

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7289292号
(P7289292)

(45)発行日 令和5年6月9日(2023.6.9)

(24)登録日 令和5年6月1日(2023.6.1)

(51)国際特許分類

G 0 1 N 1/30 (2006.01)

F I

G 0 1 N

1/30

請求項の数 15 (全45頁)

(21)出願番号	特願2020-505829(P2020-505829)
(86)(22)出願日	平成30年8月22日(2018.8.22)
(65)公表番号	特表2020-531804(P2020-531804)
A)	
(43)公表日	令和2年11月5日(2020.11.5)
(86)国際出願番号	PCT/AU2018/050892
(87)国際公開番号	WO2019/036760
(87)国際公開日	平成31年2月28日(2019.2.28)
審査請求日	令和3年8月19日(2021.8.19)
(31)優先権主張番号	62/548,638
(32)優先日	平成29年8月22日(2017.8.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	504466373 ライカ・バイオシステムズ・メルボルン ・プロプライエタリー・リミテッド LEICA BIOSYSTEMS ME LBOURNE PTY LTD オーストラリア3149ピクトリア州マ ウント・ウェイバリー、ブラックバーン ・ロード495番
(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(74)代理人	100189555 弁理士 徳山 英浩
(74)代理人	100100479 弁理士 竹内 三喜夫
(72)発明者	ゴードン・シアーズ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 病理組織標本の処理の改善

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

組織試料を処理するための組織プロセッサを操作する方法であつて、前記組織プロセッサが、組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルトと、試薬を格納するための少なくとも1つの容器と、試薬の測定した純度レベルを計量するための前記少なくとも1つの容器及び前記少なくとも1つのレトルトの一方または両方と流体連通するように配置される少なくとも1つのセンサと、を含み、前記方法が、

a) 前記少なくとも1つの容器または前記少なくとも1つのレトルトから、前記少なくとも1つのセンサへ試薬を運ぶこと、

b) 前記試薬の測定した純度レベルを、前記少なくとも1つのセンサで自動的に計測すること、

c) 前記測定した純度レベルが、前記少なくとも1つの容器と関連して前記試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認すること、

d) 前記確認することの結果に基づいて、前記試薬が前記組織プロセッサで組織試料を処理するのに適しているかどうか自動的に決定すること、の工程を含み、

前記方法はさらに、計測された純度レベルに基づいて、他の容器の他の試薬への試薬のキャリーオーバー体積を決定することを含む、方法。

【請求項2】

試薬データに基づいて前記試薬の前記所定の純度レベルを、前記少なくとも1つの容器に提供する工程を更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記組織プロセッサで、ユーザからの前記少なくとも 1 つの容器用の前記試薬データを受領する工程を更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組織プロセッサが入力装置を更に含み、前記受領する工程が、前記入力装置による前記試薬データを受領することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記試薬データが前記試薬の少なくとも濃度値を含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するために、前記組織プロセッサを作動させるときに実行される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記組織プロセッサが、前記少なくとも 1 つの容器と前記少なくとも 1 つのレトルトを接続する試薬ラインを含み、前記少なくとも 1 つのセンサが前記試薬ラインと流体連通するように配置されており、前記運ぶ工程 a) が、前記少なくとも 1 つの容器と前記少なくとも 1 つのレトルトの間の前記試薬ラインで前記試薬を運ぶことを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つのセンサが、
前記試薬ラインに配置されることと、または
前記試薬が前記試薬ラインで運ばれるとき、前記試薬の一部を受容するバイパスラインに置かれることと、
のうちの 1 つである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記工程 a) ~ d) は、
前記少なくとも 1 つのレトルトを試薬で充填することと、および
前記少なくとも 1 つのレトルトを排液させて、試薬を除去することと、の一方または両方の際に実行される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記組織プロセッサを作動させて、前記少なくとも 1 つのレトルトを充填することまたは排液することを停止して、少なくとも前記工程 (b) ~ (d) を実行する工程を更に含み、

前記組織プロセッサを作動させて、充填または排液を停止することは、
前記少なくとも 1 つのレトルトに格納される組織試料に試薬を接触させる前に、前記組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、および
前記少なくとも 1 つの容器に試薬が送達される前に、前記組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、のうちの一方または両方を含む、
請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記試薬が前記組織試料を処理するのに適していると決定されるとき、前記方法が、
前記組織プロセッサを作動させて、前記少なくとも 1 つのレトルトを充填し続けて、または排液し続けて、組織処理プロトコルを終了させる工程を更に含む、請求項 9 または請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定されるとき、前記方法が、
前記組織プロセッサを作動させて、組織処理プロトコルを中止する工程を更に含む、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記組織プロセッサが、前記試薬として第 1 試薬を格納するための、前記少なくとも 1

10

20

30

40

50

つの容器としての第1容器、及び前記他の試薬として第2試薬を格納するための、前記他の容器としての第2容器を含み、前記方法が、

前記組織プロセッサを作動させて、前記第1試薬及び前記第2試薬を用いて組織処理プロトコルを実行することと、

前記第1容器からの前記第1試薬の、前記第2容器からの前記第2試薬内への前記キャリーオーバー体積を自動的に測定することと、の工程を更に含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記キャリーオーバー体積を自動的に測定することは、

前記第2容器の前記第2試薬の初期体積を提供することと、

前記計測する工程b)を実行して、

前記少なくとも1つのレトルトを排液する際の前記第1試薬の濃度値と、

前記少なくとも1つのレトルトを充填する際の前記第2試薬の濃度値と、

前記少なくとも1つのレトルトを排液する際の前記第2試薬の濃度値と、
を測定することと、の工程を含み、

前記キャリーオーバー体積が、

【数1】

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2_{out}} - \rho_{C2_{in}}}{\rho_{C1_{out}} - \rho_{C2_{out}}} \times V$$

10

に従って計算され、

式中、

V_{CO} = キャリーオーバー体積(L)、

$C_{2_{out}}$ = 前記少なくとも1つのレトルトを排液する際の前記第2試薬の測定した濃度値(kg/m³)、

$C_{2_{in}}$ = 前記少なくとも1つのレトルトを充填する際の前記第2試薬の測定した濃度値(kg/m³)、

$C_{1_{out}}$ = 前記少なくとも1つのレトルトを排液する際の前記第1試薬の測定した濃度値(kg/m³)、

V = 前記第2容器中の前記第2試薬の初期体積(L)、である、請求項13に記載の方法。

20

30

【請求項15】

組織試料を処理するための組織プロセッサであって、

組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルトと、

試薬を格納するための少なくとも1つの容器と、

試薬の測定した純度レベルを計量するために、前記少なくとも1つの容器及び前記少なくとも1つのレトルトの一方または両方と流体連通するように配置される、少なくとも1つのセンサと、

コントローラであって、前記コントローラが、

前記少なくとも1つの容器または前記少なくとも1つのレトルトから、前記少なくとも1つのセンサへ試薬を運ぶことと、

40

記試薬の測定した前純度レベルを、前記少なくとも1つのセンサで計測することと、

前記測定した純度レベルが、前記少なくとも1つの容器と関連して前記試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認することと、

前記確認することの結果に基づいて、前記試薬が前記組織プロセッサで組織試料を処理するのに適しているかどうか決定することと、

計測された純度レベルに基づいて、他の容器の他の試薬への試薬のキャリーオーバー体積を決定することと、

を行うように構成される前記コントローラと、
を含む、前記組織プロセッサ。

40

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は、2017年8月22日出願の米国仮特許出願第62/548,638号の利益を主張するものであり、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、組織プロセッサの操作方法、及び組織プロセッサに関する。組織プロセッサは、組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルトと、試薬を格納するための少なくとも1つの容器と、を含む。それは、限定されるわけでないが更に具体的には、試薬が組織プロセッサの組織試料を処理するのに適しているかを決定するために、組織プロセッサを操作することに関する。本発明は、組織プロセッサで処理するために組織試料を格納するための容器にも関する。

10

【背景技術】**【0003】**

生体組織試料、特に病理組織試料は、ヒト及び獣医学の分野で、特に細胞及びその環境の評価のために微細に調製した標本として、多くの場合必要とされる。顕微鏡検査のために、組織試料の薄片は、専門家によって顕微鏡下で、入射光または透過光での評価のために調製されなければならない。

【0004】

例えばミクロトームを使用する薄片の製造は、マイクロメータ程度の厚さを有する薄い透明な切片がナイフを用いて作製できるように、組織試料が特定の強度を有する必要がある。このために、組織試料は、それが固定され、脱水されて、洗浄され、そして担体物質（好ましくは、融解パラフィン）を浸透させる、処理工程を最初に通過しなければならない。これらのプロセスは、「組織プロセッサ」と呼ばれる1つの装置で多くの場合連続的に実行される。この組織プロセッサは、この目的のために、好適な温度及び圧力で処理工程を実行するよう、種々の試薬、特に処理培地を受容する「レトルト」と呼ばれる閉鎖可能な処理チャンバを含む。

20

【0005】

組織プロセッサで組織試料を処理するこれらの方法は、通常、組織プロセッサワークフローとして提供される。組織プロセッサワークフローは、選択された実験ステーションにより適用される、組織プロセッサ（例えば、レトルト）の工程を画定する。更に、組織試料が組織病理学または組織学的評価のために分析されることになっている場合、組織プロセッサワークフローは組織病理学ワークフローの一部をなす。

30

【0006】

組織プロセッサを使用する組織試料の好結果な処理は、一連の種類の試薬で、温度または周囲温度にて組織試料を試薬に浸透させて、濃度を上昇させることに依存する。次の種類の試薬へ進む前の、不十分な濃度の試薬による組織試料の処理は、試料及び十分に処理されなかった組織の汚染をもたらすことがあり得る。最悪のシナリオで、処理した組織が診断目的のために使用できず、再生検を必要とする患者を引き起こす、または、それ以上切除できない試料（例えば、黒色腫）の場合、生検の診断ができないことになる。

40

【0007】

試薬の品質は、十分な濃度の試薬が組織プロセッサに提供されることと、濃度が正確に確認されることと、を確保するのがユーザに依存し、それは人為ミスに影響されやすい。例えばユーザは、試薬の希釈または汚染が処理中に生じたが、試薬が純粋であると不注意に推測する可能性がある。更にユーザは、間違った試薬の種類、濃度または量を組織プロセッサの試薬容器に誤って補充する可能性がある。そのうえユーザは、組織プロセッサの空の、またはある程度満たされた試薬容器を交換して、センサを作動させて、処理に不十分な試薬のシステムエラーを回復させる可能性がある。

【0008】

したがって、ユーザエラー及び最適以下の組織処理の可能性を回避するように、試薬の

50

品質を検証することができ、従来技術の1つ以上の問題もしくは不都合を改善する及び／または解決する、組織プロセッサの操作方法、ならびに組織プロセッサを提供することは望ましい。

【0009】

組織プロセッサを使用する組織試料の好結果の処理は、組織プロセッサ内に入れられて、処理のための組織試料を好ましくはカセット内に格納する、バスケットの設計にも依存する。バスケットの設計は、組織処理で用いられる試薬がカセット及び組織試料へと流れ、最適な処理を成し遂げることを確実にするために重要である。しかし、組織プロセッサで現在使われるバスケットは、バスケットが配置されるレトルトの流体レベルを決定するためのセンサを阻害する場合がある。これは、組織処理プロトコルで使用されている処理流体の誤った量または種類をもたらし、それは、十分に処理されなかつた組織試料につながり得る。更に複数のバスケットは、通常効果的な処理のためにレトルトに積み重なる、及び／またはそこでホルマリンに浸漬した試料を調製している全体から、組織プロセッサの組織処理ステーションに積み重なった構成で運ばれる。しかし、組織プロセッサで現在使われるバスケットは、この目的のための積み重なりを阻害し得る、ハンドルを含む。

10

【0010】

したがって、組織プロセッサの液体センサを妨げず及び／または容易に積み重なることが可能で、従来技術の1つ以上の問題または不都合を改善する及び／または解決する、組織プロセッサ用のバスケットを提供することも望ましい。

【0011】

20

従来技術と確認される特許文献または他の任意の事項への本明細書の参照は、文献または他の事項が既知であった、またはそれが含有する情報が、請求項のいずれの優先日で共通の一般知識の一部でもあったという承認とはされない。

【発明の概要】

【0012】

本発明の一態様から解釈すると、組織試料を処理するための組織プロセッサを操作する方法が提供されており、組織プロセッサは、組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルトと、試薬を格納するための少なくとも1つの容器と、測定した試薬の純度レベルを計量するために、少なくとも1つの容器及び少なくとも1つのレトルトの一方または両方と流体連通するように配置される、少なくとも1つのセンサと、を含み、方法は、a) 少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトから、少なくとも1つのセンサへ試薬を運ぶことと、b) 測定した試薬の純度レベルを、少なくとも1つのセンサで自動的に計測することと、c) 測定した純度レベルが、少なくとも1つの容器に関連する試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認することと、d) 確認した結果に基づいて、試薬が組織プロセッサで組織試料を処理するのに適しているかどうか自動的に決定することと、の工程を含む。

30

【0013】

いくつかの実施形態で、方法は、試薬データに基づいて試薬の所定の純度レベルを少なくとも1つの容器に提供する工程を更に含む。試薬データは、好ましくは少なくとも試薬の濃度値を含む。濃度値は、試薬を水の中に希釈する割合であり得る（例えば、70%、80%または100%）。試薬データは、試薬の種類、試薬名及び容器番号のうちの1つ以上も含むことができる。試薬の種類は、数例を挙げると、脱水化液（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール及び種々のアルコール類）、洗浄試薬（例えば、キシレン、ジペンテン、D-リモネン、1,1,1,トリクロロエタン、トルエン及びジオキサン）、及び浸透材（例えば、固体パラフィン）のうちの1つ以上を含むことができる。

40

【0014】

方法は、組織プロセッサで、ユーザから少なくとも1つの容器用の試薬データを受領する工程を更に含むことができる。組織プロセッサは入力装置を更に含むことができ、受領工程は、入力装置による試薬データを受領することを含むことができる。入力装置は、例

50

えばユーザによって操作可能なタッチスクリーンディスプレイを有する、組織プロセッサの制御インターフェースを含むことができる。更に / あるいは、組織プロセッサは、サーバまたはコンピュータシステムから試薬データを受領する（例えば、無線または有線接続により）ように構成されるコントローラを含むことができる。

【 0 0 1 5 】

試薬の所定の純度レベルは、閾値または値の許容差範囲のうちの 1 つであり得る。好ましくは、試薬の所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される濃度レベルである。濃度レベルは閾値であり得て、閾値は、試薬データからの濃度値であり得る。濃度レベルが値の許容差範囲である場合、範囲は、試薬データからの濃度値に基づいて決定されることがある。

10

【 0 0 1 6 】

あるいは、所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される濃度レベルであり得る。濃度レベルは閾値であり得て、そこで、閾値は、試薬データからの濃度値から生成される（例えば、純粋な試薬濃度に基づく、または試薬の参照テーブルを使用した計算による）濃度値であり得る。濃度レベルが値の許容差範囲である場合、範囲は、得られた濃度値に基づいて決定されることがある。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態で、少なくとも 1 つのセンサは、工程 b) で、測定した試薬の純度レベルを表す濃度値を計測する。少なくとも 1 つのセンサは好ましくは、試薬の濃度値を計測するように構成される液体センサである。液体センサは、濃度計、好ましくは発振管型濃度計であり得る。

20

【 0 0 1 8 】

方法は、計測工程 b) を 1 回以上繰り返すことと、測定した濃度値の平均を算出することと、の工程を更に含むことができ、そこで計算した平均は測定した試薬の純度レベルを表す。好ましくは計測工程 b) は、3 つの測定した濃度値の平均を算出するために、少なくとも 3 回繰り返される。測定した純度レベルは、好ましくは、測定した濃度値または測定した濃度値の平均から得られる（例えば、純粋な試薬濃度に基づく、または試薬の参照テーブルを使用した計算方法による）濃度値である。あるいは測定した純度レベルは、測定した濃度値、または測定した濃度値の平均であり得る。

【 0 0 1 9 】

30

いくつかの実施形態では、方法の確認工程 c) は、測定した純度レベルが、(i) 所定の純度レベルの閾値より大きい、または(ii) 所定の純度レベルの値の許容差範囲内である、かどうか確認することを含む。確認工程は、好ましくは濃度値の比較に基づいて実行され、測定した純度レベルは、測定した濃度値または測定した濃度値の平均から得られる濃度値であり、所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値または試薬データからの濃度値に基づいて決定される値の許容差範囲である。しかし、確認工程は、例えば所定の純度レベルが濃度レベルであるとき、濃度値の比較に基づいて実行され得る。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、自動的に決定する工程 d) は、測定した純度レベルが閾値より大きい、または値の許容差範囲内にあるとき、試薬が組織試料を処理するのに適していると決定することと、測定した純度レベルが閾値より小さい、または値の許容差範囲外にあるとき、試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定することと、を含む。試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定されるとき、方法は、組織プロセッサの不使用のために少なくとも 1 つの容器に印をつける工程を更に含むことができる。方法は、印のついた容器の試薬を確認するユーザのために、組織プロセッサで通知信号を生成する工程も更に含むことができる。通知信号は、入力装置（例えば、ユーザディスプレイを有する制御インターフェース）によって、ユーザに提供されることがある。通知信号は、ユーザディスプレイに表示されるメッセージ及び / またはアラームを含むことができる。

40

【 0 0 2 1 】

方法は、組織プロセッサを作動させる前に実行され、試薬を用いて組織処理プロトコル

50

を実行できる。したがって、いくつかの実施形態で、組織プロセッサは、少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトを、少なくとも1つのセンサに接続する専用ラインを含み、方法の運ぶ工程 a) は、少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトから、少なくとも1つのセンサまで専用ラインで試薬を運ぶことを含む。好ましくは、専用ラインは、少なくとも1つの容器を少なくとも1つのレトルトに接続する試薬ラインとは別である。運ぶ工程 a) は、試薬の測定した純度レベルを計量するために、専用ラインに沿って、少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトから、少なくとも1つのセンサまでの試薬の移送またはポンプで汲み出すことを含むことができる。

【 0 0 2 2 】

他の実施形態で、方法は、試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するために、組織プロセッサを作動させるとときに実施される。組織プロセッサは、少なくとも1つの容器と少なくとも1つのレトルトを接続する試薬ラインを含むことができ、少なくとも1つのセンサは、試薬ラインと流体連通するために配置されており、運ぶ工程 a) は、少なくとも1つの容器と少なくとも1つのレトルトの間の試薬ラインで試薬を運ぶことを含む。少なくとも1つのセンサは、試薬が試薬ラインで運ばれるととき、試薬ラインに配置される、または試薬の一部を受容するバイパスラインに置かれる、のうちの1つであり得る。

10

【 0 0 2 3 】

方法は、少なくとも1つのレトルトを試薬で充填することと、少なくとも1つのレトルトを排液させて、試薬を除去することと、の一方または両方で実行されることができる。したがって、方法は、その間にそれぞれ少なくとも1つのレトルトを充填する、または排液する、組織処理プロトコルを開始する及び / または終了することで、実行されることができる。いくつかの実施形態で、方法は、組織プロセッサを作動させて、少なくとも1つのレトルトを充填することまたは排液することを停止して、少なくとも方法の工程 (b) ~ (d) を実行する工程を更に含む。組織プロセッサを作動させて、充填するまたは排液するのを停止することは、組織プロセッサを作動させて、少なくとも1つのレトルトに格納される組織試料に試薬を接触させる前に、充填を停止することと、組織プロセッサを作動させて、少なくとも1つの容器に試薬が送達される前に、充填を停止することと、のうちの一方または両方を含むことができる。

