



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 351 337**

(51) Int. Cl.:

G01N 35/02 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04010960 .5**

(96) Fecha de presentación : **22.09.1994**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1443329**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54)

Título: **Método de efectuar simultáneamente varios ensayos biológicos.**

(30)

Prioridad: **24.09.1993 US 126411**

(73)

Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/Ap6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2011

(72)

Inventor/es: **Tayi, Apparao; Mitchell, James E.;**
Hance, Robert B.; Watkins, William E. III;
Clark, Frederick L.; McDowell, Douglas D.;
Raymoure, William J.; Hills, David B.;
Clift, Gilbert; Stanton, Alyn K.;
Spronk, Adrian M.; Kanewske, William J. III;
Martin, Richard R.; Vaught, James A.;
Oleksak, Carl M.; Hendrick, Kendall B.;
Schrier, Paul R.; Pennington, Charles D.;
Moore, Larry W.; Clemens, John M.;
Walker, Edna S.; Smith, Jane B.;
Cloonan, Kevin M.; Wohlford, Robert A.;
Walker, Donny Ray; Yost, David A.;
Merriam, Richard A.; Schmidt, Linda S.;
Vickstrom, Richard L.; Lagocki, Peter A.;
Winter, Gary E. y Rumbaugh, William D.

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2011

(74)

Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

HIROSHI MITSUMAKI ET AL: "SMALL SIZED AUTOMATED BLOOD ANALYZER CAPABLE OF QUICK RESPONSE TO MULTIPLE APPLICATIONS" HITACHI REVIEW, HITACHI LTD. TOKIO, JP, vol 41, núm. 4, 1 de Septiembre de 1992 (01/09/1992), páginas 161-166, XP000334655 ISSN: 0018-277X ilustran un analizador donde el tiempo de reacción puede ser acortado a priori para minimizar el tiempo de presentación de los datos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para realizar simultáneamente al menos dos análisis como se define en la reivindicación 1 independiente.

Otros aspectos ventajosos de la invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

Antecedentes de la invención

Sistema Analítico Automático

A pesar de que están disponibles varios analizadores clínicos conocidos para análisis químicos, inmunoquímicos y biológicos de las muestras, la tecnología clínica está cambiando rápidamente debido a la creciente demanda en el laboratorio clínico para proporcionar nuevos niveles de servicio. Estos nuevos niveles de servicio deben ser más rentables para reducir gastos de funcionamiento tales como los costes laborales y similares, y deben ofrecer un menor tiempo de entrega de resultados de las pruebas para reducir la duración de la estancia la paciente en el hospital así como para mejorar la eficacia del tratamiento ambulatorio. La modernización de los aparatos y los procedimientos analíticos demanda la consolidación

de las estaciones de trabajo para afrontar el desafío depositado en los laboratorios clínicos.

En general, el análisis de una muestra de ensayo
5 implica la reacción de muestras de ensayo con uno o más reactivos con respecto a uno o más analitos donde con frecuencia se desea que el análisis se realice sobre una base selectiva con respecto a cada muestra de ensayo. Sin embargo, debido a las altas exigencias depositadas en los
10 laboratorios clínicos en lo que respecta no sólo al rendimiento en volumen sino también al número y la frecuencia de los diversos análisis, existe la necesidad de proporcionar un sistema analítico automático que sea capaz de combinar resultados analíticos exactos,
15 versatilidad de menús de análisis múltiples, reducción de la pérdida y el consumo de reactivos y líquidos, y de gran beneficio e importancia y rendimiento continuo y elevado.

Los sistemas de análisis clínicos automáticos
20 actuales ofrecen una mejor exactitud de los resultados analíticos en comparación con las exactitudes de los sistemas anteriores. En los sistemas actuales, el análisis de una muestra de ensayo implica típicamente la
25 formación de una mezcla de reacción que comprende la muestra de ensayo y uno o más reactivos, y la mezcla de reacción se analiza después con un aparato en busca de una o más características de la muestra de ensayo. La dependencia de analizadores clínicos automáticos ha
30 mejorado la eficiencia de los procedimientos de laboratorio, ya que el técnico tiene menos tareas a realizar. Los analizadores clínicos automáticos proporcionan resultados mucho más rápidamente mientras que con frecuencia evitan errores del operario o técnico,
35 dando énfasis a la exactitud y la repetibilidad de una

variedad de ensayos. Los analizadores clínicos automáticos actualmente disponibles para pruebas de laboratorio rutinarias incluyen un sistema de transporte o transportador diseñado para transportar contenedores de líquidos de muestra entre las diferentes estaciones de funcionamiento. Por ejemplo, un tubo de reacción o cubeta que contiene una muestra de ensayo puede pasar a través de una estación de carga de reactivos, estación de mezclado, estación de formación de reacción, estaciones de detección, estaciones de análisis, y similares. Tales sistemas de transporte actuales son, sin embargo, no flexibles ya que el transporte es en una dirección y los tubos de reacción o cubetas, una vez insertados en el aparato, deben pasar a través sin acceso antes de que se produzca su análisis. Más aún, los sistemas de transporte actuales sólo permiten operaciones por lotes en los que una vez que el sistema se carga inicialmente, el ensayo sólo se puede realizar sobre las muestras cargadas inicialmente durante un solo ciclo de operación; no se pueden cargar muestras alternativas o adicionales durante el ciclo de operación para permitir operaciones continuas durante períodos prolongados.

En cuanto a la versatilidad de los menús de ensayos múltiples, algunos de los analizadores clínicos automáticos disponibles actualmente, tales como los analizadores de inmunoanálisis automáticos como el analizador Abbott IMx® y el analizador Abbott TDx® (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, EE.UU.), utilizan procedimientos que implican una variedad de etapas de análisis diferentes. Estos sistemas actuales típicamente se basan en la detección y medición de los cambios ópticos en una mezcla de reacción durante el procedimiento de análisis. Por ejemplo, una serie de técnicas bien conocidas que utilizan fluorescencia de

longitud de onda sencilla o múltiple incluyen inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (FPIA), que emplean técnicas de inmunoanálisis homogéneo, inmunoanálisis enzimáticos de micropartículas (MEIA) que
5 emplean técnicas de inmunoanálisis heterogéneo, y similares. La tecnología MEIA, tal como la utilizada en el analizador Abbott IMx®, se utiliza para analitos de bajo y alto peso molecular que requieren una mayor sensibilidad, y la tecnología FPIA, tal como la utilizada
10 en el analizador Abbott TDx®, se utiliza principalmente para analitos de peso molecular más bajo. En estos sistemas se utiliza un fluorómetro de superficie frontal para cuantificar un producto fluorescente generado en los análisis MEIA, mientras que se utiliza un sistema óptico
15 de polarización de la fluorescencia para cuantificar el grado de unión del marcador al anticuerpo en los análisis FPIA. Las muestras de ensayo se procesan automáticamente en algunos de estos sistemas, como el analizador Abbot IMx® y el analizador Abbott TDx®, mediante un brazo
20 robótico con una sonda de pipeteado y un carro giratorio que sitúa las muestras para su procesamiento. Estos sistemas son típicamente analizadores de mesa compactos que ofrecen, capacidades de análisis mediante inmunoanálisis portables totalmente automáticos, para
25 inmunoanálisis tanto rutinarios como especializados. Estos métodos no isotópicos acaban con los problemas de eliminación de la radiactividad y aumentan el tiempo de vida útil de los reactivos a la vez que satisfacen los diversos requerimientos de multitud de análisis
30 diferentes. A pesar de que estos analizadores clínicos automáticos disponibles actualmente proporcionan un grado de versatilidad de menús de análisis múltiples mejorada en comparación con los sistemas y las prácticas anteriores, los analizadores actuales siguen estando
35 limitados ya que estos sistemas son sistemas de una sola

dirección, o analizadores por lotes, que permiten el análisis de varias muestras y proporcionan el acceso a las muestras de ensayo para la formación de posteriores mezclas de reacción, pero sólo permiten un tipo de análisis a la vez. Sería, por tanto, una mejora proporcionar un analizador de acceso aleatorio que permitiera el análisis de múltiples muestras de ensayo para múltiples analitos. Habría una mejora aún mayor si tal analizador de acceso aleatorio permitiera operaciones continuas; es decir, si se pudieran cargar muestras adicionales o alternativas para su análisis durante las operaciones de análisis por el sistema, sin interrupción de las operaciones de análisis.

Con respecto al consumo y la pérdida de reactivos y líquidos en los analizadores clínicos automáticos actuales, una característica común de los analizadores es la inclusión de diversos reactivos dentro del propio aparato o colocados cerca del aparato para pipetearlos. En estos sistemas, se seleccionan reactivos líquidos, a granel, para los distintos tipos de ensayos que se realizarán sobre la muestra de ensayo, y se almacenan en el aparato o cerca de él. Las unidades de liberación de reactivo, tales como bombas y similares, junto con las válvulas, mecanismos de control y de pipeteado, se incluyen en los presentes analizadores automáticos para que los diferentes reactivos se puedan mezclar de acuerdo con el tipo de ensayo a realizar. En algunos de estos analizadores actuales, por ejemplo, el analizador Abbot IMx® mencionado anteriormente, todas las etapas requeridas para el análisis de las muestras de ensayo se realizan automáticamente y los pasos incluyen numerosos controles de los subsistemas para asegurar que los análisis son dirigidos hasta su finalización con resultados válidos. En el Abbot IMx® en concreto, la

cuantificación de la intensidad de fluorescencia en el método MEIA y la polarización en el método FPIA, así como la reducción de datos final, están totalmente automatizadas en el analizador y los resultados son impresos por el analizador y se puede acceder a través de los medios adecuados para la toma automática de datos por un ordenador de laboratorio. Estos diversos aspectos de los analizadores clínicos automáticos actuales, como el Abbott IMx®, ayudan a limitar el consumo y la pérdida de reactivos y de líquidos, así como proporcionan otras ventajas. A pesar de estas ventajas, sin embargo, sería deseable la mejora en el consumo y la pérdida de reactivos y de líquidos en un sistema de análisis. Más aún, esa mejora en el consumo y la pérdida de estos, combinada con los beneficios de las operaciones continuas, la exactitud de los resultados, y la versatilidad de los menús de ensayo sería una mejora significativa en la técnica.

Con respecto al rendimiento continuo y alto en los sistemas analíticos automáticos, los sistemas anteriores han sido incapaces de proporcionar estas características deseables. En los sistemas analíticos automáticos anteriores, los sistemas se cargan inicialmente con una pluralidad de muestras de ensayo. Cada una de las muestras se somete después a ensayo durante un ciclo completo de ensayo por los sistemas. Aunque el número de muestras que se pueden cargar inicialmente en estos sistemas es bastante grande, no es posible cargar muestras de ensayo adicionales en estos sistemas al mismo tiempo que los sistemas están sometiendo a ensayo la carga inicial. Las muestras adicionales sólo se pueden cargar después de completar el ensayo de la carga de la muestra anterior. Con el fin de aumentar el rendimiento de estos sistemas a continuación, sería ventajoso

proporcionar un sistema analítico automático que permitiera la carga de muestras adicionales en cualquier momento, incluso mientras el sistema está sometiendo a ensayo otras muestras. Otra ventaja adicional sería que tal sistema proporcionara resultados exactos, versatilidad de menús de ensayo múltiples, y reducción de la pérdida y el consumo de reactivos y líquidos mientras que al mismo tiempo se permite el acceso continuo a las muestras y al ensayo de las muestras. Los sistemas anteriores han sido incapaces de ofrecer estas ventajas. El presente sistema de acceso continuo y aleatorio automático proporciona estas ventajas. Además de esas ventajas, la presente invención también proporciona mejoras adicionales dirigidas a aspectos específicos, partes y operaciones de estos sistemas.

Aspectos Específicos, Partes y Operaciones

Otros beneficios y ventajas, además de los descritos anteriormente (es decir, resultados analíticos exactos, versatilidad de menús de ensayo múltiples, y de bajo consumo y pérdida de reactivos y líquidos, y rendimiento continuo y alto), dirigidos a aspectos específicos, partes y operaciones de los analizadores clínicos automáticos también serían mejoras de la técnica.

A. Sistemas de detección:

Por ejemplo, un analizador mejorado podría incorporar la capacidad para llevar a cabo análisis tanto homogéneos como heterogéneos. El aparato analítico automático para la realización de análisis homogéneos, la detección del precipitado que se forma por reacción entre antígenos y anticuerpos en una muestra de ensayo-célula para formar centros de dispersión de luz, y los métodos y

aparatos para la detección de reacciones inmunológicas de aglutinación son conocidos en la técnica. Tales aparatos y métodos incluyen, por ejemplo, las etapas de medición de la absorción de luz del medio líquido con anticuerpos antes y después de la reacción antígeno-anticuerpo mediante el uso de luz que es absorbible por el anticuerpo, y el cálculo de la diferencia de las absorciones. De esta manera, la presencia o ausencia de aglutinación se detecta basándose en el hecho de que la reacción de aglutinación reduce la concentración de anticuerpo, que afecta a la absorción de luz del medio líquido. Como es típico de los métodos y aparatos para la realización de análisis homogéneos, estos procedimientos no requieren la separación de una fase sólida de la mezcla de reacción para su posterior análisis. Los análisis heterogéneos se conocen también a través del uso de un analizador de muestras para cuantificar cantidades relativamente pequeñas de compuestos clínicamente significativos en una muestra de ensayo líquida al enfocar una fuente de luz sobre la muestra, de modo que, por ejemplo, las partículas fluorescentes de la muestra causan condiciones fluorescentes, su intensidad es función de la intensidad del haz de luz y la concentración de partículas fluorescentes de la muestra. Un detector detecta los fotones que forman las emisiones fluorescentes de las partículas cuando son excitadas por el haz de luz. La introducción de un material en fase sólida en la muestra exige la separación posterior de la fase sólida de la mezcla de reacción para su posterior análisis y antes de que la emisión fluorescente pueda ser detectada y medida. Sería ventajoso en un analizador clínico automático incorporar aparatos y métodos para realizar, de forma selectiva sobre la misma muestra, diversos análisis homogéneos y heterogéneos al mismo tiempo en una forma de acceso al azar. Dichos aparatos y

métodos podrían proporcionar el análisis de una pluralidad de muestras líquidas donde cada muestra se analiza con respecto al menos un analito utilizando técnicas de análisis tanto homogéneos como heterogéneos.

5

B. Eliminador de Burbujas de la Jeringa:

Otros posibles beneficios y ventajas dirigidos a aspectos, partes y operaciones específicos de los analizadores clínicos automáticos implican la precisión y la exactitud de los líquidos en el instrumento analítico automático. Esta precisión y exactitud durante los procedimientos de análisis están estrechamente relacionadas con la precisión y la exactitud con que los líquidos pueden ser aspirados y dispensados por el instrumento. A pesar de que una jeringa o un dispositivo similar en el instrumento pueden proporcionar las etapas de aspiración y dispensación, el funcionamiento de las jeringas anteriores resulta a menudo seriamente degradado por la presencia de burbujas de aire en la jeringa. La construcción y los diseños existentes de tales jeringas no han proporcionado medios eficaces para la eliminación de tales burbujas. Por ejemplo, se han utilizado diversas técnicas manuales y manipulaciones relativamente ineficaces y engorrosas, tal como el golpeo brusco de la jeringa, y similares, para eliminar las burbujas de la jeringa. Por lo tanto, sigue siendo necesario, y sería una mejora de la técnica, proporcionar un analizador clínico automático con un sistema de líquidos que incluyera una jeringa o un dispositivo similar para proporcionar aspiraciones, etapas de dispensación, y eliminación de burbujas precisas y exactas evitando al mismo tiempo los problemas encontrados anteriormente en la eliminación automática de las burbujas completamente del sistema de líquidos.

35

C. Recipiente de Reacción y Cargador:

También sería ventajoso en un instrumento analítico automático proporcionar facilidad de carga y manipulación de las muestras de ensayo y los reactivos. Tal carga y tal manejo pueden ser problemáticos, en particular, cuando las muestras de ensayo y los reactivos estén contenidos en contenedores de diferente forma y tamaño y deben ser suministrados al instrumento. La presente invención proporciona mayor facilidad de carga y manipulación debido a los contenedores concretos utilizados por el sistema para el manejo de muestras de ensayo y reactivos, y proporciona adicionalmente la facilidad de manipulación de las muestras y los reactivos y los procesos de reacción. Además, la invención proporciona los contenedores desechables para las muestras y los reactivos y otras ventajas, tales como el almacenamiento libre de contaminantes.

D. Accionador de la Tapa de Reactivo:

Aunque son posibles otros beneficios y ventajas dirigidos a aspectos específicos, partes y operaciones de los analizadores clínicos automáticos. Los métodos anteriores para reducir la evaporación de los reactivos costosos de los contenedores del sistema han utilizado operaciones manuales para tapar los contenedores de reactivo, así como el uso de varias otras tapas de cierre adicional del contenedor que se mantienen abiertas durante el ciclo de acceso al líquido y luego se sellan mediante la eliminación de la fuerza de apertura. Sería una mejora para los analizadores clínicos automáticos proporcionar el aparato y los métodos donde dispositivos robóticos controlados por ordenador eliminaran la necesidad de intervención manual en estos aspectos. Esos

dispositivos podrían ser beneficiosos y ventajosos si fueran capaces de reducir al mínimo la evaporación del reactivo.

5 **E. Cartucho, Alimentador y Caja:**

Los beneficios y las ventajas adicionales de los aspectos, las partes y las operaciones específicos de los analizadores clínicos automáticos son también deseables.

10 La industria del diagnóstico hasta ahora ha utilizado rutinariamente varios tipos de sistemas que requieren cada uno la carga manual de los cartuchos, los paquetes de reactivos, y los contenedores de muestras en aparatos por lotes y semiautomáticos. En un sistema analítico de

15 acceso continuo y aleatorio, automático, la carga manual de dichos artículos se complica aún más en lo que se refiere a asuntos de volumen y fiabilidad. Sería claramente una mejora, entonces, incorporar a estos analizadores clínicos automáticos un alimentador

20 automático, capaz de introducir piezas tubulares, tales como cartuchos, y orientar los cartuchos con un extremo abierto hacia arriba. Una tolva de alimentación automática de cartuchos de múltiples cartuchos podría ahorrar tiempo y errores sustanciales al operario, ya que

25 se podrían cargar varios cartuchos en el sistema de alimentación de la tolva directamente desde los sistemas de envasado de cartuchos, eliminando la introducción manual individual de los cartuchos, y asegurando la fiabilidad en el sistema de diagnóstico automático.

30 Además, sería ventajoso proporcionar en estos sistemas diversos medios de manipulación y carga para facilitar la manipulación y carga de los recipientes de reacción que se utilizan con los sistemas.

35 **F. Segmento Contenedor de la Muestra:**

La invención proporciona adicionalmente incluso mecanismos ventajosos para la carga de contenedores concretos. Estos mecanismos son de gran importancia puesto que son necesarios contenedores pequeños, no
5 uniformes en determinados casos. Cuando se deben emplear muchos de estos contenedores, se hace difícil, si no imposible, que un operario mantenga el suministro adecuado al instrumento si la carga y la colocación de los contenedores es en gran parte manual. La presente
10 invención proporciona contenedores y mecanismos de carga mejorados para permitir la carga fácil y continua y la capacidad de procesamiento.

G. Sistema de Control Óptico:

Otros aspectos en los que la mejora sería beneficiosa serían la óptica y los controles ópticos utilizados por los sistemas analíticos automáticos. Las mediciones y otras operaciones realizadas por estos
15 sistemas a menudo emplean la caracterización de propiedades ópticas relativas. Debido a que la exactitud de estas mediciones y las operaciones depende de los aspectos del sistema óptico, el sistema óptico debe funcionar de forma fiable, particularmente en un sistema
20 automático y continuo en el que se están realizando una multitud de operaciones simultáneas además de las mediciones ópticas.

H. Lavado inteligente:

En los aparatos analíticos automáticos, un área concreta de preocupación ha sido la transferencia de contaminación o la contaminación cruzada de las muestras, los reactivos, y otros líquidos. Típicamente, en estos
30 dispositivos se emplea algún tipo de lavado para lavar el

aparato entre las etapas de cambio de las diferentes sustancias líquidas. El primer enfoque se ha empleado a menudo para maximizar la cantidad de lavado para representar el caso del peor escenario de contaminación potencial. Una mejora sería proporcionar un mecanismo de lavado variable que opere de acuerdo con el grado de contaminación potencial para asegurar la no contaminación, pero aún conserve los líquidos de lavado y otros recursos.

I. Ensayo Quimioluminiscente:

Los ensayos quimioluminiscentes son conocidos generalmente. De hecho, las pruebas de quimioluminiscencia se han utilizado en algunos sistemas analíticos automáticos. Parece, sin embargo, que el ensayo quimioluminiscentes no se han empleado en un sistema de acceso continuo y aleatorio. Una ventaja sería proporcionar un sistema analítico de acceso continuo y aleatorio adecuado para los ensayo quimioluminiscentes.

J. Contenedor del segmento de muestra:

Los tamaños y configuraciones con frecuencia diferentes de los contenedores empleados con los sistemas analíticos automáticos presentan problemas especiales. Además, el seguimiento de los contenedores y su contenido ha requerido importantes recursos. Sería ventajoso proporcionar los medios en un sistema analítico automático para el manejo y la identificación de los contenedores.

K. Sensor del nivel de líquido:

Otro aspecto más de los analizadores clínicos

automáticos que podría ser mejorado ventajosamente son los sistemas de medición de líquidos. En particular, se desea en los analizadores un mecanismo detector del nivel de líquido empleado para detectar los niveles de líquidos en los diversos contenedores de muestra. La presente invención proporciona un nuevo sistema detector del nivel de líquido para permitir la medición de líquidos. Dicho sistema es una mejora en la técnica.

