



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110291378 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 201780086373.7

(22) 申请日 2017.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110291378 A

(43) 申请公布日 2019.09.27

(30) 优先权数据  
62/435,987 2016.12.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.08.13

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2017/067412 2017.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/118985 EN 2018.06.28

(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 E·梅 J·W·科斯米德二世  
T·J·辛格勒 N·克鲁姆  
M·奥特 J·M·雅库博夫斯基  
B·C·史蒂文斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 岑晓东

(51) Int.Cl.  
G01N 1/31 (2006.01)  
G02F 1/32 (2006.01)  
G02F 1/72 (2006.01)  
G02F 9/00 (2006.01)  
G01N 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2014151294 A1, 2014.06.05  
US 2014319078 A1, 2014.10.30  
CN 104496094 A, 2015.04.08  
CN 102015860 A, 2011.04.13  
KR 101306155 B1, 2013.09.10  
US 4012321 A, 1977.03.15  
US 2005131266 A1, 2005.06.16  
US 7178386 B1, 2007.02.20  
US 6773608 B1, 2004.08.10  
CN 1406211 A, 2003.03.26  
US 2002046569 A1, 2002.04.25

审查员 张哲

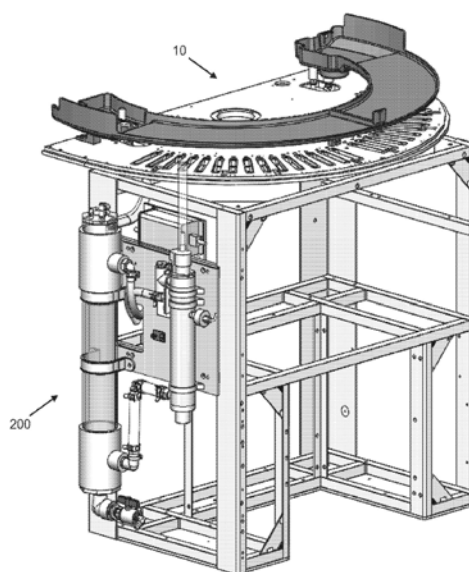
权利要求书2页 说明书20页 附图32页

(54) 发明名称

用于处理诊断系统中的流出物的被动式重力驱动系统

(57) 摘要

本文描述了利用高级氧化过程使来自载玻片染色器废物流的目标化合物失活的自动化系统。通过UV照射促进并且通过使用诸如过氧化氢的自由基引发剂进一步加速高级氧化过程。所述自动化系统还包括用于分离所述废物流的组分的机构。



1. 一种用于处理离开诊断系统(10)的废物流的被动式重力驱动处理系统(200),其中所述系统(200)包括:

(a) 与所述诊断系统(10)流体连接的均化储器(201),用于接收所述废物流和自由基引发剂,其中所述废物流包含油相流体组分和含有至少一种目标化合物的水性流体组分,其中由于浮力,当处于所述均化储器(201)中时,所述油相流体组分上升并且漂浮在所述水性流体组分上方,从而形成上层油流出物(220)和下层目标流出物(222),其中所述自由基引发剂被布置在所述目标流出物中;

(b) 经由通道(202)与所述均化储器(201)流体连接的自由基发生储器(204),其中所述通道(202)与所述均化储器的第一出口(211)和所述自由基发生储器(204)的入口(213)连接,其中所述第一出口(211)被定位在所述均化储器的基部(215)附近,其中所述入口(213)被定位在所述自由基发生储器的基部(217)处或附近,其中重力促进所述目标流出物从所述均化储器(201)经由所述通道(202)流动到所述自由基发生储器(204);

(c) 与所述自由基发生储器(204)联接的自由基发生器(216),其中所述自由基发生器(216)被配置用于在所述目标流出物被布置在所述自由基发生储器(204)中时照射所述目标流出物,并且促进分解所述目标化合物的高级氧化过程,其中当所述自由基引发剂暴露于所述自由基发生器(216)时,所述自由基引发剂有效加速所述高级氧化过程,从而降低所述目标化合物的可检测浓度,并且所述目标流出物变为经处理的流出物;

(d) 第一处置单元(208),用于接收从所述自由基发生储器的废物出口(214)离开的经处理的流出物;以及

(e) 第二处置单元(209),用于接收从所述均化储器的油废物出口(212)离开的油流出物,其中所述油废物出口(212)被定位在所述下层目标流出物的上方以便提供用于所述油流出物从所述均化储器(201)中重力促进排放的路径。

2. 权利要求1的系统(200),其中所述目标化合物是3,3'-二氨基联苯胺。

3. 权利要求1或2的系统(200),其中所述流体组分还包含生物膜或部分干燥的污泥。

4. 权利要求1-3中任一项的系统(200),其中排放阀(203)被布置在所述均化储器(201)的基部处,其中所述排放阀(203)有效排放所述系统。

5. 权利要求1-4中任一项的系统(200),其中所述自由基引发剂是单独或组合使用的紫外过氧化物光引发剂、热过氧化物引发剂、偶氮热/光解引发剂、硝基氧自由基引发剂、有机光敏剂、或无机半导体纳米材料。

6. 权利要求1-5中任一项的系统(200),其中所述自由基发生器(216)包括紫外照射源。

7. 权利要求1-6中任一项的系统(200),其中所述自由基发生器(216)被布置在所述自由基发生储器(204)的内部,以便形成同轴流通式紫外照射系统。

8. 权利要求1-6中任一项的系统(200),其中所述自由基发生器(216)被定位在离所述自由基发生储器(204)一定距离且上方处,以便形成自上向下式紫外照射系统。

9. 权利要求1-8中任一项的系统(200),其中反馈机构与所述自由基发生器(216)联接,用于确保照射所述目标流出物的紫外光的量大于预定阈值。

10. 一种用于处理离开诊断系统(10)的废物流的方法,所述方法包括:

(a) 提供权利要求1的被动式重力驱动处理系统(200),所述被动式重力驱动处理系统可操作地与所述诊断系统(10)联接;

(b) 提供自由基引发剂;

(c) 将来自所述诊断系统(10)的废物流和所述自由基引发剂引入所述均化储器(201)中,其中所述废物流包含油相流体组分和含有至少一种目标化合物的水性流体组分,其中由于浮力,当处于所述均化储器(201)中时,所述油相流体组分上升并且漂浮在所述水性流体组分上方,从而形成上层油流出物和下层目标流出物,其中所述自由基引发剂被布置在所述目标流出物中;

(d) 将所述目标流出物从所述均化储器(201)经由所述通道(202)引入所述自由基发生储器(204)中,其中重力促进所述目标流出物从所述均化储器(201)流动到所述自由基发生储器(204);

(e) 在所述目标流出物被布置在所述自由基发生储器(204)中时,经由所述自由基发生器(216)照射所述目标流出物,其中所述照射引起分解所述目标化合物的高级氧化过程,其中当所述自由基引发剂暴露于所述自由基发生器(216)时,所述自由基引发剂加速所述高级氧化过程,从而降低所述目标化合物的可检测浓度,并且所述目标流出物变为经处理的流出物;

(f) 将从所述自由基发生储器(204)的废物出口(214)离开的经处理的流出物排放到所述第一处置单元(208)中;并且

(g) 将从所述均化储器(201)的油废物出口(212)离开的油流出物排放到所述第二处置单元(209)中,其中所述油流出物的所述排放通过重力促进。

11. 权利要求10的方法,其中所述目标化合物是3,3'-二氨基联苯胺。

12. 权利要求10或11的方法,其中所述流体组分还包含生物膜或部分干燥的污泥。

13. 权利要求10-12中任一项的方法,其中排放阀(203)被布置在所述均化储器(201)的基部,用于提供排放所述系统的装置。

14. 权利要求10-13中任一项的方法,其中所述自由基引发剂是单独或组合使用的紫外过氧化物光引发剂、热过氧化物引发剂、偶氮热/光解引发剂、硝基氧自由基引发剂、有机光敏剂、或无机半导体纳米材料。

15. 权利要求10-14中任一项的方法,其中所述自由基发生器(216)包括紫外照射源。

## 用于处理诊断系统中的流出物的被动式重力驱动系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及与诊断仪器一起使用的废物分离和处理实践,更具体地涉及废物溶液中的油和其他目标材料的消除。

### 背景技术

[0002] 免疫组织化学(“IHC”)检测系统可以利用3,3’-二氨基联苯胺(“DAB”)作为色原,DAB是能够转化为颜料或染料以产生有色终产物的物质。然而,DAB是具有潜在致突变和致癌活性的化学物,并且它增加了来自在IHC系统中使用的载玻片染色器的废物流的毒性,这需要有害废物处置。目前,解决所述废物处置的技术利用废物分离方法以将有害废物流的体积最小化。只存在两种推荐方法用于处理IHC废物中的DAB,并且均仅用于降低有害废物的体积。第一种且最常用的方法涉及使用高锰酸钾和硫酸以产生可被过滤的沉淀物。第二种方法利用辣根过氧化物酶以形成易通过过滤分离的固体。在这两种方法中,虽然任何剩余液体都被认为是非致突变的,但沉淀物或固体仍可能保留DAB的致突变性。

[0003] 本发明提出了利用高级氧化过程(“AOP”)用自由基发生器(例如紫外(“UV”)光和自由基引发剂(例如过氧化氢)来氧化(即,使失活)载玻片染色器废物流中的DAB的自动化系统。AOP通常利用HO自由基的高反应性来驱动氧化过程,HO自由基通过在UV光的存在下将过氧化氢均裂裂解而形成。另外,本发明被配置为将DAB色原和液体封盖物(“LCS”)二者从载玻片染色器废物流中分离。LCS是预稀释的封盖物溶液,用作在IHC检测系统中使用的试剂与空气之间的屏障,并且也是载玻片染色器废物流中的成分。

[0004] 已经提出用于通过UV光照射从废水中收集并且减少/除去污染物的各种废物处理系统,并且是现有专利的主题。例如,Rhett (US 5839091) 公开了用于有害废物和无害废物储存的双废物箱。使用两个不同的废物泵,使得一个废物泵用于除去无害废物并且另一个废物泵用于除去有害废物。转换(Swtch)步骤允许用户指示将废物从一个容器转换到另一个容器。转换(Swtch)步骤主要用于将有害废物与无害废物分离。但是,Rhett没有传授在收集后处理废物的任何方法。

[0005] 此外,Bogen (US 6096271) 传授了以小体积收集有毒废物液体以便经济处置的装置。若干个液体废物瓶以平行配置定位在真空源与抽吸头之间。每个液体废物瓶入口通常用电磁阀关闭。当要抽吸液体时,所选择的瓶的电磁阀打开。抽吸头以机电方式降低,使得其底面接触显微镜载玻片上的液体。以这种方式,抽吸力直接传递到抽吸头上的孔,使液体被收集在所选择的液体废物瓶中。然而,Bogen没有给出在收集后处理液体废物的任何方法的特征。

[0006] 作为另一个例子,Underwood (US 9096445) 公开了水净化装置,所述水净化装置具有布置在壳体中的一个或多个水净化部件,其中所述部件之一可以是UV光发射器。与本发明相反,Underwood的发明是主动装置,通过一个或多个泵驱动废物流体通过一个或多个部件,所述一个或多个泵也控制净化水离开所述装置的速率。相反,本发明设备是被动系统,其中废水的流速在整个系统中受重力控制。为了说明,进入均化储器的多个流体组分的初

始流速(以及所述储器的尺寸)得到所需的流体组分流速。此流速提供了均匀混合流体组分所需的停留时间,从而产生均匀流出物。本领域普通技术人员充分理解,当流出物是均匀的时,对所述流出物的照射最有效。再另外,Underwood参考文献没有解决多组分流出物的有效处理。

[0007] Emery等人(WO 2011/055133)公开了一种与水净化系统结合使用的装置,所述装置用于控制/消除所述系统中微生物的生长。Emery装置在系统中的多个脆弱点(例如,水路径或水出口分配点)上或周围布置一个或多个UVLED。所述Emery装置的目的是使用来自UV LED的光来净化废水,而是在各种脆弱点处通过控制/消除试图接近净化水的寻机微生物来对抗对净化水(或在净化过程中的水)的污染。为了说明,所述Emery装置用于由具有小于 $1\mu\text{S}/\text{cm}$ 的电导率的净化水提供超净化水。因此,可以使用UV LED(即,由于发射的光用于对净化水的超净化,因此需要更低的瓦数)代替UV灯(发出显著更高瓦数的光用于净化废水),这是本发明的情况。此外,Emery参考文献不能实现完整的废物处理系统,只是用于在废物处理系统中控制/消除微生物生长的缓解技术。

[0008] 另外,Yanyan等人(CN 104496094)公开了将与电化学罐一起使用的电化学降解和光催化氧化组合的高风险废水处理装置和处理方法。所述光催化氧化包括UV光源。此参考文献与本发明系统的区别在于两方面:构成系统部件,以及如它依赖于电化学降解和光催化技术的协同效应来实现有效处理。

[0009] 本文描述的任何特征或特征的组合包括在本发明的范围内,条件是包括在任何此类组合中的特征不相互矛盾,这将从上下文、本说明书、和本领域普通技术人员知识中显而易见。在以下详细描述和权利要求中,本发明的另外优点和方面是显而易见的。

## 发明内容

[0010] 本发明的特征在于一种被动式重力驱动处理系统,所述被动式重力驱动处理系统可操作地与诊断系统联接,用于处理以给定流速离开所述诊断系统的一组流体组分。在一些实施方案中,所述系统包括用于接收所述组流体组分的均化储器。在进一步的实施方案中,所述组流体组分包含自由基引发剂、水性组分、和目标化合物。每种流体组分在所述均化储器中的停留时间足以促进所述组流体组分的均匀混合以形成流出物。所述停留时间可以是所述给定流速和所述均化储器的尺寸(例如,半径、高度、或体积)的函数。

[0011] 在其他实施方案中,所述系统包括与自由基发生储器联接的自由基发生器。所述流出物可以从所述均化储器经由通道被按路线输送到所述自由基发生储器,其中重力促进所述流出物的流动。一旦处于所述自由基发生储器中,所述流出物就暴露于所述自由基发生器。所述流出物中的自由基引发剂激活分解目标化合物的AOP。当所述流出物中的自由基引发剂暴露于所述自由基发生器时,这些AOP被加速。以这种方式,所述目标化合物的可检测浓度减小,并且所述流出物变为经处理的流出物,经处理的流出物然后经由流体废物出口被按路线输送到与所述自由基发生储器联接的第一处置单元以进行处置,这提供了用于排放所述流出物的路径。

[0012] 在进一步的实施方案中,所述组流体组分还包含油组分。由于浮力,所述油组分在所述均化储器中上升到所述水性组分上方,并且由于重力,所述油从所述均化储器经由油废物排放口被排放到第二处置单元。

[0013] 在一些方面,本发明提出了用于通过利用由UV光和过氧化氢或另一种光引发剂产生的AOP将载玻片染色器废物流中的DAB(即,目标化合物)氧化(即,使失活)来破坏DAB的自动化系统。不需要额外的试剂,并且没有观察到对产生第一结果的时间的影响。用于从IHC废物流中除去DAB的其他商业解决方案需要额外的试剂和对DAB废物流的手动处理(即,化学处理、pH调节、过滤等)。

## 附图说明

[0014] 通过考虑结合附图呈现的以下详细描述,本发明的特征和优点将变得显而易见,其中:

[0015] 图1示出了安装在诊断系统上的本发明系统的处理系统的非限制性实施方案。

[0016] 图2示出了在所述处理系统中流出物的流体流动和油分离。

[0017] 图3示出了所述处理系统的另一个视图。

[0018] 图4示出了在保养和维修期间的处理系统。所述系统可经由铰接盖皮进入,并且可在排放阀下方放置浅盘以排放所述系统。可以如所描绘的移除和更换自由基发生器中的灯泡和/或管。

[0019] 图5示出了所述处理系统的正视图,其具有油堰、水堰、相对高度检查工具、和调节堰支架。

[0020] 图6示出了所述处理系统的后视图。

[0021] 图7示出了所述处理系统的用于UV照射的流通同轴式自由基发生器的横截面视图。

[0022] 图8示出了所述流通同轴式自由基发生器的另一个视图。

[0023] 图9A-9C分别示出了自由基发生器的另一个实施方案的透视图、俯视图和侧视图,所述自由基发生器是用于通过UV灯进行无流体接触UV照射的自上向下式自由基发生器。

[0024] 图10示出了本发明方法的实施方案。

[0025] 图11A-11B示出了使用反相UPLC(274纳米(nm))代表性DAB标准品的代表性HPLC和UV-VIS光谱。

[0026] 图11C示出了在DDI水中的DAB HPLC分析在从136 $\mu$ g/mL至133 $\mu$ g/L是相对线性的。

[0027] 图12A-12B示出了使用具有离子配对的反相HPLC(310nm)代表性DAB标准品的代表性HPLC和UV-VIS光谱。

[0028] 图12C示出了对于具有离子配对的反相HPLC,在BenchMark废物中的DAB HPLC分析在从109mg/mL至4.26mg/L是相对线性的。

[0029] 图13A示出了混合对采用过氧化氢的DAB UV氧化的影响的结果。

[0030] 图13B示出了在10 $^{\circ}$ C下储存过夜后由主动机械混合得到的经UV氧化的DAB样品。

[0031] 图13C示出了在10 $^{\circ}$ C下储存过夜后由停留混合得到的经UV氧化的DAB样品。

[0032] 图14A示出了在含或不含自由基引发剂(过氧化氢)的ddi水中DAB的UV氧化速率。

[0033] 图14B示出了在有过氧化物的情况下在10 $^{\circ}$ C下储存过夜后在不同照射时间取得的经UV氧化的DAB样品。

[0034] 图14C示出了在无过氧化物的情况下在10 $^{\circ}$ C下储存过夜后在不同照射时间取得的经UV氧化的DAB样品。

- [0035] 图15示出了在不含过氧化氢的DDI水和BenchMark IHC废物中DAB的UV氧化速率。
- [0036] 图16示出了在含或不含有过氧化氢的BenchMark IHC废物中DAB的UV氧化速率。
- [0037] 图17示出了在含过氧化氢的DDI水和BenchMark IHC废物中DAB的UV氧化速率。
- [0038] 图18示出了对于18W灯和55W灯,在含过氧化氢的废物中DAB的UV氧化速率。
- [0039] 图19A示出了对于含DAB的LCS乳液和含DAB的仅水层,使用55W灯在含过氧化氢的废物中DAB的UV氧化速率。
- [0040] 图19B示出了在10℃下储存过夜后在不同照射时间取得的含LCS乳液的BenchMark IHC废物中的DAB UV氧化样品。在HPLC分析之前,将DAB分析样品在14K下离心2分钟,以除去LCS乳液和DAB固体聚合物沉淀物。
- [0041] 图19C示出了在不同照射时间取得的含LCS乳液的BenchMark IHC废物中的DAB UV氧化样品。在室温下储存过夜后,在14k离心4min后示出带帽微型管(microcap)样品。
- [0042] 图20示出了在DAB样品的不同平台层厚度下使用36W自上向下式UV照射测试台在反应缓冲液中DAB的UV氧化。
- [0043] 图21示出了对于在含或不含LCS乳液的反应缓冲液中,针对DAB使用36W自上向下式UV照射测试台进行的DAB的UV氧化。
- [0044] 图22示出了在不含自由基引发剂或含不同自由基引发剂类别的反应缓冲液中DAB的UV氧化。
- [0045] 图23示出了另一种在不含自由基引发剂或含不同自由基引发剂类别的反应缓冲液中DAB的UV氧化。
- [0046] 图24示出了在含或不含自由基引发剂的情况下在经超声处理的反应缓冲液中DAB的UV氧化。
- [0047] 图25示出了本发明的处理系统的替代性非限制性实施方案。后置颗粒过滤器可任选地包括在所述处理系统中,或者从所述系统中被移除(未示出)。
- [0048] 图26A和26B分别示出了采用仅浮力的分离以及采用组合的浮力和亲水/聚结过滤分离的处理系统的替代性非限制性实施方案。后置颗粒过滤器可以任选地包括在所述处理系统中,或者从所述系统中被移除(未示出)。
- [0049] 图27A-27C示出了处理系统的替代性非限制性实施方案。

### 具体实施方式

- [0050] 以下是与本文提到的特定要素相对应的要素的列表:
- [0051] 10 诊断系统
- [0052] 200 被动式重力驱动处理系统
- [0053] 201 均化储器
- [0054] 202 通道
- [0055] 203 排放阀
- [0056] 204 自由基发生储器
- [0057] 208 第一处置单元
- [0058] 209 第二处置单元
- [0059] 210 UV传感器

- [0060] 211 均化储器的第一出口
- [0061] 212 油废物出口
- [0062] 213 自由基发生储器的入口
- [0063] 214 流体废物出口
- [0064] 215 均化储器的基部
- [0065] 216 自由基发生器
- [0066] 217 自由基发生储器的基部
- [0067] 219 水性组分与油组分之间的分离线
- [0068] 220 上层油流出物
- [0069] 222 下层目标流出物
- [0070] 230 油堰
- [0071] 232 水堰
- [0072] 240 相对高度检查工具

[0073] 现参照图1-6,本发明的特征在于一种被动式重力驱动处理系统(200),所述被动式重力驱动处理系统可操作地与诊断系统(10)联接,用于处理离开诸如自动化染色机的诊断系统(10)的废物流。自动化染色机(例如,IHC/ISH载玻片染色器)的一些例子包括:itelliPATH(Biocare Medical)、WAVE(Celerus Diagnostics)、DAKO OMNIS和DAKO AUTOSTAINERLINK 48(Agilent Technologies)、BENCHMARK XT(Ventana Medical Systems,Inc.)、BENCHMARK Special Stains(Ventana Medical Systems,Inc.)、BENCHMARK ULTRA(Ventana Medical Systems,Inc.)、BENCHMARK GX(Ventana Medical Systems,Inc.)、VENTANA H&E 600(Ventana Medical Systems,Inc.)、VENTANA DISCOVERY XT(Ventana Medical Systems,Inc.)、DISCOVERY ULTRA(Ventana Medical Systems, Inc.)、Leica BOND、和Lab Vision Autostainer(Thermo Scientific)。Prichard, Overview of Automated Immunohistochemistry, Arch Pathol Lab Med., 第138卷,第1578-1582页(2014)也描述了自动化染色机(自动化载玻片染色器),将其通过引用以其全文并入本文。另外,Ventana Medical Systems, Inc.是公开了用于执行自动化分析的系统和方法的许多美国专利和美国公开专利申请号20030211630和20040052685的受让人,所述美国专利包括美国专利号5,650,327、5,654,200、6,296,809、6,352,861、6,827,901和6,943,029,将其各自通过引用以其全文并入本文。本发明的方法可适于在任何适当的自动化染色机(或自动化载玻片处理机)上进行。

