



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115948224 A

(43) 申请公布日 2023.04.11

(21) 申请号 202310109346.4

C12N 15/10 (2006.01)

(22) 申请日 2020.02.27

G01N 1/34 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

G01N 1/28 (2006.01)

202080094232.1 2020.02.27

G01N 35/02 (2006.01)

(71) 申请人 莫拉雷研究公司

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 陈元骥 刘宗华 吴启安

(74) 专利代理机构 北京权智天下知识产权代理

事务所(普通合伙) 11638

专利代理师 邓阿卫 朱亚辉

(51) Int. Cl.

C12M 1/00 (2006.01)

B01J 19/28 (2006.01)

C12M 1/36 (2006.01)

C12Q 1/6806 (2018.01)

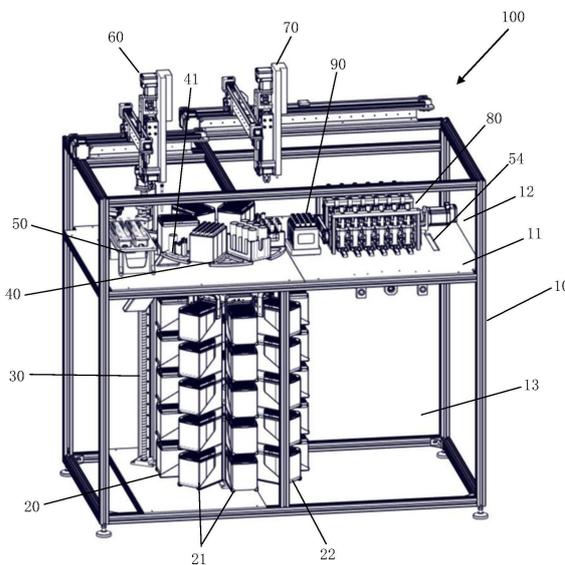
权利要求书2页 说明书9页 附图20页

(54) 发明名称

生物样本自动提取系统和装置

(57) 摘要

从一组生物样本中自动提取生物试样的系统,占地面积小,耗材组的移动最小,从而减少了提取过程中的潜在污染。提取系统包括一组反应管、一个用于存放一组耗材的存储单元、样本制备单元、样本提取单元、废物单元、多个用于移动管子、样本和盒子的机器人,以及可编程控制系统,它被编程为以串行模式处理样本,其中一系列样本按时间顺序依次连续处理,从而保持一个连续的模式。因此,无论样本何时开始处理,每个样本的固定处理周转时间。



1. 制备样本的反应管,包括:
 - a) 反应管顶部的反应室,用于接收样本、缓冲液以及用于提取过程的磁珠;
 - b) 反应管底部的废物室,用于接收提取过程中产生的废物;
 - c) 连接反应室和废物室的控制阀,当控制阀打开时,提取过程中产生的废物进入到废物室。
2. 根据权利要求1所述的反应管,其中所述废物室的直径大于反应室的直径。
3. 根据权利要求1所述的反应管,其中控制阀通过按下一组位于反应室外部的按钮打开。
4. 根据权利要求1所述的反应管,其中所述反应管由生物相容性和可消毒材料制成。
5. 从一组生物样本中自动提取生物试样的系统,所述提取系统包括:
 - a) 一组反应管,其中每个反应管包括:反应管顶部的反应室,用于接收样本、缓冲液以及用于提取过程的磁珠;反应管底部的废物室,用于接收提取过程中产生的废物;连接反应室和废物室的控制阀;
 - b) 一个存储单元,包括:
 - i) 一种旋转存储系统,用于放置多种耗材存储盒,所述存储盒存储有一组耗材;
 - ii) 样本平台,包括多个样本管;
 - iii) 冷却器,用于存储需要以较低温度存储的多种耗材;
 - c) 一个样本制备单元,包括:
 - i) 一个旋转台,其具有传送单元,所述传送单元包括用于接收样本管的样本管架、用于接收反应管的反应管架;
 - ii) 多个容纳空间,其尺寸可容纳多种耗材盒;其中,所述旋转台上的所述样本管和所述反应管紧靠在一起,以便于提供将样本从所述样本管转移到所述反应管的快速通道;
 - d) 废物处理单元,用于处理废物;
 - e) 样本提取单元;
 - f) 多个机器人,用于移动管体、样本、箱体,包括:
 - i) 盒子升降机器人,是一种垂直运动机器人,用于抓取并将存储耗材组的多个存储盒运送到样本制备单元;
 - ii) 样本机器人,用于将样本管从样本平台转移到转移单元,将反应管从含有一组耗材的耗材盒转移到样本管旁边的传送单元,并将样本转移到反应管中进行混合,耗材以移动量小、占地面积较小,并减少提取过程中的潜在污染;
 - iii) 反应机器人,用于将一组耗材转移到反应管中,其中,通过旋转台的每次旋转,反应机器人拾取耗材并将其添加到反应管中,混合后,旋转台旋转,反应机器人将反应管转移到样本提取单元;
 - g) 一种可编程控制系统,通过编程以串行模式处理样本,其中一系列样本逐个按时间顺序进行处理,从而,无论样本何时处理,每个样本均保持固定的处理周转时间。
 6. 从一组生物样本中自动提取生物样本的系统,所述提取系统包括:
 - a) 一个样本制备单元,其具有一个旋转台,所述旋转台用于通过样本机器人在反应管中制备样本;
 - b) 样本提取单元,通过向反应管中的样本添加提取成分来提取样本;

c) 一个反应机器人,用于在旋转台转动到位时,将反应管从旋转台转移到样本提取装置邻近位置,因此提取系统占地面积小,耗材移动量最小,从而减少提取过程中的潜在污染。

7. 根据权利要求6所述的系统,其中所述耗材组包括:一组样本、缓冲液、长移液器吸头、中移液器吸头、短移液器吸头和一组反应管。

8. 根据权利要求6所述的系统,其中所述传送单元具有样本管架、靠近样本管架的反应管架、靠近反应管架和样本管架的排废孔。

9. 根据权利要求6所述的系统,样本通过样本机器人选择和抓取第一个移液器从样本管转移到反应管中。

10. 根据权利要求6所述的系统,其中缓冲液和磁珠通过反应机器人选择和抓取的第二和第三吸管转移到反应管。

11. 根据权利要求6所述的系统,其中废物单元由与开口连接的废液室组成。

12. 根据权利要求6所述的系统,其中所述旋转存储装置可绕垂直轴旋转。

13. 根据权利要求6所述的系统,其中所述样本提取单元包括安装在多个磁铁架上的独立摇管装置;每个摇管装置都有一个摇动电机,实现轨道摇动。

14. 根据权利要求6所述的系统,其中所述系统包括一个垂直框架,其通过水平平台分为顶部区间和底部区间,其中旋转储存单元和废物处理单元安装在底部区间;样本制备单元和样本提取单元安装在顶部区间。

15. 根据权利要求6所述的系统,其中所述旋转存储装置包括八个垂直安装的托盘,其中每个托盘包括五个容纳空间,所述旋转存储装置配置为接收总共四十盒耗材箱。

生物样本自动提取系统和装置

[0001] 本申请是分案申请,其母案申请的申请号为2020800942321,(国际申请号为PCT/CA2020/050258),申请日为2020年02月27日,发明名称为“生物样本自动提取系统和装置”。

技术领域

[0002] 本发明总体上涉及为多种分析处理系统和技术服务的样本自动提取系统。

背景技术

[0003] 分析处理系统的样本制备和提取涉及在基本无菌的环境中操作和处理多个生物样本。处理样本时无污染很重要,否则结果将不准确,会受到影响并可能导致后续分析处理和测试中的假阳性。

[0004] 多种分析处理系统都需要准备生物样本,例如聚合酶链反应“PCR”系统。“PCR”是分子生物学中使用的一种技术,用于扩增一段核酸(例如脱氧核糖核酸“DNA”或核糖核酸“RNA”)的单个或几个副本,跨越几个数量级,产生数千到数百万个特定序列的副本。

[0005] “PCR”通常被认为是扩增核酸的聚焦片段,可用于诊断和监测遗传疾病、研究目标片段的功能、用于法医个体识别以及其他相关用途。

[0006] 可利用优选系统制备的样本的分析处理系统的另一示例是酶联免疫吸附测定(ELISA),它检测抗原或抗体以用于免疫学和毒理学。生物样本的纯度对于分析处理系统而言,在随后的分析处理过程中产生准确结果很重要。为分析处理系统(例如PCR或ELISA酶联免疫吸附测定)准备样本的一个问题是,当扩增容器打开并且正在准备样本时,准备过程有污染的风险。此外,在移动样本期间和取下盖子时,溢出、液滴形成和/或气溶胶的可能性会导致污染风险。由于受污染的移液器在打开的样本容器上方移动,因此,在移液器从系统中引入和移除过程中也可能发生交叉污染。这种污染会很快导致错误的结果或有偏差且不正确的测试结果。必须小心防止此类污染。

[0007] 样本制备、扩增和检测区域之间的物理分离通常用于限制样本之间的污染以及来自周围环境的污染。这些措施相当麻烦、价格昂贵并且需要严格的培训以防止材料转移到这些隔离区域之间的实验室外套、手套、移液管或实验室设备上。

[0008] 生物材料处理系统包括一个移动移液管组件,其中多个单独的移液管安装在可移动框架上,该框架可相对于样本托盘在纵向和横向方向上移动,样本托盘包括优选装载有生物材料(例如全血)的样本管,血清或其他用于核酸扩增的生物材料。移液管组件在样本管上的多次停止和启动,通常是在移液管与样本管中的样本接触后,当机器人框架移动、启动、停止和振动时,在机器人框架上的样本管造成交叉污染,导致样本托盘上的所有样本受到广泛的潜在污染、昂贵而精确的测试失败。

[0009] 设计一种样本处理系统是值得的,当受污染的移液器移动、停止和启动时,样本托盘会受到潜在的振动负载,该系统可降低或消除交叉污染的风险。样本管还需要样本管中的样本和其他材料(例如缓冲液)通过顶部开口进出,这进一步产生了潜在的污染问题。

[0010] 许多处理样本的方法包括摇动、加热、向磁珠-目标化合物复合物施加磁场以及排

出液体废物的步骤。通常,这些步骤在独立和分开的工位上进行,例如使用摇管装置、磁分离装置、加热器和废物容器。

[0011] 上述传统的摇晃、加热、磁珠分离和废液排放的过程需要单独的工位并且占用工作台上过多的空间。使用这些单独的站点还需要手动处理样本并将其从一个工位运输到另一个工位,这既耗时又导致样本之间发生交叉污染的可能性。因此,需要解决这些问题。

发明内容

[0012] 本发明总体上涉及一种用于从生物样本中分离及提取目标化合物的自动化系统。特别地,本发明是一种自动样本提取系统,其可用于为多种分析处理系统和技术(例如PCR系统)制备样本。

[0013] 所述系统由配置为连续处理样本的单元组成,以便无论样本何时开始处理,它都保持每个样本的固定处理周转时间。本发明以串行模式处理样本,其中一系列样本按时间顺序依次进行处理。该系统的主要单元通过计算机控制,以实现核酸的自动化提取。

[0014] 所述系统包括五个不同的单元:存储单元、样本制备单元、样本提取单元、废物处理单元和反应管单元。所有单元都配置为最大限度地减少样本的移动量以及降低污染风险。

[0015] 所述反应管单元是一种特别设计的反应管,其上部用于样本提取,下部用于接收来自上部的废液。两部分由阀门隔开。

[0016] 所述存储单元存储易于取用的耗材盒。所述存储单元还存储样本管和磁珠。磁珠保存在冷却器中。

[0017] 所述样本制备单元包括具有传送单元的旋转台,所述传送单元包括彼此相邻的容纳样本管的样本管架和容纳反应管的反应管架。所述旋转台还可以容纳盒状耗材和反应管,以便每次快速访问。所述样本制备单元还有一个样本架来固定样本管,样本架位于旋转台的一侧。旋转台旋转,将样本架定位在传送单元上的样本管架旁边,然后样本管被转移。这最大限度地减少了样本移动。所述样本制备单元还包括一个冷却器来容纳磁珠。

[0018] 所述样本提取单元,其靠近旋转台,包括一组用于接收和摇动反应管的摇管装置以及一组带有磁铁的磁铁架,所述磁铁用于操纵反应管内的磁珠。

[0019] 所述废物处理单元包括用于处理消耗品、处理废液和管子的单独垃圾箱。

[0020] 样本制备单元的设计目的是将样本移动量降至最低,以降低污染风险。样本必须从样本管移动到反应管中,以进行提取过程。为了尽量减少样本的移动量,样本管架和反应管架在旋转台上并排放置。样本机器人将样本管从样本管盒移入样本管架,同时将反应管从反应管盒移入反应管架。然后,样本机器人通过添加不同类型的溶液(例如裂解缓冲液)在反应管中制备样本。