20

【 0 0 2 4 】

試薬が組織試料を処理するのに適していると決定されるとき、方法は、組織プロセッサを作動させて、少なくとも1つのレトルトを充填し続ける、または排液し続けて、組織処理プロトコルを終了させる工程を更に含むことができる。そうでなければ、試薬が組織試料を処理するのに不適当であると決定されるとき、方法は、組織プロセッサを作動させて、組織処理プロトコルを中止する工程を更に含むことができる。

30

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態で、組織プロセッサは、第1試薬を格納するための第1容器、及び第2試薬を格納するための第2容器を含む。方法は、組織プロセッサを作動させて、第1試薬及び第2試薬を用いて組織処理プロトコルを実行することと、第1容器からの第1試薬の、第2容器からの第2試薬内へのキャリーオーバー体積を自動的に測定することと、の工程を更に含むことができる。

40

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態で、キャリーオーバー体積を自動的に測定する工程は、第2容器の第2試薬の初期体積を提供することと、測定する工程 b) を実行して、少なくとも1つのレトルトを排液させる際の第1試薬の濃度値と、少なくとも1つのレトルトを充填する際の第2試薬の濃度値と、少なくとも1つのレトルトを排液させる際の第2試薬の濃度値と、を測定することと、の工程を含み、そこで、キャリーオーバー体積は、

【 数 1 】

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2_{out}} - \rho_{C2_{in}}}{\rho_{C1_{out}} - \rho_{C2_{out}}} \times V$$

50

に従って計算され、

式中、

V_{CO} = キャリーオーバー体積 (L) 、 C_{2out} = 少なくとも 1 つのレトルトを排液する際の第 2 試薬の測定した濃度値 (kg / m³) 、 C_{2in} = 少なくとも 1 つのレトルトを充填する際の第 2 試薬の測定した濃度値 (kg / m³) 、 C_{1out} = 少なくとも 1 つのレトルトを排液する際の第 1 試薬の測定した濃度値 (kg / m³) 、 V = 第 2 容器中の第 2 試薬の初期体積 (L) である。

【0027】

本発明の別の態様から解釈すると、組織プロセッサを作動させるためにデータ処理システム内の媒体に包含される、コンピュータ可読プログラムコード及びコンピュータ可読システムコードを有するコンピュータ可読媒体を含む、コンピュータプログラム製品が提供され、コンピュータプログラム製品は、上述のように組織プロセッサを作動させる方法を実施するためのコンピュータ可読媒体内のコンピュータ可読コードを含む。

10

【0028】

本発明の別の態様から解釈すると、組織試料を処理するための組織プロセッサが提供されており、組織プロセッサは、組織試料を受容するための少なくとも 1 つのレトルトと、試薬を格納するための少なくとも 1 つの容器と、測定した試薬の純度レベルを計量するために、少なくとも 1 つの容器及び少なくとも 1 つのレトルトの一方または両方と流体連通するように配置される、少なくとも 1 つのセンサと、コントローラであって、コントローラが、少なくとも 1 つの容器または少なくとも 1 つのレトルトから、少なくとも 1 つのセンサへ試薬を運ぶ、測定した試薬の純度レベルを、少なくとも 1 つのセンサで計測する、測定した純度レベルが、少なくとも 1 つの容器に関連する試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認する、確認の結果に基づいて、試薬が組織プロセッサで組織試料を処理するのに適しているかどうか決定する、するように構成されるコントローラと、を含む。

20

【0029】

いくつかの実施形態で、コントローラは、試薬データに基づいて試薬の所定の純度レベルを少なくとも 1 つの容器に提供するように更に構成される。試薬データは、好ましくは少なくとも試薬の濃度値を含む。濃度値は、試薬を水に希釈する割合であり得る（例えば、70%、80%または100%）。試薬データは、試薬の種類、試薬名及び容器番号のうちの 1 つ以上も含むことができる。試薬の種類は、数例を挙げると、脱水化液（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール及び種々のアルコール類）、洗浄試薬（例えば、キシレン、ジペンテン、D-リモネン、1,1,1,1,トリクロロエタン、トルエン及びジオキサン）、及び浸透材（例えば、固体パラフィン）のうちの 1 つ以上を含むことができる。

30

【0030】

コントローラは、組織プロセッサで、ユーザからの少なくとも 1 つの容器用の試薬データを受領するように更に構成されることがある。組織プロセッサは入力装置を更に含むことができ、コントローラは、入力装置による試薬データを受領するように構成されることがある。入力装置は、例えばユーザによって操作可能なタッチスクリーンディスプレイを有する、コントローラの制御インターフェースを含むことができる。あるいは、コントローラは、サーバまたはコンピュータシステムから試薬データを受領する（例えば、無線または有線接続により）ように構成されることがある。

40

【0031】

試薬の所定の純度レベルは、閾値または値の許容差範囲のうちの 1 つであり得る。好ましくは、試薬の所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される濃度レベルである。濃度レベルは閾値であり得て、閾値は、試薬データからの濃度値であり得る。濃度レベルが値の許容差範囲である場合、範囲は、試薬データからの濃度値に基づいて決定されることがある。

【0032】

あるいは、所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される濃度レ

50

ベルであり得る。濃度レベルは閾値であり得て、そこで閾値は、試薬データからの濃度値から生成される（例えば、純粋な試薬濃度に基づく、または試薬の参照テーブルを使用する計算による）濃度値であり得る。濃度レベルが値の許容差範囲である場合、範囲は、得られた濃度値に基づいて決定することができる。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態で、少なくとも1つのセンサは、測定した試薬の純度レベルを表す濃度値を計測する。少なくとも1つのセンサは好ましくは、試薬の濃度値を計測するよう構成される液体センサである。液体センサは、濃度計、好ましくは発振管型濃度計であり得る。

【 0 0 3 4 】

コントローラは、少なくとも1つのセンサによって、測定した試薬の純度レベルを表す濃度値を2回以上計量するように構成することができ、測定した濃度値の平均を算出するように更に構成することができ、算出した平均は、測定した試薬の純度レベルを表す。好ましくは、濃度値は、3つの測定した濃度値の平均を算出するために、少なくとも3回測定される。好ましくは、測定した純度レベルは、測定した濃度値、または測定した濃度値の平均から得られる（例えば、純粋な試薬濃度に基づく、または試薬の参照テーブルを使用した計算方法による）濃度値である。あるいは測定した純度レベルは、測定した濃度値、または測定した濃度値の平均であり得る。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態で、コントローラは、測定した純度レベルが（i）所定の純度レベルの閾値より大きい、または（ii）所定の純度レベルの値の許容差範囲内である、かどうか確認する。確認することは、好ましくは濃度値の比較に基づいて実行され、測定した純度レベルは、測定した濃度値または測定した濃度値の平均から得られる濃度値であり、所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値、または試薬データからの濃度値に基づいて決定される値の許容差範囲である。しかし、確認工程は、例えば所定の純度レベルが濃度レベルであるとき、濃度値の比較に基づいて実行され得る。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態で、コントローラは、測定した純度レベルが閾値より大きい、または値の範囲内にあるとき、試薬が組織試料を処理するのに適していると決定し、そこで、コントローラは、測定した純度レベルが閾値より小さい、または値の範囲外にあるとき、試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定する。試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定されると、コントローラは、組織プロセッサの不使用のために少なくとも1つの容器に印をつけるように更に構成することができる。コントローラは、ユーザが印のついた容器の試薬を確認するために、組織プロセッサで通知信号を生成するようにも更に構成することができる。通知信号は、入力装置（例えば、ユーザディスプレイを有するコントローラの制御インターフェース）によって、ユーザに提供されることができる。通知信号は、ユーザディスプレイに表示されるメッセージ及び／またはアラームを含むことができる。

【 0 0 3 7 】

コントローラは、組織プロセッサを作動させて、試薬を用いて組織処理プロトコルを実行する前に、試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定することができる。したがって、いくつかの実施形態で、組織プロセッサは、少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトを、少なくとも1つのセンサに接続する専用ラインを含み、コントローラは、少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトから、少なくとも1つのセンサまで専用ラインで試薬を運ぶ。好ましくは、専用ラインは、少なくとも1つの容器を少なくとも1つのレトルトに接続する試薬ラインとは別である。試薬を運ぶことは、試薬の測定した純度レベルを計量するために、専用ラインに沿って、少なくとも1つの容器または少なくとも1つのレトルトから、少なくとも1つのセンサまでの試薬の移送またはポンプで汲み出すことを含むことができる。

【 0 0 3 8 】

10

20

30

40

50

他の実施形態で、コントローラは、組織プロセッサを作動させて、試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するときに、試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定する。組織プロセッサは、少なくとも1つの容器と少なくとも1つのレトルトを接続する試薬ラインを含むことができ、そこで、少なくとも1つのセンサは、試薬ラインと流体連通するように配置されており、コントローラは、少なくとも1つの容器と少なくとも1つのレトルトの間の試薬ラインで試薬を運ぶ。少なくとも1つのセンサは、試薬が試薬ラインで運ばれるとき、試薬ラインに配置される、または試薬の一部を受容するバイパスラインに置かれる、のうちの1つであり得る。

【0039】

コントローラは、少なくとも1つのレトルトを試薬で充填することと、少なくとも1つのレトルトを排液させて、試薬を除去することと、の一方または両方の間に、試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定することができます。したがって、コントローラは、その間に少なくとも1つのレトルトがそれぞれ充填される、または排液される、組織処理プロトコルを開始する及び／または終了することに関する試薬の適合性を決定することができる。いくつかの実施形態で、コントローラは、試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定するために、組織プロセッサを作動させて、少なくとも1つのレトルトを充填することまたは排液することを停止させるように更に構成される。コントローラは、少なくとも1つのレトルトに格納される組織試料に試薬を接触させる前に、組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、少なくとも1つの容器に試薬が送達される前に、組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、うちの一方または両方により、組織プロセッサを作動させて、充填するまたは排液するのを停止することができる。

10

【0040】

コントローラが、試薬が組織試料を処理するのに適していると決定するとき、コントローラは、組織プロセッサを作動させて、少なくとも1つのレトルトを充填し続ける、または排液し続けて、組織処理プロトコルを終了させるように更に構成されることができる。そうでなければ、コントローラが、試薬が組織試料を処理するのに不適当であると決定するとき、コントローラは、組織プロセッサを作動させて、組織処理プロトコルを中止するように更に構成されることができる。

20

【0041】

いくつかの実施形態で、組織プロセッサは、第1試薬を格納するための第1容器、及び第2試薬を格納するための第2容器を含む。コントローラは、組織プロセッサを作動させて、第1試薬及び第2試薬を用いて組織処理プロトコルを実行する、及び第1容器からの第1試薬の、第2容器からの第2試薬内へのキャリーオーバー体積を測定する、のように更に構成されることがある。

30

【0042】

いくつかの実施形態で、コントローラは、第2容器の第2試薬の初期体積を受容することと、少なくとも1つのセンサによって以下、少なくとも1つのレトルトを排液する際の第1試薬の濃度値と、少なくとも1つのレトルトを充填する際の第2試薬の濃度値と、少なくとも1つのレトルトを排液する際の第2試薬の濃度値と、を測定することと、によってキャリーオーバー体積を決定するように構成され、そこで、コントローラは、

40

【数2】

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2_{out}} - \rho_{C2_{in}}}{\rho_{C1_{out}} - \rho_{C2_{out}}} \times V$$

により、キャリーオーバー体積を計算し、

式中、

V_{CO} = キャリーオーバー体積 (L)、 C_{2out} = 少なくとも1つのレトルトを排液する際の第2試薬の測定した濃度値 (kg/m³)、 C_{2in} = 少なくとも1つのレトルトを充填する際の第2試薬の測定した濃度値 (kg/m³)、 C_{1out} = 少なくとも1

50

つのレトルトを排液する際の第1試薬の測定した濃度値(kg / m^3)、 V = 第2容器中の第2試薬の初期体積(L)である。

【0043】

本発明の別の態様から解釈すると、組織プロセッサで処理するために組織試料を格納するための容器が提供され、そこで、容器は、組織プロセッサのレトルトに収容されるように、及びレトルトの処理流体を処理するために格納された組織試料へのアクセスを提供するように構成され、レトルトは、レトルトの処理流体のレベルを検知するための少なくとも1つのセンサを含み、容器は、少なくとも1つのセンサとの阻害を最小化するように構成される。

【0044】

いくつかの実施形態で、容器は、組織試料を格納するためのバスケットである。いくつかの実施形態で、少なくとも1つのセンサは光学センサであり、容器は、光学センサへの阻害を最小化するために、少なくとも1つの非反射面を含む。好ましくは、少なくとも1つの非反射面は不透明材料を含む。不透明材料は、光学センサの使用の間に発生して、処理流体のレベルを検知することができると、反射を理想的に最小化する。

【0045】

容器は、少なくとも1つの非反射面を有する、1つ以上のクリップを取り外し可能に受容するように構成されることができる。例えば、容器はバスケットであり得て、1つ以上のクリップは、バスケットの側面部分の開口部に取り外し可能に取り付けられることができる。更に/あるいは、容器は、少なくとも1つの非反射面を有する側面部分を含むことができる。

【0046】

本発明の別の態様から解釈すると、組織プロセッサで処理するために組織試料を格納するための容器が提供され、そこで、容器は、組織プロセッサのレトルトに収容されるように、及びレトルトの処理流体を処理するために格納された組織試料へのアクセスを提供するように構成され、容器は、複数の容器の積み重ねを容易にする、収容可能なハンドルを含む。

【0047】

いくつかの実施形態で、容器は、組織試料を格納するためのバスケットである。いくつかの実施形態では、容器は、格納位置のハンドルを収容するための中央凹部を有する、収容部を更に含む。ハンドルは、望ましくは収容部と一体化している。ハンドルを収容部内に一体化することは、蓋のしっかりとされた取り付けへのいかなる依存性も回避でき、それにより、輸送の間、容器を落とすリスクを低減する。

【0048】

容器は、それを通じてハンドルが拡張位置に拡張可能である、スロットを有する蓋を更に含むことができる。理想的には、ハンドルは、突出しない、または収容位置の蓋のスロットを通して部分的に突出するだけである。いくつかの実施形態で、収容部は、対応する容器のハンドルの少なくとも一部を収容するためのスロットを有する、基底部を含む。基底部のスロットは、容易な積み重ねのために、対応する容器の部分的に突出したハンドルを収容することができる。

【0049】

本発明の別の態様から解釈すると、上述のような、及び上述のように組織試料を格納するための容器を更に含む、組織プロセッサが提供される。

【0050】

本発明は、同じ特徴が同じ数字で表される添付の図面を参照して、ここでより詳細に記載される。示した実施形態は例示にすぎず、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を制限するものではないことを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】その基本要素を示す、従来技術の組織プロセッサの簡略化した概略ブロック図で

10

20

30

40

50

ある。

【図2】空気ライン及び試薬ラインを示す、図1の従来技術の組織プロセッサの詳細な概略ブロック図である。

【図3】図1及び図2の従来技術の組織プロセッサの斜視図を示す。

【図4】図3に示す従来技術の組織プロセッサのレトルトの切り欠き斜視図を示す。

【図5】カセットバスケットを所定の位置に備える、図4のレトルトの類似の切り欠き斜視図を示す。

【図6】図4に示されるレトルトの正面図を示す。

【図7】図7a及び7bは、図1～図3の従来技術の組織プロセッサで使われる、試薬弁の図を示す。

10

【図8】図3に示す組織プロセッサの背面図を示す。

【図9A】本発明の実施形態による、組織プロセッサの簡略化した概略ブロック図であり、容器及びレトルトを、試薬ラインに配置したセンサと接続する試薬ラインを示す。

【図9B】本発明の実施形態による、組織プロセッサの簡略化した概略ブロック図であり、容器及びレトルトを、試薬ラインに配置したセンサと接続する試薬ラインを示す。

【図9C】本発明の実施形態による、組織プロセッサの簡略化した概略ブロック図であり、容器及びレトルトを、図9cのバイパスラインに配置したセンサと接続する試薬ラインを示す。

【図9D】本発明の実施形態による、組織プロセッサの簡略化した概略ブロック図であり、容器及びレトルトを、図9dの専用ラインに配置したセンサと接続する試薬ラインを示す。

20

【図10】本発明の一実施形態による、組織プロセッサの簡略化した概略ブロック図であり、各試薬ラインに配置したセンサと共に2つのレトルトに、試薬弁によって接続する複数の容器を示す。

【図11】本発明の一実施形態による、組織プロセッサのコントローラにより実行されることができる、組織プロセッサを作動させる方法のフローチャートである。

【図12】図11の方法を組み込んだ、レトルト充填の際の試薬スクリーニングのためのワークフローの簡略化したフローチャートである。

【図13A】図12に示す試薬スクリーニングのためのワークフローのより詳細なフローチャートである。

30

【図13B】図12に示す試薬スクリーニングのためのワークフローのより詳細なフローチャートである。

【図13C】図12に示す試薬スクリーニングのためのワークフローのより詳細なフローチャートである。

【図14A】本発明の実施形態による、収容したハンドルを備える、組織試料に格納するための容器の斜視図であり、上面を示す。

【図14B】本発明の実施形態による、収容したハンドルを備える、組織試料に格納するための容器の斜視図であり、底面を示す。

【図15A】本発明の実施形態による、蓋有りの拡張したハンドルを示す図14a及び図14bの組織試料を格納するための容器の斜視図である。

40

【図15B】図15a及び図15bは、本発明の実施形態による、蓋なしの拡張したハンドルを示す図14a及び図14bの組織試料を格納するための容器の斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0052】

本発明の実施形態は、縮尺どおりではなく、本発明の説明を補助することだけを目的とする、図面を参照することにより本明細書に記載されている。本発明の方法、組織プロセッサ及びコンピュータプログラム製品には、組織学的分析のために組織試料を処理するための組織プロセッサの作動の有用性がある。本発明の方法、組織プロセッサ及びコンピュータプログラム製品は、試薬を使用して組織処理プロトコルを実行する、組織プロセッサの動作の前またはその間のいずれかで、試薬が組織プロセッサで組織試料を処理するのに

50

適しているかどうか決定するために、組織プロセッサの作動の特定の有用性を備えている。更に、組織試料を格納するための本発明の容器は、組織プロセッサの液体センサに対する阻害を最小化する際の有用性を有する、及び／または使いやすさのために容易に積み重なることが可能である。

【0053】

従来技術の組織プロセッサ10は、Vision Biosystems Limitedにより出願された2003年4月10日発行の国際PCT出願第PCT/AU02/01337号、国際特許公開第WO03/029845号、表題「Histological Tissue Specimen Treatment」に記載されている。本発明の好ましい実施形態の組織プロセッサ100は、国際特許第WO03/029845号に開示される従来技術の組織プロセッサ10と類似する構成要素を含み、したがって、その出願に開示する、従来技術の組織プロセッサ10を以下に記載すると都合がよい。しかし、本発明の実施形態が、国際特許第WO03/029845号に開示されている、及び本明細書に記載されている従来技術の組織プロセッサ10の構成要素の同一の構成要素、またはそのすべてを有することに限定されることは理解されるべきである。例えば、本発明の実施形態は、本明細書で後述するように、従来技術の組織プロセッサ10とは異なる、及び1つのレトルトを含むだけである、組織プロセッサまたは組織プロセッサを作動させる方法についてもよい。