[0074] 所述载玻片处理机可以对组织样本执行一个或多个制备过程。所述制备过程可包括但不限于将样本脱蜡,调整样本(例如,细胞调整),将样本染色,进行抗原修复,进行免疫组织化学染色(包括标记)或其他反应,和/或进行原位杂交(例如,SISH、FISH等)染色(包括标记)或其他反应,以及制备用于显微镜检查、微量分析、质谱法或其他分析方法的样本的其他过程。

[0075] 自动化IHC/ISH载玻片染色器典型地包括至少一个用于分配试剂以对载玻片实施染色方案的染色器单元。商业上可用的染色单元典型地基于以下原理之一工作:(1)开放单独载玻片染色,其中载玻片水平放置并且试剂作为洼坑被分配在含有组织样品的载玻片的表面上(例如在DAKO AUTOSTAINER Link 48(Agilent Technologies)和intelliPATH



(Biocare Medical)上实现的);(2)液体覆盖技术,其中试剂被沉积在样品上的惰性流体层覆盖或通过其分配(例如在VENTANA BenchMark和VENTANA DISCOVERY染色器上实现的);(3)毛细管间隙染色,其中载玻片表面近似平行于另一个表面(可以是另一个载玻片或盖板)放置以产生狭窄间隙,毛细管力通过所述狭窄间隙将液体试剂向上吸引并且保持液体试剂与样品接触(例如DAKO TECHMATE、Leica BOND、和DAKO OMNIS染色器所使用的染色原理)。毛细管间隙染色的一些重复不混合间隙中的流体(例如在DAKO TECHMATE和Leica BOND上)。在毛细管间隙染色的一些变型中,试剂在间隙中混合,例如平移间隙技术,其中在载玻片与弯曲表面之间产生间隙并且表面相对于彼此的移动实现混合(参见US 7,820,381);以及动态间隙染色,其使用与毛细管间隙染色类似的毛细管力以将样品施用于载玻片,并且然后使平行表面相对于彼此平移以在孵育期间搅拌试剂从而实现试剂混合(例如在DAKO OMNIS载玻片染色器(Agilent)上实现的染色原理)。最近已提出使用喷墨技术在载玻片上沉积试剂,如WO 2016-170008 A1中所述。此染色原理列表不旨在穷举,并且本发明的方法和系统旨在包括可用于将适当的试剂施用于样品的任何染色技术(已知的和有待将来开发的二者)。

[0076] 载玻片处理机可以将大范围物质施用于样本。所述物质包括但不限于染色剂、探针、试剂、冲洗液、和/或调整剂。所述物质可以是流体(例如,气体、液体、或气体/液体混合物)、或类似物。所述流体可以是溶剂(例如,极性溶剂、非极性溶剂等)、溶液(例如,水溶液或其他类型的溶液)、或类似物。试剂可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)、抗原恢复流体(例如,水基或非水基抗原修复溶液、抗原恢复缓冲液等)、或类似物。例如,诸如色原、荧光化合物、或发光化合物的可检测试剂与可检测部分组合使用以产生可检测信号(诸如视觉信号、电信号、或其他信号),所述可检测信号指示沉积在样品上的可检测部分或标记的存在和/或浓度。

[0077] 可检测信号可以通过任何已知或尚待发现的机制产生,所述机制包括光子(包括射频、微波频率、红外频率、可见光频率和紫外线频率光子)的吸收、发射和/或散射。示例性可检测部分包括(但不限于)发色、荧光、磷光、和发光分子和材料,将一种物质转化为另一种物质以提供可检测差异(例如通过将无色物质转化为有色物质或反之亦然,或者通过产生沉淀物或增加样品浊度)的催化剂(诸如酶),可使用另外的可检测标记的抗体缀合物通过抗体-半抗原结合相互作用来检测的半抗原,以及顺磁性和磁性分子或材料。例如,所述可分离部分是二氨基联苯胺(“DAB”),是用于在免疫组织化学(“IHC”)检测系统中通过检测抗原与诸如抗体的特异性结合剂的相互作用来确定样品中抗原的存在或分布的色原。

[0078] 本发明不限于使用自动化系统。在一些实施方案中,本文所述的组织化学标记方法是手动施用的。或者,可以手动执行特定步骤,而其他步骤在自动化系统中执行。

[0079] 在一些实施方案中,前述自动化载玻片染色器或载玻片处理机的废物流被按路线输送到本发明的被动式重力驱动处理系统(200)。因此,本发明的一个目的是分离所述废物流并且使诸如DAB的目标化合物失活。本发明的系统(200)的优点在于它易于安装到载玻片处理机的现有框架上而无需改变所述框架。此外,系统(200)可以方便地被定位,以便不负面影响或干扰工作流程。

[0080] 在其他实施方案中,可以使用收集器以在进入处理系统(200)之前收集废物流。在一个实施方案中,所述收集器可以与处理系统(200)静态连接,使得所收集的废物被引导至

系统(200)。可替代地,可以致动所述收集器以通过转向器选择性地预分离流体类型。

[0081] 在一些实施方案中,被动式重力驱动处理系统(200)可包括均化储器(201)、经由通道(202)与均化储器(201)流体连接的自由基发生储器(204)、与自由基发生储器(204)联接的自由基发生器(216)、与所述自由基发生储器的废物出口(214)联接的第一处置单元(208)、和与所述均化储器的油废物出口(212)联接的第二处置单元(209)。在一些实施方案中,均化储器(201)可以与诊断系统(10)流体连接。均化储器(201)可以接收自由基引发剂和废物流。在一些实施方案中,所述废物流包含油相流体组分和含有至少一种目标化合物的水性流体组分。由于浮力,当处于均化储器(201)中时,所述油相流体组分上升并且漂浮在所述水性流体组分上方,从而形成上层油流出物(220)和下层目标流出物(222),其中自由基引发剂在所述目标流出物中。

[0082] 在一些实施方案中,每种流体组分在均化储器(201)中的停留时间足以使油相流体组分与水性流体组分分离。再另外,所述停留时间足以确保所述水性流体组分和自由基引发剂的均匀混合,使得所述目标流出物至少在所述均化储器的第一出口(211)处是均匀的。所述停留时间可以是所述给定流速和均化储器(201)的尺寸的函数。例如,如果均化储器(201)是基本上圆柱形的,那么均化储器(201)的尺寸包括均化储器(201)的高度和半径。

[0083] 在一些实施方案中,通道(202)可以与均化储器的第一出口(211)和自由基发生储器(204)的入口(213)连接。如图2所示,第一出口(211)可被定位在均化储器的基部(215)附近,并且入口(213)可被定位在所述自由基发生储器的基部(217)处或附近。因此,如通过重力促进,所述目标流出物被配置成从均化储器(201)经由通道(202)流动到自由基发生储器(204)。当所述目标流出物处于自由基发生储器(204)中时,自由基发生器(216)被配置用于照射所述目标流出物并且促进分解目标化合物的高级氧化过程(AOP)。当所述自由基引发剂暴露于自由基发生器(216)时,所述目标流出物中的自由基引发剂有效加速所述AOP,从而降低所述目标化合物的可检测浓度,并且所述目标流出物变为经处理的流出物。

[0084] 在其他实施方案中,第一处置单元(208)接收从所述自由基发生储器的废物出口(214)离开的经处理的流出物。在再其他实施方案中,第二处置单元(209)接收从所述均化储器的油废物出口(212)离开的油流出物。油废物出口(212)可被定位在下层目标流出物的上方,以便提供用于所述油流出物从均化储器(201)排放的路径并且防止所述目标流出物通过油废物出口(212)离开。在一些实施方案中,所述油流出物的排放通过重力促进。

[0085] 根据另一个实施方案,系统(200)可在用于处理离开诊断系统(10)的废物流的方法中使用。所述废物流可以包含油相流体组分和含有至少一种目标化合物的水性流体组分。在一些实施方案中,所述方法可包括提供可操作地与诊断系统(10)联接的被动式重力驱动处理系统(200),提供自由基引发剂,并且将来自诊断系统(10)的废物流和自由基引发剂引入均化储器(201)中。由于浮力,当处于均化储器(201)中时,所述油相流体组分上升并且漂浮在所述水性流体组分上方,从而形成上层油流出物和下层目标流出物,其中自由基引发剂被布置在所述目标流出物中。所述方法可进一步包括将所述目标流出物从均化储器(201)经由通道(202)引入自由基发生储器(204)中,其中重力促进所述目标流出物从均化储器(201)向自由基发生储器(204)的流动,并且在所述目标流出物被布置在自由基发生储器(204)中时,经由自由基发生器(216)照射所述目标流出物。

[0086] 对目标流出物的照射引起分解目标化合物的高级氧化过程(AOP)。此外,当所述自

由基引发剂暴露于自由基发生器(216)时,所述自由基引发剂可以加速所述AOP,从而降低所述目标化合物的可检测浓度,并且所述目标流出物变为经处理的流出物。在进一步的实施方案中,所述方法可进一步包括将从自由基发生储器(204)的废物出口(214)离开的经处理的流出物排放到第一处置单元(208)中,并且将从均化储器(201)的油废物出口(212)离开的油流出物排放到第二处置单元(209)中。在一些实施方案中,所述油流出物的排放通过重力促进。

[0087] 根据另一个实施方案,可操作地与诊断系统(10)联接的被动式重力驱动处理系统(200)可包括均化储器(201)、自由基发生储器(204)、自由基发生器(216)、和第一处置单元(208)。在一些实施方案中,均化储器(201)可以与诊断系统(10)流体连接。均化储器(201)可以接收自由基引发剂和以给定流速离开诊断系统(10)的废物流。所述废物流可以包含一组流体组分,所述组流体组分包括含有一种或多种目标化合物的水性组分。每种流体组分在均化储器(201)中的停留时间可足以促进所述组流体组分的均匀混合以在所述均化储器的第一出口(211)处或附近形成均匀目标流出物。所述停留时间可以是所述给定流速和均化储器(201)的尺寸的函数,所述尺寸诸如均化储器(201)的高度、横截面表面积、和体积。

[0088] 所述目标流出物可以从均化储器(201)经由通道(202)按路线输送到自由基发生储器(204)。在一些实施方案中,通过重力促进所述目标流出物从均化储器(201)到自由基发生储器(204)的流动。与自由基发生储器(204)联接的自由基发生器(216)可被配置用于在所述目标流出物被布置在自由基发生储器(204)中时照射所述目标流出物,并且促进分解目标化合物的高级氧化过程(AOP)。在一些实施方案中,当所述自由基引发剂暴露于自由基发生器(216)时,所述自由基引发剂可以有效加速所述AOP,从而降低所述目标化合物的可检测浓度,并且所述目标流出物变为经处理的流出物。第一处置单元(208)可以与所述自由基发生储器联接以接收从所述自由基发生储器的废物出口(214)离开的经处理的流出物。

[0089] 在其他实施方案中,所述组流体组分可进一步包括油组分。当处于均化储器(201)中时,由于浮力,所述油组分上升并且漂浮在所述水性组分上方。所述油组分可以通过将其从均化储器(201)的油废物出口(212)排放来从目标流出物中分开收集。系统(200)可进一步包括与油废物出口(212)联接的第二处置单元(209),用于收集所述排放的油组分。在一些实施方案中,所述油组分的排放通过重力促进。

[0090] 在一些实施方案中,均化储器(201)中的水性组分与油组分之间的分离线(219)可以基于所述水性组分的密度 $\rho_w$ 和所述油组分的密度 $\rho_o$ 来计算。此线可用于确定相对于均化储器(201),废物出口(214)的放置以及自由基发生储器(204)的放置(高度)。如图2所示,在所述分离线与油废物出口(212)的最顶部位置之间的第一高度 $h_0$ 可决定油废物出口(212)的最顶部位置与自由基发生储器(204)的废物出口(214)的最顶部位置之间的第二高度 $\Delta h$ 。

在一些实施方案中, $\Delta h$ 计算如下:
$$\Delta h = h_0 \left[ 1 - \frac{\rho_o}{\rho_w} \right]$$
其确定废物出口(214)相对于油废物

出口(212)的位置。在一些实施方案中, $\Delta h$ 的范围可以是约0.5-1.5英寸。

[0091] 根据又另一个实施方案,系统(200)可在用于处理废物流的方法中使用,所述废物流包含一组流体组分,所述组流体组分具有含有一种或多种目标化合物的水性组分。在一

些实施方案中,所述方法可包括提供可操作地与诊断系统(10)联接的被动式重力驱动处理系统(200),提供自由基引发剂,并且向均化储器(201)中引入所述自由基引发剂和以给定流速离开诊断系统(10)的废物流。在一些实施方案中,每种流体组分在均化储器(201)中的停留时间可足以促进所述组流体组分的均匀混合以在所述均化储器的第一出口(211)处或附近形成均匀目标流出物。

[0092] 在一些实施方案中,所述方法可进一步包括将所述目标流出物从均化储器(201)经由通道(202)引入自由基发生储器(204)中,并且在所述目标流出物被布置在自由基发生储器(204)中时,经由自由基发生器(216)照射所述目标流出物。在一些实施方案中,通过重力促进所述目标流出物从均化储器(201)到自由基发生储器(204)的流动。在一些实施方案中,对目标流出物的照射引起分解目标化合物的高级氧化过程(AOP)。当所述自由基引发剂暴露于自由基发生器(216)时,所述自由基引发剂可以进一步加速所述AOP,从而降低所述目标化合物的可检测浓度,并且所述目标流出物变为经处理的流出物。在再进一步的实施方案中,所述方法可包括将从自由基发生储器(204)的废物出口(214)离开的经处理的流出物排放到第一处置单元(208)中。

[0093] 在其他实施方案中,所述组流体组分可进一步包括油组分。当所述油组分处于均化储器(201)中时,由于浮力,所述油组分可以上升并且漂浮在所述水性组分上方。因此,所述方法还可进一步包括将从所述均化储器的油废物出口(212)离开的油组分排放到第二处置单元(209)中。在一些实施方案中,所述油组分的排放可以通过重力促进。

[0094] 根据再其他实施方案,被动式重力驱动处理系统(200)可包括与诊断系统(10)流体连接的均化储器(201)、自由基发生储器(204)、和自由基发生器(216)。均化储器(201)可被配置用于接收包含至少一种目标化合物和一种或多种流体组分的废物流。在一些实施方案中,每种流体组分在均化储器(201)中的停留时间可足以促进以下中的一项或多项:i)水性流体组分的均匀混合以形成水性流出物;ii)非水性流体组分的均匀混合以形成非水性流出物;或iii)非水性流出物与水性流出物的分离。

[0095] 例如,在一个实施方案中,如果所述流体组分都是非水性的,那么停留时间必须足以促进所述非水性流体组分的均匀混合以形成非水性流出物。在另一个实施方案中,如果所述流体组分都是水性的,那么停留时间必须足以促进所述水性流体组分的均匀混合以形成水性流出物。在又一个实施方案中,如果所述流体组分是非水性流体组分和水性流体组分二者的组合,那么停留时间必须足以促进非水性流体组分的均匀混合以形成非水性流出物,水性流体组分的均匀混合以形成水性流出物,以及非水性流出物与水性流出物的分离。

[0096] 在一些实施方案中,停留时间可以是所述一种或多种流体组分的给定流速和均化储器(201)的尺寸的函数。均化储器(201)的尺寸可包括均化储器(201)的高度、横截面表面积、和体积。

[0097] 在一些实施方案中,所述目标化合物可被布置在非水性流出物或水性流出物中,并且含有目标化合物的流出物在下文中称为目标流出物。在一些实施方案中,自由基发生储器(204)经由与所述储器流体连接的通道(202)接收来自均化储器(201)的目标流出物。重力可以促进所述目标流出物从均化储器(201)向自由基发生储器(204)的流动。在其他实施方案中,与自由基发生储器(204)联接的自由基发生器(216)可以在所述目标流出物被布

置在自由基发生储器 (204) 中时照射所述目标流出物, 并且促进分解目标化合物的高级氧化过程 (AOP), 从而降低所述目标化合物的可检测浓度, 并且所述目标流出物变为经处理的流出物。

[0098] 在一些实施方案中, 系统 (200) 可进一步包括与废物流一起或与废物流分开的被添加到均化储器 (201) 中的自由基引发剂。在其他实施方案中, 所述自由基引发剂被布置在所述目标流出物中, 使得当所述自由基引发剂暴露于所述自由基发生器时, 所述自由基引发剂可以加速所述 AOP。

[0099] 在其他实施方案中, 系统 (200) 可进一步包括与所述自由基发生储器的废物出口 (214) 流体联接的第一处置单元 (208), 用于接收经处理的流出物。在再其他实施方案中, 系统 (200) 可进一步包括与所述均化储器的废物出口 (212) 流体联接的第二处置单元 (209), 用于接收从均化储器 (201) 离开的不含目标化合物的流出物。在一些实施方案中, 不含目标化合物的流出物可以通过重力促进排放来离开均化储器 (201)。

[0100] 根据进一步的实施方案, 系统 (200) 可在用于处理包含至少一种目标化合物和一种或多种流体组分的废物流的方法中使用。所述方法可包括提供可操作地与诊断系统 (10) 联接的被动式重力驱动处理系统 (200), 并且将来自诊断系统 (10) 的废物流引入均化储器 (201) 中。在一些实施方案中, 每种流体组分在均化储器 (201) 中的停留时间足以促进以下中的一项或多项: i) 水性流体组分的均匀混合以形成水性流出物; ii) 非水性流体组分的均匀混合以形成非水性流出物; 或 iii) 非水性流出物与水性流出物的分离。所述停留时间可以是所述一种或多种流体组分的给定流速和均化储器 (201) 的尺寸的函数, 所述尺寸诸如均化储器 (201) 的高度、横截面表面积、和体积。

[0101] 在一些实施方案中, 所述目标化合物可被布置在非水性流出物或水性流出物中, 并且含有目标化合物的流出物在下文中称为目标流出物。所述方法通过以下方式继续进行: 将目标流出物经由通道 (202) 引入自由基发生储器 (204) 中, 并且在所述目标流出物被布置在自由基发生储器 (204) 中时, 经由自由基发生器 (216) 照射所述目标流出物。在一些实施方案中, 重力可以促进目标流出物从均化储器 (201) 向自由基发生储器 (204) 的流动。在其他实施方案中, 对目标流出物的照射可以导致分解目标化合物的高级氧化过程 (AOP), 从而降低所述目标化合物的可检测浓度, 并且所述目标流出物变为经处理的流出物。

[0102] 在再其他实施方案中, 所述方法可进一步包括将自由基引发剂引入均化储器 (201) 中。所述自由基引发剂可被布置在目标流出物中并且被引入自由基发生储器 (204) 中, 其中当所述自由基引发剂暴露于自由基发生器 (216) 时, 所述自由基引发剂可以加速所述 AOP。

[0103] 在进一步的实施方案中, 所述方法可包括将从自由基发生储器的废物出口 (214) 离开的经处理的流出物排放到第一处置单元 (208) 中。在更进一步的实施方案中, 所述方法可包括将从所述均化储器的废物出口 (212) 离开的不含目标化合物的流出物排放到第二处置单元 (209) 中。

[0104] 根据上述系统 (200) 和方法, 本领域普通技术人员将理解, 水性流体组分的组成可以沿着所述均化储器的长度、特别是在正在接收流的入口附近变化。然而, 所述水性流体组分在所述均化储器中的停留时间可足以促进均匀混合, 使得在所述均化储器的第一出口 (211) 处或其附近区域达到平衡。如本文所用, 短语“均匀混合”是指提供均匀溶液的混合。

本领域技术人员可基于流体流动原理和动力学(例如通过使用流速、水性流体的组分的扩散系数、和储器的尺寸)确定在储器中的哪个位置处实现了均匀混合。在一些实施方案中,均匀混合的停留时间的范围可以是20至120分钟。在一个实施方案中,均匀混合可以在第一出口(211)处或附近发生。在另一个实施方案中,均匀混合可以在第一出口(211)附近的区域发生。在又一个实施方案中,均匀混合可以在入口均化储器附近的区域发生。在进一步的实施方案中,如果流体组分分离成多层,那么均匀混合可以在分离线附近的区域发生。在非限制性实施方案中,人员将能够通过所述储器的出口处以及沿其不同高度测试水性流体组分的组成来确定所述水性流体组分是均匀混合的。

[0105] 与前述系统(200)和方法一致,目标化合物的例子是3,3'-二氨基联苯胺(DAB)。在一些实施方案中,本发明的系统和方法可有效中和DAB或显著降低其浓度以符合当地法规。例如,本发明能够中和DAB,使得剩余DAB的最大浓度范围是10ppb至130ppb。在其他实施方案中,所述流体组分可进一步包含生物膜或部分干燥的污泥。

[0106] 与本文所述的系统(200)和方法的实施方案一致,所述自由基引发剂可以是UV过氧化物光引发剂、热过氧化物引发剂、偶氮热/光解引发剂、硝基氧自由基引发剂、或有机光敏剂。在一些实施方案中,所述自由基引发剂可包含单一引发剂或多种引发剂。在其他实施方案中,无机半导体纳米材料也可以用作自由基引发剂,诸如TiO<sub>2</sub>、SnO<sub>2</sub>、ZnO、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、CdS等。例如,所述无机材料可以单独使用或与另一种引发剂组合使用。这些无机材料可以涂覆所述自由基发生器的一部分(即,形成无机半导体涂层)。在一些实施方案中,不一定需要自由基引发剂来氧化水性组分中的目标化合物;所述自由基引发剂的功能是加速破坏性AOP。

[0107] 在一个实施方案中,所述自由基引发剂是离开诊断系统(10)的废物流的组分。虽然自由基引发剂不一定是废物流的成分,但是所述自由基引发剂可以在进入均化储器(201)之前被引入废物流中。在替代性实施方案中,所述自由基引发剂以与所述废物流分开的流引入均化储器(201)中。在这种情况下,可以在所述废物流进入均化储器(201)之前引入所述自由基引发剂。

[0108] 在另外的实施方案中,本文所述的系统(200)可进一步包括布置在均化储器(201)的基部的排放阀(203)。如图4所示,所述排放阀可以用于例如在维修期间有效吹扫或排放所述系统。