La presente invención, un sistema analítico de acceso continuo y aleatorio automático y sus componentes, proporciona las capacidades principales perdidas por los analizadores clínicos automáticos de la técnica anterior es decir, el sistema actual combina la capacidad de resultados analíticos exactos, la versatilidad de menús de ensayo múltiples, la reducción de la pérdida y el consumo de reactivos y líquidos, y el rendimiento continuo y alto. Debido a que la presente invención proporciona esas capacidades, la invención es una mejora significativa de la técnica. Además de esas capacidades, sin embargo, la presente invención proporciona otros beneficios y ventajas sobre los sistemas anteriores. Estando dirigidos esos beneficios y ventajas en algunos casos a aspectos, partes y operaciones específicos en un sistema analítico de acceso continuo y aleatorio automático, proporcionan una gran mejora en ese sistema concreto, así como en numerosas y variadas posibles aplicaciones.

HIROSHI MITSUMAKI ET AL. "Small Sized Automated Blood Analyzer Capable of Quick Response to Multiple Applications" Hitachi Review, Hitachi LTD., TOKYO, JP, vol. 41, Núm. 4, 1 de Septiembre de 1992 (01-09-1992), páginas 161-166, XP000334655 ISSN 0018-277X describen un método para realizar simultáneamente al menos dos

análisis, comprendiendo dichos análisis una pluralidad de actividades, para una pluralidad de muestras líquidas en un sistema analítico continuo, comprendiendo dicho método las etapas de: combinar una alícuota de dicha primera muestra líquida con al menos un reactivo en un primer contenedor de reacción para formar una primera mezcla de reacción de análisis de dicha primera muestra líquida; combinar una alícuota de una segunda muestra líquida con al menos un reactivo en un segundo contenedor de reacción para formar una segunda mezcla de reacción de análisis para dicha segunda muestra líquida; incubar dichas primera y segunda mezclas de reacción de análisis al menos una vez; realizar actividades asociadas a cada análisis distintas de dicha combinación y dicha incubación de la primera y segunda mezclas de reacción de análisis para completar cada análisis, incluyendo dichas otras actividades analizar las mezclas de reacción de análisis incubadas; y programar las etapas de dicha combinación, dicha incubación, y dichas actividades de realización distintas de dicha combinación y dicha incubación asociadas con cada uno de los análisis de acuerdo con un protocolo predeterminado, especificando dicho protocolo: (a) qué actividades se van a realizar para un análisis dado, (b) el orden en el que dichas actividades de (a) se van a realizar, (c) al menos un período de la reacción entre dichas actividades de (a), (d) cómo se deben realizar las actividades de (a); y (e) la duración de dichas actividades de (a).

Compendio de la Invención

La presente invención proporciona un método para realizar simultáneamente al menos dos análisis como se define en la reivindicación 1. Otras características ventajosas de la invención se establecen en las

reivindicaciones dependientes.

Otras ventajas y características novedosas de la invención se mostrarán en la parte en la descripción que sigue, y resultarán evidentes para los expertos en la técnica después del examen de lo siguiente o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Los objetos y las ventajas de la invención pueden obtenerse por medio de las combinaciones ilustrativas señaladas más concretamente en la siguiente memoria y las reivindicaciones adjuntas, incluyendo todos sus equivalentes.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 es una vista isométrica del sistema analítico automático que ilustra el mueble del sistema, el carro con el extremo frontal expuesto, la pantalla y el teclado del ordenador.

La FIG. 2 es una vista isométrica del cuerpo y los estantes del aparato del sistema analítico automático.

La FIG. 3 es una vista en planta desde arriba en sección de los estantes inferiores de las FIG. 1 y 2 que ilustran la estación de suministro de agua y/o tampón así como los contenedores de desecho líquido y sólido del sistema analítico automático.

La FIG. 4A es una vista en planta desde arriba del sistema analítico automático en sección con las cubiertas de los componentes retiradas para mostrar el aparato del sistema analítico automático en detalle y su posición relativa.

La FIG. 4B es una vista en alzado frontal del sistema analítico automático aislado y en sección parcial de los elementos del carro del extremo frontal.

5

La FIG. 5 es una vista desde arriba aislada y sección parcial de los elementos de accionamiento y guía del carro del extremo frontal eliminando el sistema analítico automático.

10

La FIG. 6 es una vista lateral transversal de un carro de procesamiento del sistema analítico automático de forma aislada con dos recipientes de reacción en el lugar, uno de los cuales está en posición para una lectura FPIA.

15

La FIG. 7 es una vista isométrica de la sonda, el brazo de la sonda y el pipeteador del sistema analítico automático de manera aislada.

20

La FIG. 8 es una vista lateral esquemática del cableado del brazo de la sonda y los medios detectores del sistema analítico automático.

25

La FIG. 9A es una vista en sección lateral del elemento de transferencia del sistema analítico automático que engrana un recipiente de reacción para la transferencia desde el carro principal a la estación de transferencia.

30

La FIG. 9B es una vista en perspectiva lateral en alzado de la estación de transferencia del sistema analítico automático.

35

La FIG. 10 es un diagrama de bloques que muestra la

secuencia de actividades a realizar en un primer análisis.

5 La FIG. 11 es un diagrama de bloques que muestra la secuencia de actividades a realizar en un segundo análisis.

10 La FIG. 12 es un diagrama de bloques que muestra un período de incubación entre dos actividades que abarca un período de incubación nominal y una ventana de incubación variable.

15 La FIG. 13 es un conjunto de seis diagramas de bloques que muestran cada uno una combinación diferente de actividades y periodos de incubación que reflejan las normas de una tecnología de protocolo flexible.

20 La FIG. 14 es un diagrama de bloques que muestra el protocolo de sincronización para una actividad de pipeteado.

25 La FIG. 15 es una vista en planta desde arriba del sistema analítico automático en sección con las cubiertas de los componentes retiradas para mostrar el aparato analítico automático en detalle y una posición relativa que incluye un lector quimioluminiscente para una tecnología de captura de partículas magnéticas y un lector quimioluminiscente
30 para la tecnología de captura de partículas de membrana.

35 La FIG. 16 es una vista en sección transversal de un cabezal de detección del dispositivo de detección para la detección de quimioluminiscencia.

La FIG. 17 es una vista en sección transversal en la sección del conducto de luz del dispositivo de detección colocado sobre un contenedor de captura de partículas quimioluminiscentes con pantalla de luz en su lugar.

La FIG. 18 es un diagrama de bloques simplificado de la realización preferida del dispositivo de detección del nivel de líquido utilizado en conexión con un sistema analítico automático.

La FIG. 19 es un diagrama de bloques más detallado del sistema de detección del nivel de líquido de la FIG. 18.

La FIG. 20 es un diagrama esquemático simplificado que ilustra el flujo de corriente en el sistema de detección de nivel de líquido.

La FIG. 21 es una ilustración de las geometrías entre la sonda, su campo electromagnético, un contenedor de muestras líquidas, y la antena cuando la sonda está en el aire.

La FIG. 22 es una ilustración de las geometrías entre la sonda, su campo electromagnético, un contenedor de muestras líquidas, y la antena cuando la sonda contacta con el líquido.

La FIG. 23 es una ilustración de las geometrías entre la sonda, su campo electromagnético, un contenedor de muestras líquidas, y la antena cuando la sonda ha contactado con el líquido y la distancia desde la combinación sonda/líquido a la antena es demasiado grande como para provocar una detección.

La FIG. 24 es una ilustración de una manga de detección que funciona canalizando la señal eléctrica de la combinación de sonda/líquido a la proximidad de la antena receptora.

5

La FIG. 25 es una representación gráfica del nivel de ruido del sistema frente a la frecuencia de la señal.

10

La FIG. 26 es una vista en alzado lateral de corte transversal de una jeringa de eliminación de burbujas automática del sistema analítico automático.

15

La FIG. 27 es una vista en sección de la parte posterior del pistón y del ánima de la jeringa de eliminación de burbujas automática de la FIG. 26.

20

La FIG. 28 es una vista lateral en sección en forma aislada de la porción distal del ánima de la jeringa de eliminación de burbujas automática con el pistón correspondiente cerca del final del recorrido hacia la porción final del ánima y una posición fantasma en el ánima que ilustra la retirada del pistón hacia la extensión externa;

25

30

Las FIG. 29 y 30 representan una vista lateral en alzado y en perspectiva y una vista parcial del extremo de un paquete de reactivos y los medios de cobertura del paquete de reactivo para su uso con el sistema analítico automático.

35

La FIG. 31 es una vista desde arriba de un paquete de reactivos que tiene los contenedores de reactivos cubiertos.

La FIG. 32 tomada a lo largo de la sección AA de la FIG. 31 presenta una vista lateral en sección tomada a lo largo de la línea AA de la FIG. 31 que ilustra un medio de cobertura en diversas posiciones abiertas y cerradas.

La FIG. 33 es una vista isométrica de un medio para tapar un recipiente de reactivo abierto.

La FIG. 34 es una vista en perspectiva lateral en alzado de una tapa del contenedor de reactivo que abre y cierra la estación con contenedores de reactivos en el paquete de reactivos que tiene las tapas abiertas.

La FIG. 35 presenta una vista en alzado lateral en perspectiva diferente de la de la FIG. 34 donde los contenedores de reactivos del paquete de reactivo están por debajo de los elementos de la estación de apertura y cierre estando cerradas las tapas del paquete de reactivo.

La FIG. 36 es una vista en perspectiva de un conjunto de un segmento de contenedores de muestras de ensayo.

La FIG. 37 es una vista inferior del conjunto de segmentos de contenedores de muestras de ensayo de la FIG. 36.

La FIG. 38 es una vista en sección transversal en forma aislada del carro de muestras con un conjunto de segmentos de contenedores de la muestra de ensayo montados también en sección transversal.

La FIG. 39 es una vista en sección transversal de un vaso de muestra modificado con faldillas.

5 La FIG. 40 es una vista en perspectiva de un conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de la muestra de ensayo cortos.

10 La FIG. 41 es una vista en corte transversal desde arriba del conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de la muestra de ensayo cortos tomada a lo largo de la línea AA de la FIG. 40.

15 La FIG. 42 es una vista inferior del conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de la muestra de ensayo cortos de la FIG. 40.

20 La FIG. 43 es una vista en sección transversal de un adaptador de vaso de la muestra de ensayo largo con el tubo en su lugar.

La FIG. 44 es una vista en sección transversal de un adaptador de vaso de la muestra de ensayo corto con el tubo en su lugar.

25 Las FIG. 45A y 45B representan una vista en planta desde arriba de un recipiente de reacción y una vista lateral del recipiente de reacción para su uso con el sistema analítico automático, respectivamente, con compartimentos del recipiente
30 de reacción marcados cuando sea apropiado para el procesamiento FPIA.

La FIG. 45C presenta una visión del extremo de recipientes de reacción de la FIG. 45B.

35

La FIG. 46 es una vista isométrica en sección del dispositivo de carga de recipientes de reacción que ilustra el dispositivo de sujeción a los recipientes y medios para el montaje de otros recipientes.

5

La FIG. 47 es una vista desde arriba del dispositivo de carga de recipientes de reacción presentado en un arco que coincide con el radio del carro de recipientes de reacción, teniendo el dispositivo de carga montados encima diez recipientes de reacción.

10

La FIG. 48 es una vista isométrica en sección del dispositivo de carga de recipientes de reacción que ilustra el cargador montado con dos recipientes de reacción y los medios para montar otros recipientes de reacción.

15

La FIG. 49 es una vista desde arriba del dispositivo de carga de recipientes de reacción, teniendo el dispositivo de carga de recipientes de reacción dimensiones lineales arqueadas que coinciden con el radio del carro de recipientes de reacción, teniendo el cargador montados encima dos recipientes de reacción y la capacidad de montaje de ocho recipientes de reacción adicionales.

20

25

La FIG. 50 es una vista esquemática que ilustra el flujo de aire del entorno de control del sistema y control de la temperatura del sistema analítico automático.

30

La FIG. 51 es una vista en sección transversal en alzado, del carro de procesamiento según se dispone en la zona del entorno controlado y de sujeción de una pluralidad de recipientes de reacción.

35

La FIG. 52 es una vista en perspectiva de un conjunto del calentador para el control de la temperatura del líquido.

5 La FIG. 53 es una vista en sección transversal a través del conjunto del calentador de la FIG. 52 que muestra el elemento calefactor dentro del bloque.

10 La FIG. 54 es una vista parcial en sección transversal del conjunto del calentador de la FIG. 52 que muestra los tubos de líquido, por ejemplo, una bobina de tubos en el conjunto del calentador.

15 La FIG. 55 es una vista lateral en alzado en sección parcial de un cartucho de MEIA para su uso con el sistema analítico automático.

20 La FIG. 56 es una vista lateral en alzado en sección de un alimentador de cartuchos de MEIA del sistema analítico automático.

25 La FIG. 57 es una vista lateral en sección en forma aislada del mecanismo pasador de orientación del cartucho alimentador de cartuchos de MEIA del alimentador de cartuchos de la FIG. 56.

30 La FIG. 58 es una vista lateral en sección transversal de manera aislada de una caja de cartuchos abierta dividida que se muestra en diferentes posiciones abiertas en fantasma accionada en cooperación con una tolva de cartuchos que contiene varios cartuchos.

35 La FIG. 59A es una vista isométrica de la caja de cartuchos, tomada desde la parte inferior de la caja

de cartuchos.

5 La FIG. 59B es una vista parcial, isométrica de la caja de cartuchos, que ilustra el funcionamiento de la apertura de la lengüeta.

10 La FIG. 60 es una vista isométrica de la caja de cartuchos, tomada desde la parte superior de la caja de cartuchos.

15 La FIG. 61 es una vista isométrica de otra realización de una tolva de pie sin cartucho que muestra la tolva de cartuchos en un modo individual adecuada para la carga de cartuchos de una caja de cartuchos.

La FIG. 62 es un diagrama esquemático del sistema óptico de FPIA del sistema analítico automático.

20 La FIG. 63 es un diagrama esquemático del sistema óptico MEIA del sistema analítico automático.

25 La FIG. 64 es un diagrama de cajas del sistema de control óptico del sistema analítico automático.

La FIG. 65 es un gráfico de tiempo en imágenes de la secuencia lectora FPIA del sistema analítico automático.

30 La FIG. 66 es un gráfico de tiempo en imágenes de la secuencia lectora MEIA del sistema analítico automático.

35 La FIG. 67 es una secuencia de reacción esquemática de un FPIA para T4 realizado en el sistema analítico

automático.

La FIG. 68 es una secuencia de la reacción esquemática de un MEIA sándwich de una sola etapa
5 realizado en el sistema analítico automático.

La FIG. 69 es una secuencia de reacción esquemática de un MEIA sándwich de dos etapas realizado en el sistema analítico automático.

10

Descripción Detallada de la Invención

La siguiente descripción se divide en secciones separadas con títulos para describir con mayor claridad la invención, pero no se debe considerar limitante del
15 alcance de la invención.

DEFINICIONES

20 Las siguientes definiciones son aplicables a la presente invención:

El término "muestra de ensayo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un material que se sospecha que contiene el analito. La muestra de ensayo se
25 puede utilizar directamente tal como se obtiene de la fuente o después de un tratamiento previo para modificar el carácter de la muestra. La muestra de ensayo puede obtenerse de cualquier fuente biológica, como un líquido fisiológico, incluyendo sangre, saliva, líquido del
30 cristalino ocular, líquido cefalorraquídeo, sudor, orina, leche, líquido ascítico, "raucous", líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido amniótico o similares. La muestra de ensayo puede se puede pretratar antes de su
35 uso, por ejemplo preparando plasma de la sangre,

diluyendo los líquidos viscosos, o similares; los métodos de tratamiento pueden implicar filtración, destilación, concentración, inactivación de los componentes que interfieran, y la adición de reactivos. Además de los
5 líquidos fisiológicos, se pueden utilizar otras muestras líquidas tales como agua, productos alimenticios y similares para la realización de análisis de producción de alimentos o medioambientales. Además, se puede utilizar un material sólido que se sospecha que contiene
10 el analito como muestra de ensayo. En algunos casos puede ser beneficioso modificar una muestra de ensayo sólida para formar un medio líquido o para liberar el analito.

El término "analito" o "analito de interés", según
15 se utiliza en la presente memoria, se refiere al compuesto o composición que se va a detectar o medir y que tiene al menos un epítipo o sitio de unión. El analito puede ser cualquier sustancia para la que existe un miembro de unión de origen natural o para el cual se
20 puede preparar un miembro de unión. Los analitos incluyen, pero no están limitados a, toxinas, compuestos orgánicos, proteínas, péptidos, microorganismos, aminoácidos, ácidos nucleicos, hormonas, esteroides, vitaminas, drogas (incluidas las administradas con fines
25 terapéuticos así como las administradas con fines ilícitos), partículas virales y metabolitos de cualquiera de las sustancias anteriores, o anticuerpos para cualquiera de las sustancias anteriores. El término "analito" también incluye cualquier sustancia antigénica,
30 haptenos, anticuerpos, macromoléculas y sus combinaciones.

El término "análogo de analito", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una sustancia que
35 reacciona de forma cruzada con un miembro de unión

específico del analito, aunque puede hacerlo en mayor o menor medida que el propio analito. El análogo de analito puede incluir un analito modificado, así como un fragmento o porción sintética de la molécula de analito, siempre y cuando el análogo de analito tenga al menos un sitio epitópico en común con el analito de interés. Un ejemplo de un análogo de analito es una secuencia peptídica sintética que duplica al menos un epítipo del analito de molécula completa para que el análogo de analito se pueda unir a un miembro de unión específico del analito.

El término "miembro de la unión", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un miembro de un par de unión, es decir, dos moléculas diferentes donde una de las moléculas se une específicamente a la segunda molécula a través de medios químicos o físicos. Además de los miembros de pares de unión a antígenos y anticuerpos, otros pares de unión incluyen, a modo de ejemplo, sin limitación, biotina y avidina, carbohidratos y lectinas, secuencias de nucleótidos complementarias, secuencias peptídicas complementarias, moléculas efectoras y receptoras, cofactores enzimáticos y enzimas, inhibidores enzimáticos y enzimas, una secuencia peptídica y un anticuerpo específico para la secuencia o la proteína completa, ácidos y bases poliméricos, colorantes y aglutinantes de proteínas, aglutinantes de péptidos y proteínas específicas (por ejemplo, ribonucleasa, péptido S y proteína S ribonucleasa), y similares. Por otra parte, los pares de unión pueden incluir miembros que son análogos del miembro de unión original, por ejemplo, un análogo de analito o un miembro de unión elaborado mediante técnicas recombinantes o de ingeniería molecular. Si el miembro de unión es un agente inmunorreactivo, éste puede ser, por ejemplo, un

anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína recombinante o un anticuerpo recombinante, un anticuerpo quimérico, mezclas o fragmentos de los anteriores, así como una preparación de tales anticuerpos, péptidos y nucleótidos para los que la idoneidad de uso como miembros de unión es bien conocida por los expertos en la técnica.

El término "radical detectable", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier compuesto o grupo químico detectable convencional que tiene una propiedad física o química detectable y que se puede utilizar para marcar un miembro de unión para formar un producto conjugado con ello. Tal grupo químico detectable puede ser, pero no se pretende que se limite a, grupos enzimáticamente activos tales como las enzimas, los sustratos enzimáticos, los grupos prostéticos o las coenzimas; marcas de espín; agentes fluorescentes y fluorógenos; cromóforos y cromógenos; agentes luminescentes tales como agentes quimioluminescentes y agentes bioluminiscentes, en concreto ligandos enlazables tales como biotina y avidina; especies electroactivas; radioisótopos; toxinas; fármacos; haptenos; ADN; ARN; polisacáridos; polipéptidos; liposomas; partículas coloreadas y micropartículas coloreadas; y similares.

El término "acceso continuo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la posibilidad de añadir las muestras o reactivos de análisis adicionales al sistema analítico automático de la presente invención sin la interrupción de los análisis que son llevados a cabo por el sistema analítico automático de la presente invención en el momento de tal adición.

El término "acceso continuo", según se utiliza en la

presente memoria, se refiere a la capacidad del sistema analítico automático de la presente invención para realizar simultáneamente más de un programa de análisis en cualquier orden en que tal pluralidad de análisis programados se presentan en el sistema analítico automático de la presente invención.

El término "simultáneo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la capacidad del sistema analítico automático de la presente invención para realizar de forma independiente dos o más programas de análisis al mismo tiempo.

El término "preparación de kits", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la capacidad del sistema analítico automático de la presente invención para crear una dosis unitaria desechable transfiriendo por separado las muestras y los reactivos de análisis a un recipiente de reacción sin inicio de una secuencia de reacciones de análisis.

El término "quat" se refiere a una solución de material policatiónico para análisis que utilizan estos materiales que no son anticuerpos o antígenos para capturar el analito de la muestra sobre la matriz, por ejemplo, del cartucho de MEIA. En el sistema, quat se dispensa a la matriz durante el procedimiento de análisis, antes de la transferencia de la mezcla de reacción desde el recipiente de reacción.

SISTEMA DE DETECCIÓN

El sistema analítico automático de la presente invención es capaz de realizar diversos análisis que emplean diversos sistemas de detección conocidos en la

técnica e incluyen, pero no se pretende que estén limitados a, análisis de absorción espectrofotométricos tales como análisis de reacción de punto final y análisis de la velocidad de reacción, análisis turbidimétricos, análisis nefelométricos, análisis de atenuación de la energía radiactiva (tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núms. 4.496.293 y la Patente de los Estados Unidos Núms. 4.743.561), análisis de captura de iones, análisis colorimétricos, análisis fluorométricos, sistemas de detección electroquímicos, sistemas de detección potenciométricos, sistemas de detección amperométricos, e inmunoanálisis. Los inmunoanálisis incluyen, pero no se pretende que estén limitados a, inmunoanálisis heterogéneos, tales como los inmunoanálisis competitivos, los inmunoanálisis sándwich, los inmunoanálisis inmunométricos, y similares, donde la cantidad de un radical detectable empleado en ello se puede medir y correlacionar con la cantidad de analito presente en una muestra de ensayo.