[0021] 一旦反应管中的样本准备好后,旋转台旋转,使带有反应管的反应管架靠近样本提取单元。

[0022] 反应机器人抓取反应管并将其从旋转台移动到样本提取单元中的摇管装置上。提取单元由单独的摇管装置和单独的磁性单元组成。每个带有反应管的摇管装置可以放置在距磁性单元不同距离的位置,以改变磁场的强度以及反应管内磁珠中的位置。

[0023] 首先,反应管位于磁效应较小的位置,并且受到摇动。然后向溶液中加入磁珠和结

合缓冲液,并进一步摇动反应管。

[0024] 接下来,将反应管移动到第二位置,使得反应管位于L形磁铁的垂直腿之间。磁铁将吸附有样本的磁珠吸引到管壁。打开废液阀,将废液排入反应管的第二隔室。关闭阀门,加入洗涤缓冲液,并摇动试管。然后将摇管装置移回到靠近磁铁的位置,将磁铁固定在管壁上,同时打开阀门将废液丢弃到第二个隔间中。此过程可能会重复多次(两次或更多次洗涤),具体取决于样本要求以洗掉杂质。

[0025] 样本纯化后,将洗脱液添加到反应管中的样本中,并摇动管子以将样本与磁珠分离。然后将反应管移动到第三个位置,磁珠完全附着在管的顶部,从而允许通过移液管轻松取出样本。反应机器人抓起移液管,从反应管中取出纯化后的样本,并将其放置在带盖子的纯化样本管中存储。

[0026] 将这些单元中的每一个单元均整合到框架上可减少样本制备系统的占地面积,并减少在相对较远的距离上运输相关组件的需求,从而减少了潜在的污染。

[0027] 因此,本发明的一个目的是提供一种能够减少和消除污染风险的生物样本提取系统和方法。

[0028] 本发明的另一个目的是以串行模式处理样本,其中一系列样本在时间序列中彼此跟随以被处理。

[0029] 本发明的另一个目的是提供一种样本全自动提取装置,以在最少的手动操作和较短的操作时间内每天自动处理大量生物样本。

[0030] 本发明的另一个目的是提供一种通过减少移液管和液体的转移时间来减少交叉污染的系统。

附图说明

[0031] 下面将结合所提供的附图来描述实施例,但并不构成对权利要求保护范围的任何限制,其中相同的附图标记表示相同的部件。其中:

[0032] 图1是本发明的生物样本提取系统的前视立体图。

[0033] 图2是本发明的生物样本提取系统的主视图。

[0034] 图3是本发明的生物样本提取系统的左侧立体图。

[0035] 图4是本发明的生物样本提取系统的俯视图。

[0036] 图5是本发明的旋转台的立体图。

[0037] 图6A是摇管装置和反应管的前视立体图。

[0038] 图6B是本发明反应管的前视立体图。

[0039] 图7是本发明的样本提取单元以及摇管装置推动系统的前视图。

[0040] 图8是本发明的样本提取单元的侧视图。

[0041] 图9是本发明的样本提取单元的俯视图。

[0042] 图10A表示本发明的反应管。

[0043] 图10B表示本发明的反应管。

[0044] 图10C表示本发明的反应管。

[0045] 图10D表示本发明的反应管。

[0046] 图11是本发明的L形磁铁架的立体图(反应管在位置1)。

- [0047] 图12是本发明的L形磁铁架的立体图(反应管在位置2)。
- [0048] 图13是本发明的L形磁铁架的立体图(反应管在位置3)。
- [0049] 图14是本发明的废物处理单元的立体图。
- [0050] 图15A是摇管装置推动系统的侧视图。
- [0051] 图15B是摇管装置推动系统的俯视图。
- [0052] 图16是本发明的机器人系统的立体图。
- [0053] 图17示意出了本发明的机器人系统正视图。
- [0054] 图18是本发明的机器人系统的正视图。
- [0055] 图19是本发明的机器人系统的俯视图。
- [0056] 图20A显示了系统中核酸提取的过程。
- [0057] 图20B显示了系统中核酸提取的过程。
- [0058] 图20C显示了系统中核酸提取的过程。
- [0059] 图21显示了反应管在位置1(对应于图11)、位置2(对应于图12)、位置3(对应于图13)三种情况下,磁珠在反应管中的反应。

具体实施方式

[0060] 图1至图5描述了样本自动提取系统100,其能够用于为多种分析处理系统和技术制备样本。所述系统100包括多个单元,所述多个单元均由计算机控制以实现样本自动提取。所述系统100可以以串行模式处理样本,一系列样本彼此跟随按时间顺序进行处理。

[0061] 所述系统100包括具有水平平台11的框架10,所述水平平台11将框架分成顶部区间12和底部区间13。优选地,框架10由相对坚硬、强壮且可消毒的材料构成,所述材料通过组装以向所述系统100的各个单元提供结构支撑并且能够使得所述样本自动提取系统运行。例如,所述框架10可以由与所述系统100一起使用具有生物相容性和可消毒性的不锈钢构成。所述系统100包括多个单元,所述单元位于所述框架的内部空间中且由所述框架10支撑,所述单元能够以操作全自动样本提取系统的方式移动。

[0062] 所述存储单元:所述样本自动提取系统包括存储单元。所述存储单元包括旋转存储装置20,所述旋转存储装置20安装在靠近框架10左侧的底部区间13上。旋转存储装置20包括多个可移动托盘21(优选为八个托盘21),多个可移动托盘21以竖直位置组装并且每个托盘21均包括多个容纳空间(优选包括五个容纳空间),5个容纳空间容纳五个耗材盒22。机器的操作员可以移除托盘21以及装载耗材盒22。所述耗材盒22包括样本以及用于提取过程的附加元件。旋转存储装置20储存有大量用于提取过程的耗材盒,大概总共四十盒,旋转存储装置20可绕Z轴旋转。优选地,旋转存储装置20包括多种耗材存储空间,所述耗材存储空间包括反应管盒、缓冲盒、洗脱管盒和各种移液器吸头盒,上述耗材存储在旋转存储装置20中并由提箱机器人30运送以进行更换。旋转存储装置20可容纳大量耗材以方便取用。例如,16个反应管盒、2个缓冲液盒、2个洗脱管盒、12个(1ml)移液器吸头盒、4个(175 μ L)移液器吸头盒和4个(25 μ l)移液器吸头盒。

[0063] 如图4清楚的所示,存储单元还包括安装在框架左侧的顶部区间12上的样本架50,所述样本架包括带有导轨的板,样本管1定位在系统中。通过机器或者操作员,样本管1能够自动或手动装载到样本架50上。

[0064] 存储单元还包括冷却器90,以存储需要在低温(例如4℃)环境中存储的消耗品。例如,磁珠溶液被放置于冷却器中存储,随后再转移到反应管201。冷却器90可以是任何类型的可使用的冷却器,优选地,采用热电冷却器。冷却器90的功能是将溶液保持在4-8℃之间,以便它们可以起作用。

[0065] 盒子提升机器人30将耗材盒22从旋转存储装置20运送到框架顶部区间12上的旋转台40。提箱机器人30是安装在底部区间13上的杆上的垂直运动机器人,以允许盒子提升机器人30在两轴(X轴和Z轴)线性运动。盒子提升机器人30通过开口31延伸至顶部区间12,其可移动至所需位置,在该位置抓取耗材盒22,并将其从旋转存储装置20提升至顶部区间12上的旋转台40。

[0066] 样本制备单元包括旋转台40。样本制备单元的旋转台40包括多个容纳腔,优选六个容纳腔,其尺寸设计成可容纳提取过程使用的耗材盒22。旋转台40可旋转地安装在框架顶部区间12上的水平平台11上。它可以绕轴线旋转并停在盒子提升机器人30前面的预定位置以接收耗材盒22。旋转台40的每个容纳腔可以包括各种移液器吸头盒,包括:长移液器吸头42、中等移液器吸头43和短移液器吸头44。其他耗材盒,例如核酸管45、各种缓冲液46和反应管201进一步定位在旋转台40上用于提取过程。旋转台40上设有传送单元41,传送单元41包括样本管架2、反应管架3和排废孔4。在传送单元41中,样本可以从样本管1转移到反应管201,反应管201就在样本管1的旁边,以减少交叉污染的风险。

[0067] 为了样本提取的完全自动化,系统100提供样本机器人60和反应机器人70以用于传送提取过程的消耗品。样本机器人60和反应机器人70是可沿Z轴移动的笛卡尔坐标机器人。样本机器人60和反应机器人70配备有电动夹持器和电动移液管组件。样本机器人60和反应机器人70配备有电动夹持器和电动移液管组件以拾取耗材,将耗材放置在不同位置,根据系统的样本提取用途转移液体,处理废物。夹具用于搬运管。如本领域普通技术人员将理解的,移液管组件用于在样本提取过程期间移动样本。在样本提取系统100的操作期间,夹持器和移液管的功能由计算机程序控制器控制。

[0068] 样本提取单元:参照图1、图6A至图13,样本自动提取系统还包括样本提取单元80,其安装在顶部区间12上且位于框架10的右侧。它包括多个(优选32个)独立摇管装置200。含有取样材料,如磁珠和缓冲液,用以破碎细胞和清洗杂质,上述取样材料流入到反应管201。然后将反应管201置于振动台200中进行取样流程。

[0069] 本系统100的一个实施例包括摇管装置200,摇管装置200安装在彼此平行的四块磁铁架81下,其中每个磁铁架81接收六个摇管装置200。磁铁架81固定不动。摇管装置200上装设有一只磁齿轮83,在转轴84上装有另一只磁齿轮83。摇管装置200可以在导轨上沿X轴移动实现一对磁齿轮的啮合或脱开,以便控制摇管装置200的开启或关闭。磁齿轮83安装在转轴84上,其中每个转轴84上优选底安装有六个磁齿轮83。旋转轴84优选地以1200rpm运行。

[0070] 每个摇管装置200被配置为独立运行并提供摇动电机,以集成轨道摇动、加热、磁珠分离和废液排放。每个磁体架81具有多个容纳空间,每个容纳空间被配置为接收1个摇管装置200。每个容纳空间具有一对L形磁铁95,所述L形磁体具有垂直腿和水平腿。摇管装置200可以位于距磁性架81不同的距离处。

[0071] 图11-13显示了三个不同的位置:如图11所示,当摇管装置200在位置1时,L形磁铁

95不能吸引反应管201内的磁珠,因此磁珠不会聚集在一起。如图12所示,当将装有反应管201的摇管装置200置于位置2时,L形磁铁95可以吸引反应管201内的磁珠48,从而使磁珠48聚集在靠近L型磁铁95的垂直腿一侧,在较低的位置沿着反应管201的内壁延伸。当其中带有反应管201的摇管装置200放置在如图13所示的位置3时,L形磁铁95可以吸引反应管201内部的磁珠48,从而使磁珠48聚集在一起,与反应管在位置2时相比,磁珠48沿内壁扩散得更宽,通过移液管容易移除样本。图21进一步显示了摇管装置200在不同位置时,L形磁铁95和磁珠48在反应管201中的反应。

[0072] 摇管装置推进机器人将摇管装置推到不同的位置。如图7、15A和15B所示,样本提取单元80中还设置有两轴(X和Y)线性运动“摇管装置推动”机器人82。摇管装置推动机器人82用于将摇管装置200推动到不同的位置。推垫85推动摇管装置靠近或远离旋转轴84。当距离旋转轴84约1mm的距离时,摇管装置200将开始摇动。金属片87进一步安装在摇管装置的底部引导摇管装置200靠近或远离旋转轴84。

[0073] 反应管:每个反应管201包括两个室。根据图10A至10D,顶部室是反应室202,其是圆柱形隔室,用于接收样本、缓冲液和用于提取过程的磁珠。下部隔室是废物室203,其是直径大于反应区202的圆柱形容容器,其用以接收取样过程中产生的液体废物。反应室202和废物室203相互连接,使得反应室202单独成型并连接到废物室203。反应管201设置控制阀204,其位于反应室202和废物室203之间,废物室203与废液处理装置连通。当阀门204打开时,提取过程中产生的废液被处理在废物室203内。在提取过程中,阀门204密封反应室202和废物室203之间的开口。通过推动安装在反应管201上的一系列按钮205来控制阀门204的打开和关闭,按钮会压下弹簧元件208。每当要处理废液时,在这些按钮上施力可以打开阀门。

[0074] 阀门204的打开和关闭是通过作用在按钮205上的力来实现,力通过反应机器人70来施加。在整个提取过程完成后,反应机器人70携带反应管201,废液保留在废物室203中,并将其丢弃到废液箱中。该动作防止反应样本流入废物室203。反应管201可由生物相容的、可消毒的材料构成。