[0109] 参照图5,在进一步的实施方案中,任何一种系统(200)可具有布置在均化储器(201)中的油堰(230)和布置在自由基发生储器(204)中的水堰(232)。系统(200)还可具有用于调平和保持油堰(230)相对于水堰(232)的位置的相对高度检查工具(240)。

[0110] 与本发明的先前实施方案一致,自由基发生器(216)可包括UV照射源。UV照射源的非限制性例子包括汞灯、气体放电/氙、金属-卤化物弧、钨-卤素白炽灯、发光二极管、激光器、等离子体极紫外线源、或可调真空UV源。在一些实施方案中,所述UV照射源的功率范围可以是1W或更大。例如,所述功率范围可以是至少约5W、或至少10W、或至少20W、或至少30W、或至少40W、或至少50W。在一些实施方案中,所述UV照射源可以是约10W、18W、或50W。

[0111] 在其他实施方案中,自由基发生器(216)可包括一个或多个UV照射源。在一些实施方案中,所述UV照射源可以彼此相邻平行或串联连接方式来安装,例如UV光阵列。例如,自由基发生器(216)可包括并联或串联连接的2-4个UV照射源。

[0112] 参照图7和8,在一些实施方案中,自由基发生器(216)可被布置在自由基发生储器

(204)内,以便形成同轴流通式UV照射系统,其中目标流出物接触自由基发生器(216)。在一些实施方案中,所述自由基发生器还可包括包围UV照射源的保护管,诸如石英管。在此同轴流通式UV照射系统中,目标流出物在处于自由基发生储器(204)中时被主动混合或停留混合。可替代地,目标流出物可以在处于自由基发生储器(204)中时不混合。

[0113] 参照图9A-9C,在替代性实施方案中,自由基发生器(216)被定位在离自由基发生储器(204)的一定距离且上方处,以便形成自上向下式UV照射系统,其中对目标流出物的照射在不直接接触自由基发生器(216)的情况下进行。

[0114] 与先前实施方案一致,可以将反馈机构可操作地与自由基发生器(216)联接,以确保照射流出物的UV光的量高于预定阈值。在一个实施方案中,所述反馈机构可包括用于测量照射目标流出物的UV光的量的UV传感器(210)。

[0115] 在一些实施方案中,如图25和26A所示,可以任选地将颗粒过滤器与所述自由基发生储器的废物出口(214)连接。颗粒过滤器(115)可以有效地收集由于处理目标流出物而形成的沉淀物,诸如聚合物颗粒。在其他实施方案中,系统(200)可具有排出口,以便于引导对流的流速的控制。例如,均化储器(201)和/或自由基发生储器(204)可具有排出装置。

[0116] 在进一步的实施方案中,如图26B所示,均化储器(201)可以任选地具有布置在其中用于使非水性流体组分或油组分聚结的过滤器。所述过滤器可以选择为使得过滤器孔隙度允许水性组分流过过滤器而阻止油组分这样做。例如,所述过滤器可以是疏水聚结过滤器。所述过滤器还可有效地控制水性组分进入通道(202)的流速。

[0117] 实施例

[0118] 以下是本发明的非限制性实施例。应当理解,提供所述实施例用于在实践中说明本发明的目的,并且决不旨在限制本发明。等同物或替代物在本发明的范围内。

[0119] 系统尺寸

[0120] 实施方案1:液体封盖物(LCS)具有0.8的比重。对于 $\Delta h=0.5$ 英寸,则使用式

$$\Delta h = h_0 \left[ 1 - \frac{\rho_0}{\rho_w} \right] \text{ 计算油层高度 } h_0 \text{ 为 } h_0 = 2.5 \text{ 英寸或 } 63.5 \text{ mm}。$$

[0121] 实施方案2:参照图2,均化储器(201)可以是具有 $4,400\text{mm}^2$ 的内部横截面表面积和范围为约600mm至1000mm的高度的圆柱形柱。自由基发生储器(204)可以是具有以同轴方式布置在其中的管状UV灯泡的圆柱形柱。不包括所述管状UV灯泡的横截面表面积,自由基发生储器(204)的剩余内部横截面表面积是约 $2,330\text{mm}^2$ 。自由基发生储器(204)的高度是至少300mm,其中270mm是行进长度。给定 $\Delta h=0.5$ 英寸,则油层的 $h_0$ 是约63.5mm。通道(202)具有约 $283\text{mm}^2$ 的横截面积和约0.15L的容量。

[0122] 废物流以约50ml/min的平均流速进入所述圆柱形柱。水层的高度是约500mm,并且水层的向下速度是约10mm/min。因此,水层沿柱向下的行进时间是约50分钟,这提供了足够的停留时间以确保水性流体组分至少在柱的流体出口处均匀混合以形成目标流出物。目标流出物在约1.5分钟内流过通道(202)。目标流出物然后以约21mm/min的向上速度流过自由基发生储器(204),因此目标流出物通过自由基发生储器(204)以进行照射的行进时间是约12.8分钟。所述柱、通道和自由基发生储器(204)中的组合流体体积是约3L。

[0123] 实施方案3:给定与实施方案2中相同的系统和尺寸,废物流以约23ml/min的平均流速进入圆柱形柱。水层的高度是约500mm,并且水层的向下速度是约5mm/min。因此,水层

沿柱向下的行进时间是约100分钟,这提供了足够的停留时间以确保水性流体组分至少在柱的流体出口处均匀混合以形成目标流出物。目标流出物在约3分钟内流过通道(202)。目标流出物然后以约10mm/min的向上速度流过自由基发生储器(204),因此目标流出物通过自由基发生储器(204)以进行照射的行进时间是约27分钟。所述柱、通道和自由基发生储器(204)中的组合流体体积是约3L。

[0124] 本发明不限于上述系统尺寸、流体速度、和停留时间。在一些实施方案中,所述尺寸可被定制适于特定的自动化系统。

#### [0125] 实验

[0126] 进行研究以检查可影响在BenchMark ISH/ISH自动化仪器废物中破坏DAB的AOP活性的各种手段(levers)。在DDI水、反应缓冲液和BenchMark DAB IHC废物基质中测试这些手段。在流通式UV光源测试台设备(即同轴UV水灭菌器)、自上向下非接触式照射源(tRED测试台)、和将水/油分离和DAB水性废物UV照射组合的tRED测试台上测试这些手段。

#### [0127] 油分离原则

[0128] 使用BenchMark Ultra仪器作为载玻片染色器获得实验数据。在BenchMark Ultra仪器上典型的液体封盖物(LCS)与水液的比率是大约20/80%,其中LCS(油)典型地用于高温步骤以减轻蒸发损失。由于随机介入处理,LCS可以在组合废物流中在任何时间存在。调用两种分离原则来从水性废物中分离LCS:浮力(图2)和任选的过滤/聚结(图26B)。两者都仅基于重力驱动流动并且不需要任何泵送。

[0129] 主要分离原理基于在直立管/室中的浮力。典型的LCS(油)密度是0.79-0.81g/cm<sup>3</sup>,并且因此LCS随时间漂浮到水层表面的顶部,特别是在低流动情况下。为了使浮力分离正常工作,需要完全装满的系统。典型地,这可以通过将整个系统用水性流体填充直至水平线来完成。在部分填充的系统的情况下,可以使从滴盘排出的LCS经漏斗进入水液路径并且部分涂覆UVC灯,其随着时间推移形成降解层。因此,可能需要在油分离层与水分离层之间进行高度调节。需要进行这种调节以允许在均化室中发生LCS与水液之间的适当层分离并且解释密度差异(LCS≈0.8对水溶液≈1)。

[0130] 二级分离原理基于亲水性过滤器,诸如具有5/10/15微米孔径的尼龙缠绕过滤器,Universal Filter Italiana,产品编号("p/n")UN5R5P、UN10R5P、UN15R5P),所述亲水性过滤器拒绝油(例如,LCS)而让水性介质通过。亲水性过滤器用作聚结介质,允许较小油滴被过滤器的纤维吸收并且聚集成较大液滴。开放介质孔隙率(5微米)和亲水性允许水通过过滤器(径向地从外向内)并且允许油保留在过滤器外部的径向流体套筒中。

[0131] 由于亲水/聚结过滤器由缠绕尼龙构成,所以过滤器的表面积(约100cm<sup>2</sup>)相当大,并且由于低流速(约50ml/min)和过滤器介质的多层孔隙度,降低了由暴露于油而导致的表面污染(通过4+个月等效使用相同的过滤介质,暴露于LCS和水液的混合物来证明)。

#### [0132] 高效液相色谱("HPLC")分析方法

[0133] 使用HPLC分析测定DAB降解速率,以监测Milli-Q<sup>®</sup>去离子("DDI")水、BenchMark反应缓冲液和BenchMark IHC废物基质中的DAB浓度变化。在具有光电二极管阵列("PDA")检测的Waters Acquity超高效液相色谱("UPLC")仪器上进行HPLC分析。标准反相色谱用于在BenchMark反应缓冲液和DDI水基质中的UPLC分析。具有离子配对的反相HPLC色谱用于在BenchMark废物中的DAB分析。在不过滤或稀释的情况下分析DAB样品。



[0134] A.反相UPLC分析方法

[0135] 使用Waters ACQUITY UPLC桥接乙烯混合物(“BEH”)C18柱1×50mm(1.7μ)UPLC柱。洗脱剂是A:在液相色谱质谱(“LCMS”)水中的0.1%甲酸,和B:在乙腈中的0.1%甲酸。流速是0.2mL/min,柱温为40℃,并且进样量是8μL。PDA检测波长是210至499nm(2.4nm分辨率和20点/秒)。DAB和2-羟基吡啶(2-HOPyr)的预期保留时间分别是0.35min和0.54min。图11A-11C中示出了代表性HPLC光谱(274nm。梯度曲线在表1中示出。

## [0136] 表1:梯度曲线

[0137]

时间 (min)	%A	%B
0	99	1
1	99	1
6	20	80
7	20	80
8	99	1
10	99	1

[0138] B.具有离子配对的反相HPLC

[0139] 使用SIELC PrimeSep S柱2.1×100mm(5μ)和2.1×10mm保护柱HPLC柱。洗脱液是在50mM甲酸铵(pH=4.0)中的40%乙腈。流速是0.2mL/min,梯度曲线是等度洗脱,柱温为30℃,并且进样量是8μL。PDA检测波长是210至499nm(2.4nm分辨率和20点/秒)。DAB和2-HOPyr的预期保留时间(在BenchMark废物中)分别是2.56min和1.64min。图12A-12C中示出了代表性HPLC光谱(310nm)。

## [0140] UV照射的测试台

[0141] A.流通式UV照射测试台

[0142] 使用多种UV照射流通式系统来检查UV促进的DAB氧化。使用具有预设灯瓦数和UV照射室几何结构的商业同轴UV水灭菌器,即Aquatop 10W同轴UV灭菌器(Aquatop p/n: IL10-UV),来处理高达211加仑/小时流速的水。所述灭菌器配有外部变速微泵齿轮泵,所述外部变速微泵齿轮泵可借助独立电源来控制流体流速。在主动混合、停留混合、或不混合的情况下照射样品。对于在无混合泵的情况下使用的同轴UV灭菌器,在进样之前进行倒转混合以产生均匀样品。检查多个UV灭菌器UV灯瓦数(10W、18W和55W)。多个UV照射源可以彼此相邻串联连接的方式安装以增加流出物暴露时间。

[0143] B.自上向下式UV照射测试台

[0144] 如图9A-9C所示,准备测试台以研究不与UV照射源(也称为“UV灯光”)直接液体接触的自上向下式UV照射系统。此测试台使用两个18W灯以从上方照射流体基质,同时液体在下方金属托盘中蜿蜒经过预定路径以控制样品暴露时间。UV光源可以彼此相邻并联的方式安装(例如,UV光阵列等)以增加阵列的功率。可替代地,可以连续安装UV光源以增加暴露时间。准备无路径的第二底部照射塑料容器。在其经过液体介质时UV光被吸收,导致离灯最远的水层接收较少UV照射。此测试台用于检查液体层厚度和废物基质杂质(即,LCS、DAB氧化产物等)对DAB UV分解速率的影响。

[0145] C.UV灯表征

[0146] 汞灯用作主要UV光源,因其成本较低且发射波长离散。具有较多连续发射光谱的

灯包括氙弧灯、氙弧灯、汞-氙弧灯、金属-卤化物弧灯和钨卤素白炽灯。其他UV光源可用并且可提供类似的影响,例如UV LED、UV激光等。用于同轴UV灭菌器的Aquatop 10W UV灯源的特征在于通过荧光检测器读取其发射光谱。将所述灯包裹在锡箔中,所述锡箔含有用于向荧光检测器发射光的小孔。相关UV光波长及其光子能量的列表可在下表2中找到。253nm的UVC光可以执行大部分DAB氧化,因为它提供较高能量。

[0147] 表2:相关UV光波长及其光子能量。

UV光名称	缩写	波长 (nm)	光子 (eV, aJ)
紫外线A	UVA	315-400	3.10-3.94, 0.497-0.631
紫外线B	UVB	280-315	3.94-4.43, 0.631-0.710
紫外线C	UVC	100-280	4.43-12.4, 0.710-1.987

[0149] DAB UV氧化实验结果

[0150] A. 样品混合影响

[0151] 在Aquatop 10W同轴UV灭菌器 (Aquatop p/n:IL10-UV) 中进行初始DAB UV氧化实验,其中使用微泵单元进行不同机械混合。将在DDI水中的DAB样品 (68.1mg/L) 用作为自由基引发剂的3%过氧化氢 (1mL/大约225mL DAB样品) 处理。在进样之前,将样品在恒定混合或快速停留混合的情况下通过UV光 (10min) 照射以产生均匀样品。将反应混合物每2分钟至10分钟通过UPLC进行分析。如图13A所示,DAB氧化速率通过机械混合被加速。混合有助于均裂过氧化氢UV氧化产物 ( $\text{HO}\cdot$ ) 的扩散,所述氧化产物将DAB氧化。

[0152] 在UPLC上在10°C下储存期间,DAB氧化在DDI水中继续进行。在储存过夜后,通过UPLC分析在样品中未检测到DAB单体,即使它们仅接受2分钟UV照射。此外,当在UV照射期间主动混合样品时,通过UV光和过氧化氢产生的AOP有效地使DAB从DDI水中聚合 (图13B-13C)。主动机械混合增加了氧化的DAB的分子间聚合,使其形成较大聚合物,所述聚合物易于从溶液中沉淀出。对于混合的样品,第一天未观察到沉淀的DAB聚合物。在储存过夜后,在停留混合的样品中未观察到沉淀。完全DAB沉淀将是有利的,因为它将促进可从基质中过滤出所有DAB副产物的条件。

[0153] 当在无任何混合的情况下在DDI水中照射DAB样品时,DAB UV氧化速率甚至进一步减慢。在15分钟静态UV照射后检测到大约34%的DAB单体。这与在停留混合的情况下UV照射10分钟时观察到的DAB单体浓度大致相同。在进样之前,将机械停留混合最终用对同轴UV灭菌器的简单倒转两次替代以使液体均化。观察到类似的DAB UV氧化速率结果。数据未示出。在BenchMark IHC废物基质中,充气不能被很好接受。BenchMark IHC废物表面活性剂在充气时使DAB样品起泡/发泡,使DAB降解复杂化。

[0154] B. 过氧化氢影响

[0155] 在如上Aquatop 10W同轴UV灭菌器中以不同过氧化氢自由基引发剂浓度进行DAB UV氧化实验。在存在或不存在3%过氧化氢 (1mL/大约225mL DAB样品) 的情况下照射在DDI水 (68.1mg/L) 中的DAB样品。将样品通过UV光 (60至90min) 照射。在进样之前,使用气袋将Aquatop同轴灭菌器倒转 (2×) 以均匀混合基质。将反应混合物每10分钟通过UPLC进行分析。

[0156] 在不存在过氧化氢自由基引发剂的情况下,UV照射有效地促进DAB氧化;然而,额外的过氧化氢加速了DAB氧化速率 (图14A)。DAB UV氧化反应更快地接近HPLC分析LOD。在过

氧化氢的存在下,在50分钟UV照射后未检测到DAB单体。在不存在过氧化氢的情况下,在60分钟UV照射后仍可检测到大约10%的DAB单体。即使在不存在过氧化氢的情况下,在10℃下在UPLC上储存期间DAB分解仍在DDI水中继续。即使不依赖过氧化氢自由基引发剂在仅2分钟UV照射后,通过UPLC分析在储存过夜的样品中也未检测到DAB单体。当样品受UV照射处理30分钟或更久时,由UV光和过氧化氢产生的AOP有效地使DAB从DDI水中聚合(图14B-14C)。此时间显著长于在主动混合的情况下进行的6分钟时间(图13B-13C)。在不存在过氧化氢的情况下储存过夜后未观察到DAB聚合物沉淀物。

#### [0157] C. DAB样品基质影响

[0158] 在如上Aquatop 10W同轴UV灭菌器中以不同样品基质(即,DDI水对BenchMark IHC废物)进行DAB UV氧化实验。在不存在3%过氧化氢的情况下照射在基质中的DAB样品(在DDI水中68.1mg/L DAB,以及在BenchMark IHC废物中136.2mg/L)。此实验使用具有TSA Amp IHC废物的新鲜BenchMark Ultra OptiView DAB,其中通过重力使水层与大部分LCS分离。BenchMark IHC废物仍含有一些LCS,将其用BenchMark IHC废物表面活性剂精细分散。将这两种样品用UV光照射75分钟。在进样之前,使用气袋将Aquatop同轴灭菌器倒转(2×)以均匀混合基质。将反应混合物每10分钟通过UPLC进行分析。

[0159] UV照射有效地诱导这两种基质中的DAB氧化;然而,在BenchMark IHC废物中的DAB氧化速率较慢(图15)。在DDI水中在60分钟UV照射后仍然可检测到大约10%的DAB单体,而在BenchMark废物中在60分钟UV照射后仍可检测到约21%的DAB单体。在水中的DAB UV氧化速率比在BenchMark废物中的慢,据推测是因为废物基质比DDI水吸收更多UV光。

[0160] 在存在或不存在3%过氧化氢的情况下照射在具有TSA Amp IHC废物的BenchMark Ultra OptiView DAB中的DAB样品(136.2mg/L)。在BenchMark IHC废物中的DAB UV氧化速率比在水中的慢,因此将过氧化氢浓度增加至3mL过氧化物/250mL在BenchMark废物中的DAB样品。随着过氧化氢浓度的增加,UV照射有效地诱导在BenchMark废物中的DAB氧化(图16)。在30分钟内DAB单体处于或低于废物中的HPLC LOD。

[0161] 在BenchMark IHC废物中用3×过氧化氢浓度的DAB UV氧化速率表明与在DDI水中用1×过氧化氢观察到的速率相似的速率(图17)。所述DAB样品表明在具有TSA Amp IHC废物的OptiView DAB中的稳定性比在DDI水中的低得多,据推测是因为具有TSA Amp IHC HRP试剂的OptiView DAB存在残留活性。当向IHC废物中添加过氧化氢时,这种稳定性问题更加突出(数据未示出)。

#### [0162] D. UV灯瓦数影响

[0163] 在具有不同UV灯瓦数的同轴UV水灭菌器内进行DAB UV氧化实验。在3%过氧化氢(20mL/大约1.5L废物)的情况下将在具有TSA Amp废物的BenchMark Ultra OptiView DAB中的DAB样品(136.2mg/L)照射。在进样之前,使用气袋将Aquatop同轴灭菌器倒转(2×)以均匀混合基质。将反应混合物每10分钟通过UPLC进行分析。DAB UV氧化速率与UV灯瓦数成比例地增加(图18)。在55W UV照射30分钟后,在BenchMark IHC废物中DAB单体降低至DAB的LOD。在BenchMark IHC废物中DAB单体降低至低于DAB的LOD需要大约90分钟的18W UV照射(三倍长于用大约1/3UV灯瓦数的情况)。

[0164] 在不同样品基质的情况下(即,存在和不存在LCS乳液的BenchMark IHC废物),在如上55W同轴UV灭菌器中再次测试DAB UV氧化实验。在3%过氧化氢(20mL/大约1.5L废物)

的情况下将在基质中的DAB样品(在废物中136.2mg/L DAB)照射。此实验使用具有TSA Amp IHC废物的BenchMark Ultra OptiView DAB。将水层通过重力与大部分LCS分离或者彻底混合并且作为乳液处理。将这两种DAB样品用UV光照射60分钟。在进样之前,使用气袋将Aquatop同轴灭菌器倒转(2×)以均匀混合基质。将反应混合物每10分钟通过UPLC进行分析。

[0165] UV照射有效地诱导这两种基质中的DAB氧化;然而,在含LCS乳液的BenchMark IHC废物中DAB氧化速率稍慢(图19A)。在接近30至40min的55W UV照射下,在这两种BenchMark IHC废物基质中DAB单体均降低至DAB的LOD。BenchMark IHC废物LCS乳液中的大部分LCS在同轴UV灭菌器内与水层快速分离,并且如仅在灭菌器底部的水层的情况那样被照射。在类似的实验条件下,在55W UV同轴灭菌器中照射20至30min后,通过RP UPLC分析在DDI水中未检测到DAB单体(数据未示出)。

[0166] 在用55W同轴UV灭菌灯的情况下,在BenchMark IHC废物中观察到较多不溶性DAB UV氧化聚合物产物。这在含LCS乳液的BenchMark IHC废物中DAB样品受UV氧化时更加明显。在HPLC分析之前,将DAB分析样品在14K下离心2分钟,以除去LCS乳液和DAB固体聚合物沉淀物。随着UV氧化反应的进行,样品逐渐示出较少颜色,表明通过聚合除去的DAB的量(图19B)。在室温下储存过夜后,带帽微型管证实了相同的结果(图19C)。在这些样品中,在LCS和过氧化氢的存在下沉淀出较多DAB聚合物。含过氧化物的HPLC样品小瓶在 $t=0$ 时仍然显示出在溶液中的氧化DAB,而在带帽微型管中所有DAB从溶液中聚合并且溶液中未留有颜色。HPLC分析证实在带帽微型管样品中未检测到DAB单体。