Por lo general, en los análisis espectrofotométricos, tales como los realizados en el analizador clínico Abbott Spectrum y el analizador clínico Abbott Spectrum Series II (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.) la interacción en una solución de análisis entre el analito que se va a determinar y un sistema de reacción específico para el analito produce un cambio detectable en las propiedades transmisivas de la solución de análisis. El cambio en las propiedades transmisivas se refiere a la cantidad de luz absorbida o dispersada por una solución de análisis dentro de una banda de longitud de onda concreta cuando un haz de luz de intensidad conocida se hace pasar a través de la solución de análisis. El cambio en las propiedades transmisivas de una solución de análisis se mide haciendo

pasar luz monocromática que tiene una intensidad conocida a través de la solución de análisis y determinando la proporción entre la intensidad de la luz transmitida o dispersada con respecto a la intensidad de la luz
5 incidente. Casi todos los analitos absorben energía de una longitud de onda específica o interactúan en una solución de análisis con un sistema de reactivos concreto para producir un cambio detectable en las propiedades transmisivas de la solución de análisis, características
10 que han dado lugar al desarrollo de numerosos análisis espectrofotométricos específicos.

Los análisis espectrofotométricos que se basan en la medición del cambio en las propiedades transmisivas de
15 una solución de análisis como una medida de un analito en la solución de análisis incluyen, por ejemplo, los análisis en los que se produce un cambio en el color del análisis cuando hay un cambio en la turbidez de la solución de análisis, es decir, análisis turbidimétricos
20 o nefelométricos.

En un análisis colorimétrico, el cambio en las propiedades transmisivas de una solución de análisis es referido generalmente como la absorbencia de la solución
25 de análisis y depende del cambio en el color de la solución de análisis debido a la interacción del analito que se va a determinar y el sistema reactivo específico para el analito. La absorbencia de la solución de análisis está relacionada con la concentración del
30 analito en la solución de análisis. Un análisis colorimétrico utiliza un sistema reactivo cromogénico capaz de interactuar en una solución de análisis con el analito de interés concreto, para producir un cambio detectable en las propiedades transmisivas,
35 específicamente el color, de la solución de análisis. Se

han desarrollado y están disponibles comercialmente numerosos sistemas reactivos cromogénicos útiles en la determinación de analitos específicos.

5 El principio de los análisis turbidimétricos es determinar la cantidad de luz dispersada o bloqueada por la materia particulada a medida que pasa la luz a través de una solución de análisis. En un análisis turbidimétrico, el analito de interés interactúa con un
10 sistema reactivo específico para el analito para formar una suspensión de partículas en la solución de análisis. A medida que un haz de luz que tiene una intensidad conocida se hace pasar a través de una solución de análisis, la suspensión de partículas formada por la
15 interacción del sistema reactivo analítico bloquea o dispersa la luz incidente, lo que reduce la intensidad de la luz transmitida a través de la solución de análisis. El cambio de las propiedades transmisivas en un análisis turbidimétrico hace referencia a la disminución de la
20 intensidad de la luz transmitida a través de una solución de análisis, está relacionado con la cantidad de luz incidente que es dispersada o bloqueada por la suspensión de partículas, y depende del número de partículas presentes y del área de la sección transversal de tales
25 partículas.

 Un análisis nefelométrico es similar a un análisis turbidimétrico ya que el analito de interés interactúa con un sistema reactivo específico para el ligando para
30 formar una suspensión de partículas en la solución de análisis. En un análisis nefelométrico, el cambio en las propiedades transmisivas de la solución de análisis también está relacionado con la cantidad de luz incidente dispersada o bloqueada por la suspensión de partículas,
35 pero a diferencia de un análisis turbidimétrico donde se

mide la intensidad de la luz transmitida a través de la solución de análisis, la luz dispersada o bloqueada se mide a un ángulo relativo a la luz incidente a la solución de análisis. Por lo tanto, en un análisis nefelométrico el cambio en las propiedades transmisivas hace referencia a la diferencia en las intensidades de la luz incidente a la solución de análisis y la luz dispersada a un ángulo relativo a la luz incidente. Los análisis turbidimétricos y nefelométricos se utilizan en el análisis de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, y similares, para la determinación de analitos tales como proteínas donde no hay análisis colorimétrico comparable debido a la falta de un sistema reactivo cromogénico eficaz. Yoe y Klimman, Photoelectric Chemical Analysis, Vol. II: Nephelometry, Wiley & Sons, Inc., New York, 1929, describen diversos análisis nefelométricos, diversos reactivos y sistemas reactivos que se pueden emplear para la realización de análisis espectrofotométricos en el sistema analítico automático de la presente invención que incluyen, pero no se debe considerar que están limitados a, aquellos para la determinación simultánea de glucosa y urea, tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.037.738. La determinación simultánea de calcio y fósforo; la determinación simultánea de colesterol y triglicéridos; la determinación de isoenzimas; la determinación de los niveles sanguíneos de amoníaco, y similares, se pueden realizar en el aparato y los métodos de la presente invención.

Por lo general, en un análisis fluorométrico, un analito en una solución de análisis es transformado químicamente o inmunológicamente en un complejo o producto conjugado fluorescente lo que produce un cambio detectable en las propiedades fluorescentes de la

solución de análisis. El cambio en las propiedades fluorescentes de la solución de análisis se mide excitando las propiedades del complejo o producto conjugado fluorescente producido con luz monocromática de una longitud de onda dentro de la banda de longitudes de onda de excitación del agente fluorescente, y midiendo la intensidad de la luz emitida en una longitud de onda dentro de la emisión banda de longitud de onda del agente fluorescente. La intensidad de fluorescencia de la luz emitida está relacionada con la concentración del analito. Sin embargo, la intensidad de la fluorescencia emitida por la solución de análisis puede ser inhibida cuando el ligando que se va a determinar forma complejos con interferencias no fluorescentes tales como las proteínas o los fosfatos presentes en la muestra, o cuando la muestra que contiene el ligando que se va a determinar tiene suficiente color para actuar como filtro y por lo tanto reducir la intensidad de la fluorescencia emitida. Es bien sabido que para maximizar la sensibilidad y la especificidad de un análisis fluorométrico, estos factores inhibidores, si están presentes, deben ser superados ya sea mediante la eliminación de las interferencias no fluorescentes o del material que produce color antes del análisis, o mediante la compensación de la presencia de tales factores utilizando un patrón interno añadido a una segunda alícuota de la muestra y llevando a cabo el procedimiento de análisis completo utilizando la alícuota que contiene el patrón interno.

FORMATOS DE ANÁLISIS

Por lo general, los inmunoanálisis homogéneos y heterogéneos dependen de la capacidad de un primer miembro de unión de un par de miembros de unión para

unirse específicamente a un segundo miembro de unión de un par de miembros de unión donde un producto conjugado, que contiene uno de tales miembros de unión marcado con un radical detectable, se emplea para determinar el grado de tal unión. Por ejemplo, cuando tales miembros del par de unión son un analito y un anticuerpo contra tal analito, el grado de unión es determinado por la cantidad de radical detectable presente en el producto conjugado, que haya participado o no en una reacción de unión con el analito, donde la cantidad de radical detectable detectado y medido se puede correlacionar con la cantidad de analito presente en la muestra de ensayo.

Los inmunoanálisis homogéneos normalmente se realizan en un formato de inmunoanálisis competitivo que implica a la competencia entre un analito en una muestra de ensayo y un trazador para un número limitado de sitios de unión al receptor de un anticuerpo para el analito. El trazador comprende el analito o su análogo marcado con un radical detectable donde la concentración de analito en la muestra de ensayo determina la cantidad de trazador que se une específicamente al anticuerpo. La cantidad del producto conjugado de trazador-anticuerpo producida por tal unión puede ser medida cuantitativamente y es inversamente proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra de ensayo. Por ejemplo, las técnicas de polarización fluorescente para realizar tal determinación, tales como los inmunoanálisis de polarización fluorescente descritos en la presente memoria, se basan en el principio de que un compuesto marcado fluorescentemente cuando es excitado por luz polarizada linealmente emitirá fluorescencia que tiene un grado de polarización inversamente proporcional a su tasa de rotación. Cuando una molécula tal como un producto conjugado de marcador-anticuerpo que tiene una marca

fluorescente se excita con una molécula fluorescente linealmente polarizada se limita su capacidad de rotación entre el tiempo en que la luz es absorbida y emitida. Cuando una molécula trazadora "libre" (es decir, no unida a un anticuerpo) es excitada por la luz polarizada linealmente, su rotación es mucho más rápida que la del producto conjugado de trazador-anticuerpo correspondiente y las moléculas están orientados más al azar, por lo tanto, la luz emitida es polarizada. En consecuencia, cuando el plano de la luz polarizada se hace pasar a través de una solución que contiene los reactivos antes mencionados, se detecta una respuesta de polarización fluorescente y se correlaciona con la cantidad de analito presente en la muestra de ensayo.

Varios compuestos fluorescentes que se pueden emplear para la realización de análisis de polarización fluorescente en el sistema analítico automático de la presente invención incluyen, pero no se pretende que estén limitados a, aminofluoresceínas, tales como las descritas en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.510.251 y la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.614.823, triazinilaminofluoresceínas, tales como las descritas en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.420.568 y la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.593.089, carboxifluoresceínas, tales como las descritas en la patente de los Estados Unidos Núm. 4.668.640, y similares.

Los inmunoanálisis heterogéneos implican típicamente un reactivo marcado o un trazador que comprende un analito, un análogo del analito, o un anticuerpo para estos, marcado con un radical detectable, para formar una especie libre y una especie marcada. Con el fin de correlacionar la cantidad de trazador en una de tales

especies respecto a la cantidad de analito presente en la muestra de ensayo, la especie libre debe ser separada primero de la especie unida, lo que se puede completar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica que emplean materiales en fase sólida para la inmovilización directa de uno de los participantes en la unión, tal como el anticuerpo, el analito o el análogo del analito, donde uno de los participantes en la unión es inmovilizado en un material en fase sólida, tal como un tubo de análisis, cuentas, partículas, micropartículas o la matriz de un material fibroso, y similares, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Los inmunoanálisis heterogéneos se pueden realizar en un formato de inmunoanálisis competitivo como se ha descrito más arriba donde, por ejemplo, el anticuerpo se puede inmovilizar en un material en fase sólida con lo que después de la separación, se puede detectar la cantidad de trazador que se une a tal material en fase sólida y correlacionar con la cantidad de analito presente en la muestra de ensayo. Otra forma de inmunoanálisis heterogéneo que emplea un material en fase sólida es referida como inmunoanálisis sándwich, que implica poner en contacto una muestra de ensayo que contiene, por ejemplo, un antígeno con una proteína tal como un anticuerpo u otra sustancia capaz de unirse al antígeno, y que se inmoviliza sobre un material de fase sólida. El material de la fase sólida se trata típicamente con un segundo antígeno o anticuerpo que se ha marcado con un radical detectable. El segundo antígeno o anticuerpo se une después al antígeno o anticuerpo correspondiente sobre el material en fase sólida y, después de una o varias etapas de lavado para eliminar la materia no unida, un material indicador tal como una sustancia cromogénica que reacciona con el radical

detectable (por ejemplo, donde el radical detectable es una enzima, se añade un sustrato para tal enzima) produce un cambio de color. El cambio de color se detecta y se correlaciona con la cantidad de antígeno o anticuerpo presente en la muestra de ensayo.

Por ejemplo, un inmunoanálisis heterogéneo que se puede realizar mediante el sistema analítico automático de la presente invención, en formato de inmunoanálisis competitivo o sándwich, es un inmunoanálisis enzimático de captura de micropartículas, tal como el descrito en Clinical Chemistry, Volumen 34, Núm. 9, páginas 1726-1732 (1988), empleando micropartículas como material en fase sólida.

Además, se ha encontrado que la utilización de sacarosa en diluyente de micropartículas logra una densidad neutra de las micropartículas. La metodología implica la determinación de la concentración óptima de sacarosa que eliminará la precipitación de las micropartículas. La concentración de sacarosa requerida para lograr la densidad neutra es específica del análisis y del lote de micropartículas específico. El principal implica disolver la sacarosa en solución para aumentar la densidad de diluyente. Cuando la densidad del diluyente y las micropartículas es equivalente, las micropartículas estarán en un estado suspendido. La neutralización de la densidad también puede lograrse mediante el uso de otras sustancias tales como la metrizamida o el ácido metrizoico.

La separación de las especies unidas y libres se logra mediante la captura de las micropartículas sobre una matriz de fibra de vidrio de un cartucho simple (en la presente memoria, el "cartucho de MEIA"), un

procedimiento que se basa en la alta afinidad de las fibras de vidrio por las micropartículas, donde las micropartículas se adhieren a la superficie de las fibras irreversiblemente, y el material unido no específicamente se puede eliminar eficazmente lavando la matriz. La matriz también proporciona un soporte mecánico ubicado precisamente para las micropartículas durante la fase de cuantificación óptica del protocolo de análisis como se describe en la presente memoria.

Cuando se realiza un inmunoanálisis sándwich, las micropartículas recubiertas con el anticuerpo para el analito en la muestra de ensayo son incubadas con la muestra de ensayo que contiene el analito de interés para formar un complejo de captura con el analito de la muestra de ensayo. Un producto conjugado que comprende el anticuerpo para el analito marcado con un radical detectable, preferiblemente una enzima, se incuba después con el complejo de captura para formar el segundo complejo sándwich. Cuando se realiza un inmunoanálisis competitivo, las micropartículas recubiertas con el anticuerpo para el analito en la muestra de ensayo se incuban con la muestra de ensayo que contiene el analito de interés y un producto conjugado que comprende el analito o su análogo marcado con un radical detectable, preferiblemente una enzima. La eliminación del producto conjugado no unido se logra con la matriz de fibra de vidrio del cartucho de MEIA y, cuando el radical detectable es una enzima, se añade un sustrato para la enzima capaz de proporcionar una señal detectable y la señal proporcionada de ese modo se mide y se correlaciona con la cantidad de analito presente en la muestra de ensayo. Preferiblemente, el sistema enzima-sustrato empleado por el formato MEIA competitivo y sándwich es fosfatasa alcalina y fosfato de 4-metilumbeliferilo

(MUP), aunque también se pueden emplear otros sistemas enzima-sustrato conocidos en la técnica.

5 El cartucho de MEIA que es empleado por el sistema analítico automático de la presente invención comprende un pocillo de reacción para retener e inmovilizar complejos de micropartícula-analito. El pocillo de reacción también tiene un puerto de entrada y los medios para sujetar una cantidad de muestra y mezclas de la
10 reacción de análisis situadas sobre una matriz fibrosa que retiene e inmoviliza complejos de micropartícula-analito como se ha descrito anteriormente. La matriz fibrosa está compuesta por fibras que tienen una separación espacial media mayor que el diámetro medio de
15 las micropartículas. Preferiblemente, la separación espacial media de las fibras es superior a 10 micras.

El pocillo de reacción comprende un material absorbente colocado debajo de la matriz fibrosa para
20 mejorar el flujo de muestra y las mezclas de reacción de análisis a través de la matriz fibrosa. Preferiblemente, el material absorbente es un material fibroso cuyas fibras se encuentran predominantemente en un plano perpendicular a la superficie inferior de la matriz
25 fibrosa. El material absorbente está en comunicación fluida con la matriz fibrosa. Generalmente, el material absorbente está en contacto físico con la superficie inferior de la matriz fibrosa. El interior del pocillo de reacción, por lo tanto, está dimensionado generalmente o
30 contiene medios de posicionamiento para mantener una comunicación fluida entre el material absorbente y la matriz fibrosa. Preferiblemente, puede utilizarse una punta situada en la parte inferior del pocillo de reacción para forzar el contacto del material absorbente
35 con la superficie inferior de la matriz fibrosa. Además,

es preferible purgar a la atmósfera los gases desplazados en el material absorbente por los líquidos absorbidos allí durante la ejecución de un inmunoanálisis.

5 De acuerdo con las metodologías de inmunoanálisis descritas antes, se preparan típicamente soluciones patrón del analito de concentraciones conocidas que cubren el intervalo de concentración clínico y se analizan como la muestra de ensayo que se va a analizar.
10 Este análisis blanco proporciona una serie de mediciones de la señal correspondientes a las concentraciones conocidas de las que se dibuja una curva patrón. La señal óptica correspondiente a la muestra desconocida es correlacionada con un valor de concentración a través de
15 la interpretación de la curva del blanco o patrón.

MÉTODO DEL SISTEMA ANALÍTICO

La metodología analítica automática para efectuar un
20 análisis de una pluralidad de muestras de ensayo de acuerdo con la presente invención se logra mediante la introducción de paquetes de reactivos, contenedores para las muestras de ensayo y recipientes de reacción en carros concéntricos de un carro principal. El contenedor
25 de la muestra de ensayo puede ser un tubo de análisis, una cubeta, un tubo Vacutainer, y similares, para sujetar una muestra de ensayo. Los paquetes de reactivos y los contenedores de muestras de ensayo son identificados y alineados respectivamente con un recipiente de reacción
30 para transferir y preparar el kit del recipiente reacción mediante la transferencia de la muestras de ensayo y los reactivos específicos desde el paquete de reactivos para la preparación de un ensayo predeterminado. El recipiente de reacción que contiene la muestra de ensayo y uno o más
35 reactivos se transfiere a un carro de procesamiento en el

que existen condiciones de entorno controlado para su incubación una vez que la muestra ha sido adecuadamente mezclada con varios reactivos para formar una mezcla de reacción. Cuando se han completado todas las etapas del procedimiento de análisis, la mezcla de reacción se identifica y se transfiere a por lo menos, por ejemplo, uno de un lector de inmunoanálisis de polarización fluorescente o un cartucho de inmunoanálisis enzimático de micropartículas situados en una rueda o carro de cartuchos separados para su preparación adicional antes de la lectura. Las muestras de ensayo procesadas se leen y las lecturas se calculan registrándose y/o imprimiéndose los datos resultantes.

La metodología del sistema analítico de inmunoanálisis automático se logra mediante el uso de un instrumento de acceso continuo y aleatorio autónomo, completamente automatizado que comprende un conjunto de carro principal que consiste en el carro de paquetes de reactivo, un carro de recipientes de reacción y un carro de contenedores de muestras de ensayo giratorio concéntricamente e independientemente. El conjunto de carro principal está provisto de una pipeta de transferencia operada por un brazo articulado para transferir y preparar el kit de la muestra de ensayo y los reactivos en el recipiente de reacción automáticamente siguiendo un programa de análisis predeterminado. El conjunto del carro principal está provisto de lectores de códigos de barras para los paquetes de reactivos y los contenedores de la muestra de ensayo y tiene la capacidad de alinear el carro de paquetes de reactivos y el carro del contenedor de muestras de ensayo y un recipiente de reacción para las operaciones de transferencia con pipeta. Una vez que se ha programado el análisis que se va a llevar a cabo, el

carro de recipientes de reacción, el carro de paquetes de reactivos y el carro de contenedores de muestras ensayo se giran hasta que se determina que el recipiente de reacción, un paquete de reactivos y un contenedor de la muestra de ensayo, respectivamente, están en la posición de acceso de la pipeta de transferencia. La pipeta de transferencia, a continuación, transfiere la muestra de ensayo desde el contenedor de la muestra de ensayo y, dependiendo del análisis que se vaya a llevar a cabo, los reactivos en el paquete de reactivos se transfieren al recipiente de reacción. El carro de recipientes de reacción, a continuación, se gira a una posición de la estación de transferencia que pone en contacto el recipiente de reacción con un mecanismo de transferencia y arrastra el recipiente de reacción a la estación de transferencia. El recipiente de reacción, a continuación, se carga en el carro de procesamiento mediante el mecanismo de transferencia.

Cuando se realiza un inmunoanálisis de polarización fluorescente (FPIA) con el sistema analítico automático de la presente invención como se describe con más detalle a continuación, se realizan diversas actividades de pipeteado por un segundo aparato de pipetas de transferencia que se encuentra en servicio para el carro de procesamiento, y el carro de procesamiento se gira para que el recipiente de reacción, cuando se pipetea correctamente con, por ejemplo, reactivos FPIA, esté en la estación de lectura de las estaciones de procesamiento de FPIA y la determinación de FPIA en la lectura, se realiza en el recipiente de reacción. El carro de procesamiento, a continuación, se gira para que el recipiente de la reacción de lectura se encuentre en la estación de transferencia. El recipiente de reacción se pone en contacto nuevamente y se transfiere mediante la

estación de transferencia. La estación de transferencia se gira y empuja el recipiente de reacción a una apertura para el contenedor de liberación.

5 Para un inmunoanálisis enzimático de micropartículas (MEIA) realizado con el sistema analítico automático de la presente invención como se describe con más detalle a continuación, después de las diversas actividades de pipeteado para el MEIA, que pueden completarse en el
10 conjunto del carro principal, el recipiente de reacción se transfiere al carro de procesamiento como se describe en el procedimiento FPIA. El pipeteado también se puede lograr en el carro de procesamiento o conjuntamente entre los dos carros. Para completar el MEIA, la mezcla de
15 reacción se transfiere desde el recipiente de reacción a una matriz de un cartucho de MEIA en un carro de cartucho con la segunda pipeta de transferencia. La matriz se lava con un tampón y un sustrato, tal como MUP (definido anteriormente) u otro sustrato adecuado conocido en la
20 técnica. El carro de cartucho, a continuación, se gira para que el cartucho de MEIA se sitúe en un conjunto de procesamiento de MEIA y se realiza la determinación de MEIA. El recipiente de reacción de MEIA es expulsado al contenedor de desecho como se describe para el recipiente
25 de reacción FPIA. El cartucho de MEIA es expulsado independientemente de la rueda de cartucho por un eyector en una estación eyectora apropiada a un contenedor de desecho.