[0075] 反应机器人70的抓手具有可在垂直位置移动以插入反应区域202以抓握和传送反应管201的杆夹持器(未示出)。反应机器人70还具有套筒(未示出),所述套筒在杆夹持器上滑动。套筒推动反应管201上的按钮205以打开阀门204。

[0076] 废物单元:根据图14,系统在底部区间13上提供两个废物箱51和52。在液体转移期间,样本机器人60和反应机器人70转移所有废物,除了废液,例如第一废液箱51或第二废液箱52中的已使用过的移液器吸进的废液。当阀门204打开时,废液被置于反应管201的废物室203内。整个提取处理完成后,反应机器人70携带反应管201,废液保留在废物室203中,废液进入第二废液箱52。废液的处理是通过一套设置在框架的水平平台11上的开口进行。

[0077] 再次参见图5,传送单元41包括放置样本管1的样本管架2、放置反应管201的反应管架3和排废孔4。样本机器人60开始样本处理,从旋转台40上的反应管盒中取出反应管201放置在反应管架3上。样本机器人60进一步从样本架50中取出样本管1放置在样本上管架2。然后,样本机器人60从各种移液器吸头盒中挑选移液器吸头,如长移液器吸头42、中等移液器吸头43或短移液器吸头,这取决于将样本从样本管1转移到反应管中201的提取过程。

[0078] 每个用过的移液器吸头和移液器在使用后通过排废孔4被丢弃到第一废液箱51

中。排废孔4紧邻转移单元41,因此在移动过程中样本可能发生交叉污染风险,当盖子取下时,溢出、液滴形成和/或气溶胶的可能性会显著降低。该系统的这种设计不仅减少了交叉污染,而且减少了移液器和液体转移的移动时间。

[0079] 系统100还包括用于命令和控制系统单元的操作的计算机程序。一种非临时性计算机可读存储器,包括一个或多个数据结构,这些数据结构单独或一起包含与多个与系统操作有关的存储信息,这些存储系信息包括多种系统可能运行的操作方式。该系统的控制器与样本提取应用程序耦合以存储与多种样本提取类型有关的信息。系统100还包括样本提取的控制应用。至少一个控制应用程序包括样本提取指令,以使样本提取单元移动并使样本提取系统100使用与所选样本相对应的一种或多种所选耗材制备提取样本。

[0080] 图3、图16至图19公开了本发明的机器人系统。样本机器人60和反应机器人70具有相同的机制,以提供自动和连续的样本提取程序。样本机器人60和反应机器人70都提供安装在可移动臂上的抓手。样本机器人60可移动地安装到机器人导轨61上,机器人导轨61固定到框架10的垂直支撑件上,用于相对于存储单元和样本制备单元中的框架10移动。样本机器人60在夹持臂62上提供夹持器,夹持臂62向下可移动地延伸,可释放、抓取各种移液器吸头和管,使得移液器吸头和管在不同区域之间移动。

[0081] 反应机器人70可移动地安装在机器人导轨71上,机器人导轨71固定到框架10的垂直支撑件上,用于在样本制备单元和样本提取单元80之间移动,以继续自动化样本处理系统。反应机器人70设置有安装在夹持臂72上的夹持器73,夹持器73可向下移动,夹持器73以可释放地抓握各种移液管吸头并在区域之间移动、并将它们放置在预编程位置。反应机器人70从各种移液管吸头盒中选择移液器吸头例如长移液器吸头42,以将各种部件添加到提取管201中。

[0082] 根据图1、图5、图20A至图21,上述图公开了系统的反应管201的样本提取过程。在操作中,旋转存储装置20旋转至提箱机器人30可抓取所需耗材的位置。同时,旋转台40旋转至提箱机器人30可将耗材放置在旋转台40的容纳空间上的位置。接着,提箱机器人30选择一个耗材并将其抬起,将耗材放置在旋转台40上。采用这种方式,提箱机器人30可以在旋转台40上拾取和放置六箱不同的耗材。

[0083] 样本机器人60从反应管盒中取出反应管201,将其放置在反应管架3上。样本机器人60进一步从样本架50中取出样本管1,将其放置在反应管201旁边的样本管架2上。然后,样本机器人60拿起移液器吸头将一些样本(核酸)从样本管1转移到反应管201中。旋转台40旋转,以将填充有样本的反应管201向框架右侧的方向移动靠近提取单元80。因此,在样本移动期间可能发生的交叉污染风险、溢出、液滴形成和/或气溶胶的可能性显著降低。

[0084] 图20A至图20C显示了提取样本(核酸)的详细程序。反应机器人70拿起移液器吸头,将裂解缓冲液加入反应管201中,用于破碎核酸细胞并将其转移到样本提取单元80,并将每个反应管201放置在摇管装置200上进行提取。摇管装置200将反应管201摇动10分钟。

[0085] 摇动10分钟后,摇管装置推动系统82将摇管装置200推离旋转轴,使摇管装置200停止。然后反应机器人70移动到旋转台40,拾取并添加一些磁珠48和结合缓冲液添加到反应管201中。结合摇管装置200的运动,样本中的磁珠48的附着和分离效率得到了提高。在这个阶段,样本(核酸)与磁珠48结合。然后,摇管装置推动系统82将推动摇管装置200在L形磁体架95上摇动5分钟。磁珠48和缓冲液最有用的特性是,它们可以可逆地结合核酸,并且当

存在强磁体时,可以在多个洗涤和操作步骤中安全地被固定。在每个阶段,反应机器人70将用过的移液器吸头处理到废物箱中。

[0086] 通过将反应管201推到磁铁架上,摇动摇管装置200以分离磁珠48,从样本中洗涤杂质,提取样本的过程分多个阶段实现。摇管装置推动系统82推动磁铁架81上的反应管201以施加磁力将磁珠48与样本分离。磁珠会粘在反应室202的内壁上。

[0087] 在这个阶段,反应管201的反应室202与废物室203之间的阀门204通过反应机器人施加在按钮205上的力而打开,提取过程中产生的废物从反应室202流动到废物室203。然后反应机械手70将一些洗涤缓冲液(图20B)添加到样本中。摇管装置推动系统82推动摇管装置200摇动1分钟。摇管装置推动系统82推动磁铁架81上的反应管201,通过施加磁性以分离磁珠48。然后将提取过程中产生的废物从反应室(提取区)202丢弃到废物室203中。通过向反应管中添加额外的缓冲液、磁化、旋转和排出系统所需的废液,可以重复这些步骤数次。

[0088] 根据图20C,在从磁珠48中洗脱核酸的提取过程的最后阶段,磁珠必须用小体积的洗脱液溶解,洗脱液被添加到样本中并且摇动器推动器82推动摇管装置200摇晃30秒。摇管装置推动器82推动磁性架上的摇管装置200以施加磁性并且产生的废物被丢弃。由于受污染的移液器在打开的样本容器上方移动,因此在移液器从系统中引入和移除的过程中也会发生交叉污染。这种污染将很快导致虚假的结果或错误和不正确的测试结果。必须小心防止此类污染。

[0089] 将含有纯化病毒RNA/DNA的核酸溶液转移到洗脱管中。反应管201被设计为允许磁珠靠近管的底部聚集在一起,使得洗脱液可以有效且完全地接触磁珠。然后反应机器人70将反应管201运送到排污口4且将废料排出。

[0090] 当磁珠48被放入摇管装置200中的反应管201中时,样本中的物质通过磁珠48与生物材料的碰撞附着在磁珠上。将磁珠48添加到反应管201中,以允许如DNA分子结合到磁珠48上。然后将反应管201放置在摇管装置200上。摇管装置200用于样本混合,以获得磁珠48与样本的均匀混合,从而提高与磁珠48结合的DNA的产率。工艺中使用的磁珠48可以是不锈钢珠、氧化锆珠、陶瓷珠或玻璃珠中的至少一种。

[0091] 根据本发明实施例的系统和方法可为各种分析程序制备不同的生物样本。此类生物样本的示例包括但不限于血液、血清、血浆、尿液、唾液、粪便、器官组织等,优选来自患者的生物样本。根据注意事项,处理过的样本可以包含一种或多种分离的或富集的生物分子,这些分子可以在后续程序中进行分析、检测或量化。例如,可以在本发明的系统中处理生物样本(例如来自受试者的生物样本)以获得含有分离或富集核酸的处理样本,并且处理后的样本可以用于扩增、检测或定量一个或多个感兴趣的核酸,例如,作为PCR反应中的模板,或在杂交处理中使用的一种或多种化学发光标记的核酸。

[0092] 在一个优选的实施方案中,一种方法还包括使用PCR或化学发光测定法检测或量化处理的样本的核酸。在另一个例子中,可以在本发明的系统中处理生物样本(例如来自受试者的生物样本)以获得含有多肽或蛋白质的处理过的样本,并且处理过的样本可以用于免疫测定,例如放射免疫测定、ELISA、免疫荧光测定或化学发光免疫测定,用于检测或定量一种或多种感兴趣的多肽或蛋白质。

[0093] 在另一个实施方案中,该方法包括使用ELISA、免疫荧光测定或化学发光免疫测定(CLIA),检测或量化处理过的样本中的肽或多肽。CLIA是一种比ELISA更灵敏的替代方法,

它涉及通过化学反应释放能量来产生电磁辐射(以光的形式),测量光强度。例如,使用光电倍增管或光电二极管和相关电子设备进行转换和记录信号。用于检测或定量生物分子的已知方法和试剂,例如PCR、ELISA、免疫荧光、测定或CLIA。通过本发明公开的内容,上述程序均能够在本发明中使用。