[0167] E. 自上向下式UV照射测试台测试

[0168] 基质层厚度影响

[0169] 使用不与UV光源直接样品液体接触的36W自上向下式UV照射测试台来研究在DAB UV照射期间基质层厚度接受性(图9A-9C)。在其经过液体介质时UV光被吸收,导致离灯最远的水层接收较少UV照射。在含大约20% (v/v) LCS的情况下,以预期的废物浓度制备在反应缓冲液基质中的DAB样品。将OptiView DAB IHC检测试剂盒DAB色原、检测过氧化物和抑制剂过氧化物试剂添加到BenchMark反应缓冲液基质中(每种试剂143 $\mu$ L/250mL)。将36W自上向下式UV照射测试台底部以特定的基质层厚度(即,10mm、20mm或30mm厚度)填充。在不混合的情况下用UV照射处理DAB样品,并且每2分钟至10分钟、并且然后在之后每5分钟至30分钟移除样品。通过RP UPLC分析基质样品。

[0170] 对于所有水层厚度,在2至4分钟UV照射后未检测到DAB单体;然而,对于DAB单体和初始氧化的中间体的总AUC,它们均有所不同(图20)。随着层厚度增进,观察到这些中间体越久。在15至20分钟UV照射后,10mm样品基质显示无DAB中间体(例如,DAB二聚体、三聚体等)。20mm基质样品在25分钟内达到,而30mm样品在30min照射后仍示出这些中间体。

[0171] LCS乳液对自上向下式UV照射的影响

[0172] 使用不与UV光源直接样品液体接触的36W自上向下式UV照射测试台来研究在以自上向下配置的DAB UV照射期间LCS如何被接受。在含或不含大约20% (v/v) LCS的情况下,以预期的废物浓度制备在反应缓冲液基质中的DAB样品。将OptiView DAB IHC检测试剂盒DAB色原、检测过氧化物和抑制剂过氧化物试剂添加到反应缓冲液基质中(每种试剂143 $\mu$ L/250mL)。在不混合LCS、将其通过20×倒转混合以形成初始气泡LCS乳液、以及将其剧烈混合

以形成初始不透明LCS乳液的情况下测试这些反应缓冲液/LCS混合基质。

[0173] 将36W自上向下式UV照射测试台底部以10mm体积层厚度填充。在不混合的情况下用UV照射处理DAB样品,并且每2分钟至10分钟、并且然后在之后每5分钟至30分钟移除样品。通过RP UPLC分析基质样品。对于所有样品基质,在2至4分钟UV照射后未检测到DAB单体;然而,对于DAB单体和初始氧化的DAB中间体(例如,DAB二聚体,三聚体等;图21)的总AUC,它们均有所不同。当存在不透明的白色LCS层时,这些DAB中间体在溶液中保持得更久。在4至6分钟UV照射后,仅反应缓冲液的样品基质显示无中间体。明显LCS分层的基质样品在约10至15分钟UV照射后显示无中间体,而其他乳液样品在20至25分钟UV照射内达到。

#### [0174] F. 自由基引发剂筛选

[0175] 在UV自由基引发剂的情况下的DAB分解

[0176] 在如上Aquatop 10W同轴UV灭菌器中以不同过氧化氢浓度进行自由基引发剂筛选实验。在存在或不存在自由基引发剂的情况下照射在BenchMark反应缓冲液中的DAB样品(68.1mg/L)。将自由基引发剂摩尔浓度保持在先前过氧化氢的情况的摩尔浓度(大约0.882mmol/250mL样品)。将自由基引发剂添加到DAB样品中并且通过UV光照射30min。在进样之前,使用气袋将Aquatop同轴灭菌器倒转(2×)以均匀混合基质。将反应混合物每2分钟至10分钟、并且然后在之后每5分钟通过UPLC进行分析。

[0177] 在DAB UV氧化中筛选不同的自由基引发剂类别。自由基引发剂包括:UV过氧化物光引发剂(过氧化氢和过乙酸)、热过氧化物引发剂(过氧化苯甲酰)、偶氮热/光解引发剂(偶氮二异丁腈-AIBN)、硝基氧自由基引发剂(TEMPO)、和有机光敏剂(4,4'-双二乙氨基二苯甲酮-BDABP和4-氨基-二苯甲酮-ABP)。将新的自由基引发剂与过硫酸铵(APS)比较,APS是已知快速离解以形成2个硫酸根等价物的双阴离子氧化剂。有机自由基引发剂在水中表现出不同的溶解度。只有过氧化氢、过乙酸和过硫酸铵完全溶于水。还已知半导体纳米材料(例如,TiO<sub>2</sub>、SnO<sub>2</sub>、ZnO、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、CdS等)可加速AOP过程。这些自由基引发剂可单独使用或协同使用以进一步加速DAB氧化速率。

[0178] 在不存在过氧化氢的情况下,UV照射有效地促进DAB氧化;然而,在BenchMark反应缓冲液中过氧化氢加速DAB氧化速率。在过氧化氢的存在下,在60分钟UV照射后检测到小于5%的DAB单体。在不存在过氧化氢的情况下,在60分钟UV照射后仍可检测到大约38%的DAB单体。这些氧化速率比先前在DDI水中观察到的慢(图14A和15)。

[0179] 当暴露于UV光时,TEMPO和ABP似乎抑制在水中的DAB氧化(图22)。HPLC分析显示在TEMPO和ABP二者的情况下30分钟UV暴露后存在较多残留的DAB单体(表3)。AIBN似乎对DAB UV氧化具有最小影响,其中观察到细微更多的DAB损失(图23)。在30min UV暴露后BDABP、过氧化苯甲酰和过乙酸均降低了在溶液中发现的DAB单体的量,尽管相对于过氧化氢,它们的影响大大降低。过乙酸与DAB形成不溶性盐,所述不溶性盐在过乙酸UV分解为其自由基产物(甲基/羟基自由基和CO<sub>2</sub>气体)后溶解。APS容易消耗所有DAB,在暴露于APS 2分钟后表现出几乎>95%的损失。在BenchMark反应缓冲液中在任何UV自由基引发剂的情况下无DAB聚合物从溶液中沉淀出。

[0180] 表3:在自由基引发剂的情况下因UV照射而损失的DAB百分比

	自由基引发剂	%DAB损失 (30 min UV)
[0181]	无引发剂	62%
	过氧化氢	96%
	过乙酸	73%
[0182]	过氧化苯甲酰	72%
	BDABP	68%
	AIBN	64%
	TEMPO	45%
	ABP	16%
	APS	100%

[0183] 在热自由基引发剂的情况下的DAB分解

[0184] 超声处理可以在液体中形成声空化,导致气泡的形成、生长和内爆崩塌以及热量产生。超声处理用于热活化热自由基引发剂以诱导DAB分解。使用Misoni×Sonicator 3000超声液体处理器进行热自由基引发剂筛选实验。将超声波电压转换器和喇叭与微尖探针连接。将Misoni×Sonicator 3000功率设置设定为7.5,并且程序化以每30s循环开关持续30分钟。在存在或不存在热自由基引发剂的情况下超声处理在RTD BenchMark反应缓冲液中的DAB样品(68.1mg/L)。将自由基引发剂摩尔浓度保持在先前过氧化氢的情况的摩尔浓度(大约0.0882mmol/25mL样品)。超声处理高效地将样品混合。将反应混合物每5分钟至30分钟通过UPLC进行分析。

[0185] 在无自由基引发剂的情况下的DAB溶液超声处理未能显示出任何可辨别的DAB降解(图24)。在15至20分钟超声处理后,超声处理引起热加热和由蒸发导致的细微浓缩。在过氧化氢的情况下的超声处理也未能显示出任何显著的DAB分解。在热自由基引发剂AIBN的情况下的超声处理有效地从溶液中除去DAB单体。在25分钟超声处理后,通过UPLC分析未检测到DAB单体。AIBN最初在BenchMark反应缓冲液中不高度可溶;然而,所述自由基引发剂在超声处理后溶解并且分解释放出 $N_2$ 气体。如前面在DDI水中用过氧化氢进行DAB UV氧化那样,溶液中开始形成深色DAB聚合物产物。

[0186] 在BenchMark反应缓冲液中使用过氧化苯甲酰尝试进行由热自由基引发导致的DAB降解。如上所述,过氧化苯甲酰在BenchMark反应缓冲液中具有非常低的溶解度。超声处理使DAB单体从溶液中快速消失,其中在5分钟后未检测到DAB单体。过氧化苯甲酰似乎快速溶解并且然后使DAB从溶液中沉淀为作为黄橙色固体的DAB苯甲酸盐。进一步超声处理未能将此盐完全分解为深棕色DAB氧化聚合物。

[0187] 在APS的情况下的DAB超声处理容易在采用APS的超声处理5分钟内消耗掉所有DAB。与在采用APS的UV照射实验不同,在采用APS的超声处理期间,从BenchMark反应缓冲液中沉淀出不溶性DAB聚合物。据推测,较大DAB聚合物是在超声处理情况下由液体空化引起的混合形成的。其他偶氮水溶性热自由基引发剂[2,2'-偶氮双(2-甲基丙脞)和4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸)]在超声处理的情况下促进DAB氧化,如通过AIBN提供的。

[0188] 结论

[0189] 进行研究以检查可能影响在BenchMark IHC废物上使用自由基发生器氧化DAB的AOP活性的各种手段。在DDI水、BenchMark反应缓冲液和BenchMark DAB IHC废物基质中测试这些手段。在其中自由基发生器使用UV照射源的系统中测试这些手段。测试台包括流通式UV测试台设备、自上向下非接触式UV照射测试台、和将水/油分离和对DAB水性IHC废物流出物的UV照射组合的测试台。

[0190] 发现所测试的若干手段影响DAB UV氧化速率。例如,在一些实施方案中,增加UV灯功率(瓦数)、自由基引发剂浓度(过氧化氢)、和/或机械样品混合提供更快DAB UV氧化动力学。在某些情况下产生了较大聚合物种类。完全的DAB沉淀可以促进可通过过滤除去所有DAB的条件。筛选出多种多样的自由基引发剂,并且发现它们在自由基发生器中有效地促进DAB降解。这些自由基引发剂可单独使用或协同使用以促进更快速的DAB降解。

[0191] 在其他实施方案中,当自由基发生器使用UV照射时,基质层的厚度是重要因素。随着层厚度的增加,DAB UV氧化速率减慢。在其经过水时UV光被吸收,导致在不存在混合的情况下离UV灯最远的水层外部接收较少UV照射。如果测试台使用大于10mm厚度的水性基质层,则可能需要机械混合。

[0192] 在一些实施方案中,废物基质杂质(即,LCS、DAB氧化产物等)通常吸收UV光并且引起较慢的DAB降解速率。溶液颜色或不透明度可引起UV光吸收。当LCS与水层快速分离时,LCS在同轴流通式UV照射测试台中被良好接受,允许直接充分照射在下部分离层中的水层。在其他实施方案中,自上向下式UV照射测试台对LCS乳液可提供的不透明性的接受性较低。这些系统将在UV照射之前受益于LCS层分离。

[0193] 如本文所用,术语“约”是指所引用数字的正或负10%。

[0194] 除了在此描述的那些之外,本发明的各种修改将因前述说明而对本领域的技术人员是显而易见的。此类修改也旨在落入所附权利要求的范围内。将本申请中引用的各参考文献通过引用以其全文并入本文。

[0195] 尽管已经示出并且描述了本发明的优选实施方案,但是将对于本领域技术人员显而易见的是,可以对其进行不超出所附权利要求范围的修改。因此,本发明的范围仅受以下权利要求的限制。权利要求中列举的附图标记是示例性的,并且仅为了便于专利局审查,并且不以任何方式进行限制。在一些实施方案中,本专利申请中呈现的附图是按比例绘制的,包括角度、尺寸比等。在一些实施方案中,附图仅是代表性的,并且权利要求不受附图的尺寸限制。在一些实施方案中,使用短语“包括”在本文描述的本发明的描述包括可被描述为“由...组成”的实施方案,并且因此使用短语“由...组成”来要求包括本发明的一个或多个实施方案的书面描述要求被满足。

[0196] 在以下权利要求中列举的附图标记仅仅是为了便于对本专利申请的审查,并且是示例性的,并且不旨在以任何方式将权利要求的范围限制为具有在附图中的对应附图标记的特定特征。