30 Preferiblemente, se incorporan dos distintas tecnologías de análisis como se ha descrito anteriormente, FPIA y MEIA, al sistema analítico automático de la presente invención; sin embargo, pueden incorporarse más de dos tecnologías de análisis distintas
35 en el sistema de la invención. Estos métodos son

complementarios y comparten una uniformidad de aparatos y etapas de procesamiento, siendo el FPIA generalmente el método de elección para analitos de bajo peso molecular y MEIA para moléculas tales como las hormonas proteicas, los anticuerpos o los analitos de bajo peso molecular que requieren de mayor sensibilidad. Las dos tecnologías comparten componentes del sistema incluyendo el panel de control del operario, los conjuntos articulados de pipeteado, los sistemas de líquidos, los calentadores de reactivo por aire y líquidos, las impresoras, el lector de código de barras y los motores paso a paso. Esa uniformidad del uso de los componentes del sistema permite un instrumento compacto a pesar de la capacidad de FPIA y MEIA dual.

Los sistemas ópticos de FPIA (tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.269.511 pueden utilizar un filtro polarizador que es un cristal líquido conmutado eléctricamente, manteniendo un tamaño compacto y evitando de piezas móviles complejas y potencialmente poco fiables. Cuando se realizan los análisis FPIA utilizando el sistema analítico automático de la presente invención, los paquetes de reactivos de FPIA normalmente incluirán un trazador que comprende el analito o su análogo, acoplado a un radical detectable, un anticuerpo específico para el analito y un reactivo de pretratamiento del espécimen. En un formato FPIA preferido, el analito que está siendo determinado compete con el trazador por un número limitado de sitios de unión en los anticuerpos específicos para la porción o porciones del analito y el trazador. El componente del radical detectable del trazador es preferiblemente un radical fluorescente seleccionado en el grupo formado por fluoresceínas, aminofluoresceínas, carboxifluoresceínas, fluoresceínaminas y similares, más preferiblemente

carboximetil-aminometil-fluoresceína, carboxietilamino-
metil-carboxifluoresceína, 6-carboxifluoresceína, 5-
carboxifluoresceína, succinilaminometil-fluoresceína,
tiourea-aminofluoresceína, metoxitrianolilamino-
5 fluoresceína, aminofluoresceína y similares.

En otra realización, el formato FPIA utiliza una
única cubeta de reacción redonda, de plástico, adecuada
para tecnologías de análisis de polarización fluorescente
10 y de absorbancia que no requieren otra orientación que no
sea superior-inferior. Esta cubeta de reacción de
plástico tiene características físicas de birrefringencia
baja a lo largo de la región de lectura óptica así como
estrictas tolerancias dimensionales que permiten lecturas
15 de absorbancia reproducibles. La birrefringencia se
define como el grado de retraso del rayo extraordinario a
medida que pasa a través de un material. Cuanto mayor sea
el grado de retraso, mayor será el nivel de
birrefringencia. El retraso del rayo extraordinario
20 depende de la magnitud y la dirección del estrés
inducido. Por lo tanto, el paso un rayo de luz polarizada
linealmente a través de un material con estrés inducido
dará como resultado la despolarización del rayo. Para que
se utilice una cubeta para las mediciones de polarización
25 de la fluorescencia, es importante que la cubeta se
prepare en las condiciones que producen un estrés mínimo.
La geometría de la cubeta ha sido diseñada para utilizar
los líquidos inherentes de la instrumentación de
diagnóstico médico automática para minimizar el efecto
30 hidrofóbico del plástico.

Los resultados de MEIA pueden determinarse mediante
la cuantificación de la tasa de fluorescencia
desarrollada cuando el sustrato fluorogénico es
35 convertido por la acción de un producto conjugado marcado

con enzima. Por ejemplo, cuando se realiza un MEIA competitivo o un MEIA sándwich, la fosfatasa alcalina unida específicamente a las micropartículas es detectada por la adición del sustrato fluorogénico MUP a la matriz.

5 La fosfatasa alcalina cataliza la hidrólisis de MUP a fosfato inorgánico y 4-metilumbeliferona fluorescente (4-MU). La 4-mu liberada es detectada por el fluorómetro de la superficie frontal del conjunto óptico de MEIA que está diseñado para detectar la fluorescencia de bajas
10 concentraciones de 4-MU sin interferencia por la fluorescencia de 4-MUP con una longitud de onda de 367 nm. Un sistema de lentes y filtros ópticos enfoca la luz filtrada (longitud de onda = 365 nm) de una lámpara de arco de mercurio sobre la superficie de la matriz y
15 enfoca la fluorescencia emitida de 4-MU (longitud de onda = 448 nm) sobre un tubo multiplicador fotográfico. Como el conjunto óptico de FPIA, el sistema óptico de MEIA es compacto y sin partes móviles. Alrededor del cinco por ciento de la luz de excitación es detectada por un
20 fotodiodo, permitiendo la normalización de los datos de fluorescencia y la generación de una señal de control utilizada por la fuente de alimentación de la lámpara para mantener la intensidad de la luz de excitación en el cinco por ciento durante la vida útil de la lámpara. El
25 postprocesador de MEIA utiliza el análisis de regresión lineal para convertir los datos de múltiples determinaciones sucesivas de fluorescencia de 4-MU en una tasa que es proporcional a la concentración de producto conjugado de fosfatasa alcalina unido específicamente a
30 las micropartículas.

Los formatos MEIA se pueden ejecutar con un carro auxiliar de MEIA multi-posición y un carro de procesamiento, así como un paquete de reactivo de MEIA
35 que contiene el reactivo de micropartículas, un producto

conjugado de fosfatasa alcalina y, en algunos casos, un tampón diluido específico para el análisis que está siendo realizado. Puesto que las micropartículas tienden a no precipitar de la suspensión durante el curso del análisis, se pueden pipetear fácilmente. El área de superficie efectiva de las micropartículas de látex de poliestireno es varias veces superior a la de una cuenta de poliestireno de gran diámetro (por ejemplo, cuentas de aprox. 6 mm (un cuarto de pulgada)) utilizada comúnmente en inmunoanálisis comerciales. Debido a esta gran área de superficie y la distancia de difusión muy pequeña entre el analito y las moléculas de captura en la superficie de las micropartículas, la fase de captura empleada en muchos de los métodos MEIA realizados alcanza el equilibrio en varios minutos, lo que permite completar todo el carro de muestras de ensayo en un marco de tiempo muy corto.

A diferencia de un FPIA, los inmunoanálisis heterogéneos, tales como por ejemplo un MEIA, requieren una etapa de separación como se ha descrito anteriormente. En particular, después de la incubación de las micropartículas con una muestra de ensayo, las micropartículas se separan de la mezcla de reacción por transferencia a la matriz contenida en el cartucho de MEIA como se ha descrito anteriormente. La matriz proporciona un soporte mecánico localizado precisamente para las micropartículas durante la subsiguiente fase de lectura óptica del análisis. Este soporte mecánico localizado precisamente, es decir el cartucho, se ajusta en el carro auxiliar en un espacio predeterminado del aparato lector por medio de levas.

APARATO DEL SISTEMA ANALÍTICO

El sistema analítico de inmunoanálisis automático de acuerdo con la presente invención (en lo sucesivo el "sistema analítico" o el "sistema") es de acceso continuo y aleatorio. La siguiente descripción del sistema analítico incluye una descripción general de un alcance suficiente para aquellos expertos en las técnicas pertinentes, seguida de descripciones más detalladas de los componentes críticos y los subsistemas únicos para el sistema. Los dibujos no ilustran todos los elementos mecánicos y eléctricos para dirigir y controlar los diversos componentes del sistema, puesto que la estructura y el funcionamiento de tales elementos omitidos son conocidos por los expertos normales en la técnica que al tener un conocimiento de la información proporcionada en la presente memoria podrían entender el funcionamiento del sistema y los diversos componentes y procesos relacionados que son utilizados para tratar las muestras y determinar los resultados analíticos.

Refiriéndose a los dibujos, las FIGS. 1 y 2 presentan vistas isométricas del aparato para el sistema analítico de inmunoanálisis automático de la presente invención. El aparato del sistema tal y como aparece en la FIG. 1 presenta el aparato del sistema utilizado por el técnico, ilustrando la FIG. 2 una vista isométrica del bastidor y los estantes con las partes componentes eliminadas. El aparato del sistema de la presente invención se identifica generalmente como 2 en la FIG 1. El aparato de sistema 2 tiene un carro en el extremo frontal expuesto 4, que es atendido por un primer mecanismo de pipetas de transferencia 6 para preparar kits de análisis programados junto con las muestras en un recipiente de reacción. El sistema proporciona una pantalla de ordenador 8 y un teclado de ordenador 10 junto con paneles de acceso 12 para acceder a los

compartimientos de almacenamiento y desecho. El aparato de sistema 2 está provisto de rodillos 14 para el movimiento del aparato del sistema dentro de un laboratorio complejo según se requiera. La libertad de movimiento del aparato del sistema a través de los rodillos 14 está permitida ya que el sistema es totalmente autónomo menos para los requerimientos de energía.

Refiriéndose a la FIG. 2, el bastidor del mueble 16 del aparato del sistema 2 se ilustra esencialmente con todos los componentes que funcionan del aparato del sistema eliminados. Una zona de entorno controlado 18 es una unidad cerrada durante la operación con una protección ligera y un control riguroso del flujo de aire así como de la temperatura en oposición al carro de extremo frontal abierto 4. El carro de extremo frontal 4 se comunica con la zona de entorno controlado 18 a través de un puerto de transferencia 20. El carro de extremo frontal 4 va montado sobre una placa con base de aluminio que descansa en una plataforma de apoyo 22 y el primer mecanismo de pipetas de transferencia está montado sobre el medio 24.

Refiriéndose a la FIG. 3, la vista en planta desde arriba del aparato del sistema 2 muestra una porción del bastidor del mueble 16 y el carro del extremo frontal 4 fantasma parcial. Esta porción del mueble 16 también soporta una fuente de alimentación 192, una botella de suministro 196, un contenedor de desechos sólidos 198 y un contenedor de desechos líquidos 200. La botella de suministro 196 proporciona tampones para los análisis que se estén realizando, mientras que los contenedores 198 y 200 proporcionan almacenamiento para el material de desecho transformado.

Refiriéndose a las FIG. 4A y 4B, los componentes del aparato del sistema se muestran con más detalle con su posicionamiento relativo para ilustrar el flujo del proceso de los aparatos de sistema. Por ejemplo, los vasos de muestra 26 se montan en un carro de vasos de muestra 28 que está ajustado concéntricamente en el carro de extremo frontal 4 junto con el carro de los paquetes de reactivos 32 y el carro de recipientes de reacción 36. El carro de los paquetes de reactivos 32 se ajusta concéntricamente entre el carro de vasos de muestra 28 y el carro de recipientes de reacción 36. El carro de los paquetes de reactivos porta los paquetes de reactivos 30 y el carro de recipientes de reacción 36 porta los recipientes de reacción 34. El carro del extremo frontal 4 además de los tres carros de extremo frontal, el carro de los vasos de muestra 28, el carro de los paquetes de reactivos 32 y el carro de los recipientes de reacción 36 puede contener por ejemplo las siguientes capacidades. El carro de los vasos de muestra 28 puede contener 60 tubos de recogida de sangre, tales como tubos de recogida de sangre Vacutainer®, o 90 vasos de muestra que son moldeados por inyección en una sola pieza y pueden suministrarse con montajes de base independiente. Los montajes de base independiente son adecuados para la manipulación del técnico y el pipeteado de las muestras en los vasos de muestra. El carro de los paquetes de reactivos 32 proporciona 20 paquetes de diferentes reactivos 30. El carro de los recipientes de reacción 36 proporciona 90 recipientes de reacción 34.

El carro del extremo frontal 4 tiene un lector de código de barras operable 38 para identificar automáticamente el carro de paquetes de reactivos 32 y el carro de muestras 28. Se proporciona un vaso de lavado 40 para el primer mecanismo de pipetas de transferencia 6

para lavar según sea necesario entre la transferencia de muestras y reactivos diversos. El primer mecanismo de pipetas de transferencia 6 se utiliza para preparar en kits los diversos materiales líquidos del paquete de reactivos y la muestra en un vaso de reacción 34. Los reactivos y la muestra se preparan en kits adecuadamente a través de los medios del primer mecanismo de pipetas de transferencia 6 incluyendo los medios de bombeo. Los diferentes carros se rotan y se alinean para preparar el kit en la estación de pipeteado. El recipiente de reacción preparado en kit 34 es colocado por el carro del recipiente reacción 36 en la posición correcta para la transferencia a la estación de transferencia 42. El recipiente de reacción 34 es transferido a la estación de transferencia 42 a través de los medios de transferencia que se describen más abajo con más detalle a continuación (FIG. 9) donde la estación de transferencia 42 se gira a continuación para mover el recipiente de reacción en el carro de procesamiento 46.

Como se ha mostrado, el carro de procesamiento 46 está impulsado por un motor paso a paso 48 y es atendido por un segundo mecanismo de pipetas de transferencia 50. El carro de procesamiento 46 apoyado por tres ruedas para el control de la altura y el control de cualquier movimiento radial causado por elementos de carro de forma irregular. Los procedimientos tanto FPIA como MEIA utilizan el aparato del sistema comúnmente hasta e incluyendo el carro de procesamiento 46. El carro de procesamiento 46 incluye el procesamiento FPIA 52 y la lámpara de procesamiento de FPIA 54 para la lectura directa del análisis FPIA de muestras de reactivos preparadas en kits, pipeteadas y que han reaccionado correctamente desde el recipiente de reacción 34. El carro de procesamiento 46 sujeta, por ejemplo, 36

recipientes de reacción 34 y tiene un diámetro de carro de aproximadamente 320 mm (12,5 pulgadas). El carro de procesamiento 46 mueve el recipiente de reacción 34 entre la estación de transferencia 42, el segundo mecanismo pipeteador de transferencia 50, el punto de pipeteado y el lector FPIA de procesamiento 52. La zona de entorno controlado 18, que incluye la estación de transferencia 42 y el carro de procesamiento 46, proporciona el procesamiento FPIA con circulación de aire bajo la temperatura de control por ventilador de circulación de aire del gabinete 56. Se proporciona un vaso de lavado 58 para el segundo mecanismo de pipetas de transferencia 50. La segunda pipeta de transferencia 50 se utiliza para añadir reactivos (pipeteado) en condiciones de incubación y de tiempo a la muestra en el recipiente de reacción del programa de análisis FPIA 34 para el procesamiento FPIA.

El procesamiento MEIA también puede utilizar la segunda pipeta de transferencia 50 para añadir reactivos a la muestra antes de añadir la mezcla de reacción a cartuchos de MEIA 68 que se montan en el carro auxiliar 64, también referido como el carro de la rueda del cartucho. La muestra mixta de reactivo MEIA se transfiere al cartucho de MEIA 68 mediante la segunda pipeta de transferencia 50. La segunda pipeta de transferencia 50 mueve la sonda de la pipeta entre los pocillos en el recipiente de reacción 34 sobre el carro de procesamiento 46 al cartucho de MEIA 68 del carro auxiliar 64 y al vaso de lavado 58. Un sistema de elevación mediante piñón y cremallera accionado a través de un motor paso a paso de dos ejes logra un accionamiento de precisión tanto en el eje R como Z. El desplazamiento, por ejemplo, en el eje Z puede ser de alrededor de 75 mm (3 pulgadas) y en el eje R de alrededor de 115-130 mm (4,5 a 5,0 pulgadas). El carro auxiliar 64 sujeta, por ejemplo, 32 cartuchos de

MEIA 68 y tiene un diámetro de aproximadamente 141 mm (9,5 pulgadas). El carro auxiliar 64 mueve los cartuchos de MEIA 68 entre varias estaciones incluyendo el segundo punto de pipetas del mecanismo pipeteador de transferencia, la estación de dispensación de MUP 72, la estación de lavado MEIA 70 y el lector de MEIA 74 y el punto de expulsión del cartucho de MEIA 62. El carro auxiliar 64 es el motor paso a paso impulsado y es portado por tres ruedas con una rueda ubicada en el control de altura del eje Z en el punto de inserción de cartucho, la segunda rueda en el punto de la pipeta, y la tercera rueda en el lector de MEIA con el fin de mantener el carro auxiliar 64 dentro de las relaciones geométricas deseadas para estas diversas funciones.

Los cartuchos de MEIA 66 se cargan en una tolva de cartuchos 590 que alimenta los cartuchos de MEIA 68 en el carro auxiliar 64. La alimentación automática de los cartuchos de MEIA 68 está dotada de un ajuste de la altura adecuada del cartucho 68 en el carro auxiliar 64 según se requiera para la lectura de MEIA. La tolva de cartuchos 590 introduce los cartuchos individuales 68 en el carro auxiliar 64 y cambia el eje de orientación del cartucho 68 de horizontal a vertical por medios automáticos. La eliminación de los cartuchos de MEIA 68 se logra mediante el uso de un eyector 62 que opera a través de una varilla de eyección y fuerza el cartucho de MEIA 68 del carro auxiliar 64 que se lanza al contenedor de residuos sólidos 200 (FIG. 3). El carro auxiliar 64 es atendido adicionalmente por un calentador y dispensador del tampón de MEIA 70, un calentador de MUP y una sonda dispensadora 72, y un lector de MEIA 74. Los cartuchos de MEIA 68 se retiran del carro auxiliar 64 mediante un eyector de cartuchos 62 después de que se ha completado la lectura de MEIA.

La FIG. 5 proporciona una vista desde arriba en forma aislada y una sección parcial de los elementos de los sistemas de accionamiento y guía del carro principal 4 con los diferentes carros retirados. En la FIG. 5 se muestra un motor paso a paso del carro de los vasos de muestra 76 montado con el resorte de montaje 78. El motor del carro de paquetes de reactivos 80 también se muestra con un resorte de montaje 82. El motor del carro de recipientes de reacción 84 y el resorte de montaje 86 están situados hacia el exterior de los dos carros internos, es decir, el carro de vasos de muestra 28 y el carro de paquetes de reactivos 32. Se proporcionan las guías de rodillos 88 para el carro de vasos de muestra 28 y un resorte tensor 90. El carro de paquetes de reactivo se proporciona con guías de rodillos 92 y medios de tensión 94. Las guías de rodillos de recipiente de reacción 96 también se proporcionan con elementos de resorte 98, siendo los fines de la guía y estos diversos elementos de resorte mantener un seguimiento muy finito de los carros concéntricos cuando esté motivado por los motores paso a paso individuales.

El control del movimiento para el sistema 2 se realiza mediante motores paso a paso 22 de diversos tamaños, algunos de los cuales se identifican en la presente memoria. Las especificaciones y el funcionamiento de los motores de pasos se describen generalmente como sigue, siendo dicha descripción suficiente para un experto en la técnica. Todos los motores paso a paso son motores magnéticos permanentes con 200 pasos completos por eje de revolución que es equivalente a 1,8 grados de revolución por paso. Un único sistema de control del motor paso a paso comprende lo siguiente:

1. (1) Un motor paso a paso conectado a un mecanismo para mover el mecanismo según sea necesario.
- 5 2. (2) Un accionador que aplica voltajes al motor paso a paso, haciendo que éste se mueva en respuesta a 3 señales de control del sistema electrónico de control, es decir, un "Indizador".
- 10 3. (3) Un indizador que comprende sistemas electrónicos para controlar el motor por el conductor. Determina los perfiles de movimiento, que incluyen la dirección de rotación, el número de pasos a mover y los parámetros de aceleración y velocidad.
- 15 4. (4) Se utiliza un sensor particular para cada motor paso a paso. El sensor particular es utilizado como una referencia de posición por el Indizador y también puede ser utilizado por el Indizador para comprobar si hay errores.
- 20 5. (5) Los codificadores son utilizados por los dispositivos giratorios, los carros y el mecanismo de transferencia para verificar el movimiento correcto. Al final de un movimiento, se comprueba el
- 25 recuento del codificador para validar que el motor se trasladó a la posición correcta.

El microprocesador del sistema (CPU) se utiliza para determinar la distancia, la velocidad y la aceleración de un movimiento motor de los motores paso a paso. Transfiere la información al Indizador que a continuación controla el movimiento. Al final del movimiento, el Indizador indica a continuación al microprocesador del sistema (CPU) que el movimiento se ha completado. El

35 microprocesador del sistema (CPU) luego verifica los

codificadores para validar el movimiento si un mecanismo giratorio estaba siendo trasladado y comprueba el Indizador para verificar que no había detectado ningún error.

5

Hay tres placas de indizador en cada sistema 2. Cada placa es idéntica y puede controlar hasta ocho motores paso a paso. Cada placa utiliza un microprocesador esclavo para proporcionar las ocho funciones del indizador de cada placa. Tal combinación de funciones es referida como indizador de "8 ejes". Dos de los ejes del indizador no se utilizan. Las placas del indizador se comunican con el microprocesador del sistema (CPU) a través de una placa madre VME bus. Los Indizadores tienen direcciones que son modificadas por puentes antes de la instalación en el sistema. Este es el mecanismo que permite por otra parte que residan placas idénticas en la misma placa madre VME bus del sistema. Cada placa está conectada mediante el bus VME de la placa madre a un cable por placa que transporta las señales del indizador a los conductores. El indizador proporciona una variedad de perfiles de movimiento. Muchos de los movimientos del motor paso a paso requieren que la velocidad del motor se incremente de forma controlada hasta que se alcanza la velocidad final. En algún momento del movimiento, la velocidad debe disminuirse a continuación de una manera controlada. Este proceso se denomina "perfil de velocidad" y puede hacerse linealmente, sinusoidalmente o parabólicamente. El tipo de perfil de velocidad ejecutado es determinado por el microprocesador de sistema (CPU). Los indizadores están disponibles de proveedores como indizadores de 8 ejes "disponibles para la venta".

