



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102687023 B

(45) 授权公告日 2016.01.06

(21) 申请号 201080051170.2

GO1N 1/28(2006.01)

(22) 申请日 2010.11.15

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/261267 2009.11.13 US

US 2006019302 A1,2006.01.26,说明书第 [0018]、[0019]、[0030]、[0031]、[0035] 段,说明书附图 1-4.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.05.11

US 005830028 A,1998.11.03,附图 6-8.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/056752 2010.11.15

CN 1650159 A,2005.08.03,权利要求 1-45.

CN 1331810 A,2002.01.16,权利要求 10.

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2011/060387 EN 2011.05.19

审查员 夏丽

(73) 专利权人 文塔纳医疗系统公司

地址 美国亚利桑那州

(72) 发明人 B.H. 卡拉姆 K.D. 马歇尔 C. 谢

T.J. 凯勒 A.M. 阿什比

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 薛峰 谭祐祥

(51) Int. Cl.

GO1N 35/02(2006.01)

GO1N 35/10(2006.01)

GO1N 1/36(2006.01)

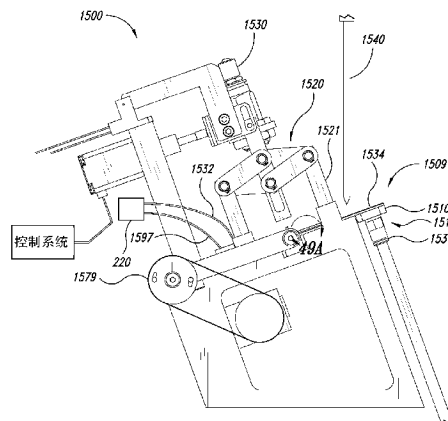
权利要求书3页 说明书27页 附图41页

(54) 发明名称

用于可调容纳体积的薄膜处理装置

(57) 摘要

装置可用于应用和移除流体物质以用于处理生物样品。流体物质可在第一基底和第二基底之间输送。一个基底承载样本。流体物质层被保持在由第一和第二基底限定的间隙中。一个基底相对于第二基底移动以在间隙中传播流体物质。



1. 一种自动化的载玻片处理工作站,包括:

第一台板组件,其具有弯曲部分;

驱动机构,其构造成把所述第一台板组件从待命位置移动到处理位置;

液体分配组件,其用于分配液体;以及

第二台板组件,其包括载玻片定位装置,所述载玻片定位装置包括载玻片固位装置,所述载玻片定位装置可操作以将由载玻片固位装置固定的载玻片定位到接近第一台板组件的位置,第一台板组件和第二台板组件被构造成使第一台板组件的弯曲部分相对于第二台板组件固定的载玻片纵向或横向的来回滚动运动,以在载玻片和弯曲部分之间产生可变高度间隙,从而足以应用液体到载玻片上的样品。

2. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组件和所述第二台板组件中的至少一个包括至少一个热元件,其构造用来接收电能并使用所述电能产生热量。

3. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述液体分配组件包括至少一个热元件,其构造用来接收电能并使用所述电能产生热量以加热液体。

4. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,其进一步包括流体地连接到弯曲部分中的废料口的增压装置,所述增压装置适于通过废料口从所述可变高度间隙抽吸液体。

5. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,其进一步包括废料去除器,所述废料去除器包括与弯曲部分和载玻片隔开的入口,所述驱动机构被构造成相对于所述第二台板组件移动所述第一台板组件,以使用毛细作用将液体向所述入口移动。

6. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述液体分配组件构造成从吸量管将液体分配到载玻片和弯曲部分的至少一个上和/或到所述可变高度间隙中。

7. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述液体分配组件包括分配单元,其连接到第二台板组件,所述分配单元具有出口,其定位成在弯曲部分和由载玻片定位装置保持的载玻片之间分配液体。

8. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述载玻片固位装置可在用于接收载玻片的打开位置和用于夹持载玻片的夹持位置之间移动。

9. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述载玻片固位装置包括用于保持载玻片的真空卡盘。

10. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组件包括保持器和盖,所述盖可移除地连接到保持器,所述盖限定弯曲部分的至少一部分。

11. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组件包括保持器和盖,所述盖可移除地连接到保持器,所述盖具有相对柔性的样本接触表面,以用于接触在所述可变高度间隙中的液体,并且其中保持器是相对刚性的。

12. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组件包括样本接触表面,其包括比载玻片更柔性的半柔性材料。

13. 根据权利要求1所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组

件包括样本接触表面,其用于接触所述可变高度间隙中的液体,所述样本接触表面包括刚性材料。

14. 根据权利要求 1 所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述液体分配组件包括出口,其定位成在载玻片和盖之间输送液体以至少部分填充可变高度间隙。

15. 根据权利要求 1 所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组件和所述第二台板组件中的至少一个包括夹持元件,其尺寸设计成在载玻片和弯曲部分之间限定所述可变高度间隙。

16. 根据权利要求 1 所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述第一台板组件包括液体施加区域和多个分立带隙元件,其定位在液体施加区域之外并且沿着液体施加区域的长度彼此隔开,所述多个分立带隙元件尺寸设计成使载玻片与液体施加区域隔开以产生所述可变高度间隙。

17. 根据权利要求 1 所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,其进一步包括多个分立带隙元件以维持所述可变高度间隙,并且其中带隙元件中的至少一个具有至少大约 0.001 英寸的高度。

18. 根据权利要求 1 所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述弯曲部分的至少一部分具有大约 15 英寸至大约 20 英寸的曲率半径。

19. 根据权利要求 1 所述的自动化的载玻片处理工作站,其特征在于,所述驱动机构可操作以使第一台板组件相对于第二台板组件移动,从而使用毛细作用沿着所述可变高度间隙移动液体。

20. 一种处理样品的方法,包括:

输送承载第一样品的第一载玻片到自动化的载玻片处理工作站的载玻片定位装置;

输送第一液体到第一载玻片和自动化的载玻片处理工作站的辊子单元的弯曲部分的至少一个;以及

使辊子单元的弯曲部分相对于由载玻片定位装置保持的第一载玻片来回滚动,以将第一液体施加到第一载玻片上的第一样品,同时第一液体位于由第一载玻片和弯曲部分限定的可变高度间隙中。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

在应用第一液体到第一样品之后,输送第二液体到第一载玻片和辊子单元的弯曲部分的至少一个;以及

通过使弯曲部分相对于第一载玻片移动,应用第二液体到第一样品,从而沿着所述可变高度间隙移动第二液体。

22. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

通过相对于第一载玻片移动弯曲部分使第一液体向辊子单元的废料口移动;以及

使用所述废料口从所述可变高度间隙移走第一液体,同时第一载玻片的至少一部分横跨废料口延伸。

23. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:使用弯曲部分的夹持元件沿着第一载玻片滚动所述弯曲部分。

24. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

从第一载玻片和弯曲部分之间移走第一液体;

从辊子单元的保持器移走盖,所述盖限定弯曲部分;以及在处理第二载玻片上的第二样品之前将另一盖放在辊子单元的保持器上。

25. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

在从载玻片定位装置移走第一载玻片之后,输送承载第二样品的第二载玻片到载玻片定位装置;以及

使用接触第一液体的弯曲部分的表面将第二液体应用到第二载玻片上的第二样本。

26. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

在分配第一液体之后,分配第二液体到弯曲部分和第一载玻片的至少一个上;以及使用弯曲部分相对于第一载玻片的纵向或横向运动混合第一液体和第二液体。

27. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,输送第一液体包括输送第一液体的小于大约 200 微升。

28. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,输送第一液体包括输送第一液体的大约 50 微升至大约 120 微升到可变高度间隙中。

29. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

在分配第一液体之后,分配第二液体到弯曲部分和第一载玻片的至少一个上;以及使用弯曲部分相对于第一载玻片的纵向或横向运动混合第一液体和第二液体。

30. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

混合第一物质和第二物质以产生第一液体;以及

从液体分配组件输出第一液体以输送第一液体到第一载玻片和弯曲部分的至少一个。

31. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

使用载玻片定位装置和辊子单元的至少一个加热第一液体。

32. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:通过相对于第一载玻片滚动弯曲部分以沿着所述可变高度间隙移动第一液体,来调整所述可变高度间隙的轮廓。

33. 根据权利要求 20 所述的方法,其特征在于,其进一步包括:

滚动弯曲部分远离第一载玻片,使得第一液体在第一载玻片和弯曲部分的一部分之间被输送,所述弯曲部分的一部分已经滚动远离第一载玻片。

## 用于可调容纳体积的薄膜处理装置

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 11 月 13 日提交的美国临时专利申请 No. 61/261, 267 在 35 U. S. C. § 119 (e) 下的权益。此临时申请通过引用全文并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明总体涉及使用薄膜处理样品的的方法和装置。更具体地说, 本发明涉及用于为处理样品提供可调容纳体积的方法和装置。

### 背景技术

[0004] 种类多样的技术已经被发展用于制备和分析生物样品。示例性技术包括显微镜学, 微阵列分析(例如, 蛋白质和核酸微阵列分析)和质谱法。样品通过将一或多个液体施加到样品而被制备用于分析。如果样品用多种液体处理, 每种液体的应用和后续移除对于产生适于分析的样品会是重要的。

[0005] 承载生物样品(例如组织切片或细胞)的显微镜载玻片经常用一个或多个染料或试剂处理以增加颜色和与其他透明的或不可见的细胞或细胞成分对比。通过手动将承载样品的载玻片浸入染料或其他试剂的内容物中, 能够制备样本以用于分析。这种劳动力密集型过程经常导致不一致的处理和在容器之间的液体的滞留。液体的滞留导致污染和处理液体的退化。这些类型的手动处理经常利用过度的液体体积, 其导致比较高的处理成本, 特别是在染料或其他试剂是昂贵的并由于滞留而易于退化的情况下。

[0006] “下沉和浸没”自动化的机器将样品浸入类似于手动浸渍技术的液体中。这些自动化的机器能够通过开放浴中浸没承载显微镜载玻片的架而分批处理样品。不幸地, 大量的试剂在下沉和浸没自动化的机器的浴容器中。类似于手动处理, 如果液体是昂贵的试剂, 处理成本会是比较高, 特别是在相当大量的试剂被浪费的情况下。因为滞留, 试剂浴容器会由于污染而频繁被清空。开放容器也易于受到蒸发损失, 其会显著地改变试剂的浓度, 导致不一致的处理。可能难以处理样品而不产生大量废物, 该废物要求特殊处理和处置。

[0007] 免疫组织化学和原位杂交染色处理常常用来制备样本。在显微镜载玻片上切片的固定组织的免疫组织化学和原位杂交染色的速率受限于分子(例如, 共轭生物分子)能够从放置成与组织切片直接接触的水溶液扩散进入固定组织中的速度。组织经常通过在 10% 甲醛溶液中放置而在切除之后“安置”, 其从通过亚甲基桥使大量的蛋白质交联而防止组织自动催化破坏。此交联的组织可以提供对扩散的许多另外的障碍, 包括脂双层膜, 其围住单独的细胞和细胞器。共轭生物分子(抗体或 DNA 探针分子)可成为相对大的, 在从几千 Dalton 至几百千 Dalton 的尺寸范围内, 其约束它们以充分扩散的典型时间(其在几分钟到几小时的范围内)缓慢扩散到固体组织中。典型的培养条件是在 37 摄氏度 30 分钟。

[0008] 扩散速率经常是由浓度梯度驱动, 因此扩散速率可通过增加试剂中缀合物的浓度而增加。不幸地, 缀合物是经常非常昂贵的, 因此增加它们的浓度是浪费的并且经常经济上不可行。另外, 驱动进入组织过度量的缀合物当高集度被使用的时候陷入组织中, 并且难

以清洗掉并引起高水平的非特定背景染色。为了降低由于非特定背景染色导致的噪声和增加特殊染色的信号,具有长培养时间的低浓度缀合物度经常用来允许缀合物仅结合到特定位置。

[0009] 常规的组织学染色仪器经常在缓冲剂的通常 300  $\mu$  l 的水浴中使用相对大量的试剂(100  $\mu$  l)。这产生在组织上存留的水浴中的试剂的相当低浓度。当被交替的空气喷射接触时,一些常规的仪器通过交替切线的空气喷射到旋转和反旋的镀油层上而混合试剂,因而传递运动到下面的水浴中。此混合是缓慢的和并不是特别有力的并产生显著的蒸发损失。大量的清洗液用于物理上移走一大滩被油覆盖的低浓度试剂。这种清洗程序产生可能是危险的废物的大量废液,并且通过有力的冲洗动作会物理上使组织破坏。

## 发明内容

[0010] 至少一些实施例涉及一种用于通过移动被液体浸湿的曲面接近生物样品而使样品接触液体的方法。分离浸湿曲面和生物样品的距离足够在曲面和载玻片之间形成液体的弯月形层。弯月形层接触至少一部分生物样品。

[0011] 弯月形层可为相对薄的膜,其容纳在间隙中。基底被移向不同的构造以容纳形成弯月形层的不同体积的流体。用于移动弯月形层的毛细作用可包括,但不限于,由于液体由于附着力,内聚力,和 / 或表面张力自发地爬行通过在弯的浸湿面和载玻片之间的间隙的现象使产生的层移动。

[0012] 在一些实施例中,基底在平面构造,拱式构造(例如,简单弧形构造、复杂弧形构造、复合的弧构造等等),或有角构造(例如,V 形构造,W 形构造,等等),以及任何其他用于累积废料和 / 或处理,培养,或以其他方式处理样品的构造之间移动。

[0013] 在一些实施例中,用于处理承载样本的载玻片的工作台包括第一台板组件,第二台板组件,驱动机构,其构造用来从待命位置将第一台板组件移动到处理位置,和载玻片定位装置。载玻片定位装置包括载玻片固位装置。载玻片定位装置可操作来将由载玻片固位装置保持的载玻片定位在处理位置中邻近第一台板组件的位置,并且载玻片定位装置可操作来当第一台板组件处于待命位置时将载玻片定位在邻近第二台板组件的位置。载玻片定位装置被构造成沿着第一台板组件和第二台板组件之一的弯曲部分移动载玻片,以将液体施加到载玻片上的样品。

[0014] 在其他实施例中,处理系统包括辊子单元,载玻片滑动固位装置,和致动器。辊子单元包括弯曲部分,其具有液体施加区域。致动器被连接到载玻片滑动固位装置并被构造成沿着部分(例如弯曲部分)移动由载玻片滑动固位装置保持的载玻片,以限定毛细间隙。在某些实施例中,致动器包括一个或多个驱动机构、马达、齿轮系、活塞组件,等。

[0015] 在其他实施例中,方法输送载玻片到载玻片滑动固位装置。第一液体被输送到辊子单元的载玻片和第一弯曲部分的至少一个。载玻片沿着第一弯曲部分移动,以将第一液体施加到在载玻片和辊子单元之间的样品。弯曲部分用于将不同的液体施加到样品。在某些实施例中,弯曲部分一次性用于执行整个方案。辊子单元是一次性的,并且载玻片可一起移动到任意数量的不同的处理工作站。在其他实施例中,第一弯曲部分从辊子单元的保持器移走。第二弯曲部分被放置于辊子单元的保持器上。能够使用第二弯曲部分将另外的液体应用于样品。载玻片沿着辊子单元的第二弯曲部分移动,以将第二液体施加到样品。在

某些实施例中,弯曲部分的一个或者两个可以是盖的形式,其覆盖辊子单元的至少一部分。盖可包括相对薄的材料片。

[0016] 在一些实施例中,用于将液体施加到样品的装置包括载玻片滑动固位装置和可变形的应用器,其在平面构造和弯曲构造之间可移动。在平面构造中的可变形的应用器适于横跨由载玻片滑动固位装置保持的载玻片延伸。在弯曲构造中的可变形的应用器适于限定具有由载玻片滑动固位装置保持的载玻片的不同的高度毛细间隙。

[0017] 装置可以进一步包括转换装置,其构造用来在平面构造和弯曲构造之间移动可变形的应用器,和机械地连接到可变形的应用器的驱动机构。驱动机构包括致动器,其用于沿着载玻片在弯曲构造中移动可变形的应用器。

[0018] 在其他实施例中,用于在显微镜载玻片上处理样品的盖包括主体,第一多个带隙元件,和第二多个带隙元件。主体具有非平面的第一表面,其包括试剂应用区域,和与非平面的第一表面相对的第二表面。非平面的第一表面和第二表面限定主体的厚度。试剂应用区域在一些实施例中基本上在第一多个带隙元件和第二多个带隙元件之间,使得当显微镜载玻片横跨第一多个带隙元件和第二多个带隙元件延伸的时候,显微镜载玻片面上的样品面对试剂应用区域。在某些实施例中,显微镜载玻片物理上接触相对的带隙元件并在相对的带隙元件上且沿着相对的带隙元件滚动。

[0019] 在一些实施例中,载玻片处理工作站包括基部单元和可由基部单元接收的盖。盖包括拱式的液体施加区域和带隙元件。带隙元件在液体施加区域之外定位,并且沿着液体施加区域的长度互相隔开。带隙元件尺寸设计成将载玻片与液体施加区域隔开,以限定用于包含液体的间隙。

[0020] 在其他实施例中,用于处理样本的装置包括驱动机构,其在第一构造和第二构造之间可移动,和连接到驱动机构的多个试剂应用工作站。试剂应用工作站的至少一个包括非平面的表面和载玻片定位装置。载玻片定位装置被构造成承载载玻片并是在试剂接收构造和试剂应用构造之间可移动。当驱动机构从第一构造移动到第二构造的时候,载玻片定位装置从试剂接收构造移动到试剂应用构造。

[0021] 在一些实施例中,盖包括一个或多个一次性的或可再次使用的膜、薄膜、涂层、片层等。在一些实施例中,盖是由单一材料制成的薄膜。在其他实施例中,盖是由多种材料制成的薄膜。例如,膜可具有多层构造。膜的一个层可为粘合剂层,其用于连接到台板或其他合适的表面。

[0022] 如果盖是膜或涂层,在处理单个载玻片以后,盖可被丢弃,从而防止或限制滞留污染。在一些实施例中,下面的支承表面可包括一个或多个带隙元件(例如,坑洼、突起、等)。当盖覆盖表面的时候,带隙元件可沿着盖形成相应的不连续点。在一些实施例中,辊子包括非必要的材料,例如片,其可控制地被分配,以移动片横跨显微镜载玻片。载玻片上的片的部分形成盖。片的不同部分可用于应用不同的处理流体。

[0023] 在其他实施例中,用于处理承载至少一个样品的载玻片的工作站包括台板组件和载玻片固位装置。当液体在台板组件和载玻片之间的时候,载玻片固位装置被构造成沿着台板组件的弯曲部分移动载玻片以将液体施加到载玻片上的样品。

[0024] 在一些实施例中,用于混合流体的方法包括分配第一流体到载玻片上。在分配第一流体之后,第二流体被分配到载玻片上。与载玻片相对的基底用于混合第一流体和第二

流体,以产生混合的流体。预期水平的均匀性的混合物可由于混合动作实现。在某些实施例中,在分配第二流体之前,第一流体被混合。

[0025] 在一些实施例中,染色装置具有滚动模式,以便载玻片使用一次性物品将一个种或多种液体施加到样本。一次性物品可用于在培养期间应用液体,和 / 或移除液体。

[0026] 染色装置在一些实施例中包括可交换单元,其使用两个一次性物品处理单个载玻片。可交换单元可应用液体,执行培养,和 / 或去除液体,以执行所需的方案。在其他实施例中,另外的一次性物品可以被用于执行复杂染色。如这里所用的,术语“一次性物品”当应用于系统或组件(或组件的结合),例如盖、基底、处理液体等的时候,是广泛的术语和通常意味着,但不限于,所讨论的系统或组件被有限次地使用然后丢弃。一些一次性的组件,例如塑料片层,仅使用一次然后丢弃。在一些实施例中,处理装置的多个组件是一次性的以进一步防止或限制滞留污染。在其他实施例中,组件是非一次性的并可被使用任意数量次。例如,盖是非一次性的并可能受到不同类型的清洁和 / 或杀菌处理,而没有略微地改变盖的特性。

[0027] 在一些实施例中,用于处理承载样本的载玻片的工作台包括第一台板组件,第二台板组件,驱动机构,其构造用来从待命位置将第一台板组件移动到处理位置。载玻片定位装置包括载玻片固位装置,并且可操作来将由载玻片固位装置保持的载玻片定位在处理位置中邻近第一台板组件的位置,并且可操作来当第一台板组件处于待命位置时将载玻片定位在邻近第二台板组件的位置。当液体在第一台板组件和第二台板组件之一与载玻片之间时,载玻片定位装置被构造成沿着第一台板组件和第二台板组件之一的弯曲部分移动载玻片,以将液体施加到载玻片上的样品。

[0028] 驱动机构在一些实施例中可交替地将第一台板组件定位在待命位置和处理位置。第二台板组件具有基本上平面。载玻片定位装置可在第一构造和第二构造之间移动,在第一构造以横跨基本上平面放置载玻片,第二构造保持载玻片与基本上平面隔开。第一台板组件包括保持器和盖,盖可移除地连接到保持器。保持器包括至少一个热元件,其构造用来接收电能并使用电能产生热量。

[0029] 工作站可进一步包括轨道装置,其保持第一台板组件。第一台板组件可在待命位置和处理位置之间沿着轨道装置滑动。载玻片定位装置具有滚动模式以相对于弯曲部分移动载玻片以在载玻片和弯曲部分之间限定可变的高度间隙,以及非滚动模式,其在第一台板组件和第二台板组件的另一个上放置载玻片。在滚动模式中,载玻片能够相对于弯曲部分纵向地和 / 或横向地旋转。

[0030] 样品处理系统在一些实施例中包括辊子单元,载玻片固位装置,和致动器。辊子单元具有包括液体施加区域的弯曲部分。致动器被连接到载玻片固位装置。致动器被构造成沿着弯曲部分移动由载玻片固位装置保持的载玻片,以在载玻片和弯曲部分之间限定毛细间隙以便毛细间隙具有不同的高度。

[0031] 辊子单元包括第一多个分立带隙元件,第二多个分立带隙元件,其与第一多个分立带隙元件隔开。至少一部分液体施加区域在第一多个分立带隙元件和第二多个分立带隙元件之间。第一多个分立带隙元件可包括至少一个坑洼,其具有至少 0.001 英寸的高度。

[0032] 辊子单元可包括拱式的盖和保持器,其具有用于接收盖的安装区域。弯曲部分包括拱式的盖。拱式的盖可为柔性,半柔性,或刚性的。



[0033] 样品处理系统可进一步包括流体分配器,其具有定位成在由载玻片夹持器装置保持的载玻片的端部和弯曲部分之间输送液体的口。辊子单元可包括定位成从毛细间隙去除液体的废料口。致动器可连接到载玻片固位装置以便载玻片固位装置沿着外部的弯曲部分移动载玻片以便使用毛细作用将毛细间隙中的液体朝向辊子单元的废料口移动。

[0034] 方法可包括输送载玻片到载玻片固位装置。第一液体被输送到载玻片和辊子单元的弯曲部分的至少一个。由载玻片夹持器装置保持的载玻片沿着辊子单元的弯曲部分移动,以将第一液体施加到在载玻片和辊子单元之间的样品。第二液体应用于载玻片和辊子单元的弯曲部分的至少一个。保持的载玻片沿着辊子单元的弯曲部分被载玻片夹持器装置移动,以将第二液体施加到在载玻片和辊子单元之间的样品。

[0035] 方法包括通过滚动载玻片移动第一液体朝向辊子单元的废料口。当盖玻片覆盖废料口的时候使用废料口以使第一液体从载玻片和弯曲部分之间的间隙移除。载玻片被载玻片固位装置保持和沿着弯曲部分移动。在一些实施例中,载玻片沿着第一多个带隙元件的载玻片和与第一多个带隙元件隔开第二多个带隙元件滚动。方法可进一步包括从载玻片和弯曲部分之间去除第一液体,从辊子单元的保持器去除弯曲部分。另一弯曲部分被放置于辊子单元的保持器。

[0036] 在一些实施例中,用于处理承载样本的载玻片的工作站包括台板组件,其具有弯曲部分和载玻片固位装置。当液体在台板组件和载玻片之间的时候,载玻片固位装置被构造造成沿着台板组件的弯曲部分移动载玻片以将液体施加到载玻片上的样品。在一些实施例中,工作站可进一步包括载玻片定位装置,其具有载玻片固位装置。载玻片定位装置具有滚动模式以相对于弯曲部分移动载玻片以在载玻片和弯曲部分之间限定可变的高度间隙,以及滚动模式,其在弯曲部分上放置载玻片。

[0037] 在其他实施例中,用于将液体施加到样品的装置可包括载玻片固位装置和可变形的应用器,其在平面构造和弯曲构造之间可移动。在平面构造中的可变形的应用器被构造造成横跨由载玻片夹持器装置保持的载玻片延伸。在弯曲构造中的可变形的应用器被构造造成限定与由载玻片夹持器装置保持的载玻片的可变的高度毛细间隙。转换装置被构造造成在平面构造和弯曲构造之间移动可变形的应用器;驱动机构机械地连接到可变形的应用器。驱动机构包括致动器,其可操作以沿着由载玻片夹持器装置保持的载玻片在弯曲构造中移动可变形的应用器。

[0038] 可变形的应用器可包括保持器和盖,其构造用来与保持器配合。盖包括多个带隙元件,其定位成面对由载玻片夹持器装置保持的载玻片。可变形的应用器在打开位置和关闭位置之间可移动。当可变形的应用器从关闭位置朝向打开位置移动时,可变形的应用器移动远离载玻片夹持器装置。

[0039] 在其他实施例中,用于在显微镜载玻片上处理样品的盖包括主体,其具有非平面的第一表面,其包括试剂应用区域和与非平面的第一表面相对的第二表面。非平面的第一表面和第二表面限定主体的厚度。在某些实施例中,盖包括第一多个带隙元件和第二多个带隙元件。试剂应用区域基本上在第一多个带隙元件和第二多个带隙元件之间,以便当显微镜载玻片横跨第一多个带隙元件和第二多个带隙元件延伸的时候在显微镜载玻片表面上的样品面对试剂应用区域。

[0040] 第一多个带隙元件可沿着主体的第一纵向侧面延伸,第二多个带隙元件可沿着主

体的第二纵向侧面延伸。第二纵向侧面与第一纵向侧面相对。主体的厚度可大于第一多个带隙元件的至少一个的高度。第一多个带隙元件可为互相隔开的线性布置的坑洼。当显微镜载玻片物理上接触第一多个带隙元件的至少一个和第二多个带隙元件的至少一个的时候,第一多个带隙元件和第二多个带隙元件可尺寸设计成在显微镜载玻片和主体之间限定毛细间隙。主体可具有曲率半径,其在大约 5 英寸至大约 40 英寸的范围中。

[0041] 在一些实施例中,载玻片处理工作站可包括基部单元和可由基部单元接收的盖。盖包括拱式的液体施加区域。多个分立带隙元件可定位在液体施加区域之外并且可沿着液体施加区域的长度彼此隔开。多个分立带隙元件可以尺寸设计成使载玻片与液体施加区域隔开以限定间隙,其用于在载玻片和液体施加区域之间包含液体。

[0042] 载玻片处理工作站可进一步包括流体分配器,其包括出口,其定位成在载玻片和盖之间输送液体以至少部分地填充间隙。基部单元可包括废料通道。盖可包括废料口,其与废料通道配合以限定通过盖和基部单元的流体通道。在一个实施例中,盖包括第一表面和相对的第二表面。第一表面包括液体施加区域,废料口是在第一表面和第二表面之间延伸的通孔。在一个实施例中,基部单元包括载玻片固位装置和致动器。载玻片固位装置被构造保持载玻片。致动器在第一位置和第二位置之间可移动,以当样品位于间隙的时候沿着液体施加区域的长度移动载玻片上的样品。载玻片处理工作站可进一步包括流体地连接到在盖中的废料口的增压装置。增压装置适于应用真空以通过废料口从间隙去除液体,并可包括至少一个泵。盖可包括聚合物片。基部单元可包括用于保持聚合物片的真空吸盘。

[0043] 在另一实施例中,用于处理样本的装置包括在第一构造和第二构造之间可移动的驱动机构,连接到驱动机构的多个试剂应用工作站,和载玻片定位装置,其构造用来承载载玻片。多个的试剂应用工作站之一包括非平面的表面。当驱动机构从第一构造移动到第二构造的时候,载玻片定位装置可在试剂接收构造和试剂应用构造之间移动。

[0044] 至少一个试剂应用工作站包括分配单元,其具有出口,其定位成分配试剂到非平面的表面和由载玻片定位装置保持的载玻片的至少一个上。载玻片定位装置可被定位以限定在由载玻片定位装置保持的载玻片和非平面的表面之间的可变的高度毛细间隙。至少一个试剂应用工作站包括可变型装置,其具有滚动模式和非滚动模式。当可变型装置在非滚动模式中的时候,非平面的表面可移动至基本上平面构造。

[0045] 混合流体的至少一些实施例可包括分配第一流体到载玻片上,在分配第一流体之后分配第二流体到载玻片上,混合使用与载玻片相对的基底第一流体和第二流体,以产生混合的流体。当输送到载玻片上时,第一流体和第二流体可处于不同温度。

[0046] 在一些实施例中,自动化的载玻片处理工作站包括第一台板组件,第二台板组件,和驱动机构。第一台板组件具有弯曲部分。驱动机构被构造成从待命位置把第一台板组件移动到处理位置。液体分配组件被构造成分配液体。第二台板组件包括载玻片定位装置。载玻片定位装置包括载玻片固位装置。载玻片定位装置可操作以将由载玻片固位装置保持的载玻片定位到接近第一台板组件的位置。第一台板组件和第二台板组件被构造成使第一台板组件的弯曲部分相对于第二台板组件保持的载玻片纵向或横向滚动运动,以在载玻片和弯曲部分之间产生可变高度间隙以足以应用液体到载玻片上的样品。

[0047] 第一台板组件在一些实施例中包括保持器和可移除地连接到保持器的盖。盖具有相对柔性样本接触面,其用于接触可变高度间隙的液体。保持器是相对刚性的。例如,保持

器可比盖更刚性。盖可由柔性塑料或弹性体制成,保持器可由金属或硬塑料制成。在其他实施例中,第一台板组件包括样本接触面,其包括半柔性材料,其比载玻片是更柔性。例如,形成样本接触面的材料可比玻璃更柔性。

[0048] 在一些实施例中,方法包括输送承载样品的载玻片到自动化的载玻片处理工作站的载玻片定位装置。液体被输送到载玻片和自动化的载玻片处理工作站的辊子单元的弯曲部分的至少一个。辊子单元的弯曲部分相对于由载玻片定位装置保持的载玻片移动(例如,滚动),以将液体施加到载玻片上的样品。在某些实施例中,当它位于由载玻片和弯曲部分限定的可变高度间隙的时候,液体被应用。

