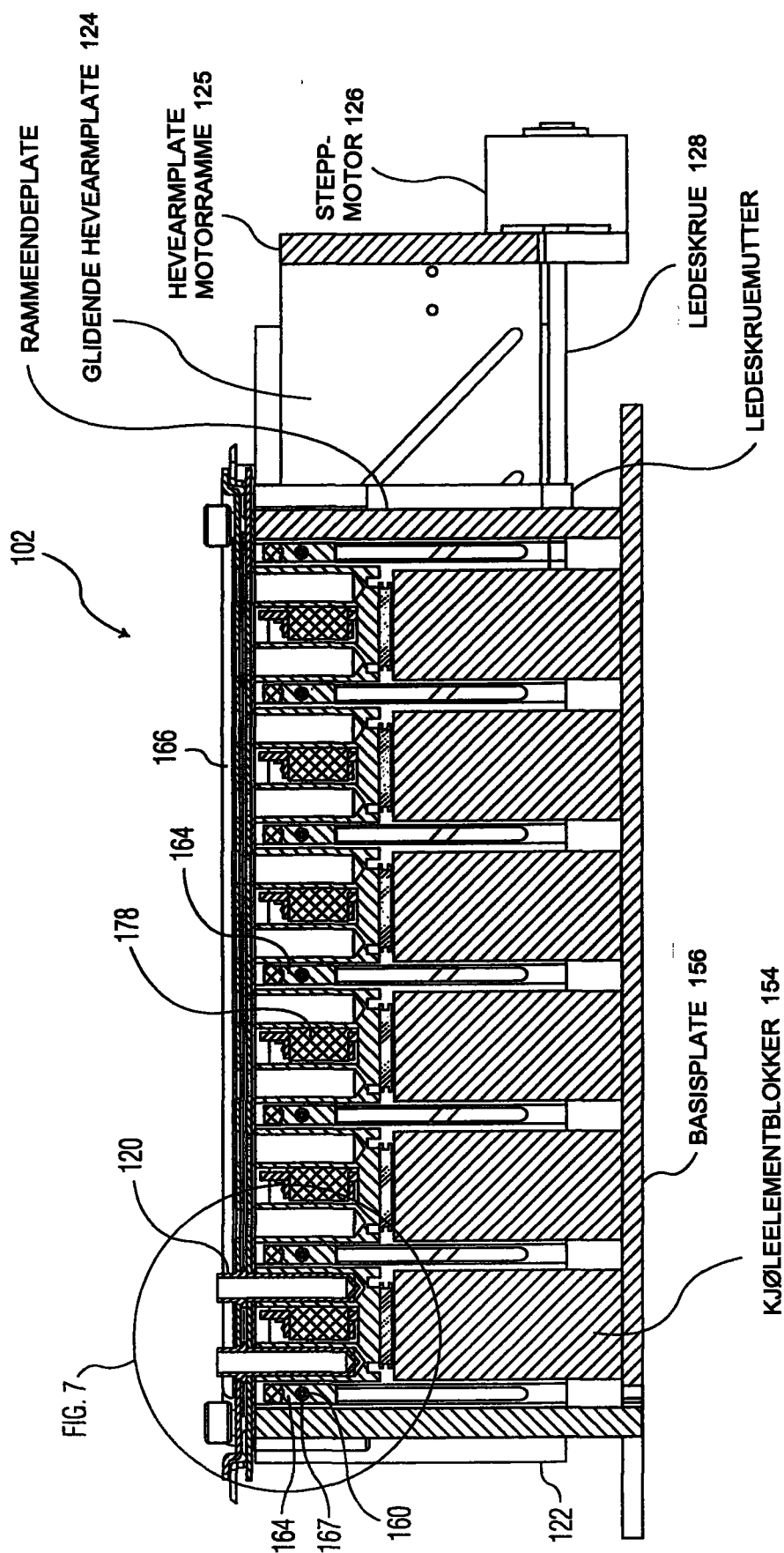


FIG. 6

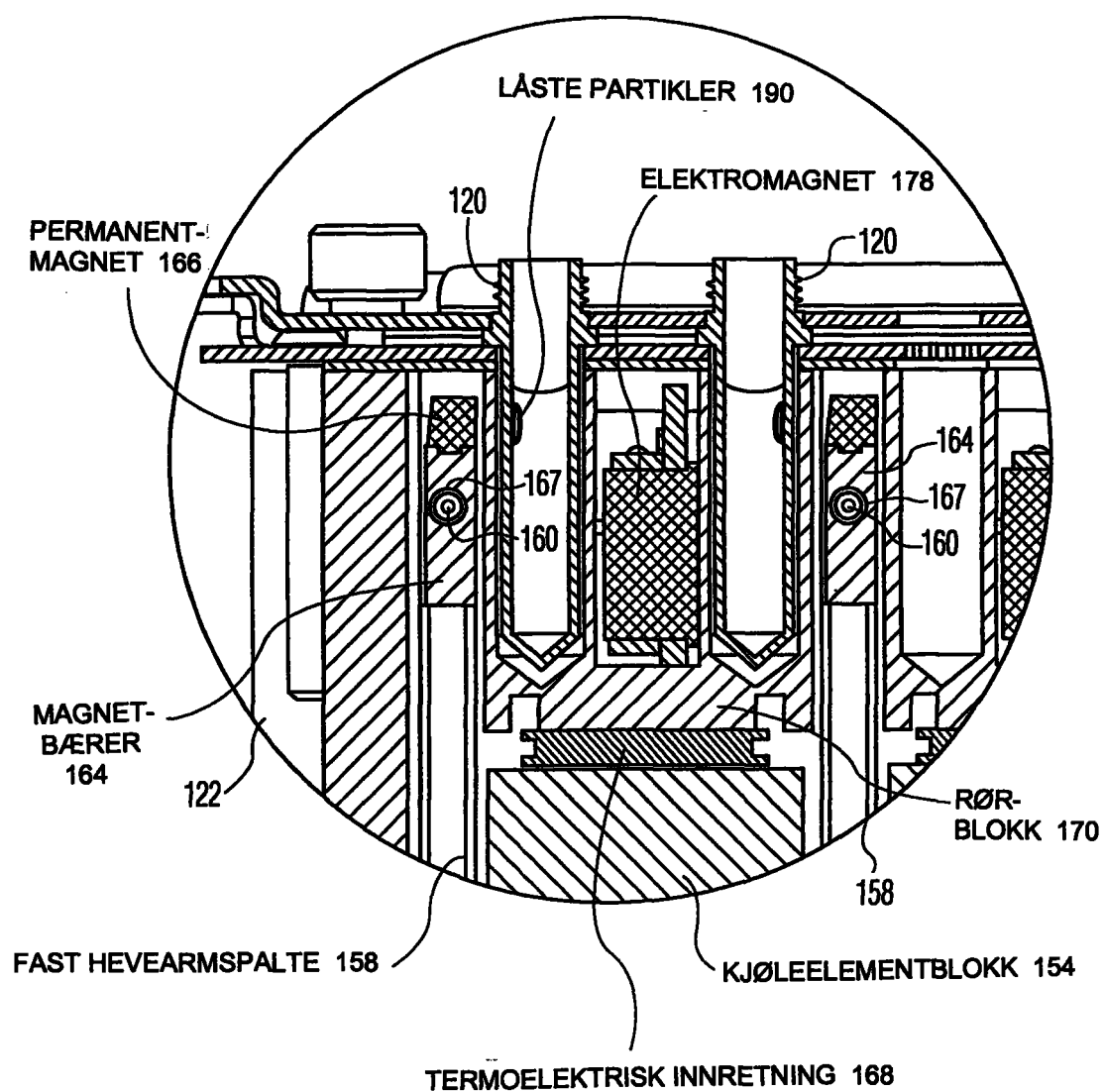


FIG. 7