Hay tres placas de PC que se utilizan para proporcionar los 22 circuitos de accionamiento

35

independiente. Dos de las placas son idénticas y se denominan placas de "Accionamiento paso a paso". Cada una de las placas de Accionamiento Paso a Paso comprende ocho circuitos accionadores del motor paso a paso funcionalmente idénticos. Se diferencian sólo en los niveles de corriente que se aplican a cada motor paso a paso. La corriente es controlada por un reóstato separado en cada circuito controlador. La tercera placa se denomina placa de "alimentación I/O" porque contiene siete circuitos controladores del motor y ocho circuitos de accionadores del solenoide. Un único controlador recibe las siguientes tres entradas de un Indizador que controla sus salidas para el motor paso a paso:

1. (1) Entrada para los pasos - para cada entrada del pulso por pasos, el motor paso a paso se moverá un paso,
2. (2) Entrada de dirección - señal de nivel constante que controla la dirección de rotación de motor,
3. (3) Entrada de alimentación Hi - entrada del nivel lógico que hace que el controlador aplique la potencia máxima al motor paso a paso durante el movimiento. Cuando no se verifica la alimentación Hi, se aplica un nivel inferior de energía al motor paso a paso para reducir el calor y para reducir el consumo de energía del sistema cuando el motor no se mueve.

Cada circuito controlador tiene un par de reóstatos de ajuste de corriente para ajustar el nivel de corriente del motor diferente cuando no se verifica Alta Potencia y para ajustar un nivel de corriente al motor cuando no se verifica Alta Potencia. Hay dos pares de resistencias de

reóstatos de ajuste de corriente para cada circuito de control. Además, cada placa tiene la lógica que se utiliza para identificar la posición de la placa en la jaula de tarjetas. Hay dos polos en los conectores de la placa madre de alimentación que se utilizan para codificar cada ranura del conector para las tres placas que accionan los motores. Llevándolos a tierra o dejándolos sin conectar, son posibles cuatro combinaciones de dos polos. La lógica de la placa descodifica la posición del conector y, a través de conmutadores FET, cada circuito controlador conecta entonces el par correcto de reóstatos de ajuste de corriente. La salida de la placa sólo se habilita si el controlador del motor paso a paso está conectado a uno de los dos conectores asignados para las placas del Controlador del Motor Paso a Paso. Cada circuito de control del Motor Paso a Paso es conocido en la industria y está disponible en la mayoría de los proveedores de circuitos. El circuito es conocido como un "controlador de medio paso troceador bipolar". Aunque hay 200 "pasos completos" por eje de revolución, el motor puede ser controlado de manera que haga que el eje se detenga a medio camino entre la posición de "paso completo". Por supuesto también se puede detener en las posiciones de "paso completo", lo que proporciona un total de 400 pasos por eje de revolución. Esto se añade a la resolución de los mecanismos móviles y ayuda en la reducción de la vibración inducida por el motor.

La placa de alimentación I/O incluye los siete circuitos de control del motor paso a paso y ocho controladores del solenoide como se ha indicado anteriormente. Seis de los circuitos del controlador del motor paso a paso son idénticos en función de los de las placas de los Controladores del Motor Paso a Paso. El

séptimo es funcionalmente el mismo salvo que éste se proporciona con menos disipación de calor y por lo tanto, se limita a accionar motores de potencia inferior. Este circuito se utiliza para controlar el eyector pequeño 62.

5 Hay sólo un par de reóstatos de ajuste de la corriente por circuito controlador ya que hay sólo una Alimentación I/O por sistema. Posición lógica en la Alimentación I/O de descodificación permite salidas sólo cuando está enchufado el conector designado para la placa

10 de Alimentación I/O.

Los sensores domésticos se introducen en los Indizadores y los circuitos de Codificador se introducen en una placa de uso general VME que proporciona

15 contadores para contar los pulsos del codificador y que también hace disponibles los contadores al microprocesador de sistema (CPU). Al comienzo de un movimiento, el microprocesador de sistema (CPU) ajusta el contador del codificador adecuado a cero. A continuación,

20 ordena al Indizador que mueva el motor paso a paso correspondiente el número de pasos necesarios. Al final del movimiento, el microprocesador de sistema (CPU) comprueba el contador del codificador para verificar que el motor movió el número correcto de pasos. Hay una

25 "ventana" de aceptabilidad, de manera que el contador puede estar apagado durante unos pocos recuentos. Si el contador está desactivado durante más que el número admisible de recuentos, el microprocesador de sistema (CPU) declara un error y a continuación el

30 microprocesador de sistema (CPU) toma las medidas apropiadas.

La placa de alimentación I/O proporciona "unidades troceadoras" para controlar diversas válvulas del

35 solenoide en el sistema. El microprocesador del sistema

(CPU) establece un bit de una de las placas I/O digitales para energizar una válvula. El bit se acopla ópticamente al circuito controlador del solenoide de alimentación I/O. El circuito controlador del solenoide proporciona a
5 continuación un cambio de voltaje de 36V durante aproximadamente 300 mseg, después de lo cual la tensión se reduce a unos 27 voltios para reducir la disipación de energía y el aumento de temperatura de solenoide. La
10 tensión inferior se logra aplicando 36V de un modo troceado de manera que el promedio en el tiempo es de aproximadamente 27 voltios, aunque la forma de onda real se compone sólo de los niveles de señal de 36V y de tierra. Esto también es conocido como modulación por ancho de pulsos.

15 Refiriéndose a la FIG. 6, el carro de procesamiento 46 se muestra en una vista lateral transversal aislada. Un recipiente de reacción 34 está en reposo o en posición no operativa y un segundo recipiente de reacción 34 está
20 en posición para la lectura de FPIA. El carro de procesamiento 46 es susceptible de movimiento bidireccional para el movimiento oportuno de los diversos recipientes de reacción 34 para la acción, la lectura o la transferencia del pipeteador. Se pueden procesar hasta
25 36 o más recipientes de reacción 34 al mismo tiempo en el carro de procesamiento 46 dependiendo de diámetro y el tamaño de los recipientes de reacción 34.

30 Refiriéndose ahora a la FIG. 7, el primer mecanismo de pipetas de transferencia 6 mostrado con más detalle incluye un motor del eje Z de la pipeta de transferencia 102 que mueve el brazo de la sonda 104, la sonda 106 y la punta de la sonda 108 en dirección vertical mientras el motor del eje R de la pipeta de transferencia 100 acciona
35 el brazo de la sonda 104, los medios de ajuste de la

sonda 106 y la punta de la sonda 108 en un movimiento horizontal. El primer mecanismo de la pipeta de transferencia 6, a veces con la etiqueta "Mecanismo del brazo de la Sonda de muestra", mueve la sonda entre el
5 vaso de muestra 26, el paquete de reactivo 30, el recipiente de reacción 34 y el vaso de lavado 40. El vaso de lavado 40 se utiliza para lavar las superficies interiores y exteriores de la primera sonda del mecanismo pipeteador de transferencia 6. El accionamiento del
10 primer mecanismo de pipetas de transferencia es un medio de accionamiento de piñón y cremallera a lo largo del eje Z y R por dos controladores de motores paso a paso. Se proporciona un freno para mantener la posición del eje Z, cuando se pierde potencia, evitando daños al aparato del
15 sistema. Por ejemplo, el primer mecanismo de pipetas de transferencia puede diseñarse para tener un recorrido del eje Z de unos 75 mm (3 pulgadas) y un recorrido del eje R de aproximadamente 290 mm (11-1/2 pulgadas).

20 El primer mecanismo de pipetas de transferencia 6 y el segundo mecanismo de pipetas de transferencia 50 están estrechamente relacionados en la función y el diseño de aparatos de sistema general, siendo las variación en el recorrido y el tamaño las únicas diferencias
25 sustanciales. Ambas unidades tienen un circuito del brazo de la sonda 110 como se ilustra mediante la vista lateral esquemática de la FIG. 8. El diagrama ilustra el motor del eje R 100 y el motor del eje Z 102 en relación con un PCB 112 superior y un sensor doméstico del eje R 114. Un
30 PCB 116 inferior se ilustra en relación con el sensor doméstico del eje Z 118 con un cable de la bobina 120 conectando los diversos elementos.

La estación de transferencia 42 desempeña un papel
35 clave en el funcionamiento de los aparatos y el proceso.

Refiriéndose a las FIG. 9A y 9B, el elemento de transferencia de la estación de transferencia 42 se muestra engranando el recipiente de reacción 34 por medio de una proyección de transferencia del recipiente de reacción 172. El brazo de transferencia 173 se proyecta fuera entre elementos del recipiente de reacción del carro de recipientes de reacción 36 y, mediante rotación de la estación de transferencia de 42, engrana la proyección de transferencia del recipiente de reacción 172. Por medio de un engranaje de accionamiento del brazo de transferencia 174, el mecanismo de cremallera 176 del brazo de transferencia 173 mueve el brazo de transferencia 173 fuera y en relación con la estación de transferencia 42. La estación de transferencia 42 tiene un eje de rotación 178. Un recipiente de reacción 34', que se muestra en fantasma, se muestra como montado en el carro del extremo frontal 4, estando engranado el carro de recipientes de reacción 36 por el brazo de transferencia 173 por medio de la proyección de transferencia del recipiente de reacción 172. El recipiente de reacción 34' tiene un medio de manipulación de la transferencia, es decir, la proyección de la transferencia 172, que permite que el brazo de transferencia 173 del carro de transferencia sitúe un medio de engranaje o elija 184 para engranar la proyección de transferencia 172 del recipiente de reacción 34'. El recipiente de reacción 34 se ilustra incorporado a la estación de transferencia por la estación de transferencia de reacción 42 que mueve el recipiente de reacción 34 entre el carro de extremo frontal 4 y el carro de procesamiento 46. La estación de transferencia 42 mueve el recipiente de reacción descartado 34 desde el carro de procesamiento 46 a la estación de eyección de desechos (no mostrada). La estación de transferencia 42 está accionada por un mando

del motor paso a paso y es soportada por rodamientos de bolas lineales de precisión y ejes de rodamientos de bolas de rotación.

5 **PROGRAMADOR DEL SISTEMA**

Según la presente invención, el sistema analítico 2 está controlado por soporte lógico ejecutado por el microprocesador de sistema (CPU) que también ejecuta el soporte lógico de aplicación para generar y optimizar los análisis ejecutados en el sistema analítico 2 (en lo sucesivo el "programador"). El programador programa las actividades de los análisis que han sido modelados mediante el uso de una tecnología de protocolo flexible que permite que el programador minimice el tiempo durante el cual los componentes mecánicos del sistema analítico 2, es decir, los recursos, permanecen inactivos secuenciando correctamente las actividades que comprenden el análisis. Estas actividades pueden ser, por ejemplo, pipeteado (P), lecturas ópticas u otros tipos de lecturas (R), lavados de cartuchos (W),- y dispensación de MUP (D), todos los cuales se llevan a cabo utilizando los recursos del sistema. Los recursos de acuerdo con la realización preferida del sistema analítico 2 incluyen el carro primario 46, el carro auxiliar 64 y el pipeteador de procesamiento 50. Por lo general, una actividad utiliza sólo un recurso, es decir, una lectura (R), lavado (W), o dispensación (D) en una estación de un carro. Sin embargo, el pipeteado (P) utiliza más de un recurso, es decir, el pipeteador 50 y uno o ambos de los carros 46, 64. La tecnología de protocolo flexible es de soporte lógico de desarrollo utilizado por un químico para análisis modelo, tales como los análisis FPIA y MEIA, para su ejecución mediante soporte lógico de instrumentación en el sistema analítico 2. Cuando el

químico está modelando un análisis, el protocolo flexible inhibe cualquier secuencia de actividades del análisis que no se ejecute en el sistema 2. Por lo tanto, el sistema 2 nunca reconoce un análisis dañado debido a que
5 las normas de protocolo flexible ya están integradas en el protocolo de análisis.

La tecnología de protocolo flexible utilizada para modelar un análisis especifica (1) qué actividades se van a realizar para un análisis de concreto y el orden en que
10 las actividades se van a realizar, (2) los períodos de incubación entre las actividades, (3) cómo se van a realizar las actividades y sus duraciones en el tiempo y (4) las limitaciones del equilibrado y la evaporación para cada análisis. Con respecto a la primera especificación del Protocolo flexible, el protocolo de actividad, las FIGS. 10 y 11 muestran las actividades que se van a realizar mediante un análisis y el orden en que las actividades se van a realizar. Refiriéndose más
15 concretamente a la FIG. 10, se muestra una secuencia de cuatro actividades: una primera actividad de pipeteado (P1), una primera actividad de lectura (R1), una segunda actividad de pipeteado (P2) y una segunda actividad de lectura (R2). Esta secuencia de actividades puede ser,
20 por ejemplo, la secuencia para el análisis FPIA como se describe con más detalle a continuación. Refiriéndose a la FIG. 11, se muestra una segunda secuencia de actividades incluyendo dos actividades de pipeteado (P1) y (P2), una actividad de lavado (W), una actividad de dispensación (D) y una actividad de lectura (R). Esta
25 secuencia representa, por ejemplo, la secuencia MEIA de actividades que también se describe con más detalle más abajo.

35 La segunda especificación del protocolo flexible, es

decir, el programa de incubación, se refiere a los períodos de incubación entre las actividades como se muestra en FIGS. 12 y 13. El programa de incubación define los períodos de tiempo entre las actividades, es decir, las dependencias de tiempo entre las actividades. Más concretamente, el período de incubación incluye un lapso de tiempo nominal entre dos actividades, es decir, el período de incubación nominal (PIN), y la cantidad de tiempo que puede modificarse, es decir, la ventana de incubación. La ventana de incubación incluye las cantidades de tiempo que el programador puede añadir o restar al período de incubación nominal (PIN) para optimizar a lo largo del sistema 2. Refiriéndose más concretamente a la FIG. 12, el período de incubación nominal (PIN) define el tiempo entre la actividad de pipeteado (P) y la actividad de lectura (R). El período de incubación nominal puede reducirse en la cantidad de tiempo indicado por la parte negativa de la ventana, en cuyo caso la actividad de lectura (R) se producirá antes, o aumentarse en la cantidad de tiempo indicado por la parte positiva de la ventana, en cuyo caso la actividad de lectura (R) se producirá más tarde. Así, el programador tiene suficiente flexibilidad para variar el período de incubación del tiempo T1 al tiempo T2 para optimizar la tarea que se está realizando en el sistema 2.

Refiriéndose a la FIG. 13, se muestran seis reglas de programación de incubación con respecto al tiempo. Estas normas describen la secuencia correcta e incorrecta de las actividades relacionadas con los períodos de incubación. La Regla (1) especifica que una actividad puede iniciar más de un período de incubación. Más concretamente, la primera actividad de pipeteado (P1) inicia un primer período de incubación (IP1) que

restringe la actividad de lectura (R), así como un segundo período de incubación (IP2) restringe la aparición de una segunda actividad de pipeteado (P2). Sin embargo, no está permitido lo contrario. Refiriéndose a la Regla (2), sólo un período de incubación puede 5 terminar en una actividad. En otras palabras, una actividad no puede ser restringida por más de un período de incubación. Por ejemplo, la segunda actividad de pipeteado (P2) no puede ser restringida por los dos 10 períodos de incubación (IP1) e (IP2) iniciados por la primera actividad de pipeteado (P1) y la actividad de lectura (R), respectivamente. La tecnología de protocolo flexible invalidaría esta secuencia. Refiriéndose a la Regla (3), la última actividad de un análisis debe ser un 15 punto de terminación para un período de incubación. Por lo tanto, la tecnología de protocolo flexible invalidaría la segunda actividad de lectura (R2) porque no termina un período de incubación, a diferencia de la primera actividad de lectura (R1) que termina el período de 20 incubación (IP) iniciado por la actividad de pipeteado (P). Tales actividades "post-incubación" no son permisibles. Refiriéndose a la Regla (4), son permisibles las actividades no restringidas por un período de incubación que ocurren antes del primer período de 25 incubación. Estas actividades de "preincubación" tales como, por ejemplo, la primera actividad de pipeteado (P1) y la primera actividad de lectura (R1), son actividades permisibles en un análisis a pesar de que no están restringidas por un período de incubación intermedio, en 30 la medida en que se produzcan antes del primer período de incubación (IP) que restringe la segunda actividad de pipeteado (P2) y la segunda actividad de lectura (R2). A pesar de que las actividades de preincubación son permisibles, la Regla (5) especifica que las actividades 35 que se ven restringidas por un período de incubación no

pueden preceder a un par de actividades no relacionadas limitadas por un segundo período de incubación. Más específicamente, remitiéndose al ejemplo específico para la Regla (5), a pesar de que la actividad de pipeteado (P2) y la actividad de lectura (R2) están restringidas entre sí por el segundo período de incubación (IP2), flotan en el tiempo porque no están restringidas por la primera actividad de pipeteado (P1) o la primera actividad de lectura (R1). Por último, la Regla (6) establece que una actividad puede flotar sin ser restringida entre dos actividades restringidas diferentes mediante un período de incubación. Más concretamente, la primera y segunda actividades de pipeteado (P1) y (P2) están restringidas por el período de incubación (IP) que no restringe la actividad de lectura (R). La actividad de lectura (R) es una actividad flotante que no es restringida por el tiempo, sino sólo restringida por su orden con respecto a las otras dos actividades, es decir, debe ocurrir después de la primera actividad de pipeteado (P1) y antes de la segunda actividad de pipeteado (P2).

La tercera especificación de la tecnología del protocolo flexible, la descripción de la actividad, especifica cómo deben realizarse las actividades y su duración en el tiempo, es decir, el protocolo de sincronización, como se ha indicado anteriormente. Refiriéndose más concretamente a la FIG. 14, se muestra el protocolo de sincronización para una actividad de pipeteado (P). Esta actividad de pipeteado particular (P) es similar a la utilizada para el análisis MEIA que requiere tres recursos del sistema analítico 2, incluyendo, el carro primario 46, el carro auxiliar 64, y el pipeteador de procesamiento 50. La actividad de pipeteado (P) consiste en 6 eventos, comenzando con un evento de pre-lavado a tiempo T1 cuando el soporte lógico

de la aplicación determina que el pipeteador 50 deberá limpiarse de contaminantes de una actividad de pipeteado anterior. Si, no obstante, el soporte lógico del sistema sabe que la actividad de pipeteado anterior no
5 contaminará la actividad de pipeteado actual (P), no se producirá el evento de prelavado. El evento de prelavado se describirá con más detalle más abajo.

La duración del período de prelavado es conocida por
10 el soporte lógico del sistema que comienza la ejecución de la actividad de pipeteado (P) relativa al segundo evento relacionado con el carro primario 46. El segundo evento se produce a tiempo T2 correspondiente a la cantidad de tiempo que transcurre antes de que el
15 recipiente de reacción 34 esté disponible en el carro primario 46 para el pipeteador 50. El recipiente de reacción 34 no estará disponible hasta que hayan completado otras actividades y el carro primario 46 haya sido reubicado si fuera necesario. A tiempo T2, el
20 pipeteador 50 comienza aspirando el líquido desde el recipiente de reacción 34. Cuando se ha aspirado completamente, el pipeteador 50 se mueve a la posición con el carro auxiliar 64. El período de pipeteado para el carro primario 46, tiempo T2 a tiempo T4, incluye el
25 tiempo necesario para que el pipeteador 50 aspire el líquido desde el recipiente de reacción 34 y la cantidad de tiempo necesaria para que el pipeteador 50 se desprenda del carro primario 46. El tercer evento se produce en el momento T3 que representa la cantidad de
30 tiempo que transcurre antes de que el cartucho de 68 esté disponible en el carro auxiliar 64 para el procedimiento de pipeteado 50. A tiempo T3, el carro auxiliar 64 está en posición para que el pipeteador 50 comience a dispensar el líquido al cartucho 68. Los eventos 4 y 5 se
35 producen a los tiempos T4 y T5, respectivamente y

representan el tiempo después del que los carros 46, 64 ya no son necesarios para la actividad de pipeteado actual (P) y están disponibles para las actividades posteriores. Cuando el carro auxiliar 64 se vuelve disponible, se completa el período de pipeteado del tiempo T2 al tiempo T5. Después del período de pipeteado, la actividad de pipeteado (P) concluye con la realización de un ciclo de post-lavado a tiempo T6. El que el ciclo de post-lavado sea necesario depende de si la actividad de pipeteado actual (P) podría contaminar la siguiente actividad a realizarse.

La descripción anterior muestra claramente que la tecnología de protocolo flexible permite que el programador ordene apropiadamente las actividades del análisis, comprima períodos de incubación y realice otras funciones para que el sistema de análisis 2 se optimice para funcionar de manera continua con altas tasas de rendimiento. La tecnología de protocolo flexible se va a distinguir de un protocolo "fijo", como el descrito en la Solicitud de Patente Europea Núm. 410.645 publicada el 30 de enero de 1991, que describe un analizador restringido a un ciclo fijo que no puede ser optimizado. Cuando el programador comienza el proceso de programación de un ensayo, el proceso se divide en dos etapas: (1) el programador revisa las actividades de análisis recién descritas y las actividades del sistema fijo, tal como por ejemplo las actividades de carga y descarga de recipientes de reacción 34 y las actividades de carga y descarga del cartucho 68, para asegurarse de que la ejecución del ensayo no colisionará con las actividades de otros ensayos en proceso antes de preparar los kits de ensayo y (2) un intento de realizar cada actividad de ensayo antes de su tiempo de ejecución programada original dentro de los parámetros del protocolo de

análisis para minimizar la cantidad de recursos de tiempo que están inactivos y aumentar el rendimiento de los ensayos en el sistema.