【0054】

組織学的組織プロセッサの説明

図1に、主要な特徴（例えば、レトルト12、14、4つの浸透槽16～22、容器26、試薬弁40、マニホールド38、及び空気ポンプ44）を示す、従来技術の組織プロセッサ10の概略図の一例が示されている。主要な要素を接続する3つの主な流体サブシステムがあり、1つのサブシステムは、ポンプ44から浸透槽16～22及びレトルト12、14への空気ライン30である。第2のサブシステムは、浸透槽16～22とレトルト12、14を接続する浸透ライン32である。第3のサブシステムは、容器26と、試薬弁40及びレトルト12、14とを接続する試薬ライン34である。図2に示すように、弁で流れを調節することにより、流体がラインに沿って適正な行先へ流れることを確保し、また図2は、先に言及した要素に関する流体ラインの接続及び弁の配置の具体的な実施形態を示す。コントローラ25、弁、ポンプ44及び他の要素の間の電気接続は、見やすいように図2から省略し、標準的な取り付け具とみなしている。多数の容器26（例えば、図2の容器27及び容器29を参照）及び試薬弁40との対応する接続も、見やすいように図2から省略した。省略した接続は、図2に示す接続と同一のものである。

【0055】

概略図2は、図3及び図8に示す実施例に具体化されている。図3及び図8を参照すると、従来技術の組織プロセッサ10は、コントローラ25によってユーザが従来技術の組織プロセッサ10を操作することを可能にするための、グラフィカルユーザインターフェースを用いる制御インターフェース24を含む。本実施形態で、コントローラ25は筐体11の中に配置されているが、インターフェース24とコントローラ25は、例えば独立型パソコンの一部として別々に配置されてもよい。コントローラ25は、ETXフォームファクタPCBに配置されたパーソナルコンピュータプロセッサ（例えば、Intel Corporation製セレロンチップ）（図示せず）を含んでもよい。コントローラ25は、組織を処理するための、多数の所定のプロトコル（または、工程）を含めることができ、プロトコルは不揮発性メモリ（例えば、ハードドライブ）に格納される。プロトコルは、組織処理のための多くの工程を実施するために、ユーザによりプログラム可能でもよい、またはそれらは予め定義されていてもよい。通常のプロトコルパラメータは、どの試薬を試料に加えるのか、試薬をどのくらい長く加えるのか、適用する試薬の温度、攪拌を行うかどうか、レトルト内の周囲圧力を変えるかどうかを含む。

【0056】

図3で、浸透槽16～22の手前にレトルト12、14を見ることができる。レトルト

10

20

30

40

50

12、14用の蓋は、浸透槽16～22用の蓋と同様に、見やすくするために取り外している。レトルト14の開いた蓋15を、例えば図8に示す。本実施形態で、各レトルト12、14は蓋(図示せず)を有し、各1対の浸透槽も蓋17、19(図8に示す)を有する。蓋は、閉じた位置にあるとき、レトルト12、14と槽16～22を密閉し得る。容器26は、ユーザが利用しやすいように、レトルト12、14の下に配置してもよい。図3と図8の制御インターフェース24は、タッチスクリーンを用いるが、他の入力表示装置を用いてもよい。プロセッサ10から排出された空気から蒸気を吸収するための炭素フィルタを通常含む、フィルタ装置52もレトルト12、14の下に配置される。

【0057】

図8で、試薬弁40に取り付けられた種々の流体ライン(例えば、試薬容器26からの試薬ライン34)を見ることができる。試薬弁40は、すべての容器26からの投入部と、レトルト12、14への1つの排液部を有することができる。マニホールド38と試薬瓶26を接続する多数の空気ラインも、見ることができる。図8の種々の構成要素の間の接続を、図2に概略的に示す。

10

【0058】

組織試料を含有するバスケット62を収容するための収容部13を含む、レトルト12の一実施形態を図4～図6に示す。収容部13は5.5リットルの可使容積を有するが、プロトコルの各工程の間、必ずしも完全にいっぱいにしなくともよい。プロセッサ10に配置されるとき、レトルト12は、プロセッサ10の前面に向かって10度前方に回転できる。これにより、バスケット62へのより容易なアクセスが可能となり、更に、収容部13の最下部に排液点を提供して、排液後にレトルト12内に残る残留物を最小にする。

20

【0059】

以下に記載するように、コントローラ25が、いつポンプ44をオンもしくはオフにし、または適当な弁を開閉するかを確認できるように、センサ52は、レトルト12内の流体レベルを検知するために使用される。図6で、3つのセンサ52が配置されているのを見ることができる。最下部のセンサ52は、液体(例えば、試薬または浸透液)のレベルが、最小レベルよりも上にある場合、検知する。最小レベルは、節約モードで運転するときに望ましい、部分的に充填された容器13を表すことができる。これは、同時に2つ以下のバスケット62を処理するときに望ましく、その結果、バスケット62とそれに含有される試料を覆うために約3.8リットルの流体しか必要とされない。バスケットは種々のサイズであり得て、最下部のセンサ52のレベル、したがって節約モード用の充填量は、レトルト12の異なる実施形態で変化してよい。中央のセンサ52は、液体のレベルが標準満載量である、3つのバスケット62を通常覆う場合を検知する。一番上のセンサ52は、過剰充填状態を検知する。この特定の実施形態で、センサ52は、液体がセンサ52のプリズム(図示せず)に接した状態になるときの屈折率の変化に基づいて、光学的に配置される。各バスケット62は約100個の試料を、個々のカセット内に、またはバスケット62内に直接収納して保持することができる。したがって、図4～図6に示す満載したレトルト12の実施形態では、約300個の試料がある。レトルト12、14は、必要に応じてより大きくてより小さくてもよい。

30

【0060】

更に、レトルト12に直接取り付けられた温度センサ53と、加熱マット55に取り付けられた温度センサ54を図6に示す。レトルト12は、試薬または浸透液の温度を確実に調整するように加熱される。使用される流体の熱伝導率が低い場合は特に、温度センサ53をレトルト12に直接配置すると、加熱マット55の温度を測定するよりも内部の流体温度をより正確に測定することができる。そうしてレトルト12の温度が、最高処理温度、またはより正確にはレトルト12の所望の動作温度よりも低い間、加熱マット55の温度センサ54を最大値に保つことができ、1つの温度センサ54のみを用いる場合より、迅速な加熱を提供する。

40

【0061】

図6に示すポート56は、レトルト12への空気ライン30の接続を可能にする。レト

50

ルトのマニホールド 5 7 もまた、収容部 1 3 の底部の共通の流入点（図示せず）を介し、浸透ライン 3 2 と試薬ライン 3 4 の接続を可能にする。図 2 で、レトルトのマニホールド 5 7 は、弁 ret 1 - vrgt と ret 1 - vwax を内蔵し、レトルト 1 2 の 10 度の傾斜角度によりすべての流体が共通の流入点へ向かって排液するように、従来技術の組織プロセッサ 1 0 の前面に配置される。

【0062】

図 4 と図 5 で、収容部 1 3 の内部を、攪拌器 7 0 を含めて示す。攪拌器 7 0 は電気モータ 5 8 と磁気的に連結しており、コントローラ 2 5 によって指示されたスピードで駆動することができる。バスケット 6 2 は、各々が最高 1 0 0 個の組織試料を収容する。バスケット 6 2 は、図 4 に示すように支柱 5 9 上に、攪拌器から離れて支持される。

10

【0063】

この例で、レトルト 1 2 、 1 4 は同一の構造、大きさ、働きをするものであるが、一方のレトルトが、他方のレトルトよりも大きくて、または容積が多くてもよい。レトルト 1 2 への、またレトルト 1 2 からの接続は、レトルト 1 4 にもあてはまる。

【0064】

図 2 に、空気ライン 3 0 、レトルト 1 2 、 1 4 、及び浸透槽と流体連通する、圧力解放弁 4 8 を示す。これらのライン内に超過気圧があると、マニホールド 3 8 及びフィルタ 4 7 を介して余分な空気は放出されて、排気される。図 2 に示すように、圧力は圧力センサ 4 6 により測定され得る。

【0065】

弁の機能の内訳は、図 2 を参照して以下のとおりである。

20

【0066】

弁 ret 1 - vwst 、 ret 2 - vwst は、廃棄サイクルが必要な場合、レトルト 1 2 、 1 4 と廃棄容器 7 2 を接続する。一度に 1 つのレトルトだけを空にするので、したがって、これらの弁は一度に 1 つ開くだけである。別の実施形態で、弁 ret 1 - vwst 、 ret 2 - vwst を省略し、廃棄容器 7 2 と試薬弁 4 0 を直接接続してもよい。試薬を排出して廃棄するために、試薬弁 4 0 を、廃棄容器 7 2 に接続した試薬ライン 3 4 に接続し、レトルト 1 2 、 1 4 の弁を開いて、試薬を直接廃棄容器 7 2 に排出する。

【0067】

弁 ret 1 - vrgt と ret 2 - vrgt は、レトルトの充填中または排液中に、各レトルト内へのまたはその外への試薬の流動を可能にする。レトルトの排液を行う場合、試薬が試薬ライン 3 4 を逆流し、出てきたのと同じ試薬容器 2 6 内に戻ることができるよう、これらの弁を開く。空気弁 ret 1 - vfls と ret 2 - vfls は、ret 1 - vrgt と ret 2 - vrgt 弁の間の試薬ライン 3 4 と接続されていることがわかる。これらの空気弁は、1 つのレトルトを充填した後、試薬ラインから過剰な試薬を取り除くために用いられる。レトルト 1 2 、 1 4 内へ流体をくみ上げるために減圧を用いると、試薬ライン 3 4 全体に沿った流体圧力が下がり、したがって試薬ライン 3 4 の圧力が元に戻ったとき、一部の試薬は充填されていないレトルト 1 2 、 1 4 のラインを移動することができるので、このことは望ましい。これらの弁を開き、または弁を開いて、更に空気を空気ラインから試薬ライン内へ送り込むと、余分な試薬を取り除くことができ、相互汚染を防止または減らすことができる。

30

【0068】

弁 ret 1 - vwax 、 ret 2 - vwax は、浸透ライン 3 2 及び弁 wb 1 - vwx 、 wb 4 - vwx を介して、レトルト 1 2 、 1 4 と浸透槽 1 6 ~ 2 2 を接続する。浸透液がレトルト 1 2 に流入する、またはそれから排液されるとき、弁 ret 1 - vwax は開き、弁 wb 1 - vwx から wb 4 - vwx は、浸透液がどこから供給されるかにより、一度に 1 つずつ開く。浸透槽 1 6 ~ 2 2 とレトルト 1 2 、 1 4 の間の浸透ライン 3 2 は、浸透材がライン内で硬化しないのを確実にするように、加熱される。

40

【0069】

弁 ret 1 - vair 、 ret 2 - vair は、空気ポンプからレトルトまで空気を制

50

御するために用いる。空気は、大気に対して正圧で供給しても、レトルト12、14の1つまたは両方の内部圧力が周囲圧力より低くなるように、レトルト12、14から引き出してもよい。これらの弁は、レトルト12、14のどちらが空気ポンプ44と流体接続するかを決定する。ポンプ44と弁の間の接続を可能にするために、air-vpursも開かれなければならず、そうしないと空気はwax-air弁へ向かって導かれ、浸透槽16~22と接続される。

【0070】

図7a及び図7bに試薬弁40を示し、試薬弁40は、流入側の試薬容器26からの試薬ライン34と、レトルト12、14と流体接続する流出口35との間の連結部を含む。試薬弁40は、どの試薬容器26を、レトルト12、14に接続した試薬ライン34と流体連通するか選択する。本実施形態では、試薬容器26からの試薬ライン34は、試薬弁ハウジング37に取り付けられ、円形に配置されている。本実施形態では、試薬弁40は回転弁の形をしており、2つのセラミックのディスク39、41を有し、ディスク39は、試薬用の導管を形成するために開孔43bと整合する1つの開孔43aを有する。ディスク39、41は、互いに同軸上かつ隣接して取り付けられており、コントローラ25によって指示された位置に従って一緒に回転する。図7bで断面図の平面に1つの開孔しかないと、ディスク45は各試薬ライン34用の開孔を有する。回転ディスク39と41はディスク45に対して回転し、開孔が、流出口35（したがって、1つのレトルト）から試薬容器26までの流路を提供するために配列するように、ステッピングモータ49によって駆動される。ディスク39、41、45の間の密閉を補助するために、プレート51がディスクを押圧する。このように、任意の試薬ライン34、したがって任意の試薬容器26がコントローラ25によって選択され、レトルト12または14のうちの1つと流体連通される。この種の弁は内部容積が小さいので、相互汚染を最小化する。更に、試薬は、各工程後に試薬容器26内へ逆流するため、そうして次の試薬を汚染する試薬はほとんど残らない。浸透液は試薬弁40を通過しないということに留意されたい。流体の流動のこの分離は、試薬弁40の詰まりを防止し、弁40の洗浄回数を低減する。

10

20

30

【0071】

使用中、処理される組織試料を、バスケット62内に配置するためのカセット（図示せず）内に通常置く。一般的に、ほぼ同じ処理時間有し、同じ処理プロトコルを受けることが予想される組織試料は、同じバスケット62の中に一緒に置かれる。組織試料を収容したバスケット62は、次にレトルト12または14のうちの1つに収納され、蓋が閉められ、密閉状態が形成される。オペレータは次に、適用されるプロトコルのコントローラ25を指示するために、制御インターフェース24内にデータを入力することができる。プロトコルは、例えば各工程の時間、温度、圧力、攪拌及び試薬を指示して順番にプログラムすることができ、またはすべての工程を網羅する予めプログラムされたプロトコルを選択することもできる。

【0072】

プロトコルの第1工程では、レトルト12の蓋17をしっかりと締めると、選択したレトルト（この例では、レトルト12を選択した）を固定液で充填することができる。通常の固定液は、1つ以上の試薬容器26に保持され得る、ホルマリンである。レトルト12に固定液を充填するために、ポンプ44のスイッチを入れて、弁はレトルト12からポンプの注入側までの空気ラインを開き、レトルト12チャンバから空気を送り込む。試薬弁40は、レトルト12の試薬ライン34とホルマリン用の特定の試薬容器26を流体接続する位置に設定される。残りの弁は、試薬ライン34に沿ってレトルト12から試薬弁40まで開かれる。レトルト12内の減圧は、試薬容器26の中から、試薬弁40を介して試薬ライン34内へ及びレトルト12内へ流体をくみ上げるのに十分である。レトルトは、コントローラ25によって選択かつ制御された所定の温度まで、加熱パッドによって加熱される。レトルト12、したがって組織とその内部に含有される任意の試薬の温度を制御するために、センサ53、54を用いてよい。図4と図6に示すレトルト内の1つ以上のセンサ52は、試薬レベルを検知するために用いることができる。レトルト12内の試

40

50

薬レベルが十分であるとき、通常図5に示すようにバスケット62を覆い、ポンプを止めてもよい、またはそうでなければ、例えば図2に示す弁ret1-vrgtを開めることによってレトルト12から解放してもよい。

【0073】

コントローラ25によって指定された時間（通常、ユーザによりプログラムされている）が経ってから、試薬はレトルト12から取り除かれ得る。これは、空気ライン30内の弁ret1-vairを開き、試薬ライン34内の弁ret1-vrgtを開くことにより達成される。そして試薬は、プログラムされたプロトコルによって決定された試薬弁40の位置に従い、レトルト12から、それが出てきた試薬容器26内に、または異なる試薬容器26内に、または廃棄部に排出される。排出を補助するため、レトルト12は空気ライン30に沿って供給されるポンプ44からの空気によって、プラスに加圧してもよい。本実施形態で、試薬は元の容器26に排液して戻される。試薬が汚染される、または所定数の試料または洗浄に用いられた場合、そこで試薬は別の廃棄サイクルを用いて廃棄のために排出される。

10

【0074】

試薬容器26からの試薬でレトルトを充填する間、レトルト12から送り込まれた空気は、空気ライン30を伝って流動し、その一部は、マニホールド38を介し逆流し、試薬容器26内に入り、レトルト12からの空気の一部を再循環させる。レトルト12から送り込まれた余分な空気は、大気に達する前に、空気から揮発性有機化合物または他の化合物を取り除くように設計された凝縮機構（例えば、凝縮コイル51及び／または炭素フィルタ47）を介して流出する。プロセッサ10は、フィルタにかけられた空気を放出する、またはプロセッサ10の外部装置によって更にフィルタにかけられるのを可能にする、放出口連結部を有してもよい。

20

【0075】

組織処理の第2の工程は、脱水工程であってもよい。レトルト12内へ脱水化試薬をくみ上げるために用いる方法は、脱水化試薬が試薬容器26に格納されるので、上述したのと同じでよい。脱水化液は、アルコールなどの流体（例えば、エタノール）を含んでもよい。脱水化液は意図的に加えられた水、または脱水化液を再利用する場合に前の試料から取り除かれた水を含んでもよい。レトルト12、14内で脱水化液が試料に加えられる場合、プロトコルには多数の工程があつてもよく、各工程で異なる脱水化液を用いてもよい。例えば、各洗浄で試料からより多くの水分を引き出すために、前の流体より水の少ない流体を用いてもよい。脱水化液は、更にまたは代わりにイソプロパノールを含んでもよい。その後、イソプロパノールで洗浄すると、以下に記載するように、有利になり得る特性を提供する。従来技術の組織プロセッサ10が、公知の脱水化液に適合することを意図しているので、更に組織プロセッサの脱水化液に一般的に用いられている添加物を使用してもよい。

30

【0076】

脱水化液で最後に洗浄した後、流体はレトルト12、14から完全に排出される。これは、空気ポンプ44からの弁を開け、更に試薬ライン34内に空気を送り込むことにより達成され、試薬が除去される。試薬（例えば、脱水化液）により蒸気を除去するために、ポンプ44でレトルト12、14内へ新鮮な空気を勢いよく流して、蒸気の噴出を行つてもよい。脱水化液は、レトルト運転温度で高い分圧を有する所以があるので、かなりの蒸気が存在する可能性がある。脱水工程後、乾燥工程を用いてもよく、そこで、レトルト12、14は加熱マット55によって加熱され、更に空気が空気ライン30によりチャンバを介して送り込まれる。これにより余分な脱水化液を取り除く。乾燥工程は、選択された脱水化液に応じて、及び加熱する組織試料の感度に応じて、数分以上行ってもよく、またレトルト12、14を85まで加熱してもよい。