## 附图说明

[0049] 非限制性和不详尽的实施例关于下面的附图被描述。相同附图标记在全部的各附图中指代相似的部件或动作,除非另有特别规定。

[0050] 图 1-4 是根据一个实施例的处理样品的一对基底的侧视图。

[0051] 图 5 和 6 是根据一个实施例的处理两个样品的一对基底的侧视图。

[0052] 图 7 是根据一个实施例的能够将流体施加到载玻片上承载的样品的载玻片处理装置的立体图。

[0053] 图 8-13 是处理样本的图 7 的载玻片处理装置的侧视图。

[0054] 图 14 是根据一个实施例的准备好处理在大致垂直方向上的显微镜载玻片上承载的样本的载玻片处理装置的侧视图。

[0055] 图 15 是将流体施加到样本的图 14 的载玻片处理装置的侧视图。

[0056] 图 16 是准备好处理显微镜载玻片上承载的样本的载玻片处理工作站的立体图。

[0057] 图 17 是图 16 的载玻片处理工作站的俯视图。

[0058] 图 18 是图 16 的载玻片处理工作站的立体图,其带有从保持器去除的所示盖。

[0059] 图 19-22 是具有不同的通道布置的保持器的俯视图。

[0060] 图 23 是根据一个实施例的盖的立体图。

[0061] 图 24 是图 23 的盖的俯视图。

[0062] 图 25 是图 23 的盖的侧视图。

[0063] 图 26 是带隙元件的详细图。

[0064] 图 27 是沿着图 17 的线 27-27 剖开的载玻片处理工作站的剖视图。

[0065] 图 28 是载玻片处理工作站的剖视图,其移动载玻片以搅动处理液体。

[0066] 图 29 是载玻片处理工作站的剖视图,其中载玻片定位成用于废料移除。

[0067] 图 30 是图 29 的载玻片处理工作站的一部分的详细剖视图。

[0068] 图 31 是染色系统的立体图,其包括载玻片处理工作站的圆形阵列。

[0069] 图 32 显示根据一个实施例的自动化处理系统。

[0070] 图 33 是根据一个实施例的载玻片处理工作站的立体图,其具有一对台板组件。

[0071] 图 34 是沿着线 34-34 剖开的图 33 的载玻片处理工作站的剖视图。

[0072] 图 35 是载玻片处理工作站的立体图,其在倾斜方向保持显微镜载玻片,以在载玻片的端部和下台板组件之间形成间隙。

[0073] 图 36 是载玻片的立体图,其定位成朝向下台板组件的废料口推动废料。

- [0074] 图 37 是载玻片的立体图,其在下台板组件上方被保持。
- [0075] 图 38 是上台板组件的立体图,其定位在凸起位置中的载玻片和下台板组件之间。
- [0076] 图 39 是载玻片的立体图,其平放在上台板组件上。
- [0077] 图 40 是载玻片的立体图,其定位成允许在载玻片和上台板组件之间输送流体。
- [0078] 图 41 是载玻片的立体图,其放置在上台板组件上。
- [0079] 图 42 是载玻片的立体图,其定位成朝向废料口推动废料。
- [0080] 图 43 是载玻片的立体图,其在上台板组件上方被保持。
- [0081] 图 44 是上台板组件的立体图,其移动远离载玻片。
- [0082] 图 45 是图 34 的载玻片处理工作站的一部分的详细的剖视图。
- [0083] 图 46 是输送器的立体图,其用于在载玻片架和载玻片处理工作站之间传送显微镜载玻片。
- [0084] 图 47 是图 46 的输送器的立体图,其装载显微镜载玻片进入载玻片处理工作站。
- [0085] 图 48 是根据一个实施例的载玻片处理工作站的立体图。
- [0086] 图 49 是载玻片处理工作站和准备好分配流体到显微镜载玻片上的流体分配器的侧视图。
- [0087] 图 49A 是图 49 的载玻片处理工作站的一部分的详细图。
- [0088] 图 50 是图 49 的载玻片处理工作站的侧面剖视图。
- [0089] 图 51 是可变型机构以及与可变型机构隔开的盖的立体图。
- [0090] 图 52 是图 51 的可变型机构和盖的另一立体图。
- [0091] 图 53 是可变形的应用器的前视图。
- [0092] 图 54 是弯曲构造的可变形的应用的侧视图。
- [0093] 图 55 是在打开位置中的载玻片处理工作站的立体图。
- [0094] 图 56 是根据一个实施例的载玻片保持器的立体图。
- [0095] 图 57 是鞍形的可相对物的立体图。
- [0096] 图 58 是图 57 的可相对物的前视图。
- [0097] 图 59 是图 57 的可相对物的侧视图。
- [0098] 图 60 是沿着线 60-60 剖开的图 58 的可相对物的剖视图。
- [0099] 图 61 是根据一个实施例的可相对物的纵向剖视图。

### 具体实施方式

[0100] 图 1 示出第一基底 80 和第二基底 82,和位于第一基底 80 和第二基底 82 之间的物质 86。第一基底 80 和第二基底 82 能够相对于彼此移动以处理物质 86,例如处理液体。处理物质 86 可包括搅动物质 86,沿着第一基底 80 的上表面 90 摊开物质 86,移动物质 86,或操纵物质 86 在上表面 90 上处理生物样本 88。

[0101] 方案可使用优化的液体体积执行以最小化或避免有关过度体积消耗的问题,包括高处理成本和废料管理。在一些实施例中,间隙 91 可具有变化的高度,例如,沿着间隙的长度和 / 或宽度变化的高度,其由第一基底 80 和第二基底 82 形成,以用于使其能够进行可变体积的处理。在可变体积处理中,优化的液体体积可以用于处理以提高效率和与固定体积处理相比(即,为每个液体应用仅使用恒定体积液体的处理)减少废料体积和成本。减少

可以基于消耗的液体体积的减少,以及通过减少或避免与更高液体体积消耗有关的较高成本的系统成本的减少,其包括生产成本,包装费用,运输成本,消费者工作流程处理成本(例如,用于新进库存的处理成本以及产出废料管理),和流体管理日常成本。过度的液体体积也可以导致过度的废料体积或流体组件的失效(例如,阻塞,漏泄等)并可能需要设备的频繁重新校准。当避免或限制与更大的液体体积有关的至少一些问题的时候,基底 80,82 可用于有效地处理样本 88。

[0102] 间隙 91 可容纳大范围的液体体积,甚至不用移动基底 80,82。在一些实施例中,间隙 91 可容纳大于大约 10 微升的液体体积。在一些实施例中,间隙 91 可容纳范围在大约 10 至 200 微升的液体体积。间隙 91 的高度曲线或可基于被使用的液体体积或性质而变化。为了处理具有大体积的液体的样本 88,间隙 91 的尺寸可被增加以避免填充溢出。在一些实施例中,填充溢出发生在分配的液体的体积大于间隙 91 的体积的时候(例如,在第一基底 80 和第二基底 82 之间的体积)。填充溢出可导致有害的情况,包括液体的流挂和 / 或流体排放,特别是在基底 80,82 处于竖直方向的情况下。如果更小的或较少的液体体积将被分配,间隙 91 的尺寸可被减少到避免填充不足。填充不足可以导致在液体 86 和样本 88 之间的不充分接触和吸留。图 1 示出间隙 91 的端部 94a,94b (共称为“94”),其可以通过降低间隙高度,通过改变间隙高度曲线,和 / 或通过增加液体到间隙 91 来填充液体 86。有利地,大体积的液体可方便地被添加而不会填充溢出。通过防止过度填充和填充不足,不同类型的流体失效模式(例如,试剂性能退化),试剂浪费等可被避免或限制。

[0103] 处理方案可需要不同的液体体积以便符合不同的处理标准(例如,化学要求,摄取要求,溶解度限制,粘性等)。如果样本 88 是石蜡嵌入式样本,相对小体积的脱蜡溶液(例如,12 微升二甲苯)可被输送进入间隙 91。基底 82 用于将液体施加到样本 88。例如,基底 82 可被滚动(例如,沿着与上表面 90 隔开的假想平面滚动,沿着上表面 90 滚动,侧向滚动,纵向滚动等)或被操纵(例如,旋转,平移,或两者)来应用液体 86。基底 82 的样品接触面 92 可用于操纵试剂的体积。在脱蜡后,相对大体积的试剂可被输送进入间隙 91。例如,大约 80 微升至大约 120 微升体积的染色剂可被输送进入间隙 91。染色剂被输送到样本 88 接着随后被去除。基底 88,82 因此可协作以保持不同体积的流体以用于漂洗,染色,培养等。

[0104] 图 1 中的间隙 91 可有大约 5 微升的最小保持容量(在图 1 中以实线所示)和大约至少 5 微升,50 微升,100 微升,或 200 微升的最大保持容量(在图 1 中以虚线所示)。如果需要或希望,其他的最小和最大保持容量是可能的。最小保持容量是可以包含于间隙 91 并且有效地应用于样本 88 的液体的最小体积。最大保持容量是可以包含于间隙 91 但没有填充溢出的液体最大体积。因为间隙 91 的狭窄区域可容纳小的液体体积,而加宽的间隙端部 94 可容纳大的液体体积,不同高度的间隙 91 可容纳比均匀高度间隙更大范围的液体体积。加宽的间隙端部 94 还能提供方便的通路以向间隙 91 传送液体。

[0105] 第二基底 82 可通过毛细作用移动液体 86。当间隙 91 的高度足够小的时候,间隙 91 是毛细间隙,其可不顾存在或不存在液体而被维持。低粘度液体,例如水,可在间隙 91 中被毛细作用保留。如果需要,高粘度物质也能在间隙 91 中被保持。毛细间隙 91 的一部分可更狭窄和比毛细间隙 91 的不同部分有更大的毛细作用。液体 86 的薄膜可以倾向于流动到间隙 91 的窄部。在表面 90,92 上任何给定位置的基底 80,82 之间的距离可以随时间推移变化。

[0106] 图 1 示出与基底 80 隔开的整个基底 82。如果基底 82 物理上接触上表面 90, 液体 86 可以倾向于沿着接触界面流动。即使整个基底 82 被基底 80 间隙, 基底 80, 82 可以有效地限制液体 86。

[0107] 在一个实施例中, 带隙元件可为向外突出的坑洼, 其位于基底 82 上。带隙元件也能包括, 但不限于, 一个或多个定位器, 轨道, 间隔物, 或其他能够作为间隔物的结构特征。在一些实施例中, 基底 82 包括一个或多个轨道(例如, 直轨, 弧形轨等), 其配置用来支承上表面 90。在其他实施例中, 带隙元件可以是在基底 80, 82 之间或在任何其他合适的位置定位的单独部件。带隙元件在它们的尺寸, 位置或方向上也是可调整的, 从而调整基底 80, 82 之间的间隙。

[0108] 为了横跨上表面 90 移动液体 86, 图 1 中的基底 82 的第一端部 96 可被移向基底 80 直到液体 86 处于图 2 所示的位置。液体 86 也能通过收窄由第二端部 98 组成的间隙 91 的部分被移向基底 82 的相对的第二端部 98, 如图 3 所示。以此方式, 端部 96, 98 可交替地被降低和提高以例如通过毛细作用或任何类型的动力移动液体 86。替代地, 基底 80 可相对于固定的基底 82 被移动, 以类似地移动液体 86。

[0109] 图 4 示出间隙 91 具有大约均匀的高度, 使得液体 86 填充间隙 91 的大量体积。间隙 91 的体积为直接在第一基底 80 和第二基底 82 之间的体积。图 4 所示间隙 91 的保持容量的范围比在图 1 中的变化高度间隙 91 的保持容量的范围窄。例如, 图 4 的间隙 91 可具有大约 0.008 厘米的标称间隙高度, 大约 2.5 厘米的宽度, 和大约 5 厘米的长度以便有效地容纳:  $0.008 \text{ 厘米} \times 2.5 \text{ 厘米} \times 5 \text{ 厘米} = 0.1 \text{ 立方厘米} = 100 \text{ 微升}$  液体体积。超过或不足大约 1-10 微升会导致填充溢出或填充不足。图 1 中变化高度间隙 91 的最小保持容量和最大保持容量之差可为至少大约 25 微升, 50 微升, 100 微升, 或 150 微升, 或包括这些液体体积的范围。

[0110] 在弯曲构造(参看图 1)中的基底 82 可使液体 86 的相当大的表面积暴露于周围环境。为了减少蒸发的损失, 基底 82 的曲率半径可以被增加以减少液体 86 的暴露表面区域。图 4 中的基底 82 特别适合最小化或基本上消除显著的蒸发损失和 / 或试样损耗。通过控制蒸发和试样损耗, 基底 80, 82 可用于执行不同类型的培养程序, 以及其他低蒸发程序。

[0111] 如这里所用的, 术语“基底”是广义的术语, 包括但不限于, 盖, 载玻片, 盖玻片, 材料, 板, 薄膜, 膜(例如, 涂层), 片层, 能够承载一个或多个样品的载体等。基底可为本质上刚性的, 半柔性, 和 / 或柔性。在一些实施例中, 基底 80 是显微镜载玻片。基底也能为其他组件的一部分。例如, 压板或保持器可具有形成基底的外表面。尺寸, 属性(包括机械性能, 化学特性, 表面性质, 和 / 或光学性质), 和基底的构造可基于处理方案和后续被执行的分析被选择。

[0112] 在一些实施例中, 基底可为平面或基本上平面基底。“基本上平面基底”指的是, 但不限于, 有至少一个基本上平面的任何物体, 但是更通常是在物体的相对侧上具有两个基本上平面的任何物体, 甚至更通常是具有相对的基本上平面的任何物体, 其相对的表面通常是尺寸相等的但是大于物体上的任何其他表面。基本上平面基底可包括任何合适的材料, 包括塑料, 橡胶, 陶瓷, 玻璃, 硅, 半导体材料, 金属, 其组合等。基本上平面基底的非限制性实施例包括平盖, 载玻片(1 英寸 x3 英寸显微镜载玻片和 25 毫米 x75 毫米显微镜载玻片), SELDI 和 MALDI 芯片, 硅片, 或其他通常有至少一基本上平面的平面物体。

[0113] 基底 82 可以是半柔性, 柔性, 或刚性的, 为了呈现或维持各种各样的构造。图 1-3 示出简单弧构造中的基底 82。简单弧包括具有一般均匀曲率的弧。简单弧的曲率半径可为大约 0.5 英寸, 1 英寸, 5 英寸, 20 英寸, 25 英寸, 30 英寸, 35 英寸, 40 英寸, 45 英寸, 或包括这些曲率半径的范围。其他半径也是可能的。在一些实施例中, 曲率半径在大约 5 英寸至大约 40 英寸的范围中。这样的基底可很好地适于使用滚动和 / 或摇动运动施加液体同时有效地管理蒸发的损失(如果有的话)并控制流体的运动。在其他实施例中, 基底 82 可呈现复杂弧构造或复合弧构造。如果基底 82 在复杂弧构造中, 至少一部分基底 82 可具有变化的曲率。如果基底 82 在复合弧构造中, 一部分基底 82 可为简单弧, 另一部分基底 82 可为复杂弧。

[0114] 多种相关样品可在使用单个基底的上表面 90 上被处理。样品可成为同时或顺序地用相同流体处理。图 5 示出液体 86 处理样本 88a(用虚线说明)。液体 86 然后被移动到另一样本 88b。图 6 示出液体 86 处理样本 88b(用虚线说明)。以此方式, 液体 86 可沿着基底 80 被移动到任意数量的相关样本。

[0115] 在一些方案中, 相关样本 88a, 88b 两者都可用适当的溶液冲洗, 例如不挥发的传递流体或其他流体, 适合于避免干燥。在使样本 88a, 88b 稳定后, 基底 82 可以形成近似样本 88a 的间隙 91 的狭窄部段。试剂(例如, 染色剂)可被传送到间隙 91。基底 82 可被移动以在样本 88a, 88b 之间移动液体层 86。被用于处理样本 88a 的液体 86 可通过废料口 104(用虚线说明)被去除。废料口 106(用虚线说明)可以用于去除用于处理样本 88b 的液体。以此方式, 基底 82 可用于在基底 80 的相对的端单独处理样本 88a, 88b, 也在沿着基底 80 的任何其他合适位置处理任何其他样本。

[0116] 图 7 示出载玻片处理装置 100, 其包括定位机构 99, 基部单元 110, 和废料去除器 130。基部单元 110 承载可相对的基底 140, 其用于将处理液体施加到被显微镜载玻片 120 承载的一个或多个样本。液体可平衡并保持静止状态达到预期时间, 甚至很长时间。基底 140 可用于搅动处理液体, 传播处理液体, 控制蒸发, 或管理处理液体。图示的基部单元 110 接合基底 140 的背面 141。正面 200(参看图 8)是样本接触面。处理流体的薄膜 160 可处理生物样品 187。

[0117] 定位机构 99 包括致动器 194 和枢转机构 196。枢转机构 196 限定旋转轴线 193, 基底 140 绕旋转轴线旋转。为了滚动基底 140 从图 8 所示位置至图 9 所示位置, 致动器 194 可延伸, 枢转机构 196 可旋转。

[0118] 处理液体 160 可有效地应用于样品 187 用于最小化或限制处理液体的成本和最小化或限制生产的废液量。基底 140 可被操纵(例如, 转换, 旋转, 振动, 或其组合)移动液体 160。为了搅动液体 160, 基底 140 可沿着载玻片 120 滚动。例如, 在弯曲构造中的基底 140 可由于物理接触随着载玻片 120 旋转。在其他实施例中, 基底 140 可沿着载玻片 120 滑动。

[0119] 液体 160 可由于不同力的作用沿着载玻片 120 移动, 例如重力, 毛细力, 和 / 或在间隙 170 中的压力变化(例如, 减压, 如真空)。图 8 中的基底 140 很适合移动液体 160 横跨样品 187, 例如, 通过来回横跨 187 滚动完成。基底 140 可呈现大致平面构造以横跨样品 187 形成薄膜, 以例如培养样品 187。

[0120] 载玻片处理装置 100 可执行不同的组织制备处理和安装处理。组织制备处理可包括, 但不限于, 去蜡样品, 调节样品(例如, 细胞调节), 给样本染色, 执行抗原修复, 执行免疫

组织化学法(IHC)标记或其他反应,和/或执行原位杂交(ISH)标记或其他反应,以及其他用于制备样本的方法,其用于荧光的,显微术,微分析,质谱法,或其他分析方法。如果样本是嵌入石蜡的样品,样品可使用适当的去蜡流体被去蜡。在废料去除器 130 去除去蜡流体后,任意数量的试剂可相继被应用于样品。载玻片 120 随后可为盖玻片,以制造湿安装载玻片,永久安装载玻片,等。

[0121] 细胞调节可使交联的抗原基可由大生物分子接近,例如抗体和核酸探针。载玻片处理装置 100 可执行细胞调节方案。将热施加到样品是细胞调节的一种方法,因此热可被施加给样品 187。热可被直接(传导)应用,间接的传导(通过显微镜载玻片),对流(热空气被引导到样品上),或辐射(红外线或微波)而应用。处理装置 100 可具有用于加热的任意数量的热元件。细胞调节通常通过从 75-100 摄氏度在水溶液中培养组织样品并且保持其一定时间段直到获得充足抗原性被执行,通常为 30-90 分钟。

[0122] 采样可用广泛范围的物质处理,例如染色剂、探针、其他试剂、冲洗剂,和/或调节器。物质可为流体(例如,气体,液体,或气体/液体的混合物)等,溶液(例如,极性溶液,非极性溶液等等)、溶液(例如,水溶液或其他类型的溶液),等。试剂包括,但不限于,染色剂、润湿剂、抗体(例如,单克隆抗体,多克隆抗体等等)、抗原再生流体(例如,水性或非水性基抗原修复溶液,抗原再生缓冲溶液等等),等。染色剂包括,但不限于,染料、苏木精染色剂、曙红染色剂、抗体的缀合物或核酸,其带有可检测标签,例如半抗原、酶类或荧光部分,或其他类型的物质,其用于施加颜色和/或用于增强对比。在一些实施例中,以试剂的形式处理液体应用于样品。为了减少在处理期间消耗的液体体积,浓缩的液体可被利用。例如,浓缩的试剂可在有大的表面面积的样品上均匀地被应用,以减少处理成本和废料。薄的试剂薄膜可保持与样品接触,以确保增强和通过样品帮助确保一致的试剂吸收。过度的试剂体积可以受控制的方式方便地被去除。

[0123] 载玻片 120 是能够使用设备(例如光学设备,如显微镜或其他光器件)承载用于检查的样本的大致平面透明基底。例如,载玻片 120 可以是透明材料的大致矩形件,其具有用于支撑样本的正面 210。在一些实施例中,载玻片 120 具有大约 3 英寸(75 毫米)的长度和大约 1 英寸(25 毫米)的宽度,并且在某些实施例中可能包括标签,例如条形码。在一些实施例中,载玻片 120 具有大约 75 毫米的长度,大约 25 毫米的宽度,和大约 1 毫米的厚度。载玻片 120 可以由玻璃或其他透明材料制成的标准的显微镜载玻片的形式。载玻片 120 可包括机器可读的代码(例如一维或多维的条形码或 InfoGlyph 码,RFID 标签、布拉格衍射光栅、磁条或纳米条形码),其具有编码指令,其专用于类型,序列,和为特别的样本的处理输送的液体的定时。

[0124] 参照图 8,基部单元 110 的致动组件 180 包括致动器 182a-e(共称为“182”),其可有选择地被延伸并缩回,以移动基底 140。致动组件 180 可包括,但不限于,一个或多个驱动器(例如,线性驱动,往复驱动器,等)、马达(例如,步进电机、驱动马达,等),螺线管、活塞组件、齿轮系,其组合,或其他电子,机械,液压,或气动的组件,其能够移动基底 140。致动组件 180 可以是台板组件的形式,其带有致动器 182 和基底 140。在这样的实施例中,致动器 182 可包括联接器,其用于可释放地保持基底 140。联接器可以是吸力装置,机械的联接器,或其他类型的联接器的形式,其用于允许在基底 140 和致动器 182 之间的相对运动。所示的联接器是销和架布置的形式。在其他实施例中,致动器 182 永久地是连接到基底 140。



[0125] 基底 140 覆盖大部分或基本上整个样品 187。如果载玻片 120 是标准的显微镜载玻片,基底 140 可具有在大约 0.5 英寸(13 毫米)至大约 3 英寸(76 毫米)的范围中的长度,在大约 0.5 英寸(13 毫米)至大约 1 英寸(25.5 毫米)的范围中的宽度,和在大约 0.02 英寸(0.5 毫米)至大约 0.08 英寸(2 毫米)的范围中的厚度。在一些实施例中,基底 140 是具有大约 50 毫米的长度,大约 24 毫米的宽度,大约 0.2 毫米的厚度的标准的盖玻片。其他尺寸也是可能的,如果需要或希望的话。基底 140 可具有大致多边形的形状(例如,正方形或矩形),椭圆形,或环形。基底 140 的形状可基于载玻片 120 的形状和尺寸,以及样品 187 和/或保持器的形状和尺寸被选择。用于加热/冷却的一个或多个热元件可被合并到基底 140。这样的实施例很好地适合执行 IHC 处理、ISH 处理,等。例如,热元件可嵌入其中或连接到基底 140 和连接到致动器组件 180 的电源。加热/冷却可通过处理腔室被完成。例如,载玻片处理装置 100 可定位在温度受控制的处理腔室中。处理腔室可包括加热/冷却元件、流体、真空管线、增压管线、阀机构、其组合、等。当然,载玻片处理装置 100 可合并到常规的仪器、诊断设备、等。

[0126] 多个带隙元件 183a-i (共称为“183”)被放置于沿着基底 140 的下表面 200。带隙元件 183 可保持表面 200 与载玻片 120 隔开,以维持毛细间隙。带隙元件 183 的高度可等于或大于样品 187 的厚度。如果基底 140 被压在载玻片 120 上,带隙元件 183 可包围样品 187 并维持适合于维持薄膜的间隙。在某些实施例中,带隙元件 183 可被用来限制样品 187 的压缩。带隙元件 183 可以具有约等于或稍微小于样品 187 厚度的高度,以便样品 187 可被压缩而不被损坏。

[0127] 基底 140 可全部或部分由,一个或多个聚合物,塑料,复合材料,玻璃,其组合,或其他合适的材料(其可能是通常刚性的,半刚性的,和/或柔性的)制成。例如,基底 140 可成为刚性玻璃板。如果基底 140 是柔性的,基底 140 可由一个或多个聚合物,例如聚酯,聚对苯二甲酸乙二醇酯,聚丙烯,橡胶,聚偏二氟乙烯,聚四氟乙烯,或其组合制成。基底 140 的组合物可基于预期的特征被选择,包括,但不限于,表面能,弹性,可湿性,化学相溶性,粘附特征等。在一些实施例中,载玻片 120 和基底 140 可由疏水材料制成,以确保液体 160 的足够的容量。

[0128] 废料去除器 130 包括增压装置 220 和接收管线 230,其从增压装置 220 延伸。增压装置 220 可抽吸液体 160 进入接收管线 230。增压装置 220 可以包括,但不限于,一个或多个泵,真空装置,或能够增压流体或抽真空或两者的其他类型的装置。增压装置 220 也能包括一个或多个废料贮器和/或可以被连接到分离的废料贮器。废料被传送到废料贮器存储直到后续处理。在一些实施例中,处理系统合并到增压装置 220。在其他实施例中,被废料去除器 130 接收的废料被发送到辅助处理系统。废料可被便利地处理而不需要暴露于操作员或技术员,以及浪费其他载玻片处理设备。

[0129] 接收管线 230 可包括,但不限于,一个或多个导管,管道,或其他可使流体流动经过的组件。在一些实施例中,线 230 是单腔导管。如果废料去除器 130 把流体传送到载玻片 120 上,管线 230 可成为多腔导管。液体可通过一个腔被递送到载玻片 120,废料可通过另一个腔被从载玻片 120 回收。管线 230 的入口 185 可包括一个或多个开口,或其他类型的特征,液体可通过其流动。

[0130] 处理装置 100 可具有不同的工作模式。在一些实施例中,装置 100 具有静态模式

和动态模式。在动态模式中,基底 140 可被移动以搅动液体 160。例如,滚动运动可沿着样品 187 提供大致均匀的液体范围。基底 140 可来回横跨样品 187 滚动任意次。如果液体 160 具有相对低粘度,基底 140 可以比较高速度被移动。如果液体 160 具有比较高粘性,基底 140 可以相对低速被移动。基底 140 的速度可被增加或减少,以增加或减少液体 160 的搅动。搅动会影响流体摄入率,在液体 160 中的组分布置,组分混合,其组合,等。处理装置 100 也能用于执行载玻片上混合,以顺序或同时地混合分配的流体。例如,流体 160 的第一可分量可被分配到载玻片 120 上。另一流体的可分量可被分配到基底 140 上并使用流体 160 被混合。任意数量的流体可被分配,以产生各种各样的混合物。在一些工作模式中,基底 140 可用于搅动流体 160。在搅动流体 160 以后,另一流体可在载玻片 120 和基底 140 之间被分配。基底 140 然后搅动两个流体,以产生混合物。替代地试剂可以在载玻片之外混合并以预混和状态被分配到载玻片上。

[0131] 在静态方式中,基底 140 可用于最小化,限制,或基本上防止液体 160 的运动。基底 140 可关于载玻片 120 保持固定并可以呈现大致平面构造,或有相对大的曲率半径的构造,以避免过度的蒸发损失。装置 100 可在静态方式中以执行培养或其他可能需要很长时间的處理。

[0132] 有利地,各种不同的液体 160 可被用于提供动态处理和静态处理,包括大于大约  $100 \mu\text{l}$  的高流体体积,和例如小于大约  $100 \mu\text{l}$  的低流体体积。其他流体体积也是可能的,如果需要或预期的话。

[0133] 参照图 10,基底 140 为平面构造,可以用于静态处理。静态处理可包括,但不限于,培养,热处理,或其他类型的处理,包括最小量液体的运动。

[0134] 方案可以包括使用基底 140 形成厚层,薄膜,弯月形层等。为了形成厚液体层,基底 140 可如图 8 所示与载玻片 120 和样品 187 分离。这样的实施例很好地适合使用高粘度物质,例如凝胶处理样品 187。如果凝胶意外流走,带隙元件 183 可保护样品 187 免于不需要的压缩和相关的损坏。为了形成薄膜,带隙元件 183 可被压在载玻片 120 上。如果基底 140 在弯曲构造中,可形成弯月形层。

[0135] 图 10-13 示出处理样品的一种方法。当间隙 170 的相对区域 249 加宽时,液体 160 通过毛细作用可被移向间隙 170 的区域 247。图 11 示出在基底 140 的区域 247 的液体团 160。液体团 160 可通过加宽区域 247 和变窄区域 249 被再应用到样品 187。当区域 249 变窄时,液体 160 在端 142 累积。图 12 示出液体 160,其在狭窄区域 249 累积。废料去除器 130 可随后取走液体团 160。

[0136] 为了进一步累积液体 160 和 / 或减少毛细力,基底 140 的端部 142 可被移出载玻片 120。当图 12 中的直角下表面 200 被旋转远离载玻片 120 时,液体 160 被推动更接近于入口 185 的开口 215。基底 140 可被移向相对于载玻片 120 的大体平行的方位,以移动液体 160 尽可能靠近废料去除器 130。废料去除器 130 可随后把液体 160 抽出间隙 170 外。

[0137] 图 10-13 的方法可被用来在各种各样的位置累积液体,包括在角落,边,和 / 或基底 140 的端和 / 或载玻片 120。废料去除器 130 的位置可基于废料积累的预期位置被选择。

[0138] 处理装置 100 可处理在不同方位中的载玻片,包括大致垂直定向,水平定向,倾斜方位等。图 14 和 15 示出大致垂直定向的载玻片 120,以促进可流动的物质 213 沿着载玻片 120 运动。图 14 的基底 140 的端部 142 延伸远离载玻片 120,以形成放大的间隙 209。分配

器组件 208 可通过相对大的间隙 209 输出物质 213 以便物质 213 在毛细间隙 214 的狭窄区域 212 开始收集。分配器组件 208 可为吸量管,其分配包括预混和试剂的物质 213。分配的物质 213 的体积可为大约 75 微升至大约 500 微升。基底 140 可被来回滚动以移动物质 213 填充狭窄区域 212,而同时重力帮助向下推动物质 213。

[0139] 图 15 显示填充有物质 213 的间隙 214。基底 140 的下端 192 可被移向载玻片 120,以进一步传播物质 213。载玻片 120 和基底 140 可一起被逆时针旋转(用在图 14 中的箭头 220 表示的)或顺时针旋转(用箭头 224 表示的)。为了执行培养处理,载玻片 120 可以被移向大致水平定向,基底 140 可呈现基本上平面构造。为了用另一流体处理样品 187,载玻片 120 可被移向倾斜或垂直定向。载玻片 120 的方位基于被执行的处理可被选择,例如免疫组织化学处理(例如,去石蜡化,抗原修复,和检测(细胞调节))。对于去石蜡化,其使用水性处理,其在美国专利 6,544,798B1(使用热的水性去石蜡化)中描述,其通过引用并入本文,热可被提供给热物质 213(例如,水溶液),其在石蜡的熔点以上使生物样品 187 水浴,或提供到基底 140 中的加热器能够直接加热样品 187。热在石蜡的熔点以上可足够加热样品 187 以便释放石蜡进入不融合的水相中,在那里其然后被去除。一个或多个加热器 211 可以被激活,以加热基底 140。另外地或替代地,加热器 217 可接触并加热载玻片 120 的后部。载玻片 120 可在倾斜方位以促进石蜡和 / 或任何溶剂的去除,例如二甲苯或柠檬烯。在一些方案中,被捕获的流体的体积保持在大约 15 微升至大约 25 微升的范围中。在某些方案中,流体的体积大约是 15 微升。在处理期间任意次,试剂体积,试剂缓冲剂,或水可被吸取到载玻片 120 上,以恢复流体体积。

[0140] 处理装置 100 可执行载玻片上混合。第一试剂可被分配。基底 140 被滚动用来拿起载玻片 120 和基底 140 之间的试剂。基底 140 接着被定位为当维持流体束缚力的时候允许用于吸量管分配的存取。另一试剂被分配。基底 140 被纵向,横向,或两者滚动,以在连续的滚动周期上混合试剂。培养可被执行,如果需要或预期的话。

[0141] 图 16 和 17 显示载玻片处理工作站 300,其包括辊子单元 310 和载玻片定位装置 316。载玻片定位装置 316 包括载玻片固位装置 330,其保持显微镜载玻片 340 和致动器 320,其用于激活载玻片固位装置 330(夹持器装置被显示,但是例如,其他载玻片固定实施例将对所属技术领域的技术人员显而易见,例如通过在空腔或夹具或夹子之内的磨擦装配至少一部分载玻片)。载玻片 340 以悬臂的方式从载玻片固位装置 330 延伸并停留在辊子单元 310 上。致动器 320 机械地连接到辊子单元 310 的并承载载玻片固位装置 330。载玻片 340 和基底 350(用盖的形式说明的)可处理在载玻片 340 的底面上的样本(用在图 17 中的虚线 260 说明的)。载玻片 340 可以滚动运动沿着盖 350 移动以搅动液体。

[0142] 图 18 的压板组件 361 包括盖 350 和基座 360。基座 360 包括通过其真空可被用来抵靠基座 360 的面 359 保持盖 350 的通道 370 的网络。当盖 350 覆盖基座 360 的时候,盖 350 的废料口 374 与基座 360 的废料的通道入口 380 对齐。

[0143] 通道 370 的网络包括沿着基座 360 的外围延伸的外通道 394。内部通道 396 在外通道 394 的相对的部段 397,398 之间延伸。外通道 394 可保持抵靠面 359 的盖 350 的外部的包围,内部通道 396 可保持抵靠面 359 的盖 350 的中心区。其他的通道布置也是可能的。

[0144] 通道的布置,数量,尺寸(例如,宽度,深度等)和构造(例如 U 形,V 形等)可基于预期的盖 350 和基部 360 之间的互相作用被选择。图 19 显示外通道 400 和横向内通道 402,其