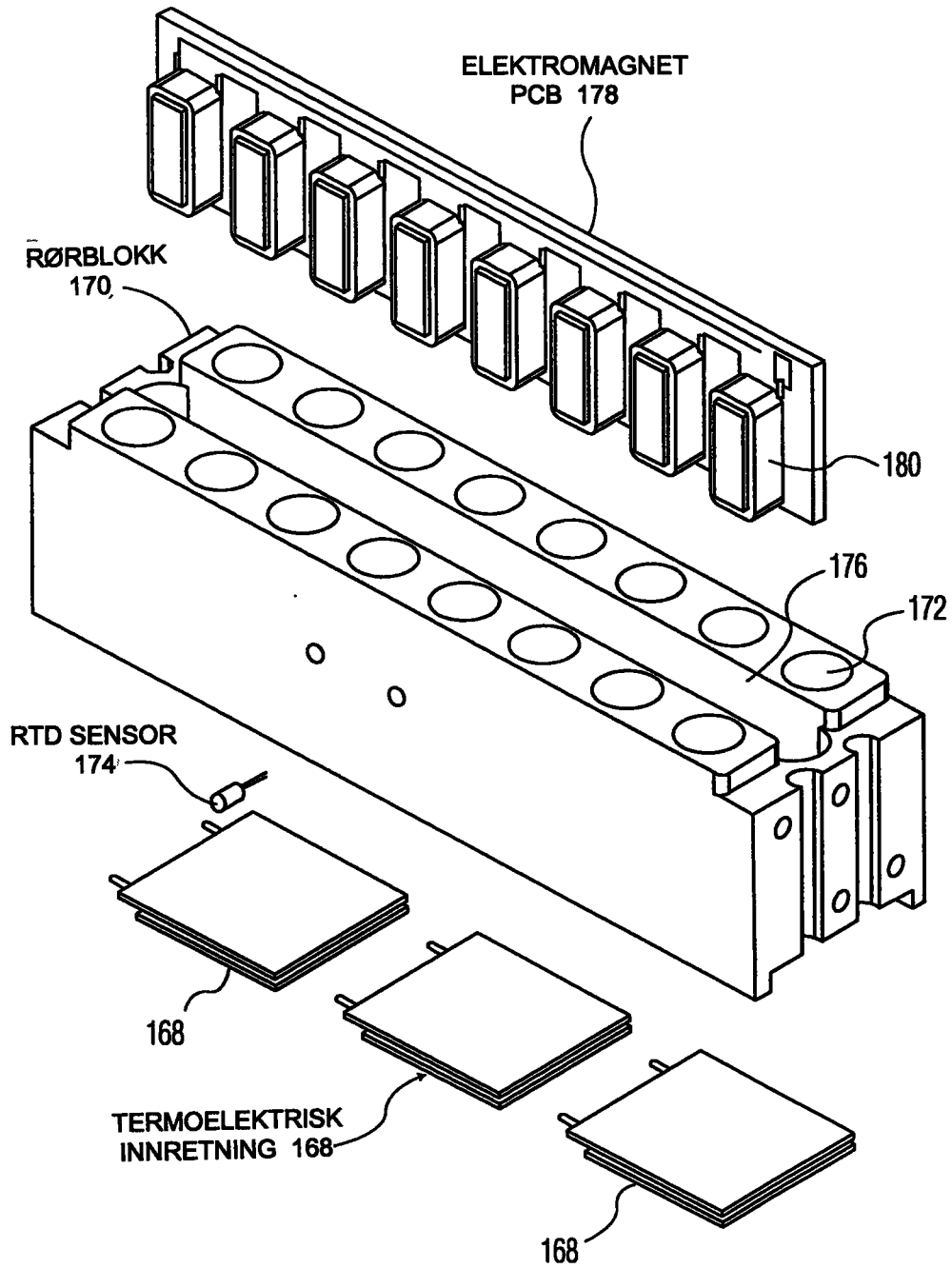


FIG. 8

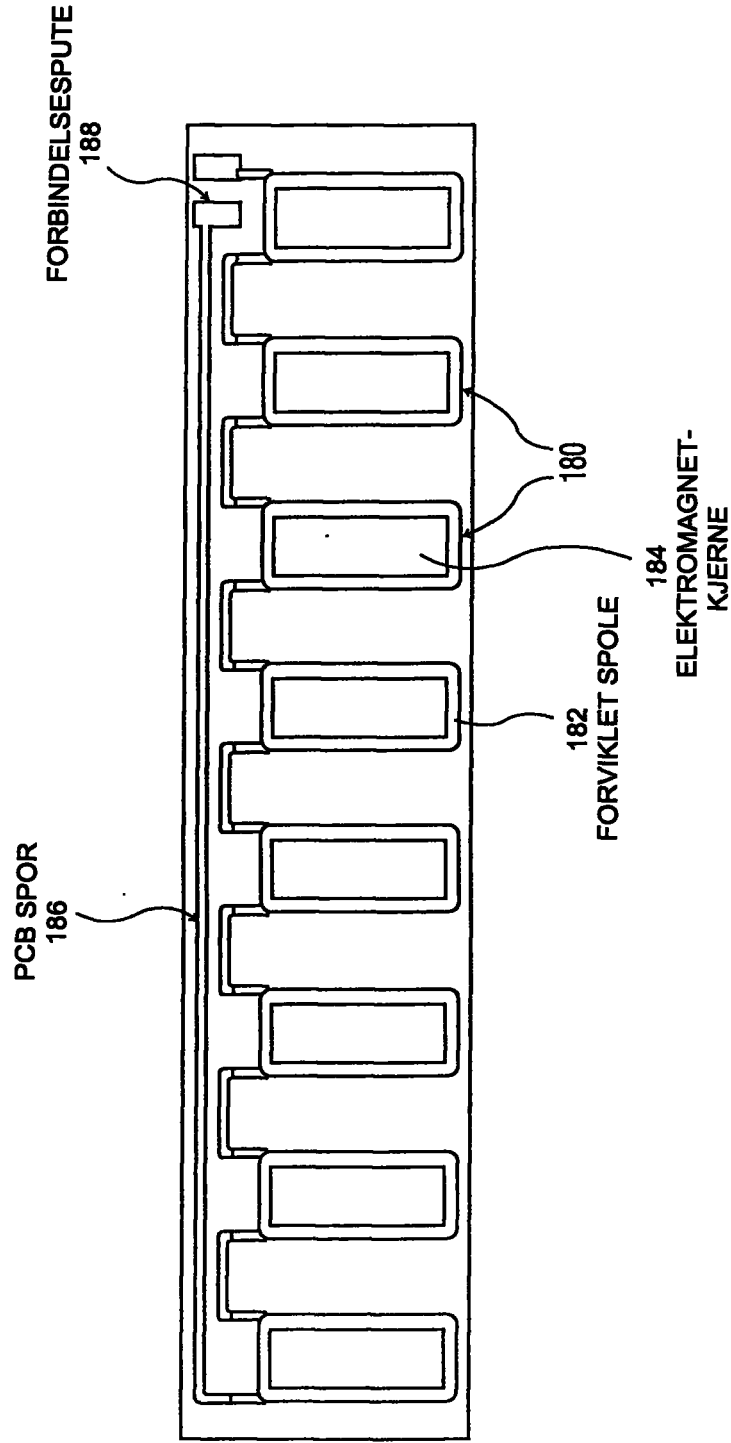


FIG. 9