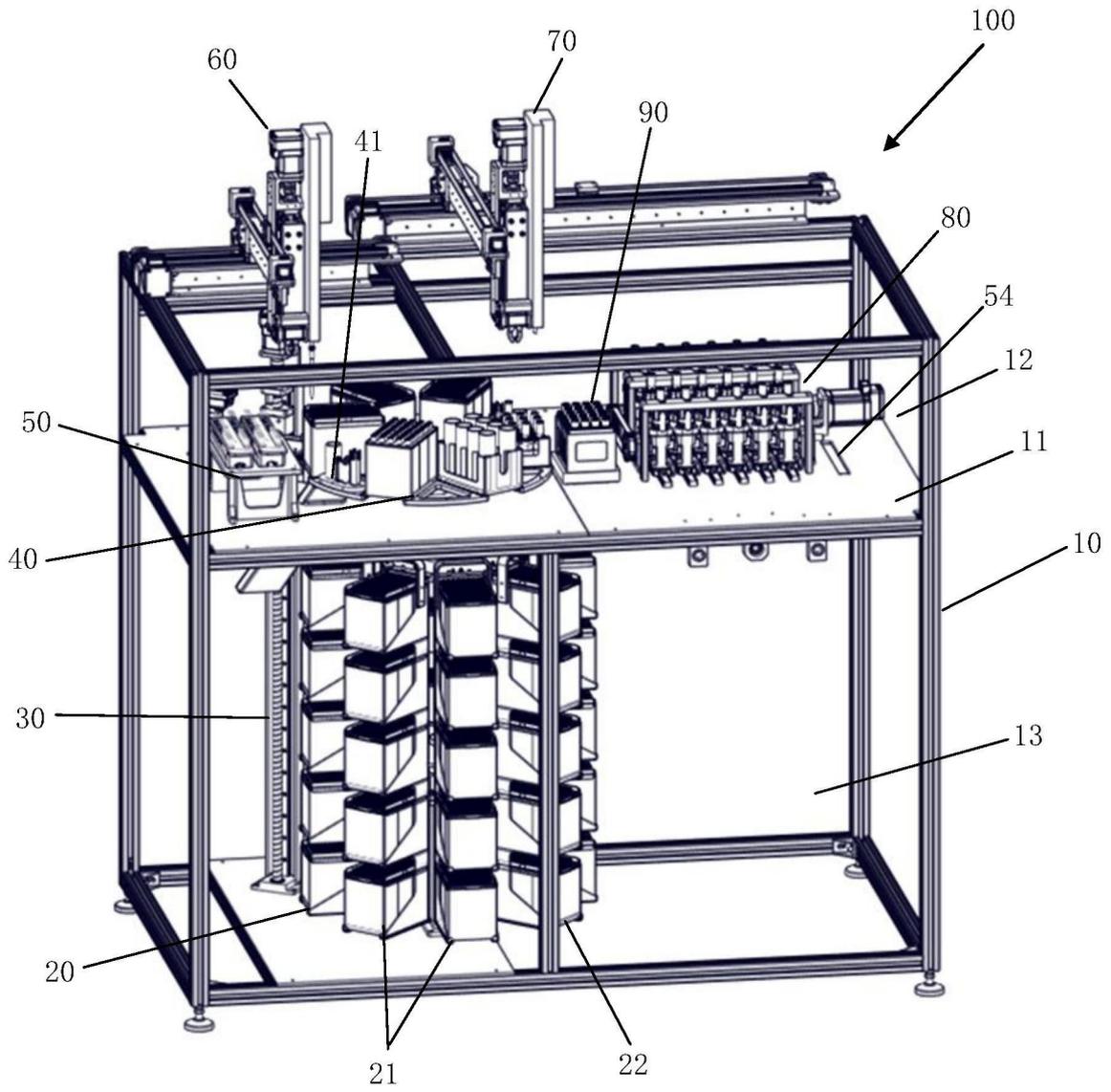


图1

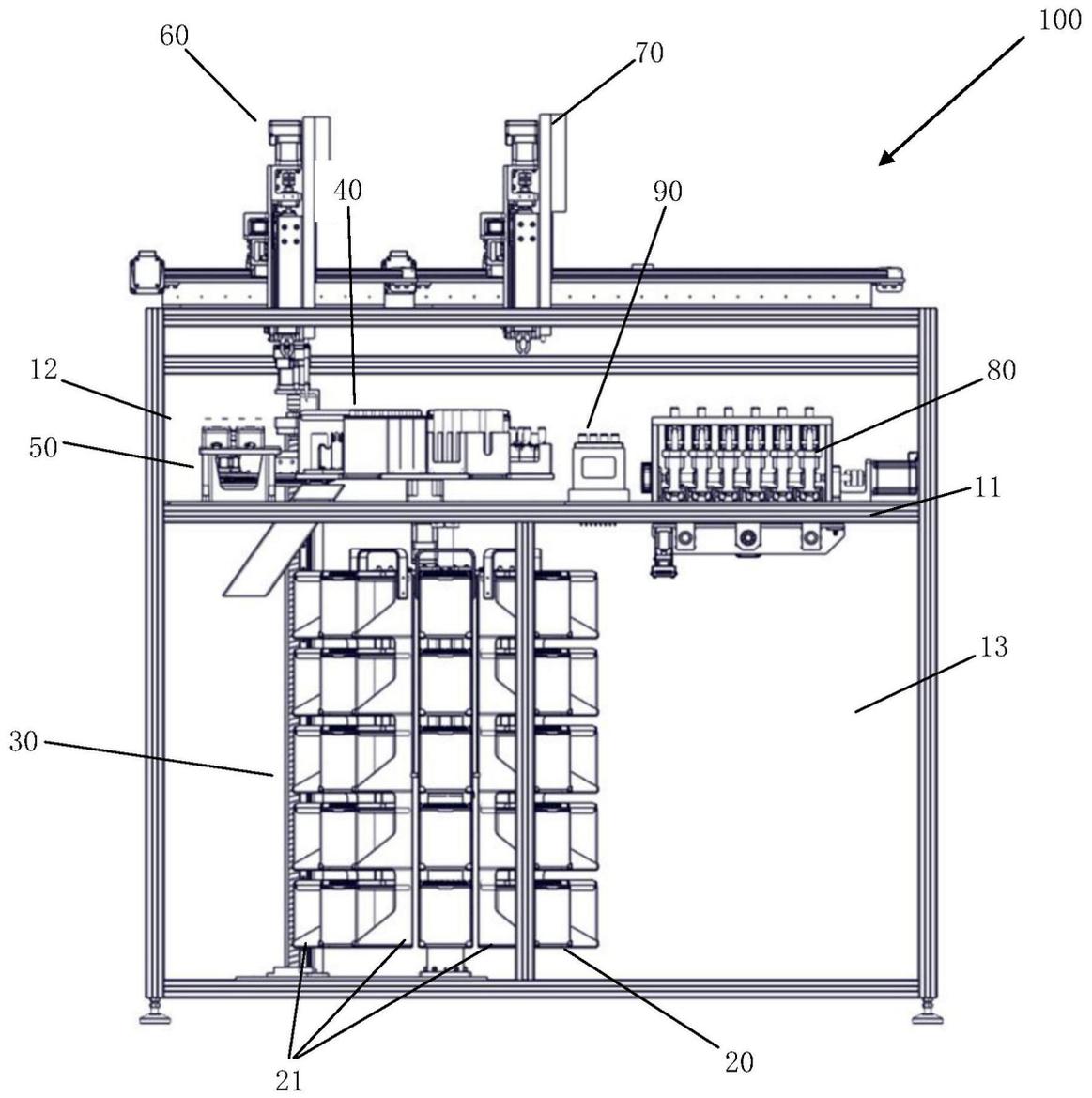


图2

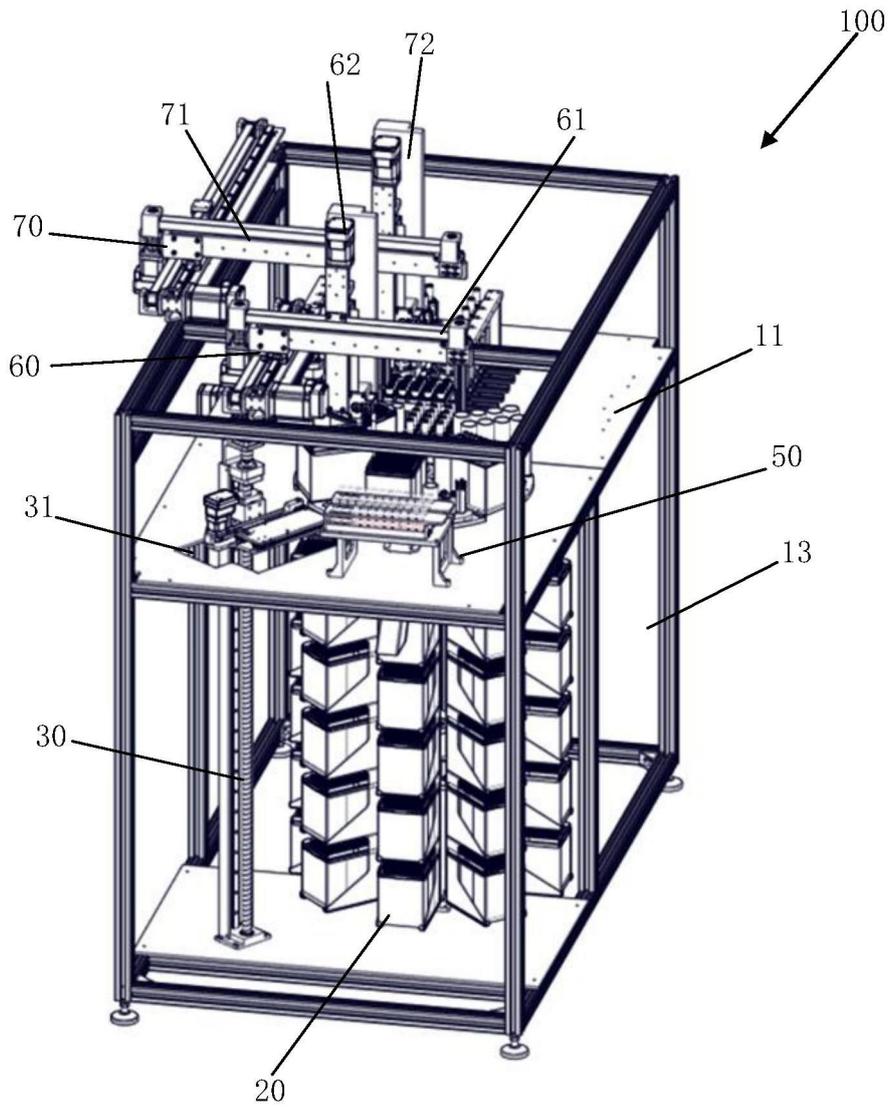


图3

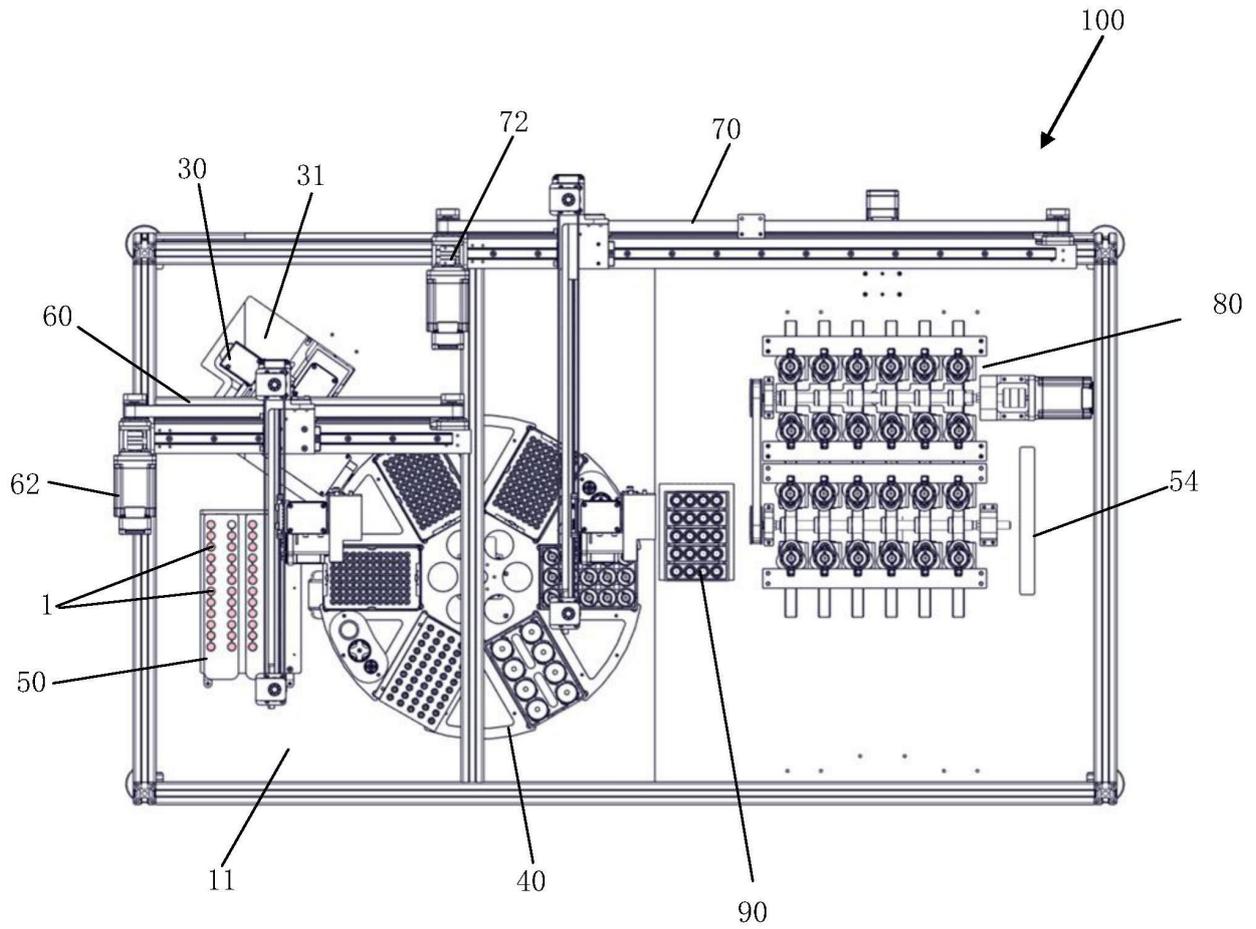


图4

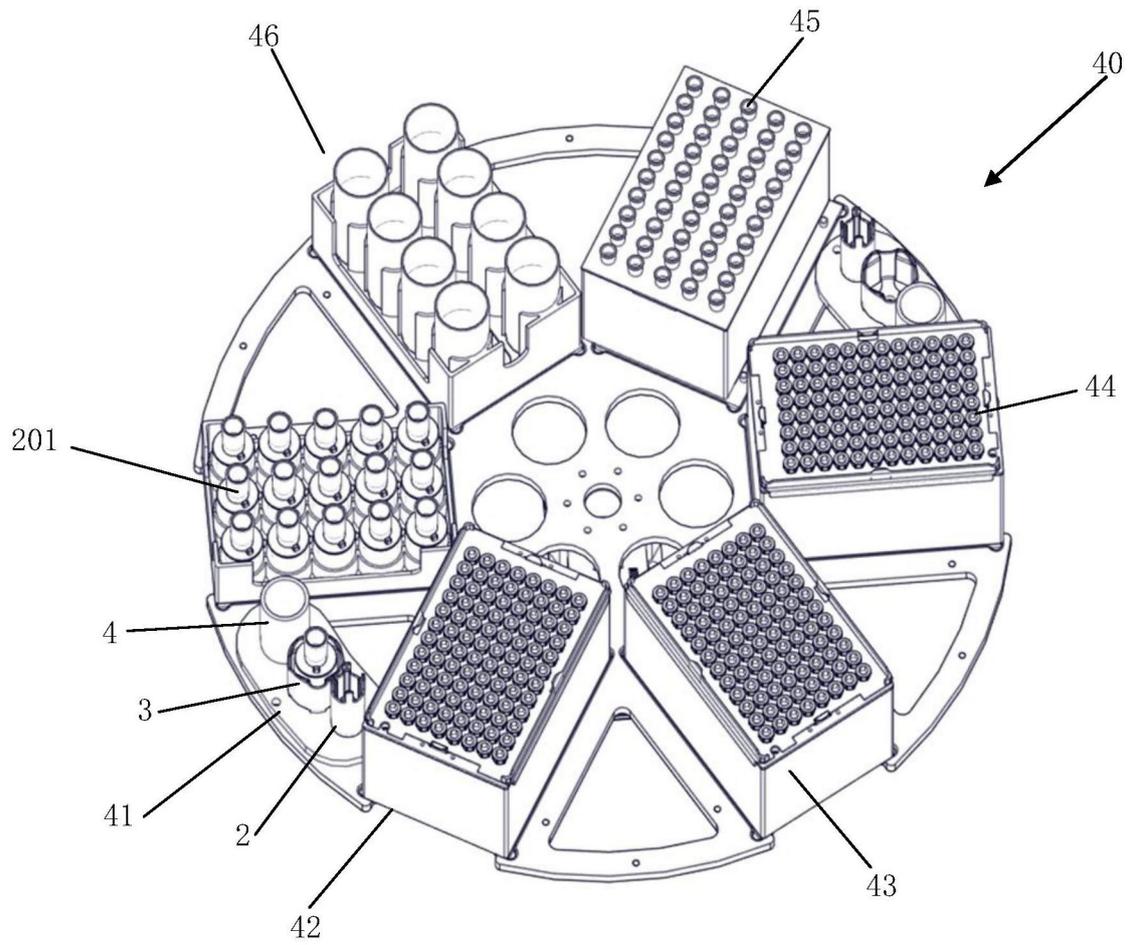


图5