在通道 400 的纵向侧面 404, 406 之间延伸。内通道 402 通常介于废料口 409 和外通道 400 的底段 407 之间。通孔 408 可连接外通道 400 到流体管线以便真空通过通孔 408 被应用。图 20 显示单个连续的外通道 412。图 21 显示通道的网络, 其包括外通道 416 和通道 420, 其连接流动抑制器 418 到外通道 416。通过通孔 422 应用的真空可以抵靠面 423 保持盖和可以抽吸流动抑制器 418。图 22 显示有通道 429 的网络的基座 442, 其包括外通道 430 和内通道 432。内通道 432 沿着基座 442 的主体 440 纵向地延伸。内通道 432 的端部 446 从流动抑制器 448 被间隙以便阻止流动抑制器 448 中收集的流体进入通道 429 的网络。内通道 432 特别适合保持牢固地抵靠主体 440 的盖的中心区。

[0145] 另外或者作为替代, 基座可包括一个或多个夹具, 粘合剂层, 机械紧固件等, 其能够有选择地夹持和释放盖 350。在一些实施例中, 图 16-18 的基座 360 是静电卡盘。在其他实施例中, 基座 360 可以包括一个或多个接收器(例如孔, 槽等)。盖 350 可以有突起或其他可被那些接收器接收的特征。

[0146] 参照图 23-25, 盖 350 包括第一行带隙元件 450 和第二行带隙元件 452。区域 453 在两行元件 450, 452 之间。边缘 454, 456 可相对于载玻片设计尺寸, 以提供预期的液体施加区域 453(例如, 盖 350 的整个上表面, 盖 350 的大部分上表面, 元件 450, 452 之间的区域等)。在某些实施例中, 基本上盖 350 的整个上表面接触应用于样本的流体。这样, 在盖 350 和载玻片之间的大部分空间可填充液体。在一些实施例中, 样本可被置于元件 450, 452 的行之间。分配的液体可经过元件 450, 452 朝向盖 350 的边缘 454, 456 流动。

[0147] 在一些实施例中, 带隙元件 450, 452 可用所需的流体量帮助处理样本(例如, 最小量的流体)。带隙元件 450, 452 也可能被互相间隙以便防止, 限制, 或基本上在相邻元素之间防止毛细现象。如果液体到达带隙元件 450, 452 之一, 液体可停留在带隙元件和载玻片 340 之间的接触界面, 而不流向邻近的带隙元件。带隙元件 450, 452 与盖 350 的边缘 454, 456 互相间隙, 以保持液体接近液体施加区域 453。另外, 液体保持足够远离边缘 454, 456 以阻止毛细作用到载玻片的下面以外, 即使另一物体接触边缘 454, 456。

[0148] 带隙元件 450, 452 的行沿着盖 350 的长度纵向延伸。每行 450, 452 的相对的带隙元件通常横向对齐以便载玻片 340(参看图 16)可横向接触对齐的元件 450, 452。当载玻片 340 沿着盖 350 移动时, 载玻片 340 接着开始接触横向对齐的带隙元件 450, 452。每行 450, 452 大致与彼此相似。相应地, 对行 450, 452 之一的描述同样地与彼此一致, 除非另外指示。

[0149] 行 450 在 0.05 英寸(1.27 毫米)至大约 0.6 英寸(15.24 毫米)范围内的相邻带隙元件之间的平均间隔包括大约 5 个带隙元件到大约 60 个带隙元件。在一些实施例中, 包括图 23 和 24 的所示的实施例, 行 450 包括 19 个带隙元件, 其从表面 460 的表面突出, 被示为样本接触面。在其他实施例中, 行 450 包括大约 10 个带隙元件到大约 40 个带隙元件。从上面的角度来观察(参看图 24), 行 450 具有大致线性构造。在其他实施例中, 行 450 具有曲折构型, 蛇形构造, 或任何其他构造或模式。

[0150] 带隙元件 450 可均匀或不均匀地互相隔开并可以形成大约直的行或可以是交错的。邻近的带隙元件 450 之间的距离可大于带隙元件的高度和 / 或小于盖 350 的主体 459 的厚度  $t$ (参看图 26)。其他间距也是可能的, 如果需要或预期的话。盖 350 的宽度  $W$  可在大约 0.6 英寸(15.24 毫米)至大约 1.5 英寸(38 毫米)的范围中。其他宽度也是可能的。

在一些实施例中,宽度 W 等于或大于载玻片 340 的宽度。如果流体经过载玻片 340 向外流动,流体可以因而留在盖 350 上。

[0151] 参照图 24,行 450,452 之间的距离 D 可基于样品的尺寸和载玻片 340 的尺寸被选择。在一些实施例中,距离 D 在大约 0.25 英寸(6.35 毫米)至大约 1 英寸(25 毫米)的范围中。如果载玻片 340 是标准的显微镜载玻片,距离 D 可小于 0.5 英寸(12.7 毫米)。

[0152] 图 26 显示带隙元件 450 之一。带隙元件 450 的高度 H 可基于被处理的样品的厚度被选择。如果样品是厚度小于大约 0.015 英寸(0.38 毫米)的组织切片,带隙元件 450 可具有等于或小于大约 0.015 英寸(0.38 毫米)的高度 H。在一些实施例中,高度 H 在大约 0.001 英寸(0.025 毫米)至大约 0.005 英寸(0.127 毫米)的范围中。在某些实施例中,为了处理组织切片,其厚度小于大约 30 微米,20 微米,或 10 微米时,高度 H 大约是 0.003 英寸(0.076 毫米)。带隙元件 450 的高度 H 与主体 459 的曲率半径 R 的比可以大于大约 0.0001。例如,高度 H 与曲率半径 R 的比可在大约 0.0001-0.0075 的范围中。

[0153] 带隙元件的模式,数量,尺寸,和构造可基于样品和液体之间预期的互相作用被选择。如果盖 350 包括带隙元件区域,带隙元件可均匀或不均匀地横跨盖 350 以形成不同模式,其可包括但不限于,一个或多个行,阵列,几何形状等。

[0154] 带隙元件 450 可成为部分球形压痕,部分椭圆浅凹等。所述元件 450 是特别适合可滑动接触载玻片 340 而不损坏(例如,损坏或划痕)载玻片 340 的部分球形压痕。如果样品足够大或移向显微镜载玻片 340 的一侧,样品可滑过球形压痕 450 而不损坏或相对于载玻片 340 取出样品。在其他实施例中,带隙元件 450 可以为多面体突起,锥形突起,截头锥突起,或其他多边形和弧形的结合的形式。

[0155] 图 25 的主体 459 以曲率半径 R 在大约 2 英寸(5 厘米)至大约 30 英寸(76 厘米)的范围中的简单弧的形式存在。在一些实施例中,曲率半径 R 大约是 15 英寸(38 厘米)或大约 20 英寸(74 厘米)。这样的实施例很适合在载玻片上混合试剂。曲率半径 R 可基于被处理的样本的数量,流体搅动的量,处理液体的属性,带隙元件 450,452 的高度等被选择。在其他实施例中,盖 350 呈复式弧(例如,椭圆的弧),复合弧等形状。在其他实施例中,盖 350 可成为基本上平面的。

[0156] 盖 350 可全部或部分由聚合物,塑料,弹性体,复合材料,陶瓷,玻璃,或金属,以及任何与处理流体和样品化学相容的其他材料制成。示例的塑料包括,但不限于,聚乙烯(例如,高密度聚乙烯,线型低密度聚乙烯,混纺等),聚偏二氟乙烯(PVDF),聚四氟乙烯(PTFE),可溶性聚四氟乙烯(PFA),或其组合。如果盖 350 是一次性的,盖 350 可全部或部分由对廉价的材料制成。如果盖 350 是刚性的,它可全部或部分由聚碳酸酯,尿烷,聚酯,金属镀层板等制成。盖 350 可具有一个或多个销,钉,突起,接收器,或被用来保持盖 350 的其他特征。

[0157] 盖 350 可由注模工艺,压模工艺,挤出工艺,加工工艺,或其组合形成。例如,注模工艺可用于制造主体 459 和带隙元件 450,452。接着废料口 374 可在主体 440 中被加工。在其他实施例中,盖 350 可成为单层膜,多层膜,膜,或涂层。下面的部件可具有一个或多个带隙元件,盖 350 可与其相对应以形成相应的带隙元件(例如凸出,突起等)。例如,带隙元件可位于图 18 的基座 360 的面 359 上。当盖 350 覆盖基座 360 时,盖 350 可与带隙元件相对应。这样,盖 350 可与带隙元件相容。

[0158] 如果盖 350 以膜的形式,膜包括粘合剂层。粘合剂层可包括,但不限于,一个或多

个压敏粘结剂,附着的凝胶剂,粘合剂等。在一些实施例中,膜是片,其从卷被分配。每个载玻片可用片的不同的部分被处理,以防止携带污染。在其他实施例中,具有粘合剂层的单独的片被应用于台板组件。在一些非附着实施例中,片通过真空针抵靠台板组件被保持。在其他实施例中,片被粘合剂层和通过应用真空抵靠台板组件可靠地保持。

[0159] 盖 350 也能以涂层的形式。涂层可通过辊子,喷雾器,刷,或任何其他合适的应用器被应用,其取决于涂层是否包括固化材料,热塑材料,热固材料,其组合等。在一些实施例中,液体应用于表面(例如,台板组件的表面)并随后固化。涂层的上表面可限定应用区域。如果台板组件包括带隙元件,涂层可在带隙元件上形成。

[0160] 再次参照图 16,以夹持器装置的形式存在的载玻片固位装置 330 包括夹持载玻片 340 的弹簧夹子 500。弹簧夹子 500 在用于接收载玻片 340 的打开或接收位置与用于夹持载玻片 340 的夹持位置之间可移动。当载玻片 340 被插入夹子 500 的臂 502,504 之间时,臂 502,504 可牢固地夹持边缘 472,474。在处理,载玻片 340 可被拉出夹子 500 而无需损坏载玻片 340 和 / 或如果载玻片 340 被盖玻片覆盖而不会扰动盖玻片。另外地或替代地,载玻片固位装置 330 可具有一个或多个夹具,槽,或其他组件或特征,其用于有选择地保持载玻片 340。

[0161] 图 16 和 17 的致动器 320 包括伸长构件 510,512,其可旋转地连接到辊子单元 310 和载玻片固位装置 330。伸长构件 510,512 可为链接或其他类型的连接器。为了沿着盖 350 移动载玻片 340,累积器臂 580 被旋转,以向上推动载玻片固位装置 330 以使伸长构件 510,512 围绕着旋转轴线 520 旋转,以保持载玻片 340 基本上位于盖 350 的切线位置。

[0162] 处理工作站 300 也能包括用于输出处理流体的分配器组件 540。分配器组件 540 包括一对单元 544,546,每个能够分配流体。单元 544,546 的出口 554,556 分别可对准在载玻片 340 和盖 350 的端 558 之间的间隙。示出的出口 554,556 以通过其物质可流动的导管的形式存在。

[0163] 单元 544,546 可包括,但不限于,一个或多个流体源,泵,过滤器,阀,或其组合,以及其他流体部件。在一些实施例中,单元 544,546 从远程流体源接收流体并可以分配那些流体。在其他实施例中,单元 544,546 可包含流体源,例如流体贮器。当被清空时,流体源可方便地被再填充或被替换。

[0164] 单元 544,546 可控制流体的温度。图 16 所示的单元 546 包括能够加热或冷却流体的热元件 547 (用虚线说明)。热元件 547 可包括一个或多个加热器(例如,电阻加热器)和 / 或冷却装置(例如,帕尔特装置)。另外地或替代地,单元 544,546 可包括能够混合试剂的一个或多个混合装置。在一些方案中,两个或多个试剂独立地被递送到单元 544。单元 544 在分配之前可混合两个或多个试剂。在其他方案中,预混合的试剂被递送到单元 544,546。

[0165] 分配器组件 540 也能以一个或多个流体分配器、吸量管等的形式存在,能够承载试剂(例如,预混和试剂,水,缓冲剂等)。如果分配器组件 540 包括吸量管,吸量管可被移动以顺序地递送物质。流体体积(例如,物质的 75 微升,物质的 100 微升,物质的 500 微升)是用吸量管移到盖 350 上的体积。载玻片 340 被滚动操纵液体。热元件 680a,680b 可以被激活加热载玻片 340。处理过程中一次或多次,试剂体积,试剂缓冲剂,水,或其他物质被分配,以例如恢复流体体积,调整试剂浓度等。

[0166] 图 27-29 显示处理样品的一种方法。通常,载玻片 340 被装载入处理工作站 300

内。物质在载玻片 340 和盖 350 之间被递送。载玻片 340 沿着盖 350 移动,以将物质施加到样本。处理后,盖 350 被方便地从基座 360 去除并被替换另一盖,以继续处理相同样本或处理另一样本。

[0167] 为了装载处理工作站 300,载玻片 340 的端部 555 (例如,标签端)可滑进载玻片固位装置 330。在一些实施例中,端 555 被手动地插入载玻片固位装置 330 中。在其他实施例中,机器人处理器装载载玻片 340。载玻片固位装置 330 与具有处理工作站 300 的载玻片 340 对齐。一旦负载,载玻片 340 可依靠在盖 350 的端部 563 上。载玻片 340 的端部 558 向上地延伸远离盖 350 以限定开口 544。

[0168] 参照图 27,流体分配器 540 可把流体 560 输送至开口 544。流体 560 可沿着变化高度间隙 570 移动。流体 560 的足够体积可被分配以接触样品而无需移动载玻片 340。替代地,载玻片 340 可被移动以使流体 560 与样本接触。

[0169] 图 17 和 28 示出应用于样本 260 的流体 560(图 17 中的虚线说明)。如果流体 560 到达带隙元件 450,452,流体 560 可以在带隙元件 450,452 累积,因而把流体 560 保持在载玻片 340 之下。

[0170] 在图 27 的间隙 570 填充预期体积的流体 560 以后,臂致动器 580 绕销 582 旋转(用箭头 581 表示)。当臂致动器 580 的端部 584 向上移动(用箭头 590 表示)时,致动器 320 和载玻片固位装置 330 合作以沿着盖 350 移动载玻片 340。载玻片固位装置 330 可关于旋转轴线 530 自由地旋转,以保持载玻片 340 接近或接触盖 350。载玻片 340 可在流体 560 上浮动。

[0171] 通过端口 559 和真空管线 557 使用真空抽吸,盖 350 可牢固地抵靠基座 360 被保持。这确保当载玻片 340 被操纵时盖 350 保持固定。

[0172] 在操作的一些动态模式中,载玻片 340 来回地重复地被移动,以搅动(例如,混合)流体 560。当残留的流体可以在组织样品的表面被留下的时候,大部分流体 560 被来回滚动。载玻片 340 可以移动某些流体 560 和使其与留在样品表面上的层混合。这样,流体 560 是连续地,积极地混合。盖 350 和 / 或与生物样品接触的载玻片 340 的表面化学可以基于疏水 / 亲水的属性被选择,其影响在盖 350 和 / 或载玻片 340 的表面留下的液体量。盖 350 可成为亲水的,疏水,或两者均是。在亲水的实施例中,盖 350 可主要地由亲水材料制成以允许应用的流体的方便传播。在疏水实施例中,疏水盖 350 和疏水载玻片可用于限制应用的流体的传播。在其他实施例中,盖 350 可包括一个或多个亲水的区域和一个或多个疏水区。例如,盖 350 可包括包围中心区的亲水的中心区和疏水外部区。当周围外部区提供增强的液体控制的时候,这允许流体沿着中心区容易传播。盖 350 的优化表面特征可基于所需的传播,液体的容器,和 / 或载玻片 340 的属性被选择。当使用水溶液时,疏水载玻片表面和不那么疏水的盖 350 可合作,以保持的空间之内的溶液,其通过载玻片 340 和盖 350 划界。水溶液将通过疏水载玻片 340 被排开并沿盖 350 传播。相反地,亲水的载玻片 340 在载玻片表面 562 上将使溶液更多传播,导致载玻片 340 上的更多“水坑”。盖 350 和 / 或载玻片 340 的优化表面特征可基于液体的所需的容器 / 传播被选择。

[0173] 对于在盖上混合,第一试剂可被分配到盖 350 上。载玻片 340 被滚动以拿起试剂。当维持流体束缚力时,载玻片 340 可被移向过滚动位置以在盖 350 和载玻片 340 之间提供通路。第二试剂在盖 350 上被分配。在连续的滚动周期载玻片 340 被滚动以混合试剂。

[0174] 为了去除流体 560, 废料歧管构件 600 从图 27 中所示的待命位置至图 29 中所示的废料移除位置。当废料歧管部件 600 到达废料移除位置时, 歧管部件 600 的通道 610 的入口 609 配合出口 618。废料歧管部件 600 移动臂致动器 580, 其依次移动载玻片 340 至废料移除位置, 如图 29 所示。图 29 和 30 的载玻片 340 的端部 558 覆盖废料口 374, 以便流体 560 可通过废料口 374 被去除。重力, 真空, 毛细材料等可用于把流体抽入并经过废料口 374。在一些实施例中, 流体 560 可流经废料口 374 到达贮器, 吸收构件等。贮器可为废料容器, 处理系统等。吸收构件可至少部分由高吸收材料, 包括海绵材料, 吸水材料等制成。

[0175] 如果流体 560 主要由于重力通过废料口 374, 吸收构件(例如, 垫或片)可位于废料口 374 下面。在一些实施例中, 吸收构件直接被附着到盖 350 的底面。当然, 吸收构件可在任何其他合适的位置, 如果需要或预期的话。

[0176] 如果真空通过通道 610 被应用, 流体 560 可沿着毛细间隙 570 流动朝向并最终通过废料口 374。图 30 示出流体 F 通过废料口 374 向下流动并通过基座 360 的入口 380。流体 F 沿着通道 620 朝向出口 618 流动。借此, 流体 F 沿着流道通过盖 350 和基座 360 流动。

[0177] 在一些实施例中, 在真空已经应用于足够的持续时间之后, 基本上没有残留液体 560 在间隙 570 中保留下来。适当的表面处理(例如, 表面光洁度)和表面能(例如, 由盖 350 的表面化学能确定的能量)可被选择增强流体 560 从间隙 570 平滑地和完全地流动的倾向。更高水平的平滑度和下表面能的沿着间隙 570 将支持迁移, 然而更多表面坑洼和更高表面能将倾向于在间隙 570 中保留液体 560。

[0178] 图 30 的流动抑制器 390 可最小化, 限制, 或基本上防止流体沿着盖 350 和基座 360 的界面流动远离入口 380。流动抑制器 390 可为包围入口 380 的环形的 U 形通道。如果流体沿着界面 640 移动, 流体将流入并在流动抑制器 390 中收集。流动抑制器 390 可因而作为贮器并可能周期地被腾空。任意数量的流动抑制器, 密封构件, 表面特征等可用于最小化, 限制, 或基本上防止由于抽吸和 / 或毛细作用的流体在盖 350 下面流动。

[0179] 在一些实施例中, 包括图 27 所示的实施例, 基座 360 包括适合于将电能转化成热能的热元件 680a, 680b (共称为“680”)。热元件 680 可支持需要热循环的不同方案, 用于 ISH, IHC, 等的均匀快速热循环。当热元件 680 产生热时, 热量通过盖 350 转移给样本。传送给热元件 680 的电能的量可被增加或减少, 以增加或减少样本和处理液体的温度。

[0180] 热元件 680 可为电阻加热元件。不同类型的电阻加热元件(例如, 板电阻加热器, 线圈电阻加热器, 带状加热器等)可基于预期的运行参数被选择。其他类型的热元件, 例如冷却元件, 加热 / 冷却元件等, 也可被利用。如这里所用的, 术语“冷却元件”为广义术语, 包括但不限于, 能够主动吸收热量的一个或多个元件, 以便有效地冷却至少一部分样品, 处理流体, 和 / 或载玻片 340。例如, 冷却元件可为散热管或通道, 已冷的流体通过其流动。

[0181] 在一些实施例中, 元件 680 为加热 / 冷却元件, 例如帕尔特装置。帕尔特装置可以是固体状态部件, 其一端变热而相对的一侧变冷, 取决于电流通过和流经的方向。通过简单地选择电流方向, 帕尔特装置可被采用以加热载玻片 340 并持续预期的时间。通过转换电流的方向, 元件 680 冷却载玻片 340。在其他实施例中, 加热 / 冷却元件 680 为工作流体流动经过的通道。在加热周期加热的流体可通过通道, 在冷却周期已冷的流体可通过通道。加热 / 冷却元件 680 的位置, 数量, 和类型可基于基座 360 的预期的温度分布被选择。

[0182] 另外地或替代地, 盖 350 可包括热元件, 例如加热元件, 其用于在加热阶段期间产



生热量,和冷却元件,其用于在冷却阶段期间吸收热量。例如,盖 350 可具有一个或多个嵌入式热元件。当盖 350 配合基座 360 的时候,电气连接可被建立,以便基座 360 为热元件提供电能。

[0183] 热装置可用于通过载玻片 340 传递热量。这样的热装置可被放置于载玻片 340 的后部,以通过载玻片 340 向样本传递热量。在一些实施例中,盖 350 和位于载玻片 340 后部的热装置合作以控制样本的温度。在一些工作模式中,覆盖载玻片 340 的热装置可通过载玻片 340 向样本传递热量。为了冷却样本,盖 350 中的热装置(例如,冷却通道)可吸收热量。借此,样品可加热或冷却。

[0184] 图 31 示出具有载玻片处理工作站阵列的染色系统 700。染色系统 700 被显示为载玻片装载进入处理工作站的每个。某些载玻片处理工作站包括用于自动地处理样本的流体分配器。操作员,或外部流体输送系统,可把流体传送到处理工作站的载玻片上而不使用流体分配器。外部流体输送系统可为机器吸量管系统。在其他实施例中,所有处理工作站可包括流体分配器,以便每个处理工作站可执行单独的方案。阅读器可合并到处理工作站并可以从载玻片获得信息,以确定适当的方案。

[0185] 处理工作站的每个可机械地连接到驱动机构 702。驱动机构 702 可垂至地移动(用箭头 704,706 表示),以移动载玻片。举例来说,图 27 的臂致动器 580 的端部 720 可被连接到驱动机构 702 的圆板 730。圆板 730 向下移动(用在图 31 中的箭头 706 表示的),以径向向内移动载玻片,并且圆板 730 向上移动(用在图 31 中的箭头 704 表示的),以径向向外移动载玻片。当载玻片被移动时,流体分配器保持固定。为了同时处理样本,当板 730 在升起位置中的时候,流体分配器可分配流体到各自的处理工作站。在分配以后,板 730 可重复地被上下移动以振动显微镜载玻片的每个,以搅动流体。板 730 可绕旋转轴线 731 旋转以移动载玻片到固定的流体分配器,以执行整个方案,而无需去除载玻片。应用的液体在所需的时间可从每个载玻片移除。这允许在每个工作站定制化载玻片处理。

[0186] 驱动机构 702 也能包括,但不限于,一个或多个马达,齿轮系,线性的载玻片,致动器,活塞组件,其组合等。驱动机构 702 的部件可基于处理工作站的布置被选择。

[0187] 为了提供独立的平行处理,每个处理工作站可被连接到独立地可操作的驱动机构。不同的方案可在不同的工作站被执行。

[0188] 在一些实施例中,染色系统 700 是基于输送器的染色器。载玻片可手动地或通过使用分离的装载机被装载。载玻片可在特别的位置被装载,例如,每 15 至 20 秒。载玻片保持器(包括载玻片、夹持器、夹子、一次性物,弯曲台板,等等)的环形布置可周期地前进到邻近的流体分配器。染色工作站 700 的其他组件(例如,流体分配器,废料口等等)可保持固定。对于苏木精和曙红染色(H&S 染色),载玻片围绕轮移动,以便样本以正确次序和定时接收不同的液体。多种液体可被展开,以适应不同的方案。在最后的工作站,载玻片可成为盖玻片,其从轮然后去除。流体分配器可被添加到所示的染色系统 700 或从所示的染色系统 700 去除,以执行不同类型的方案。染色系统 700 因而提供处理的灵活性以执行初级染色、特殊染色法、IHC、IHS、H&E 染色,等。

[0189] 图 32 显示自动化的处理系统 1100,其包括染色系统 1105、流体处理系统 1110、载玻片系统 1116,和盖系统 1118。染色系统 1105 可使用来自流体处理系统 1110 的流体处理来自载玻片系统 1116 的载玻片和处理来自盖系统 1118 的盖。载玻片可没有人为干预地处理

理,以避免与手动处理载玻片和试剂有关的问题。

[0190] 在一些实施例中,染色系统 1105 包括具有载玻片处理工作站的可动转盘,例如在图 31 显示的染色系统 700。阀机构、温度控制系统、传感器,或其他系统(例如,盖玻片)可合并到染色系统 1105。载玻片可通过翻转载玻片在处理工作站成为盖玻片,以便盖玻片在样本上可放置盖玻片。成为盖玻片的载玻片可从染色系统去除。

[0191] 流体处理系统 1110 可包括,但不限于,用于保持物质的一个或多个容器。容器可通过一个或多个流体管线连接到染色系统 1105。溶剂(例如,极性溶剂,非极性溶剂,等等)、溶液(例如,水溶液或其他类型的溶液)、安装介质、试剂,等可通过管线被输送。来自容器的物质可用于执行不同的方案,例如染色方案(例如,初级染色、特殊染色、IHC、ISH、等),抗原修复方案,等。流体处理系统 1110 也能包括一个或多个泵、过滤器、固定喷嘴(例如,固定喷嘴流体分配器)、吸量管系统,或其他类型的流体分配器。固定喷嘴流体分配器特别适合于发送 H&E 流体,大体积前进染色流体,等。吸量管系统特别适合于输出前进非大体积前进染色流体。

[0192] 载玻片系统 1116 可提供载玻片,其承载为处理准备好的样品。载玻片系统 1116 可包括,但不限于,加热器或载玻片干燥器(例如,传导干燥器、对流干燥器、烘箱等等),以及其他类型的组件或装置,其被用来制备样品。载玻片系统 1116 也能包括任意数量的支架,盘,料筒,或适合于保持所需的数量的载玻片的其他结构。一个或多个载玻片输送器可以在载玻片系统 1116 的组件之间移动载玻片并且可以装载和卸载染色系统 1105。

[0193] 盖系统 1118 可包括,但不限于,一个或多个支架、盘,料筒,容器,或任何其他结构,其适合于保持所需的数量的盖或其他类型的基底。一个或多个输送器可在盖系统 1118 的组件之间承载盖。盖可为一次性的盖或多次使用盖。为了防止过承载和其他污染,盖可为单一使用。

[0194] 处理系统 1100 进一步包括与不同的组件连通的控制系统 1120。控制系统 1120 通过有线连接 1122 通信连接到染色系统 1105,并分别通过有线连接 1124,1126,1128 通信连接到流体处理系统 1110,载玻片系统 1116,和盖系统 1118。通信也能通过无线连接(包括无线网络连接)和 / 或光学连接完成。

[0195] 控制系统 1120 可通常包括,但不限于,一个或多个计算机、中央处理装置、处理装置、微处理器、数字信号处理器、中央处理单元、处理装置、微处理器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、阅读器等等。为了存储信息,控制系统 1120 包括,但不限于,一个或多个存储元件,例如易失性存储器、非易失性存储器、只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM),等。存储信息可包括优化程序、组织制备程序、校准程序、索引程序,或其他可执行程序。控制系统 1120 可执行优化程序以优化性能(例如,减少过量的试剂消耗,减少盖玻片覆盖时间,提高生产率,改进处理一致性,等)。通过例如确定优化计划而可以优化处理,以增加处理速度,以增加吞吐量(例如,在一段时间里处理的载玻片数量),等。这样的优化计划可为制备并输送载玻片到染色系统 1105 的计划。在一些实施例中,控制系统 1120 确定装载顺序,以减少处理等待时间。控制系统 1120 也能被编程以便用于接着样本的管,喷嘴,或流体分配器的装载可在当前装载的样本的处理期间开始。因为当前样本从工作站移除流体可被分配到接着样本上,所以这节省了时间。

[0196] 处理系统 1100 可包括任意数量的输送器。输送器可包括,但不限于,一个或多个

机器人操作者或臂, X-Y-Z 运输系统、输送机、其组合, 或有能力在位置之间承载物品的其他自动化的机构。输送机可具有末端执行器, 以承载物品。末端执行器可包括, 但不限于, 夹持器、吸力装置、保持器、夹具, 等。末端执行器可具有温度传感器、真空传感器、表面传感器、位置传感器, 等。在一些实施例中, 末端执行器的真空传感器能检测物品, 或盖、载玻片、样本等的其他特征的存在。末端执行器可装载载玻片和盖进入染色系统 1105。在处理以后, 末端执行器可取回载玻片和盖。

[0197] 图 33 显示处理工作站 1200, 其用于使用多台板组件处理样本。处理工作站 1200 包括固定的下台板组件 1210 和可动的上台板组件 1220。载玻片定位装置 1230 包括载玻片固位装置 1240 和棍子机构 1244。样本 1317 (用虚线所示) 可通过台板组件 1210, 1220 交替地处理。在所示的构造中, 下台板组件 1210 准备好处理样本 1317。载玻片定位装置 1230 可提高承载样本 1317 的载玻片 1242。当载玻片 1242 被提升的时候, 驱动机构 1260 可沿着轨道装置 1290 使上台板组件 1220 直接在下台板组件 1210 上从待命位置(在图 33 显示的) 平移到处理位置(见图 38)。载玻片 1242 然后被降低到上台板组件 1220 上。

[0198] 轨道装置 1290 包括一对轨道 1292a, 1292b (共称为“1292”)和支撑件 1294, 其在轨道 1292a, 1292b 之间延伸。轨道 1292a 保持盖保持器 1266 的一侧, 另一轨道 1292b 保持盖保持器 1266 的另一侧。盖保持器 1266 可沿着在待命位置和处理位置之间的各自的轨道 1292 中的槽滑动。轨道 1292 的尺寸, 构造(例如, 直的构造、弯曲构造, 等), 和特征(例如, 槽、轨道、止动部, 等)可基于上台板组件 1220 的所需的运动被选择。

[0199] 参照图 33 和 34, 上台板组件 1220 包括盖保持器 1266 和盖 1268。盖 1268 包括基本上平面 1270 和两行带隙元件 1280, 1282。盖保持器 1266 包括可以提供加热和冷却能力的热元件 1281。在一些实施例中, 热元件 1281 可为包括通道的冷却装置, 已冷的液体通过通道流动。从传感器(例如, 热敏电阻)的反馈可用于控制热元件 1281。在某些实施例中, 保持器 1266 包括板, 其具有嵌入式热元件 1281。板可由金属或其他导热的材料制成, 以为盖 1268 提供快速的热传输。另外地或替代地, 温度传感器可位于盖保持器 1266 和盖 1268 之间。在其他实施例中, 一个或多个传感器合并到盖 1268 中。

[0200] 继续参照图 33 和 34, 下台板组件 1210 包括固定地连接到轨道 1292 的盖保持器 1300。支撑件 1294 具有接收保持器 1300 的凹陷区域 1302。一个或多个紧固件(例如, 螺丝、螺母及螺栓组件, 等)、夹具、粘合剂, 或其他类型的联接器可将保持器 1300 联结到支撑件 1294。

[0201] 棍子机构 1244 包括凸轮装置 1250 和连接器 1252a, 1252b。凸轮装置 1250 包括如图 34 所示的马达 1251 和辊子 1257, 其偏心地安装在马达 1251 的可旋转的输出轴 1259 上。马达 1251 可绕旋转轴线 1253 旋转辊子 1257, 以推动载玻片固位装置 1240 的从动件 1254。马达 1251 可包括, 但不限于, 步进电机、驱动马达, 或其他类型电动机。

[0202] 图 35-44 显示处理样本 1317 的一种方法。图 35 的载玻片 1242 通常与盖 1268 的拱式的上表面 1310 对齐的以便载玻片 1242 在流体应用区域 1316 上方居中。流体可被输送(例如, 手动地输送或通过流体分配器)到流体应用区域 1316 上。为了促进液体输送, 处理工作站 1200 可处于倾斜或直立定向中。在载玻片 1242 和盖 1268 之间的可变高度间隙可容纳流体, 而不会填充溢出或填充不足。在一些方案中, 在大约  $10 \mu\text{l}$  至大约  $100 \mu\text{l}$  的范围中的流体体积可在载玻片 1242 之下被分配和被捕获。

[0203] 在操作的动态模中,载玻片 1242 沿着拱式的上表面 1310 移动。当载玻片 1242 被前后移动时,流体可应用于样本 1317。在操作的静态模式中,载玻片 1242 可相对于盖 1268 保持大致固定。

[0204] 在流体应用于样本 1317 以后,载玻片定位装置 1230 升起载玻片 1242 上的端部,以朝向废料口 1330 移动废料(例如,未用过的液体)。在所示的实施例中,辊子 1257 可被旋转以向上移动载玻片端部 1334。当载玻片 1242 倾斜时,流体被移向废料口 1330。图 36 显示载玻片 1242,其有角度定向以朝向废料口 1330 推动废料。