40

【0077】

組織処理の別の工程は、試料を浸透させることである。これは通常、パラフィンワックスなどの浸透材により達成される。ワックスは浸透槽16～22に保持されており、浸透

50

槽は、ワックスの融解温度よりも高い所望の温度まで加熱され、その温度は通常 54 である。通常ワックススペレットを浸透槽 16 ~ 22 に加え、ペレットが融解し好適な温度に達するまで加熱する。あるいは、予め融解したワックスを直接槽 16 ~ 22 に加えてもよい。ワックスは、必要とされるまで、高温（通常、65）に保たれる。従来技術の組織プロセッサ 10 は 4 つの浸透槽 16 ~ 22 を示すが、レトルト及び浸透槽の容積に応じてそれより多くても少なくともよい。浸透ライン 32 は、浸透槽 16 ~ 22 から 2 つのレトルト 12、14 までわたり、1 つの、いくつかの、またはすべての槽 16 ~ 22 がレトルト 12、14 のうちの 1 つと流体接続するのを可能にする、弁（例えば、ret 1 - v w a x 及び ret 2 - v w a x）を含む。槽 16 ~ 22、弁、及び浸透材ラインの配列は、1 つのレトルト 12、14 内の試料が最高 4 つの異なる浸透材によって洗浄されることを可能にする。更に、プロセッサ 10 を作動させて、残りの槽 16 ~ 22 から浸透材をくみ上げる間に、浸透材を 1 つ以上の槽 16 ~ 22 で加熱することができる。

【0078】

浸透工程の間、レトルト 12 と適当な浸透槽 16 ~ 22 の間の弁（例えば、ret 1 - v f l s）を開き、次にポンプ 44 を使用して、弁 air - v p r s と ret 1 - v a i r を開けて、レトルト 12 内の圧力を低減することにより、ワックスをレトルト 12 内にくみ上げる。レトルト 12 内の減圧により、ワックスをレトルト 12 内にくみ上げる。通常、圧力は -20 ~ -80 kpa（ゲージ圧）であってよいが、広範な種類の圧力を用いることができ、圧力はコントローラ 25 を介してユーザがプログラム可能である。ワックスは、最後または最後の数回の洗浄に用いた脱水化液の沸点より高い温度、またはほぼ同じ温度まで加熱してもよい。イソプロパノールを用いる場合、沸点温度は大気圧で約 82

になる。エタノールは通常 78 で沸騰する。レトルト 12 が脱水化液を流出した後、一部の流体は、組織試料の表面に残存する、または組織試料に吸収される。組織試料は、更に脱水化液を取り除くために上述したように、次に乾燥段階が施され、レトルト 12 は新鮮な空気を流される。そして、ワックスがレトルト 12 内にくみ上げられる。加熱したワックスと接触すると、残りの脱水化液は蒸発する、または組織試料から沸騰して取り除かれ、ワックスは脱水化液と置き換わり、そうして試料に浸透する。ポンプ 44 は、レトルト 12 の圧力を下げるために、レトルト 12 から空気または蒸気を排出し続けてもよく、それは、脱水化液の蒸発温度を下げる。例えば、レトルト 12 の圧力を 50 kpa（ゲージ圧）だけ下げてもよく、結果としてイソプロパノールの沸点は約 52 になる。組織試料に接触するワックスの温度を低くすることは、例えば、特定の種類の組織が高温にさらされると十分機能しない場合、利点を提供することができる。使用するパラフィンワックス（Paraplast + Oxford Laboratories 製）は、通常約 54 で溶解する。組織試料を浸透させるために組織学的処理に用いる樹脂を含む、他の浸透材を使用してもよい。この例で、最後の段階で用いるアルコールのイソプロパノールは、パラフィンワックスと実質的に混和性がない。レトルト内の前の流体が浸透液と非混和性であれば、この方法では、浸透液は組織試料に浸透しないことを意味する。揮発性の脱水化材を沸騰して取り除くと、アルコール及びパラフィンワックスと混和性である中間液（例えば、キシレン）を必要とする工程を省略することができる。キシレンは、実験室内で好ましくない性質を有する。しかし、キシレンを約 80 の温度に曝露したとき、特にレトルト 12 内の圧力を本明細書に記載したように真空を用いて圧力を低くしたとき、キシレンも蒸発する。したがって、この例で、キシレンの洗浄サイクルなしで組織試料を用いることを可能にするだけでなく、キシレンなどの流体と共に使用することもできる。

キシレンはワックスと混和性があり、したがって汚染物質としてワックス内に吸収され得るということを含め、キシレンを使用しないことには利点がある。しかし、ある場合、例えば組織の除去が必要なときに、脱水化液（例えば、イソプロパノール）が不十分とみなされた場合は、キシレンを使用することが望ましい。更に、処理サイクル後に、レトルト 12 から余分なワックスを除去するためにキシレンを用いることができ、したがってキシレンは従来技術の組織プロセッサ 10 内に存在してもよい。

【0079】

10

20

30

40

50

槽16～22内にワックスを保持して、槽16～22内の圧力を下げるにより、脱水化液、洗浄液（例えば、キシレン）などの揮発性汚染物質の一部の浸透液を除去することが可能である。この除去サイクルは、槽の蓋を閉めた状態で行われ、これにより圧力を下げ、浸透材を60～100などの高温度で保持する。温度を、65～85に保持してもよい。揮発性物質により、本明細書で記載する温度及び／または減圧で、物質は沸騰または蒸発することを意味する。

【0080】

容器26の空気ライン30中の脱水化液の蒸気圧力も、例えば、低圧を維持するか、または圧力範囲で循環させるかしながらレトルト12内の空気を放出することにより、下げることができる。汚染物質を一掃するために、浸透液を数時間、高温で槽16～22内に保持してもよい。

10

【0081】

2つのレトルト12、14を用いると、2組のバスケット62を同時にまたは重ねて処理することが可能になる。したがって、1つのレトルト12が充填されて、プロトコルが開始することができ、その一方で他方のレトルト14は、同じまたは異なるプロトコルの途中にある。このことは、従来技術の組織プロセッサ10の更なる柔軟性を提供する。

【0082】

ここで述べた組織試料は、ヒトもしくは動物の組織試料、または植物材料の試料でもよい。

【0083】

組織試料（例えば、3mmパンチのヒト生検試料）に関するプロトコルの一例を以下に記載する。

20

工程	試薬	時間(分)	温度(℃)	レトルト圧	搅拌
1	ホルマリン	5	60	周囲圧力	有
2	50/50のエタノール水	25	60	周囲圧力	有
3	80/20のエタノール水	35	60	周囲圧力	有
4	イソプロパノール	30	60	周囲圧力	有
5	パラフィンワックス	40	60	真空	有
6	パラフィンワックス	5	60	真空	有
合計処理時間		140			

30

別のプロトコルは以下のとおりである。

工程	試薬	時間(分)	温度(℃)	レトルト圧	搅拌
1	ホルマリン	60	40	周囲圧力	有
2	80%エタノール	45	40	周囲圧力	有
3	90%エタノール	45	40	周囲圧力	有
4	100%エタノール	60	40	周囲圧力	有
5	100%エタノール	60	40	周囲圧力	有
6	100%エタノール	60	40	周囲圧力	有
7	100%エタノール	60	40	周囲圧力	有
8	I sopar または d - リモネン	60	40	周囲圧力	有
9	I sopar または d - リモネン	75	40	周囲圧力	有
10	I sopar または d - リモネン	75	40	周囲圧力	有
11	Paraplast	70	60	真空	有
12	Paraplast	60	60	真空	有
13	Paraplast	60	60	真空	有
合計処理時間		790			

40

【0084】

上述から、キシレンはこのプロトコルで必要ではなく、プロトコルは少ない工程を有して、時間が節約されることがわかる。

【0085】

50

試薬内の汚染物質の存在を検知するために、試薬ライン 3 4 内に汚染物質検出器 6 8 を配置してもよい。レトルト 1 2 を排出するためには、レトルト 1 2 内に試薬をくみ上げるために用いたのと同じ空気ライン 3 4 に沿って空気を送り込むことにより、ポンプはレトルト 1 2 内の圧力を上げてもよい。不用な試薬は試薬容器 2 6 内へ排出することができる、または廃棄ポート 7 2 へ排出することもできる。浸透液もこの方法でレトルト 1 2 から廢物部 7 0 へ排出することができ、同様に、浸透液を、正圧を用いて槽 1 6 ~ 2 2 から排出することができる。

【 0 0 8 6 】

上述の例で、脱水化液は浸透材と非混和性である。しかし、除去液が脱水化液及び浸透材と混和性がある場合、除去サイクルを使用する場合でも上述の処理は利点を提供する。更に、脱水化工程及び浸透工程の流体の混和性を大きくすると共に、脱水化材の除去特性を大きくするために、添加剤を用いてもよい。

10

【 0 0 8 7 】

脱水化試薬（または洗浄試薬）の沸点温度以上に浸透液の温度を上げると、試薬をより迅速に取り除けるが、レトルト 1 2 内の分圧が、所与の温度で試薬の分圧よりも低ければ、沸点温度または沸点温度付近で更に試薬を取り除ける。これはレトルト 1 2 内の圧力を低減し、次にレトルト内にいくらかの新鮮な空気を入れることにより達成できる。蒸気で満たされた空気を取り除きながら、レトルト 1 2 内に新鮮な空気を取り込むと、レトルト 1 2 内の空気中の試薬の分圧が減り、したがって試薬の更なる蒸発が促進される。試薬が浸透液と混和性があれば、浸透を得るために、すべての試薬を取り除くことは必要ではない可能性がある。しかし、試料が温度に耐えることができれば、レトルト 1 2 内の浸透液の温度を、所与の圧力における試薬の沸点温度より高い温度まで上昇させることができ。所与の圧力における試薬の沸点温度付近の温度は、通常沸点温度の数（例えば、5）でもよい。

20

【 0 0 8 8 】

従来技術の組織プロセッサ 1 0 で使用することができるよう、他の脱水化液（例えば、メタノール、ブタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、工業用メタノール変性アルコール、変性アルコール（ケロシン、ベンゼンまたはブルシンで変性されたアルコールを含む）、試薬グレードアルコール、アセトン及びこれらの組み合わせ）を想到される。しかし、このリストは単に代表的なものであり、本明細書に記載の従来技術の組織プロセッサ 1 0 に有用な試薬の包括的なリストを網羅することを意図していない。

30

【 0 0 8 9 】

ジペンテン、D - リモネン、1 , 1 , 1 - トリクロロエタン、トルエン及びジオキサンなどの除去試薬も想到され、更にこのリストも、包括的なリストというよりもむしろ使用され得る試薬の種類を示すことを意味する。組織学的処理用の上述の試薬及び他の試薬（例えば、脱水化、除去またはこれらの組み合わせ）は、残留物を残さないで試薬が蒸発すれば、浸透液を加熱することで、試料から試薬を蒸発させる工程を備える、本装置で使用できる。試薬（例えば、ブタノール）は、大気圧で約 1 1 8 の沸点を有するが、沸点は周囲圧力が下がると劇的に下がる。ほとんどの組織は、8 5 以上に加熱しないことが好ましいと考えられているが、ある種の十分に固定した組織は、損傷しないでこの温度を切り抜け、したがってより高い温度を使用してもよく、上述した処理に有効な試薬の範囲が増える。その結果、使用できる最高温度は組織に応じて決まり、したがって十分に固定した組織では、温度は 1 0 0 を超える場合もある。レトルト 1 2 内の圧力を低減すると、試薬の沸点が低くなることにより、レトルト 1 2 内の温度を低くするのを補助する。

40

【 0 0 9 0 】

組織学的組織処理に使用する浸透材（例えば、樹脂や他の流体）も上述の例で想到されており、従来技術の組織プロセッサ 1 0 は、ここに言及した浸透材に限定することを意図するものではない。浸透材は、ミネラルオイルやパラフィンワックスなどの物質の混合物でもよいことも想到されている。

【 0 0 9 1 】

50

試薬管理の改善

国際特許第WO 03 / 029845号に開示され、本明細書に記載される従来技術の組織プロセッサ10は、最適な組織処理結果のために試薬使用を制御する、試薬管理システムにより実行されることができる。組織学的組織プロセッサ（例えば、従来技術の組織プロセッサ10）の資源を管理する代表的な試薬管理システム及び方法は、Vision Biosystems Limitedにより出願され、2005年4月7日に公開された国際PCT出願第PCT/AU2004/001337号、国際特許公開第WO 2005 / 031312号の表題「System and Method for Histological Tissue Specimen Processing」に記載されている。

10

【0092】

試薬管理システムは、好ましくは計算方法を使用して、組織プロセッサ（例えば、従来技術の組織プロセッサ10）の各位置／瓶で試薬濃度を決定する、濃度管理モジュールを含むことができる。計算方法は、最初のステーションの濃度（試薬のデフォルト値に設定してもよい）を使用することと、試薬の現在の濃度の推定値を算出するためにステーションでの使用を追跡することと、を包含する。ステーションでの使用を追跡することは、組織プロセッサにより使用されるレトルト壁、バスケット及び生検パッドから持ち込まれた試薬の推定値を算出することを含むことができる。それから、試薬管理システムは、計算した試薬ステーションの濃度レベルに基づいて、組織プロセッサを作動させる。

【0093】

本発明は、測定した試薬の純度レベルを計量するために少なくとも1つのセンサ74、76を含む、組織プロセッサ100を提供することによって試薬管理の改善を提供する。理想的には、測定した純度レベルは、測定パラメータ値から得られる試薬の濃度値である。本発明は、組織プロセッサ100（方法を実施するように構成される、組織プロセッサ100のコンピュータプログラム製品及びコントローラ25によりコンピュータで実行され得る）を操作する方法を更に提供する。

20

【0094】

国際特許第WO 2005 / 031312号の試薬管理システムと対照的に及び上述のとおり、コントローラ25を備える本発明の組織プロセッサ100及び組織プロセッサ100を操作する方法は、少なくとも1つのセンサ74、76によって、組織プロセッサ100の作動前またはその間に実際の試薬濃度を測定して、組織処理プロトコルを実行できる。したがって、試薬管理システムは、キャリーオーバーした試薬の推定値に基づいて算出した試薬濃度値の代わりに、測定した試薬濃度値に基づいて試薬の使用を制御できる。したがって本発明は、少なくとも1つのセンサ74、76により、試薬濃度を測定する際のより大きな精度及び信頼性を提供する。更に、試薬の品質を組織プロセッサ100の作動前またはその間に確認することができるので、本発明は、試薬管理システムがより容易に組織プロセッサワークフローを制御するのを可能にする。

30

【0095】

簡略化のために、従来技術の組織プロセッサ10の同じ特徴に対応する本発明の実施形態に従って、同じ参照番号を組織プロセッサ100の特徴のために使用してきた。従来技術の組織プロセッサ10の上述の説明及び国際特許第WO 03 / 029845号の開示は、同じ参照番号を有する組織プロセッサ100の特徴に関連することが意図されている。組織プロセッサ100は、いくつかの実施形態で、本発明の好ましい実施形態の以下の説明で明確には言及されないが、従来技術の組織プロセッサ10の1つ以上の特徴を含むことができる。当業者は、従来技術の組織プロセッサ10の特徴が、本発明の実施形態に従って組織プロセッサ100にどのように実装されるかを認識している。しかし、本発明の実施形態が、国際特許第WO 03 / 029845号に開示されている、及び本明細書に記載されている従来技術の組織プロセッサ10の構成要素の同一の構成要素、またはそのすべてを有することに限定されることは理解されるべきである。例えば、本発明の実施形態は、本明細書で後述するように、従来技術の組織プロセッサ10とは異なる、及び1つ

40

50

のレトルトを含むだけである、組織プロセッサまたは組織プロセッサを操作する方法についててもよい。

【 0 0 9 6 】

本発明の組織プロセッサ 100 は、組織試料を受容するための少なくとも 1 つのレトルト 12 と、試薬を格納するための少なくとも 1 つの容器 26 と、測定した試薬の純度レベルを計量するための少なくとも 1 つの容器 26 及び少なくとも 1 つのレトルト 12 の一方または両方と流体連通するように配置される少なくとも 1 つのセンサ 74 と、を含む。

【 0 0 9 7 】

組織プロセッサ 100 の実施形態は、図 9 a ~ 図 9 d 及び図 10 に示す簡略化した概略 10 プロック図に示される。センサ 74、76、マニホールド 38、試薬弁 40、空気ポンプ 44、コントローラ 25 及び他の要素の間の電気接続は見やすいうように図から省略されており、当業者に既知で、図 1 ~ 図 8 に示すように従来技術の組織プロセッサ 10 を参照してわかる、標準的な取り付け具とみなされる。

【 0 0 9 8 】

図 9 a 及び図 9 b を参考すると、組織プロセッサ 100 は、容器 26 とレトルト 12 を接続する試薬ライン 34 を含むことができる。センサ 74 は、容器 26 とレトルト 12 の間に位置する、試薬ライン 34 に配置されることができる。弁機構 50 は、組織処理プロトコルの間の流れの方向に応じて、容器 26 とレトルト 12 の間の試薬の流れを制御するために、試薬ライン 34 に所望により含まれることができる。例えば、レトルト 12 を充填する際、試薬は、試薬ライン 34 で容器 26 からレトルト 12 へ運ばれる。逆に、レトルト 12 を排液する際、流れの方向は、弁機構 50 により制御されるように、逆転する。いくつかの実施形態では、弁機構 50 は、従来技術の組織プロセッサ 10 の試薬弁 40 を含むことができる。センサ 74 は、それぞれ図 9 a 及び図 9 b に示されるように、弁機構 50 とレトルト 12 の間、または容器 26 と弁機構 50 の間の試薬ライン 34 に配置される 20 ことができる。好ましくは、センサ 74 は、図 9 a に示すように弁機構 50 とレトルト 12 の間に配置される。

【 0 0 9 9 】

あるいは、図 9 c の実施形態で、センサ 74 は、試薬が試薬ライン 34 で運ばれるとき、試薬の一部を受容するバイパスライン 42 に配置される。バイパスライン 42 は、図 9 c に示すように、任意の弁機構 50 とレトルト 12 の間に配置される。しかし、バイパスライン 42 を、容器 26 と任意の弁機構 50 の間に配置できる。更に、他の実施形態で、バイパスライン 42 は、弁機構 50 のいずれかの側で試薬ライン 34 に接続できる。試薬ライン 34 からバイパスライン 42 への試薬の流入は、センサ 74 に運ばれる試薬の量を選択的に制御するために、弁で調節されることもできる(図示せず)。

【 0 1 0 0 】

図 9 d は、容器 26 及び / またはレトルト 12 に接続している専用ライン 36 に、センサ 74 が配置される、組織プロセッサ 100 の別の代替的実施形態を示す。専用ライン 36 は、専用ライン 36 が容器 26 及びレトルト 12 の一方または両方に流体接続できることを示すために、点線で示される。試薬は、専用ライン 36 の容器 26 またはレトルト 12 のうちの 1 つから、測定した試薬の純度レベルを計量するためのセンサ 74 まで運ばれる 40 ことができる。この点に関して、空気ライン 30 は、専用ライン 36 の試薬をくみ上げるために、空気ポンプ 44 からセンサ 74 まで接続されることができる(図示せず)。

【 0 1 0 1 】

図 9 a ~ 図 9 d は、1 つの容器 26、レトルト 12 及びセンサ 74 を含む、組織プロセッサ 100 の実施形態を示す。しかし、組織プロセッサ 100 は、図 10 に示すように、異なる濃度で異なる試薬及び / または同じ試薬を格納するための複数の容器 26 を含むことができる。