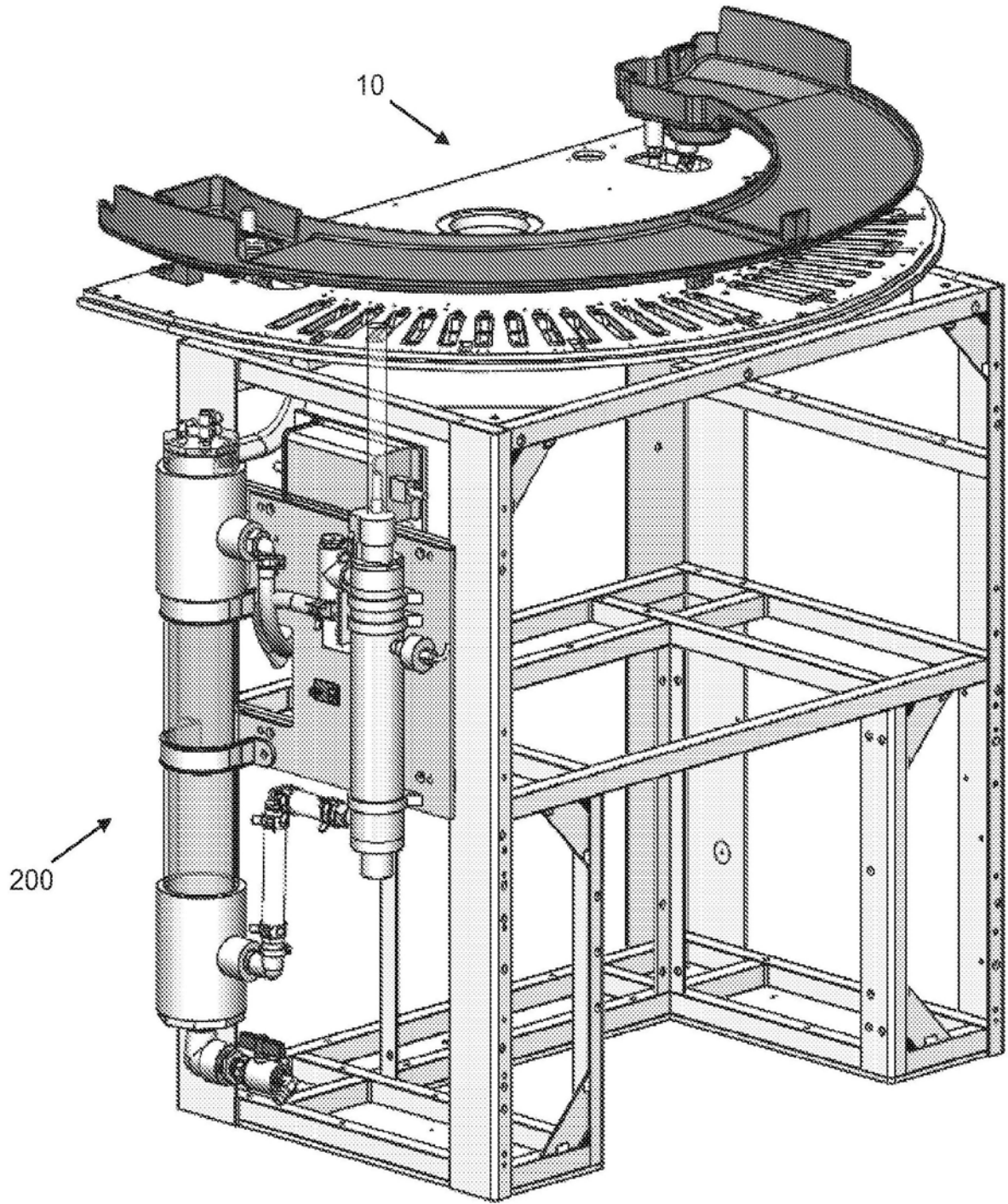


图1



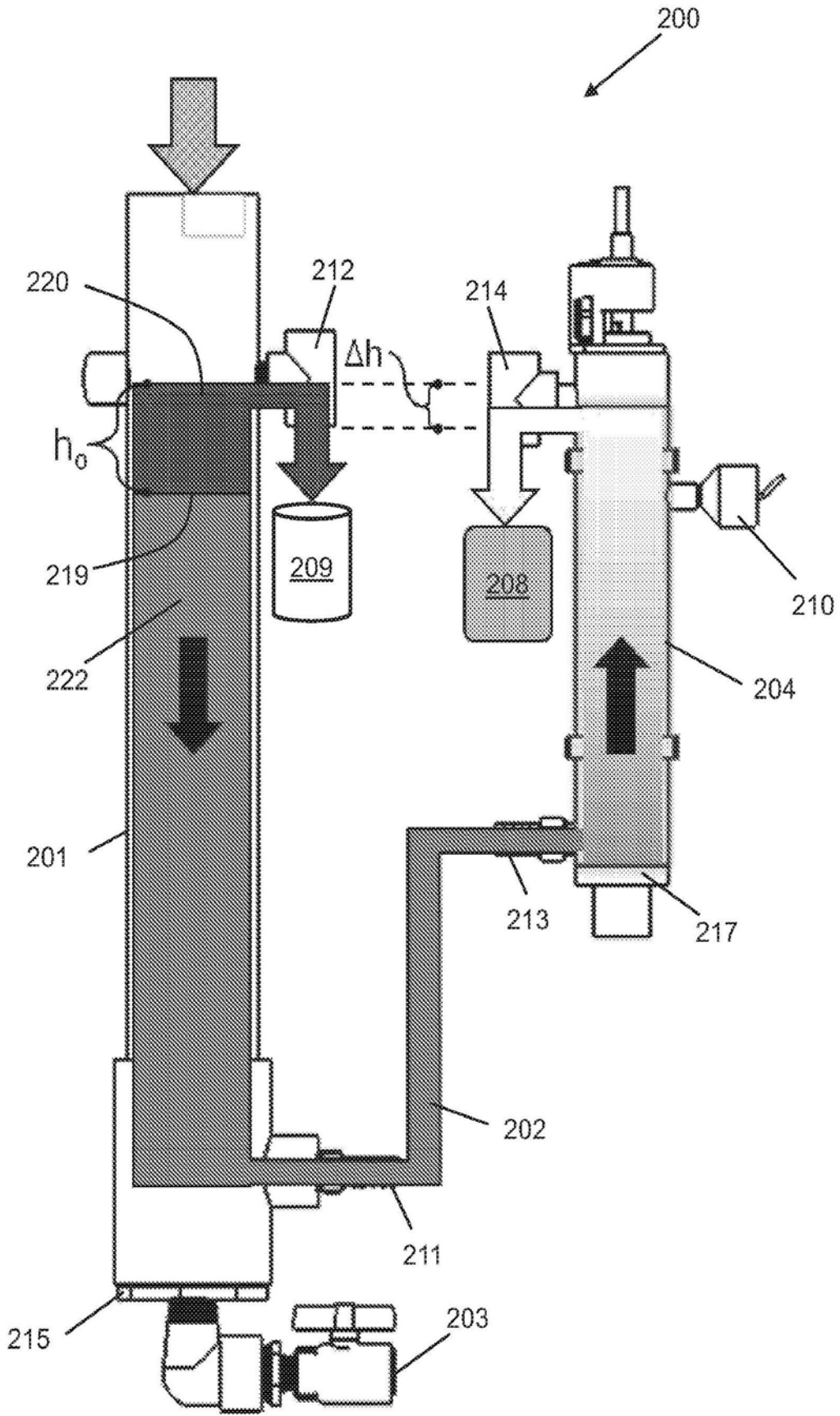


图2

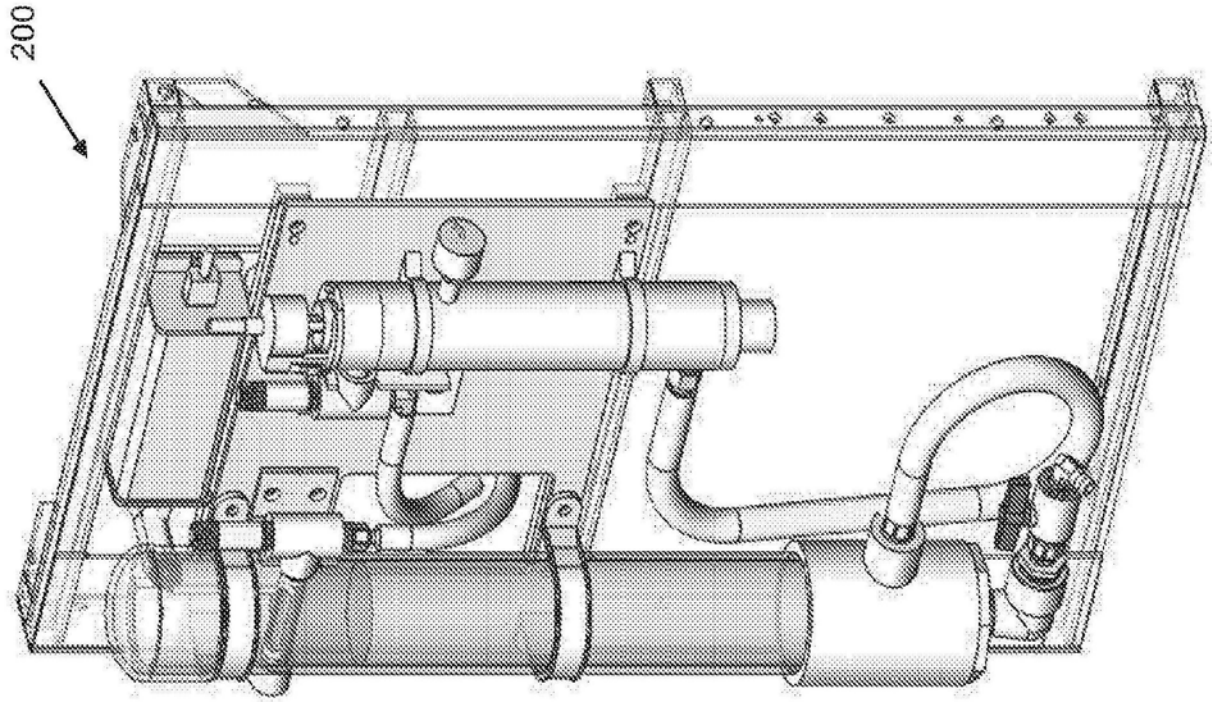


图3

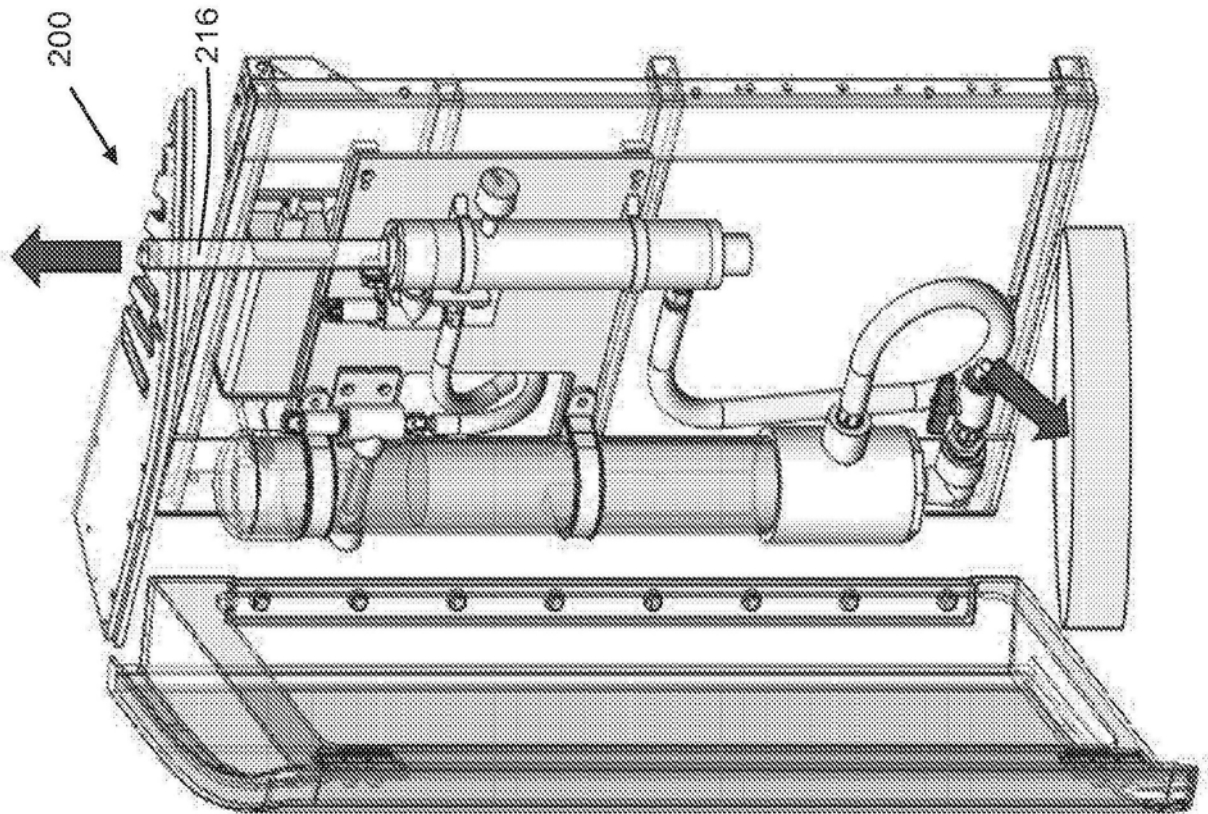


图4

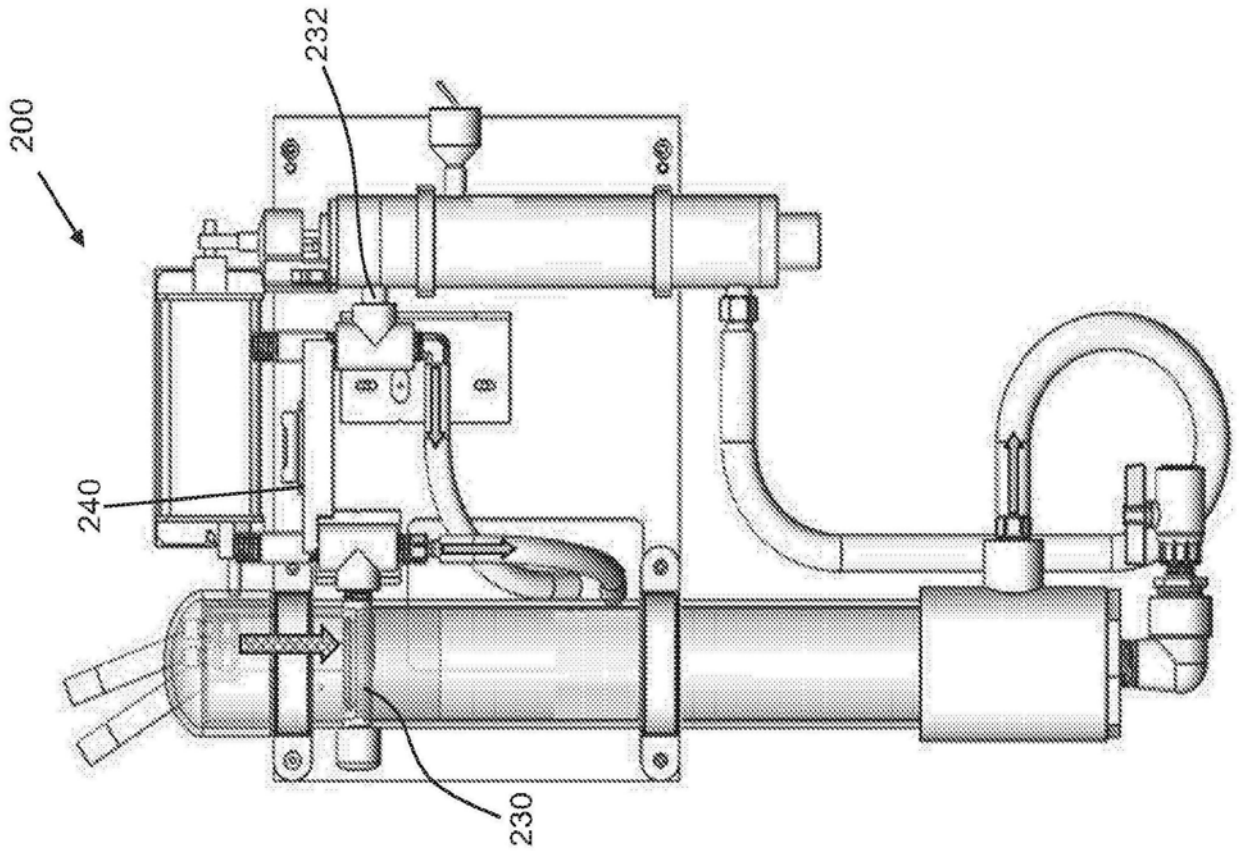


图5

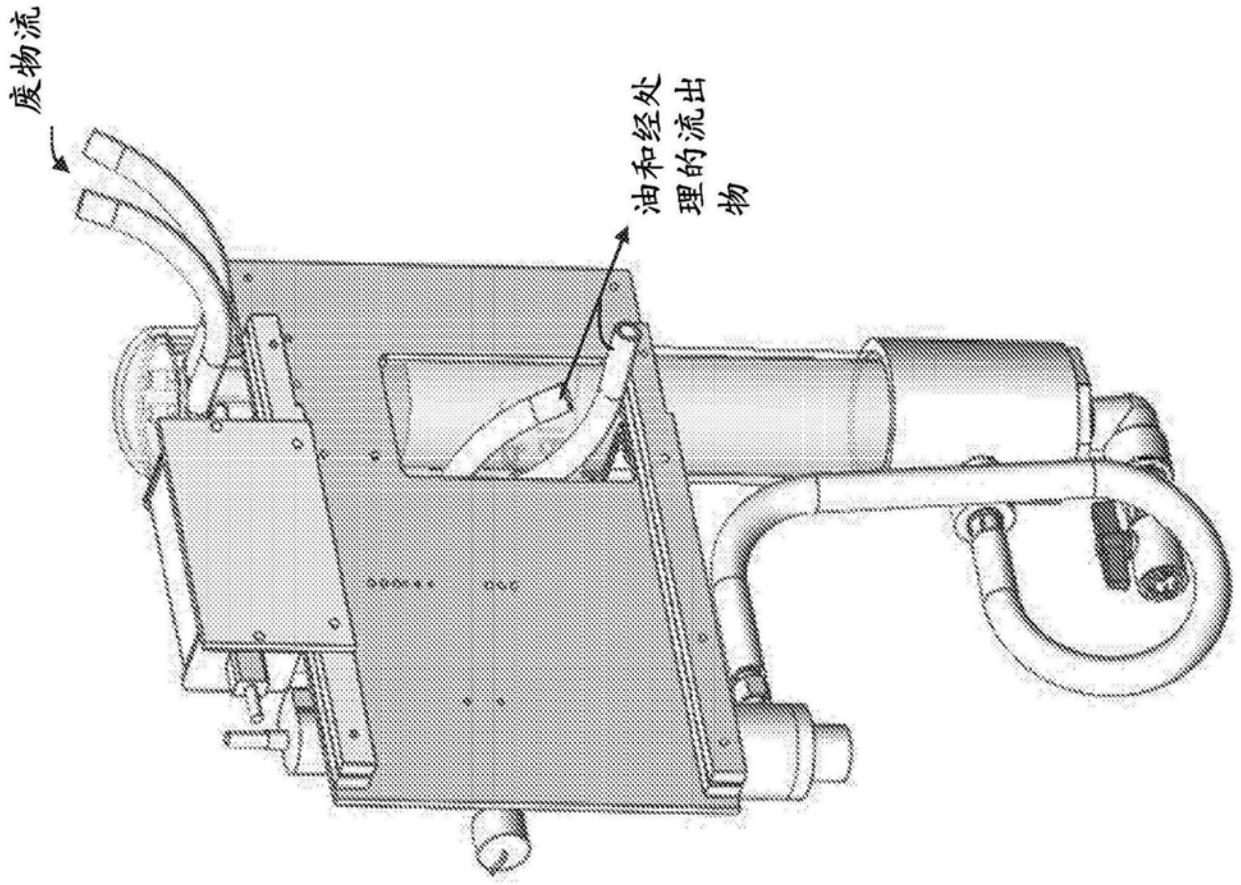


图6

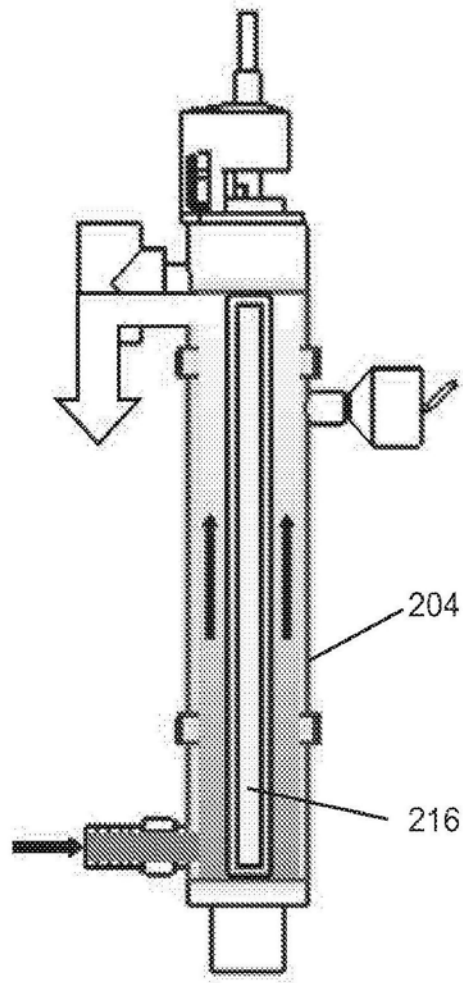


图7

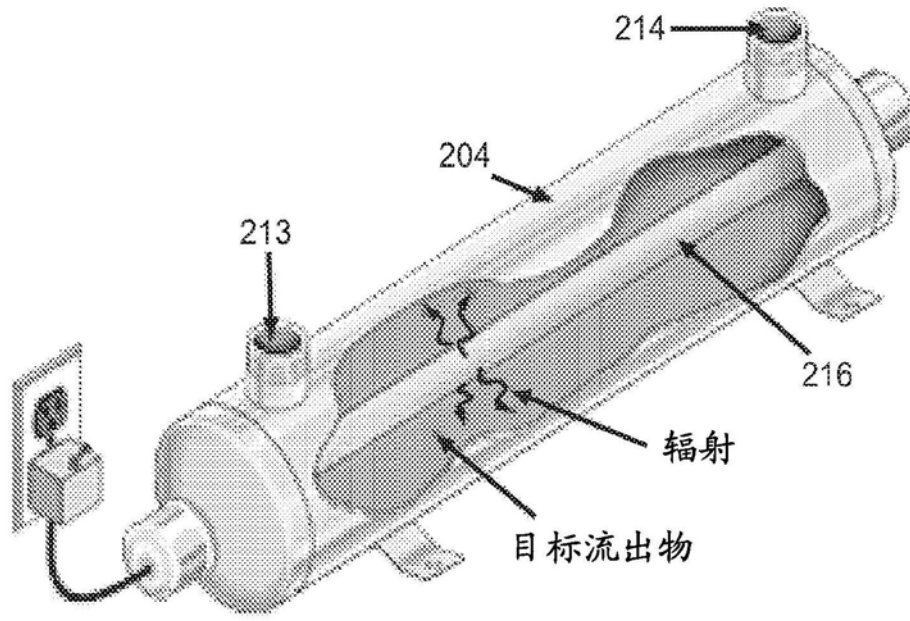


图8

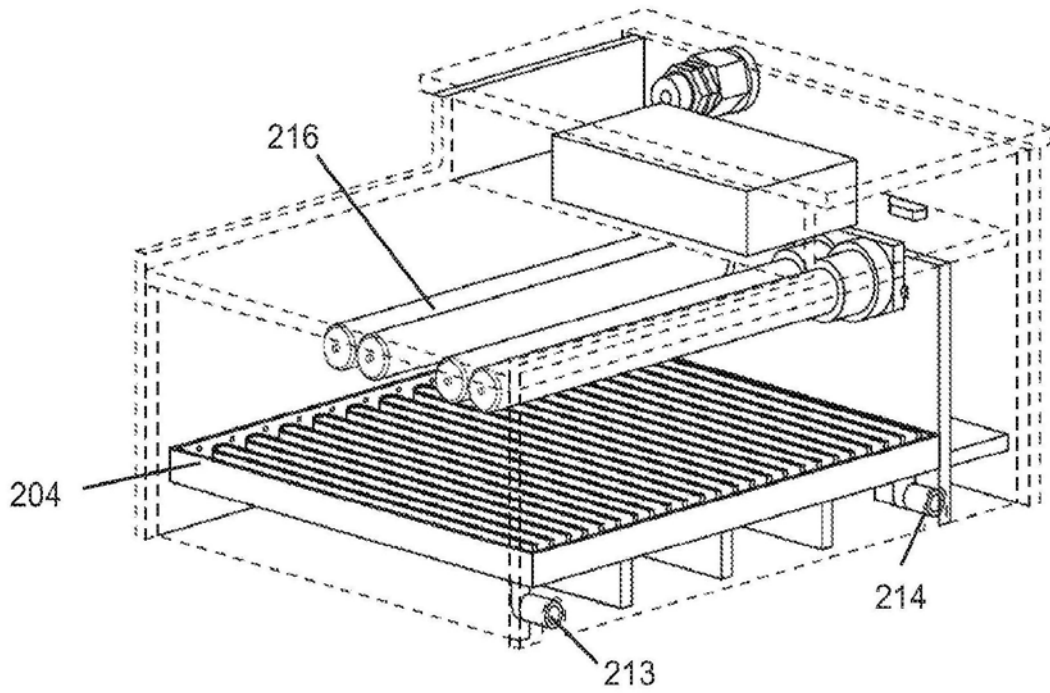


图9A