[0205] 在去除用过的流体以后,载玻片定位装置 1230 可升起图 36 的载玻片 1242 以远离下台板组件 1210。图 37 显示在升起位置的大致水平的载玻片 1242。驱动机构 1260 在升起的载玻片 1242 的下面推动上台板组件 1220。在上台板组件 1220 到达图 38 的处理位置以后,载玻片 1242 可被降低到上台板组件 1220 上。图 39 显示载玻片 1242 停留在上台板组件 1220 上。

[0206] 载玻片 1242 的端部 1322 可被升起远离上台板组件 1220,以输送物质到上台板组件 1220 上。图 40 显示端部 1322,其成角度远离上台板组件 1220。在流体在端部 1322 的下面被引入以后,端部 1322 可被降低以通过毛细作用在载玻片 1242 的下面传播流体。为了形成薄膜,载玻片 1242 可大致平放在上台板组件 1220 上平面,如图 41 所示。在所需的持续时间以后,载玻片 1242 可被倾斜(参看图 42),以朝向废料口 1350 移动废料。在废料被抽吸以后,载玻片 1242 可升起远离上台板组件 1220。

[0207] 图 43 显示位于上台板组件 1220 之上的载玻片 1242。上台板组件 1220 可移动返回如图 44 所示的待命位置。如果需要或希望的话,样本 1317 可在下台板组件 1210 上再次被处理。

[0208] 所示的载玻片处理系统 1200 具有两个台板组件。不过,其他实施例可具有任意数量的可动台板组件和固定台板组件。例如,载玻片处理工作站可以有多个可动台板组件,以便每个可动台板组件可以应用不同的物质以防止过承载。这些台板组件可具有平面构造、非平面的构造,等。

[0209] 图 45 是流动抑制器 1360,1362 的详细图。因为接触界面 1376 放置成很好地远离废料口 1350,部分地重叠的流动抑制器 1360,1362 可最小化,限制,或基本上消除抽吸和/或毛细作用。流动抑制物 1360 是环形的 U 形的通道,其围绕废料口 1350。流动抑制物 1360 的外部 1364 横跨流动抑制物 1362 的内部 1365 延伸(示出为 V 形通道)。流动抑制器 1360 的内部 1366 横跨废料通道 1372 的入口 1370 的至少一部分延伸。通过废料通道 1372,废料口 1350 可通常与入口 1370 同轴,以有助于引导废料(以流体 F 代表)经过废料通道 1372。即使废料口 1350 变成与入口 1370 稍微不对齐,废料仍然流经废料口 1350 进入入口 1370。

[0210] 参照图 46,装载装置 1400 被构造成装载和卸载处理工作站 1421 的载玻片固位装置 1402。装载装置 1400 包括夹持器 1408,其从带垂直隔开的架子的支架 1410 提取载玻片 1409。夹持器 1408 沿着轨道 1420 移动以把载玻片 1409 插入载玻片固位装置 1402 中,如图 47 所示。为了卸载处理工作站 1421,夹持器 1408 可在载玻片 1409 的端部上滑动。夹持器 1208 拉动载玻片 1409 远离载玻片固位装置 1402。以此方式,装载装置 1400 可以装载和卸载显微镜载玻片。

[0211] 图 46 和 47 的定位轮 1430 可旋转,以定位装载装置 1400 紧挨着处理工作站。在

其他实施例中,每个处理工作站可具有专用装载装置以避免等待时间。

[0212] 图 48 显示载玻片处理工作站 1440a-i (共称为“1440”)。处理工作站 1440 之一的描述可同样地应用到其他对象,除非另外指示。

[0213] 处理工作站 1440a 包括台板组件 1443,其包括盖保持器 1444 和盖 1446,其显示为与保持器 1444 隔开。盖 1446 为通常刚性的片层的形式,其可以被放置在保持器 1444 的通道 1447 中。废料口 1450 可与在保持器 1444 中的废料入口 1451 对齐。片层 1446 可为动态处理被安装(例如,手动地或自动地)并为静态处理被卸载。

[0214] 图 48 的处理工作站 1440g 准备好动态地处理显微镜载玻片 1456。以悬臂的方式保持载玻片 1456 的载玻片定位装置 1457 可使用片层 1459 的拱形的上表面 1458 将液体施加到载玻片 1456 的下表面承载的样本。为了执行静态处理,片层 1459 可被去除,并且定位装置 1457 可降低载玻片 1456 到盖保持器 1461 的大致平面的上表面上。

[0215] 图 48 的片层可被替换,以改变被用来应用液体的表面的曲率,从而调整带隙元件的尺寸和构造,等。基于被执行的给定方案,用户可以选择和装载用于处理的适当的片层。

[0216] 图 49 和 49A 显示自动化的处理系统 1500,其包括台板组件 1509,辊子单元 1520,和驱动机构 1530。流体分配器 1540 可输送流体到被台板组件 1509 的载玻片定位装置 1510 保持的载玻片 1534 上。辊子单元 1520 可呈现不同的构造以处理载玻片 1534 上的样本 1595。废料能够通过废料管线 1532 被去除。样品可快速地被处理而没有与手动处理有关的问题。

[0217] 参照图 50,载玻片定位装置 1510 可包括载玻片固位装置 1511,其具有连接到管线 1536 的主体 1538。当真空通过管线 1536 被应用的时候,载玻片 1534 可抵靠主体 1538 的上表面 1541 牢固地被保持。主体 1538 可包括通路、通孔、通道的网络,或适合于应用真空的任何其他特征。在一些实施例中,载玻片固位装置 1511 包括机械卡盘并可包括一个或多个夹具、粘合剂层、机械紧固件(例如,夹具)、或能够有选择地保持和释放载玻片 1534 的工件等。其他类型的载玻片保持器也能被使用。例如,载玻片固位装置 1511 可成为静电卡盘。

[0218] 图 51 和 52 的辊子单元 1520 包括台板组件 1521,其包括转换装置 1577 和可在不同的构造之间移动的可变形的应用器 1544,包括但不限于基本上平面构造(在图 51-53 显示的)、弯曲构造(在图 54 显示的),或任何其他合适的构造。对于动态处理,可变形的应用器 1544 可在弯曲构造中,以便盖 1594 也在弯曲构造中。对于静态处理,可变形的应用器 1544 可在基本上平面构造中,以便盖 1594 平放在载玻片 1534 上。在盖 1594 被使用以后,它可丢弃或再使用。

[0219] 可变形的应用器 1544 可包括在两个支撑构件 1574 之间延伸的可弯曲的构件 1570,1576 和物理上连接到可弯曲的构件 1570 的架 1572。连接器 1580a-d 枢轴地连接到图 52 的支撑构件 1574,连接器 1582a-d 枢轴地连接到支撑构件 1576。架 1572 包括第一构件 1578a,第二构件 1578b,和伸长构件 1577,其在第一及第二构件 1578a,1578b 之间延伸。

[0220] 可弯曲的构件 1570 可全部或部分以金属(例如,钢、铝、钛,等)、复合材料、塑料,或能够经受相对大弹性形变的其他弹性材料制成。架 1572 可被焊或以其他方式连接到可弯曲的构件 1570。

[0221] 如图 51 所示的,可弯曲的构件 1570 的外面 1596 包括通道 1590 的网络和真空口 1592。当盖 1594 覆盖外面 1596 的时候,可通过通道 1590 应用真空以保持盖 1594。在图

50 中的真空管线 1597 与通道 1590 流体流通并可以应用真空。

[0222] 图 49 的驱动器 1579 通过构件 1578a, 1578b 被连接到可弯曲的构件 1570, 以便当驱动器 1579 旋转时, 可弯曲的构件 1570 的中间部分向下或向上弯曲。图 54 显示可弯曲的构件 1570, 其带有面 1596, 其通过向下移动第一及第二部件 1578a, 1578b 处于凸的构造中, 如箭头 1600 所指示(图 54)。盖 1594 具有曲率, 其通常匹配面 1596 的曲率。凸面 1596 和弯曲的盖 1594 可沿着载玻片 1534 一起滚动。图 55 显示面 1596, 其通过移动可弯曲的构件 1570 的中心远离载玻片 1534 处于凹构造中, 据箭头 1602 所指示(图 54)。凹形盖 1594 可与载玻片 1534 配合, 以使用试剂 1599 提供样本 1595 的有效限制。

[0223] 处理系统 1500 可从关闭构造(图 50) 移动到打开构造(图 55), 以去除用过的盖 1594 和 / 或载玻片 1534。当处理系统 1500 在关闭构造中的时候, 台板组件 1521 在处理位置。当处理系统 1500 在打开构造中的时候, 台板组件 1521 在待命位置。图 55 的所示输送机 1610 能够装载和卸载盖和 / 或载玻片。为了将处理系统 1500 移动到待命位置, 驱动机构 1530 可从处理位置绕旋转轴线 1676 旋转至待命位置。在装载载玻片之后, 驱动机构 1530 可绕旋转轴线 1676 旋转到关闭位置。

[0224] 图 56 显示具有包括主体 1715 和端口 1717 的真空载玻片卡盘或保持器形式的定位装置 1510。真空管线可被连接到连接器 1718。抽真空以保持载玻片抵靠主体 1715 的面 1719。主体 1715 可包括用于控制载玻片温度的一个或多个热元件。替代地, 一个或多个热元件可被连接到主体 1715 的后侧 1720。

[0225] 为了处理样本, 图 49 的分配器 1540, 其以管的形式示出, 输送清洗流体到载玻片 1534 上。清洗流体可被移除以应用试剂。辊子单元 1520 可被移除到打开的或待命的构造。分配器 1540 在载玻片 1534 上方(例如, 在载玻片 1734 的中间上方) 移动和分配试剂到载玻片 1534 上。辊子单元 1520 关闭以在所需的体积、滚动距离、温度, 和 CPM (速度) 开始培养。辊子单元 1520 可周期地滚动(例如, 纵向地, 横向地, 或两者), 以搅动试剂。在一些方案中, 相对于保持的载玻片 1534 的台板组件 1521 的样本接触面 1593 (图 51) 的纵向或横向滚动运动(例如, 纵向滚动运动和 / 或横向滚动运动) 可产生可变高度间隙。驱动机构 1530 可包括, 但不限于, 一个或多个线性致动器、活塞组件、凸轮机构、马达、螺线管, 和 / 或其他组件, 其适合于提供盖 1594 的所需的运动。载玻片上混合也可被执行, 如果需要或希望的话。在试剂培养结束时, 在移动辊子单元 1520 到打开位置之后, 试剂被去除。清洗流体从大体积分配器被分配以清洗载玻片 1534。辊子单元 1520 关闭并开始清洗周期。

[0226] 盖 1594 可包括废料口 1589 (在图 51 中以虚线所示), 其可与废料通道或口 1587 配合, 以限定流体通道。废料管线 1532 (图 49 和 50) 可通过口 1589, 1587 抽吸废料物质离开载玻片 1534。可选装置 1630 (参看图 55) 可作为废料去除器以从载玻片 1534 去除物质。装置 1630 可类似于结合图 7-13 讨论的废料去除器 130 操作。在一些方案中, 使用废料管线 1532 和废料去除器 1630 将废物物质去除。另外地或替代地, 装置 1630 可作为液体分配器。

[0227] 辊子单元 1520 可包括其他类型的台板组件, 其包括台板组件 180 (参看图 7)、台板组件 361 (参看图 16)、台板组件 1210 (参看图 33)、台板组件 1220 (参看图 33), 和台板组件 1443 (参看图 48)。台板组件的部件(例如, 基座, 盖等等) 可基于所需的处理能力混合和匹配。柔性, 半柔性, 刚性盖或其他类型的部件可与不同类型的台板组件一起使用。

[0228] 图 57-60 示出了鞍形的可相对物 1730,其在第一方向上是凸的,在第二方向上是凸的。所示的可相对物 1730 具有表面 1738,其在一个方向上是凹的(例如,沿着图 57 的凹部 1732 的轴线所示的凹部),在另一方向是凸的(例如,沿着图 57 的凸部 1734 的轴线所示的凸部)。

[0229] 曲率(例如,曲率半径  $R_1$ ) 可被增加或减少以减少或增加表面 1738 的中心区 1740 和载玻片 1744 之间的间隙的高度  $H$  (在图 58 和 59 中的虚线所示)。曲率  $R_1$  也能沿着可相对物 1730 的长度变化。曲率半径  $R_2$  可基于所需的滚动作用被选择。可相对物 1730 可与在此被公开的实施例一起使用。例如,可相对物 1730 可用作图 16-18 的基底 140,图 35 的盖 1268,图 48 的盖 1446,或图 51 的盖 1594。可相对物 1730 可为柔性,半柔性,或刚性的。

[0230] 参照图 60,可通过废料口 1741 和通道 1743 抽真空以除去物质。任意数量的废料口和通道可沿着可相对物 1730 被定位。

[0231] 图 61 显示了鞍形的可相对物 1770,其包括基部 1772 和盖 1774。盖 1774 可为一次性的或可再使用的。在一次性的实施例中,盖 1774 可由高度柔性材料制成。在可再次使用的实施例中,盖 1774 可由能够经受与载玻片重复接触的刚性材料制成。在其他实施例中,盖 1774 可具有由柔性材料制成的一部分和由刚性材料制成的另一部分。

[0232] 在此被公开的实施例可执行广泛范围的不同类型的处理,包括平坦模式处理,弯曲模式处理,或其组合。在平坦模式处理中,基底可在大致平面构造中。基底可被组件(例如,保持器)保持和可以或可以不在应用流体上浮动。2009 年 6 月 30 日提交的美国专利申请 61/222,046 (其通过引用全文并入本文)公开了适合于在液体上浮动基底的装置,方法和组件。在一些实施例中,基底可在弯曲构造中并用于沿着载玻片传播流体。基底可然后被移向大致平面构造并且允许在流体上浮动。在某些实施例中,基底与保持器分离,以允许基底浮动。在其他实施例中,保持器连续地保持作为基底漂浮物的基底。

[0233] 此处所述的实施例、特征、系统、装置、材料、方法和技术可以在一些实施例中类似于在美国专利申请 11/187,183 (公开号 2006/0019302)和美国专利申请 61 号 /222,046 中描述的任一个或更多个实施例、特征、系统、装置、材料、方法和技术,其通过引用全文并入本文。此外,此处所述的实施例、特征、系统、装置、材料、方法和技术可以在某些实施例中应用于在上述的美国专利申请 11/187,183 中公开的任一个或更多个实施例、特征、系统、装置、材料、方法和技术或与其结合使用。

[0234] 如上所述的不同的实施例可被联合以提供进一步的实施例。此说明书中涉及的和/或被列入应用数据页的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请,外国专利,外国专利申请和非专利出版物通过引用全文并入本文。实施例的方面可被更改,如果必要的话使用不同的专利、申请和出版物的概念,从而提供进一步的实施例。

[0235] 机根据上述详细说明书的实施例可进行这些和其它变换。一般来说,在下面的权利要求书中,使用的术语不应当被解释为限制权利要求书到在说明书和权利要求书中被公开的特定实施例,但是应当被解释为与权利要求书主题相关的此类权利要求的等同物的完整范围一起包括所有的可能的实施例。相应地,权利要求书不被公开内容限制。