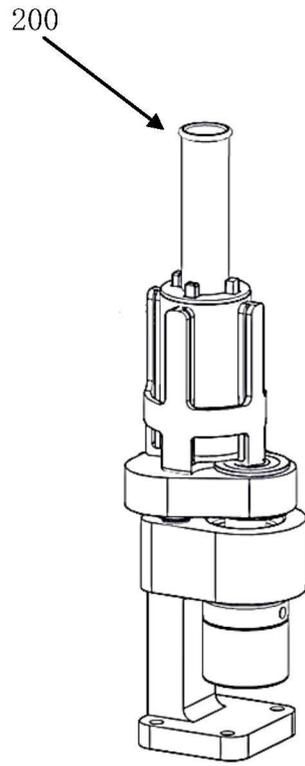


图6A

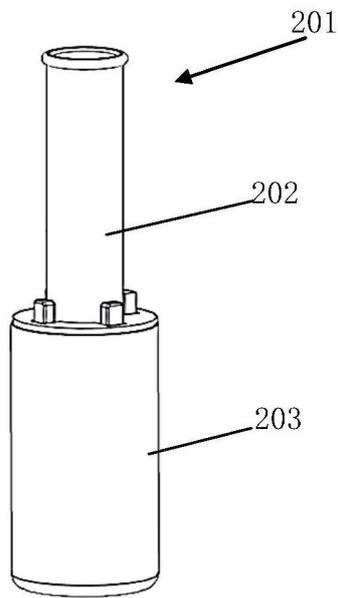


图6B

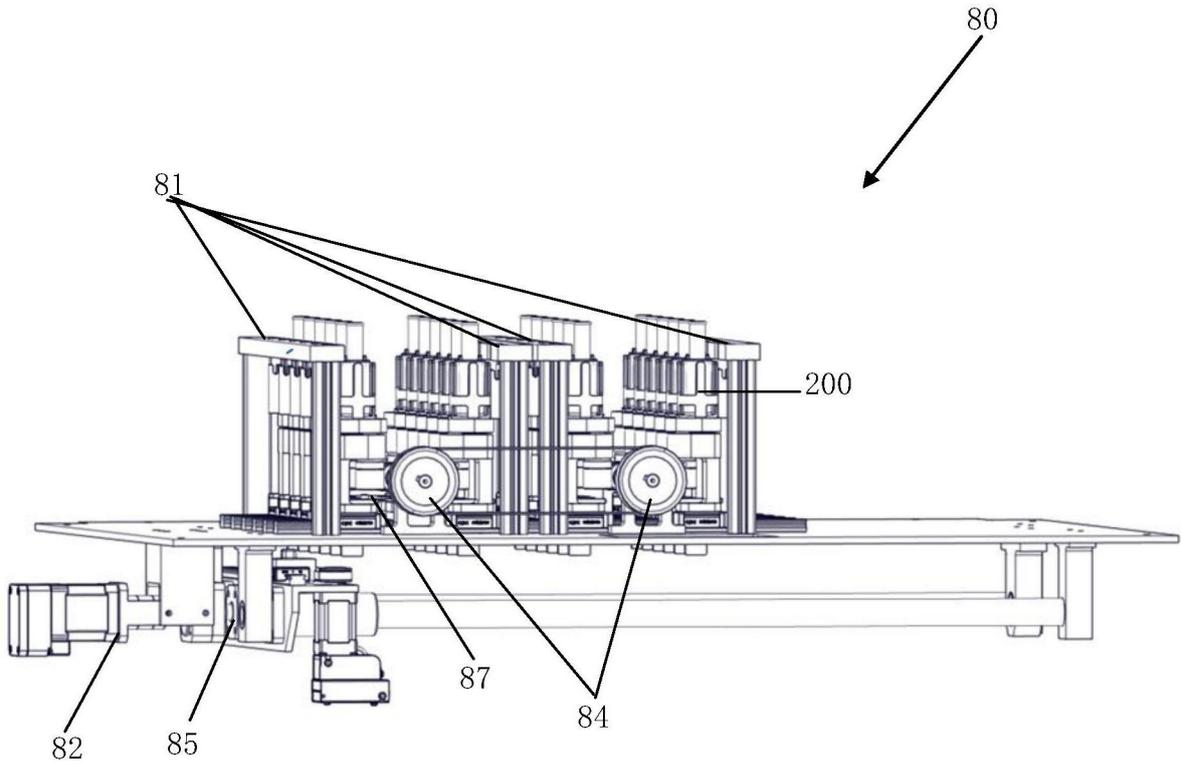


图7

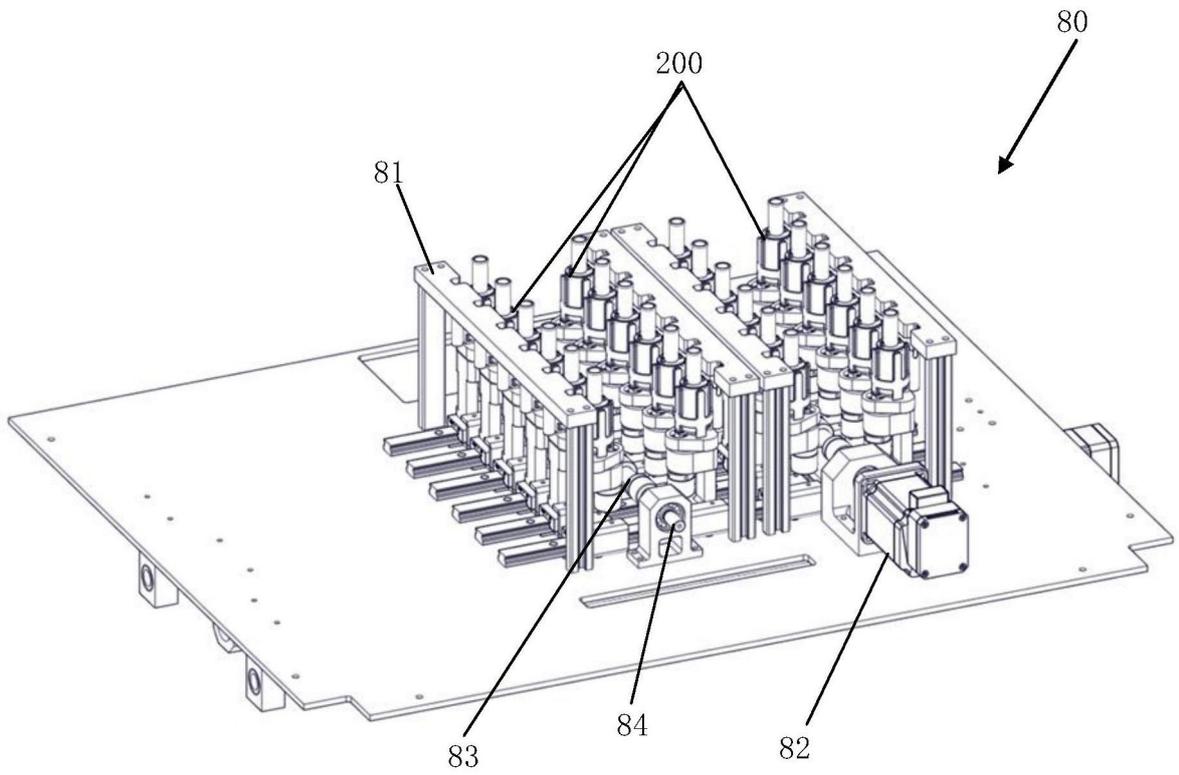


图8

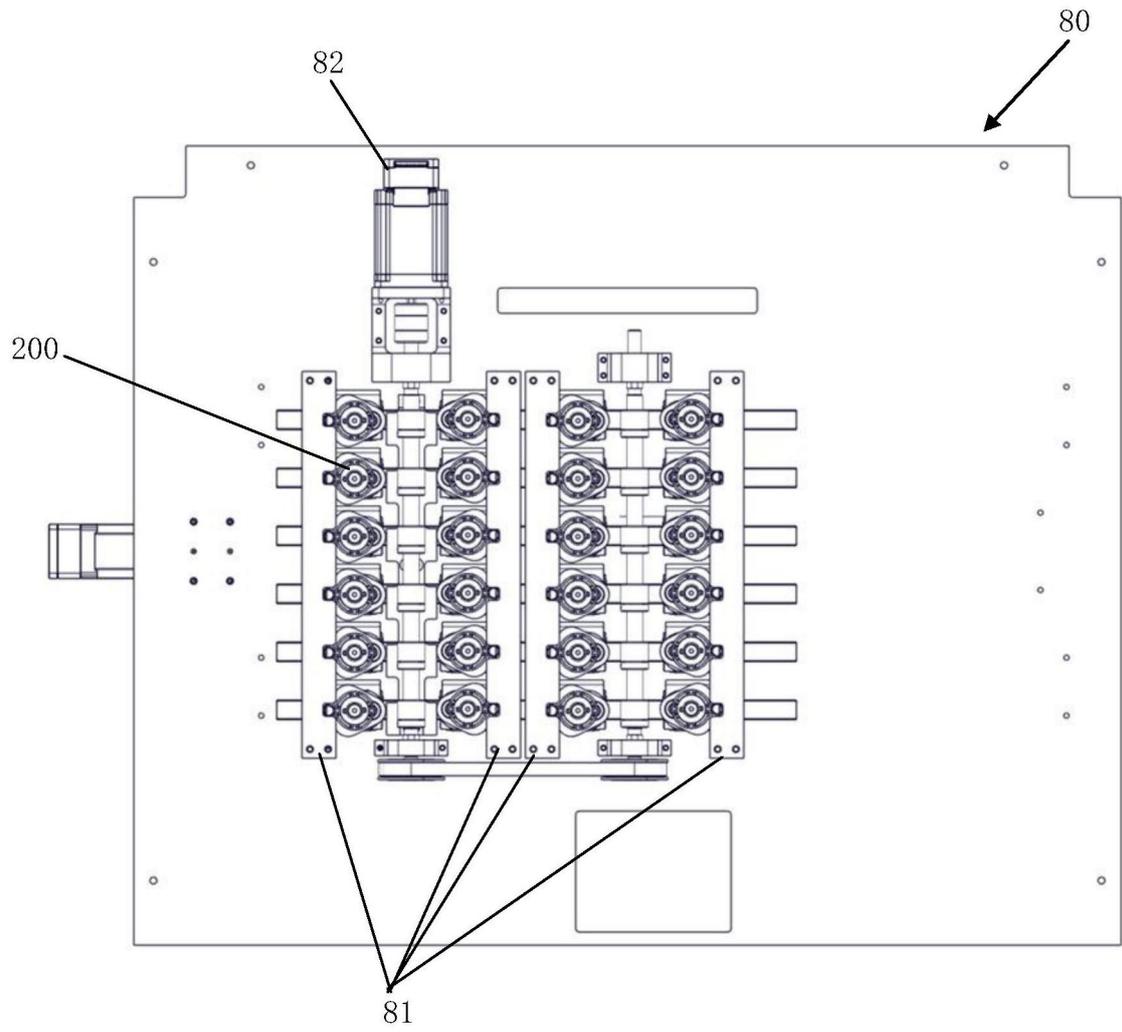


图9

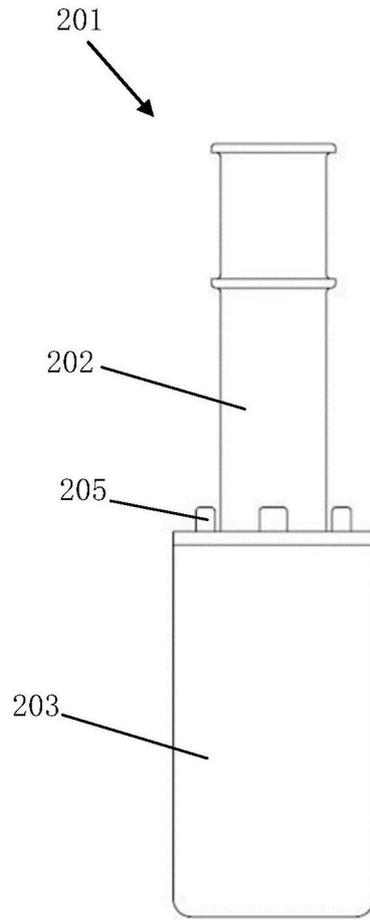