5 En la primera fase, el operario selecciona el orden en que se preparan los ensayos para ejecutarlos en el sistema 2 seleccionando la colocación de las muestras 26 en el sistema 2. La muestra 26 colocada más cercana a la estación de pipeteado es la primera muestra preparada para ejecutarla en el sistema 2. Para protegerse de la evaporación, no se preparará un ensayo hasta que el programador garantice que todos los recursos utilizados por las actividades de ensayo estarán disponibles en los tiempos requeridos establecidos en el protocolo de análisis de los ensayos. La preparación del siguiente ensayo en línea se aplaza cuando las actividades de los otros ensayos en curso estén usando recursos en el momento requerido por una actividad del siguiente ensayo. El área de preparación de la muestra del sistema 2 permanece inactiva hasta que la siguiente prueba es programada correctamente sin conflicto. Por ejemplo, si una actividad de pipeteado (P) que requiere veinte segundos debe realizarse a veces durante una ventana de dos minutos de 3 a 5 minutos después de una actividad de preparación de kits, la preparación se aplaza hasta que se pueda completar la actividad de pipeteado en algún lugar de esa ventana. Cuando se puede conseguir una programación adecuada del siguiente ensayo, el ensayo se preparará y transferirá a la zona de procesamiento.

30 La segunda fase del proceso de programación es optimizar la carga de trabajo para cada recurso de sistema para minimizar el tiempo de inactividad del recurso y el tiempo necesario para realizar la carga de trabajo del recurso. Una vez que los ensayos son

35

transferidos a la zona de procesamiento, el programador optimiza la programación existente para cada recurso. A intervalos predeterminados, el programador examina el siguiente intervalo de trabajo para cada recurso. Si hay
5 cualquier tiempo de inactividad en este intervalo, el programador intenta reducir al mínimo el tiempo de inactividad reorganizando la carga de trabajo del recurso para eliminar el tiempo de inactividad, haciendo que las actividades permanezcan dentro de sus ventanas de
10 incubación permitidas. Cuando se completa la optimización de este intervalo, esta sección de la carga de trabajo es realizada por el recurso en los momentos designados. El programador continúa preparando muestras en la medida en que hay muestras 26 en el sistema 2 que tienen ensayos
15 ordenados para ejecutarse. La optimización de las cargas de trabajo de los recursos continuará hasta que todos los ensayos transferidos en el sistema hayan terminado de procesarse.

20 Otra característica de la invención proporciona un procedimiento para interrumpir la preparación de los programadores de las muestras 26. De acuerdo con esta característica, el operario del sistema 2 identifica una muestra 26 para el manejo prioritario (en lo sucesivo
25 "muestra stat") en el área de la muestra del extremo frontal y el área de procesamiento del sistema analítico 2. El operario decide el orden en que los ensayos están dispuestos para ejecutarlos en el sistema 2 seleccionando la colocación de muestras 26 en el carro de muestras 28.
30 La muestra 26 colocada más cerca de la estación de pipeteado es la primera muestra preparada para que se ejecute en el sistema 2. Este patrón de preparación de la muestra 26 se interrumpe cuando el operario coloca un ensayo stat en el sistema 2. Cuando se ordena un ensayo
35 stat, el sistema 2 finalizará la preparación del ensayo

en la muestra actual y después se moverá directamente a la muestra stat para preparar todos sus ensayos. Para protegerse de la evaporación, la preparación de la muestra no comenzará para un ensayo antes de que asegure
5 la programación adecuada de las actividades de ensayo en el área de procesamiento.

También se modifica el algoritmo de programación del sistema para el procesamiento de stat. El algoritmo de
10 programación utilizado para ensayos normales intenta maximizar el número de ensayos que se procesan en el instrumento cada hora. Esto se produce al permitir tiempo suficiente entre las actividades de análisis para posibilitar las actividades de otros ensayos a realizarse
15 en estas interrupciones. El enfoque de programación utilizado para los ensayos stat intenta procesar este ensayo en el menor lapso de tiempo posible. Cada actividad de un ensayo stat está programada en el tiempo de ejecución más temprano posible como se define en la
20 definición del análisis de ensayo. Cuando todas las actividades de un ensayo tienen la programación adecuada garantizadas en el sistema 2, comenzará la preparación de la muestra de ensayo. Después de que se preparan todos los ensayos sobre la muestra stat, el sistema 2 volverá a
25 la muestra 26 que estaba trabajando antes de que atendiera a la muestra stat.

Los ensayos stat reciben una consideración especial en el área de procesamiento cuando hay tiempo de
30 inactividad en la carga de trabajo de un recurso. A intervalos predeterminados, el programador examina el siguiente intervalo de trabajo asignado a cada recurso en el área de procesamiento del sistema. Si no hay ningún tiempo de inactividad durante este intervalo, el
35 programador intenta minimizarlo reorganizando la carga de

trabajo del recurso como se describió anteriormente con mayor detalle. Las actividades de ensayo programadas para este recurso que puede realizarse antes de lo que actualmente están programadas, tal como se define por sus protocolos de análisis, se adelantan para llenar el tiempo de inactividad. Las actividades de ensayo stat son los primeros candidatos a ser adelantados en la carga de trabajo, reduciendo así aún más la cantidad de tiempo necesaria para procesar el ensayo stat en el instrumento. A pesar de que los ensayos stat reciben tratamiento especial de programación, lo hacen sin afectar negativamente a todas las partes del sistema.

LAVADO INTELIGENTE

El sistema proporciona adicionalmente un método y un aparato para identificar las interacciones analíticas que es probable que se produzcan entre varias etapas en un sistema analítico de acceso aleatorio, particularmente las etapas que implican secuencias de pipeteado en las que se arrastran las probables interacciones o contaminación cruzada de las muestras de ensayo o los reactivos. El método y el aparato determinan cuándo son más probables esas y permiten el procesamiento de acceso aleatorio incluso en esas situaciones (es decir, el método y el aparato permiten que el sistema reaccione de manera diferente en los casos en los que esas interacciones son probables, que en casos en los que las interacciones son menos probables). Puede hacer esto porque el soporte lógico del sistema (en particular, el soporte lógico del programador) es capaz de insertar y eliminar de forma aleatoria eventos de pipeteado del cronograma del tiempo de procesamiento con el fin de controlar el arrastre o la contaminación cruzada. Insertando y eliminando eventos de pipeteado, el sistema

varía los volúmenes de lavado de la muestra y el reactivo de ensayo para que se correspondan con los volúmenes de lavado necesarios para que las muestras o los reactivos de ensayo concretos sean procesados con el fin de
5 eliminar la posibilidad de interacciones.

El sistema es capaz de controlar el arrastre o la contaminación mediante la utilización de una matriz simple, como se describe a continuación en detalle. La
10 matriz se configura con el fin de relacionar las etapas de pipeteado concretas realizadas por el sistema con el potencial de las etapas para el arrastre y la contaminación. En función de los valores determinados por el sistema a partir de la matriz, el sistema modifica los
15 volúmenes de lavado entre las etapas de pipeteado para minimizar los volúmenes de lavado pero para permitir volúmenes de lavado suficientes para eliminar la contaminación o el arrastre. El aparato y el método de la invención son particularmente útiles cuando se incorporan
20 al sistema analítico automático descrito particularmente en la presente memoria, sistema que es capaz de realizar simultáneamente dos o más análisis sobre una pluralidad de muestras de ensayo en una modalidad de acceso aleatorio y continuo.

25 Con el fin de reducir el arrastre y la contaminación, el presente sistema y método, en efecto, encara las fuentes que crean el problema. Esto puede entenderse mejor en concepto teniendo en cuenta el
30 esquema general del soporte lógico del programador y las etapas de pipeteado y lavado. Dado que cada etapa de pipeteado puede dar lugar a arrastre o contaminación, así como posiblemente ser sensibles al arrastre, el sistema proporciona categorías simples para la contaminación
35 potencial de cada etapa de pipeteado y después identifica

a cuál de esas categorías es sensible cada etapa de análisis. Aquí es donde la matriz mencionada entra en juego. La matriz está configurada para identificar cuándo es probable arrastre o contaminación, basándose en etapas de pipeteado anteriores y posteriores programadas por el soporte lógico del programador. El aparato y el método, basándose en los valores de la matriz correspondiente a las etapas de pipeteado anteriores y posteriores, hace que el sistema analítico responda con las características de lavado apropiadas para eliminar la posibilidad de arrastre o contaminación no deseables cuando parecen probables. En la operación, el sistema analítico se limpia automáticamente a un nivel nominal, adecuado para la eliminación del arrastre o la contaminación en el caso típico. En los sistemas anteriores, era necesario que el sistema fuera limpiado de forma extrema que eliminaría el arrastre o la contaminación en los peores casos. El sistema, sin embargo, proporciona un lavado extra en aquellos casos en los que el soporte lógico del sistema identifica, basándose en la secuencia programada, la situación de una etapa potencialmente contaminante que ocurre antes de una etapa sensible. En el caso de esa combinación, el soporte lógico hace que el sistema active un superlavado predeterminado que es adecuado para controlar el arrastre en los casos extremos.

Este enfoque reduce la cantidad de lavado realizado por el sistema puesto que las etapas sensibles no necesariamente siguen siempre a las etapas contaminantes y por tanto el superlavado no siempre se emplea. En resumen, el método del sistema representa la situación donde se requiere lavado normal y la situación donde es necesario un mayor lavado, y determina qué tipo de lavado es necesario en cada caso, a pesar de que no es posible, debido a la naturaleza de acceso aleatorio y continuo del

sistema, saber a priori cuándo es o no es probable que se produzca el arrastre. El sistema también permite eliminar o insertar etapas de pipeteado en el cronograma de procesamiento según sea necesario debido a la naturaleza de acceso aleatorio del sistema y mantiene el sistema para eliminar la posibilidad de una situación contaminante. Aún más, el sistema también permite que el soporte lógico ajuste el lavado requerido sin tener que manipular otras etapas de pipeteado del cronograma de procesamiento, incluso en un sistema que permita una operación continua.

El método y el aparato están diseñados para minimizar el consumo de líquido de lavado por el instrumento por tener cierta la vía de soporte lógico del sistema alguna información básica relativa a las etapas de pipeteado que preceden y siguen inmediatamente a cualquier etapa dada en el cronograma. Puesto que implican la interacción de todos los análisis entre sí, es preferible que todos los análisis utilicen el mismo enfoque para la limpieza de la pipeta dentro de su protocolo. A diferencia de los sistemas de lavado y los métodos descritos anteriormente, el método (1) reduce los volúmenes de lavado para ayudar a la gestión de líquido y residuos incorporados; y (2) reduce los tiempos de lavado para ayudar a mejorar el rendimiento.

En particular, el control de lavado de la sonda en los sistemas descritos anteriormente fue proporcionado por las recomendaciones para el postlavado después de cada bloque de pipeteado como se indica a continuación:

Secuencia de Pipeteado 1	Postlavado 1	----->	Secuencia de Pipeteado 2	Postlavado 2
--------------------------	--------------	--------	--------------------------	--------------

La limpieza básica de la pipeta se proporciona como antes, es decir, con un postlavado que debería ser suficiente para controlar el arrastre para la mayoría de las etapas de análisis que pudieran seguirlo. Sin embargo, si el postlavado recomendado es inadecuado para controlar la contaminación cruzada o el arrastre a la siguiente etapa, a continuación, se incorpora un prelavado para ese segundo paso como sigue:

Secuencia de Pipeteado 1	Postlavado 1	--->	Prelavado	Secuencia de Pipeteado 2	Postlavado 2
-----------------------------	-----------------	------	-----------	-----------------------------	-----------------

El prelavado es variable y tiene dos niveles, nominal y super. El prelavado nominal es el volumen que se debe utilizar todo el tiempo. Cuando es posible el arrastre, se usaría el superlavado. Normalmente, el volumen nominal de lavado sería cero. Dado que la característica de soporte lógico de metodología identifica cuándo es posible el arrastre, se puede reducir el valor de los volúmenes de postlavado utilizados en todo el sistema en comparación con el que tenían antes del método, con lo que ya no se requiere limpiar suficientemente bien cada análisis para controlar el peor caso de situación de arrastre. El lavado adicional necesario para controlar el arrastre se agregará a través del superlavado cuando el soporte lógico identifique un arrastre potencial.

Parámetros, Tablas y Terminología para el Lavado Inteligente

El método utiliza preferiblemente cinco parámetros para describir cada etapa de pipeteado, dos valores índice y tres parámetros de lavado, donde (i) los dos valores índice, son sus (susceptibilidad de

- contaminación) y *con* (probabilidad de contaminación); y (ii) los tres parámetros de lavado son *nom* (número de prelavado nominal), *sup* (número de superprelavados) y *pw* (número de postlavados). Los parámetros de lavado no son volúmenes. Los parámetros de lavado son números que identifican los lavados en una biblioteca de lavado como se describe a continuación.

Biblioteca de Lavado Actual				
		Total		
		Volumen	Residuo	Copa de Lavado
0		0 ml	-	-
1		2	1 ml	1 ml
2		2,5	1	1,5
3		3	1	2
4		3,5	1,5	2
5		4	2	2
6		4,5	2	2,5
7		5	2	3
8		1	no	si
9		2	no	si
10		3	no	si
11		4	no	si
12		5	no	si

- Los parámetros *sus* y *con* se utilizan para marcar la probabilidad de que se produzca arrastre o contaminación cruzada. Están relacionados entre sí a través de la matriz del presente método.
- La matriz del presente método contiene sólo los 0 y los 1, correspondientes a anulado y activado, respectivamente; 0 = ninguna probabilidad de arrastre; 1

= probabilidad de que exista arrastre.

Matriz del Método

		parámetro <i>sus</i>			
		1	2	3	
parámetro <i>con</i>	ningún 1	0	0	0	
	w/espacio con aire	2	0	1	1
	w/o espacio con aire	3	0	1	1

5

con descripción

1

sin contaminación (sin muestra)

2

10

aspiración de la muestra o mezcla de la muestra
con espacio con aire

3

aspiración de la muestra o mezcla de la muestra
sin ningún espacio con aire

15

sus descripción

1

no susceptible de contaminación

2

20

sensible a la aspiración de la muestra o mezcla de
la muestra con un espacio con aire

3

sensible a la aspiración de la muestra o mezcla de
la muestra sin y con un espacio con aire

25

Por ejemplo, un bloque de pipetas es susceptible al pipeteado de todas las muestras (índice *sus* = 3). Para una etapa de pipeteado anterior que tiene un índice *con*

de 1 (valor de la matriz = 0), no se lleva a cabo el superlavado. Para una etapa de pipeteado anterior que tiene un índice con de 2 o 3 (matriz, valor = 1), se lleva a cabo el superlavado.

5

La matriz del presente método proporciona información al soporte lógico de que existe la probabilidad de arrastre o contaminación cruzada, pero no proporciona información al soporte lógico de qué volúmenes utilizar para una etapa de lavado, que en su lugar se suministra a partir de los parámetros *nom*, *sup*, y *pw*. La matriz del presente método se puede ampliar, deben definirse otras especies contaminantes además de la muestra.

10

15

El parámetro *con* y los números *pw* describen al soporte lógico en qué estado está la sonda antes de la siguiente etapa de pipeteado. Las reglas establecidas para la identificación de estos parámetros para las etapas de pipeteado son requisitos para todos los análisis que siguen.

20

Los parámetros *con* y *pw* se definen a continuación:

	Descripción	valor <i>con</i>	número <i>pw</i> /vol
	Sin contaminación (sin muestra)	1	(2 ml)
	Asp de la muestra/mezcla de muestra con espacio con aire		2
	*≤ aspirado 50 µl	1	(2 ml)
	*≤ aspirado 100 µl	3	(3 ml)
	*≤ aspirado 150 µl	5	(4 ml)

25

Se desaconseja una aspiración > 150 µl de muestra o mezcla de muestra con un espacio con aire debido a la necesidad de utilizar un lavado excesivo.

El Asp de la muestra/mezcla de muestra sin un espacio con aire 3, utiliza los mismos valores *pw* como antes.

5 "*" indica que el nivel de arrastre de la muestra presente cuando no se utiliza el método (sólo para el postlavado) es de 10 ppm o menos con las recomendaciones anteriores. En todos los casos, el valor mínimo de *pw* permitido es 2 ml de lavado.

10

Los parámetros *sus*, *nom* y *sup* están bajo el control del protocolo de análisis. Cabe entender que cualquier criterio establecido para la identificación de estos parámetros son recomendaciones, y que el elaborador del protocolo de análisis conocerá mejor qué secuencias de pipeteado son sensibles al arrastre, qué secuencias crean el problema y qué volumen de lavado es necesario para limpiar la sonda.

20

Se utilizan lavados nominales y superlavados para un bloque de pipetas susceptible para el control del arrastre. Utilizar 0 para los números 8 a 12 de la Biblioteca de Lavado, donde sólo se necesita lavar un vaso de lavado: *nom* = 0 - no se realiza prelavado nominal; *nom* = 8 a 12 - utilizar los números 8 a 12 de la Biblioteca de Lavado (lavado-vaso de lavado 1-5 ml); *sup* = 0; no se realiza superprelavado; *sup* = 8 a 12 - utilizar los números 8 a 12 de la Biblioteca de Lavado (lavado-vaso de lavado 1-5 ml).

30

A causa de las limitaciones de la programación, el volumen de superlavado no puede ser mayor que el postlavado mínimo (2 ml), más el lavado nominal; si fuera necesario utilizar más volumen de superlavado, debe aumentarse también el lavado nominal. Por ejemplo, si el

35

lavado nominal es 0 ml, el superlavado sólo puede ser 0, 1 o 2 ml. Si el superlavado requerido es 4 ml, el lavado nominal debe ser al menos de 2 ml.

5 El requisito de post lavado mínimo y la restricción de volumen del superlavado no sólo asegura la programación adecuada, sino también protege el sistema de una etapa altamente contaminante "oculta" de una etapa susceptible debido a que se sitúa una etapa simple entre
10 ellas en el cronograma que necesita sólo un lavado mínimo. El requisito de postlavado mínimo garantiza que la sonda se limpiará correctamente cuando se vaya a pipetear esa etapa susceptible.

15 El centro para preparar el kit se trata como un bloque de pipetas. Los experimentos de arrastre han demostrado que un postlavado de al menos aproximadamente 2 ml es suficiente para limpiar la sonda a un nivel de arrastre de 1 ppm o menos cuando se prepara el kit de la
20 muestra en primer lugar seguido de los reactivos de lavado y pipeteado. El lavado total que sigue a la muestra debe ser de aproximadamente 4 ml del lavado total antes de la siguiente actividad de preparación del kit. La contaminación de la botella de reactivo que sigue a la
25 muestra llegará desde el exterior de la sonda. Esto se reduce a niveles insignificantes mediante lavado al vaso de desecho, por ejemplo, de 200 a 1.000 µl, seguido de lavado de entre aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml al vaso de lavado.

30

Ensayo Quimioluminiscente

Según otra realización, se proporcionan métodos y aparatos para la medición de una señal quimioluminiscente
35 producida por un complejo inmunitario formado con el

analito a partir de una muestra de ensayo tal como inmunoanálisis homogéneos quimioluminiscentes y inmunoanálisis heterogéneos quimioluminiscentes. De acuerdo con una realización, se produce una señal de
5 detección quimioluminiscente por un complejo inmunitario inmovilizado que comprende partículas magnéticas recubiertas con anticuerpos que están separados por un campo magnético. De acuerdo con este método, se utiliza una cubeta óptica que contiene el complejo inmunitario
10 unido a partículas magnéticas suspendidas en la solución en la que se impone un campo magnético a lo largo de la pared de la cubeta para realizar la separación. Las partículas que contienen el complejo inmunitario se lavan, se añade un reactivo disparador, y la
15 quimioluminiscencia resultante de las partículas marcadas se detecta y se mide en la cubeta utilizando un sistema de detección quimioluminiscente. De acuerdo con otro método, el analito es capturado en una fase líquida empleando, por ejemplo, micropartículas, agentes de
20 captura poliónicos y similares, que tienen una afinidad de unión con el analito donde el analito de captura es inmovilizado subsecuencialmente por un elemento poroso y después se excita químicamente y se detecta una señal quimioluminiscente. Por consiguiente, tal método dentro
25 de un sistema de análisis de acceso aleatorio y continuo emplea ventajosamente tasas de fusión rápida en solución para proporcionar análisis altamente sensibles para una amplia gama de analitos. Tales métodos son particularmente útiles con un aparato automático de
30 sistema analítico de acceso continuo y aleatorio, como se describe en la presente memoria, y que además puede incluir procesamiento de análisis fluorescentes y quimioluminiscentes en la misma plataforma. Tal sistema analítico automático de la presente invención es capaz de
35 realizar simultáneamente dos o más análisis sobre una

pluralidad de muestras de ensayo en un modo de acceso continuo y aleatorio. En particular, el aparato del sistema analítico de inmunoanálisis automatizado de la invención puede considerarse como un sistema basado en un microprocesador de subconjuntos integrados con diferentes grupos de análisis que se ejecutan a través de módulos de soporte lógico independientes e intercambiables. El sistema basado en el microprocesador utiliza pipeteadores de brazo robótico con dos grados de libertad y carros de rotación bidireccional para procesar muestras. Las etapas críticas del análisis, tales como las incubaciones, los lavados y la dilución del espécimen son realizadas automáticamente por el instrumento como se había programado.