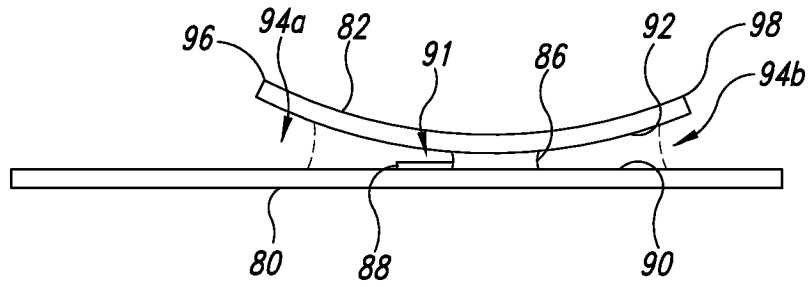


图 1

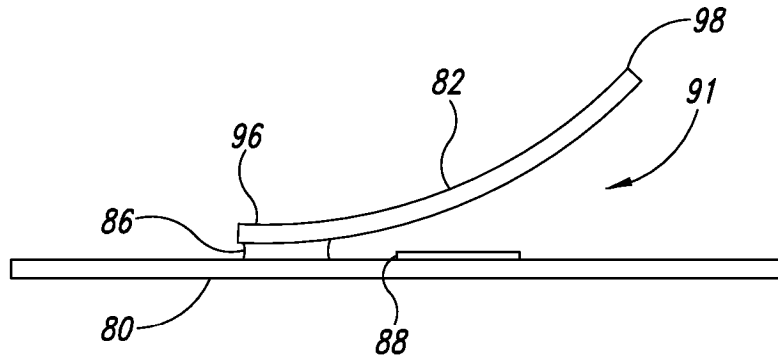


图 2

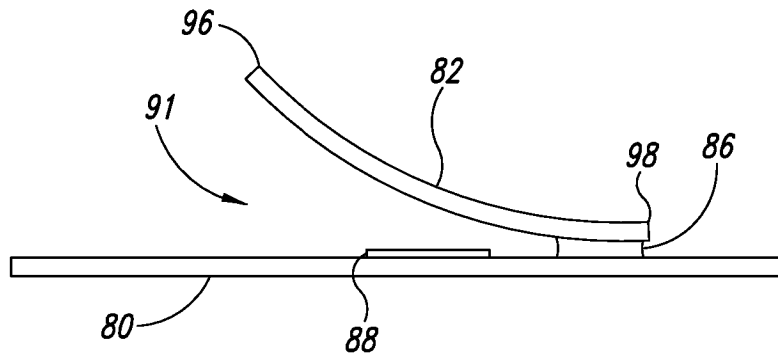


图 3

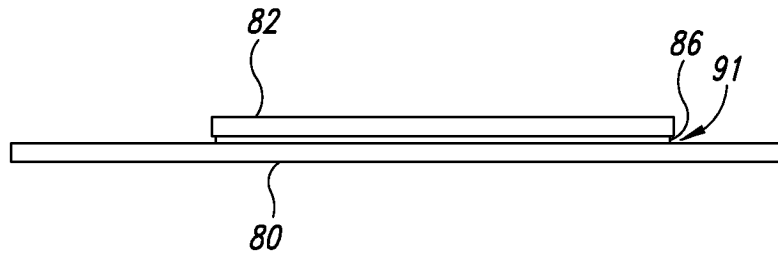


图 4



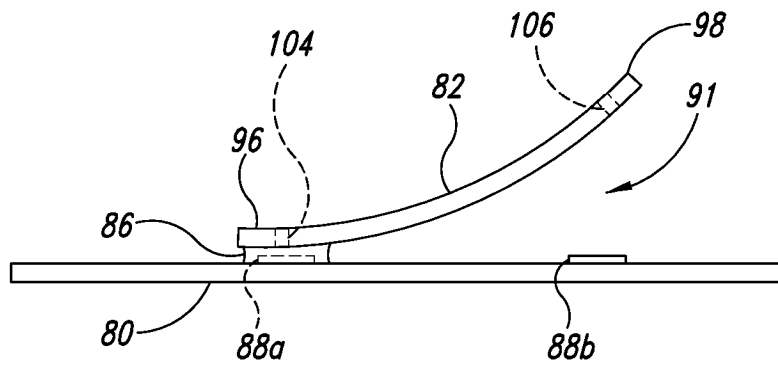


图 5

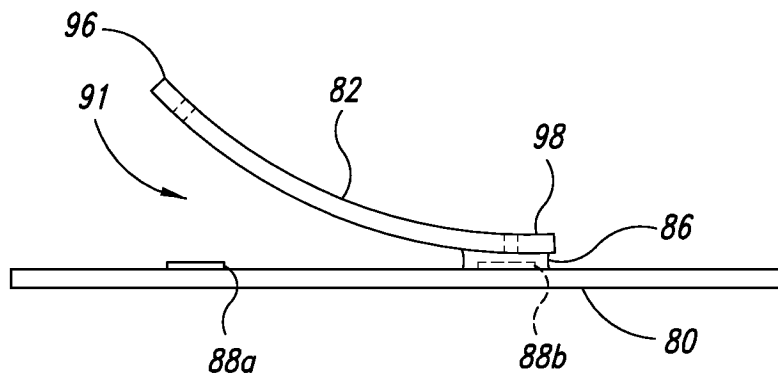


图 6

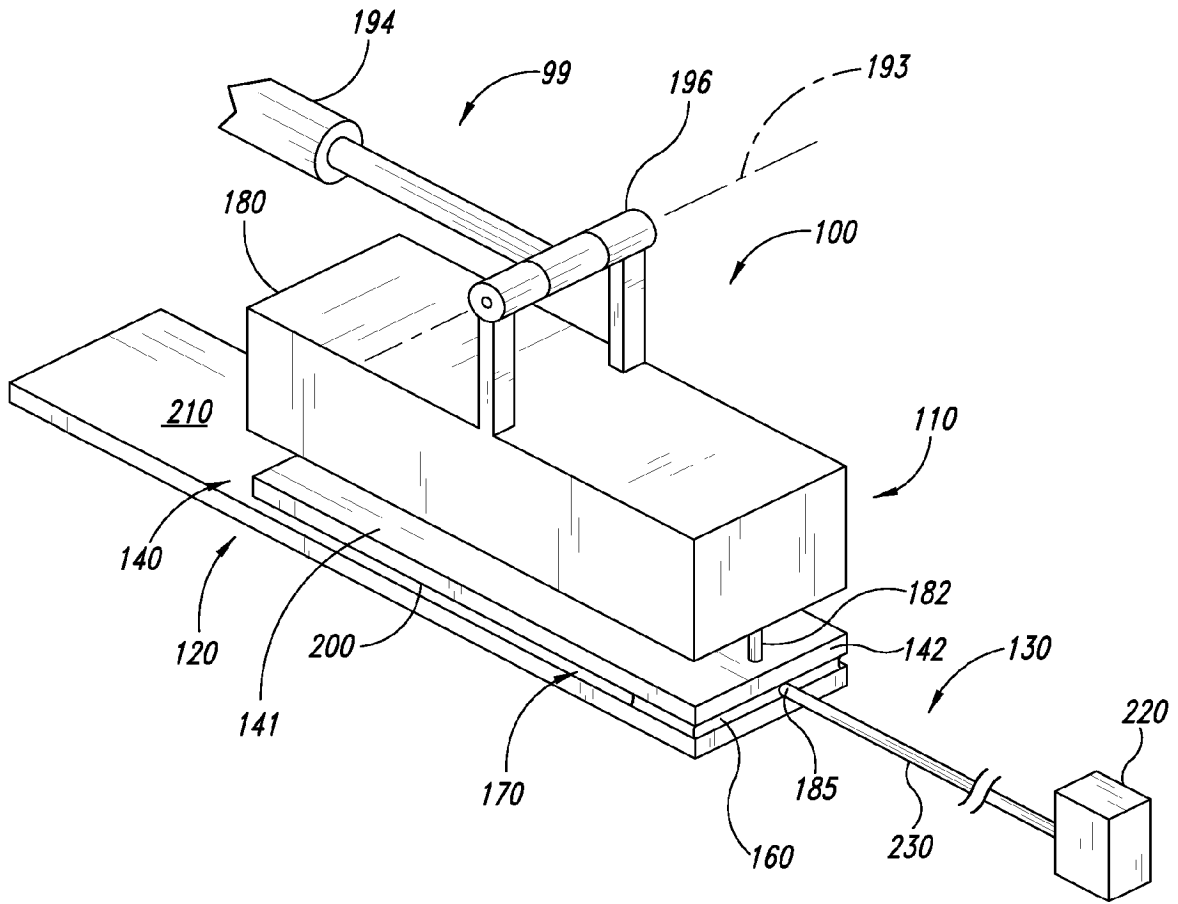


图 7

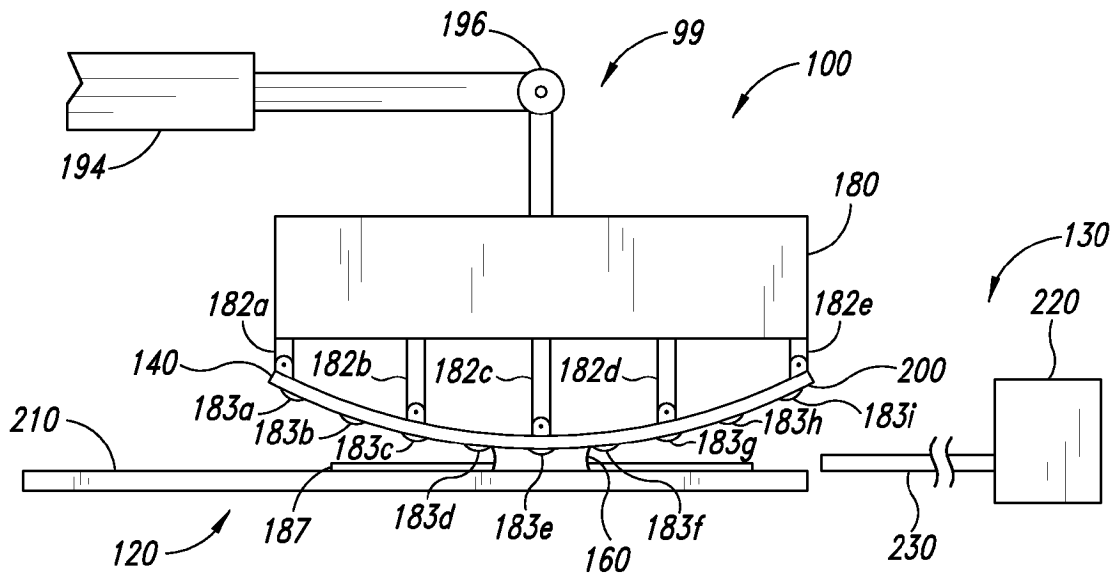


图 8

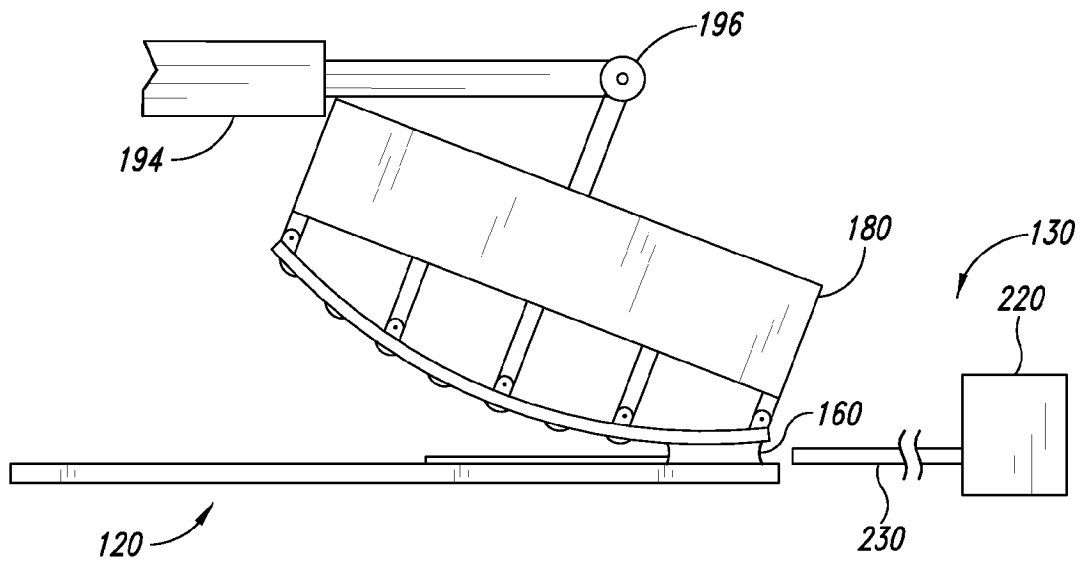


图 9

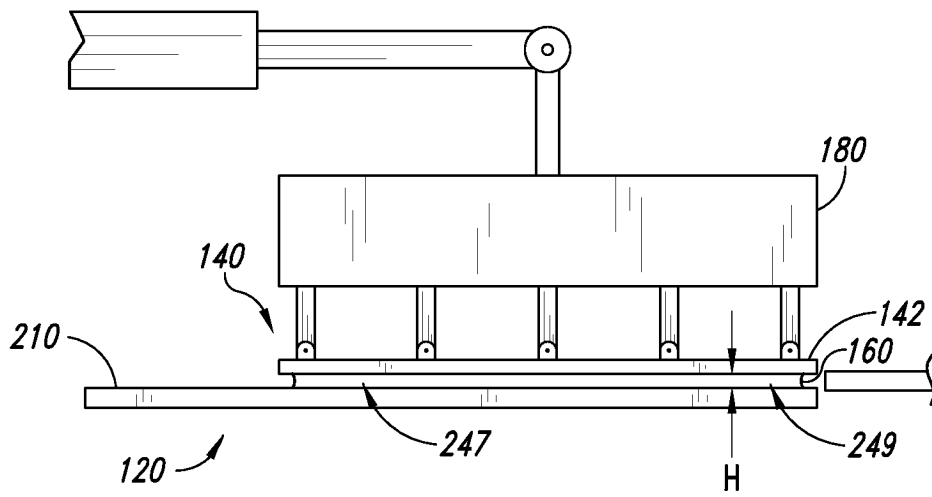


图 10

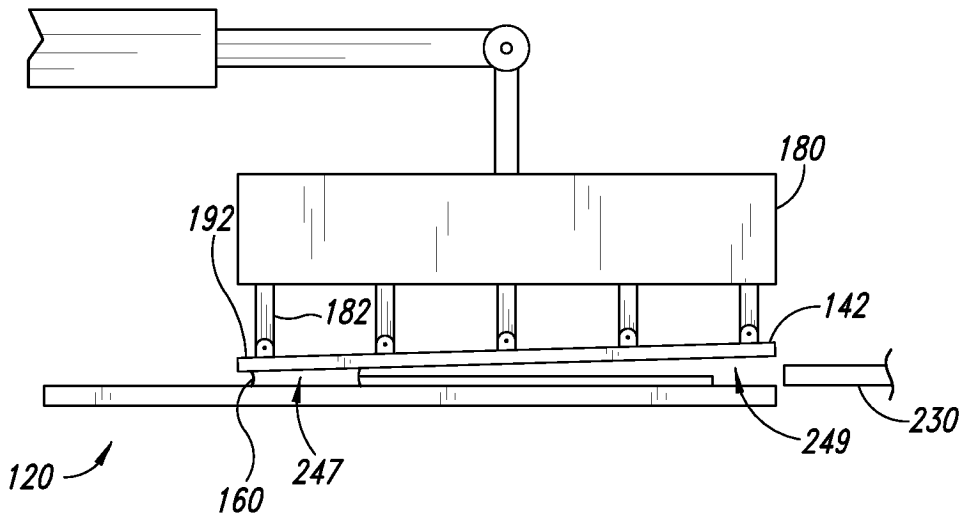


图 11

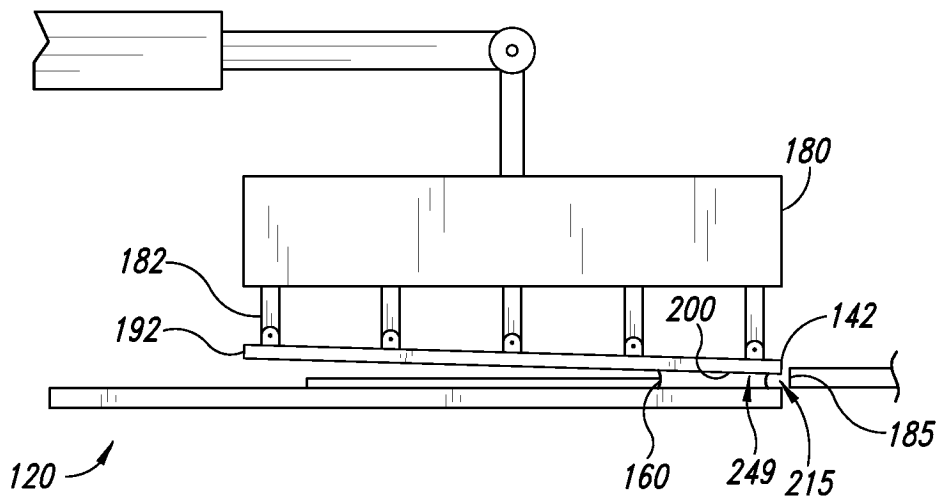


图 12

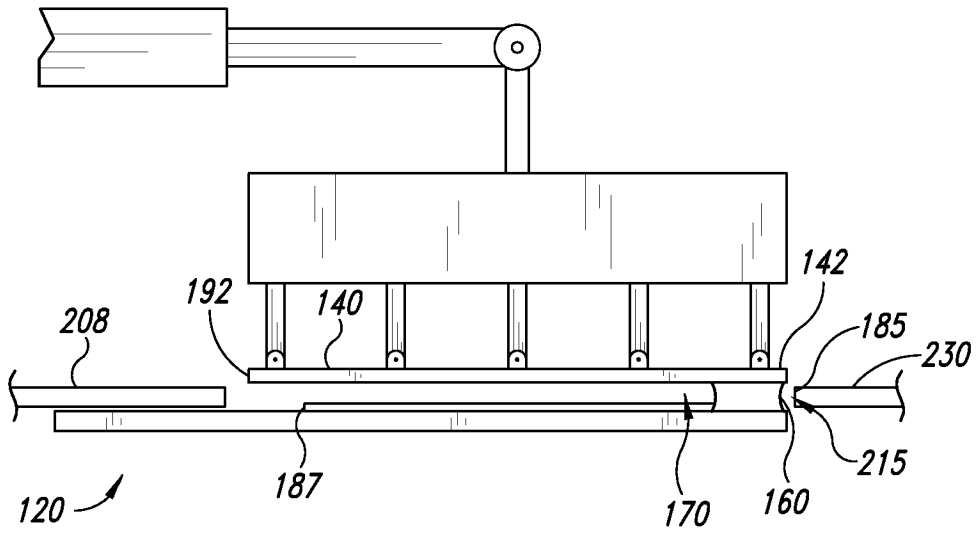


图 13

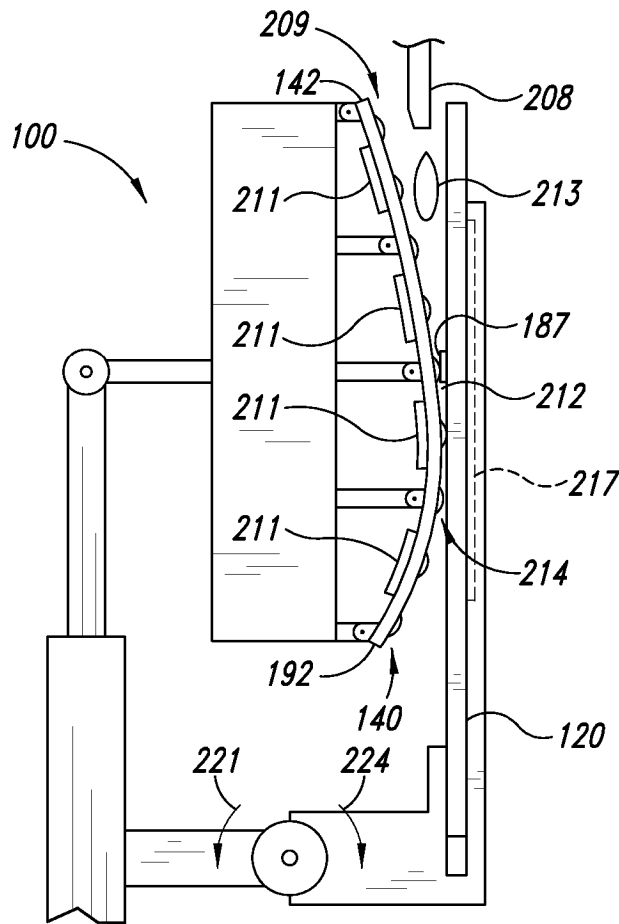


图 14

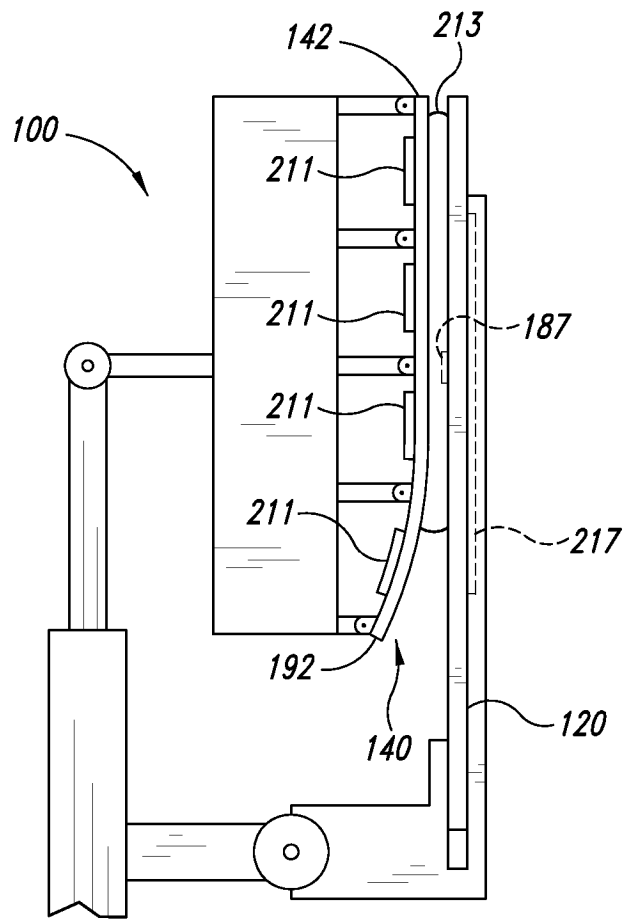


图 15

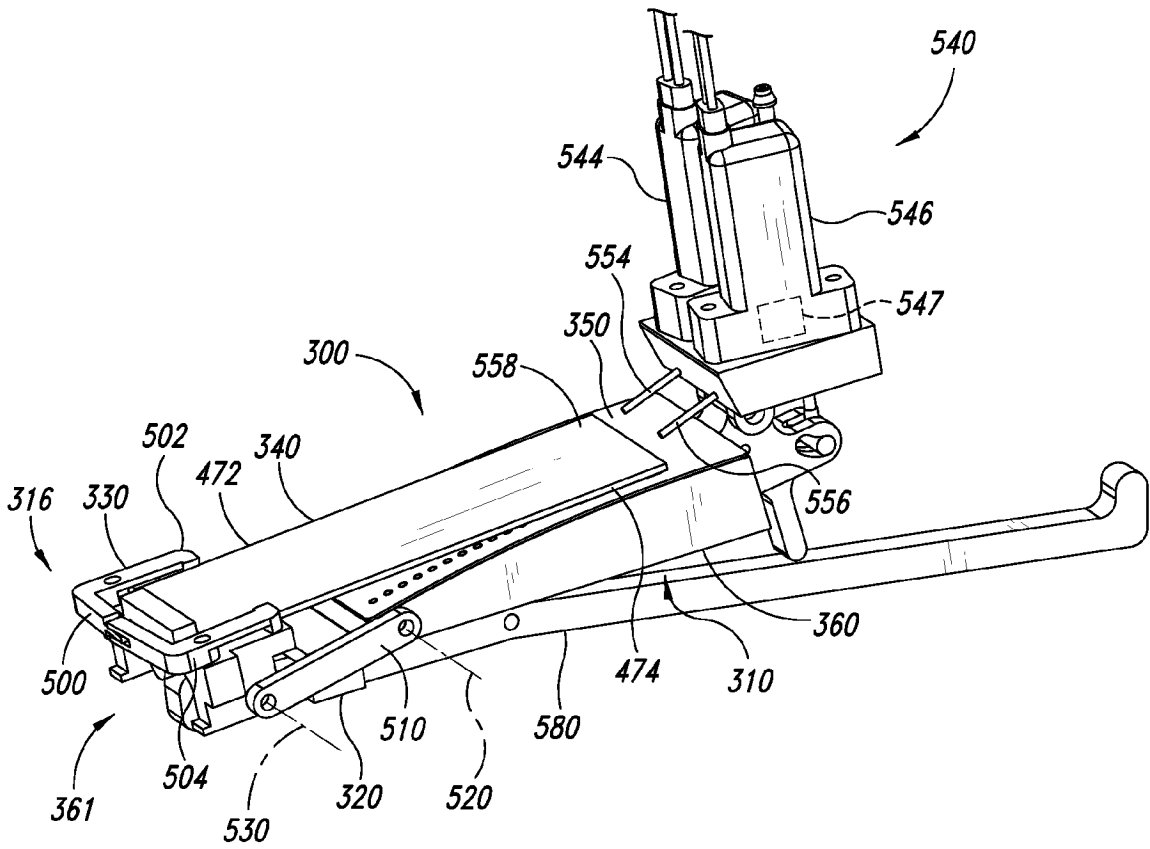