图10A

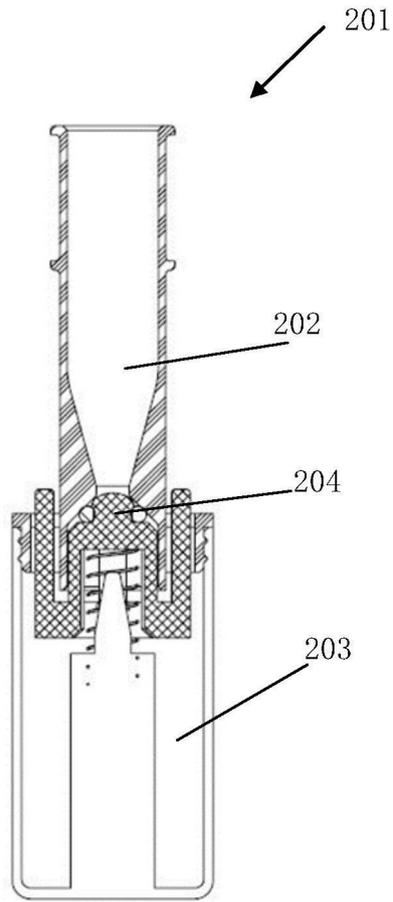


图10B

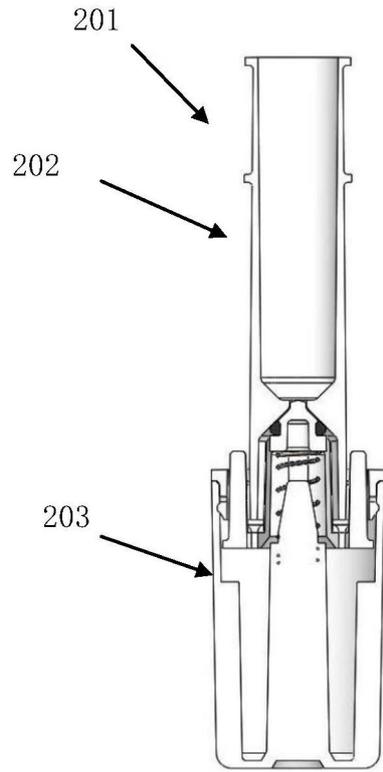


图10C

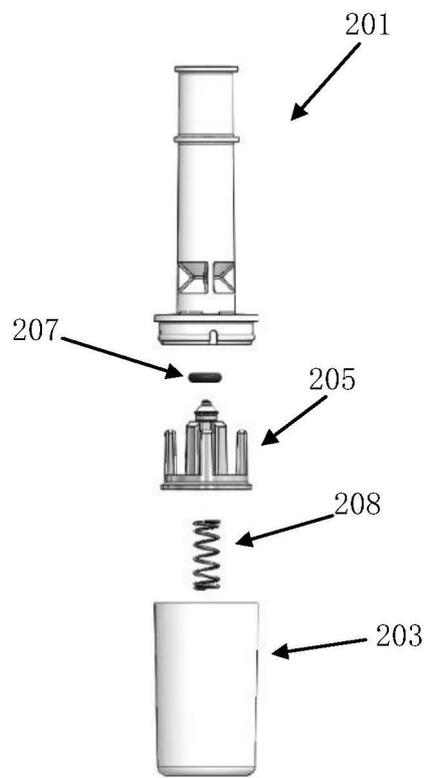
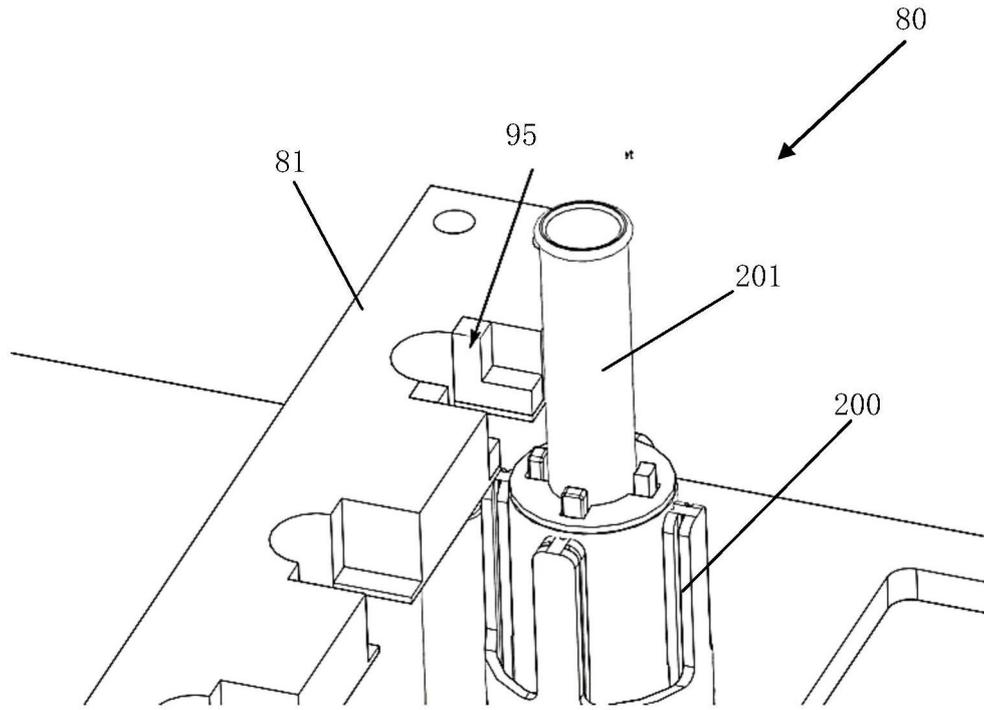
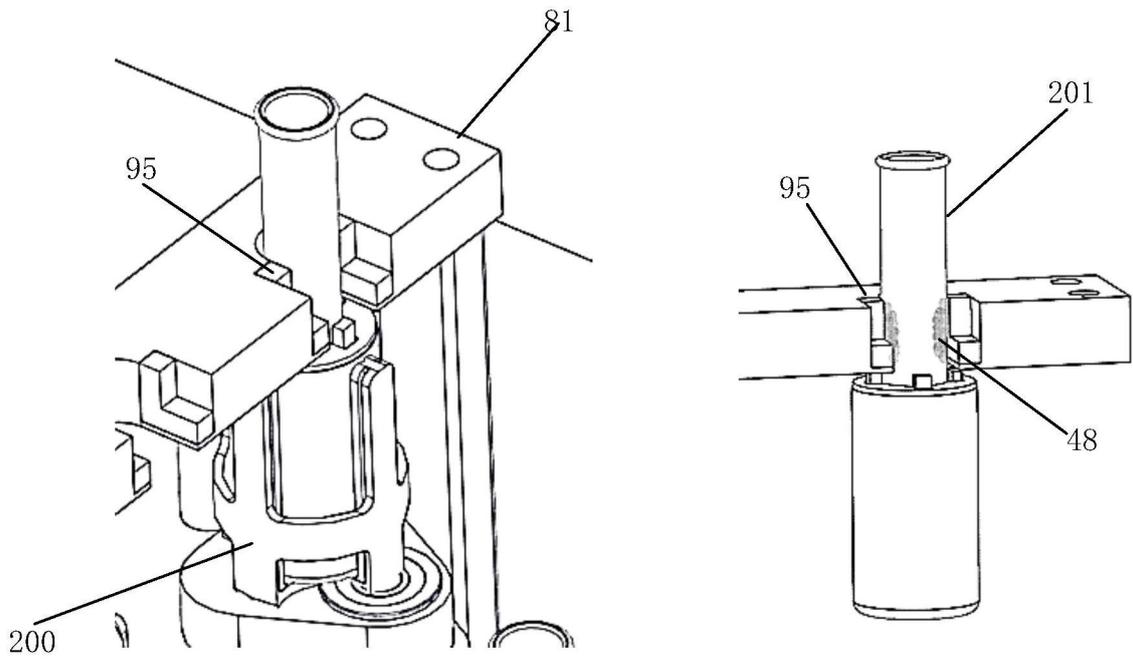