【 0 1 0 2 】

組織プロセッサ 100 の好ましい実施形態を図 10 に示す。組織プロセッサ 100 は、複数の容器 26 (6 つ示されているが、種々の数の容器を提供できる)、2 つのレトルト

10

20

30

40

50

12、14及び2つのセンサ74、76を含むことができる。配置は、各センサ74、76が試薬弁40とレトルト12、14の間の試薬ライン34に配置されている、図9aを参照して示し記載されているものと類似している。しかし、他の実施形態で、1つのセンサ74は、試薬弁40と、レトルト12、14の両方との接続の間に配置することができる（図示せず）。

【0103】

図10に示すように、組織プロセッサ100は、その間で試薬を運ぶように、各容器26をレトルト12、14に選択的に接続するための試薬弁40を含むことができる。更に、組織プロセッサ100は、浸透ライン32によってレトルト12、14に接続する、4つの浸透槽16～22を含むことができる。浸透槽16～22は、組織試料を浸透させるための組織処理プロトコルを実行する際に、組織プロセッサ100により使用のための浸透材（例えば、固体パラフィン）を含むことができる。組織プロセッサ100は、空気ライン30及びマニホールド38を備える空気ポンプ44も含むことができ、それはコントローラ25と共に、組織プロセッサ100中の種々の流体（例えば、処理流体または廃棄物）の輸送を可能にする。

10

【0104】

センサ74、76は、容器（複数可）26またはレトルト12、14からセンサ74、76まで運ばれるとき、好ましくは試薬の濃度値を計量するように構成される、液体センサである。センサ74、76は濃度計、好ましくは発振管型濃度計であり得て、それは、発振素子を含んで、試薬流動の減衰効果を計測する。あるいは、センサ74、76は、当業者には既知のように、発振U字管型もしくは「音叉型」濃度計、または他の濃度計であり得る。センサ74、76が発振管を含む場合、図10で示す組織プロセッサ100のマニホールド38は、好ましくはある角度に傾いている。傾斜角によって、センサ74、76の発振管からのいかなる気泡も取り除かれることができるようにになり、それにより、レトルト12、14を充填する間、濃度測定が可能になり、容器（複数可）26からレトルト12、14まで試薬を運ぶとき、それは生じる。

20

【0105】

理想的には、センサ74、76は、組織プロセッサ100の流体／試薬の流動に対する最小限の流体規制を提供する。例えばセンサ74、76は、流体規制を最小限にする、大きな内部管径を有することができる。センサ74、76が試薬ライン34に配置されるとき、これは特に重要であり（図9a～図9b及び図10を参照）、そこで、このような規制が容器（複数可）26とレトルト12、14の間の充填時間及び排出時間に影響を及ぼし得る。

30

【0106】

ここで図11を参照すると、本発明は、組織試料を処理するための組織プロセッサ100を操作する方法を提供する。図11は、本発明の方法の工程80～86のフローチャートである。方法は、工程80で、少なくとも1つの容器26または少なくとも1つのレトルト12から、少なくとも1つのセンサ74へ試薬を運ぶことを含む。工程82で、方法は、測定した試薬の純度レベルを、少なくとも1つのセンサ74によって自動的に計測することを更に含む。工程84で、方法は、測定した純度レベルが、少なくとも1つの容器26と関連して試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認することを更に含む。方法は、工程86で、確認した結果に基づいて、試薬が組織プロセッサ100で組織試料を処理するのに適しているかどうか自動的に決定することを更に含む。

40

【0107】

試薬の所定の純度レベルは、容器26に格納されることを意図する、試薬のデータまたは情報によって少なくとも1つの容器26と関連することができる。例えば容器26は、実際の容器26に配置される特異試薬のための識別子（例えば、ラベルの使用により）を含むことができる。識別子は、機械可読でもよく、無線固体識別装置（RFID）を含んでもよい。識別子は、情報（例えば、容器26に格納されることになっている試薬の種類及び／または濃度）を含むことができる。

50

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態で、方法は、試薬データに基づいて試薬の所定の純度レベルを少なくとも1つの容器26に提供する工程を更に含む。少なくとも1つの容器26用の試薬データは、好ましくは組織プロセッサ100のユーザまたはオペレータにより提供される。組織プロセッサ100は制御インターフェース24などの入力装置を更に含むことができ、それは、従来技術の組織プロセッサ10の図3及び図8に示される制御インターフェース24を含むことができる。制御インターフェース24はグラフィカルユーザインターフェースを使用することができ、試薬データを提供するユーザによって操作可能なタッチスクリーンディスプレイ、キーボード及び/またはマウスを含むことができる。制御インターフェース24は組織プロセッサ100のコントローラ25に接続することができ、それは制御インターフェース24から試薬データを受け取るように構成される。

10

【 0 1 0 9 】

更に/あるいは、組織プロセッサ100は、コントローラ25を含むことができ、それは、従来技術の組織プロセッサ10の図8に示されるコントローラ25を含むことができる。コントローラ25は、サーバまたはコンピュータシステムから試薬データを受領する(例えば、無線または有線接続により)ように構成されることができる。コントローラ25は、従来技術の組織プロセッサ10の図3に示すように筐体11の組織プロセッサ100上に位置できる、または組織プロセッサ100と通信する独立型コンピュータの一部でもよい。コントローラ25は、ETXフォームファクタPCBに配置されたパーソナルコンピュータプロセッサ(例えば、Intel Corporation製セレロンチップ)を含んでもよい(図示せず)。コントローラ25は、組織を処理するための、多数の所定のプロトコル(または、工程)を含めるまたは格納することができ、プロトコルは不揮発性メモリ(例えば、ハードドライブ)に格納される。プロトコルは、組織処理のための多くの工程を実施するために、ユーザによりプログラム可能でもよい、またはそれらは予め定義されていてもよい。通常のプロトコルパラメータは、どの試薬を試料に加えるのか、試薬をどのくらい長く加えるのか、適用する試薬の温度、攪拌を行うかどうか、レトルト12、14内の周囲圧力を変えるかどうかを含む。

20

【 0 1 1 0 】

試薬データは、好ましくは少なくとも1つの容器26における、少なくとも試薬の濃度値を含む。ユーザは、数例を挙げると、制御インターフェース24またはコントローラ25を使用して、試薬を水に希釈する割合(例えば、70%、80%または100%)として濃度値を提供できる、またはモル(M)、g/L、mg/mLの濃度を提供できる。試薬データは、試薬プロセッサ100のために、試薬の種類、試薬名及び容器番号のうちの1つ以上も含むことができる。例えば、試薬の種類は、数例を挙げると、脱水化液(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール及び種々のアルコール類)、洗浄試薬(例えば、キシレン、ジペンテン、D-リモネン、1,1,1,トリクロロエタン、トルエン及びジオキサン)、及び浸透材(例えば、固体パラフィン)を含むことができる。

30

【 0 1 1 1 】

本発明の好ましい実施形態で、試薬の所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される濃度レベルである。濃度レベルは、閾値または値の許容差範囲のうちの1つを含むことができる。閾値は、ユーザからの試薬データに含まれる、試薬の濃度値であり得る。濃度レベルが値の許容差範囲である場合、範囲は、試薬データに含有される濃度値に基づいて決定することができる。方法は、試薬の種類(例えば、脱水化液、洗浄液または浸透材)に応じて、及びいくつかの実施形態では、純粋な試薬濃度に基づく算出により、または試薬の参照テーブルを使用して、許容差範囲を決定することを含むことができる。例えば、より小さい許容差範囲は、濃度レベルの変化が処理した組織試料の質に悪影響を及ぼす、試薬に必要とされ得る。

40

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態で、方法は、1回以上、好ましくは3回、測定工程82を繰り返す

50

ことと、測定した試薬の純度レベルを表すパラメータの測定値の平均を算出することと、を更に含む。この場合、算出した平均は、測定した試薬の純度レベルを表す。測定工程 8 2 は、少なくとも 1 つのセンサ 7 4、7 6 を使用して、試薬の濃度値を測定することを含むことができ、それは液体センサまたは濃度計でもよく、そうして算出平均は、試薬の平均濃度値を含むことができる。方法は、測定した濃度値、または測定した濃度値の平均から試薬の濃度値を得る工程を更に含むことができる。濃度値を得る工程は、純粋な試薬の参照テーブルを使用することに基づく計算方法を実行することを含むことができる。決定工程 8 2 で決定される測定した試薬の純度レベルは、好ましくは得られた濃度値を含む。

【 0 1 1 3 】

したがって図 1 1 の確認工程 8 4 は、好ましくは濃度値の比較に基づいて実行される。
理想的には、測定した純度レベルは、測定した濃度値または測定した濃度値の平均から得られる濃度値であり、所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される閾値、または値の許容差範囲である、濃度レベルである。確認工程 8 4 は、測定した純度レベルが (i) 所定の濃度レベルの閾値より大きい、または (ii) 所定の濃度レベルの値の許容差範囲内であるかどうか確認することを含む。

【 0 1 1 4 】

代替的実施形態で、所定の純度レベルは、試薬データからの濃度値に基づいて決定される濃度レベルであり得る。濃度レベルは閾値であり得て、そこで閾値は、試薬データからの濃度値から生成される（例えば、純粋な試薬濃度に基づく、または試薬の参照テーブルを使用する計算による）濃度値であり得る。濃度レベルが値の許容差範囲である場合、範囲は、得られた濃度値に基づいて決定されることができる。更に、測定した試薬の純度レベルは、測定した濃度値、または測定した濃度値の平均であり得る。したがって代替的実施形態で、図 1 1 の確認工程 8 4 は濃度値の比較に基づいて実行される。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態で、図 1 1 の決定工程 8 6 は、測定した純度レベルが閾値より大きい、または値の許容差範囲内にあるとき、試薬が組織試料を処理するのに適していると決定することを含む。工程 8 6 は、測定した純度レベルが閾値より小さい、または値の許容差範囲外にあるとき、試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定することを更に含む。試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定されるとき、方法は、組織プロセッサ 1 0 0 の不使用のために少なくとも 1 つの容器 2 6 に印をつける工程を更に含むことができる。方法は、印のついた容器 2 6 の試薬を確認するユーザのために、組織プロセッサ 1 0 0 で通知信号を生成する工程も更に含むことができる。通知信号は、入力装置（例えば、ユーザディスプレイを有する制御インターフェース 2 4 ）によって、ユーザに提供されることができる。通知信号は、制御インターフェース 2 4 またはユーザディスプレイに表示されるメッセージ及び / またはアラームを含むことができる。

【 0 1 1 6 】

方法は、組織プロセッサ 1 0 0 を作動させて、試薬を用いて組織処理プロトコルを実行する前に、実行され得る。この方法は、組織プロセッサ 1 0 0 による組織処理プロトコルの使用の前に、専用の組織プロセッサワークフローが測定した試薬の純度レベルを確認することを必要とする。図 9 d を参照すると、組織プロセッサ 1 0 0 は、容器 2 6 またはレトルト 1 2 をセンサ 7 4 に接続する専用ライン 3 6 を含む。専用ライン 3 6 は、容器 2 6 とレトルト 1 2 を接続する試薬ライン 3 4 とは別である。いくつかの実施形態で、方法は、工程 8 0 で、容器 2 6 またはレトルト 1 2 からセンサ 7 4 に専用ライン 3 6 で試薬を運ぶことを含む。

【 0 1 1 7 】

専用の組織プロセッサワークフローは、試薬の純度レベルまたは濃度を測定するために、特異作用が専用ライン 3 6 に試薬を充填及び排出することを必要とする。例えば組織プロセッサ 1 0 0 による使用の前に、試薬をスクリーニングして、その純度レベルまたは濃度を確認するために、試薬は容器 2 6 に格納されて、センサ 7 4 へ運ばれることができる。試薬が使用に不適当であると、方法が工程 8 6 で決定する場合、試薬に関連する容器 2

10

20

30

40

50

6（すなわち、試薬を格納するための容器26）は不使用の印をつけられることができる。「印をつけること」は、組織処理プロトコルで使用するための容器26を排除する試薬管理システムで、ソフトウェアにより実施されることがある。「印をつけること」は、組織処理プロトコルで使用するための代わりの容器26の、試薬管理システムによる選択をもたらす場合がある。更に、方法は、印をつけた容器26の試薬を確認するために、ユーザに通知信号を生成することを含むことができる。通知信号は、制御インターフェース24またはユーザディスプレイに表示されるメッセージ及び／またはアラームであり得る。

【0118】

別の例で、試薬を関連する容器26に運ぶ前に、試薬をスクリーニングして、その純度レベルまたは濃度を確認するために、試薬はレトルト12に格納されて、センサ74へ運ばれることができる。試薬が使用に不適当であると、方法が工程86で決定する場合、試薬に関連する容器26（すなわち、この場合、試薬を格納するための容器26）は上述のとおり不使用の印をつけられることができ、更に、関連する容器26でその時点でいかなる試薬も汚染しない、または希釈しないように、試薬は、そこからの除去のために組織プロセッサ100の廃棄ラインへ運ばれることができる。

10

【0119】

他の実施形態で、方法は好ましくは、組織プロセッサ100を作動させて、試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するときに、実施される。この方法は、2つのやり方（i）組織プロセッサワークフローを組織処理プロトコルに適応させて、組織プロセッサ100による使用（例えば、レトルト12、14の充填／排液）の間、試薬を確認することと、（ii）組織処理プロトコルの連続使用から試薬の汚染を算出するための組織プロセッサワークフローを監視することと、によって行うことができる。都合のよいことに、それが追加の確認を防ぎ、上述の専用のワークフローを実行するために必要なレトルトはきれいになるので、適応したワークフロー及びワークフローの監視は、組織プロセッサ100の運転中の非効率性を最小限にする。

20

【0120】

図9a～図9c及び図10を参照すると、組織プロセッサ100は、少なくとも1つの容器26と少なくとも1つのレトルト12、14を接続する試薬ライン34を含むことができる。少なくとも1つのセンサ74、76は、試薬ライン34と流体連通して配置される。センサ74、76は図9a～図9b及び図10で示すように試薬ライン34に配置される、または代わりに、図9cに示すように試薬が試薬ライン34に運ばれるとき、一部の試薬を受けるバイパスライン42に配置されることができる。組織プロセッサ100のこれらの実施形態に関して、試薬ライン34から容器26とレトルト12、14の間に運ばれた試薬が、試薬ライン34またはバイパスライン42に配置されるセンサ74、76を通過する際、方法は、組織処理プロトコルの開始時にレトルト12、14を試薬で充填することで、及び／または組織処理プロトコルの終了時に試薬を除去するためにレトルト12、14を排液させることで、実施することができる。

30

【0121】

適応した組織プロセッサワークフローにおいて、方法は、組織プロセッサ100を作動させて、少なくとも1つのレトルト12、14を充填することまたは排液することを停止して、図11の少なくとも方法の工程82～86を実行する工程を更に含む。レトルト12、14を充填する際、方法は、組織プロセッサ100を作動させて、少なくとも1つのレトルト12、14に格納される組織試料に試薬を接触させる前に、充填を停止することを含むことができる。レトルト12、14を排液する際、方法は、組織プロセッサ100を作動させて、試薬と関連する少なくとも1つの容器26に試薬が送達される前に、充填を停止することを含むことができる。レトルト12、14に充填され、そして処理する際に組織試料を潜在的に汚染する及び／または破壊する前に、ならびにレトルト12、14から試薬を排出する際に関連する容器26の任意の試薬を潜在的に汚染する及び／または希釈する前に、停止する工程は、好都合に試薬の純度レベルまたは濃度が確認されるのを可能にする。これは望ましくは、組織プロセッサを作動させる前に、またはその間に試

40

50

薬品質が確認されて、試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するのを可能にし、それは、それにより、ユーザエラー及び組織試料の最適以下の組織処理の可能性を回避できる。

【0122】

図11の工程86で、試薬が組織試料を処理するのに適していると決定されるとき、方法は、組織プロセッサ100を作動させて、レトルト12、14を充填し続ける、または排液し続けて、組織処理プロトコルを終了させる工程を更に含むことができる。そうでなければ、試薬が組織試料を処理するのに不適当であると決定されるとき、方法は、組織プロセッサ100を作動させて、組織処理プロトコルを中止する工程を更に含むことができる。

【0123】

レトルト12、14を充填する際の適応した組織プロセッサワークフローを、図12及び図13a～図13cのフローチャートに示すように、本発明の好ましい実施形態で示す。図12は、本明細書に記載の図11の方法及び実施形態を包含する、レトルト充填の際の試薬スクリーニング（すなわち、試薬の純度レベル、特に濃度を確認する）のためのワークフローの簡略化したフローチャートである。フローチャートは、容器26からの試薬をレトルト12、14にゆっくり充填することから始まる。好ましくは、レトルトは10秒間充填されて、レトルト12、14に格納される組織試料に試薬を接触させる前に、組織プロセッサ100を作動させて、充填を停止する。ワークフローの次の工程は、濃度計74、76の安定した表示数値を待つことである。次に濃度計74、76の表示数値を確認し、それは方法の工程82及び工程84を実行することを包含する。ワークフローは次に、表示数値が良好かどうか決定し、それは方法の工程86を実行することを包含する。表示数値が良好である場合、レトルト12、14は試薬で充填され続けられ、処理プロトコルは終了する。さもなければ、試薬と関連する容器26は組織プロセッサ100の使用のために排除され、代わりの瓶／容器26（複数の容器26による実施形態で）は組織処理プロトコルの使用のために選択される。ユーザは、排除された、または印をつけた容器26に関して通知される（例えば、制御インターフェース24及び代わりの瓶／容器26を使用するオプションによって）。それからワークフローは、組織処理プロトコルを断念して、ユーザが更なる措置をとる（例えば、印をつけた容器26に試薬を戻す、または代わりの瓶／容器26を選択する）のを待つ。

【0124】

図13a～図13cを参照すると、図12に示され、上述されている試薬スクリーニングのためのワークフローのより詳細なフローチャートが提供されている。特に、図13aは、濃度計（複数可）74、76が組織プロセッサ100により使用可能かを確認する、また濃度計（DM）の欠陥（125）を記録する、ワークフローの追加工程を示す。一旦濃度計74、76が使用可能にされると、試薬弁（例えば、従来技術の組織プロセッサ10の図2からのret1-vrgt及びret2-vrgt）は、レトルト12、14を試薬で充填するために開かれる。図13bは、濃度測定をして、試薬の純度レベルまたは濃度を確認するために、レトルト12、14の充填を停止することの詳細を示す。停止することは、図13bに示すように組織プロセッサワークフローの「一時停止」機能を実施することにより達成できること、それは、濃度測定が実行されて、試薬の純度レベルまたは濃度を確認するまで、十分な時間、レトルト12、14の組織処理プロトコル及び充填を中断する。図13cは、実行されている方法の工程82～工程86の詳細を示し、そこで、3つの安定した濃度の表示数値が取られて、濃度計（DM）の表示数値（例えば、3つの濃度測定値の平均）は、それが予想される試薬濃度（例えば、ユーザからの試薬データに基づく所定の値）をエラーまたは許容差内と整合するかを見るために確認される。DMの表示数値がエラーまたは許容差内に整合しない場合、ワークフローは、試薬を、予想した濃度の試薬エラー（121）でないと記録して、再利用を防ぐために瓶26に印をつけ、試薬弁を閉じて、「新しい試薬を再試行する」を返す。これは、ユーザが見て、適切な行動（例えば、代わりの瓶／容器26を選択する、または試薬を容器26に戻す）を取るために生成される、通知信号またはメッセージを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0125】