图 16

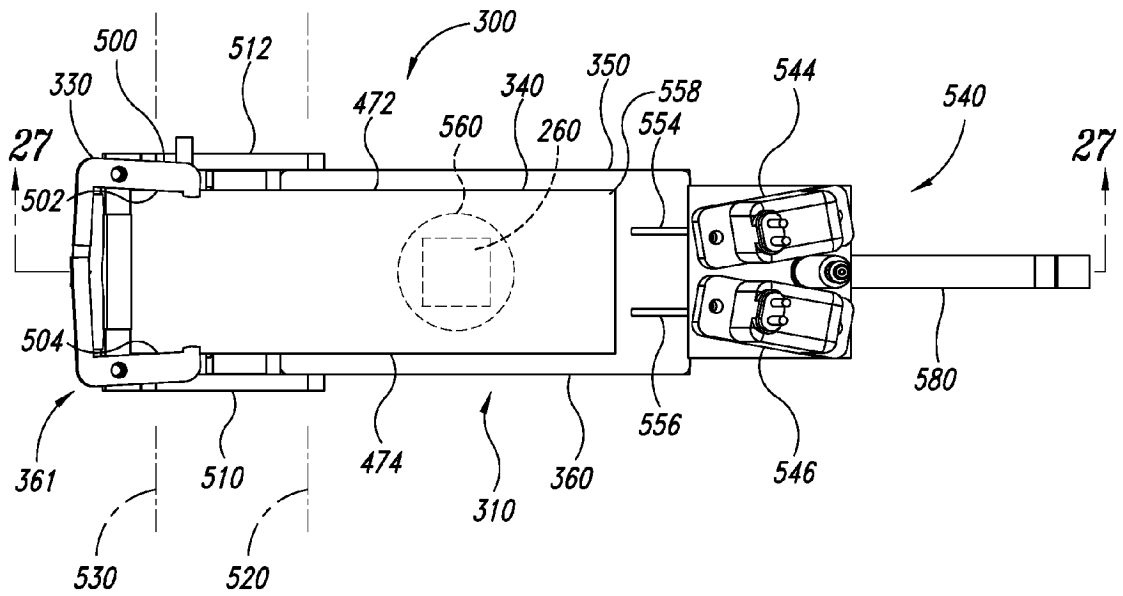


图 17

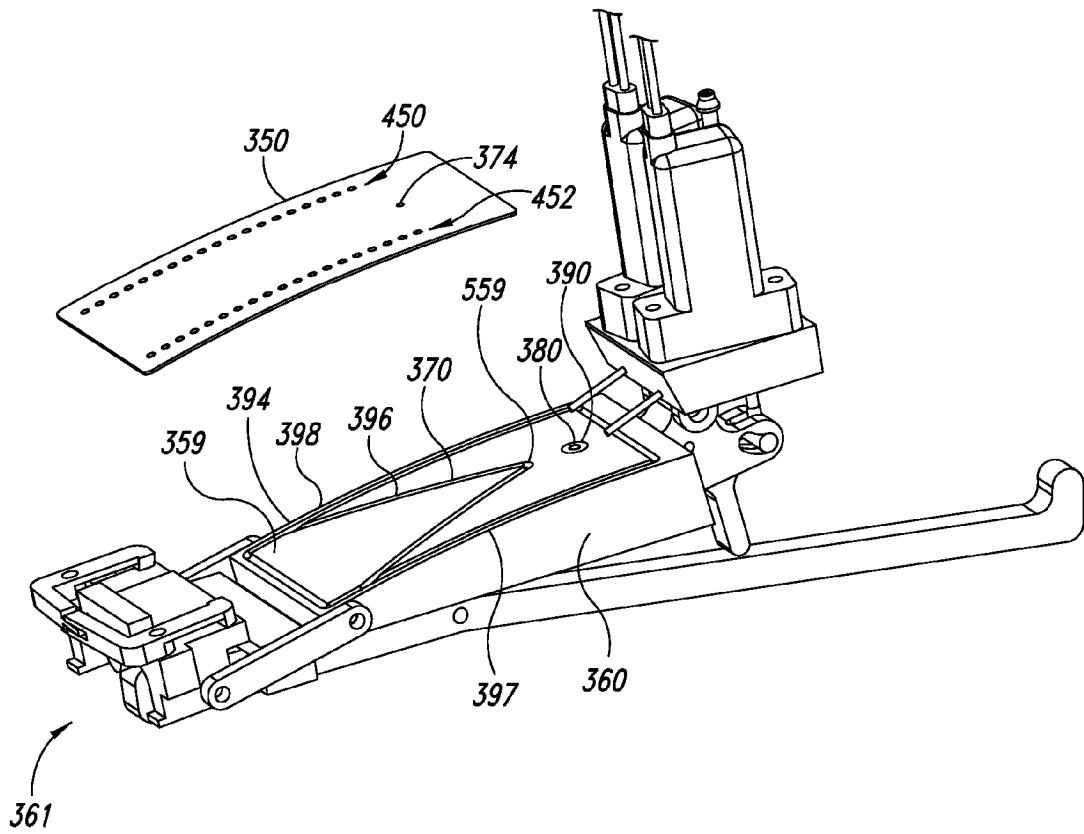


图 18



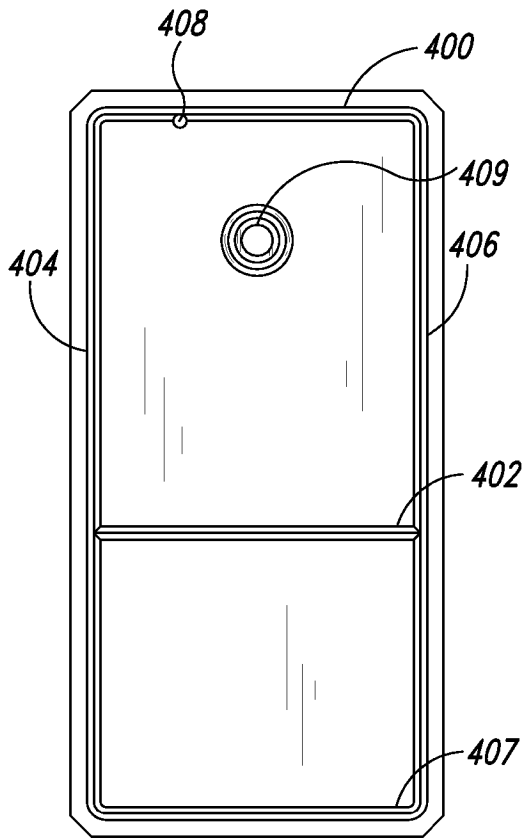


图 19

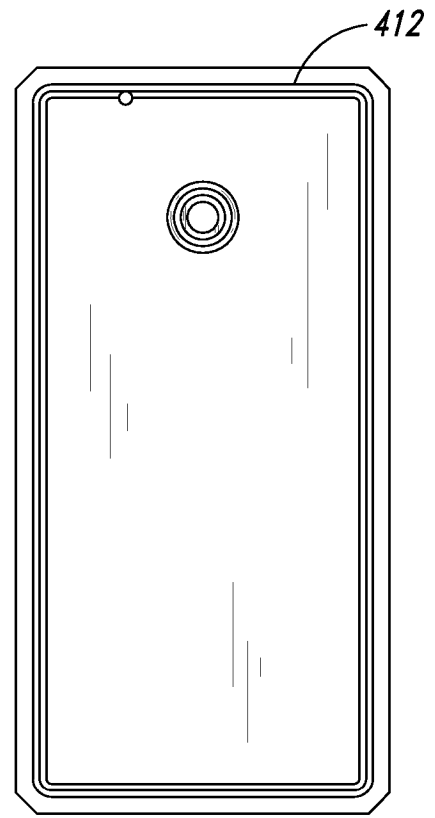


图 20

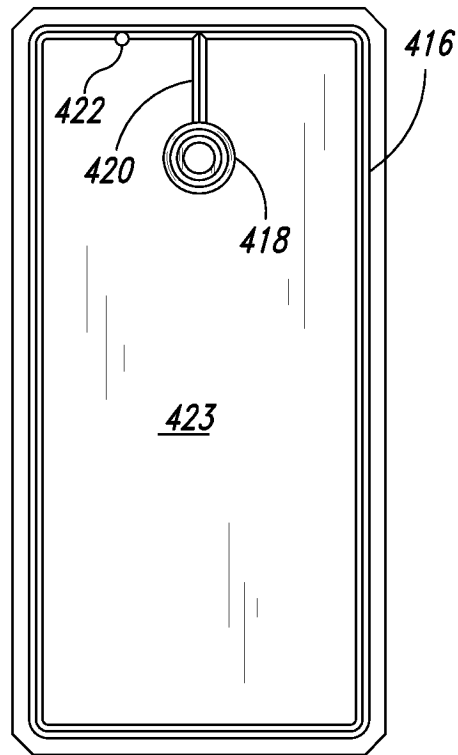


图 21

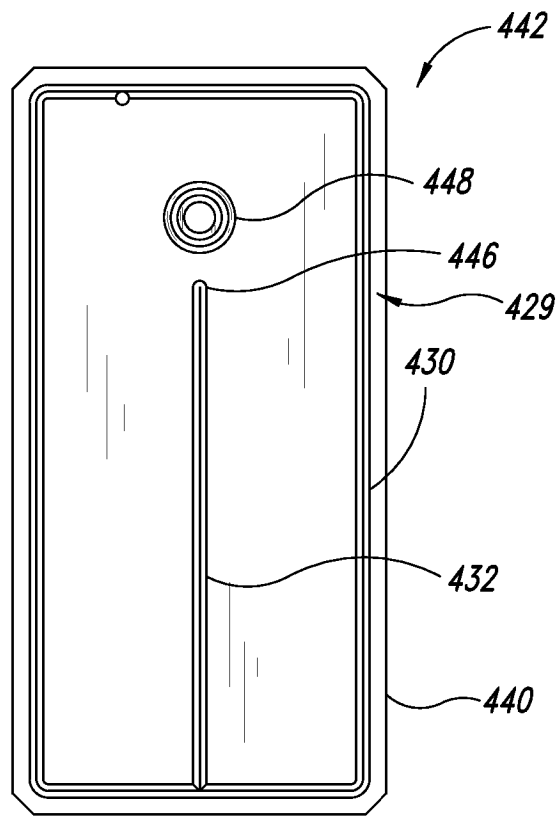


图 22

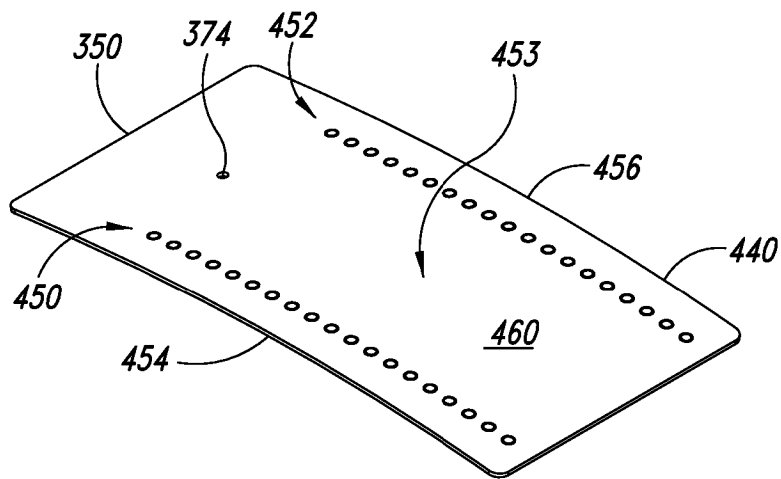


图 23

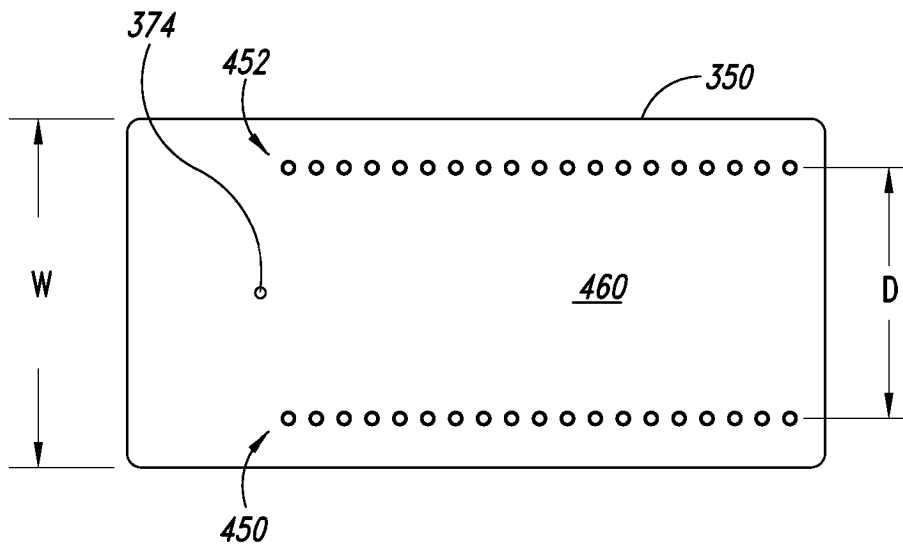


图 24

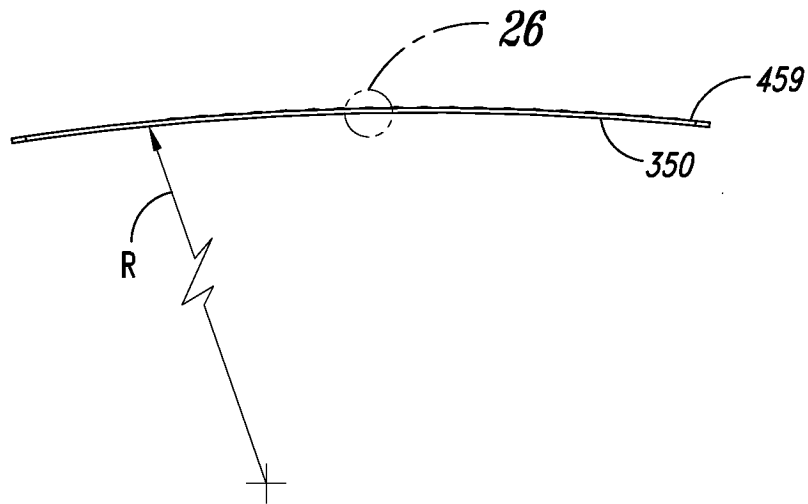


图 25

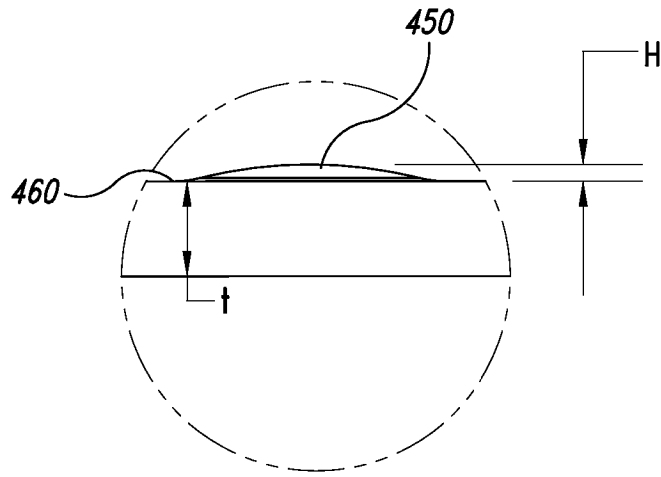


图 26

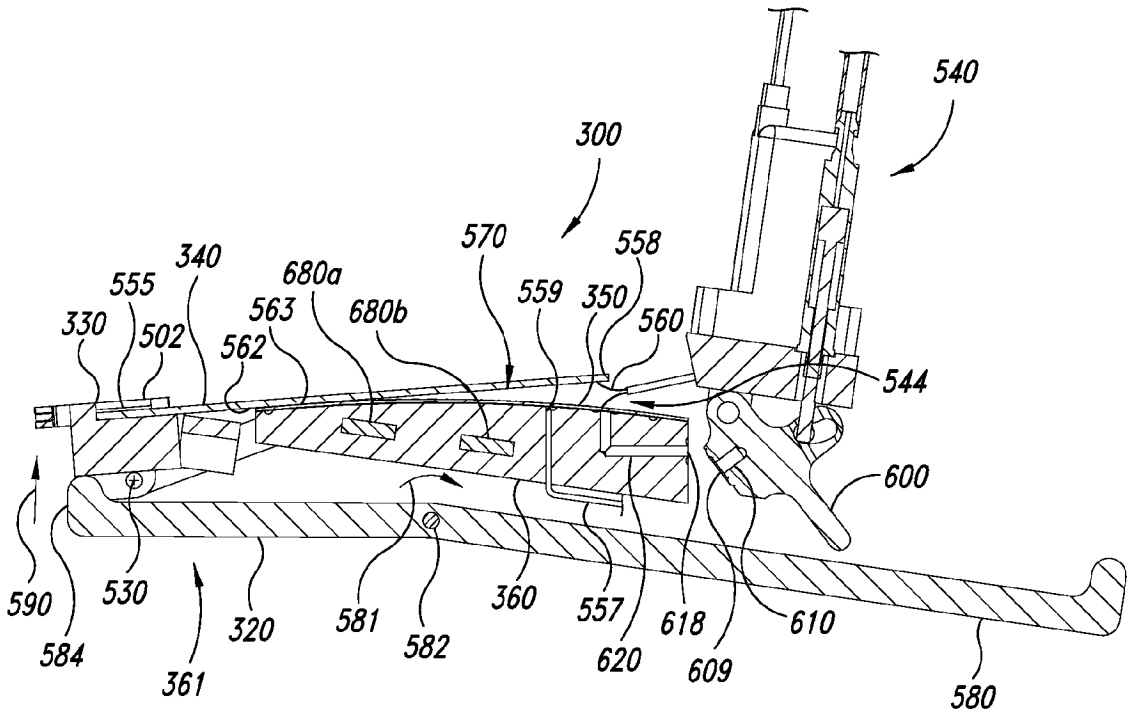


图 27

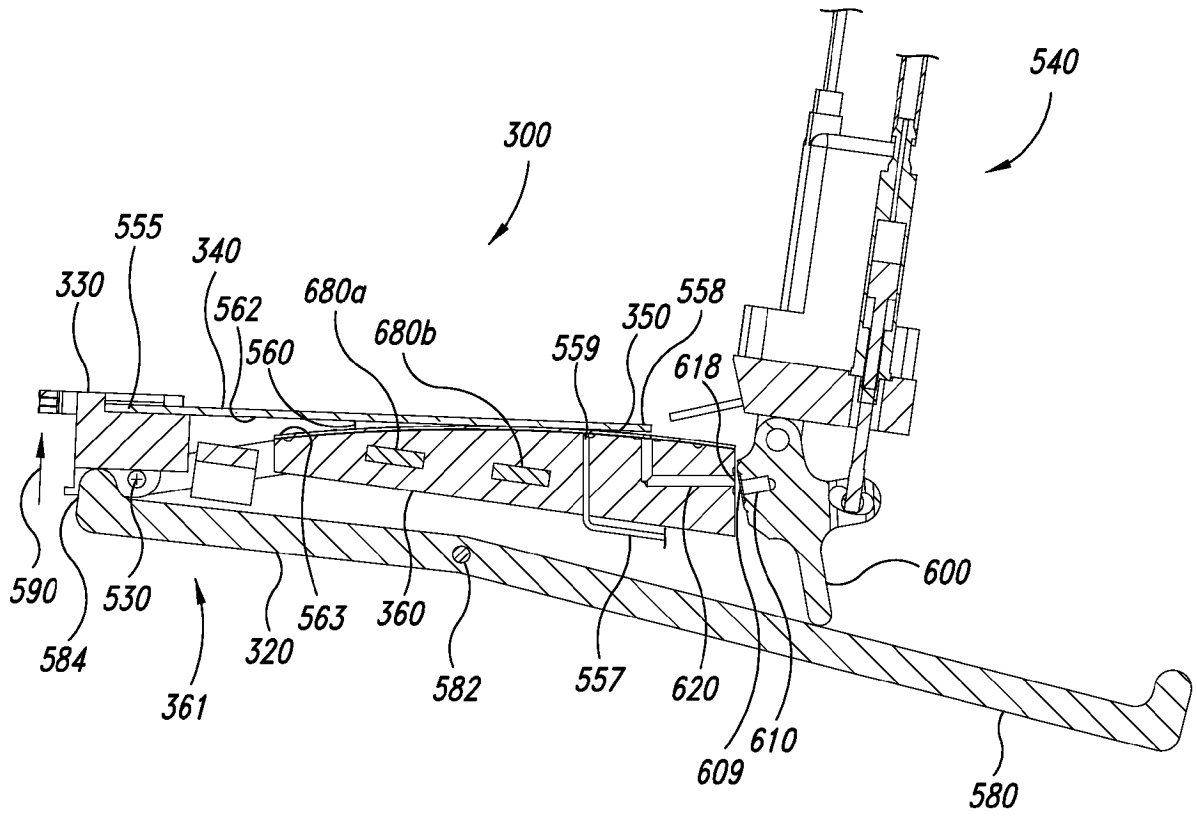


图 28

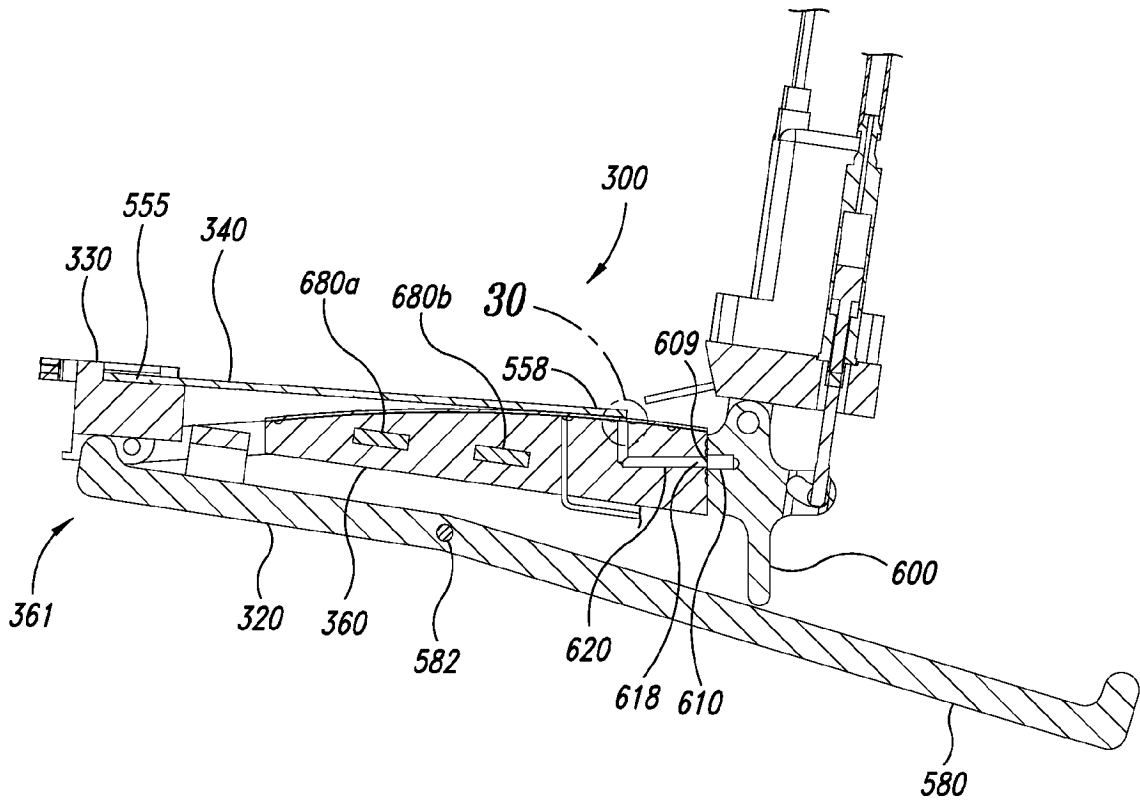


图 29

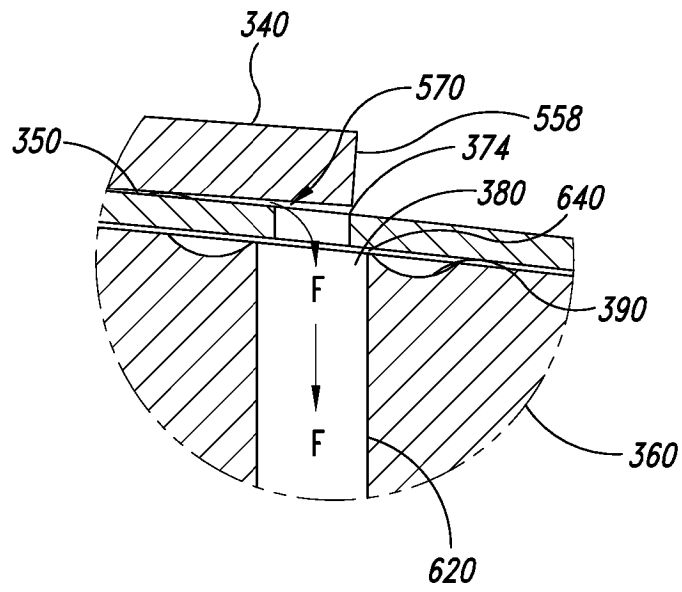


图 30

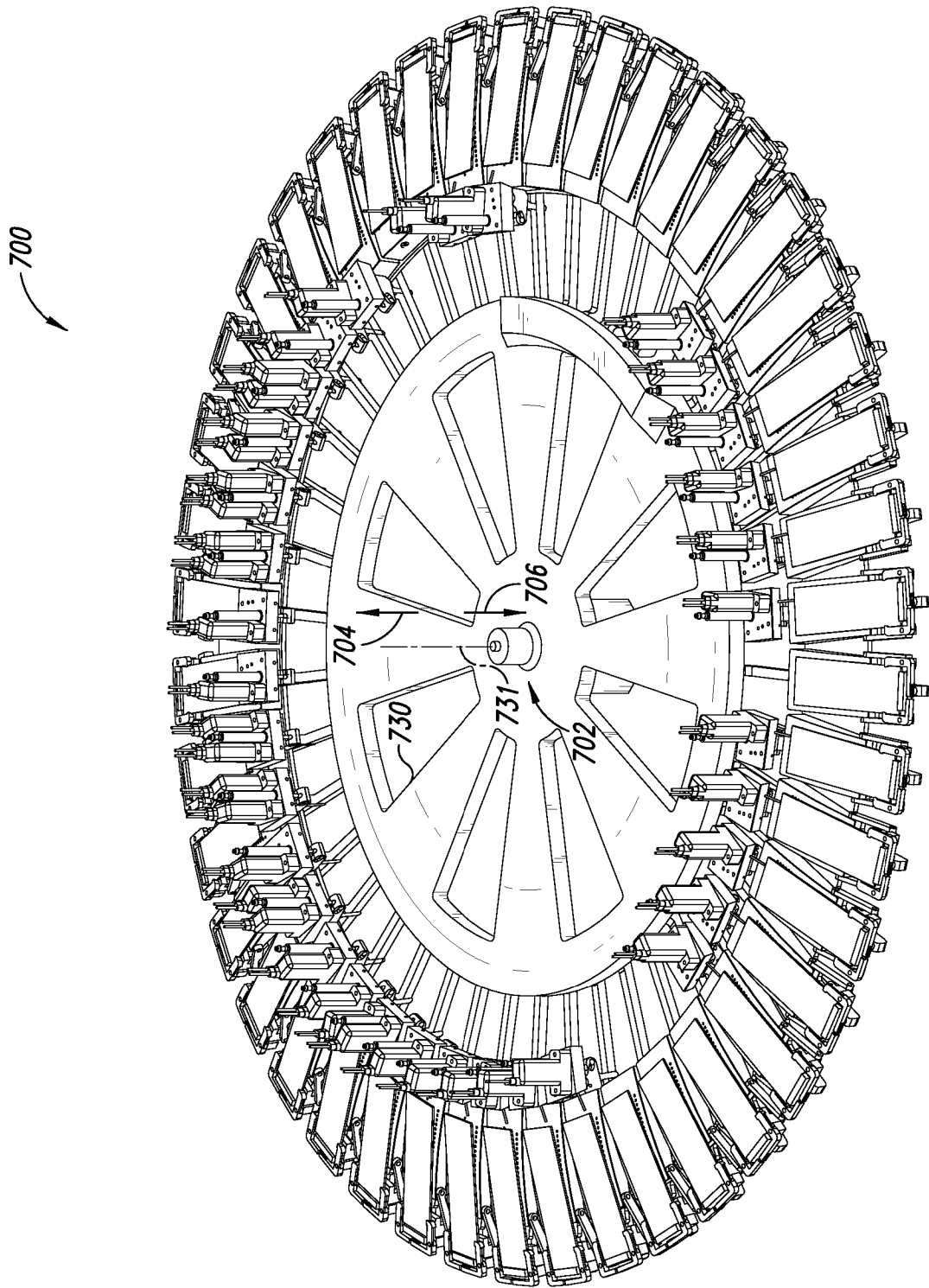


图 31