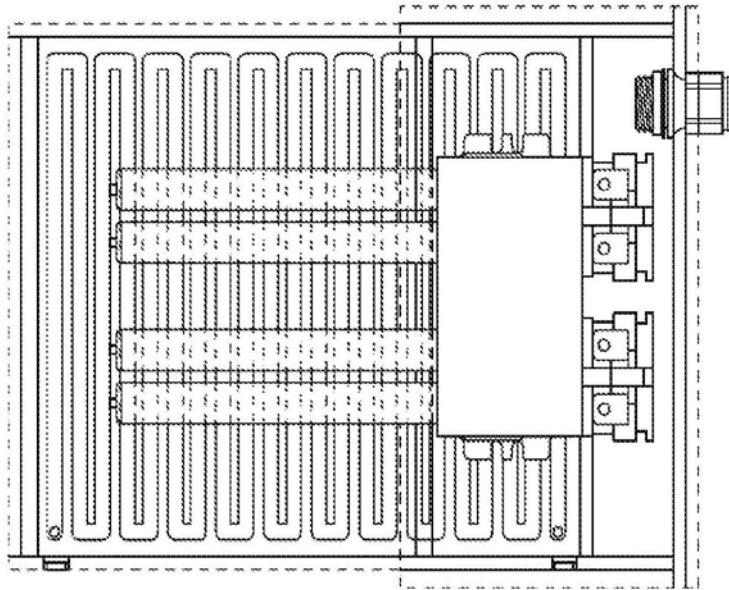


图9B

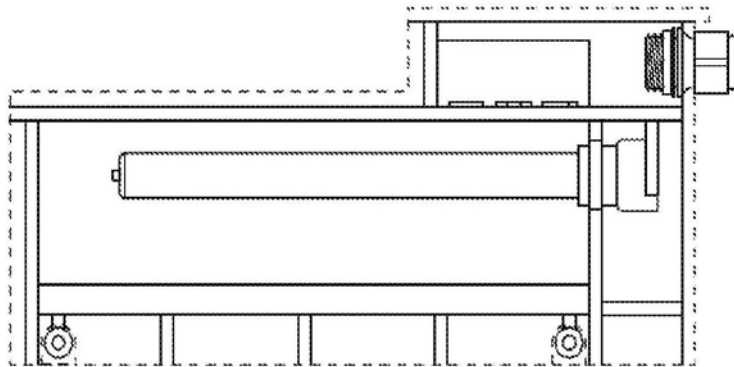


图9C

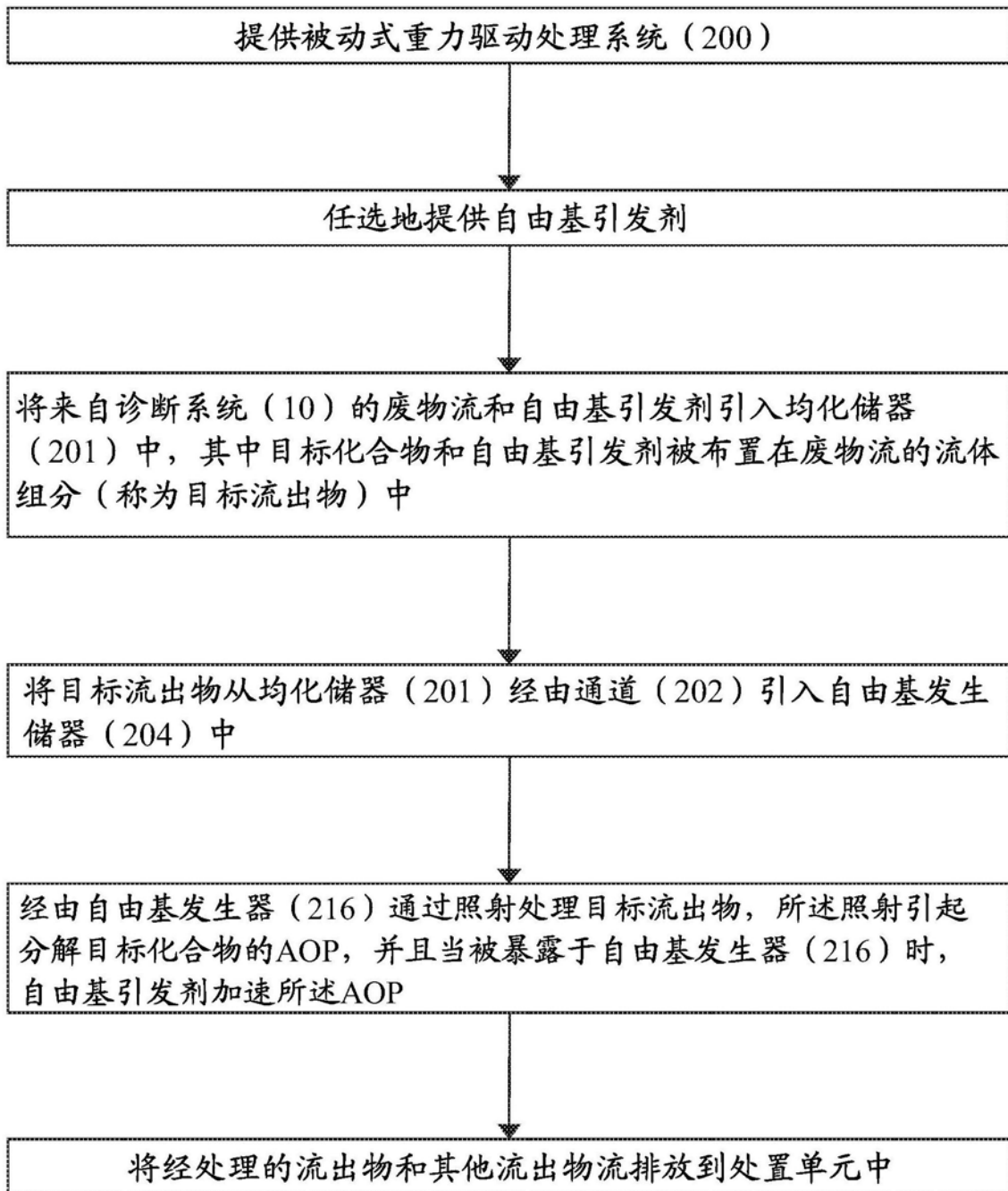


图10



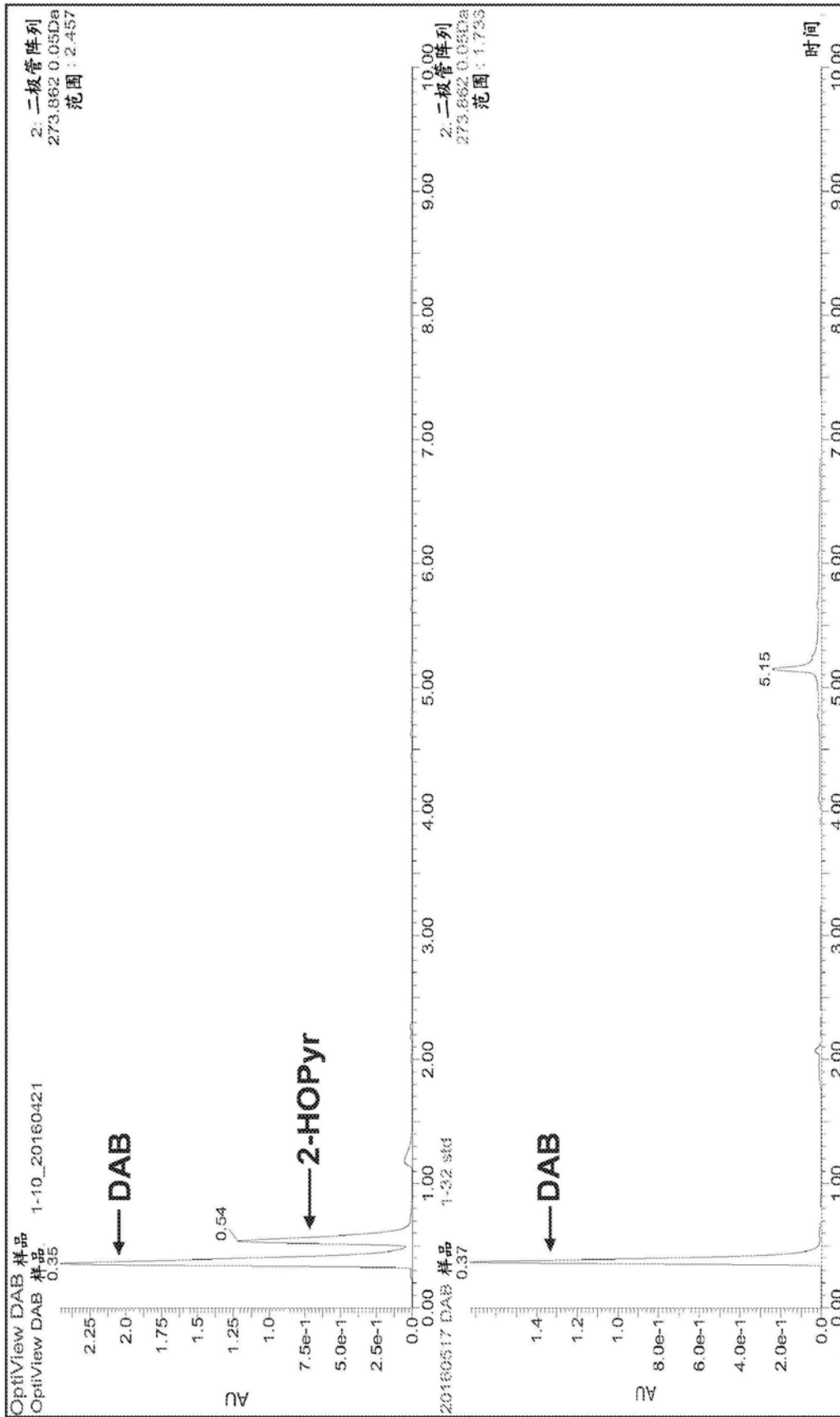


图11A

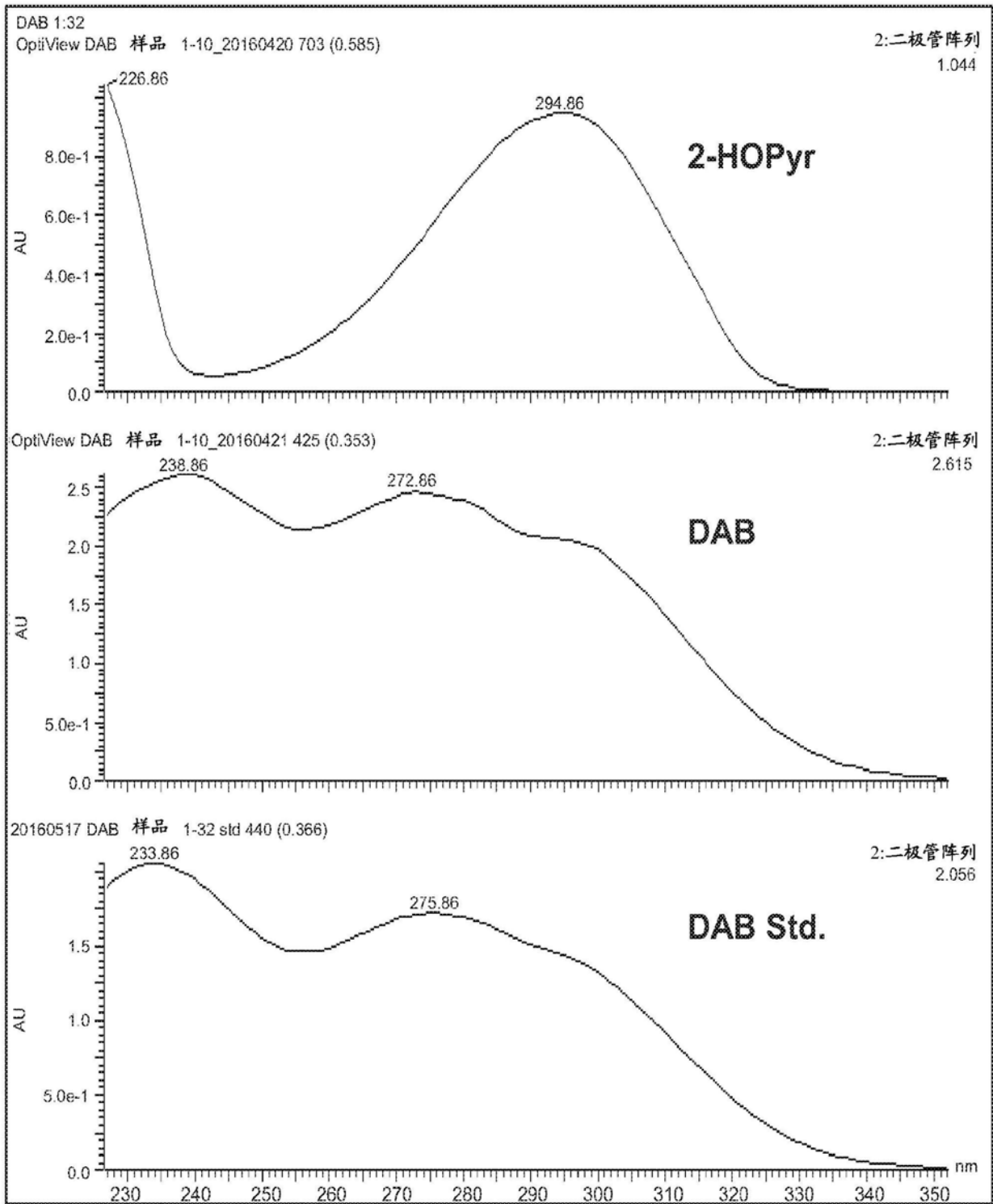


图11B

在DDI水中的DAB滴度

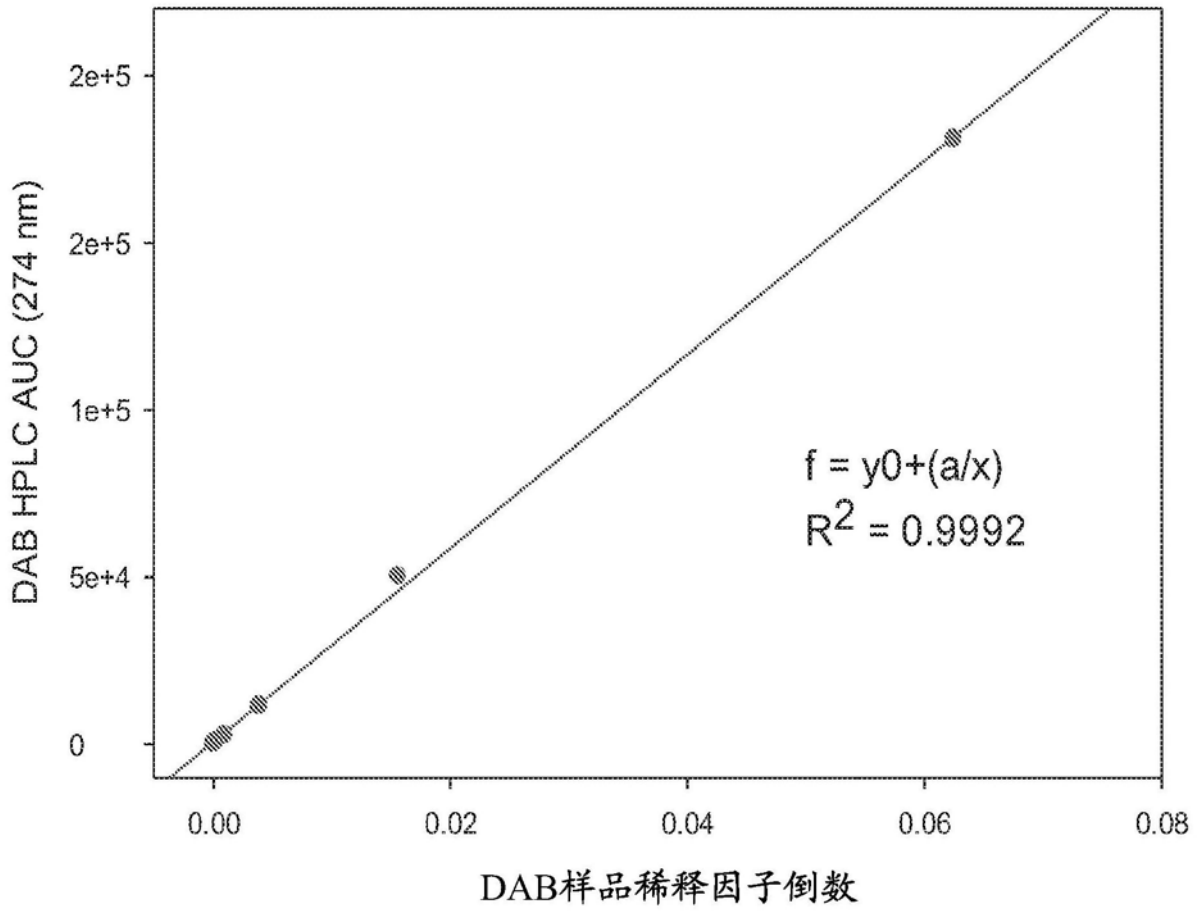


图11C

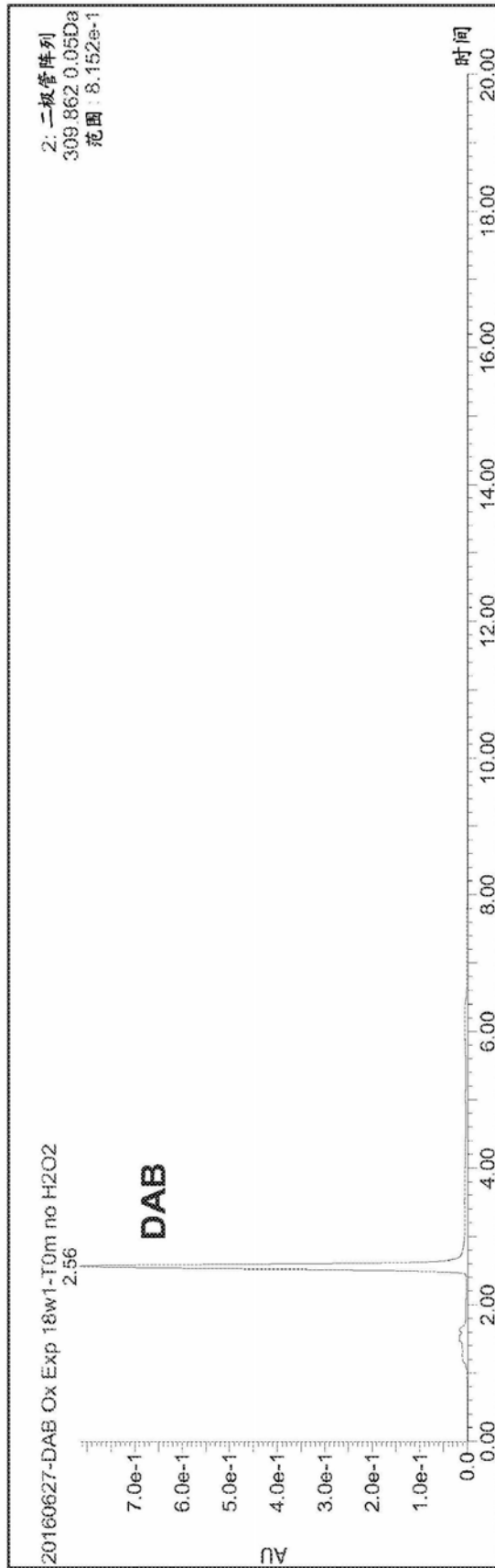


图12A

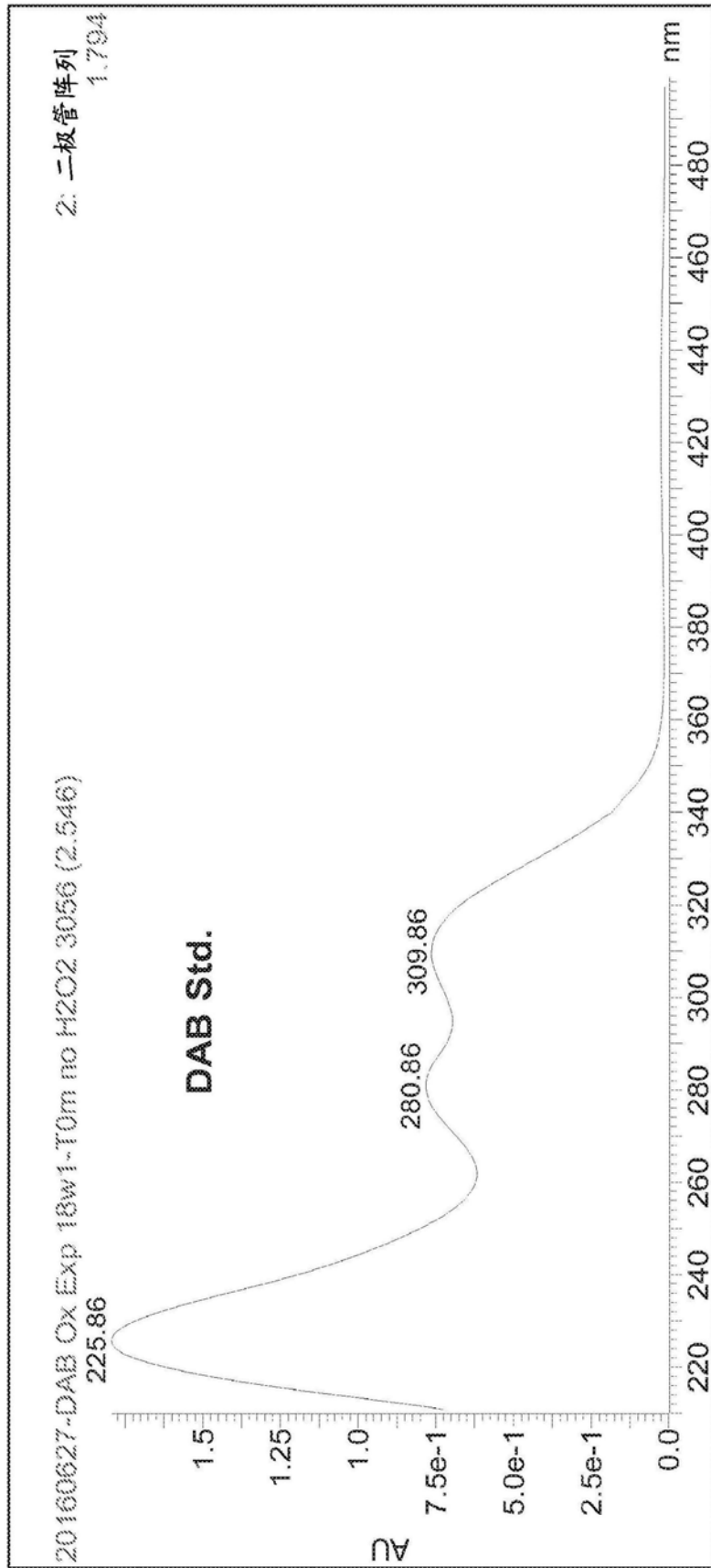


图12B

在Bmk Ultra IHC废物中的DAB滴度  
(具有AMP的OptiView DAB)