上述のように適応する組織プロセッサワークフローは、試薬管理システムにより実行される、組織プロセッサワークフローの監視で行うことができる。組織プロセッサワークフローの監視は、1回以上、好ましくは組織プロセッサ100によって実行される組織処理プロトコルの間にレトルト12、14を充填及び排液する際に、適応する組織プロセッサワークフローを実行することを含む。これは、試薬の純度レベルまたは濃度が組織処理プロトコルの試薬の使用前及びその後で確認されるのを可能にする。理想的には、組織プロセッサワークフローの監視は、組織処理プロトコルが組織プロセッサ100により実行されるたびに、適応する組織プロセッサワークフローを実行し、それは、試薬の純度レベルまたは濃度のデータが、組織プロセッサ100による試薬の連続使用の際、収集されるのを可能にする。

10

【0126】

いくつかの実施形態で、組織プロセッサ100は、第1試薬を格納するための第1容器、及び第2試薬を格納するための第2容器を含む。第1容器及び第2容器は、図9a～図9d及び図10に示すように試薬容器26を含むことができる。しかし、第1容器は、浸透槽16～22、またはレトルト12、14の組織試料を処理するために組織プロセッサ100で使用した試薬または処理流体を格納する、組織プロセッサ100の代わりの容器を含むことができる。

20

【0127】

組織プロセッサワークフローの監視において、方法は、組織プロセッサ100を作動させて、第1試薬及び第2試薬を用いて組織処理プロトコルを実行する工程を更に含むことができる。好ましくは、第1試薬は、第2試薬を使用する前に、組織処理プロトコルで用いられる。組織処理プロトコルは、レトルト12、14を充填及び/または脱液する際、第1容器に及び/またはそれからレトルト12、14へ第1試薬を運ぶ、または汲み出すことによって、第1試薬でレトルト12、14中の組織試料を処理することを含むことができる。理想的には、そのうえ組織処理プロトコルは、第2試薬でレトルト12、14の組織試料を処理する同じ工程を含む。

20

【0128】

都合のよいことに、組織プロセッサワークフローの監視ための方法は、第1容器からの第1試薬の、第2容器からの第2試薬内へのキャリーオーバー体積を自動的に測定することを含むことができる。キャリーオーバー体積は、まず第1に第2容器の第2試薬の初期体積を提供することにより決定されることができ、それは、入力装置24またはコントローラ25を介してユーザによって提供され得る。次に、方法は、測定工程82を実行して、センサ74、76を使用して、レトルト12、14を排液する際の第1試薬の濃度値、ならびにレトルト12、14を充填及び排液する際の第2試薬の濃度値を測定することを含む。そしてキャリーオーバー体積は、

30

【数3】

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2_{out}} - \rho_{C2_{in}}}{\rho_{C1_{out}} - \rho_{C2_{out}}} \times V$$

40

に従って自動的に算出されることができ、

式中、

V_{CO} = キャリーオーバー体積 (L) 、 C_{2out} = 少なくとも1つのレトルトを排液する際の第2試薬の測定した濃度値 (kg/m³) 、 C_{2in} = 少なくとも1つのレトルトを充填する際の第2試薬の測定した濃度値 (kg/m³) 、 C_{1out} = 少なくとも1つのレトルトを排液する際の第1試薬の測定した濃度値 (kg/m³) 、 V = 第2容器中の第2試薬の初期体積 (L) である。

【0129】

キャリーオーバー体積は、組織プロセッサ100による連続使用の間、第2試薬を汚染した第1試薬の量を表す。この情報は、組織プロセッサ100によって試薬の使用を制御

50

する（例えば、特異試薬、及び組織処理プロトコルの使用でのその順序を選択することによって）、試薬管理システムによって使用され得る。更にキャリーオーバー体積は、他の容器（例えば、浸透槽16～22）からの試薬／処理流体の汚染レベルを推定する、試薬管理システムによって使用され得る。浸透槽16～22からの浸透液（例えば、固体パラフィン）の純度レベルまたは濃度が、組織プロセッサ100のセンサ74、76で測定されないので、これは特に有利である。したがって、実際の測定した試薬濃度を使用してキャリーオーバー体積を算出するこの方法は、試薬管理システムによる浸透液または他の流体の純度レベルまたは濃度の計算に精度を提供する。

【0130】

本発明は、組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルト12と、試薬を格納するための少なくとも1つの容器26と、測定した試薬の純度レベルを計量するための少なくとも1つの容器26及び少なくとも1つのレトルト12の一方または両方と流体連通するように配置される少なくとも1つのセンサ74と、を含む、組織プロセッサ100も提供する。測定した純度レベルは好ましくは、測定パラメータ値から得られる濃度値である。組織プロセッサ100は、図11の工程80～工程86に従って、組織プロセッサを作動させる方法を実行するように構成される、コントローラ25も含む。

10

【0131】

本発明の好ましい実施形態で、コントローラ25は、上述の、ならびに図11、図12及び図13a～図13cに関連する、追加の方法の工程のいずれかを実行するようにも構成される。したがって、組織プロセッサ100を作動させる方法は、コントローラ25により実施することができ、当業者に理解されるような様々な方法でソフトウェア、ファームウェア及び／またはハードウェアで更に実施することができる。

20

【0132】

本発明は、組織プロセッサ（例えば、組織プロセッサ100）を作動させるためにデータ処理システム内の媒体に包含される、コンピュータ可読プログラムコード及びコンピュータ可読システムコードを有するコンピュータ可読媒体を含む、コンピュータプログラム製品も提供する。そこで、コンピュータプログラム製品は、図11の工程80～工程86に従って、組織プロセッサを作動させる方法を実施するためのコンピュータ可読媒体内のコンピュータ可読コードを含む。

30

【0133】

本発明の好ましい実施形態で、コンピュータ可読コードは、上述の、ならびに図11、図12及び図13a～図13cに関連する、追加の方法の工程のいずれかを実行できる。したがって、組織プロセッサ100を作動させる方法は、ソフトウェアのコンピュータプログラム製品により実施することができる。コンピュータプログラムコードは、多くの方法で（例えば、組織プロセッサ100のメモリに、または有形的コンピュータ可読媒体に）供給されることができる、または組織プロセッサ100のデータ信号またはファイルとして伝達されることができる。

【0134】

本明細書に記載されるように、本発明の方法、組織プロセッサ及びコンピュータプログラム製品は、試薬により組織処理プロトコルを実行するために、組織プロセッサの動作の前またはその間に、試薬品質が検査されるのを好都合に可能にする。本発明の組織プロセッサは、測定した試薬の純度レベルを測定するための少なくとも1つのセンサを含み、それは、好ましくは測定パラメータ値から得られる濃度値である。したがって、実際の試薬の濃度レベルは、組織処理プロトコルを実行する組織プロセッサ100の動作の前またはその間に、少なくとも1つのセンサによって測定されることができる。測定した試薬の濃度レベルは、組織処理プロトコルを実行するための試薬の使用及び組織プロセッサワークフローをより容易に制御する、試薬管理システムによって使用されることが可能である。したがって本発明は、試薬品質を検証することにより、ユーザエラー及び最適以下の組織処理の可能性を回避することによって、好結果な組織処理の可能性を向上させることができる。

40

50

【0135】**バスケットの設計の改善**

本発明は、カセットバスケットの設計の改善も組織プロセッサに提供する。

【0136】

図4～図6を参照すると、従来技術の組織プロセッサ10のレトルト12は、レトルト12の処理流体（例えば、試薬）のレベルを検出するための3つの流体レベルセンサ52を含む。流体レベルセンサ52は、図6で最もよくわかるように、レトルト12の異なる高さに配置される。複数のバスケット62は、図5に示すように、レトルト12に収容されて、積み重なるように構成される。バスケット62はレトルト12内に配置されるように、及び組織試料を格納するための容積容量を最大化するために十分にサイズ設定され、組織試料は、カセット内のバスケット62に格納されることができる。従来技術のバスケット62は通常金属材料から作製されており、したがって光に曝露されるときに反射する構造を提供する。流体レベルセンサ52が通常光学センサであるので、金属反射構造は、処理流体のレベルを測定する際に使用するための光学センサを妨害する可能性がある。10

【0137】

本発明は、処理のための組織試料を組織プロセッサ（例えば、従来技術の組織プロセッサ10または本発明の組織プロセッサ100）に格納するための容器110を提供する。容器110は、組織プロセッサ10、100のレトルト12、14に収容されて、レトルト12、14中の処理流体を処理するために格納された組織試料へのアクセスを提供するように構成される。レトルト12、14は、レトルト12、14中の処理流体のレベルを検知するために少なくとも1つのセンサ52を含む。容器110は、少なくとも1つのセンサ52との阻害を最小化するように構成される。20

【0138】

図14a～図14b及び図15a～図15bは、本発明の好ましい実施形態に従って、組織プロセッサの処理のために組織試料を格納するための容器110を示す。容器110は、レトルト12、14内に配置するために十分にサイズ設定されることができる。更に、容器110は、図14a～図14b及び図15a～図15bで示すバスケットであり得る、または処理用に格納した組織試料への流体アクセスを提供するために、網状構造を有することができる。30

【0139】

いくつかの実施形態で、少なくとも1つのセンサ52は光学センサであり、容器110は、光学センサ52への阻害を最小化するために、少なくとも1つの非反射面を含む（図示せず）。非反射面は、好ましくは光学センサ52の使用の間に生じることがあり得る反射を最小化するために、不透明材料を含む（図示せず）。他の実施形態で、センサ52は、当業者に既知のように、表面反射からの干渉に影響を受ける他のセンサであり得る。30

【0140】

容器110は、少なくとも1つの非反射面を有する、1つ以上のクリップを取り外し可能に受容するように構成することができる（図示せず）。図14a～図14b及び図15a～図15bに示すように容器110がバスケットである場合、1つ以上のクリップは、バスケット110の側面部分の開口部に取り外し可能に取り付けられることがある（図示せず）。側面部分は、基底部63を除く、バスケット110の収容部60の4つの表面を含むことができる。更に／あるいは、容器またはバスケット110の側面部分はそれぞれ、非反射面を含むことができ、それは容器110と一体化していてもよい（図示せず）。側面部分は、好ましくはこれらの実施形態の非反射材料または不透明材料から形成される。40

【0141】

本発明は、複数の容器110の積み重ねを容易にする収容可能なハンドル65を含む、組織プロセッサ10、100の処理のために組織試料を格納するための容器110を提供する。

【0142】

10

20

30

40

50

図14a～図14b及び図15a～図15bは、本発明の好ましい実施形態に従って、組織試料を格納するための容器110を例示し、それは収容可能なハンドル65を示す。図14a～図14bは収容位置のハンドル65を示し、図15a～図15bは拡張位置のハンドル65を示す。容器110は、レトルト12、14内に配置されるために十分にサイズ設定設定されることができて、組織処理用に格納した試料への流体アクセスを提供するために、バスケットであり得る、または網状構造を有することができる。図示するように容器またはバスケット110は、収容部60及び蓋64を含む。図15bで最もよくわかるように、収容部60は、収容位置のハンドル65を収容するための中央凹部66を含むことができる。中央凹部66は、収容位置のスロットの対向端でハンドル65のアームを受容するために長手方向のスロットを形成する。

10

【0143】

好ましくはハンドル65は、図14a～図14b及び図15a～図15bに示すように収容部60と一体化している。特に図15bは、収容部60が、プラケットの開口部で、ハンドル65の各アームを受容するための長手方向スロット66の対向端のプラケットを含み得ることを示す。ハンドル65は、収容部60に対してハンドル65を手動で押したり引いたりすることにより拡張及び収容され、その結果、プラケットの開口部に対してハンドル65のアームを動かす。ハンドル65を収容部60内に一体化することは、蓋64のしっかりと取り付けへのいかなる依存性も回避でき、それにより、輸送の間、容器110及び/または組織試料を落とすリスクを低減する。

20

【0144】

図14aを参照すると、容器またはバスケット110は、それによりハンドルが図15aに示される拡張位置まで拡張可能である、スロット61を有する蓋64を更に含むことができる。スロット61は、ハンドル65が拡張位置まで通過するのを可能にするために、ハンドル65の長さよりわずかに長い長手方向のスロットであり得る一方で、それを通つて組織試料が容器60を出る可能性がある、その間の隙間を最小化する。スロット61は、ハンドル65で運ばれるときの容器110の安定性のために、図14a及び図15aに示すように中央に配置される。スロット61は、ハンドル65の湾曲部分を受容するための蓋64の中心部のより広い部分を含むために、形づくられることもできる。

20

【0145】

図14bを参照すると、収容部60は、その中心部にスロット69を有する基底部63を含むことができる。スロット69は、対応する容器またはバスケット110のハンドル65の少なくとも一部を受容するためにサイズ設定される。例えば図14aに示すように、ハンドル65の一部は、収容位置の蓋64のスロット61（特に、蓋64の中心部の）を通つて突出できる。収容部60のスロット69は、ハンドル65の突出部を受容して、複数の容器110の積み重ねを容易にすることができます。複数の容器110が垂直に積み重なるとき、これは、基底部63及び蓋64が実質的に同じ高さになるのを好都合に可能にする。

30

【0146】

容器110は、試料処置の間、容器110の位置を追跡するのに使用される電子識別子79も含むことができる。電子識別子79は、バーコード、またはより好ましくは、図14a～図14b及び図15a～図15bで示すような無線個体識別装置（RFID）タグを含むことができる。いくつかの実施形態で、電子識別子79は、バスケット110の収容部60に取り付けられるタグ78上に提供される。好ましくはタグ78は、ハンドル65との阻害を最小化するように、収容部60（基底部63を除く）の側面部分に取り付けられて、複数の容器110が垂直に積み重なるときに容易に読まれることができる。

40

【0147】

好都合にも、組織試料を格納するための本発明の容器110は、組織プロセッサ10、100の流体センサ52に対する阻害を最小化する（例えば、好ましくは少なくとも1つの非反射面を提供することによって）。更に、本発明の容器110は、複数の容器110が組織プロセッサ10、100で輸送または使用のために容易に積み重なることができる

50

ように、収納可能なハンドルを提供する。

【0148】

本開示の追加の非限定的な代表的実施形態を、以下に記載する。

【0149】

実施形態1：組織試料を処理するための組織プロセッサを操作する方法であって、前記組織プロセッサが、組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルトと、試薬を格納するための少なくとも1つの容器と、測定した試薬の純度レベルを計量するための前記少なくとも1つの容器及び前記少なくとも1つのレトルトの一方または両方と流体連通するように配置される少なくとも1つのセンサと、を含み、前記方法が、a)前記少なくとも1つの容器または前記少なくとも1つのレトルトから、前記少なくとも1つのセンサへ前記試薬を運ぶことと、b)前記測定した試薬の純度レベルを、前記少なくとも1つのセンサで自動的に計測することと、c)前記測定した純度レベルが、前記少なくとも1つの容器と関連して前記試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認することと、d)前記確認した結果に基づいて、前記試薬が前記組織プロセッサで前記組織試料を処理するのに適しているかどうか自動的に決定することと、の工程を含む、前記方法。

【0150】

実施形態2：試薬データに基づいて前記試薬の前記所定の純度レベルを前記少なくとも1つの容器に提供する工程を更に含む、実施形態1に記載の方法。

【0151】

実施形態3：前記組織プロセッサで、ユーザから前記少なくとも1つの容器用の前記試薬データを受領する工程を更に含む、実施形態2に記載の方法。

【0152】

実施形態4：前記組織プロセッサが入力装置を更に含むことができ、前記受領する工程が、前記入力装置による前記試薬データを受領することを含む、実施形態3に記載の方法。

【0153】

実施形態5：前記試薬データが前記試薬の少なくとも1つの濃度値を含む、実施形態2～4のいずれか1つに記載の方法。

【0154】

実施形態6：前記試薬の前記所定の純度レベルが、前記試薬データからの前記濃度値に基づいて決定される濃度レベルである、実施形態5に記載の方法。

【0155】

実施形態7：前記濃度レベルが、閾値であって、前記閾値が試薬データからの前記濃度値である、前記閾値、または前記試薬データからの前記濃度値に基づいて決定される値の許容差範囲、のうちの1つである、実施形態6に記載の方法。

【0156】

実施形態8：前記少なくとも1つのセンサが、前記工程b)で、前記測定した前記試薬の純度レベルを表す濃度値を計測する、実施形態1～7のいずれか1つに記載の方法。

【0157】

実施形態9：前記計測工程b)を1回以上繰り返すことと、前記測定した濃度値の平均を算出することと、の工程を更に含み、そこで前記計算した平均が前記測定した前記試薬の純度レベルを表す、実施形態8に記載の方法。

【0158】

実施形態10：前記測定した純度レベルが、前記測定した濃度値または前記測定した濃度値の前記平均から得られる濃度値である、実施形態9に記載の方法。

【0159】

実施形態11：実施形態8が実施形態7に記載の方法を含むとき、そこで前記確認工程c)が、前記測定した純度レベルが(i)前記閾値より大きい、または(ii)値の前記許容差範囲内であるかどうか確認することを含む、実施形態7～10のいずれか1つに記載の方法。

【0160】

10

20

30

40

50

実施形態 12：前記自動的に決定する工程 d) が、前記測定した純度レベルが前記閾値より大きい、または値の前記許容差範囲内にあるとき、前記試薬が組織試料を処理するのに適していると決定することと、前記測定した純度レベルが前記閾値より小さい、または値の前記許容差範囲外にあるとき、前記試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定することと、を含む、実施形態 11 に記載の方法。

【 0 1 6 1 】

実施形態 13：前記試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定されるとき、前記方法が、前記組織プロセッサの不使用のために前記少なくとも 1 つの容器に印をつける工程を更に含む、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 6 2 】

実施形態 14：前記印のついた容器の前記試薬を確認するユーザのために、前記組織プロセッサで通知信号を生成する工程を更に含む、実施形態 13 に記載の方法。

【 0 1 6 3 】

実施形態 15：前記試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するために、前記組織プロセッサを作動させる前に実行される、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 6 4 】

実施形態 16：前記組織プロセッサが、前記少なくとも 1 つの容器または前記少なくとも 1 つのレトルトを、前記少なくとも 1 つのセンサに接続する専用ラインを含み、前記運ぶ工程 a) が、前記少なくとも 1 つの容器または前記少なくとも 1 つのレトルトから、前記少なくとも 1 つのセンサまで前記専用ラインで試薬を運ぶことを含む、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 6 5 】

実施形態 17：前記試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するために、前記組織プロセッサを作動させるときに実行される、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 6 6 】

実施形態 18：前記組織プロセッサが、前記少なくとも 1 つの容器と前記少なくとも 1 つのレトルトを接続する試薬ラインを含み、前記少なくとも 1 つのセンサが前記試薬ラインと流体連通するように配置されており、前記運ぶ工程 a) が、前記少なくとも 1 つの容器と前記少なくとも 1 つのレトルトの間の前記試薬ラインで前記試薬を運ぶことを含む、実施形態 1 ~ 14 及び 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 6 7 】