En particular, el aparato del sistema analítico de acceso continuo y aleatorio, automático, es capaz de realizar ensayo quimioluminiscentes tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.089.424 de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 206.645 presentada el 14 de Junio de 1988 del mismo propietario. Como se ha descrito, son posibles al menos dos tipos de ensayo quimioluminiscentes mediante el aparato del sistema, la captura de partículas magnéticas y la captura de membranas de micropartículas. Los procesos de análisis quimioluminiscentes funcionan aprovechando las ventajas de las propiedades de dispersión de la luz de ciertas moléculas conjugadas. Esos procesos pueden ser homogéneos o heterogéneos. En los procesos de análisis homogéneos, se mide la absorción de luz de un medio líquido que contiene anticuerpos concretos. Los anticuerpos se hacen reaccionar después con antígenos para formar un precipitado. La solución de precipitado de antígeno-anticuerpo se somete después a luz que es absorbible por el anticuerpo. Se determina la

diferencia entre la absorción de la luz medida por las dos etapas de absorción de luz, y esa diferencia es indicativa de la presencia o ausencia de aglutinación del anticuerpo y del antígeno. Debido a que la reacción de aglutinación reduce la concentración de anticuerpos en la disolución, se reduce la absorción de luz por el medio líquido en proporción al grado de precipitado de antígeno-anticuerpo formado. Como es típico de los métodos y aparatos para llevar a cabo análisis homogéneos, estos procedimientos no requieren separación de una fase sólida de la mezcla de reacción para su posterior análisis. En los procedimientos de análisis heterogéneos, por otra parte, el material en fase sólida debe separarse. En estos procedimientos, se cuantifican pequeñas cantidades de compuestos clínicamente significativos en una muestra de ensayo líquida enfocando una fuente de luz sobre la muestra. Por ejemplo, se podría utilizar una fuente de luz fluorescente. En ese caso, las partículas fluorescentes en la muestra causan condiciones fluorescentes, cuya intensidad está relacionada con la intensidad del haz luminoso y la concentración de partículas fluorescentes en la muestra. Un detector empleado en relación con el haz de luz sensibiliza los fotones formando las emisiones fluorescentes de las partículas cuando son excitadas por el haz de luz. El material de la fase sólida de la muestra debe separarse posteriormente de la mezcla para un análisis adicional y antes de que las emisiones fluorescentes se puedan detectar y medir.

La FIG. 15 es una vista en planta desde arriba del sistema analítico automático en sección con las cubiertas de los componentes retiradas para mostrar el aparato analítico automático en detalle y la posición relativa de los dos tipos de sistemas de detección utilizando

tecnología de ensayo quimioluminiscentes, un sistema de captura de partículas magnéticas y un sistema de captura de membranas con micropartículas, que podrá ser empleado en la presente invención. En uno de tales sistemas de
5 detección, el carro de procesamiento tiene dos estaciones de separación magnética 67 y un módulo de detección de lector quimioluminiscente 69 para la captura de partículas magnéticas incorporado para proporcionar análisis de captura de partículas magnéticas
10 quimioluminiscente. En el otro de los sistemas de detección, el carro de la rueda de cartuchos tiene montado un lector quimioluminiscente 71 para proporcionar análisis de captura de membranas de micropartículas.

15 En la FIG. 16 se muestra una representación en vista transversal de un módulo de detección de la señal 69 para su uso en el sistema de captura de partículas magnéticas 67, 69. El módulo de detección 69 comprende una guía de luz 602. El módulo de 69 está montado horizontalmente en
20 un alojamiento 638 y colocado cerca de las cubetas desechables 140 (mostradas en fantasma) en el carro de reacción 46 (no mostrado en la FIG. 16). En esta posición, el módulo de detección de la señal 69 puede tomar lecturas de los contenidos de cada cubeta 140 a
25 medida que pasa por el módulo 69.

En la FIG. 17, se ilustra una representación de una vista en sección transversal de un módulo de detección de la señal 71 para su uso en el sistema de captura de
30 membranas de micropartículas. El módulo de detección 71 incluye un tubo de luz 650. A ambos lados del tubo de luz 650 se sitúan conductos de inyección 652. El módulo 71 se monta verticalmente por encima de los cartuchos de fibra 654 del carro de reacción 46 (no mostrado en la FIG. 17)
35 para colocar el módulo 71 para la detección de los

contenidos de cada cartucho 654 cuando pasa por el módulo. El módulo de 71 también incluye un protector de luz 660 que sirve para proteger la lectura de la interferencia por luz ambiental. El cartucho 654 empleado en este tipo de sistema es un contenedor que tiene una apertura en forma de embudo 656 para el cartucho 654 y un elemento sólido, poroso 658, preferiblemente en forma de una matriz fibrosa.

Se debe entender expresamente que se pretende que cada uno de los sistemas de captura de partículas magnéticas 69 y el sistema de captura de membranas de micropartículas 71 que se muestran en las FIG. 16 y 17, respectivamente, sean ilustrativos de dichos sistemas tipo. Son posibles otros sistemas y disposiciones y configuraciones. El funcionamiento de cualquiera de tales sistemas, sin embargo, operará casi de la misma manera. Los fotones que liberan quimioluminiscencia desde el contenido de la cubeta 140 o el cartucho 654, según sea el caso, se transmiten a través de un tubo de luz 602, 650 del módulo de detección 69, 71 a un tubo fotomultiplicador (no mostrado). El módulo de 69, 71 y el conjunto del tubo fotomultiplicador mide la señal quimioluminiscente de los contenidos de la cubeta 140 o el cartucho 654, cuando sea aplicable.

DETECCIÓN DEL NIVEL DE LÍQUIDO

El sistema incluye un sistema único y el método para detectar los niveles de líquido en los diferentes contenedores de muestra del sistema analítico automático. El sistema de detección del nivel del líquido detecta cuándo la sonda de la pipeta automática se pone en contacto con un líquido. El sistema detecta los cambios de amplitud de una señal casi de radiofrecuencia (RF) que

es radiada por la sonda y recibida por una serie de antenas ubicadas por debajo de los diferentes contenedores de la muestra. Se puede considerar que el sistema detecta un cambio en la capacitancia entre la sonda y la antena aplicable cuando la sonda entra en contacto con el líquido. El sistema supervisa continuamente la capacitancia de la sonda en el aire y detecta un cambio rápido en la capacitancia en respuesta a que la sonda se pone en contacto con el líquido.

Una característica significativa del sistema de detección de nivel de líquido es que sólo se informa del líquido cuando tanto la amplitud de la señal como la tasa de cambio de la señal indican que la sonda se ha puesto en contacto con el líquido. Los sistemas anteriores que utilizaban la amplitud de la señal para detectar líquidos informaban de detecciones de líquido basándose únicamente en amplitudes de señal que excedían un umbral predefinido. Por lo tanto, estos sistemas resultaron afectados adversamente por los cambios en la amplitud de la señal inducidos por cambios en la temperatura, la humedad, el envejecimiento de las piezas, la variación de la piezas y más significativamente, la posición de la sonda en relación con otros componentes en el sistema analítico automático. Estas condiciones hicieron que los sistemas anteriores indicaran a veces falsamente la presencia de líquido, o por el contrario, dejaran de detectar la presencia de líquido. Sustentar las detecciones de líquido en la amplitud de la señal y en la tasa de cambio de la amplitud de la señal reduce en gran medida el número de tales detecciones falsas o fallidas.

Algunos sistemas de detección de nivel de líquido anteriores detectaron un desplazamiento de la fase eléctrica de una señal sinusoidal presente en la sonda de

la pipeta cada vez que la sonda entró en contacto con un líquido. Estos sistemas de desplazamiento de fase fueron limitados, sin embargo, para sistemas de análisis que utilizaron sólo agua desionizada en la línea de líquido a la sonda. El uso de la amplitud de la señal para la detección de líquido permite el uso de un diluyente conductivo, tal como solución salina, en la línea de líquido a la sonda de la pipeta.

La FIG. 18 es un diagrama de bloques simplificado de la realización preferida del sistema detector del nivel de líquido 800 en relación con un sistema analítico automático. Se utiliza una placa de circuito de detección del nivel de líquido 801 para supervisar las sondas de las pipetas 806 y 807 cuando lo permite el ordenador del equipo del sistema analítico automático (no mostrado) y para detener el movimiento de la sonda cuando las sondas se han puesto en contacto con el líquido. La placa del circuito detector del nivel de líquido 801 monta en una jaula de tarjeta VME estándar, recibiendo sólo aproximadamente +5V y tierra desde el bus VME en las conexiones 814 y 818. Los convertidores DC/DC (no mostrados) en la placa generan voltajes de operación locales, aislando la placa del bus VME. Las señales de control hacia y desde la placa se enrutan a las placas I/O del sistema (no mostradas) a través de las conexiones 816 y 820.

La placa 801 contiene un circuito de detección del nivel de líquido de procesamiento 803 y un circuito de detección del nivel de líquido para preparar kits 805, cada una de ellos totalmente independiente del otro. El circuito de detección del nivel de líquido de procesamiento 803 está dedicado a las detecciones de líquido por la sonda 806 en el centro de procesamiento, y

el circuito de detección del nivel de líquido para preparar kits 805 está dedicado a las detecciones de líquido por la sonda 807 en el centro de preparación de kits.

5

Los sistemas de detección de líquido en el centro de procesamiento y en el centro de preparación de kits son esencialmente idénticos, y las detecciones de líquido se producen de la misma manera en cada sistema. Por lo tanto, la siguiente descripción, aunque describe el sistema de detección de líquido en el centro de procesamiento, es igualmente aplicable al centro de preparación de kits.

10

15

Cada uno de los dos circuitos 803 y 805 es controlado por una señal "CALIBRATE" del ordenador del sistema analítico, y cada circuito proporciona dos señales de salida, "READY" y "DETEST". En la operación, CALIBRATE se establece excepto cuando se desea el nivel de detección. La calibración se realiza por un circuito auto-cero 811 que se describe con más detalle a continuación. La sonda 806 se coloca sobre un recipiente de la muestra de líquido 819, preferiblemente inmediatamente sobre el líquido, y el ordenador del sistema de análisis establece los bits de ganancia deseados que compensan los distintos tamaños de los contenedores de la muestra 819. Cuando el circuito está calibrado para que su nivel de la señal de salida sea cero, se desafirma CALIBRATE y se afirma READY. La sonda se mueve después hacia el contenedor de la muestra 819 hasta que se encuentra el líquido, momento en el cual se establece DETECT. El ordenador del sistema analítico recibe la señal de detección y, a su vez, indica al controlador del motor (no mostrado) que detenga el movimiento vertical de la sonda. DETECT permanece listo

20

25

30

35

siempre y cuando la sonda 806 esté en el líquido. Cuando la sonda se extrae del líquido, DETECT es desafirmado, pero se restablecerá si se pone en contacto con el líquido nuevamente. Cuando la sonda se retira del líquido y no se requiere más líquido de detección, CALIBRATE se afirma de nuevo. En el modo CALIBRATE no tiene lugar DETECTS, deshabilitándose lógicamente, independientemente de la señal analógica recibida.

Un cable coaxial 802 lleva una RF que transmite la señal de una fuente de señal del controlador de baja impedancia 824 sobre la placa del circuito del sistema de detección 801 a la sonda 806. Una antena receptora 813 está montada en posición estacionaria por debajo de cada carro de rotación y por debajo de la zona donde se desea la detección del líquido. En el centro de preparación de kits, se produce una detección de líquido en varias localizaciones; por lo tanto la antena 810 y la red de antenas 812 se montan por debajo del recipiente de reacción 34, el paquete de reactivos 30, y el contenedor del segmento de la muestra de ensayo 26. Las antenas están conectadas a la placa de circuito del sistema sensible 801 mediante cables triax 808 y 809.

La señal RF es generada por la fuente de señal del controlador de baja impedancia 824, a una frecuencia de aproximadamente 125 kHz y se aplica a la sonda 806 a través del cable coaxial 802. La señal RF se acopla después a través del espacio de aire entre la sonda 806 y la antena receptora 813, situada debajo del contenedor de muestra líquida 819. En la operación, cuando la sonda 806 desciende y se pone en contacto con el líquido, la señal de la sonda a la antena aumenta un poco por encima de la recibida cuando la sonda está al aire. La señal aumenta debido a que la superficie del líquido, en efecto, se

convierte en parte de la sonda de transmisión, aumentando la amplitud de la señal transmitida y redirigiendo el campo electromagnético de la sonda hacia la antena receptora 813.

5

La señal se acopla de la sonda 806 a la antena 813 principalmente mediante un campo eléctrico, que puede ser modelado matemáticamente por la capacitancia. Los medios de transmisión se pueden considerar como una pequeña capacitancia de la sonda 806 a la antena de recepción 813. Este tipo de nivel de detección se puede denominar por lo tanto, detección del nivel de capacitancia. Dado que el campo eléctrico es realmente parte de un campo electromagnético que irradia desde la sonda, el dispositivo de detección podrá también denominarse sistema detector de "RF" (radiofrecuencia), a pesar de que la frecuencia real empleada se encuentra varias octavas por debajo de las frecuencias de radio convencionales.

20

La FIG. 19 es un diagrama de bloques más detallado del sistema de detección del nivel de líquido 800 en relación con un sistema analítico automático. El sistema de detección del nivel de líquido 800 incluye un receptor sincrónico (heterodino) que incluye un detector de amplitud 841 y un filtro de paso bajo 845. El receptor proporciona una recepción de banda excepcionalmente estrecha de las señales eléctricas detectadas por las antenas. En el receptor sincrónico, el detector de amplitud 841 multiplica la señal entrante 830 por una señal de referencia 843 a fin de permitir la extracción de la información de la amplitud. La fuente de señal 824 también utiliza la señal de referencia 843 para generar la señal transmitida 826, por lo tanto las señales transmitidas y recibidas tienen sustancialmente la misma

35

frecuencia. La señal de entrada también debe estar sustancialmente en fase con la señal de referencia.

Después de que la señal de entrada 830 se multiplica
5 por la señal de referencia 843, la salida del detector de
amplitud 841 se pasa a través del filtro de paso bajo 845
para extraer la información de amplitud deseada. El
filtro empleado en el receptor de la realización
preferida es un filtro de fase lineal Bessel, que
10 demuestra un sobrepasamiento mínimo o nulo y una llamada
mínima o nula.

En el sistema de detección de líquidos 800 también
se incluye un circuito autocero 811 que mejora la
15 detección de la señal. Puesto que la distancia desde la
sonda 806 a la antena 813 cambia, y puesto que la sonda
se aproxima a los componentes dentro del sistema
analítico automático con constantes dieléctricas más
altas que el aire circundante, el nivel de la señal que
20 alcanza la antena 813 cambia lentamente. El circuito
autocero 811 permite que el sistema detector de líquido
800 detecte líquido con un aumento muy pequeño de la
intensidad de la señal recibida (aproximadamente 0,2 pf)
debido a que el aumento cuando la sonda entra en contacto
25 con el líquido se produce muy rápidamente en comparación
con el cambio que se produce cuando se mueve la sonda 806
hacia la antena 813 en el aire. El circuito autocero 811
anula las señales que cambian lentamente de amplitud, e
informa sólo de las señales que cambian rápidamente que
30 exceden de un valor umbral predeterminado.

La distribución del circuito autocero es tal que la
salida del circuito se mantiene a aproximadamente cero
cuando la sonda 806 está estacionaria o se mueve
35 verticalmente. Los cambios de amplitud de la señal que

ocurren lentamente, - como los causados por la aproximación de la sonda a otros componentes del sistema analítico automático, por lo tanto, son reducidos por debajo del valor umbral predeterminado por el circuito autocero y no son referidos como detecciones de líquido ni siquiera si las variaciones de amplitud superan el valor umbral. Puede ocurrir un rápido aumento de la señal en menos de 200 microsegundos debido al contacto del líquido con la sonda. Cuando se produce un aumento rápido de la señal, el circuito autocero permite que aumente la salida desde el filtro Bessel de paso bajo 844. La señal pasa a continuación a través de un segundo filtro de paso bajo 845 y se aplica a un umbral fijo simple de 2 voltios 846. Si la señal no supera el valor umbral, el sistema de detección de líquido se mantiene en el modo READY en 847. Si el aumento causado por el contacto del líquido es suficiente para superar el umbral 846, acto seguido sale un bit digital afirmando DETECT en 848. En ese momento, el circuito autocero 811 está deshabilitado. Las señales DETECT se enrutan a la placa de control del motor del sistema en 849, por lo que cuando se detecta el líquido, la placa de control del motor (no mostrada) puede detener inmediatamente el movimiento de la sonda.

Todavía refiriéndose a la FIG. 19, se puede observar que el circuito de detección de líquido 803 hace referencia al sistema de puesta a tierra en la inmediata proximidad de su antena de recepción asociada 813. Como se señaló anteriormente, el circuito 803 está conectado a su antena 813 por el cable triax 808 que, en la realización preferida, tiene una longitud total de alrededor de 3,048 metros (diez pies). El conductor más externo del cable triax 851, se conecta a una placa de toma de tierra para la antena 852, y a una placa base del sistema 853, proporcionando la referencia de tierra para

el circuito. El blindaje interior del cable triax 854 es una "guarda activa". El blindaje interior 854 está conectado en un extremo a una placa con guarda activa para la antena 855, y en el otro extremo al lado de salida del blindaje de un circuito de señal y guarda activa 840. La señal de la antena 813 es llevada por el conductor interno 856 a la entrada del circuito de señal y guarda activa 840. El circuito de señal y guarda activa 840 actúa como un tampón que, a su vez, controla el blindaje interior 854. Esto reduce la capacitancia efectiva del cable 808 y la antena 813 en un factor de aproximadamente sesenta. La capacitancia total de la antena y el cable de 3,048 metros (diez pies) es normalmente aproximadamente 600 pf. El circuito de señal y guarda activa 840 reduce eficazmente esta capacitancia a aproximadamente 10 pf. Esta reducción simplifica en gran medida la detección del aumento de 0,2 pf en la intensidad de la señal que se produce cuando la sonda 806 se pone en contacto con el líquido.

Los filtros Bessel se utilizan en los circuitos de transmisión para la repetibilidad y en el circuito de recepción para la oscilación mínima debido a picos de ruido, lo que genera niveles de ruido mínimos dentro del sistema. Filtros más nítidos tienen potencialmente altos sobrepasamientos y realmente dan como resultado un mayor nivel de ruido y rizo.

La FIG. 20 es un diagrama esquemático simplificado que muestra el flujo de corriente a través del sistema de detección del nivel de líquido 800. La corriente total 826 fluye desde la fuente de señal 824 a la sonda 806 donde se divide en dos vías. En una vía, la corriente 836 deja la sonda y fluye a través del diluyente a tierra, volviendo a la fuente de señal 824. El diluyente está

representado por la resistencia del diluyente 834 y la capacitancia de acoplamiento del diluyente 838. Por separado, una corriente mucho menor 830 entra en la sonda 806 y se acopla a través del espacio a la antena de recepción 813. El condensador 828 representa la capacitancia de la sonda 806 en el aire. Cuando la sonda entra en contacto con el líquido, fluye corriente adicional a través de la capacitancia del líquido adicional 832, añadida por el aumento del área de superficie del líquido. La longitud de onda de la señal transmitida es pequeña en comparación con las geometrías del interior del sistema analítico automático, por lo tanto, casi todo el acoplamiento de la sonda 806 a la antena 813 es por el campo eléctrico. Aplicando una señal de transmisión de baja impedancia a la sonda y recibiendo la señal con una antena separada, se evitan los efectos shunt del diluyente conductor en los tubos de la sonda. Debe indicarse que el circuito de señal y guarda activa 840 (FIG. 19) mide sólo la corriente desde la antena 813, no la corriente a través del diluyente.

La FIG. 21 es una ilustración de las geometrías entre la sonda 806, su campo electromagnético 815, un contenedor de la muestra líquida 819, y la antena 813 cuando la sonda está en el aire. La antena 813 está situada directamente debajo del contenedor de muestras líquidas, a lo largo de la extensión del eje longitudinal de la sonda esencialmente lineal 806. Como se muestra en la FIG. 21, la señal eléctrica 815 radiada por la sonda en el aire es más fuerte en un plano X-X que es perpendicular al eje longitudinal y en el centro de la longitud de la sonda. Hay una Y nula en la señal eléctrica a lo largo de la extensión del eje longitudinal. Por lo tanto, cuando la sonda 806 está en el aire, llega muy poca señal a la antena 813.

La FIG. 22 es una ilustración de las geometrías entre la sonda 806, su campo electromagnético 815, un contenedor de la muestra de líquido 819, y la antena 813 cuando la sonda entra en contacto con el líquido. Se radia un mayor nivel de señal a lo largo de la extensión del eje longitudinal que el de la sonda en el aire (véase la FIG. 21). Por lo tanto, el nivel de la señal recibido por la antena 813 aumenta considerablemente cuando la sonda entra en contacto con el líquido 806.

La FIG. 23 demuestra que incluso el campo electromagnético 815 generado por la sonda en el líquido puede ser insuficiente para generar suficiente señal en la antena 813 para desencadenar una detección si la distancia desde el contenedor de la muestra líquida 819 a la antena 813 es demasiado grande. Esta condición puede surgir cuando se utilizan vasos de muestra cortos en el contenedor del segmento de muestras 600 (FIG. 36). Por lo tanto, el contenedor del segmento de muestras 600 está equipado con mangas de detección del nivel de líquido 608 montadas directamente por debajo de las posiciones donde se insertan los vasos cortos de muestra. Las mangas de detección 608 pueden ser construidas de aluminio o cualquier otro material conductor de la electricidad.

Como se muestra en la FIG. 24, la manga de detección 608 funciona para canalizar la señal eléctrica 815 de la combinación de sonda/líquido a las cercanías de la antena receptora 813. Las mangas 608 se montan en una altura a la que la parte superior de la manga coincide aproximadamente con la parte superior del líquido en el vaso de muestra. Si la manga se monta demasiado alta, puede causar falsas detecciones de líquido debido a la canalización de la señal de la sonda en el aire. Si la manga se monta demasiado baja, se perderán las

detecciones de líquido porque la manga no funcionará adecuadamente para canalizar la señal eléctrica a la antena 813.

5 Las FIGS. 43 y 44 son vistas en sección transversal, en elevación de una manga adaptadora del vaso de la muestra de ensayo larga 649 y una manga adaptadora del vaso de la muestra de ensayo corta 655, respectivamente. Estas mangas adaptadoras pueden utilizarse con el
10 conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de la muestra de ensayo corta de la FIG. 4G. Cada manga adaptadora 649 y 655 se construye con un material de núcleo conductor de la electricidad 651 que puede ser, por ejemplo, aluminio. Una vaso de muestra de líquido 653 se coloca en la parte
15 superior de cualquier tipo de manga adaptadora. Cuando la sonda entra en contacto con el líquido en el vaso de la muestra, el material del núcleo 651 conduce la señal eléctrica de la combinación de sonda/líquido a las cercanías de la antena receptora 813 montada por debajo.