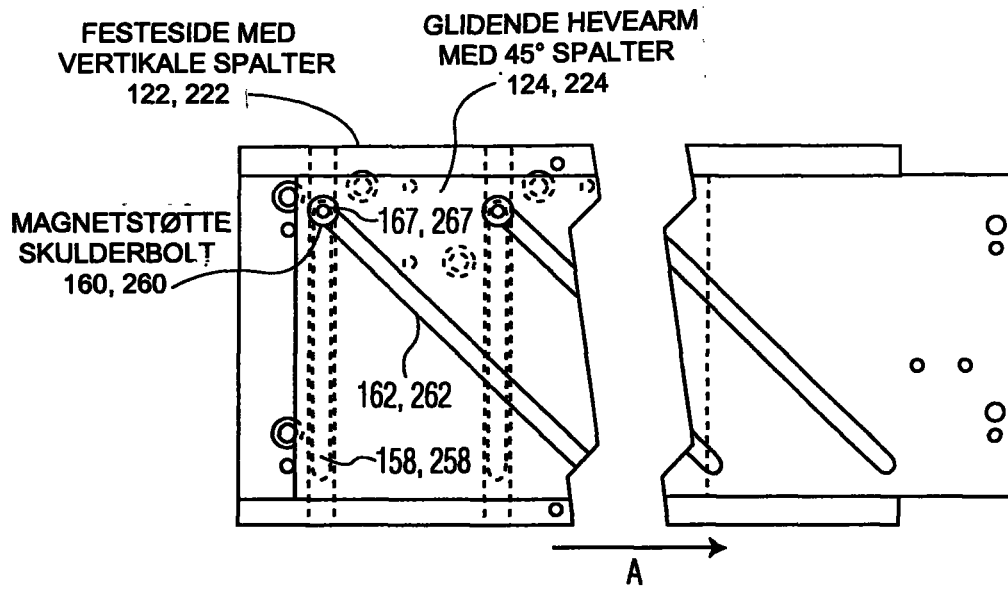


FIG. 10

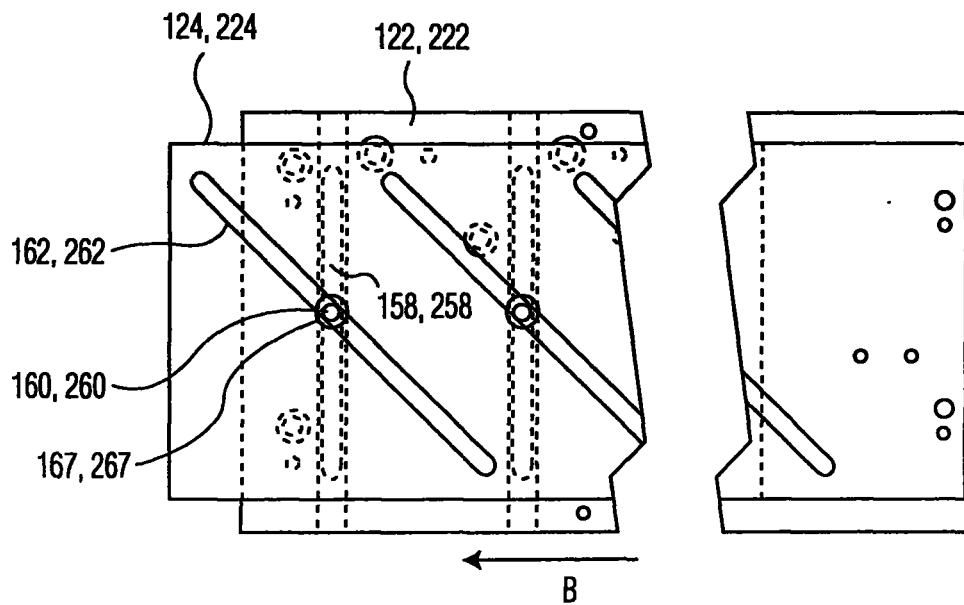


FIG. 11