実施形態 19：前記少なくとも 1 つのセンサが、前記試薬が前記試薬ラインで運ばれるとき、前記試薬ラインに配置される、または前記試薬の一部を受容するバイパスラインに置かれる、のうちの 1 つである、実施形態 18 に記載の方法。

【 0 1 6 8 】

実施形態 20：前記少なくとも 1 つのレトルトを前記試薬で充填することと、前記少なくとも 1 つのレトルトを排液させて、前記試薬を除去することと、の一方または両方で実行される、実施形態 1 ~ 14 及び 17 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 6 9 】

実施形態 21：前記組織プロセッサを作動させて、前記少なくとも 1 つのレトルトを充填することまたは排液することを停止して、少なくとも前記工程 (b) ~ (d) を実行する工程を更に含む、実施形態 20 に記載の方法。

【 0 1 7 0 】

実施形態 22：前記組織プロセッサを作動させて充填または排液を停止することが、前記少なくとも 1 つのレトルトに格納される前記組織試料に前記試薬を接触させる前に、前記組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、前記少なくとも 1 つの容器に前記試薬が送達される前に、前記組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、のうちの一方または両方を含む、実施形態 21 に記載の方法。

【 0 1 7 1 】

実施形態 23：前記試薬が前記組織試料を処理するのに適していると決定されるとき、

10

20

30

40

50

前記方法が、前記組織プロセッサを作動させて、前記少なくとも1つのレトルトを充填し続ける、または排液し続けて、前記組織処理プロトコルを終了させる工程を更に含む、実施形態21または実施形態22に記載の方法。

【0172】

実施形態24：前記試薬が前記組織試料を処理するのに不適切であると決定されるとき、前記方法が、前記組織プロセッサを作動させて、前記組織処理プロトコルを中止する工程を更に含む、実施形態21～23のいずれか1つに記載の方法。

【0173】

実施形態25：前記組織プロセッサが、第1試薬を格納するための第1容器、及び第2試薬を格納するための第2容器を含み、前記方法が、前記組織プロセッサを作動させて、前記第1試薬及び前記第2試薬を用いて組織処理プロトコルを実行することと、前記第1容器からの前記第1試薬の、前記第2容器からの前記第2試薬内へのキャリーオーバー体積を自動的に測定することと、の工程を更に含む、実施形態1～14及び17～24のいずれか1つに記載の方法。

10

【0174】

実施形態26：前記キャリーオーバー体積を自動的に測定する工程が、前記第2容器の前記第2試薬の初期体積を提供することと、前記測定する工程b)を実行して、前記少なくとも1つのレトルトを排液する際の前記第1試薬の濃度値と、前記少なくとも1つのレトルトを充填する際の前記第2試薬の濃度値と、前記少なくとも1つのレトルトを排液する際の前記第2試薬の濃度値と、を測定することと、の工程を含み、そこで前記キャリーオーバー体積が、

20

【数4】

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2_{out}} - \rho_{C2_{in}}}{\rho_{C1_{out}} - \rho_{C2_{out}}} \times V$$

に従って計算され、

式中、 V_{CO} = キャリーオーバー体積 (L)、 C_{2out} = 少なくとも1つのレトルトを排液する際の第2試薬の測定した濃度値 (kg/m³)、 C_{2in} = 少なくとも1つのレトルトを充填する際の第2試薬の測定した濃度値 (kg/m³)、 C_{1out} = 少なくとも1つのレトルトを排液する際の第1試薬の測定した濃度値 (kg/m³)、 V = 第2容器中の第2試薬の初期体積 (L) である、実施形態25に記載の方法。

30

【0175】

実施形態27：組織プロセッサを作動させるためにデータ処理システム内の媒体に含まれる、コンピュータ可読プログラムコード及びコンピュータ可読システムコードを有するコンピュータ可読媒体を含む、コンピュータプログラム製品であって、前記コンピュータプログラム製品が、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法の工程を実施するための前記コンピュータ可読媒体内のコンピュータ可読コードを含む、前記コンピュータプログラム製品。

【0176】

実施形態28：組織試料を処理するための組織プロセッサであって、前記組織プロセッサが、組織試料を受容するための少なくとも1つのレトルトと、試薬を格納するための少なくとも1つの容器と、測定した前記試薬の純度レベルを計量するために、前記少なくとも1つの容器及び前記少なくとも1つのレトルトの一方または両方と流体連通するように配置される、少なくとも1つのセンサと、コントローラであって、前記コントローラが、前記少なくとも1つの容器または前記少なくとも1つのレトルトから、前記少なくとも1つのセンサへ前記試薬を運ぶ、測定した前記試薬の純度レベルを、前記少なくとも1つのセンサで計測する、前記測定した純度レベルが、前記少なくとも1つの容器と関連して前記試薬の所定の純度レベルを満たすかどうか確認する、前記確認の結果に基づいて、前記試薬が前記組織プロセッサで前記組織試料を処理するのに適しているかどうか決定する、ように構成されるコントローラと、を含む、前記組織プロセッサ。

40

50

【 0 1 7 7 】

実施形態 29：前記コントローラが、試薬データに基づいて前記試薬の前記所定の純度レベルを前記少なくとも1つの容器に提供するように更に構成される、実施形態 28 に記載の組織プロセッサ。

【 0 1 7 8 】

実施形態 30：前記コントローラが、前記組織プロセッサで、ユーザから前記少なくとも1つの容器用の前記試薬データを受領するように更に構成される、実施形態 29 に記載の組織プロセッサ。

【 0 1 7 9 】

実施形態 31：入力装置を更に含み、そこで前記コントローラが、前記入力装置による前記試薬データを受領するように構成される、実施形態 30 に記載の組織プロセッサ。 10

【 0 1 8 0 】

実施形態 32：前記試薬データが前記試薬の少なくとも1つの濃度値を含む、実施形態 29 ~ 31 のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【 0 1 8 1 】

実施形態 33：前記試薬の前記所定の純度レベルが、前記試薬データからの前記濃度値に基づいて決定される濃度レベルである、実施形態 32 に記載の組織プロセッサ。 11

【 0 1 8 2 】

実施形態 34：前記濃度値が、閾値であって、前記閾値が前記濃度値である前記閾値、または前記濃度値に基づいて決定される値の許容差範囲、のうちの1つである、実施形態 33 に記載の組織プロセッサ。 20

【 0 1 8 3 】

実施形態 35：前記少なくとも1つのセンサが、前記測定した前記試薬の純度レベルを表す濃度値を計測する、実施形態 28 ~ 34 のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。 21

【 0 1 8 4 】

実施形態 36：前記コントローラが、前記少なくとも1つのセンサによって、前記測定した前記試薬の純度レベルを表す前記濃度値を2回以上計量するように構成され、及び前記測定した濃度値の平均を算出するように更に構成され、そこで前記算出した平均が前記測定した前記試薬の純度レベルを表す、実施形態 35 に記載の組織プロセッサ。 22

【 0 1 8 5 】

実施形態 37：前記測定した純度レベルが、前記測定した濃度値または前記測定した濃度値の前記平均から得られる濃度値である、実施形態 36 に記載の組織プロセッサ。 30

【 0 1 8 6 】

実施形態 38：前記コントローラが、前記測定した純度レベルが(i)前記閾値より大きい、または(ii)値の前記許容差範囲内であるか確認する、実施形態 35 が実施形態 34 に記載の方法を含むとき、実施形態 34 ~ 37 のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。 31

【 0 1 8 7 】

実施形態 39：前記コントローラが、前記測定した純度レベルが前記閾値より大きい、または値の前記許容差範囲内にあるとき、前記試薬が組織試料を処理するのに適していると決定し、前記測定した純度レベルが前記閾値より小さい、または値の前記許容差範囲外にあるとき、前記試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定する、実施形態 38 に記載の組織プロセッサ。 40

【 0 1 8 8 】

実施形態 40：前記試薬が組織試料を処理するのに不適切であると決定されるとき、前記コントローラが、前記組織プロセッサの不使用のために前記少なくとも1つの容器に印をつけるように更に構成される、実施形態 28 ~ 39 のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。 41

【 0 1 8 9 】

実施形態 41：前記印のついた容器の前記試薬を確認するユーザのために、前記コント 50

ローラが、前記組織プロセッサで通知信号を生成するように更に構成される、実施形態40に記載の組織プロセッサ。

【0190】

実施形態42：前記コントローラが、前記組織プロセッサを作動させて、前記試薬を用いて組織処理プロトコルを実行する前に、前記試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定する、実施形態28～41のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【0191】

実施形態43：前記組織プロセッサが、前記少なくとも1つの容器または前記少なくとも1つのレトルトを、前記少なくとも1つのセンサに接続する専用ラインを含み、前記コントローラが、前記少なくとも1つの容器または前記少なくとも1つのレトルトから、前記少なくとも1つのセンサまで前記専用ラインで試薬を運ぶ、実施形態28～42のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【0192】

実施形態44：前記コントローラが、前記組織プロセッサを作動させて、前記試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するとき、前記試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定する、実施形態28～41のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【0193】

実施形態45：前記組織プロセッサが、前記少なくとも1つの容器と前記少なくとも1つのレトルトを接続する試薬ラインを含み、前記少なくとも1つのセンサが前記試薬ラインと流体連通するように配置されており、前記コントローラが、前記少なくとも1つの容器と前記少なくとも1つのレトルトの間の前記試薬ラインで前記試薬を運ぶ、実施形態28～41及び44のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【0194】

実施形態46：前記少なくとも1つのセンサが、前記試薬が前記試薬ラインで運ばれるとき、前記試薬ラインに配置される、または前記試薬の一部を受容するバイパスラインに置かれる、のうちの1つである、実施形態45に記載の組織プロセッサ。

【0195】

実施形態47：前記少なくとも1つのレトルトを前記試薬で充填することと、前記少なくとも1つのレトルトを排液させて、前記試薬を除去することと、の一方または両方の間に、前記コントローラが、前記試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定する、実施形態28～41及び44～47のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【0196】

実施形態48：前記コントローラが、前記試薬が組織試料を処理するのに適しているかどうか決定するために、前記組織プロセッサを作動させて、前記少なくとも1つのレトルトを充填することまたはそれを排液することを停止するように更に構成される、実施形態47に記載の組織プロセッサ。

【0197】

実施形態49：前記コントローラが、前記少なくとも1つのレトルトに格納される前記組織試料に前記試薬を接触させる前に、前記組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、前記少なくとも1つの容器に前記試薬が送達される前に、前記組織プロセッサを作動させて、充填を停止することと、のうちの一方または両方によって、前記組織プロセッサを作動させて、充填または排液を停止する、実施形態48に記載の組織プロセッサ。

【0198】

実施形態50：前記コントローラが、前記試薬が組織試料を処理するのに適していると決定するとき、前記コントローラが、前記組織プロセッサを作動させて、前記少なくとも1つのレトルトを充填し続ける、または排液し続けて、前記組織処理プロトコルを終了させるように更に構成される、実施形態48または実施形態49に記載の組織プロセッサ。

【0199】

実施形態51：前記コントローラが、試薬が前記組織試料を処理するのに不適切であると決定するとき、前記コントローラが、前記組織プロセッサを作動させて、前記組織処理

10

20

30

40

50

プロトコルを中止するように更に構成される、実施形態 48～50 のいずれか 1 つに記載の組織プロセッサ。

【0200】

実施形態 52：前記組織プロセッサが、第 1 試薬を格納するための第 1 容器、及び第 2 試薬を格納するための第 2 容器を含み、前記コントローラが、前記組織プロセッサを作動させて、前記第 1 試薬及び前記第 2 試薬を用いて組織処理プロトコルを実行するように、及び前記第 1 容器からの前記第 1 試薬の、前記第 2 容器からの前記第 2 試薬内へのキャリーオーバー体積を測定するように、更に構成される、実施形態 28～41 及び 44～51 のいずれか 1 つに記載の組織プロセッサ。

【0201】

実施形態 53：前記コントローラが、前記第 2 容器の前記第 2 試薬の初期体積を受容することと、以下の前記少なくとも 1 つのレトルトを排液する際の前記第 1 試薬の濃度値と、前記少なくとも 1 つのレトルトを充填する際の前記第 2 試薬の濃度値と、前記少なくとも 1 つのレトルトを排液する際の前記第 2 試薬の濃度値と、を、前記少なくとも 1 つのセンサで計測することと、によって前記キャリーオーバー体積を決定するように構成されており、そこで、前記コントローラは、

【数 5】

$$V_{CO} = \frac{\rho_{C2_{out}} - \rho_{C2_{in}}}{\rho_{C1_{out}} - \rho_{C2_{out}}} \times V$$

10

により、前記キャリーオーバー体積を計算し、

式中、 V_{CO} = キャリーオーバー体積 (L) 、 $c_{2\text{out}}$ = 前記少なくとも 1 つのレトルトを排液する際の前記第 2 試薬の測定した濃度値 (kg / m³) 、 $c_{2\text{in}}$ = 前記少なくとも 1 つのレトルトを充填する際の前記第 2 試薬の測定した濃度値 (kg / m³) 、 $c_{1\text{out}}$ = 前記少なくとも 1 つのレトルトを排液する際の前記第 1 試薬の測定した濃度値 (kg / m³) 、 V = 前記第 2 容器中の前記第 2 試薬の初期体積 (L) である、実施形態 52 に記載の組織プロセッサ。

【0202】

実施形態 54：組織プロセッサで処理するために組織試料を格納するための容器であって、そこで、前記容器が、前記組織プロセッサのレトルトに収容されるように、及び前記レトルトの処理流体を処理するために前記格納された組織試料へのアクセスを提供するように構成され、前記レトルトが、前記レトルトの前記処理流体のレベルを検知するための少なくとも 1 つのセンサを含み、前記容器が、前記少なくとも 1 つのセンサとの阻害を最小化するように構成される、前記容器。

30

【0203】

実施形態 55：前記少なくとも 1 つのセンサが光学センサであり、前記容器が、前記光学センサへの阻害を最小化にするために、少なくとも 1 つの非反射面を含む、実施形態 54 に記載の容器。

【0204】

実施形態 56：前記容器が、前記少なくとも 1 つの非反射面を有する、1 つ以上のクリップを取り外し可能に受容するように構成される、実施形態 55 に記載の容器。

40

【0205】

実施形態 57：前記少なくとも 1 つの非反射面が不透明材料を含む、実施形態 54～56 のいずれか 1 つに記載の容器。

【0206】

実施形態 58：組織プロセッサで処理するために組織試料を格納するための容器であって、そこで、前記容器が、前記組織プロセッサのレトルトに収容されるように、及び前記レトルトの処理流体を処理するために前記格納された組織試料へのアクセスを提供するように構成され、前記容器が、複数の前記容器の積み重ねを容易にする、収容可能なハンドルを含む、前記容器。

50

【0207】

実施形態59：格納位置の前記ハンドルを収容するための中央凹部を有する、収容部を更に含む、実施形態58に記載の容器。

【0208】

実施形態60：前記ハンドルが前記収容部と一体化されている、実施形態59に記載の容器。

【0209】

実施形態61：前記収容部が、対応する容器のハンドルの少なくとも一部を収容するためのスロットを有する、基底部を含む、実施形態59または実施形態60に記載の容器。

【0210】

実施形態62：それを通って前記ハンドルが拡張位置に拡張可能である、スロットを有する蓋を更に含む、実施形態58～61のいずれか1つに記載の容器。

【0211】

実施形態63：実施形態54～62のいずれか1つに記載の組織試料を格納するための前記容器を更に含む、実施形態28～53のいずれか1つに記載の組織プロセッサ。

【0212】

「含む (comprise) (comprises) (comprised) (comprising)」という語の一部または全部が本明細書（請求項を含む）で使用される場合、それらは、述べた特徴、整数、工程または構成要素の存在を特定するように解釈されるものであるが、1つ以上の他の特徴、整数、工程または構成要素の存在を排除するものではない。

【0213】

種々の変形、追加及び／または変更が、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を逸脱することなく、上述した部分になされることができることを理解すべきである。

【0214】

以下の請求項が単なる例示として提供され、任意の未来の出願でも特許請求され得ることの範囲を制限することを意図しないことを理解すべきである。特徴は、本発明（複数可）を更に画定するまたは再画定するために、後日、請求項に加えられ得る、またはそれから省略できる。

10

20

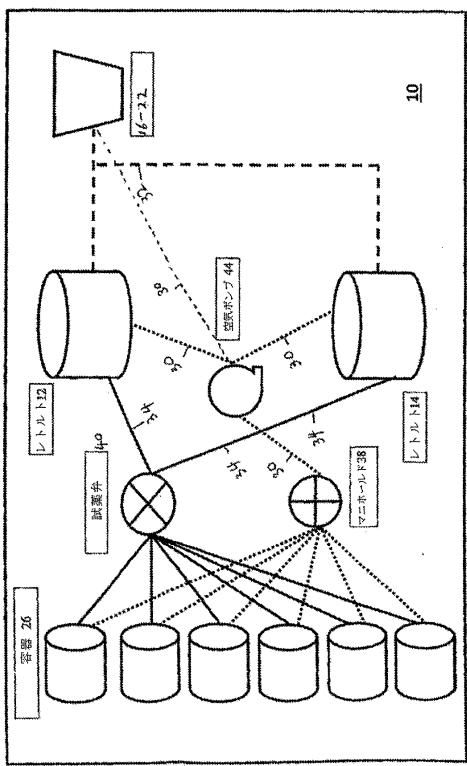
30

40

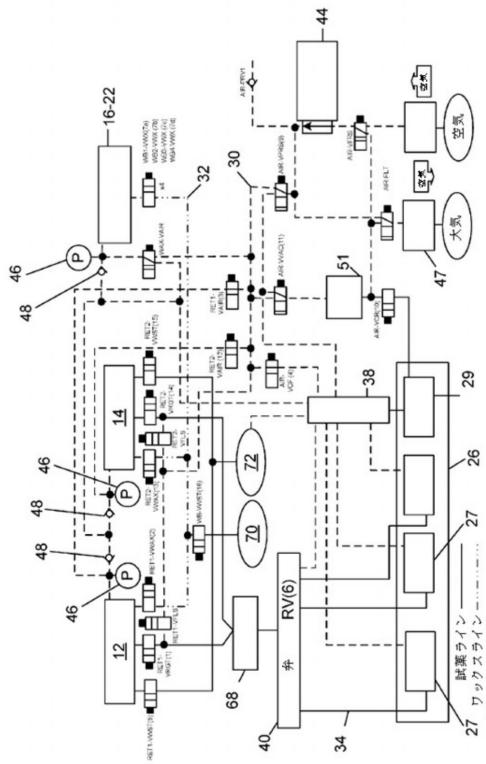
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