图10D



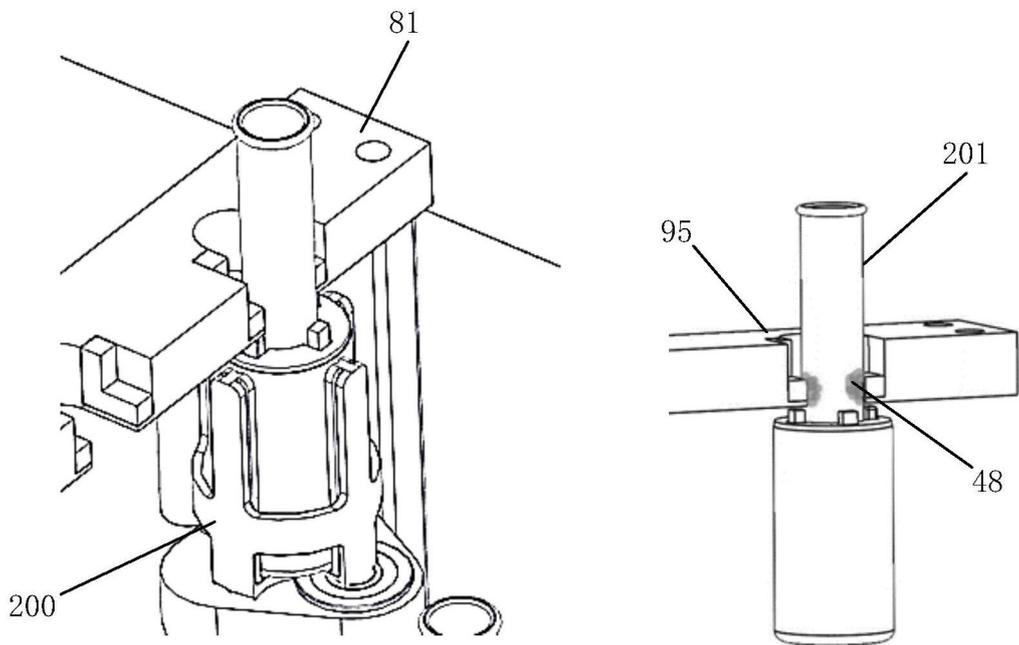
位置:1

图11



位置：2

图12



位置：3

图13

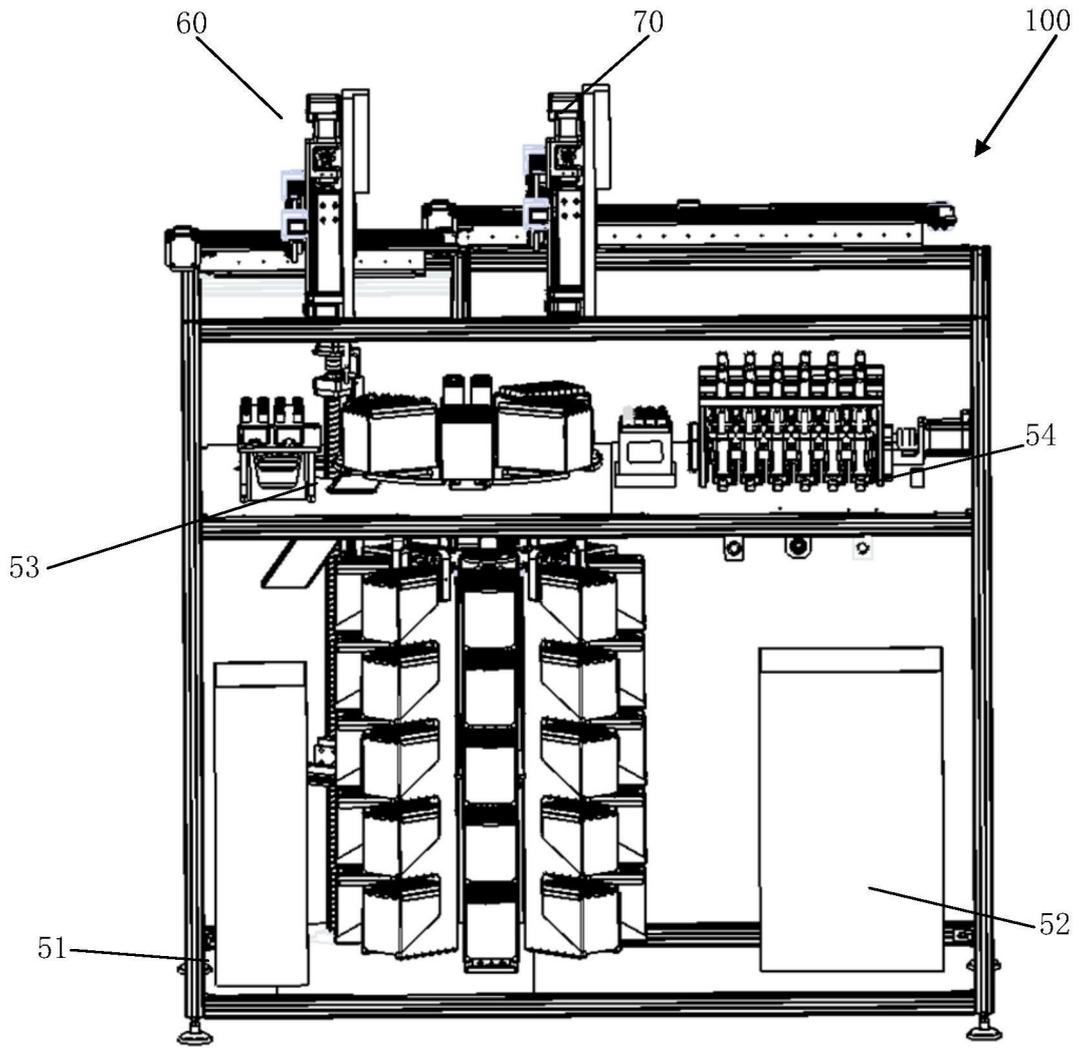


图14

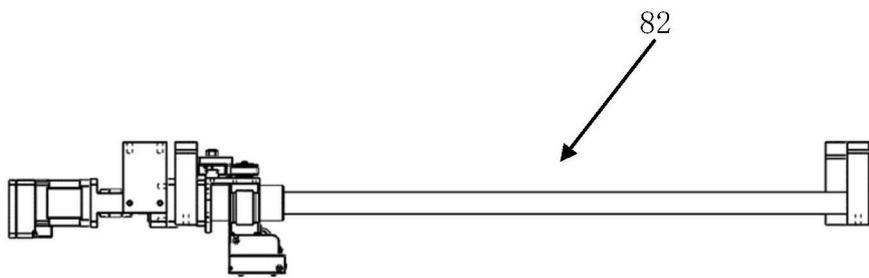


图15A

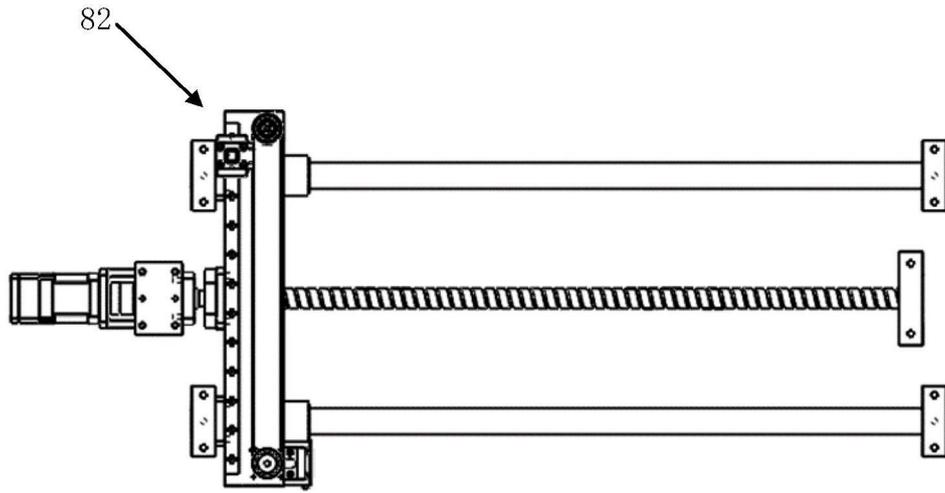


图15B

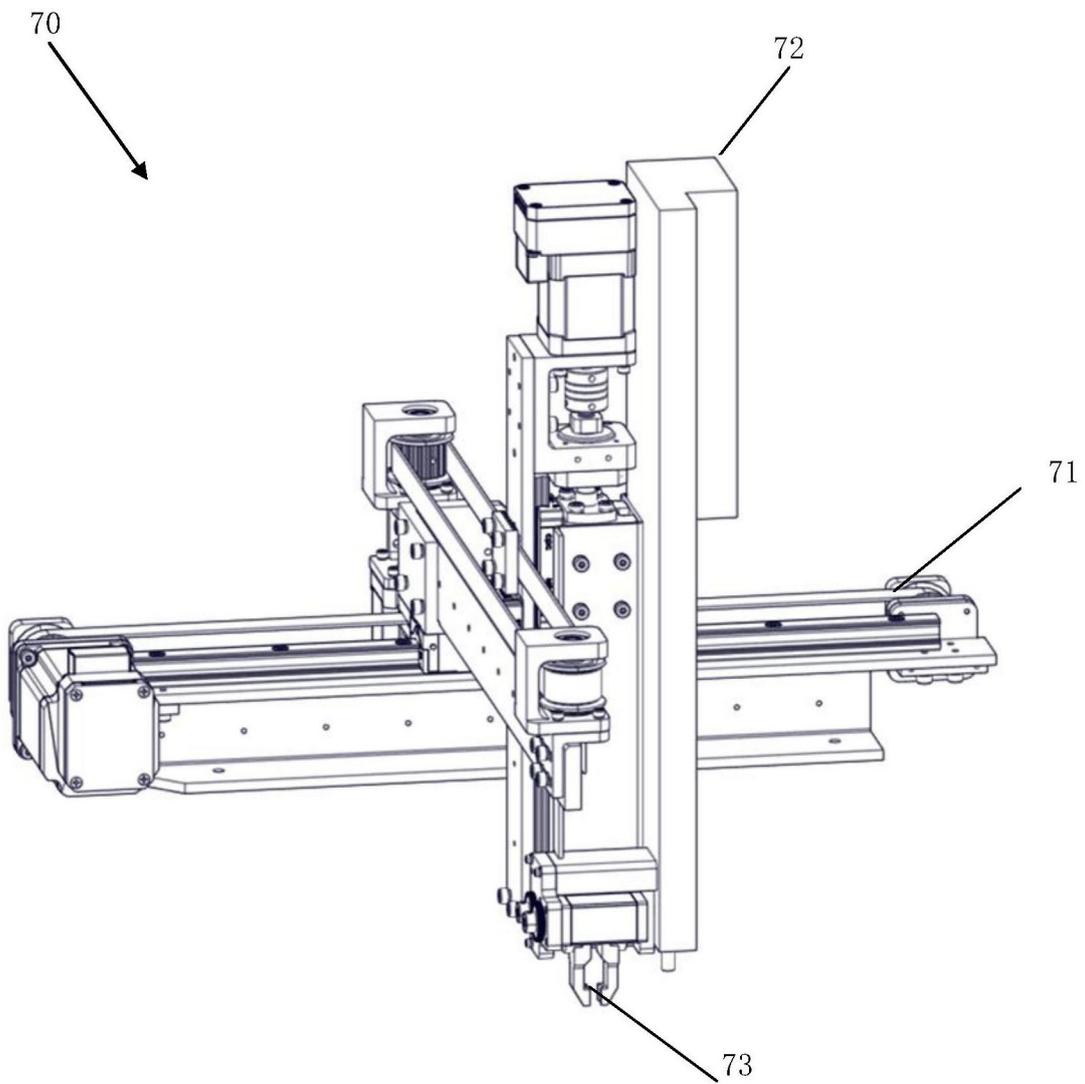


图16

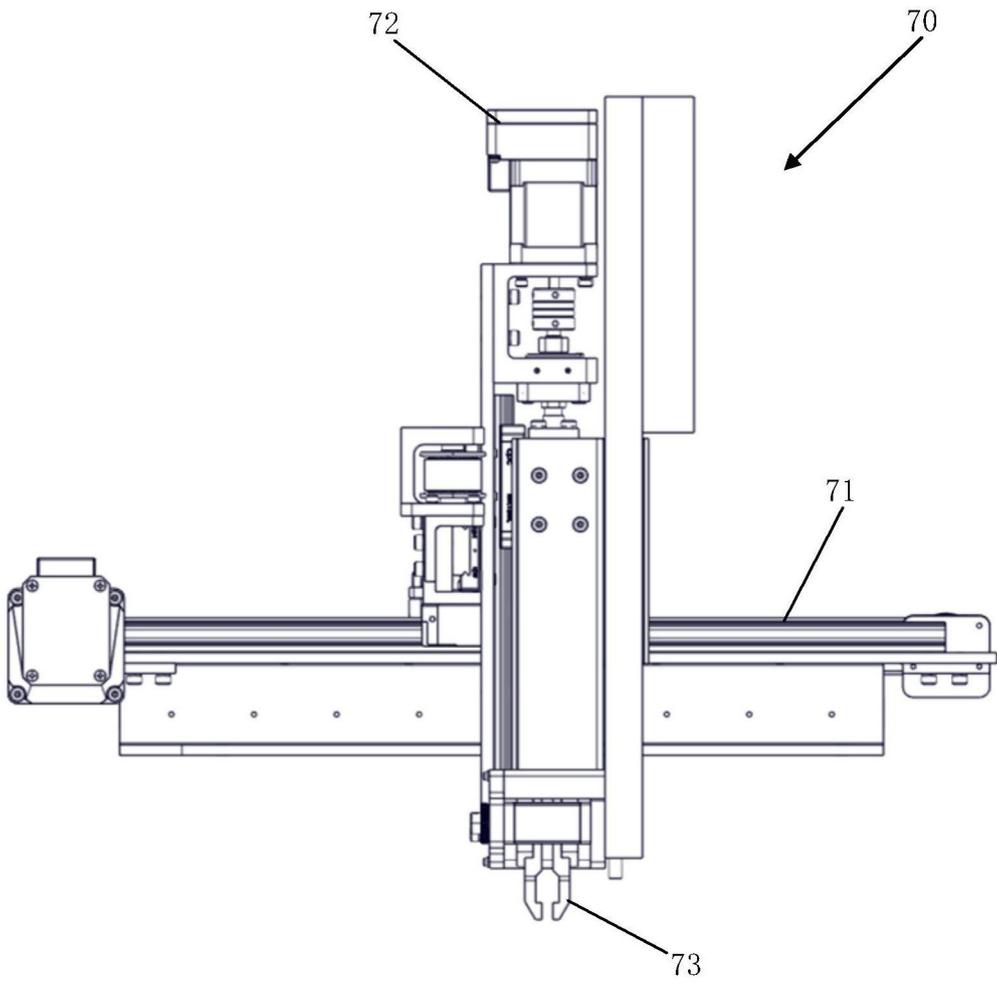