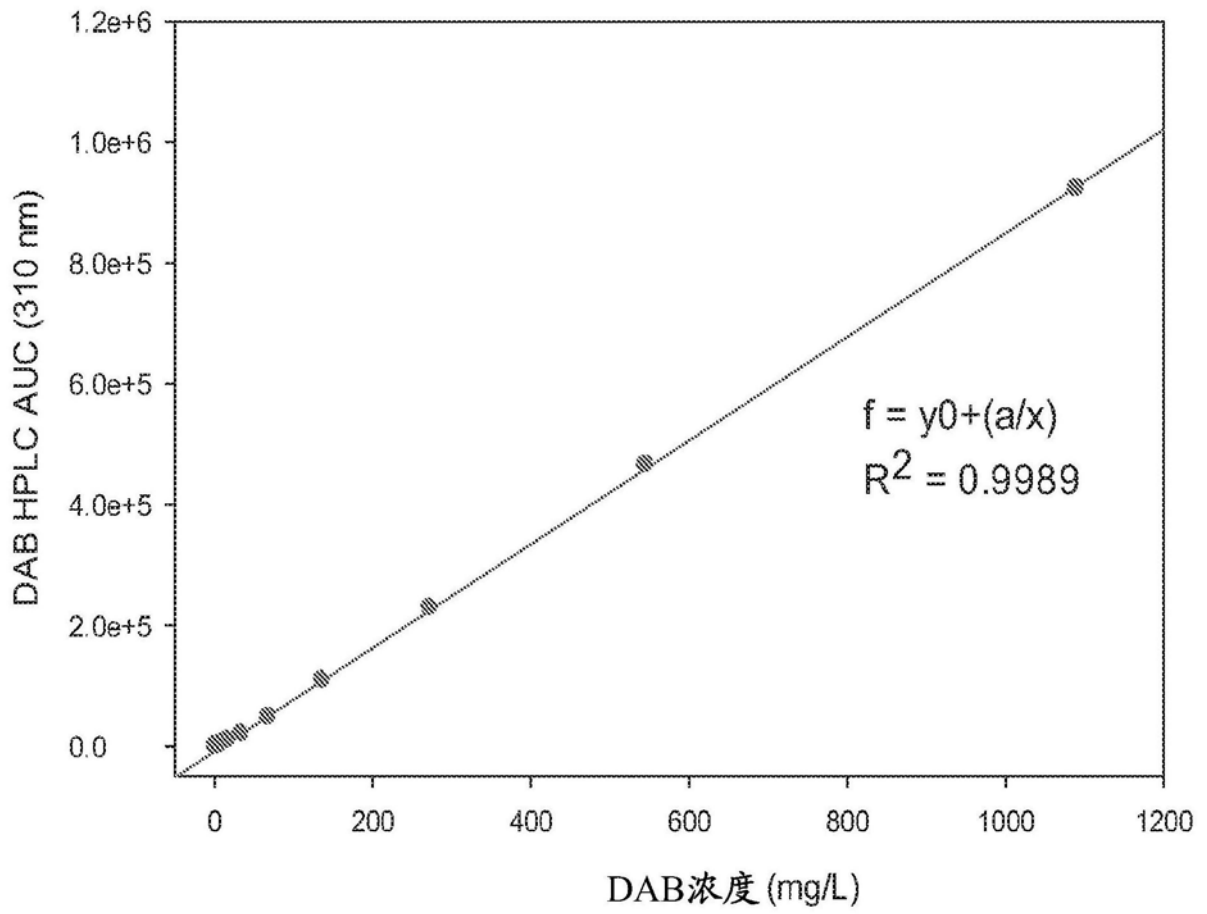


图12C

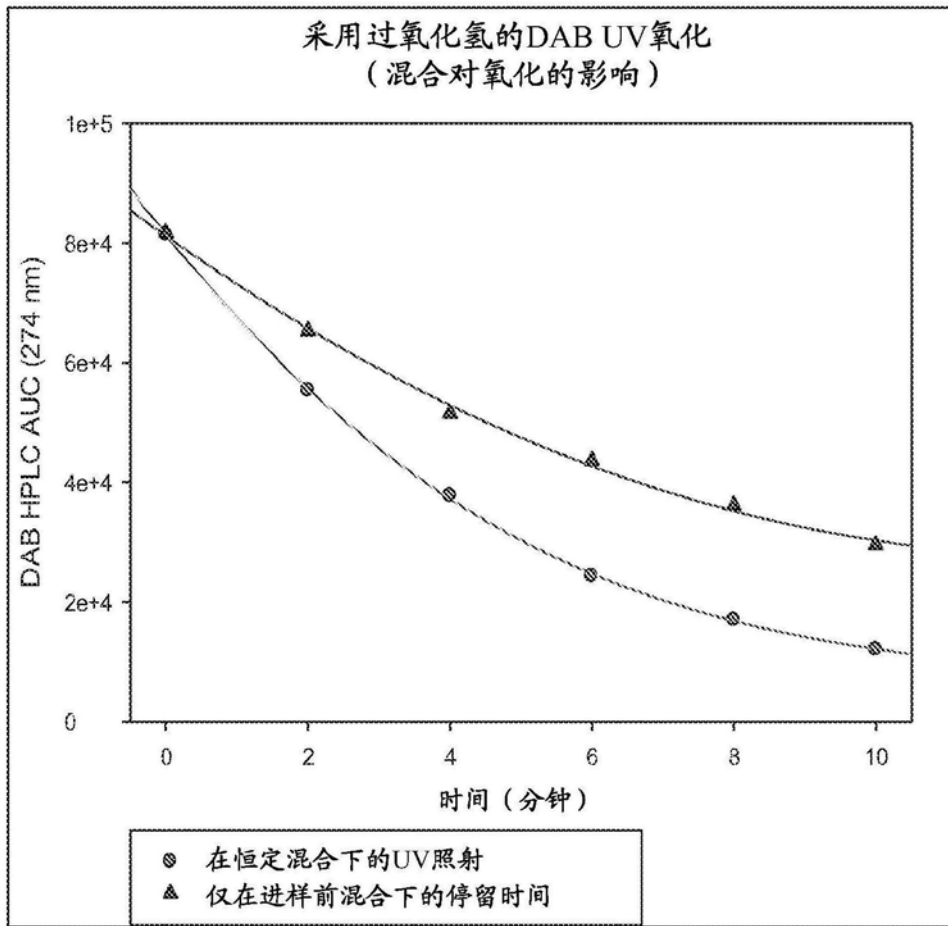


图13A

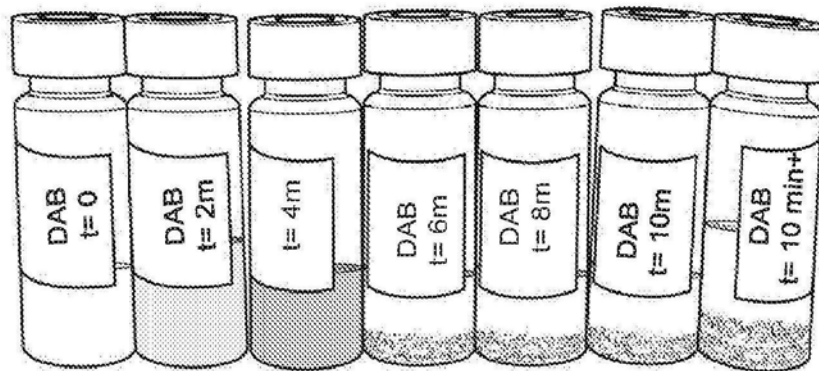


图13B

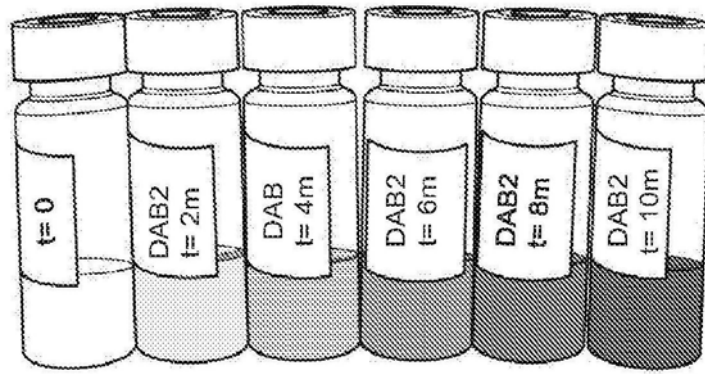


图13C

在10 W Aquatop灭菌器中的DAB UV氧化

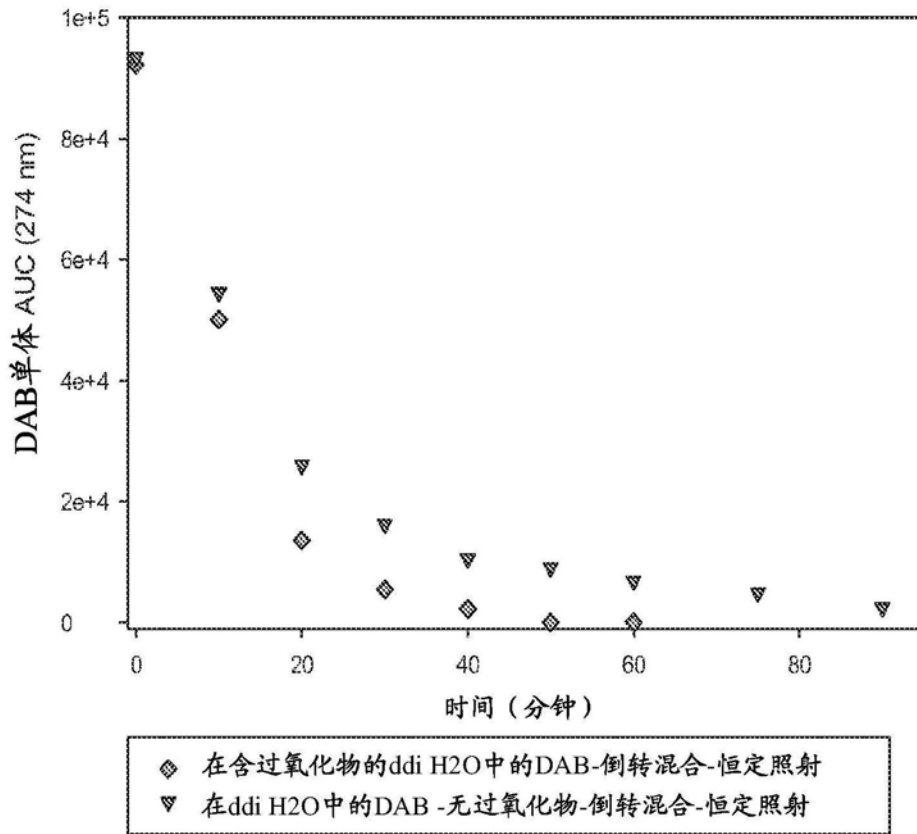


图14A



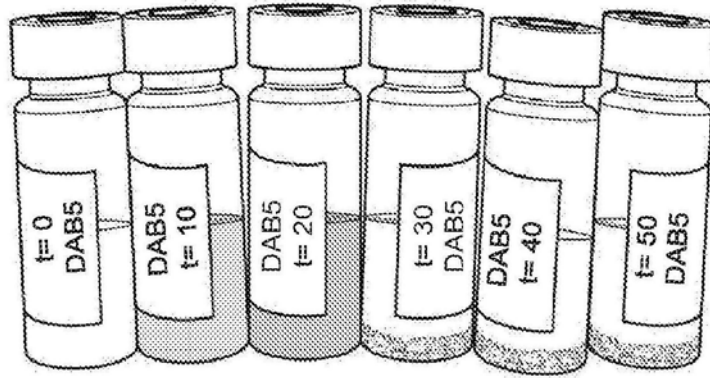


图14B

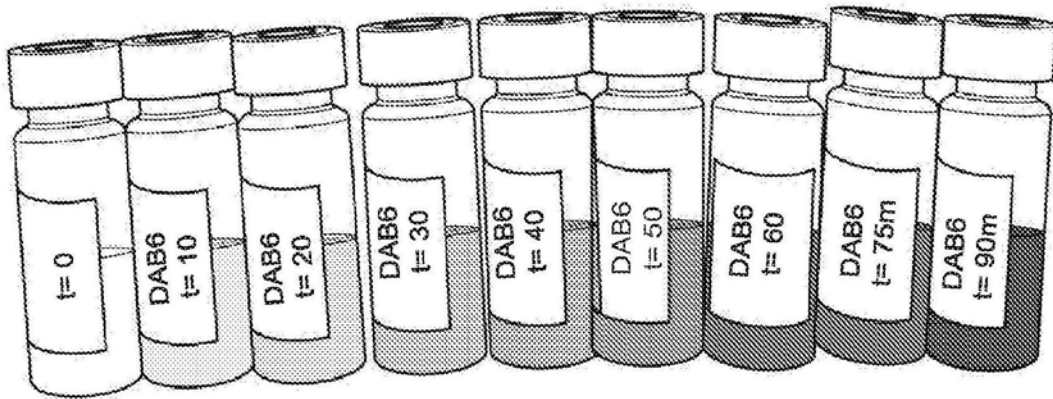


图14C

在10瓦Aquatop灭菌器中的DAB UV氧化

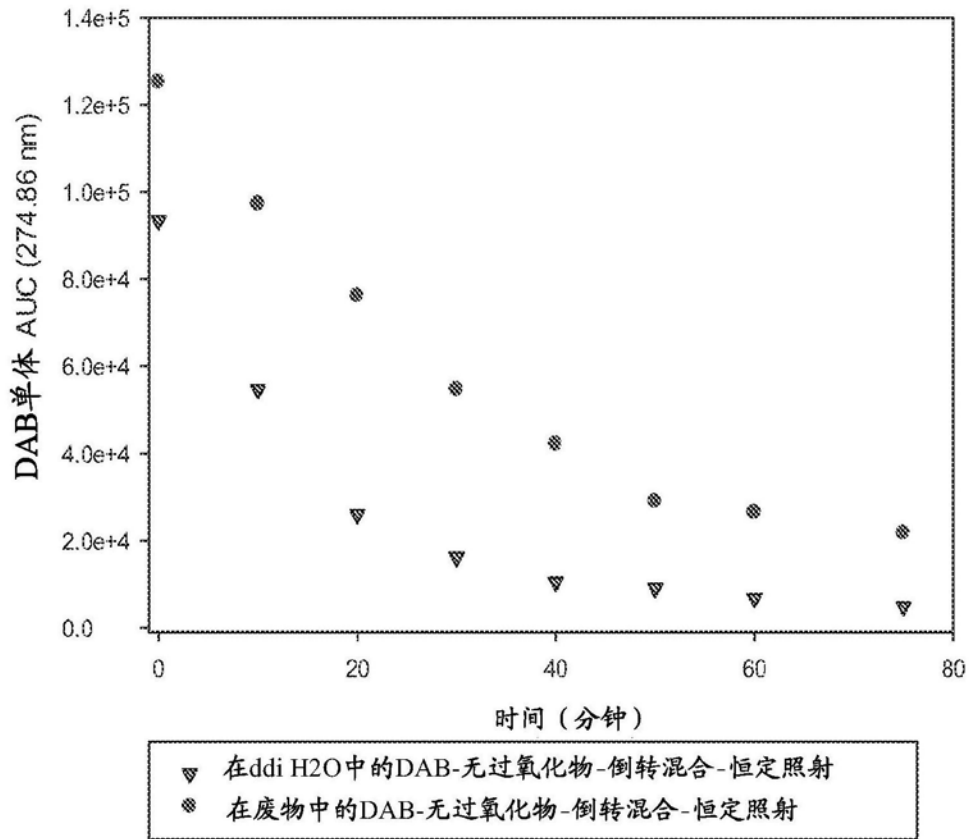


图15

在10瓦Aquatop灭菌器中的DAB UV氧化

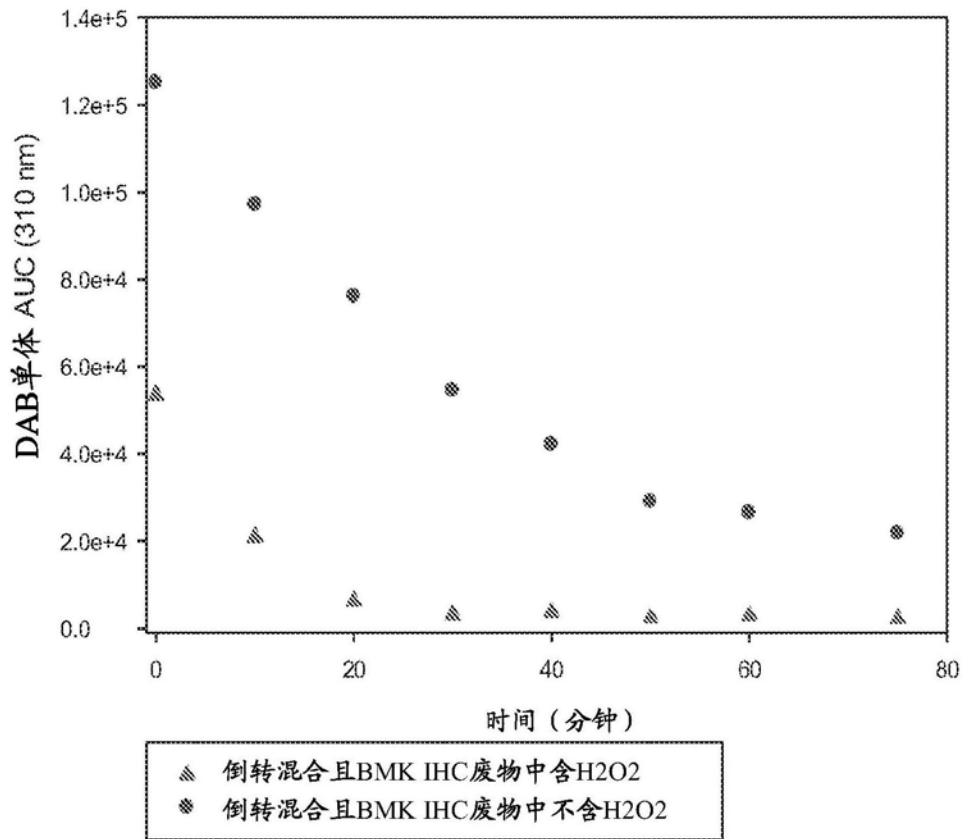


图16

在10 W Aquatop灭菌器中的DAB UV氧化

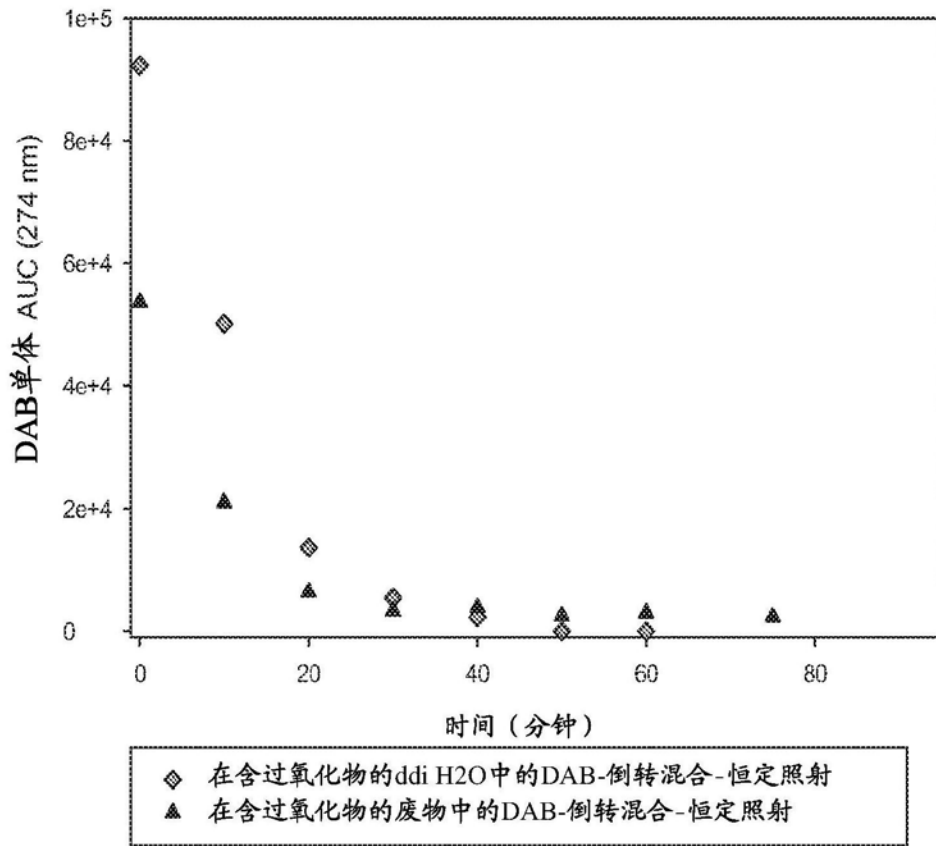


图17

在OptiView Amp废物中的DAB UV氧化  
18 W灯对55 W灯  
(20 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>于1.5 L OptiView Amp废物中)

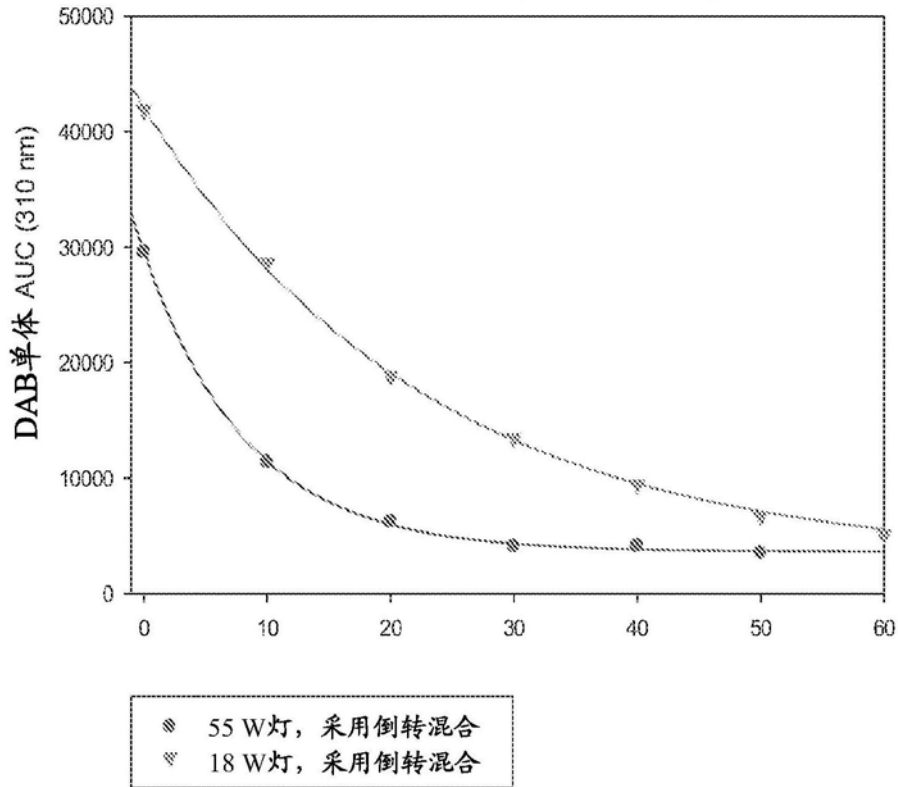


图18

### DAB UV氧化-LCS影响 (55 W-20 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>于1.5 L OptiView Amp废物中)

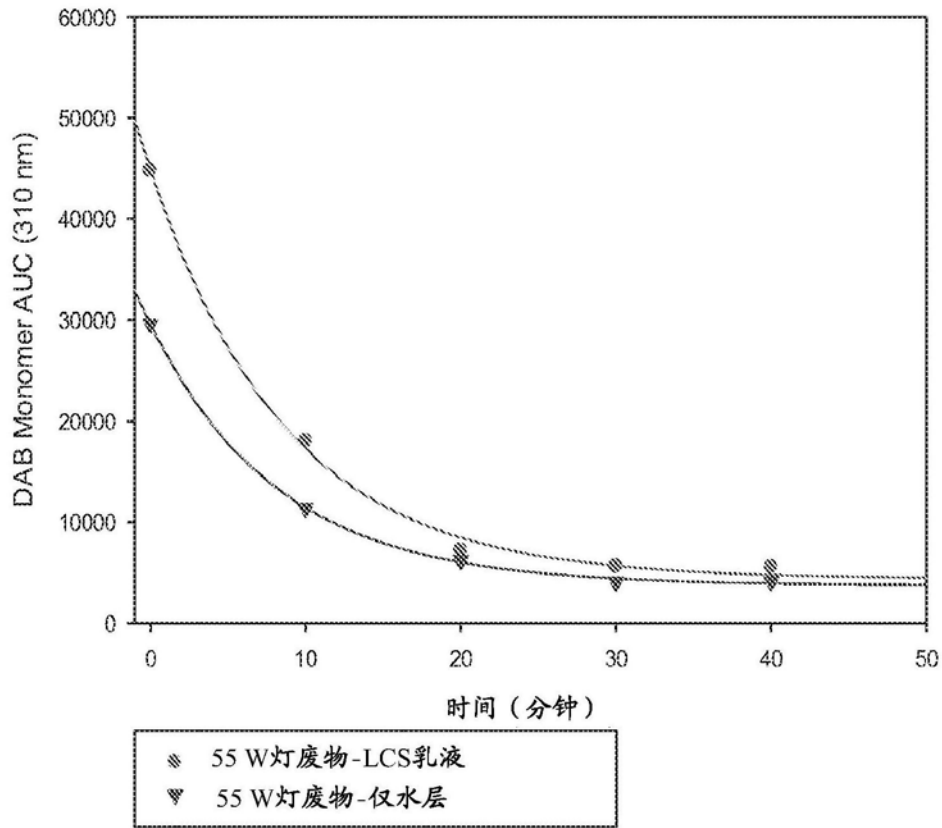


图19A

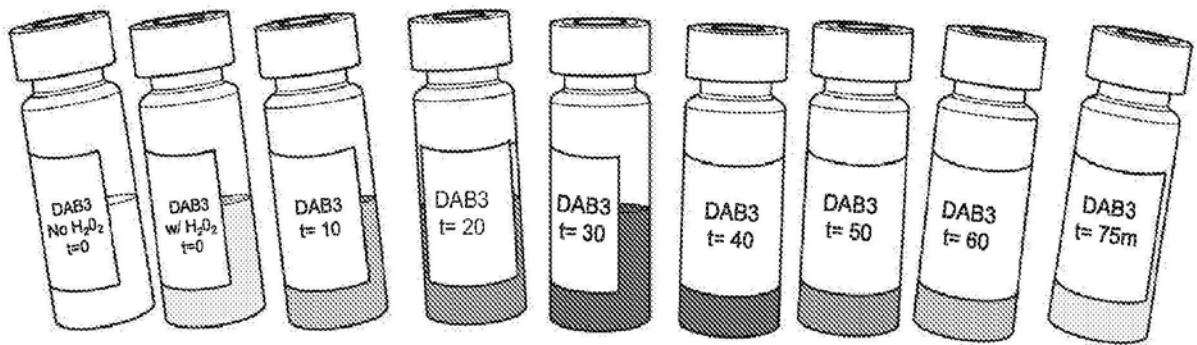


图19B

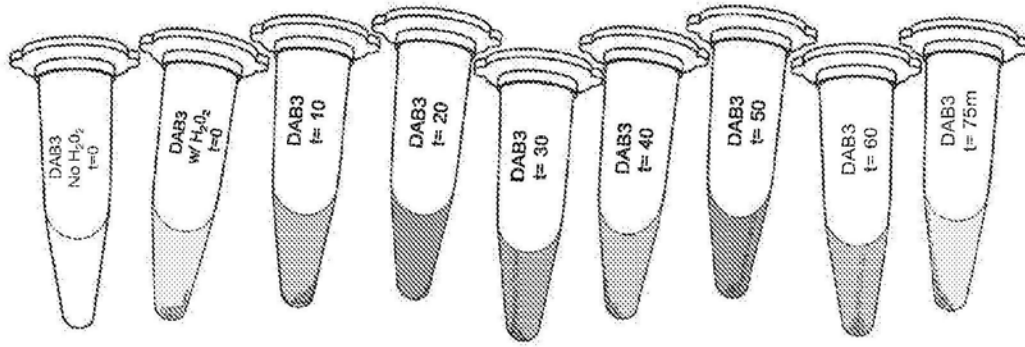


图19C

在反应缓冲液中的DAB UV降解  
平台层厚度影响  
(在OptView DAB废物水平下的DAB)