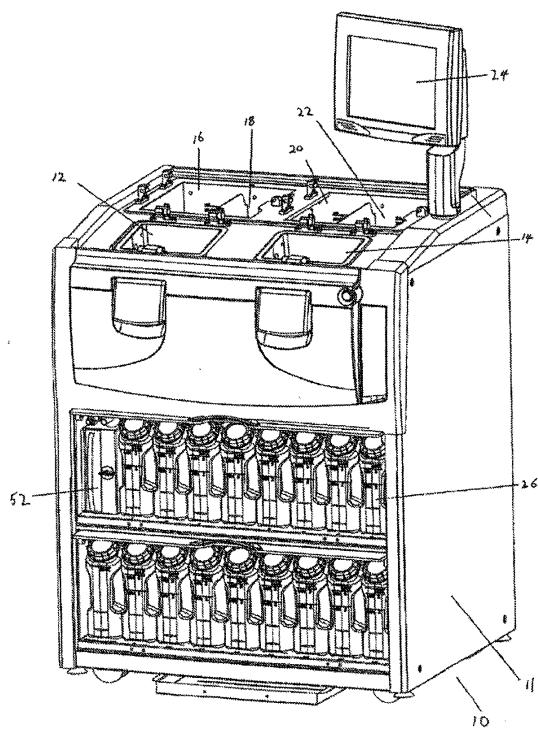
10

20

30

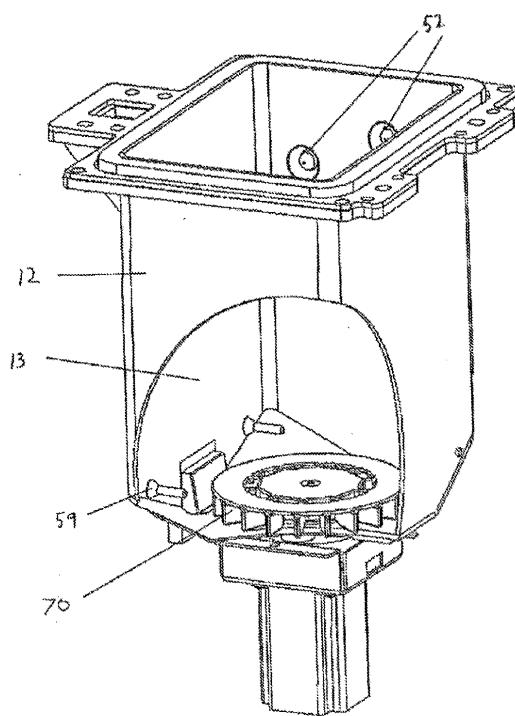
40

【図 3】



従来技術

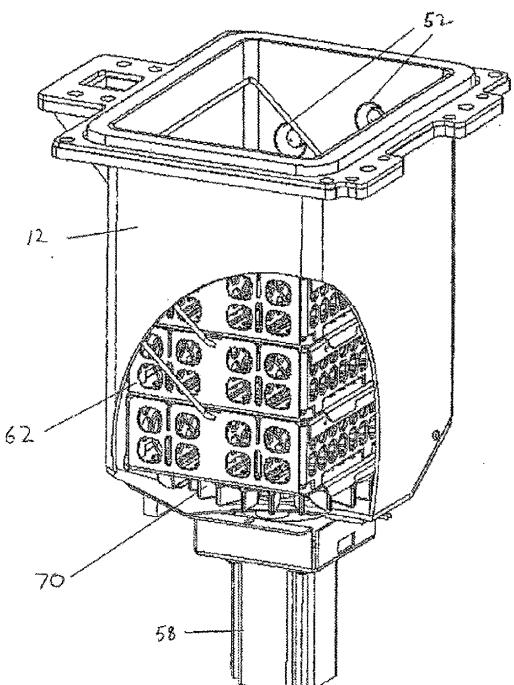
【図 4】



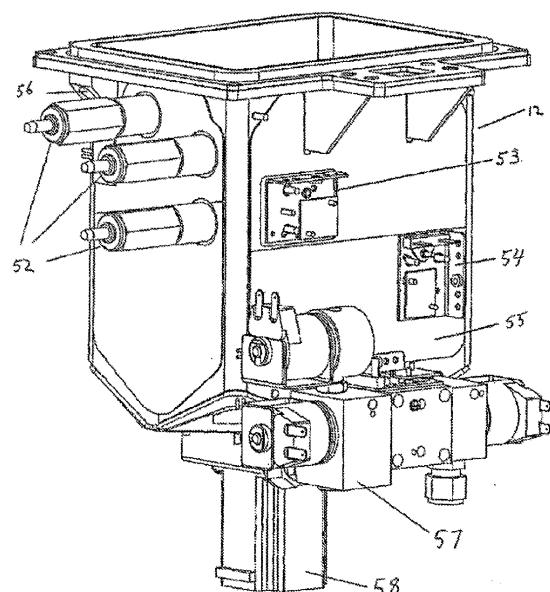
従来技術

50

【図 5】



【図 6】



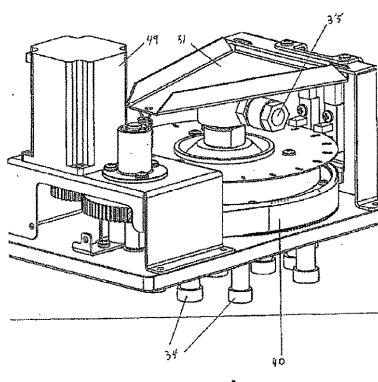
10

20

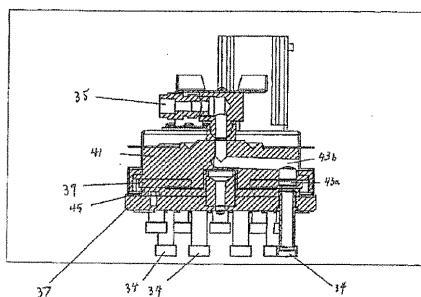
従来技術

従来技術

【図 7】

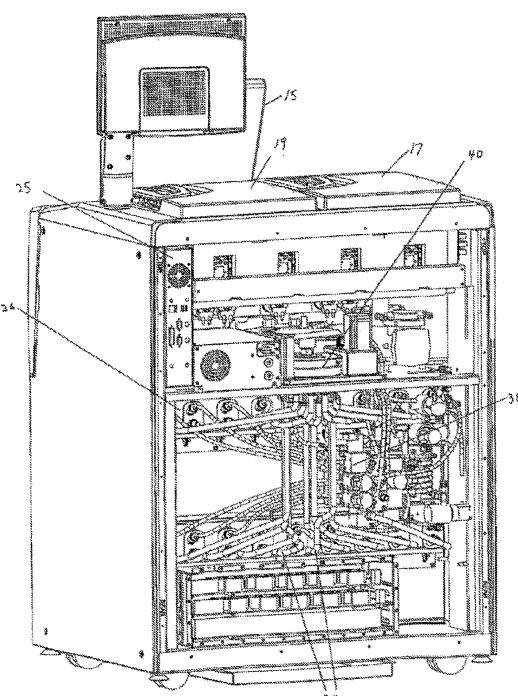


従来技術



従来技術

【図 8】



30

40

従来技術

50

【図 9 A】

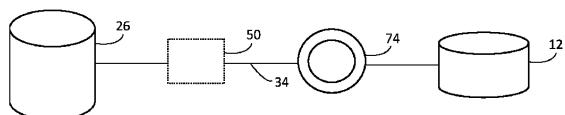


FIGURE 9A

【図 9 B】

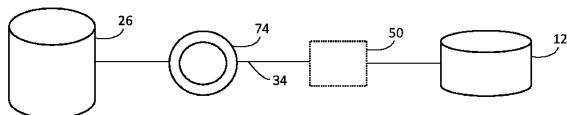


FIGURE 9B

【図 9 C】

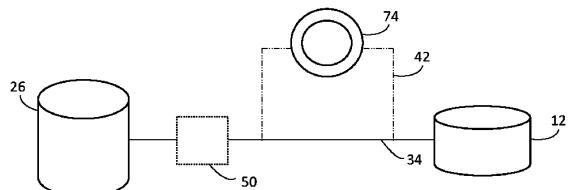


FIGURE 9C

【図 9 D】

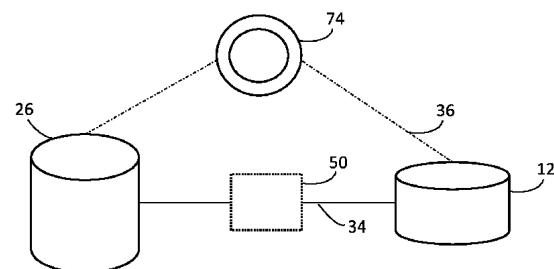


FIGURE 9D

10

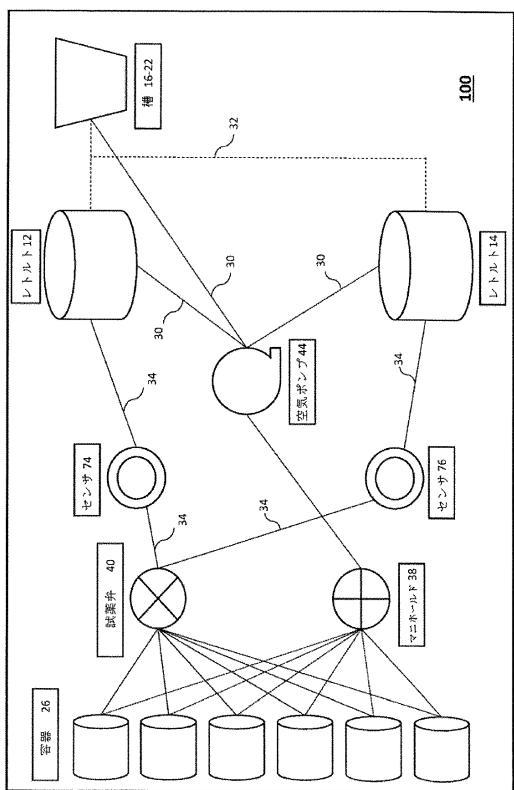
20

30

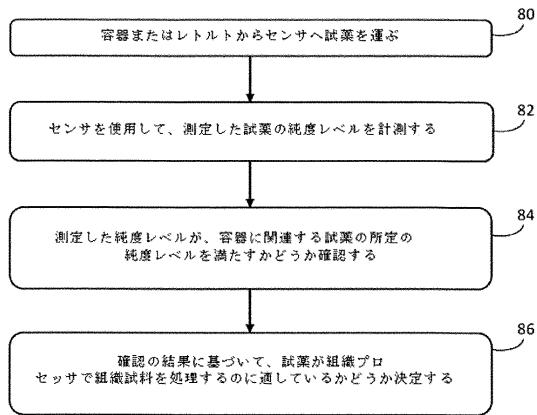
40

50

【図10】



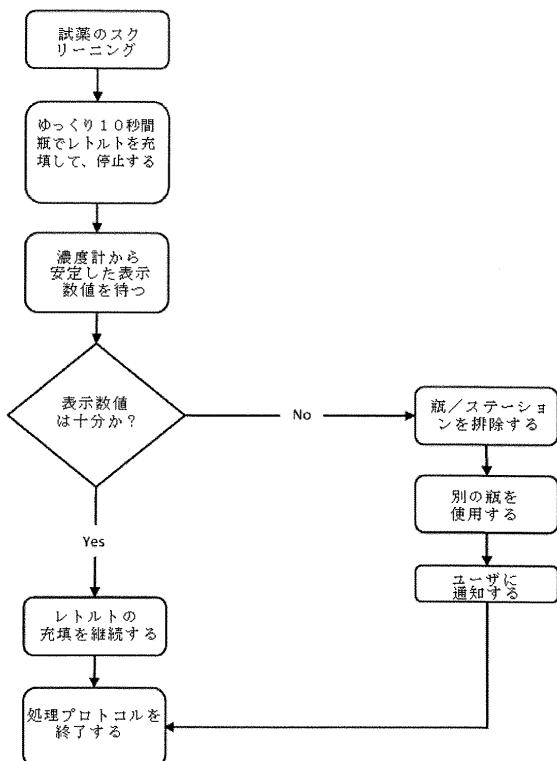
【図11】



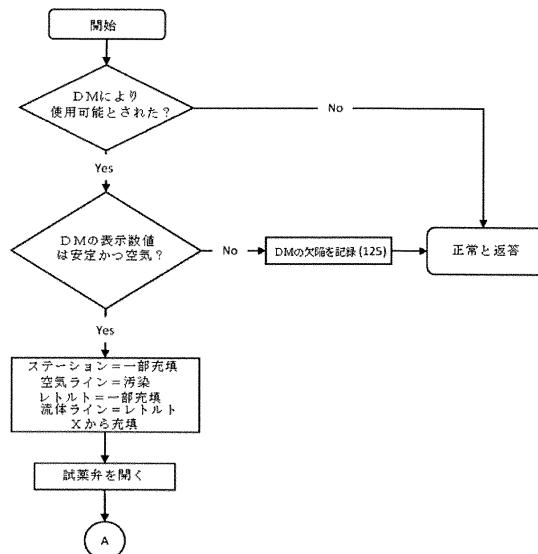
10

20

【図12】



【図13A】

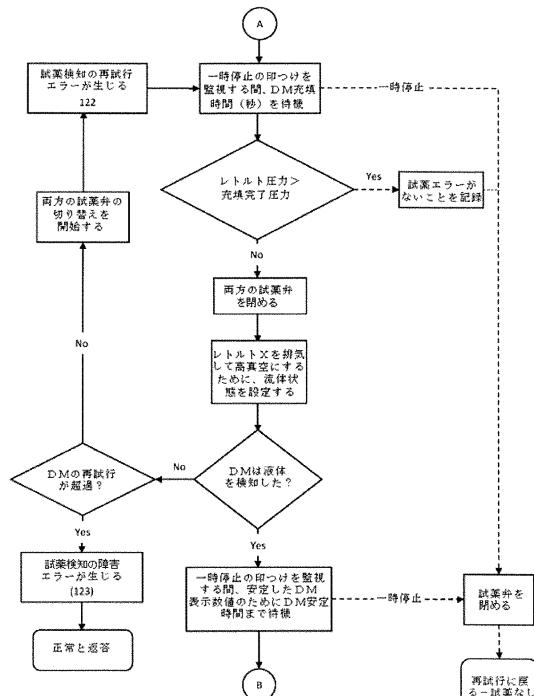


30

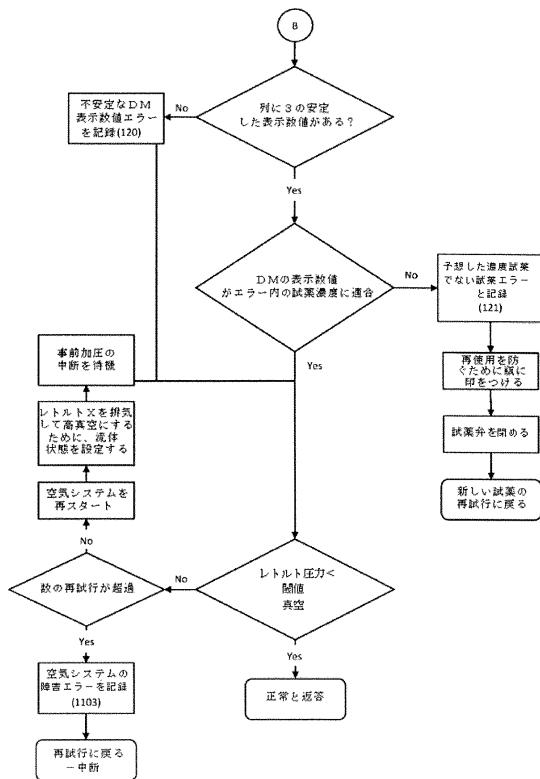
40

50

【図 1 3 B】



【図 1 3 C】



10

20

【図 1 4 A】

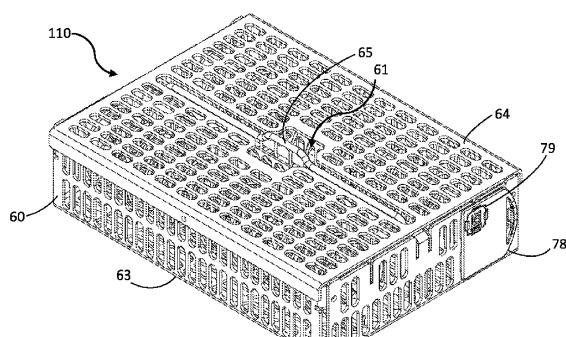


FIGURE 14A

【図 1 4 B】

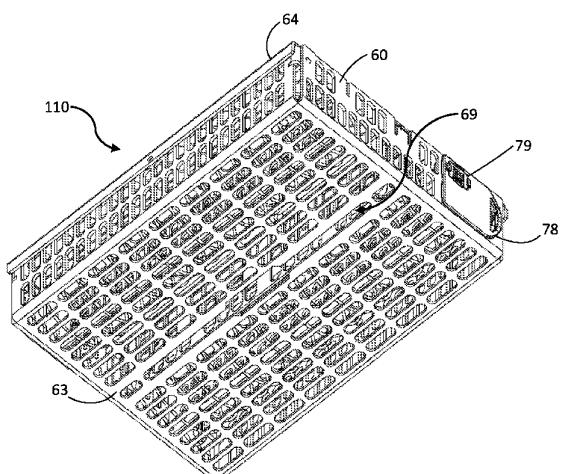


FIGURE 14B

30

40

50

【図 15 A】

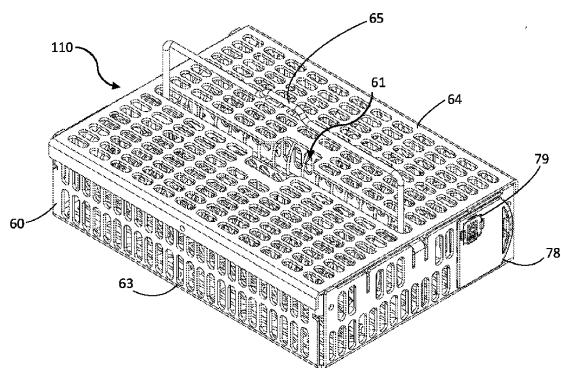


FIGURE 15A

【図 15 B】

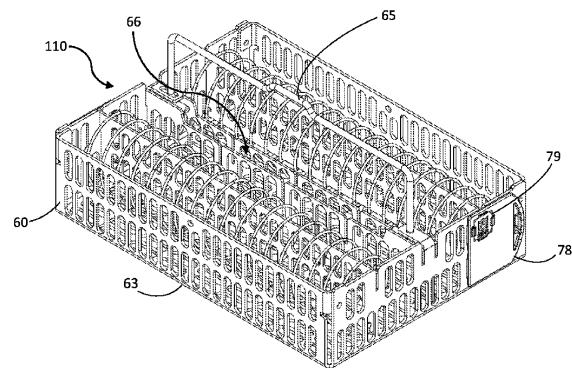


FIGURE 15B

10

20

30

40

50

フロントページの続き

オーストラリア3 1 4 9 ビクトリア州マウント・ウェイバリー、ブラックバーン・ロード4 9 5番

(72)発明者 マイケル・ヒューストン・ドラ蒙ド

オーストラリア3 1 5 0 ビクトリア州グレン・ウェイバリー、イングリス・コート4番

(72)発明者 ドンチャド・オー・エインル

オーストラリア3 1 8 1 ビクトリア州プラーラン、ヨーク・ストリート1 4番

審査官 永田 浩司

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 1 0 / 0 1 1 2 6 2 4 (U S , A 1)

米国特許出願公開第2 0 0 7 / 0 2 4 3 6 2 6 (U S , A 1)

米国特許第3 8 8 9 0 1 4 (U S , A)

米国特許第8 0 3 9 2 6 2 (U S , B 2)

米国特許出願公開第2 0 2 0 / 0 1 1 2 6 2 5 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

G 0 1 N 1 / 0 0