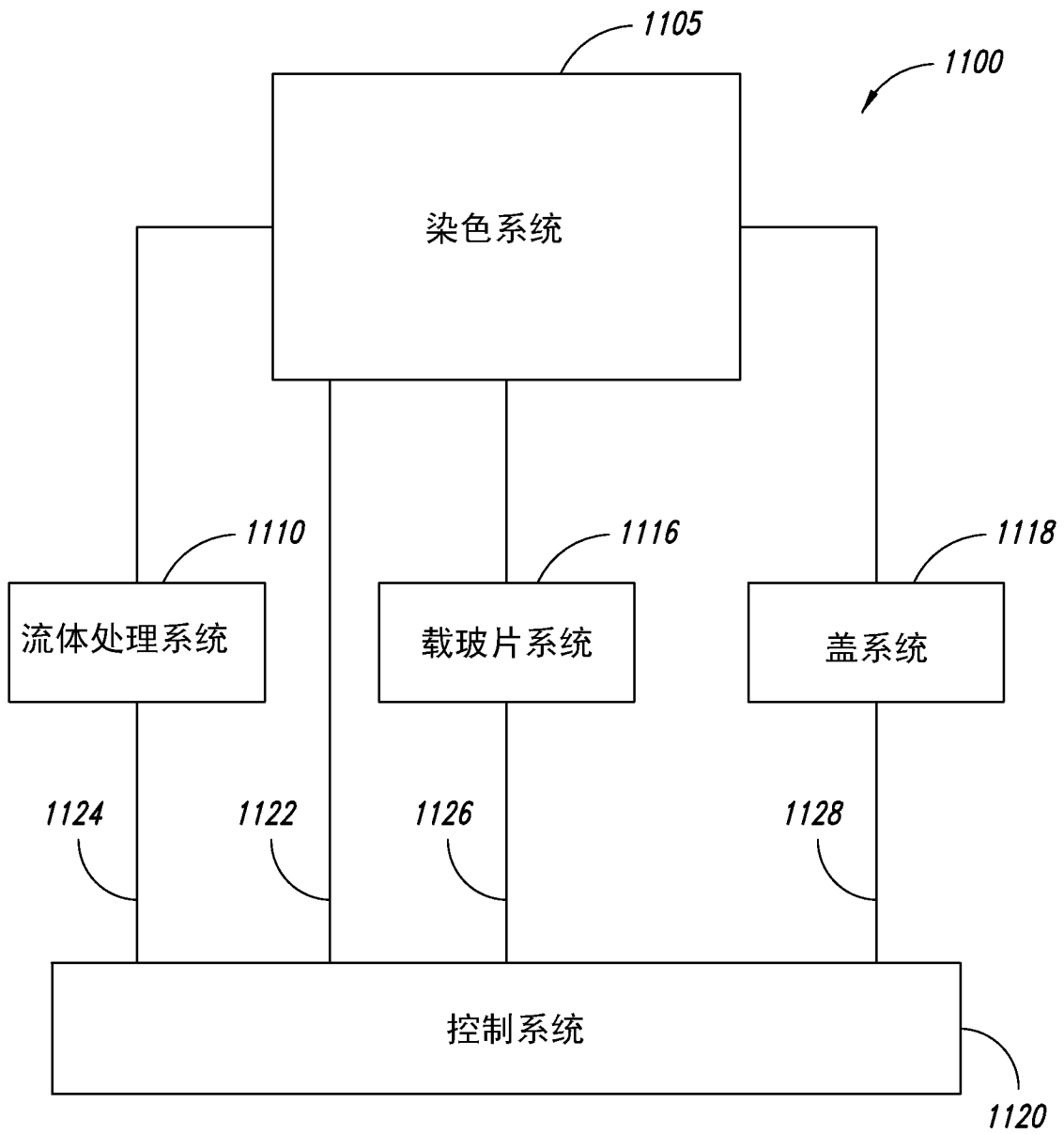


图 32



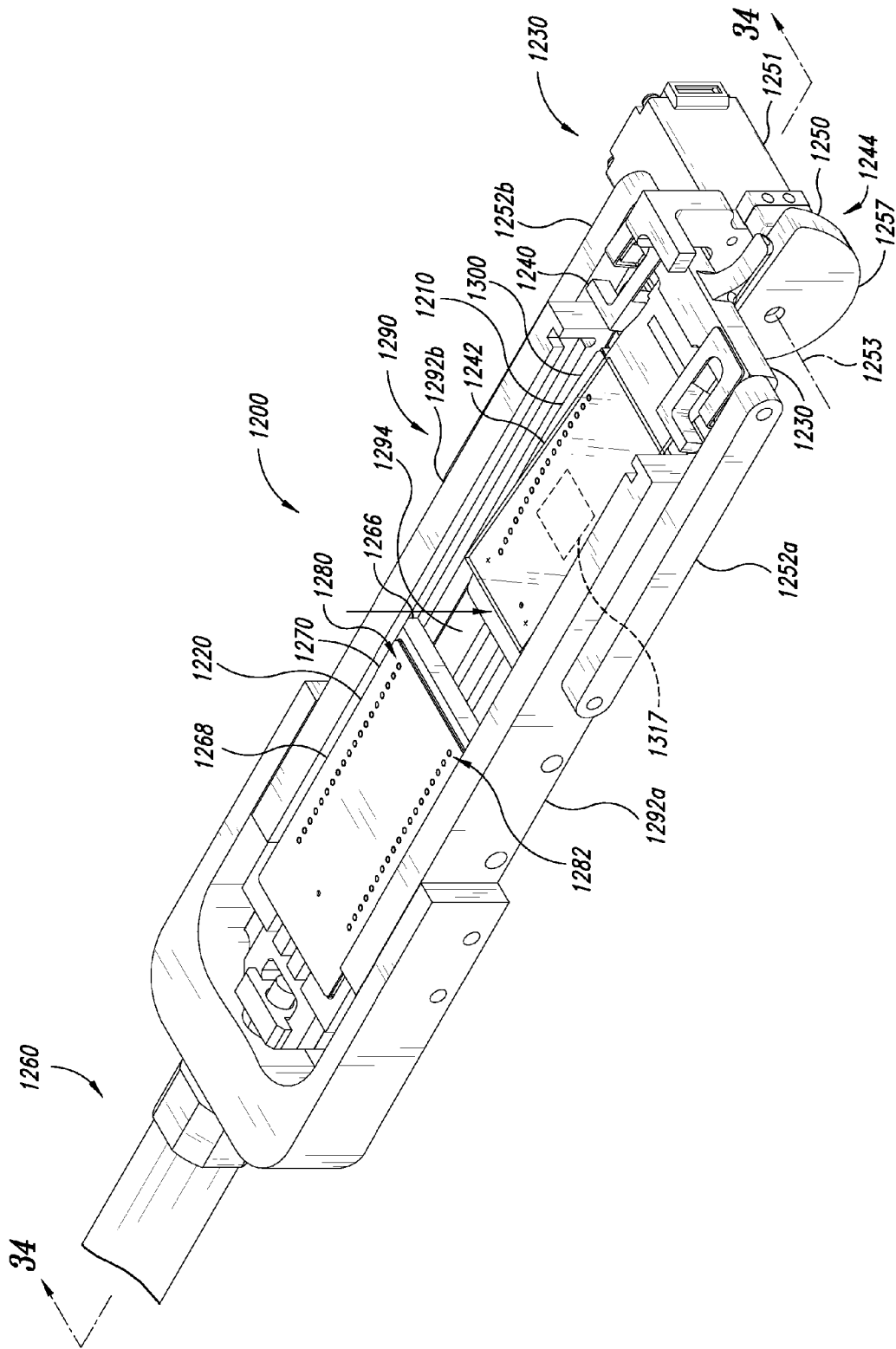


图 33

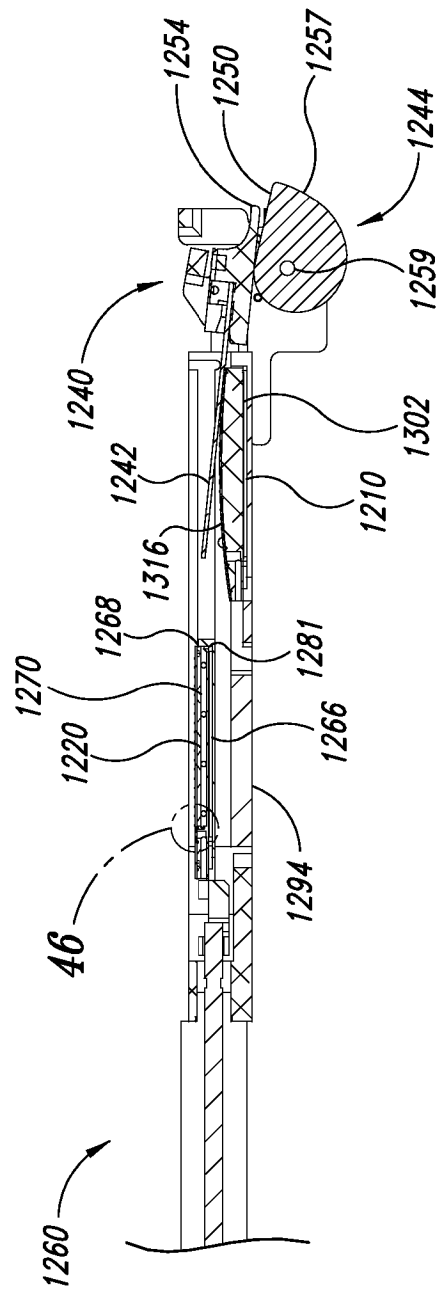


图 34

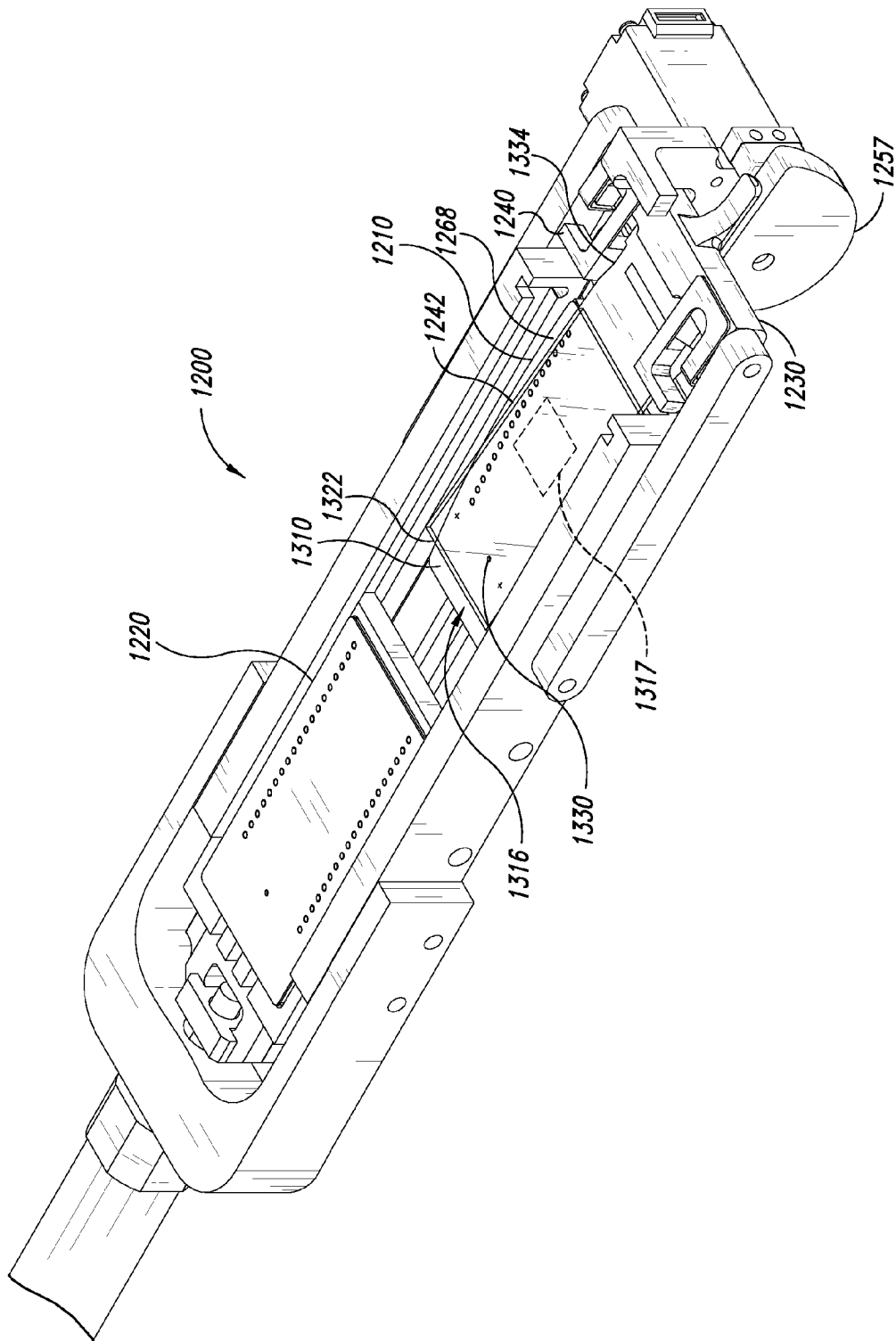


图 35

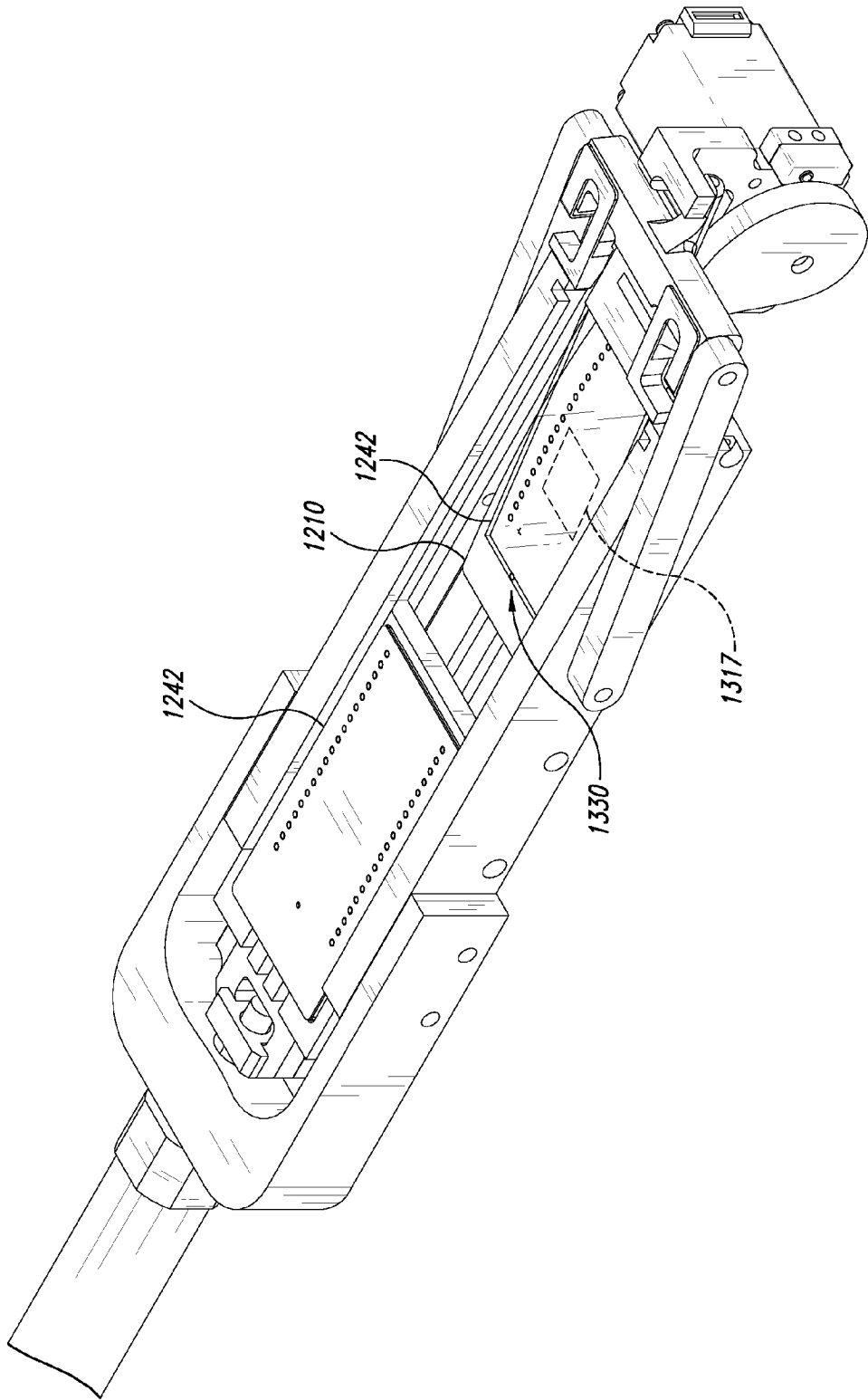


图 36

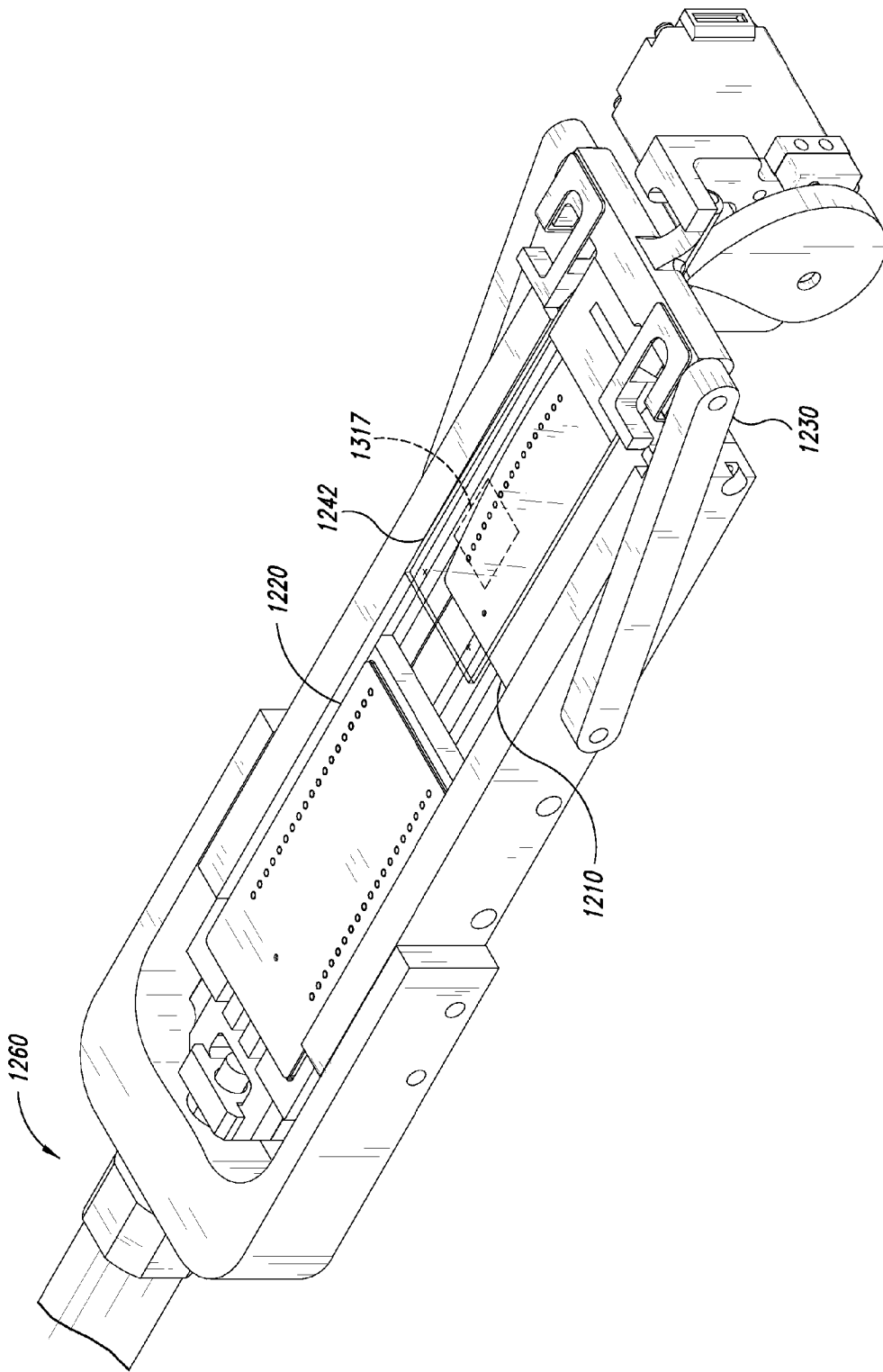


图 37

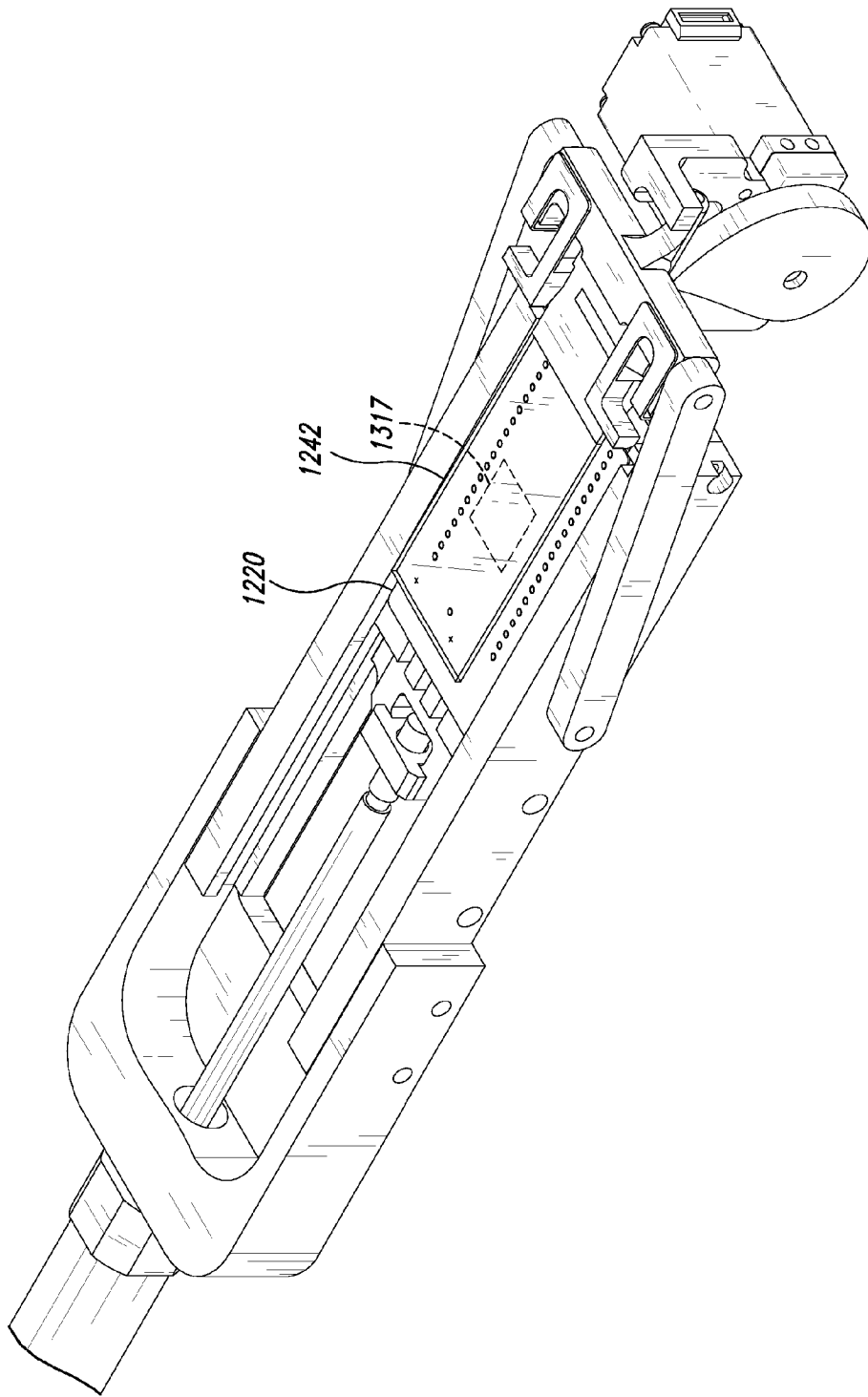


图 38

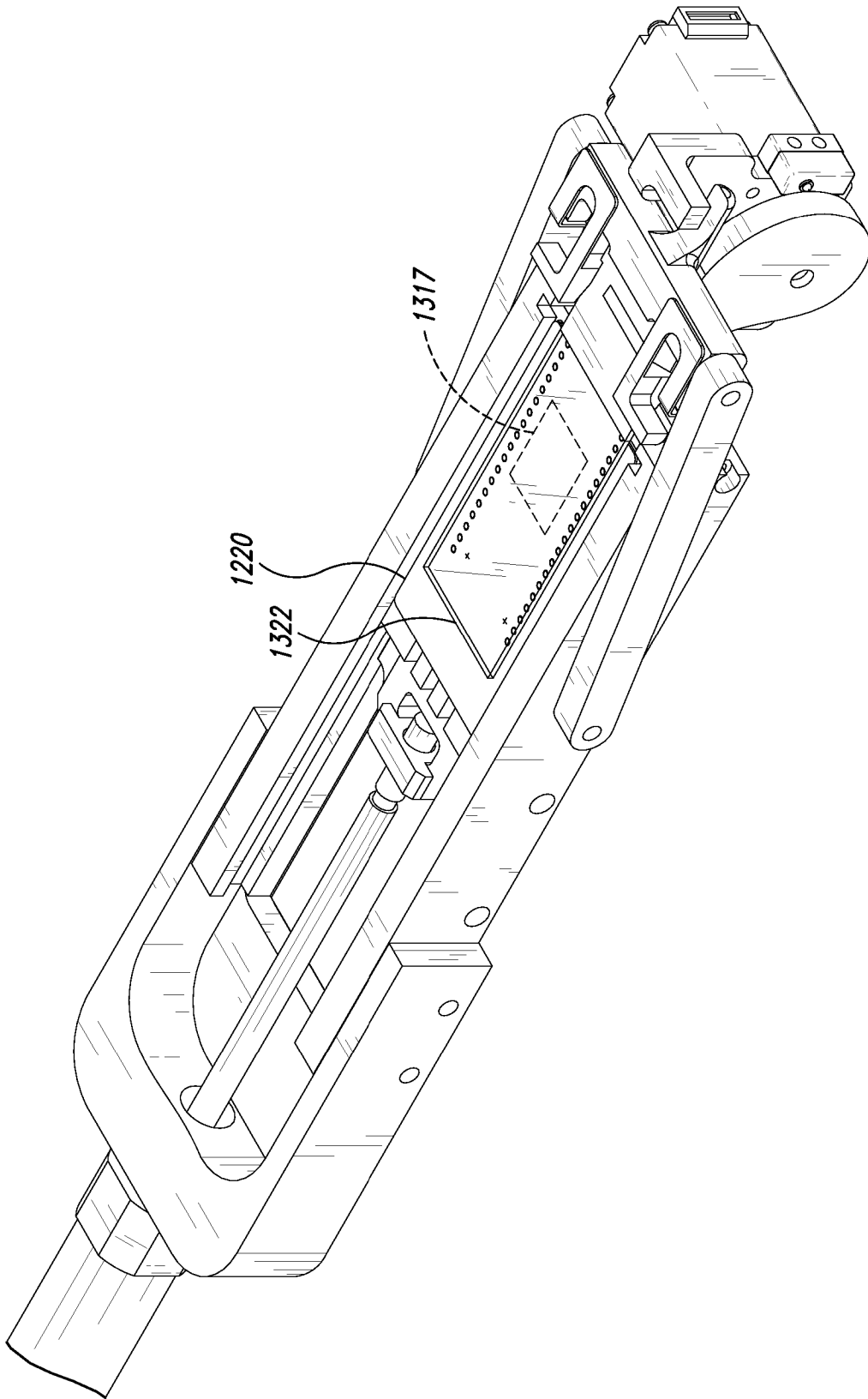


图 39

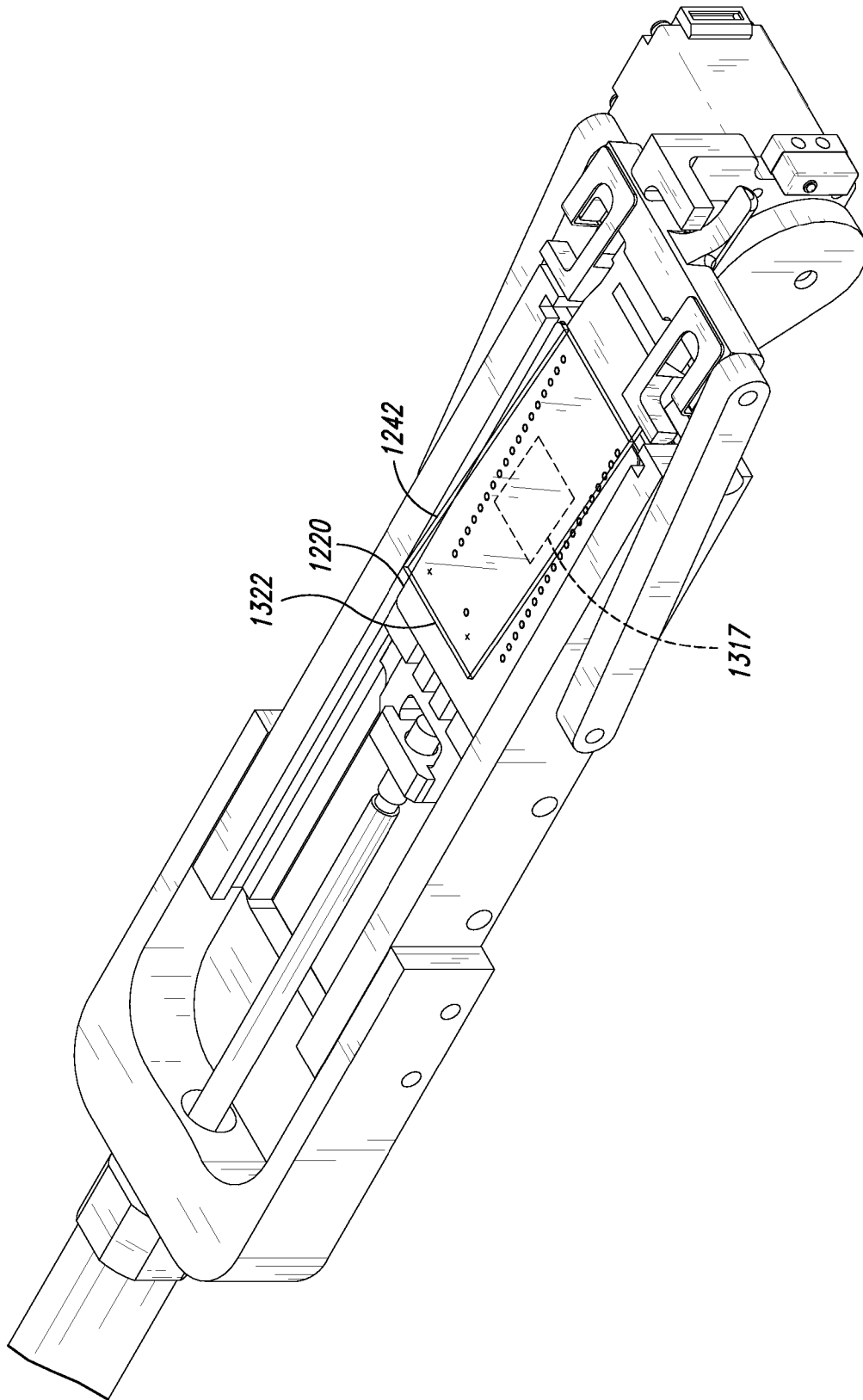


图 40



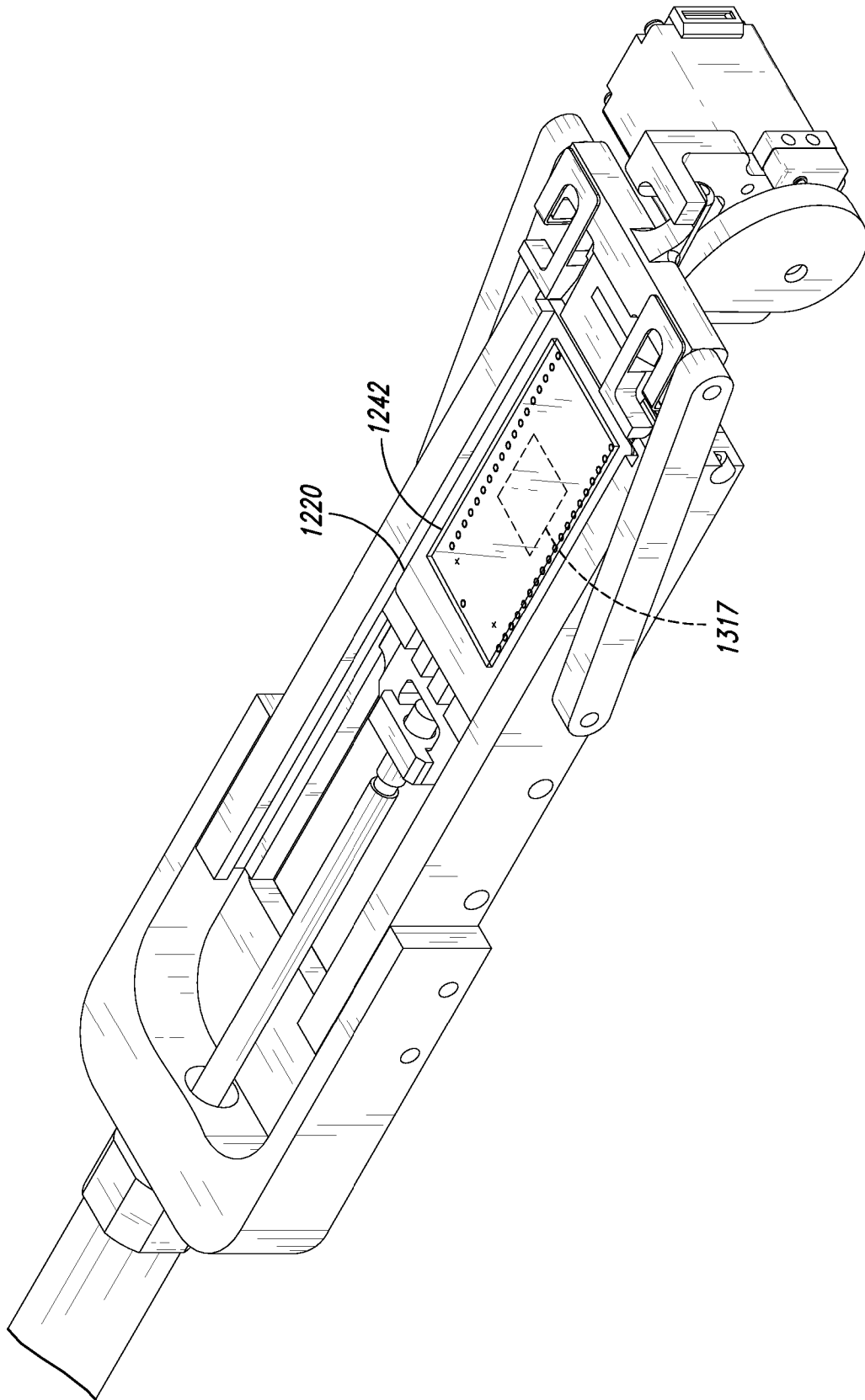


图 41

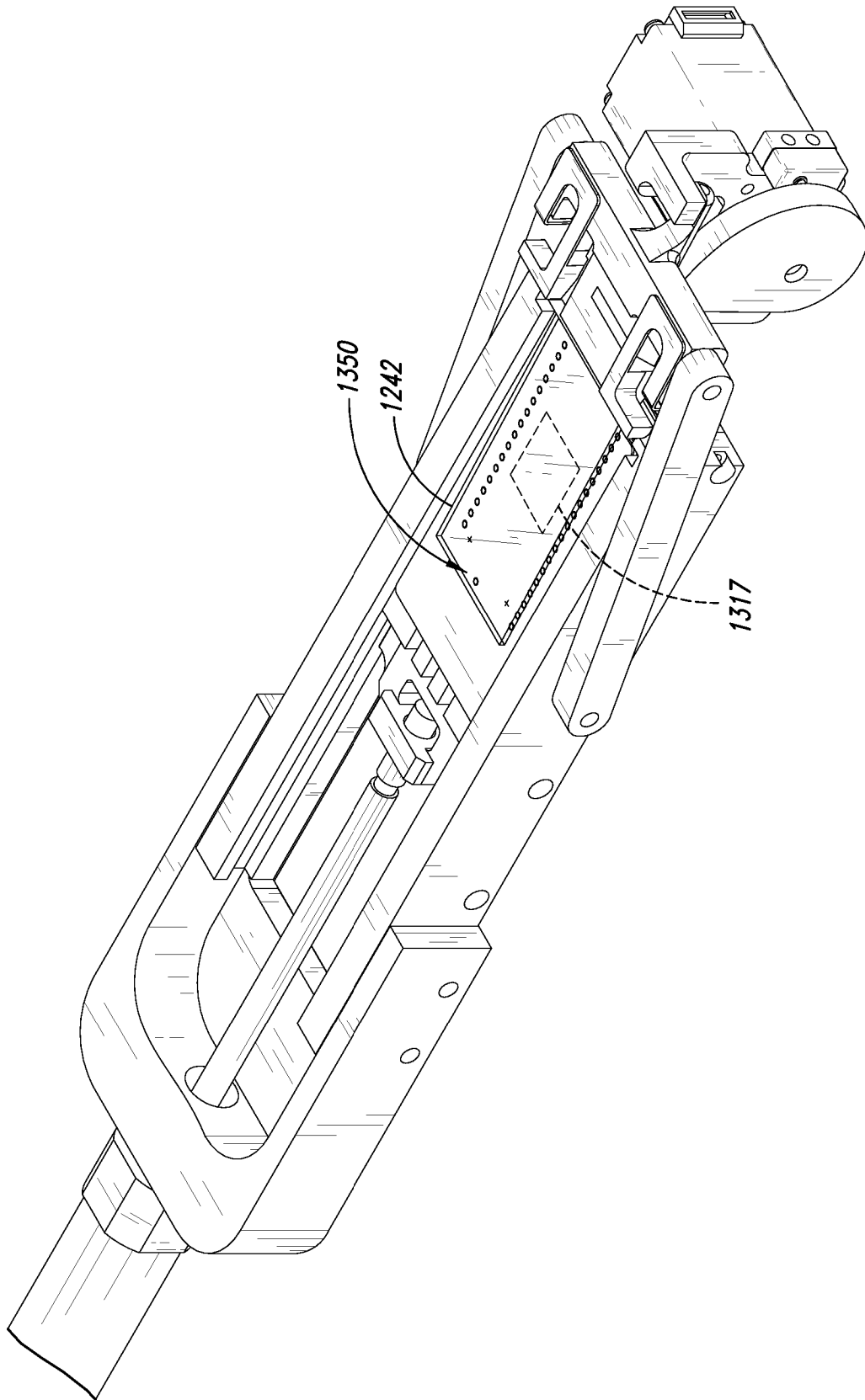


图 42

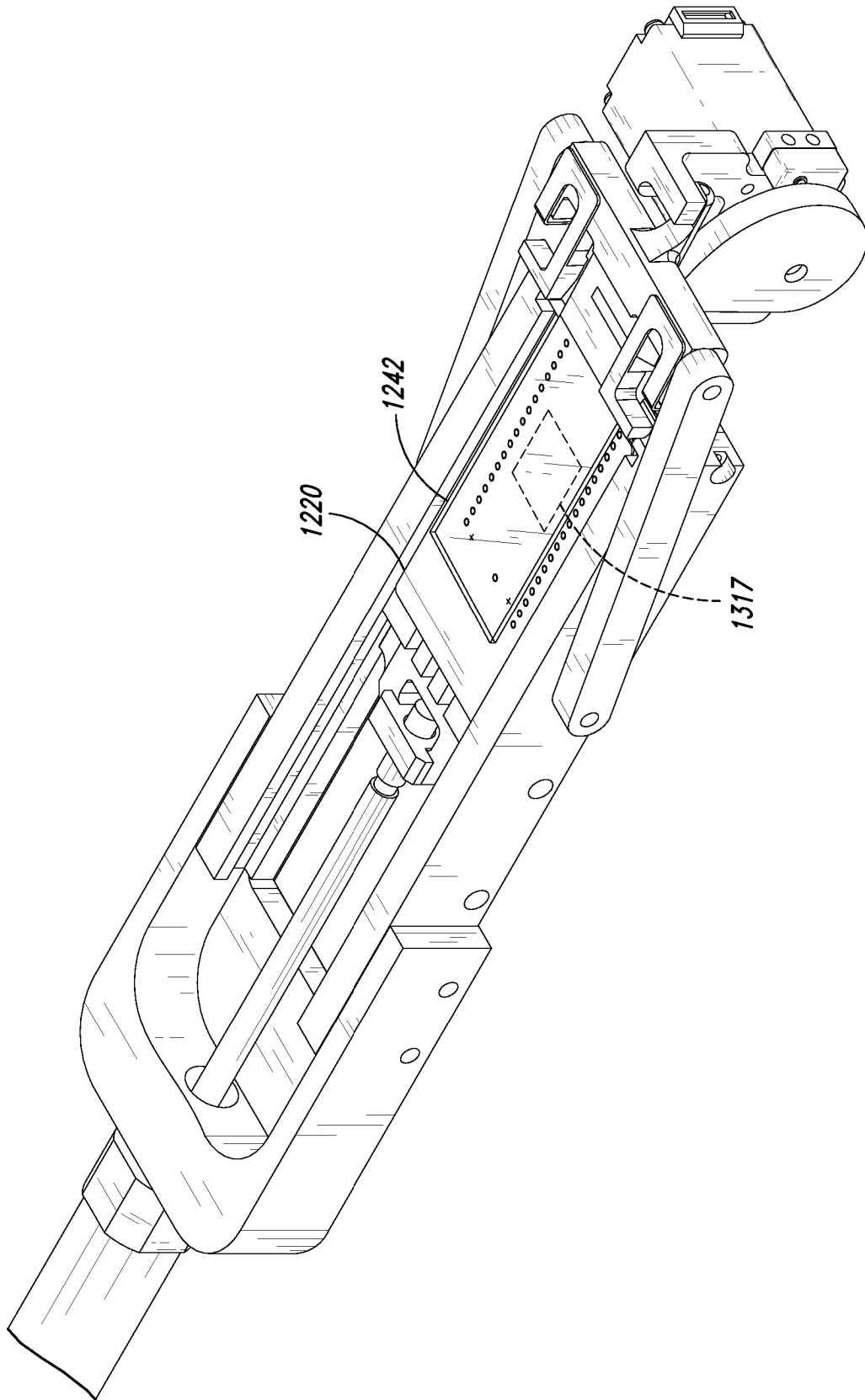


图 43

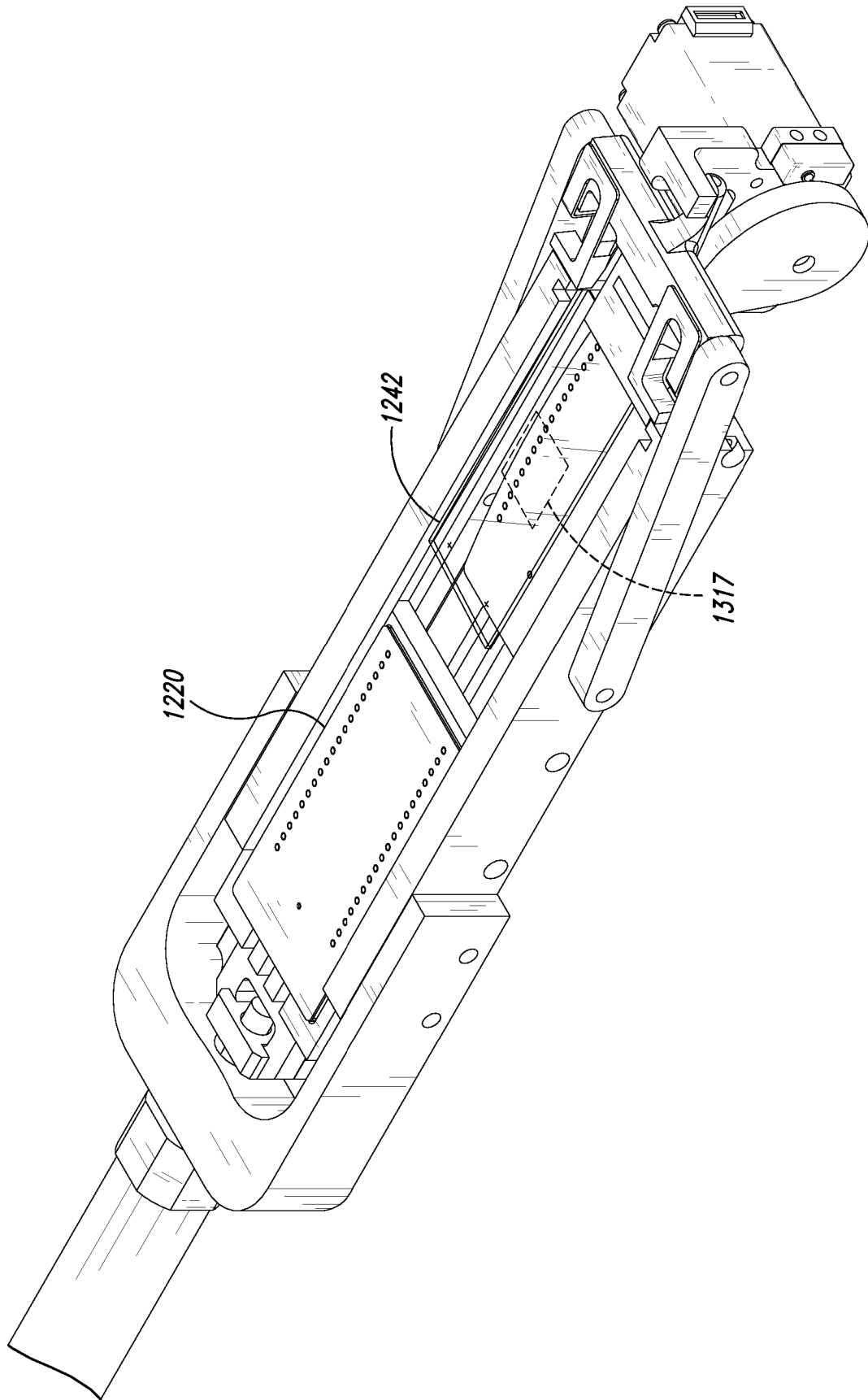


图 44

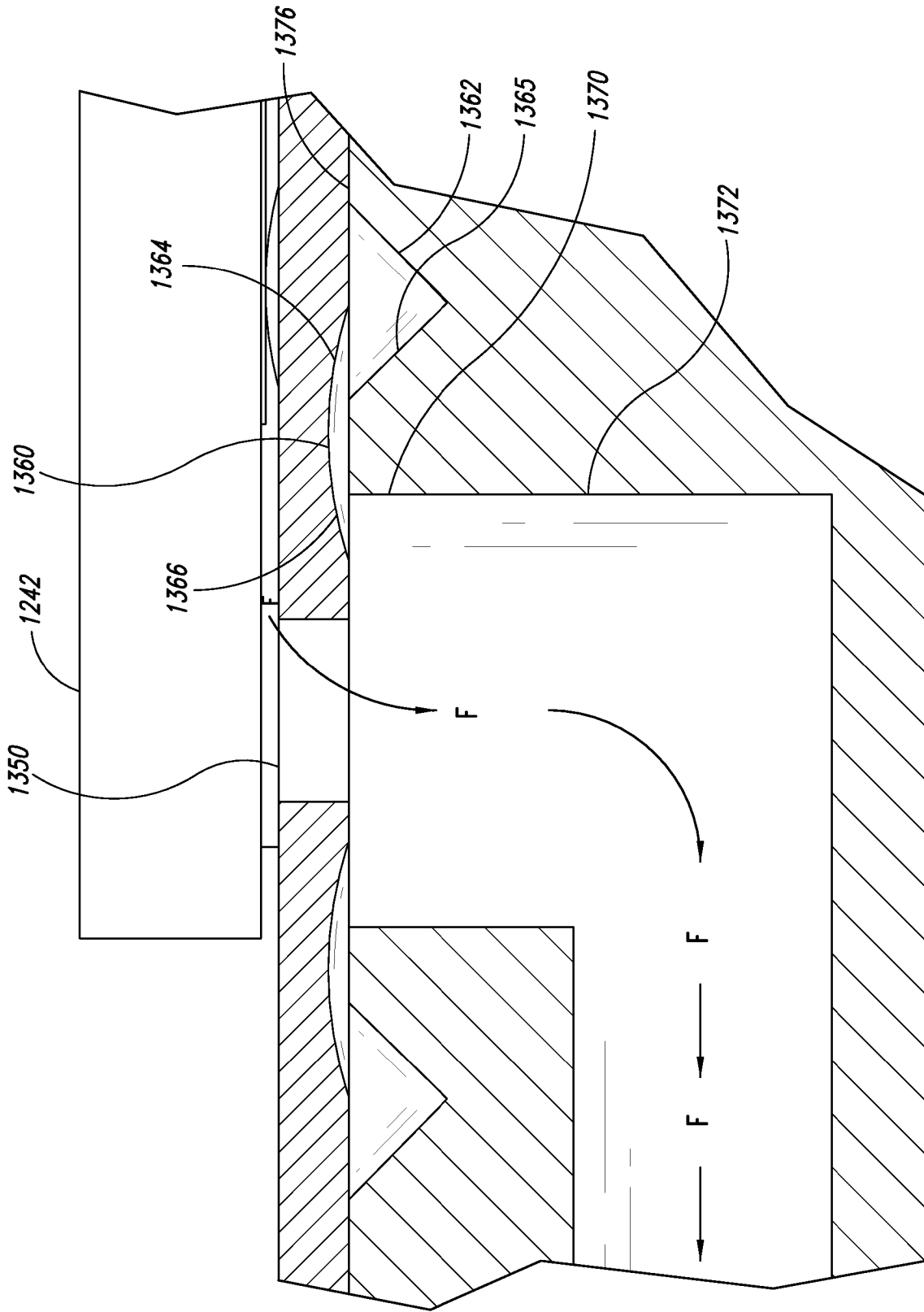


图 45

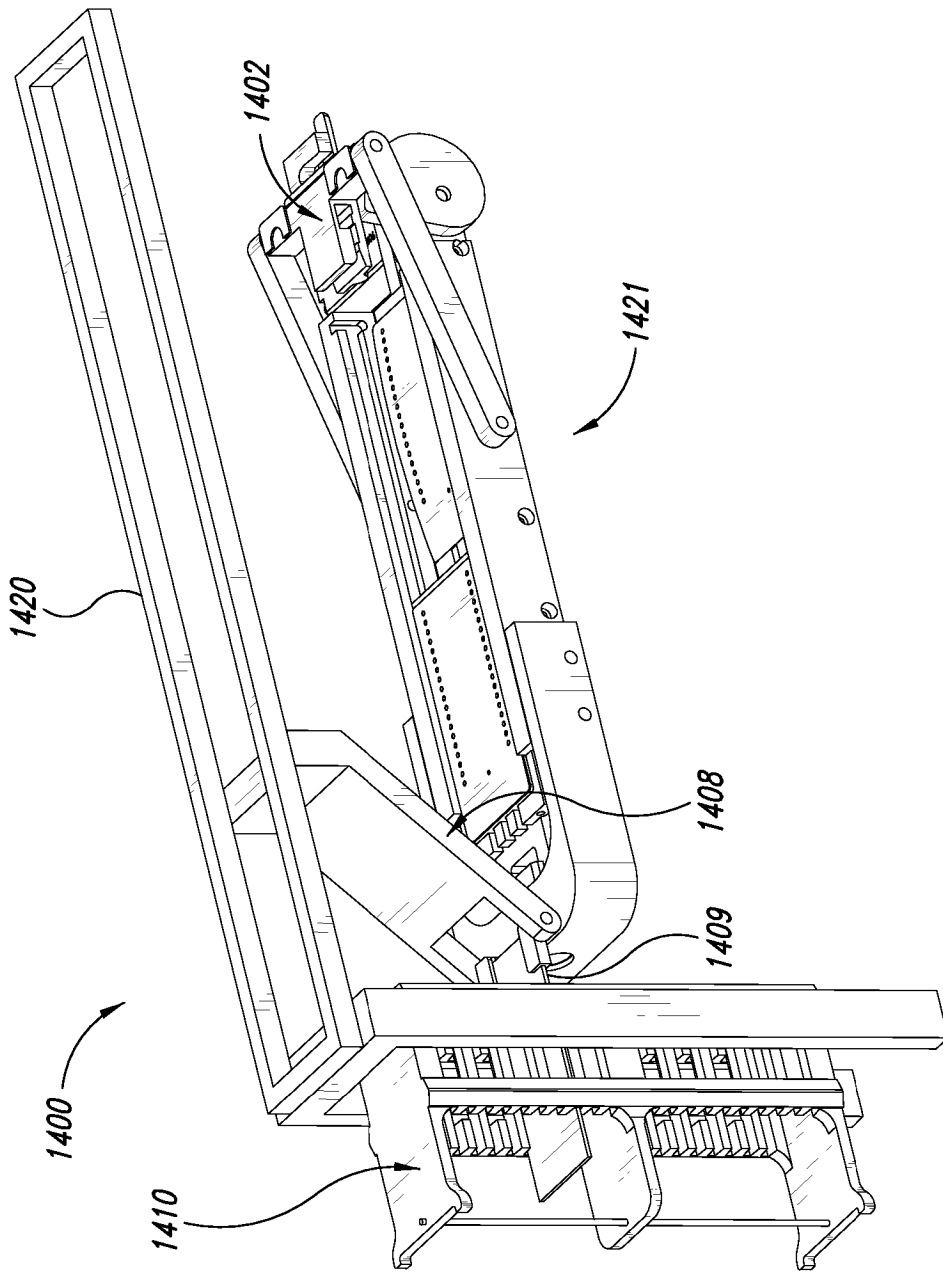


图 46

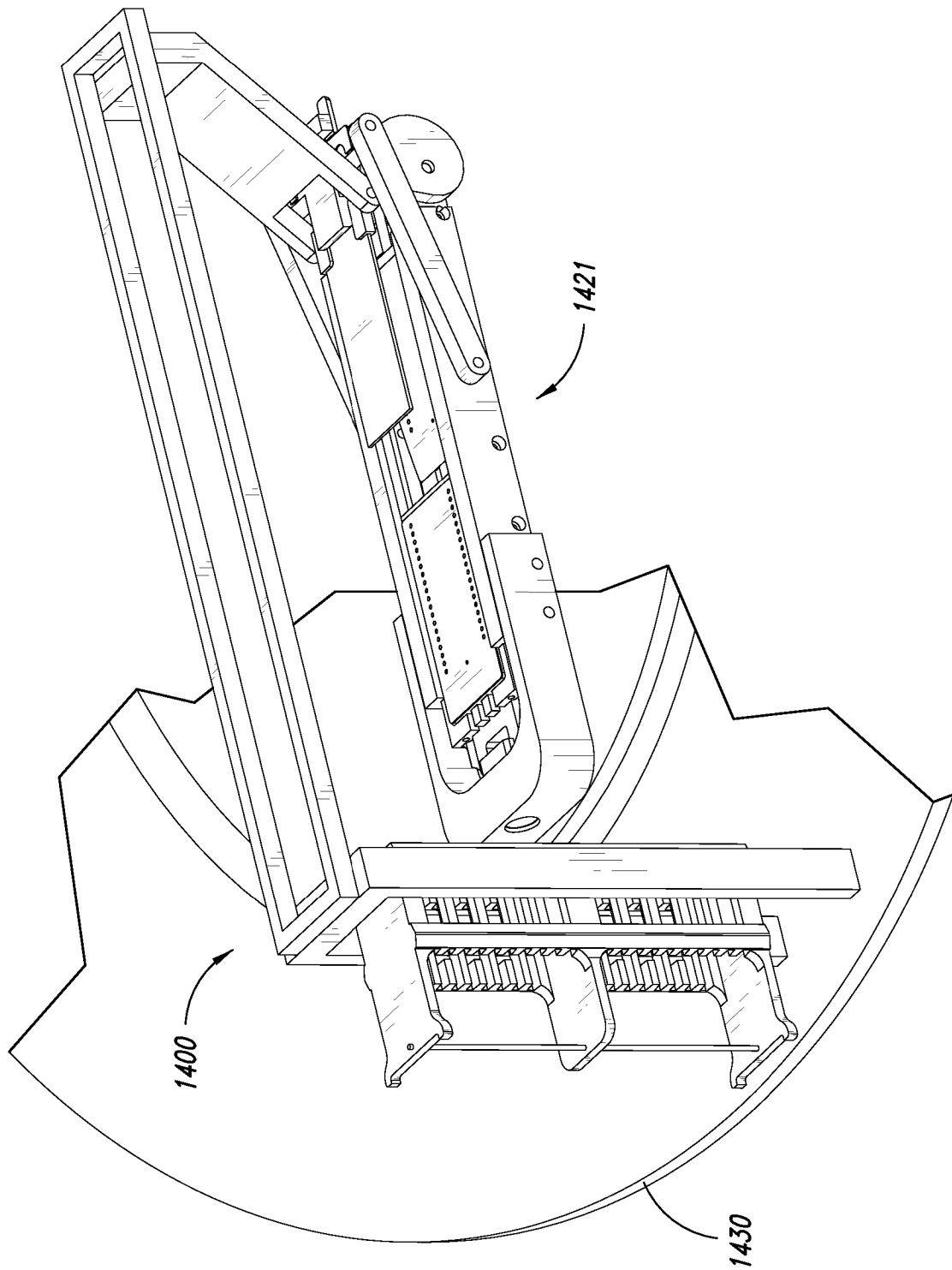