图17

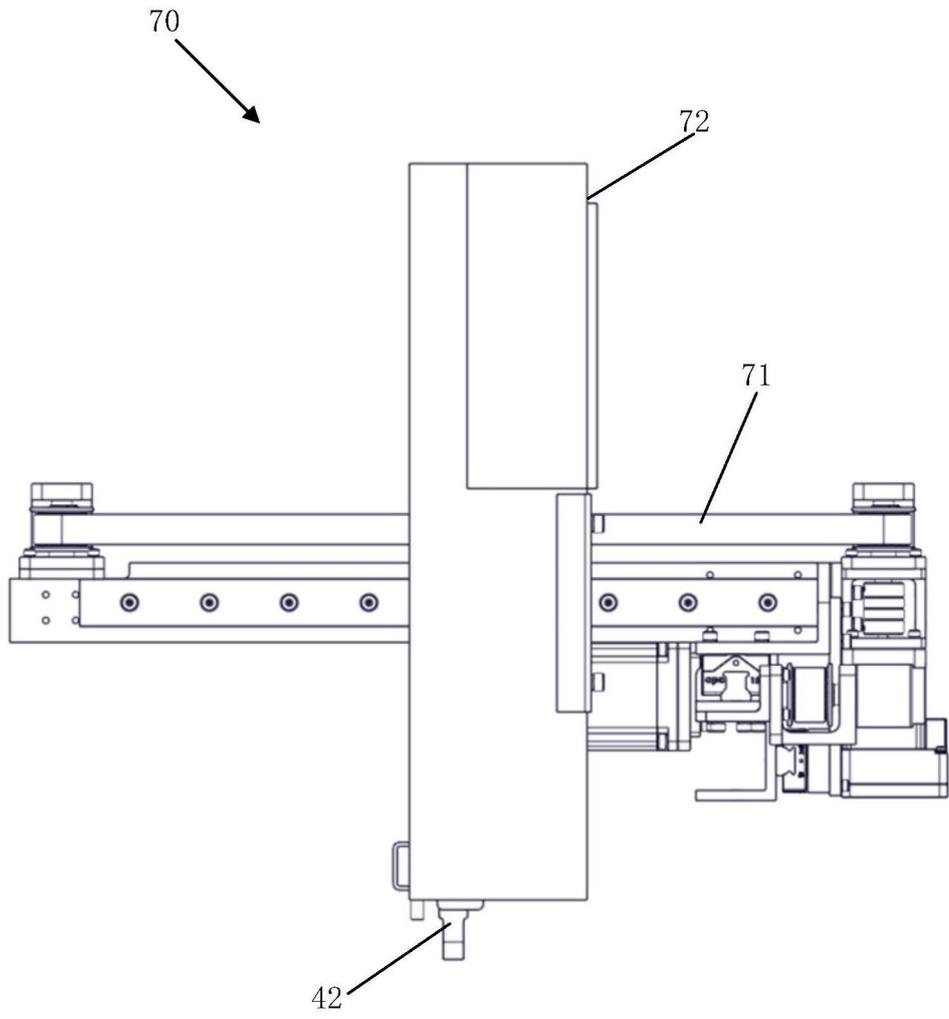


图18

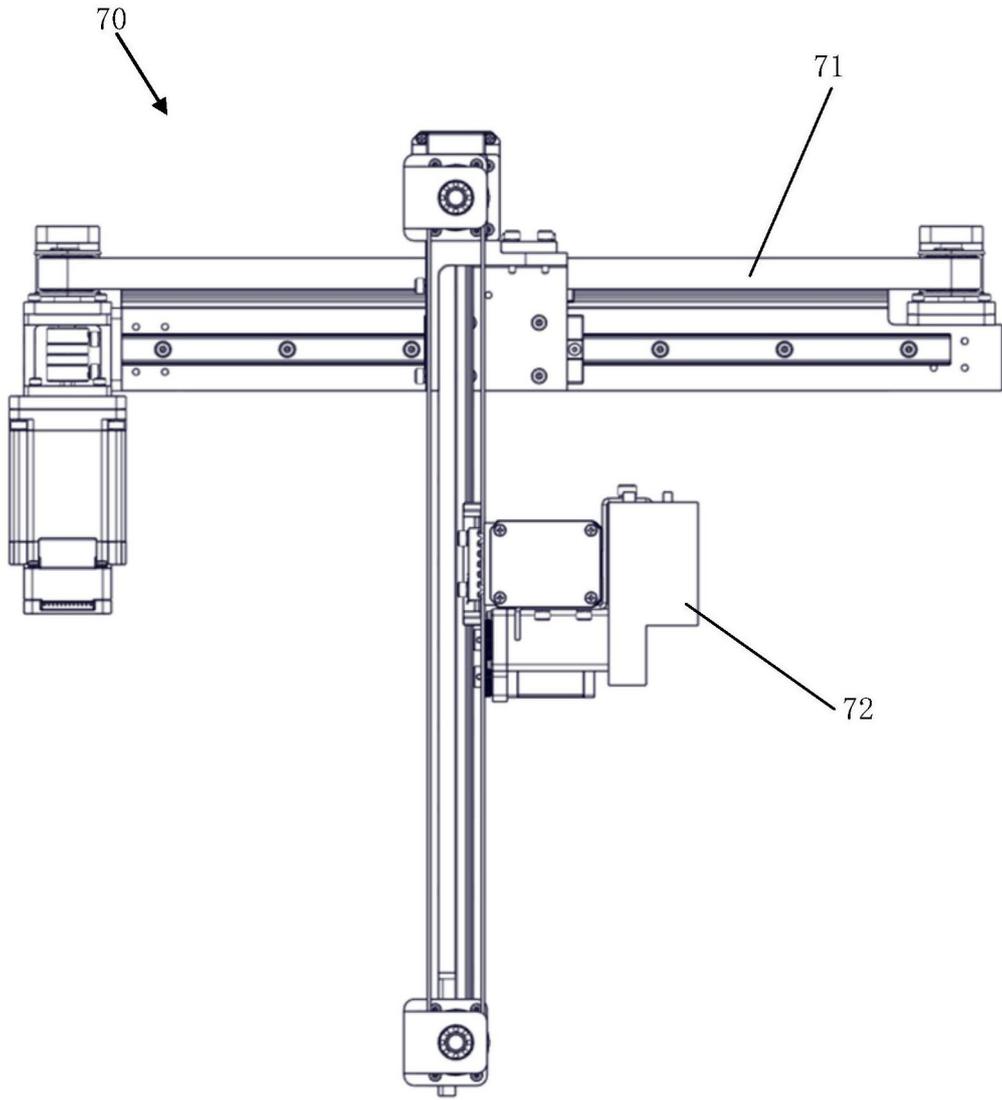


图19

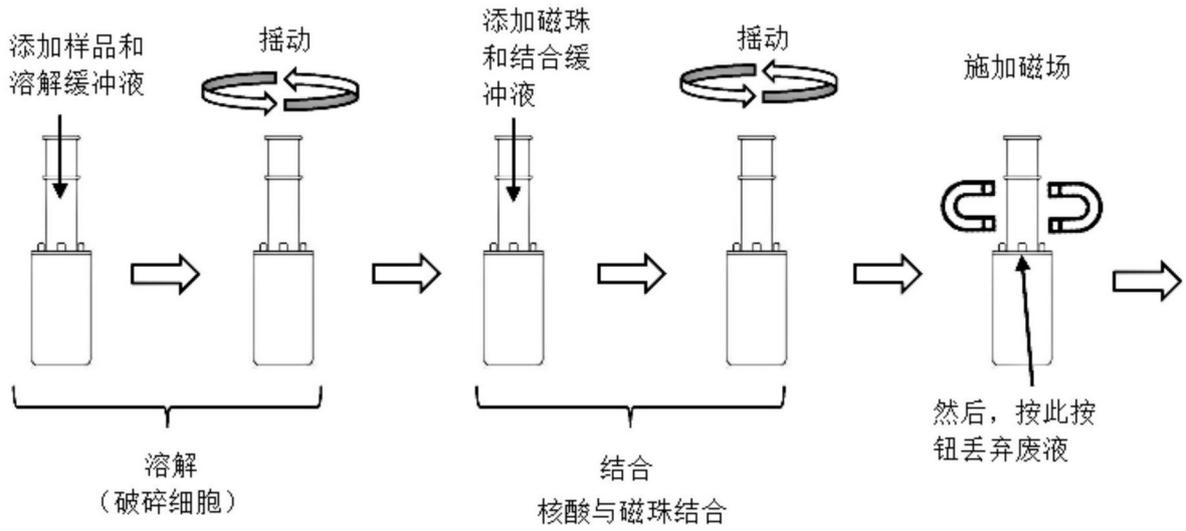


图20A

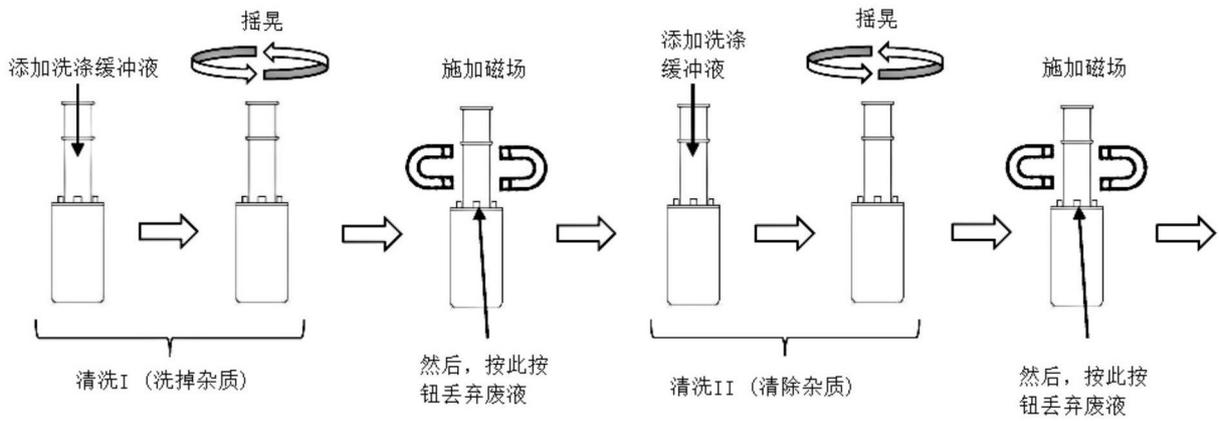


图20B

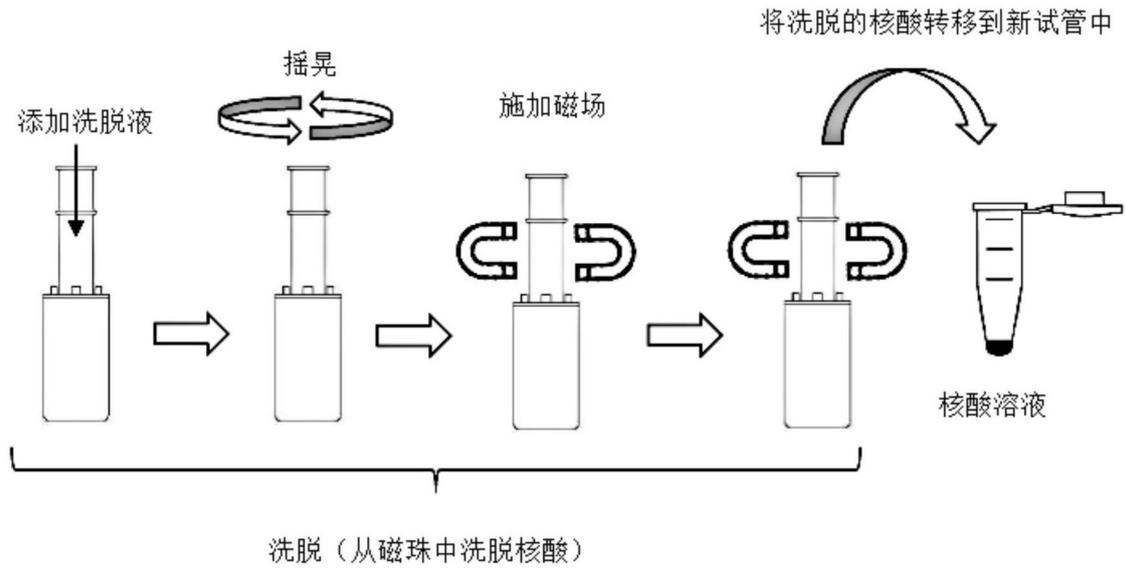


图20C

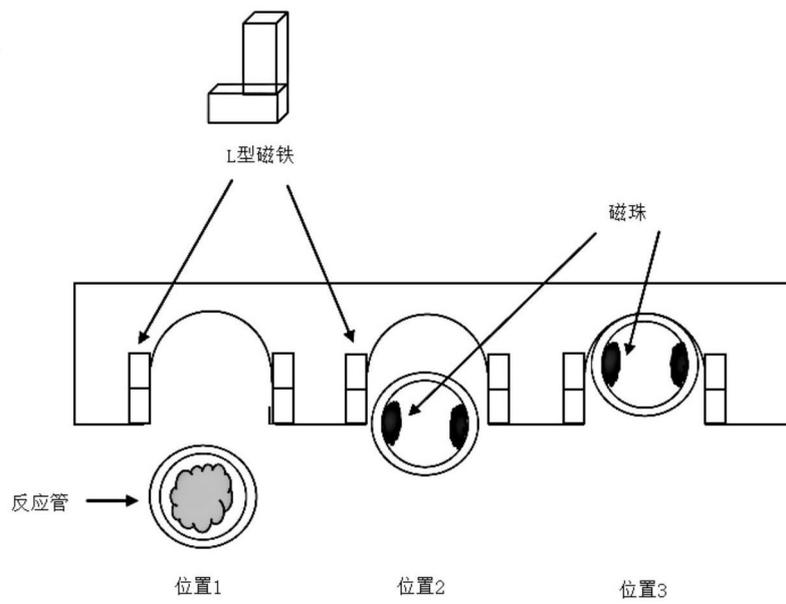


图21