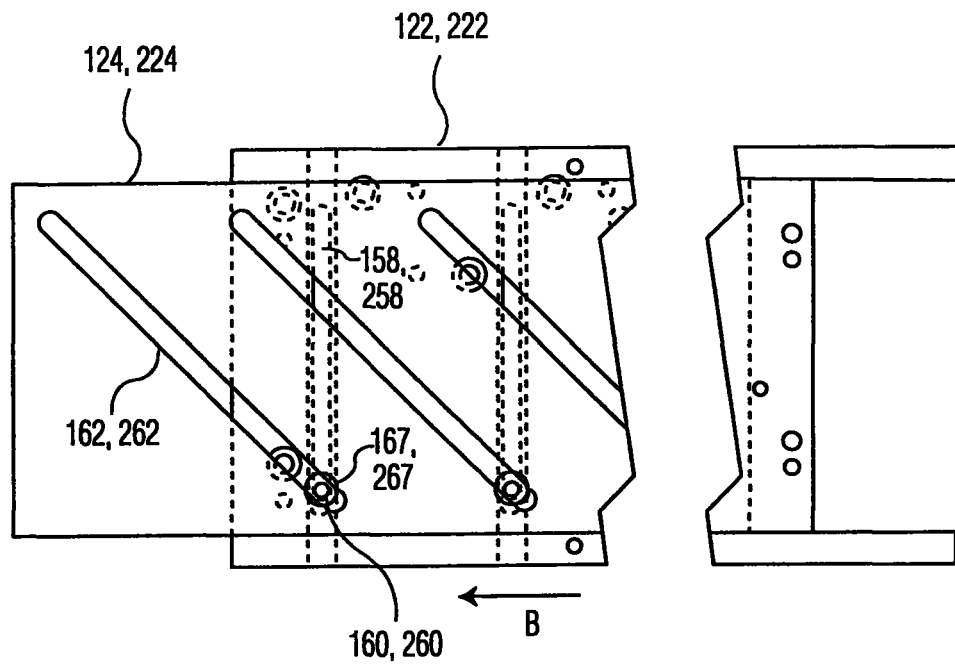


FIG. 12

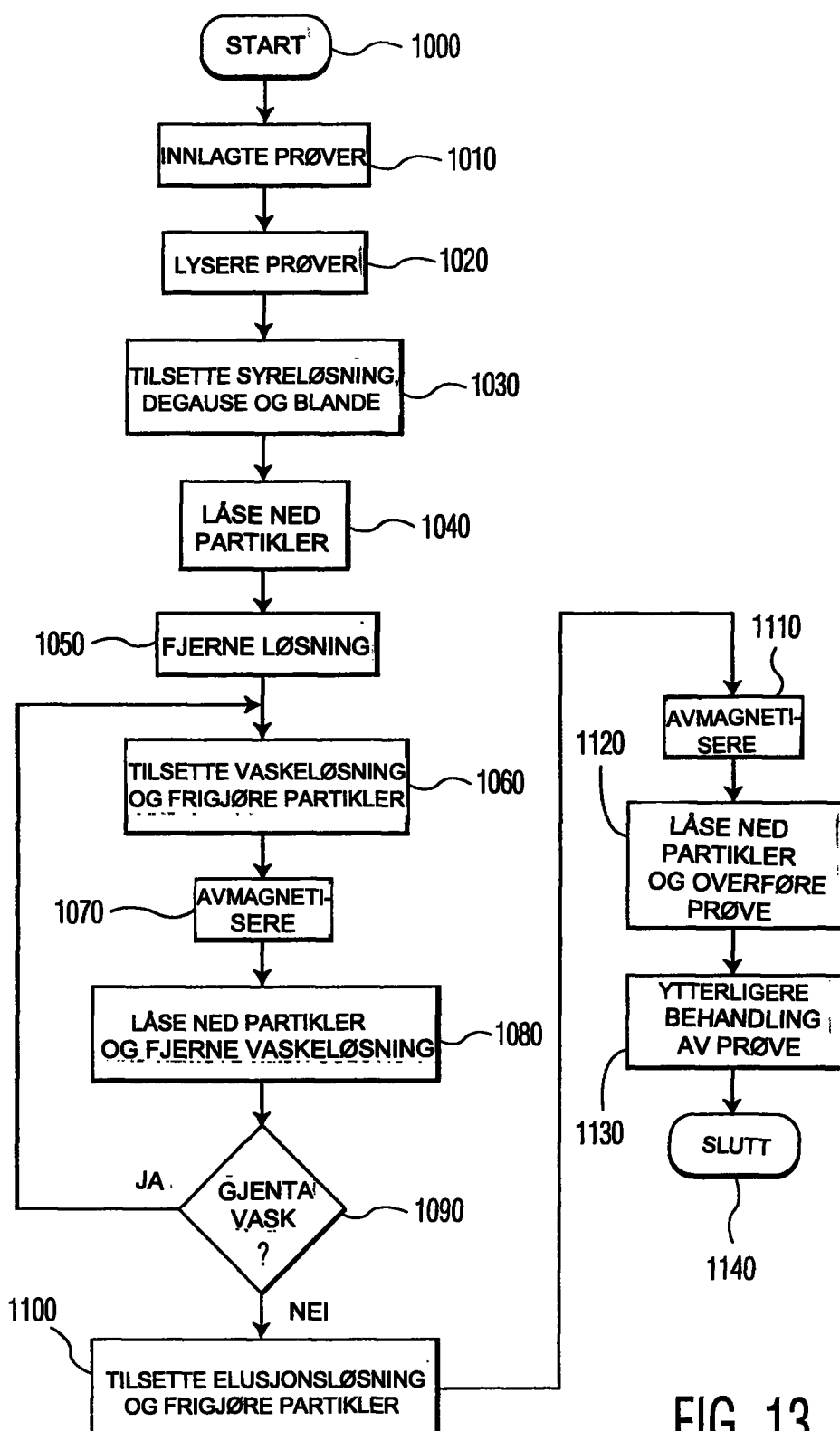


FIG. 13