图 47

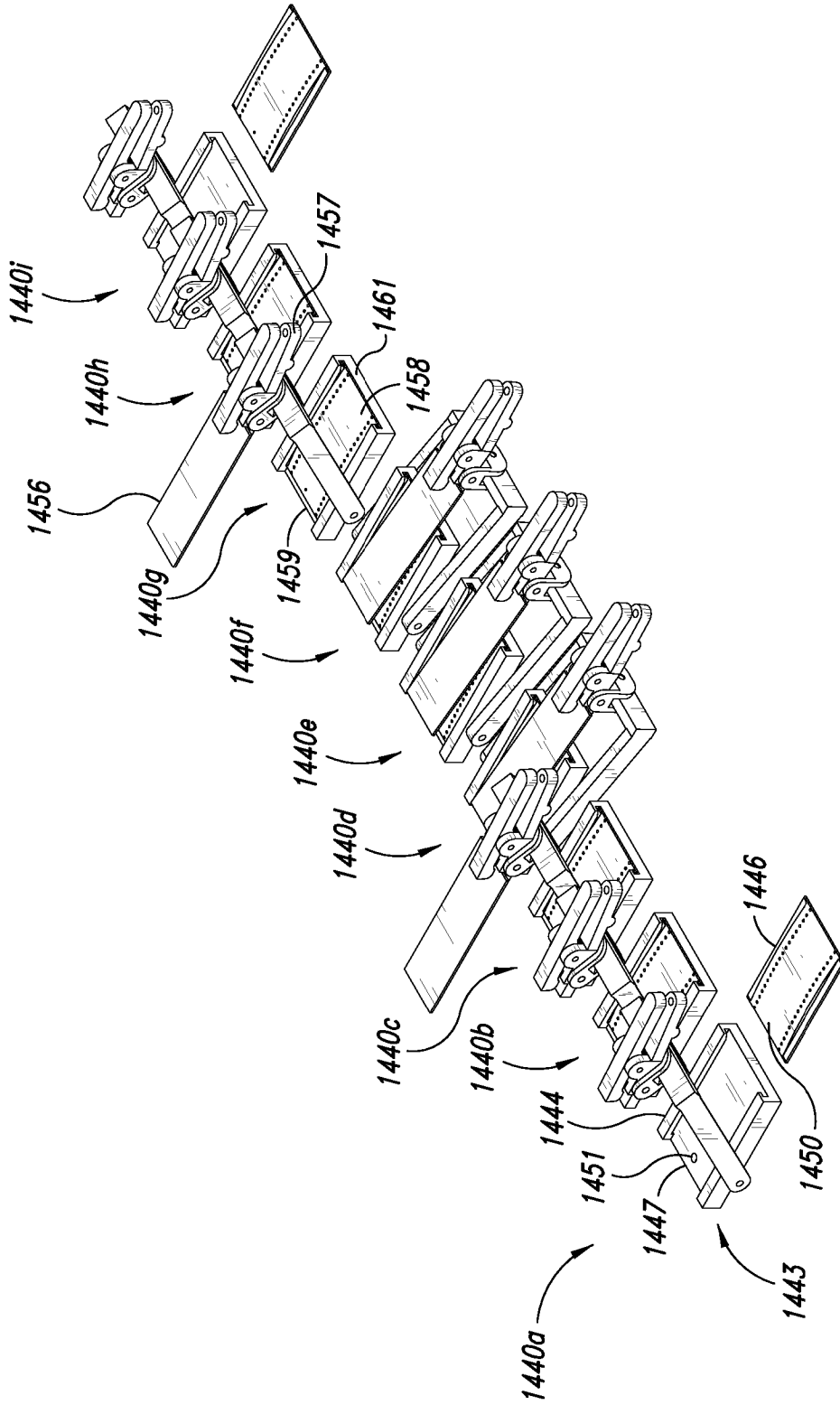


图 48



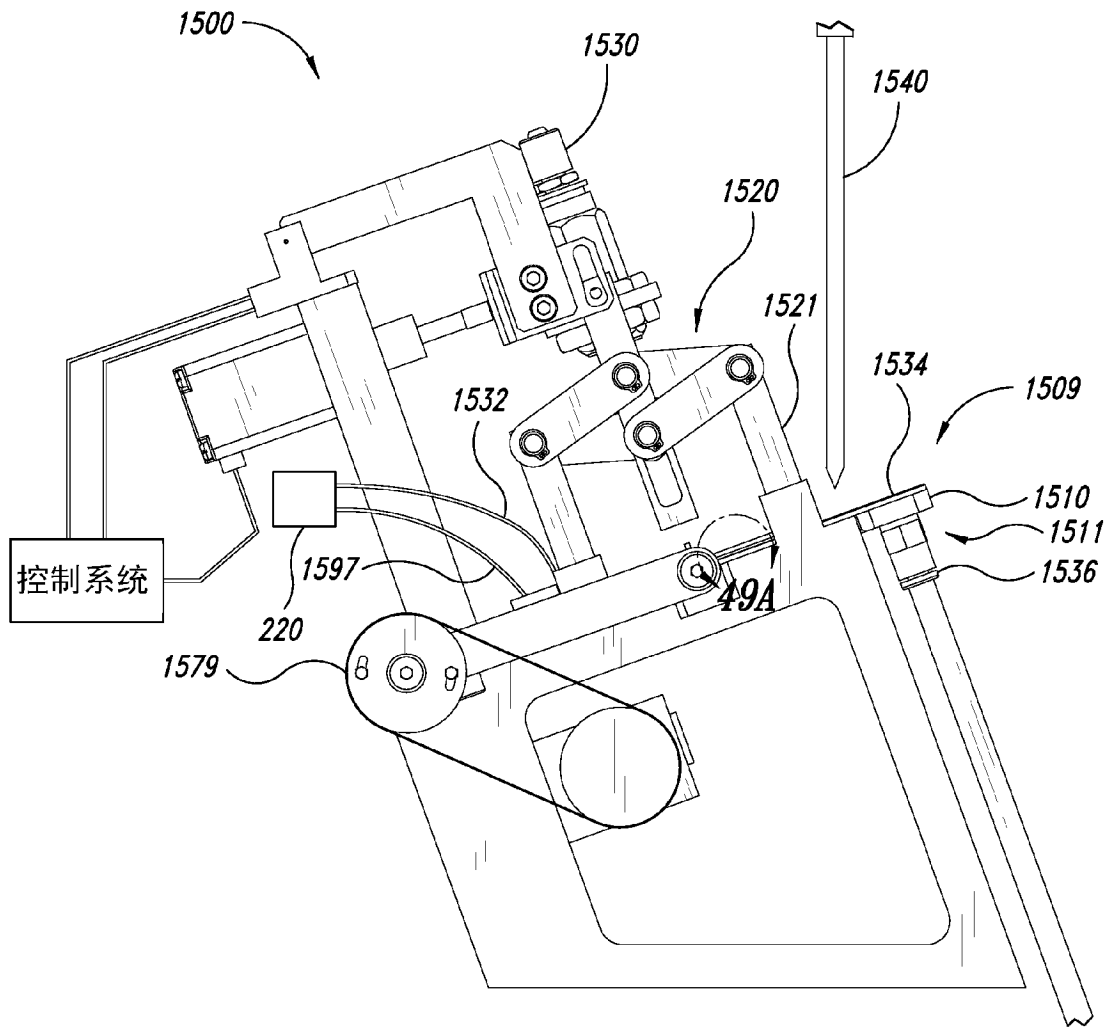


图 49

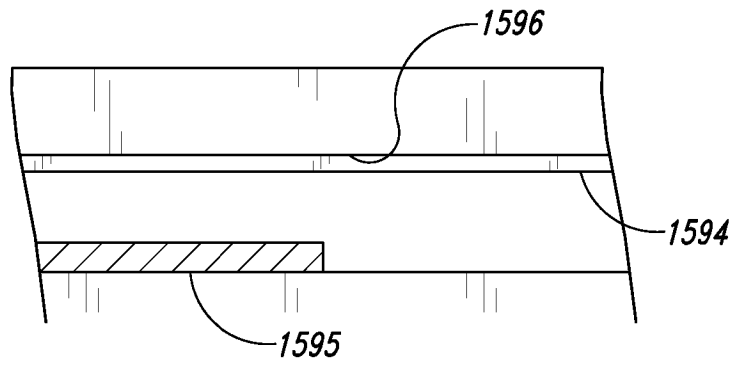


图 49A

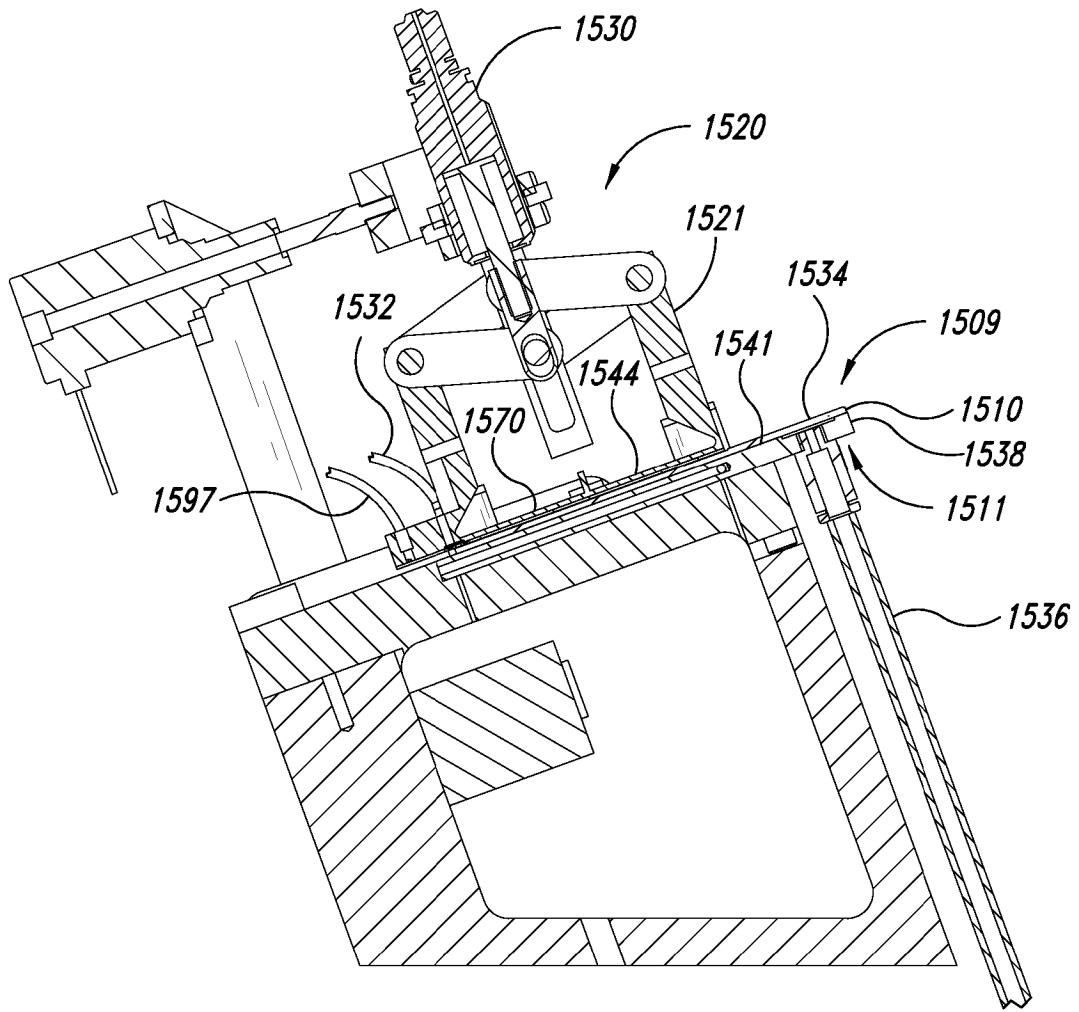


图 50

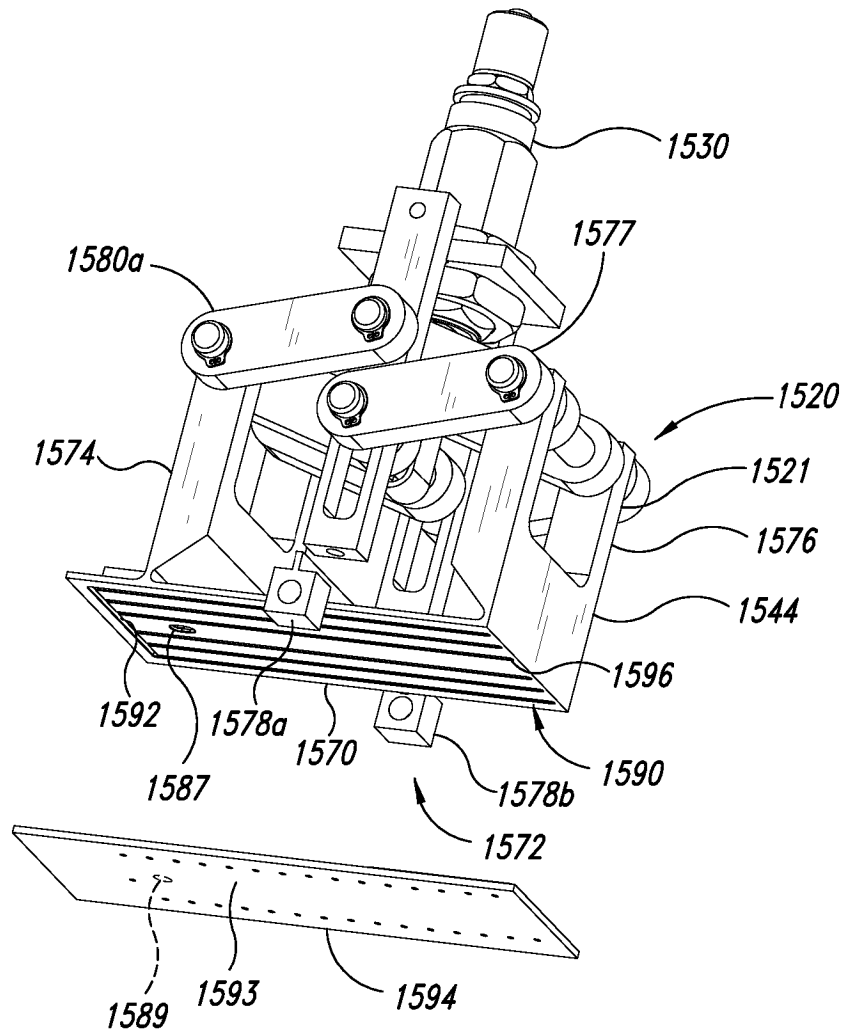


图 51

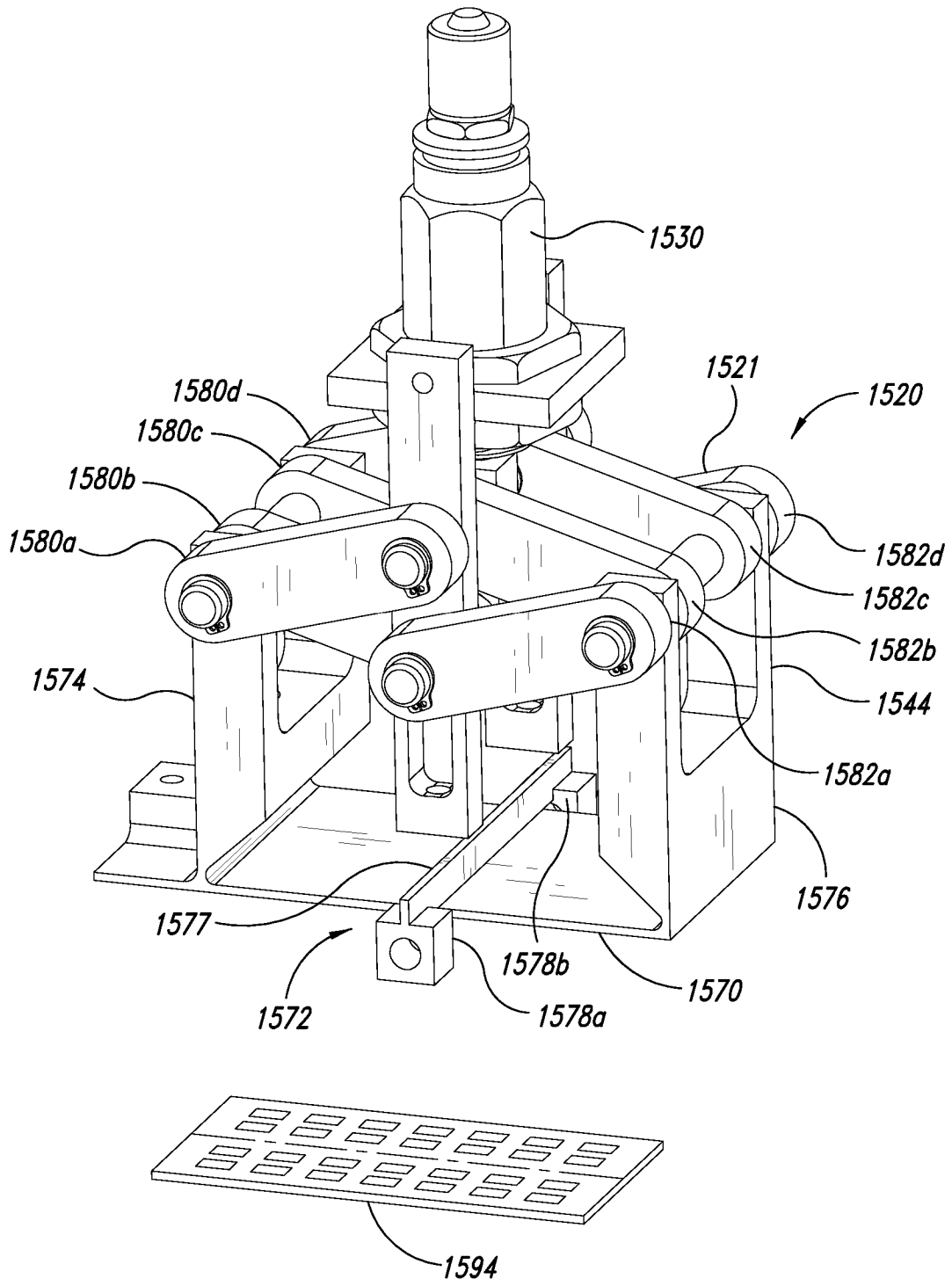


图 52

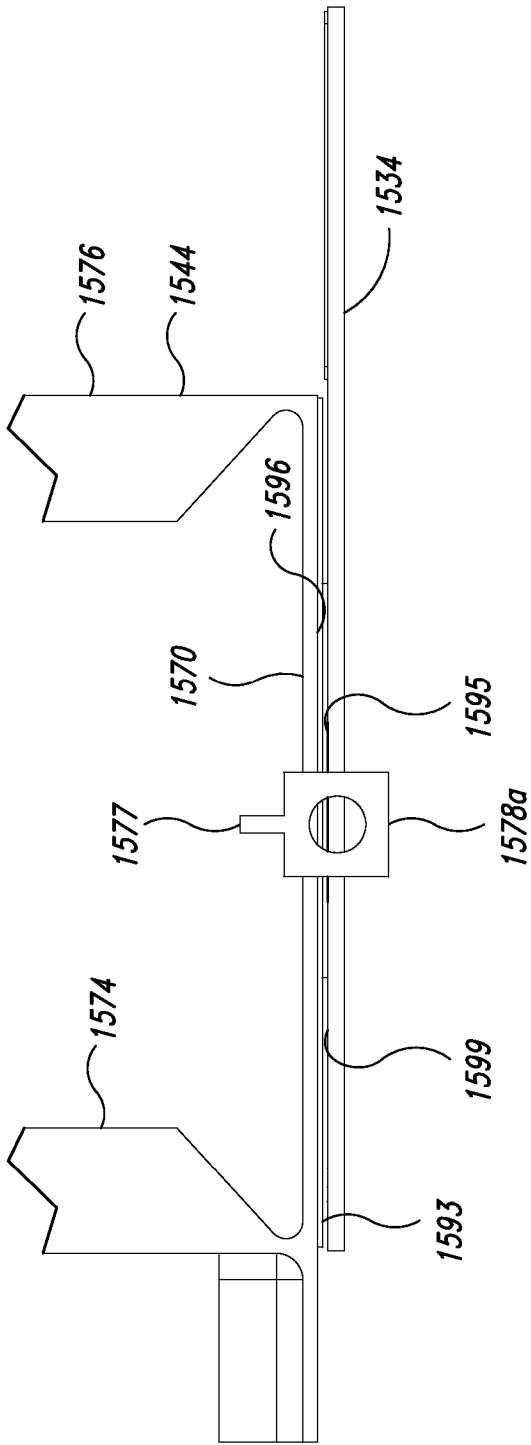


图 53

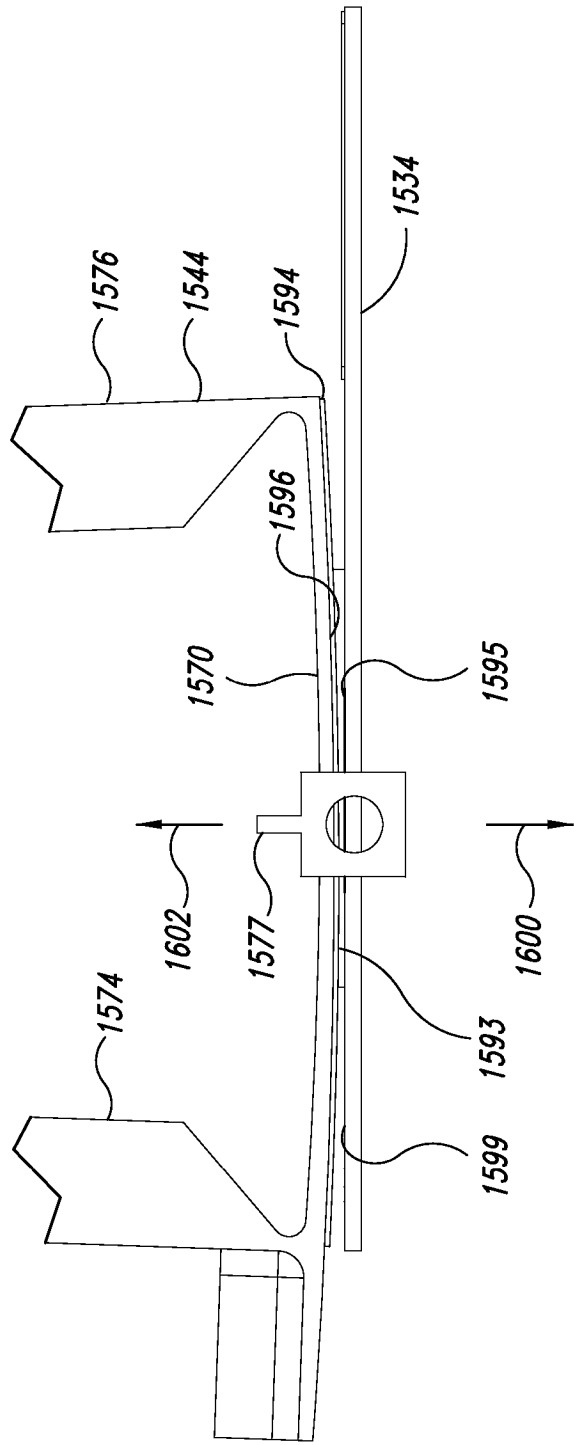


图 54

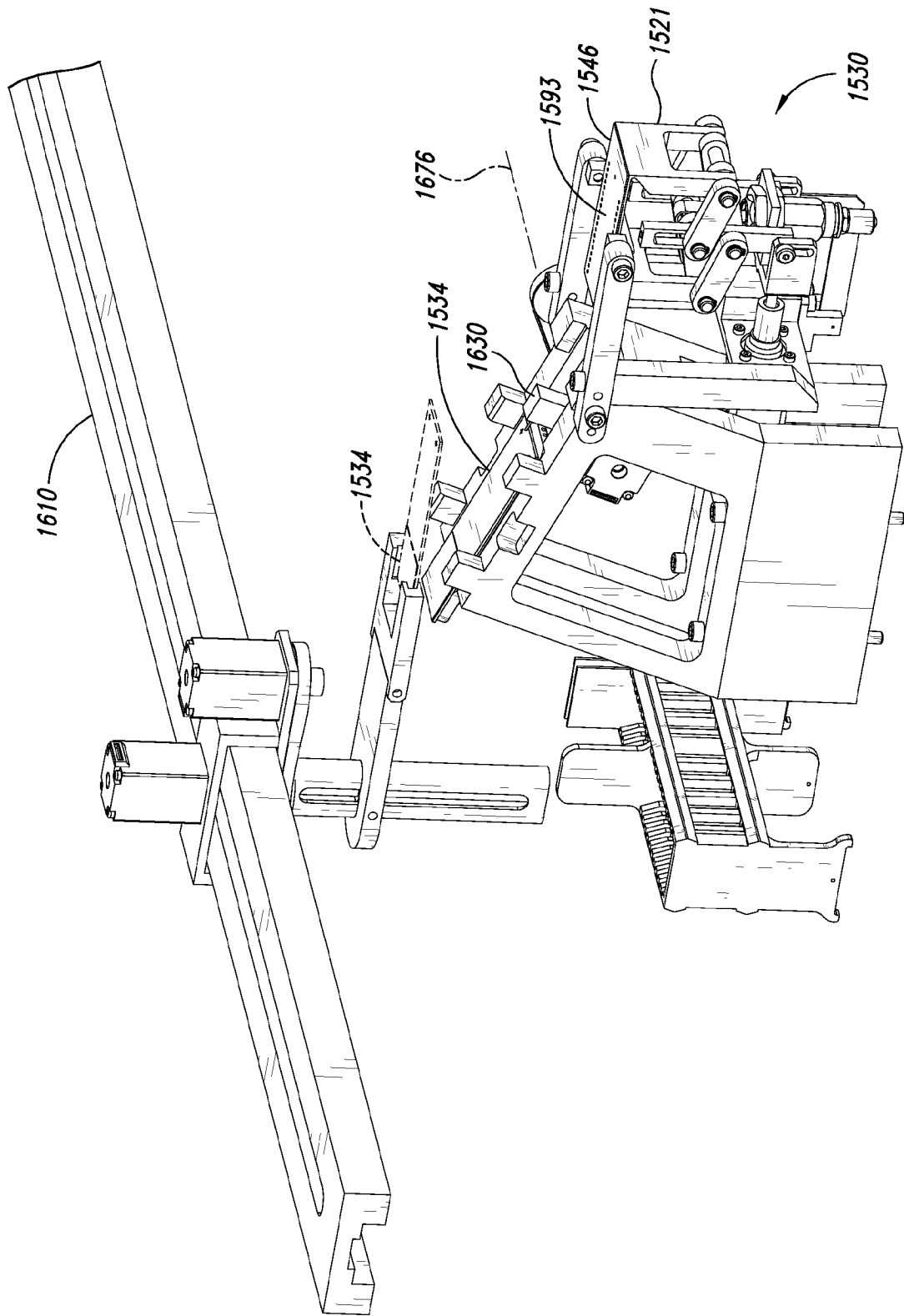


图 55

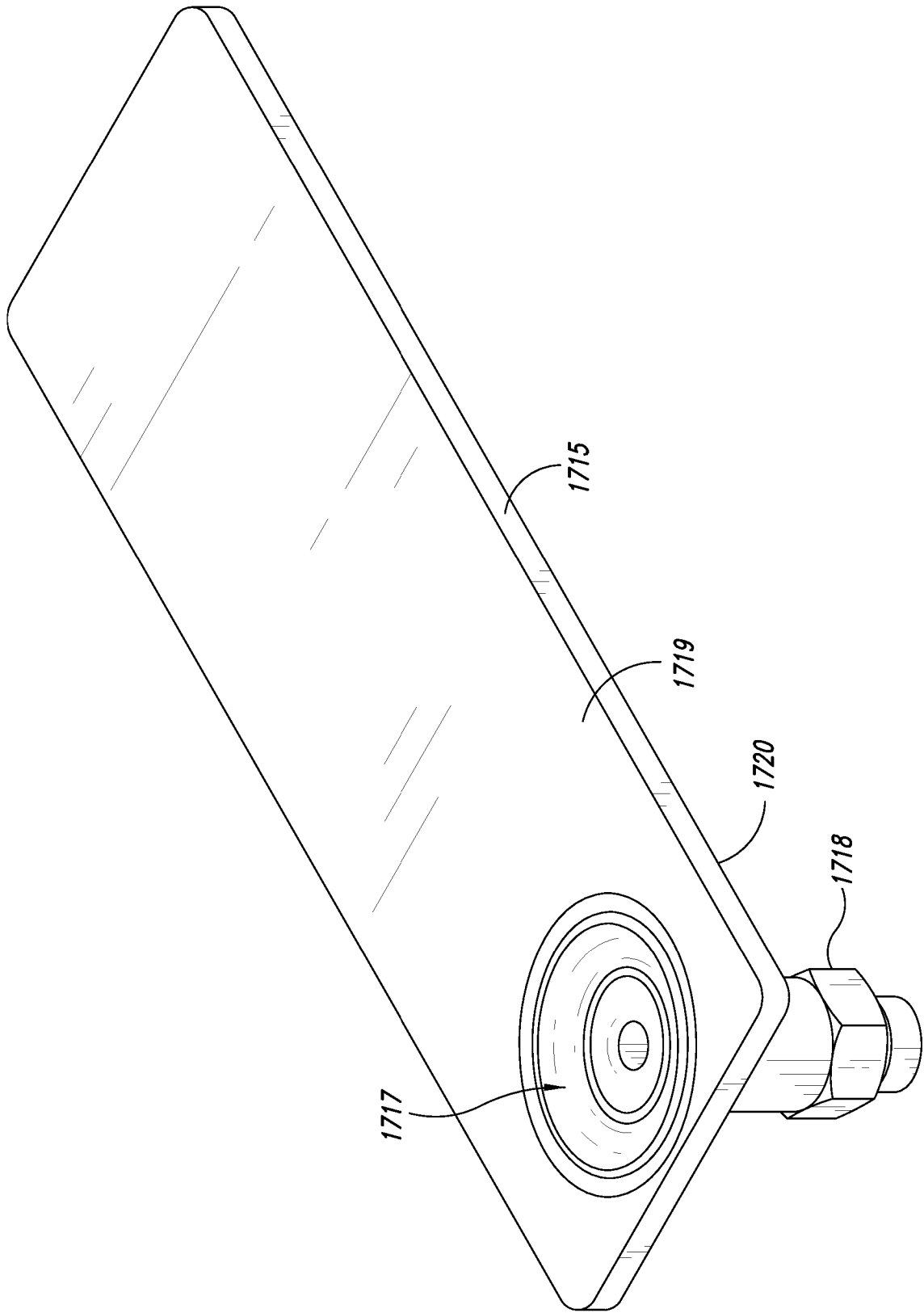


图 56

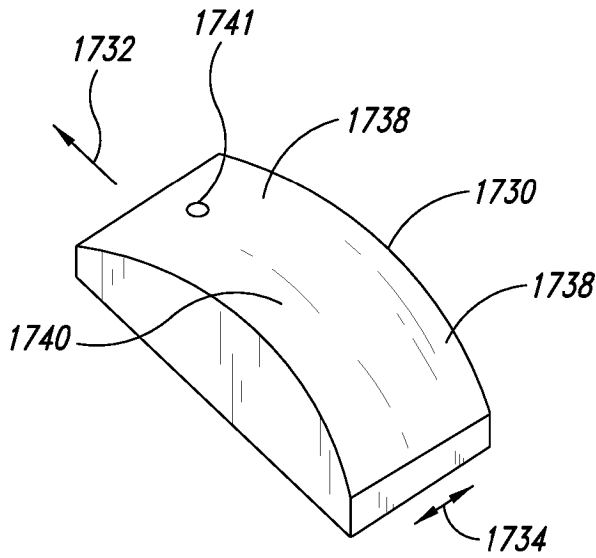


图 57

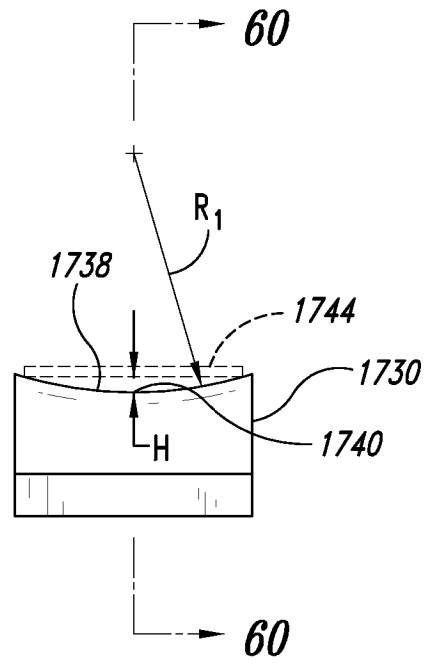


图 58

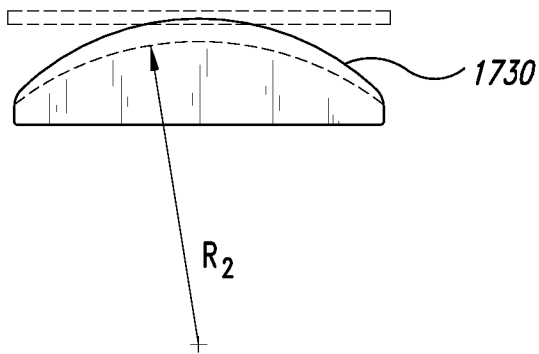


图 59

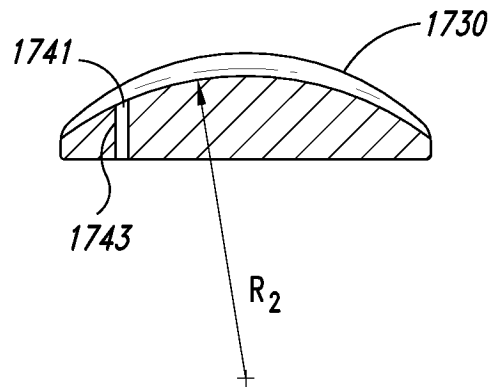


图 60

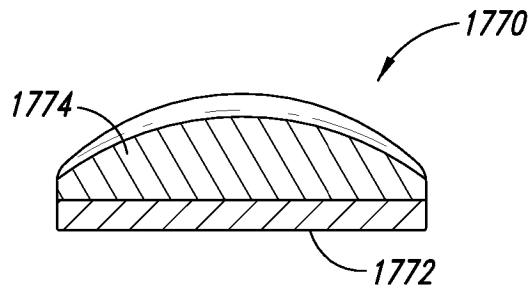


图 61