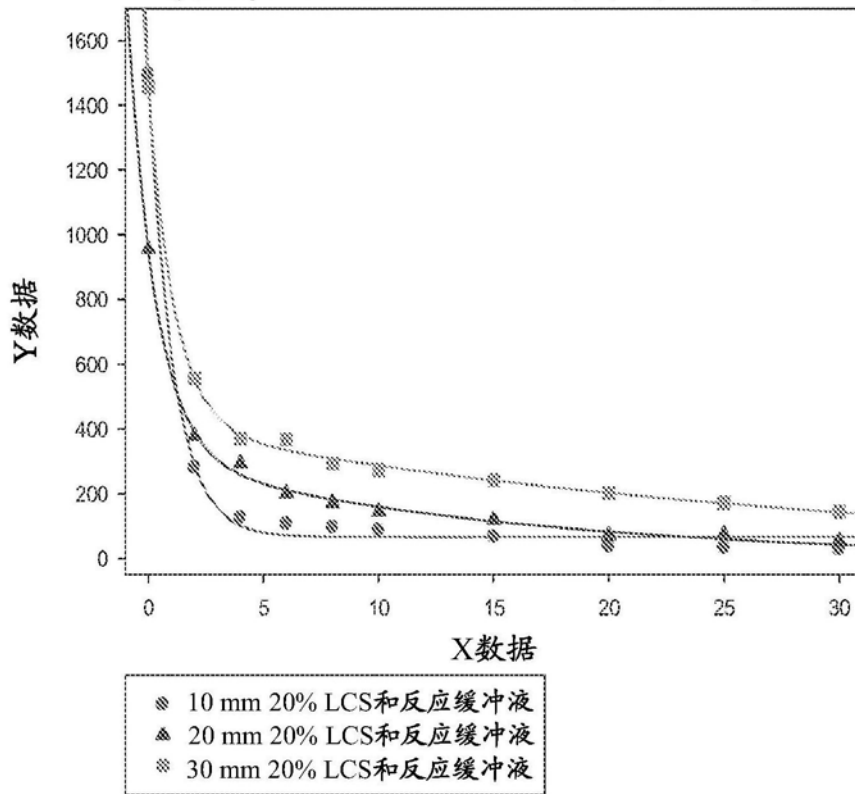


图20

在反应缓冲液中的DAB UV降解  
(36 W平台-在OptiView DAB废物水平下的DAB)

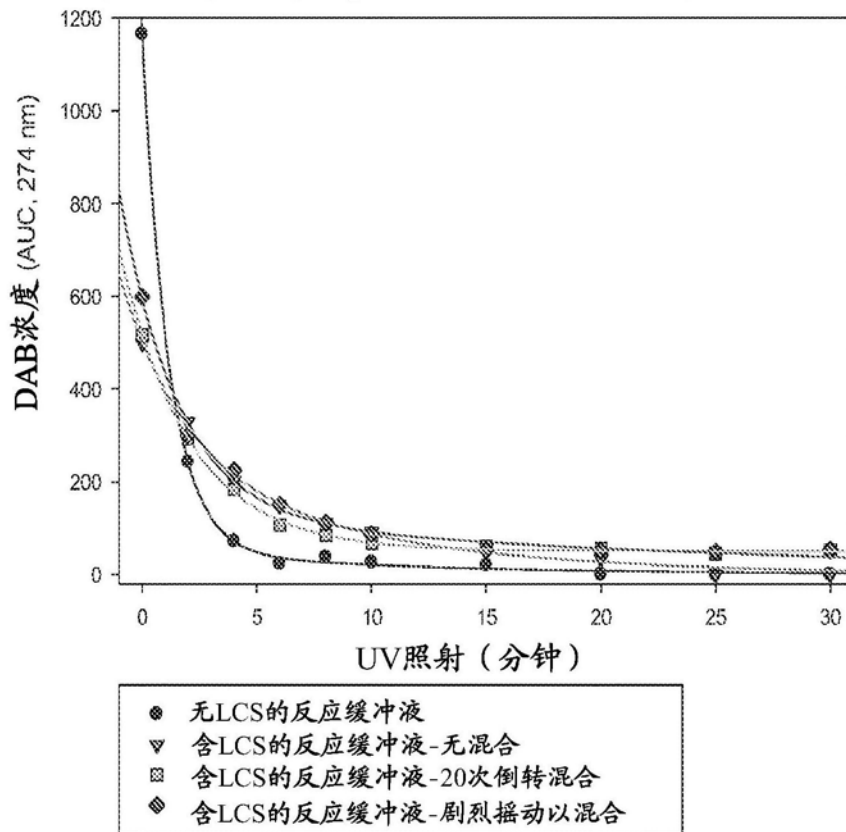


图21



在反应缓冲液中的DAB UV氧化  
(10 W灯-其他自由基引发剂)

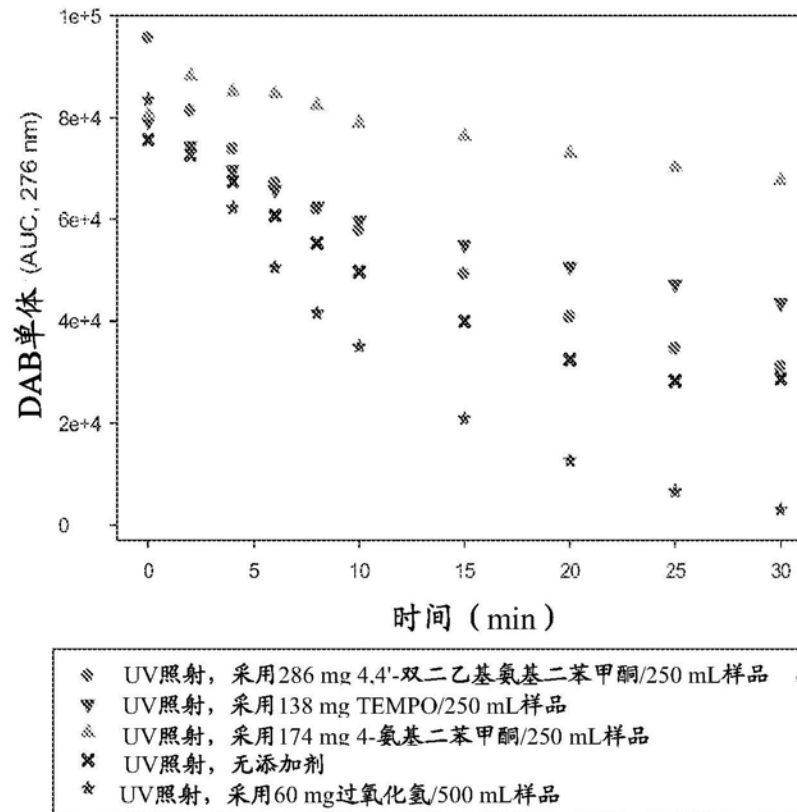


图22

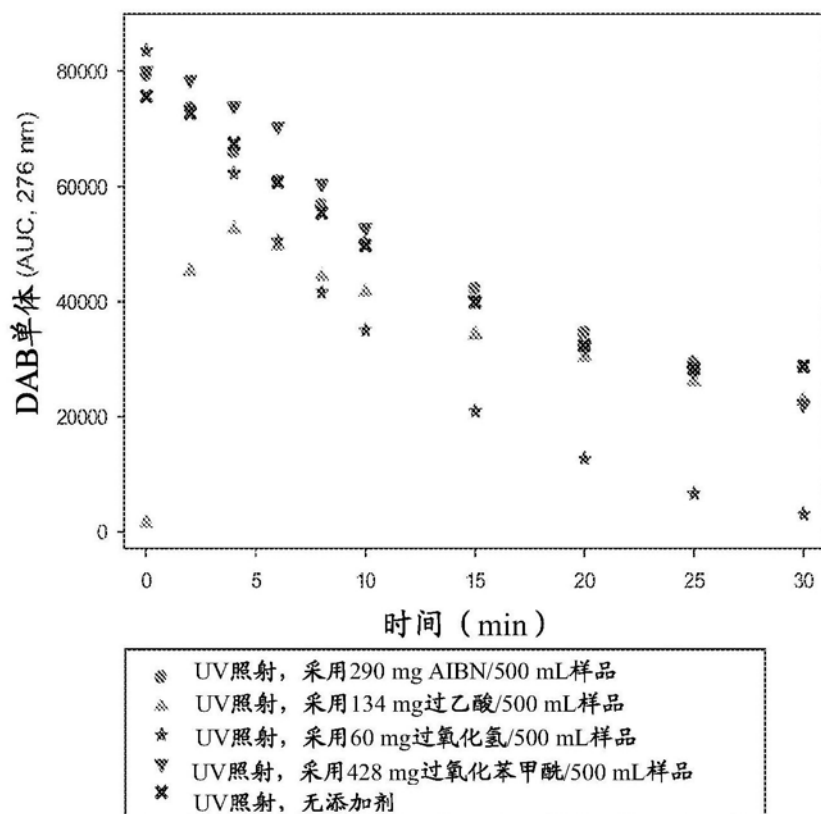
在反应缓冲液中的DAB UV氧化  
(10 W灯-其他自由基引发剂)

图23

DAB自由基氧化  
超声处理, 采用添加剂 (25 ml)

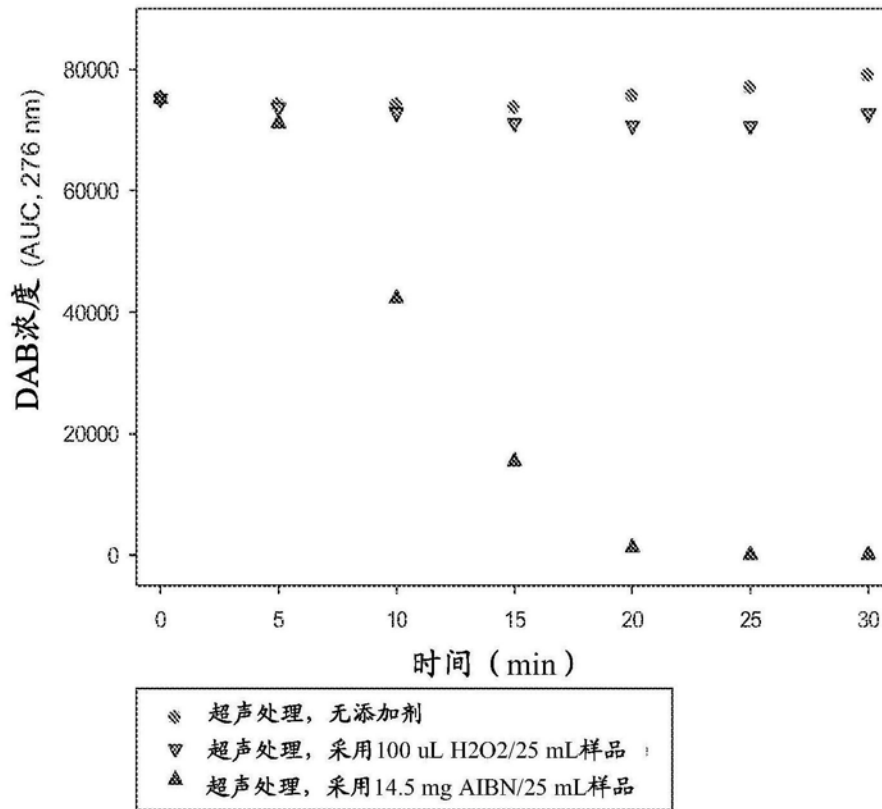


图24

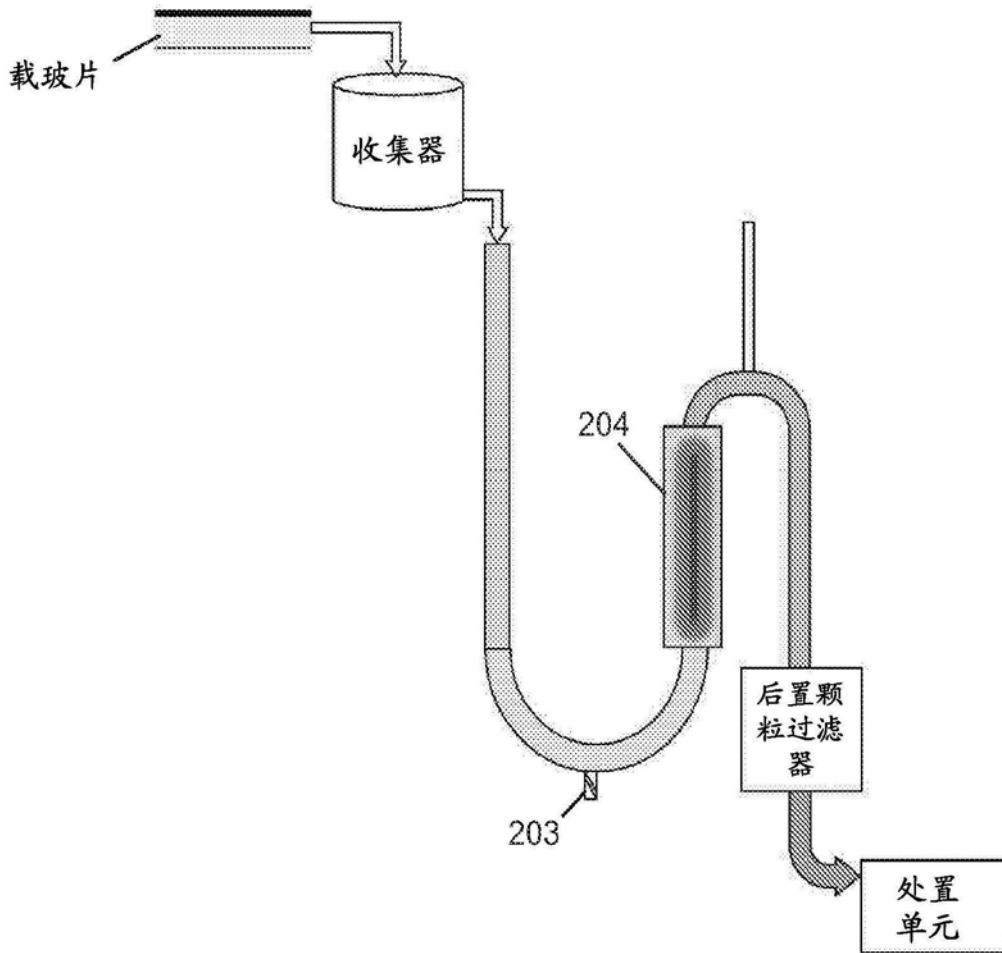


图25

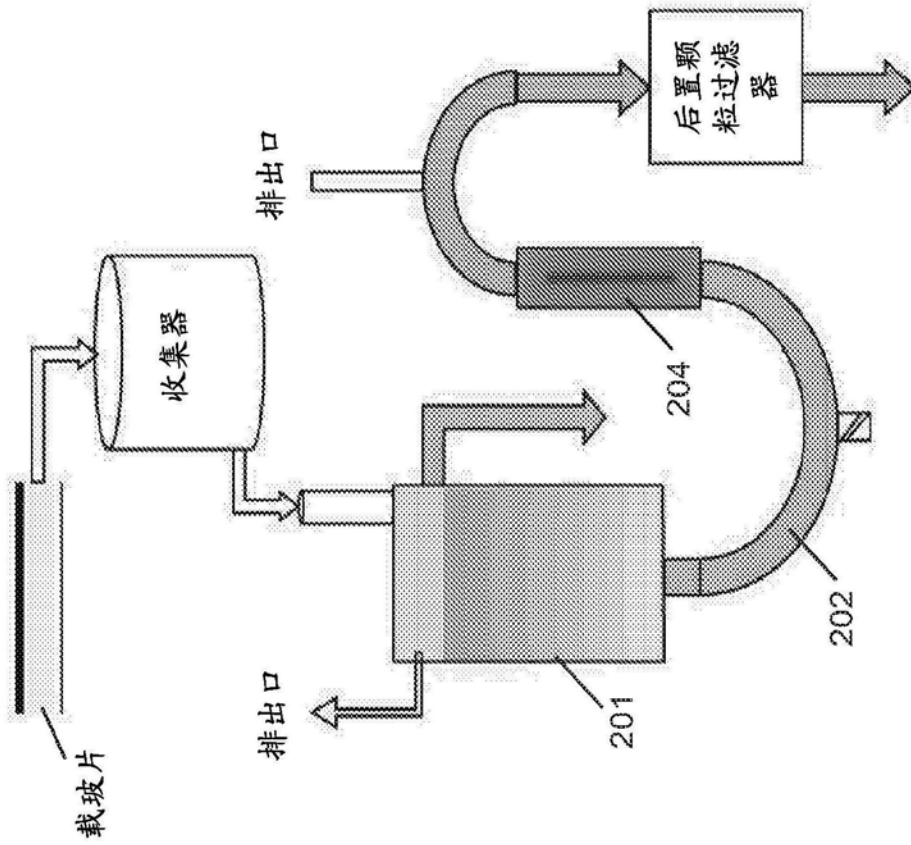


图26A

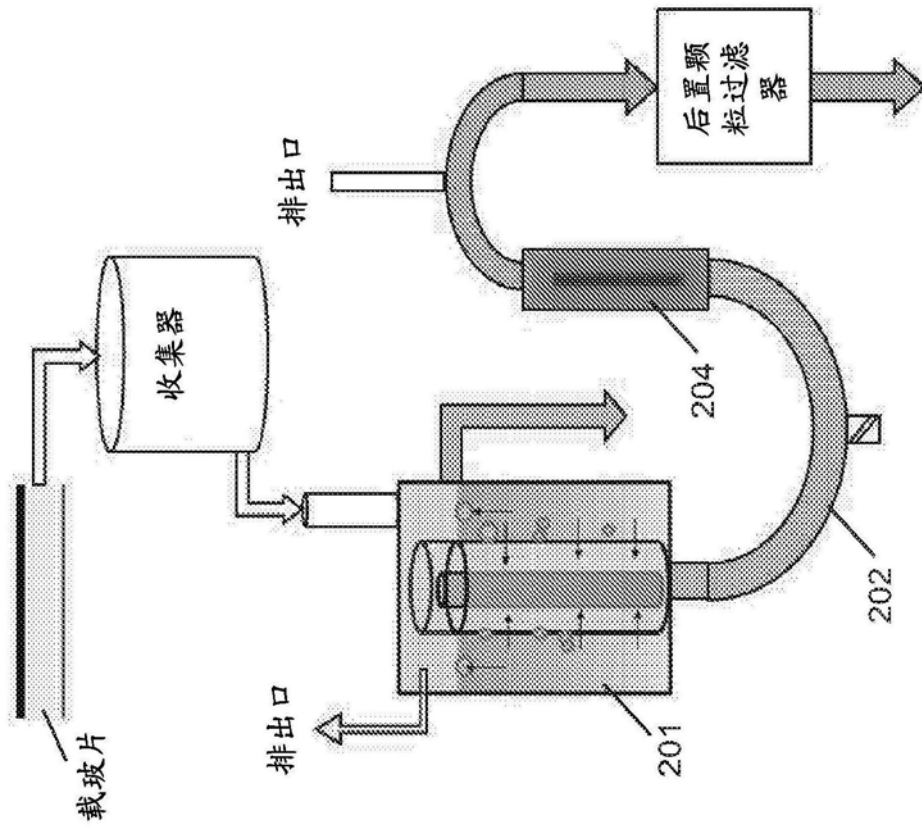


图26B

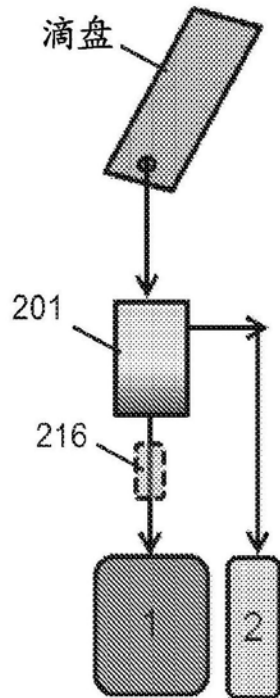


图27A

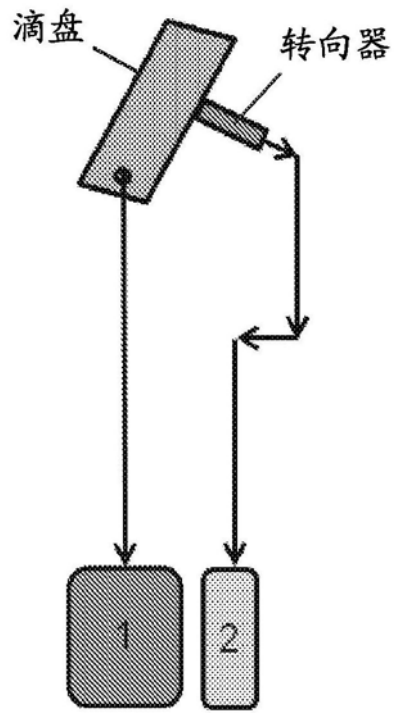


图27B

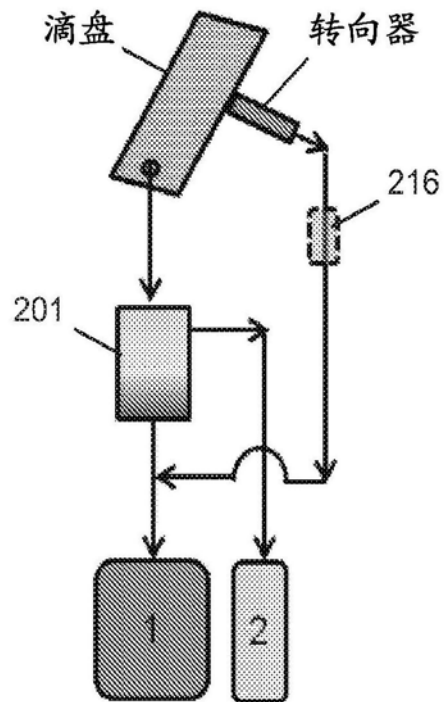


图27C