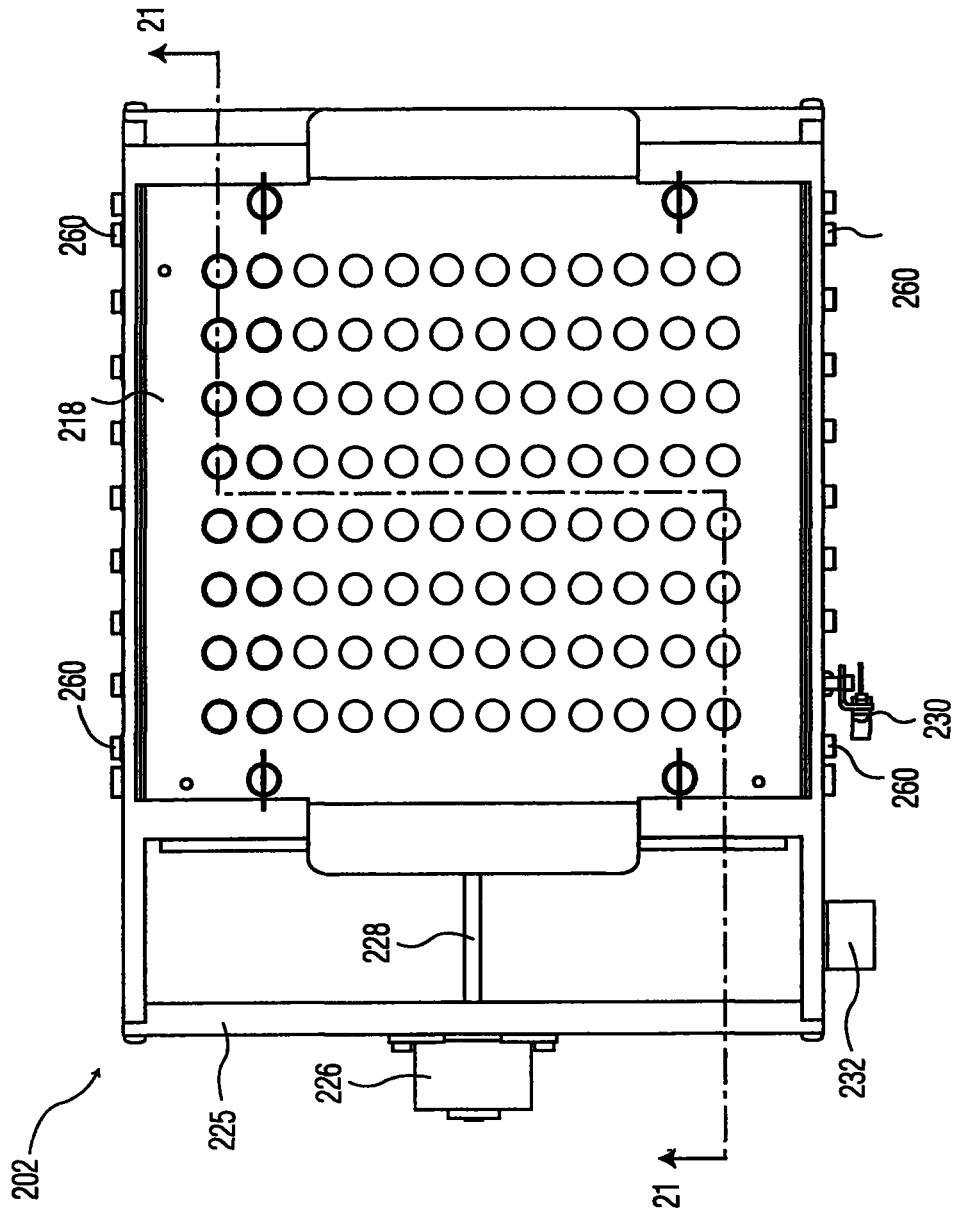


FIG. 15

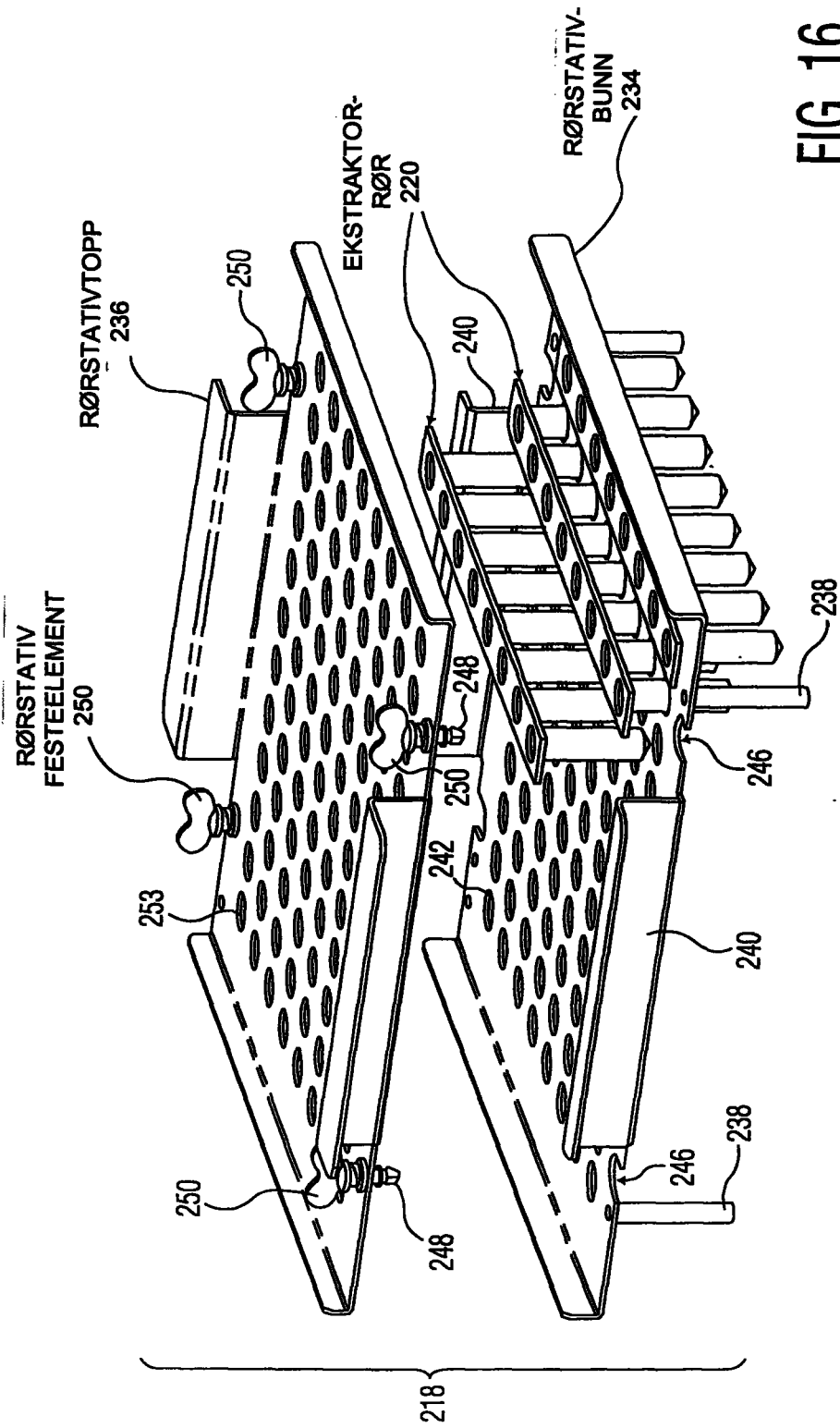


FIG. 16

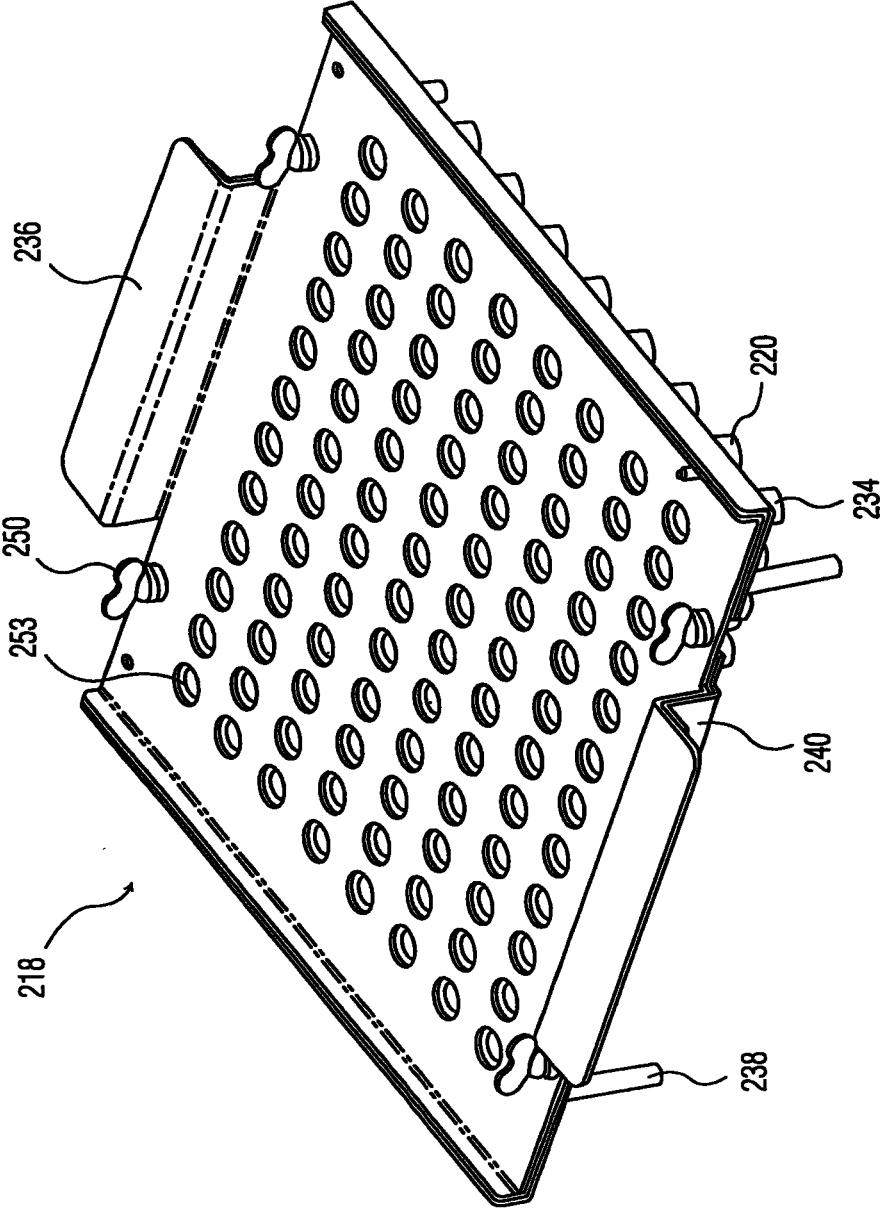


FIG. 17

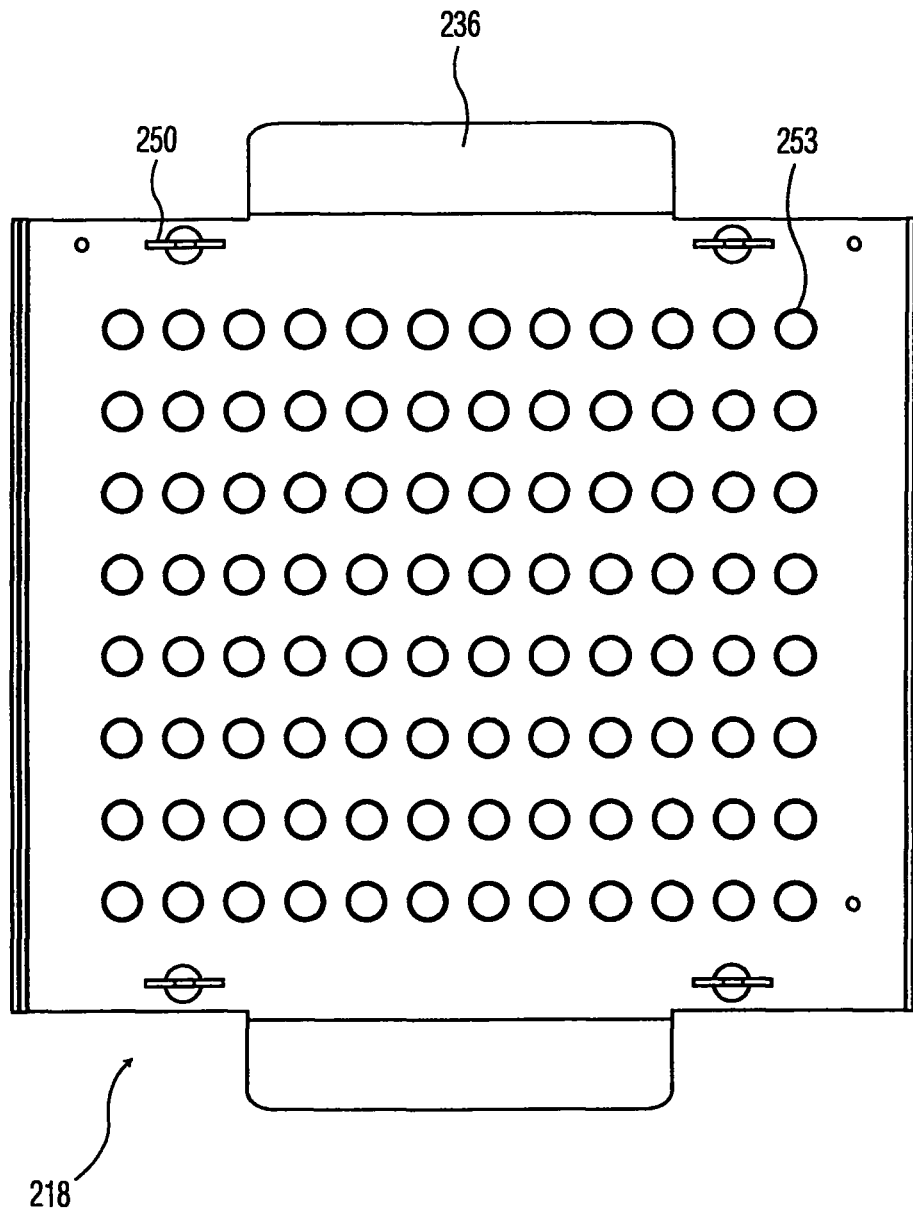


FIG. 18

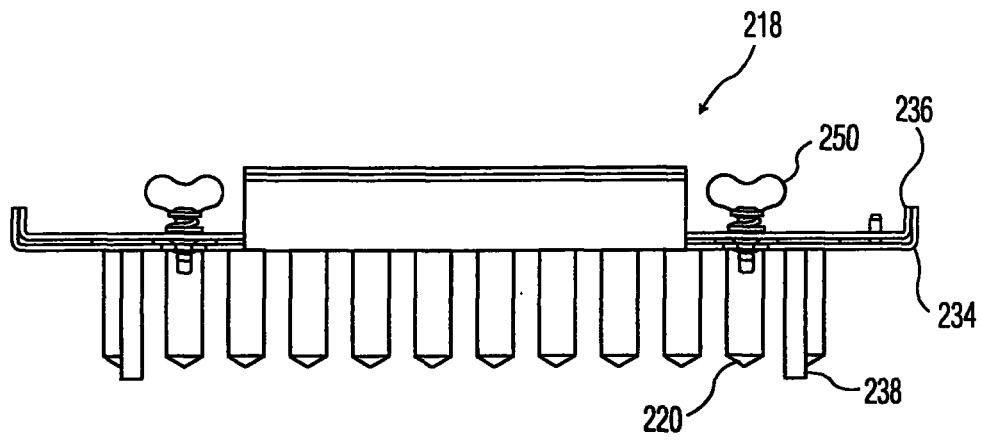


FIG. 19

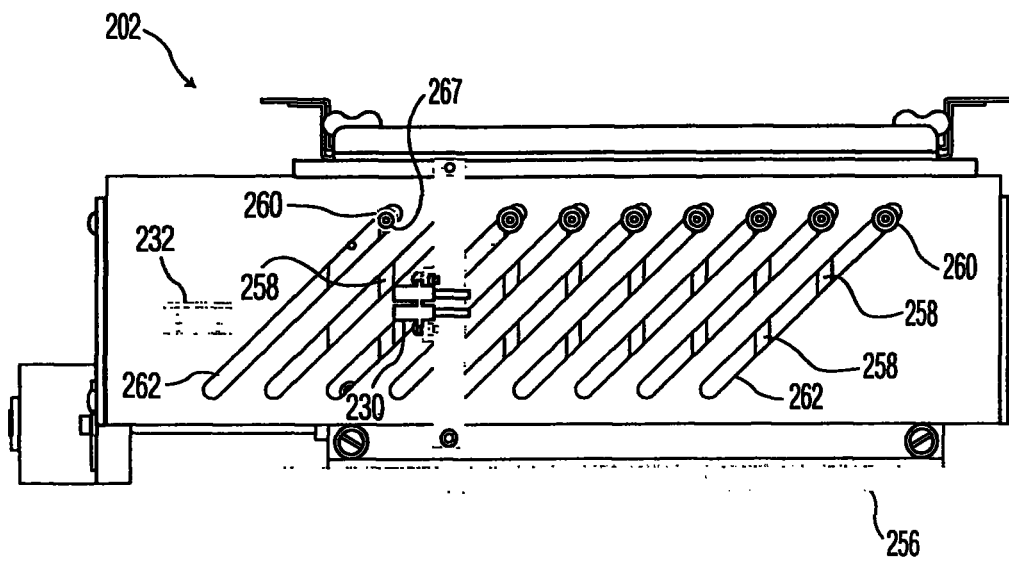


FIG. 20

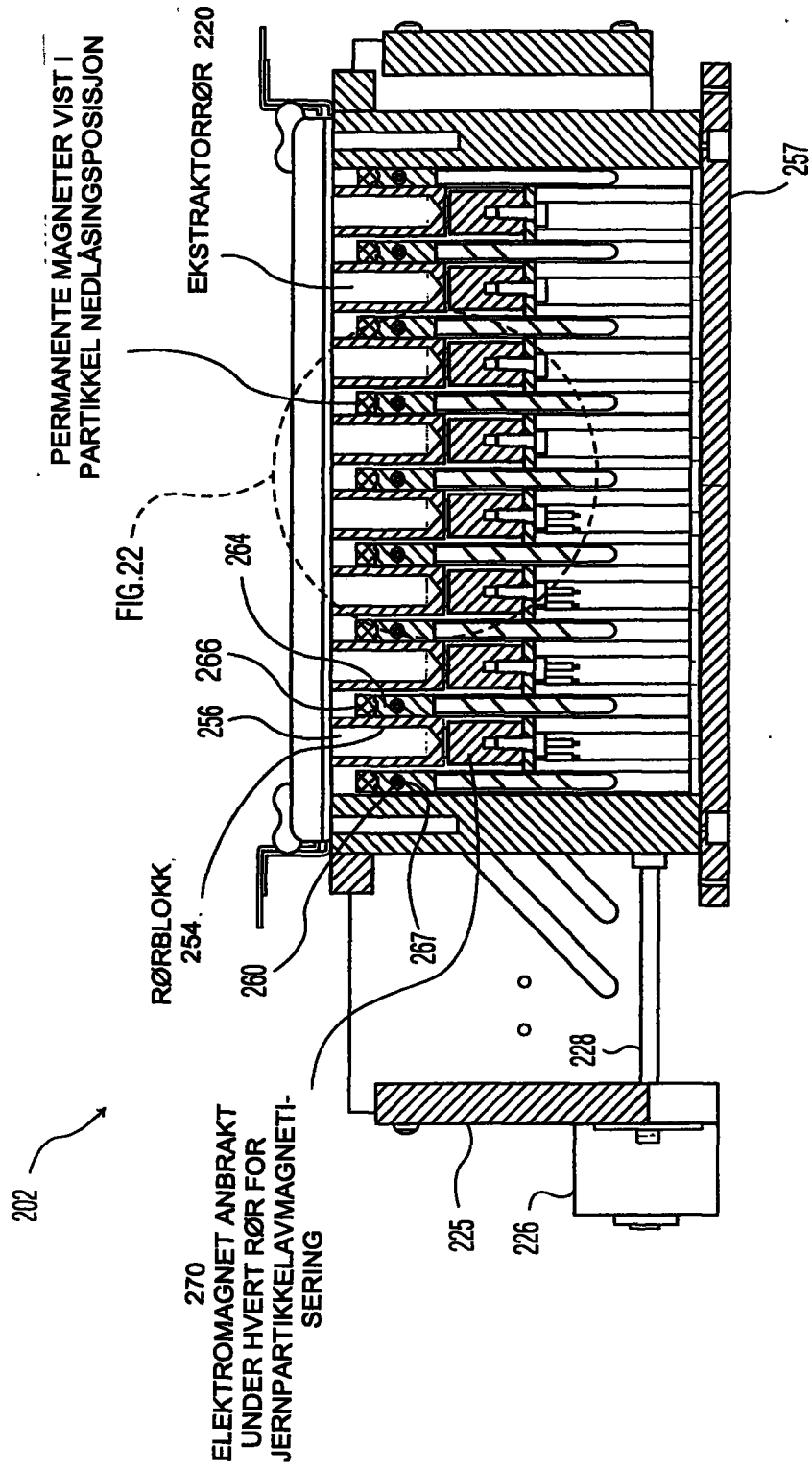


FIG. 21

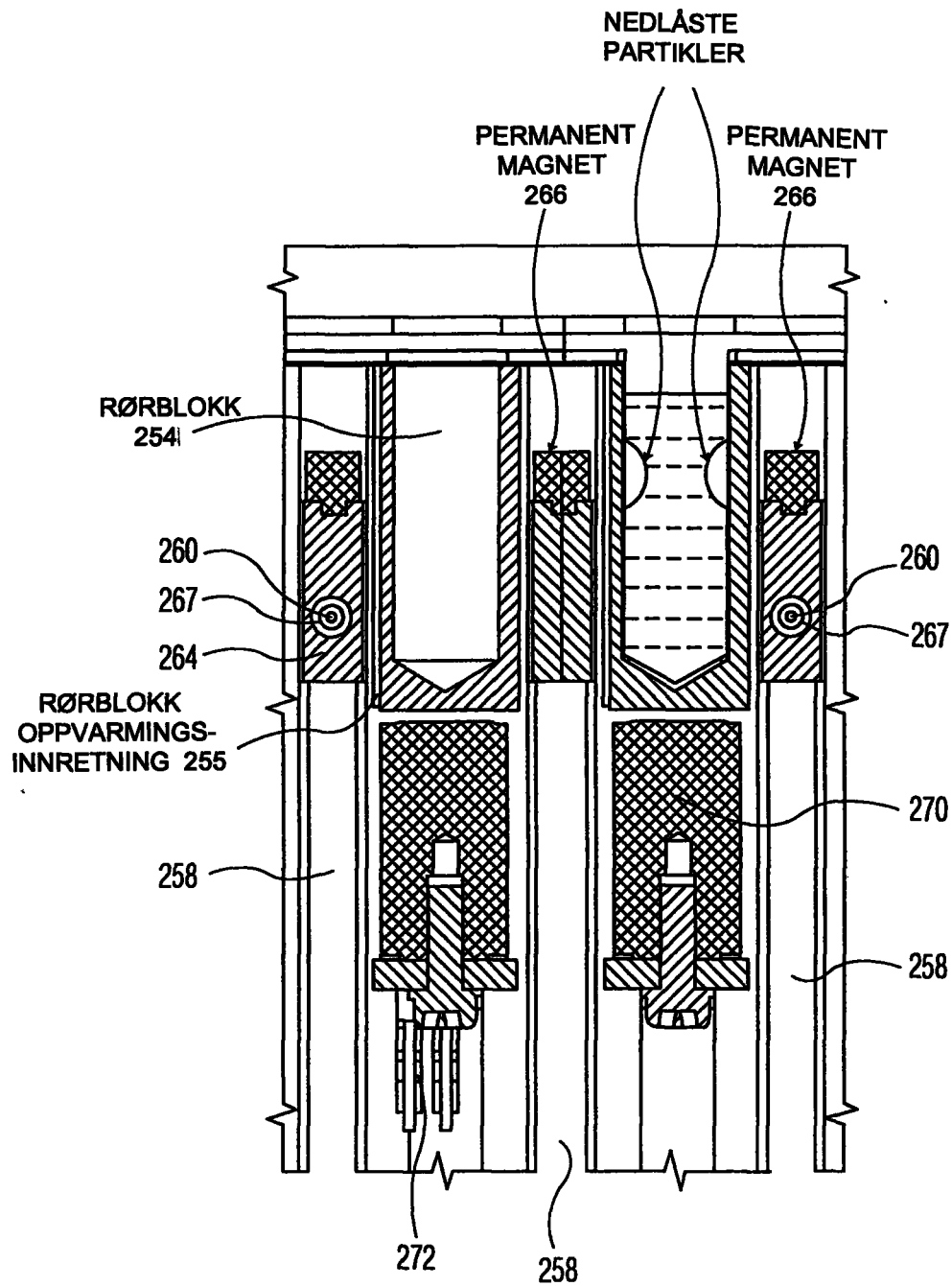


FIG. 22