20 La FIG. 25 es una representación gráfica del nivel de ruido del sistema frente a la frecuencia de la señal. El gráfico ilustra la importancia de tener una alta frecuencia central (125 kHz) junto con un ancho de banda
25 estrecho del filtro (250 Hz). El nivel de ruido del sistema alcanza el punto máximo en las frecuencias más bajas, y disminuye a medida que aumenta la frecuencia. Por lo tanto, resulta ventajoso operar a frecuencias más altas con ancho de banda estrecha para reducir el ruido.

30 Se debe entender que el sistema de detección del nivel de líquido puede utilizarse en cualquier instrumento automático donde se desea la detección de nivel de líquido.

35

ELIMINADOR DE BURBUJAS DE LA JERINGA

La jeringa puede utilizarse en cualquier sistema analítico automático u otras aplicaciones donde se
5 utilizan líquidos en procesos que dependen de la precisión y la exactitud con que una jeringa puede aspirar y dispensar líquidos. Una jeringa que tiene la capacidad de eliminar automáticamente las burbujas completamente del sistema de líquidos puede alcanzar y
10 mantener tal precisión y exactitud. La jeringa, está configurada de manera que un pistón oscila a través de un cierre en un ánima ajustada. El ánima tiene un extremo cerrado, y el ánima y el pistón definen una cámara anular en comunicación con los medios de entrada y salida de
15 líquidos. El líquido se introduce cerca del cierre, a través de los medios de entrada de líquido y en el anillo alrededor el pistón, creando burbujas de flujo cruzado desde el anillo. Mientras ocurre el flujo cruzado, el pistón oscila dentro del ánima. La oscilación causa altas
20 velocidades de líquido en el anillo entre el pistón y el ánima. La alta velocidad del líquido desaloja cualquier burbuja que pueda adherirse a la pared de pistón o del ánima. Cuando el pistón realiza la carrera hasta su extensión completa hacia adentro, llega muy cerca del
25 extremo del ánima, desalojando así cualquier burbuja adherida al extremo del ánima o al extremo del pistón. Las burbujas desalojadas por el movimiento de pistón dentro de la cámara anular son barridas de la jeringa por el líquido de flujo cruzado cerca del cierre.

30 Refiriéndose ahora a las FIG. 26, 27 y 28 combinadas, se muestra una jeringa 122 que aspira y dispensa líquidos a los diversos mecanismos de pipeteado y tiene la capacidad para realizar automáticamente la
35 eliminación de las burbujas de la jeringa 122. La

capacidad de la instrumentación de diagnóstico para realizar de forma precisa un análisis depende críticamente de la precisión y la exactitud con que las jeringas, es decir, pipeteado, pueden aspirar y dispensar reactivos y muestras. La precisión y exactitud de una jeringa resulta gravemente degradada por la presencia de pequeñas burbujas de aire dentro de la jeringa. Las burbujas, desafortunadamente, son demasiado comunes y son difíciles de retirar o evitar. La jeringa 122 evita estos problemas eliminando automáticamente las burbujas completamente del sistema de líquidos. La jeringa 122 está configurada de tal manera que un pistón 124 oscila a través de un cierre 126 y en un ánima ajustada 128. El extremo del ánima 130 está cerrado. El pistón 124 tiene un final de pistón 132 que se aproxima a la geometría del extremo cerrado del ánima 130. Existe un anillo 138 entre el pistón 124 y el ánima 128. Un puerto de entrada de líquido 134 y un puerto de salida de líquido 136 están situados separados 180 grados y se encuentran cerca del cierre 126. El líquido a presión se introduce en el puerto de entrada de líquido 134. El líquido fluye hacia el anillo 138, alrededor de ambos lados del pistón 124, y después sale a través del puerto de salida de líquido 136. Este flujo cruzado elimina las burbujas de la zona cercana al cierre.

Refiriéndose aún a las FIG. 26, 27 y 28 combinadas, mientras se está produciendo el flujo cruzado a través del anillo 138 cerca del cierre 126, el pistón 124 oscila dentro del ánima 128. Esta oscilación causa altas velocidades de flujo de líquido en el anillo 138 entre el pistón 124 y el ánima 128. La alta velocidad de flujo desaloja cualquier burbuja que pueda adherirse al pistón 124 o la pared del ánima. La carrera hacia el interior del pistón 124 empuja estas burbujas desalojadas a la

zona de flujo cruzado donde son barridas de la jeringa 122 por el flujo cruzado. El extremo de pistón 132 y el extremo del ánima 130 tienen formas esféricas similares. Cuando el pistón 124 recorre la carrera hasta su extensión completa hacia el interior, llega muy cerca del extremo del ánima 130. Cualquier burbuja que se pueda adherir en el extremo del ánima 130 es rota y desalojada. Del mismo modo, las burbujas desde el extremo del ánima 130 y el extremo de pistón 132 son desalojadas y empujadas a la zona de flujo cruzado donde son barridas de la jeringa 122 por el flujo cruzado. La secuencia de oscilación del pistón mientras se produce el flujo cruzado puede ser ejecutada automáticamente en cualquier momento por el aparato de sistema.

Refiriéndose todavía a las FIG. 26, 27 y 28, una vez que el líquido abandona el puerto de salida de líquido 136 de la jeringa 122, debe viajar a través de un tubo de conexión, a través de una longitud de tubos, a través de otro tubo de conexión, en una sonda 106 y fuera de la punta de la sonda 108. Es en la punta de la sonda 108 donde realmente ocurre la aspiración y la dispensación de los reactivos. Cualquier burbuja atrapada entre la jeringa y la punta de la sonda también perjudicará el funcionamiento, por lo que no debe haber cabida para que se alojen las burbujas que se vacían de la jeringa. Por lo tanto, resulta necesario utilizar accesorios de tubos de volumen muerto cero en los tubos entre la jeringa y la sonda. Al operar el aspecto de eliminación de las burbujas de la jeringa 122, la velocidad de retirada inicial del pistón de la posición de inicio o reposo 124' es más lenta que la velocidad del pistón cuando se aproxima a la posición de retirada total 124". Este tipo de manipulación de la acción de pistón en relación al extremo del ánima evita la creación de alto vacío y de

burbujas en el ánima. Por otra parte, el pistón puede ser retirado desde la posición de inicio 124' a toda velocidad, con el fin de acelerar la eliminación de las burbujas preformadas en el extremo del ánima. Después de tales procedimientos de eliminación de burbujas, se cierran las válvulas y la aspiración puede ser perfecta. Si, no obstante, la jeringa se utiliza para el aspecto de dispensación, la válvula puede ser abierta para medir las cantidades de líquido que pasan con fines de dispensación.

Refiriéndose ahora a la FIG. 26, se puede explicar ahora la operación del aspecto de aspiración de la jeringa 122. Después de la operación de eliminación de burbujas explicada anteriormente, el pistón 124 se coloca en una posición de inicio 124' y se cierra una válvula solenoide de dos vías de volumen muerto cero 135. Con la válvula solenoide 135 cerrada, el líquido en el sistema de líquidos se cierra con la excepción de la punta de la sonda 108. El líquido en el sistema de líquidos es un líquido "tryss", o medio líquido hidráulico, que preferiblemente no reacciona o se mezcla con la muestra o reactivo que se vaya a aspirar. Los ejemplos de los medios líquidos hidráulicos incluirían pero no se limitan a, agua desionizada, solución salina y similares, dependiendo de las propiedades del líquido que se vaya a aspirar.

Todavía refiriéndose a la FIG. 26, para aspirar un líquido el extremo de la sonda 108 se coloca dentro del líquido que va a ser aspirado. El pistón 124, a continuación, se mueve de la posición inicial 124' a una posición que representa la cantidad de líquido aspirado. La retirada del pistón hace que el medio líquido hidráulico se retire de la punta de la sonda 108, con lo

que se extrae en el extremo de la sonda 108 el líquido que va a ser aspirado. El extremo de la sonda 108 se sitúa después en una ubicación para expeler el líquido que va a ser aspirado. El líquido que va a ser aspirado es expelido después volviendo a mover el pistón 124 a la posición de inicio 124'. El líquido aspirado residual se puede hacer salir ocasionalmente desde el sistema de líquidos colocando la punta de la sonda 108 en una ubicación para la eliminación de líquidos, abriendo la válvula solenoide 135, e impeliendo el medio líquido hidráulico a través del sistema de líquidos. Una vez que se ha vaciado el sistema de líquidos, se cierra la válvula solenoide 135 y la jeringa 122 puede seguir utilizándose para la aspiración de líquidos.

Refiriéndose de nuevo generalmente a las FIG. 26, 27 y 28, combinadas, la configuración de la jeringa 122 puede ser, pero no se pretende que esté limitada a, aproximadamente 21,08 cm (8,3") de largo, 8,89 cm (3,5") de ancho y aproximadamente 5,84 cm (2,7") de profundidad. Se monta un accionador lineal 125 en el marco 123. Un motor accionador 121 gira un medio con tuerca 127 en el que se enrosca un tornillo de avance de unión 137. El tornillo de avance 137 está sujeto al acoplador 129 que tiene un cojinete 131 montado en su parte inferior. El cojinete 131 opera en una ranura en el marco 123. Dado que el acoplador 129 está limitado rotacionalmente por el cojinete 131, el acoplador 129 oscila cuando el motor accionador lineal 121 gira el medio de tuerca 127 y el pistón 124 que está sujeto en el acoplador 129, haciendo oscilar el pistón 124 a través del cierre 126. El pistón 124 oscila a través del cierre 126 provisto de resorte y portado por un anillo de desgaste de polietileno 133, comprendiendo el cierre 126 una junta tórica sobre el anillo de desgaste de polietileno. La holgura entre el

pistón y el ánima es pequeña y, de acuerdo con una realización preferida, de entre aproximadamente 0,05 mm (0,002") y aproximadamente 0,20 mm (0,008"). Cuando el pistón 124 oscila, se generan tasas de flujo muy altas en el anillo 138 entre el pistón 124 y el ánima 128. Estas altas velocidades de flujo eliminan las burbujas del ánima 128 al área del cierre donde son barridas de la jeringa 122 por el flujo cruzado. Los accesorios de volumen muerto cero (0) se sitúan entre la jeringa 122 y los medios de liberación de la punta para garantizar que las burbujas eliminadas de la jeringa 122 no tengan posibilidad de depositarse a medida que son barridas del tubo de comunicación y de la punta.

Se debe entender que la jeringa puede utilizarse en cualquier situación en la que se desee la manipulación precisa de los líquidos, se opere la jeringa manualmente o mediante un instrumento automático, incluyendo, pero no pretendiendo que esté limitado a, aspiración de precisión y dispensación de líquidos tal como se encuentra en muchos instrumentos y dispositivos de diagnóstico médico, pipeteado analítico de precisión, y situaciones similares donde la manipulación de precisión de los diferentes volúmenes de líquido es necesaria, especialmente pequeños volúmenes de líquido. Además, la inclusión de una segunda válvula aguas abajo de la jeringa convierte la jeringa en una bomba de desplazamiento positivo de precisión.

La jeringa es especialmente útil con un sistema analítico automático que es capaz de realizar simultáneamente dos o más análisis sobre una pluralidad de muestras de ensayo en un modo de acceso continuo y aleatorio, tal como el sistema descrito con mayor detalle en la presente memoria. En particular, el aparato del sistema analítico de inmunoanálisis automático puede

verse como un sistema basado en microprocesadores de subconjuntos integrados haciendo funcionar diferentes grupos de análisis a través de módulos de soporte lógico independientes e intercambiables. El sistema basado en
5 microprocesadores utiliza pipeteadores de brazo robótico con dos grados de libertad y carros de rotación bidireccional para procesar las muestras. Las etapas de análisis críticas tales como las incubaciones, los lavados y la dilución del espécimen son realizadas
10 automáticamente por el instrumento como se programó.

ACCIONADOR DE LA TAPA Y EL PAQUETE DE REACTIVOS

Los sistemas de diagnóstico que utilizan reactivos
15 para analizar los líquidos dependen considerablemente de la concentración correcta de estos líquidos o reactivos. Puesto que la evaporación puede afectar a la concentración de reactivo, es importante minimizar la evaporación de estos líquidos de sus contenedores de
20 almacenamiento. Por ejemplo, se han descrito contenedores de reactivo que utilizan diseños de tabique autosellante para ayudar a controlar la evaporación después de que, por ejemplo, se rompe un precinto de envío, se retiran los reactivos y similares. Sin embargo, esos diseños
25 contribuyen a la contaminación cruzada o el arrastre de reactivos de un recipiente a otro con una sonda de la pipeta. Además, el funcionamiento manual de los sistemas de cierre del contenedor actualmente conocidos o el uso de una tapa con diafragma puede dar como resultado la
30 contaminación y evaporación de reactivos de costosos.

Se proporcionan un aparato y un método para controlar la evaporación de los reactivos que facilitan el manejo de múltiples contenedores de una condición
35 sellada a la evaporación a una posición abierta para el

acceso de los reactivos de los contenedores por mecanismos de pipetas de transferencia del sistema. Como se describe con mayor detalle a continuación, el aparato es capaz de cerrar varios contenedores a una condición
5 sellada a la evaporación que emplean medios de apertura y cierre. En particular, los contenedores de reactivo son abiertos y cerrados por el aparato de una manera que minimiza el tiempo que el contenedor se mantiene en una condición abierta, minimizando o eliminando así la
10 evaporación mientras, al mismo tiempo, se maximiza la accesibilidad al reactivo líquido contenido allí mediante un mecanismo de sondeo o transferencia con pipeta. La metodología del sistema para abrir y cerrar los medios de cierre y tapa admite variaciones en las diferencias de
15 evaporación del contenedor y abrirá y cerrará los contenedores correctamente mientras que mantiene un precinto evaporativo cuando no está en uso.

Como se muestra en las Figuras 34 y 35, se
20 proporciona una estación de apertura y cierre 464 para abrir y cerrar los medios de cierre y tapa 454 de un recipiente de reactivo 450 para evitar la contaminación o el arrastre entre contenedores de reactivo diferentes por la sonda de pipeta común mientras, al mismo tiempo, se
25 minimiza la evaporación. Aunque se han descrito sistemas de cierre que tienen cierres de contenedor que permanecen abiertos sin ningún medio de cierre automático, tales sistemas de cierre no son susceptibles de medios de cierre y tapa de apertura y cierre como se describe en la
30 presente memoria. Por ejemplo, la estación de apertura y cierre 464 es capaz de abrir los medios de cierre y tapa 454 a diversas posiciones, tales como, por ejemplo, un cierre flojo sellado evaporativamente para uso diario rutinario de apertura y cierre, o un cierre fuerte
35 sellado evaporativamente durante períodos de no uso de

los reactivos o para el manejo del paquete de reactivos.

Un contenedor o paquete de reactivos 30 (FIG. 31 y 32) se mueve por debajo de la estación de apertura y cierre 464 donde la estación abre un medio de cierre y tapa 454. El líquido en el contenedor es retirado por una sonda de pipeta, y la estación de apertura y cierre cierra el contenedor a una condición de sellado evaporativamente. Como se muestra en las FIG. 29 y 30, un paquete de reactivos 30 tiene una cubierta 31 que pivota entre una posición abierta y cerrada en un pasador 37. El pasador 37 puede incluir medios de resorte orientados para facilitar el movimiento de la cubierta 31 entre posiciones abiertas y cerradas. Por ejemplo, esos medios de resorte pueden ser una bisagra formada a partir de un material estirado, tal como plástico estirado, para proporcionar la inclinación deseada.

El aparato y el método también son capaces de controlar la aceleración de la apertura de los sistemas de cierre del contenedor de reactivo para reducir o prevenir la contaminación entre los contenedores de reactivo y para evitar la pérdida de reactivos mediante, por ejemplo, reactivos líquidos pulverizados al azar o aéreos, normalmente en forma de gotitas, que por otra parte podrían resultar de la apertura brusca de los contenedores. La cubierta 31 se extiende radialmente desde el otro lado del pasador 37 formando una lengüeta 33 como brazo de palanca para la cubierta 31. De acuerdo a esto, el aparato del sistema comprende un accionador lineal (no mostrado), situado en una estación de apertura y cierre (no mostrada) en el extremo frontal del carro 4. El accionador lineal hace oscilar un émbolo 35 que tiene un extremo inferior dentado 35' para engranar la lengüeta 33. Cuando el accionador lineal extiende el émbolo 35

descendentemente, su extremo inferior dentado 35' engrana la lengüeta 33 para abrir la cubierta 31. Cuando el accionador retira el émbolo 35, su extremo inferior dentado 35' tira de la lengüeta 33 hasta cerrar la tapa 31.

En las (FIG. 31-35), se muestra, en la FIG. 31 una vista desde arriba de un paquete de reactivos 30 que contiene los contenedores de reactivos 450 que tienen las aberturas de los contenedores de reactivos 452 cerradas por el medio de cierre y tapa 454. Los contenedores de reactivo 450 se mantienen dentro de las paredes del paquete de reactivo 456 así como un contenedor de líquido a granel abierto 460. Las paredes del paquete de reactivos 456 proporcionan al paquete de reactivos 30 una configuración que es adecuada para la inserción en el carro de paquetes de reactivo 32 (FIG. 3) del carro del extremo frontal 4 (FIG. 3). Los contenedores de reactivos 450 y el contenedor de líquidos a granel abierto 460 se mantienen dentro del paquete de reactivos 30 mediante superficies de montaje y estabilización del contenedor de paquetes de reactivos 458. La vista en sección lateral de la FIG. 32 es una sección tomada a lo largo de la sección A-A de la FIG. 31 y muestra tres posiciones del medio de cierre y tapa 454. Por ejemplo, los medios de cierre y tapa 454 se muestran en una posición abierta 454', preferiblemente orientada por un medio de resorte hacia una posición de bloqueo para evitar el cierre del medio de cierre y tapa 454 tal como, por ejemplo, movimiento del carro del extremo frontal 4, y en una posición abierta pero no bloqueada 454", y en posición cerrada 454. Se debe entender que las posiciones abiertas 454' y 454" proporcionan un acceso adecuado de una sonda de pipeta para retirar reactivos líquidos de un contenedor de reactivos 450 a través de la apertura del contenedor

452. En este aspecto, no se pretende que el movimiento y las posiciones de los medios de cierre y tapa 454 se limiten a los mostrados, y se contemplan otras posiciones abiertas siempre que el reactivo en un contenedor de reactivo 450 sea accesible mediante una sonda de pipeta. La vista isométrica de la FIG. 33 ilustra un contenedor de reactivo 450, el medio de cierre y tapa 431, la superficie de contacto 433 y la apertura del contenedor de reactivo 452. Los medios de cierre y tapa 454 se muestran en una posición abierta exponiendo un miembro de tapa 462 que se ajusta dentro de la apertura del contenedor de reactivo 452 y, junto con un miembro anular distanciado 463, proporciona un contenedor de reactivo sellado evaporativamente 450 cuando el medio de cierre y tapa 454 está en una posición cerrada como se describió anteriormente. Debe entenderse que tal posición cerrada sellada evaporativamente puede ser un cierre fuerte como se describió anteriormente, mediante el cual el miembro de tapa 462 está fijado seguramente a la apertura 452 durante períodos prolongados de no utilización o manipulación del paquete de reactivos 30, o puede ser un cierre flojo, mediante el cual el miembro de tapa 462 está entreabierto, pero sin embargo en una posición sellada evaporativamente, contra la apertura 452 con una ayuda mínima o nula por parte del miembro anular 463.

Se muestra una estación de apertura y cierre 464 en una vista elevacional lateral en perspectiva en la FIG. 34, y se muestra una vista elevacional lateral en perspectiva diferente de la estación de apertura y cierre en la FIG. 35. La estación de apertura y cierre 464 tiene un alojamiento 466 y un motor de accionamiento 468 montado encima. El alojamiento 466 tiene un medio de montaje 470 para montar y fijar la estación de apertura y cierre 464 por encima del carro de reactivo 32 (FIG. 3).

La estación de apertura y cierre 464 comprende pasadores de apertura 472 que se ponen en contacto con una parte de la lengüeta 453 del medio de cierre y tapa 454 en un movimiento descendente llevando de ese modo el medio de cierre y tapa 454 a una posición abierta deseada como se muestra en la FIG. 34. El movimiento rotatorio del carro de reactivos 32 sitúa los contenedores de reactivo deseados 450 por debajo de la estación de apertura y cierre 464 para abrir el medio de cierre y tapa 454, o cerrar el medio de cierre y tapa 454 mediante la estación apertura y de cierre 464, como se ha descrito anteriormente.

En operación, el carro de reactivos 32 gira para colocar los contenedores 450 en la FIG. 34 lejos de los pasadores de apertura 472 y bajo los activadores de cierre del paquete de reactivo 474 que se ponen en contacto por fricción con el medio de cierre y tapa abierto 454 empujando dicho medio de cierre y tapa 454 desde la posición de apertura sustancialmente vertical 454' a la posición de bloqueo abierta 454" mostrada en la FIG. 32, donde el medio de cierre y tapa 454 está bloqueado por un medio de resorte interno (no mostrado) como se describió anteriormente. Por ejemplo, la FIG. 34 ilustra el medio de cierre y tapa 454 en una posición abierta posterior al contacto de la lengüeta 453 del medio de cierre y tapa 454 con los pasadores de apertura 472, con lo cual dicho cierre y tapa 454 pivota alrededor del medio de pivote 476 para abrir el medio de cierre y tapa 454 a una posición sustancialmente vertical, como se ha mostrado. La estación de apertura y cierre 464 comprende adicionalmente miembros activadores del cierre del paquete de reactivo 474 que están en forma de tres cabezas en forma de válvula y que están en una posición inactiva mientras que los pasadores de apertura 472 son

empujados hacia abajo y contra la lengüeta 453 del medio de cierre y tapa 454 para la apertura de los contenedores de reactivo 450. Alternativamente, los miembros activadores del cierre del paquete de reactivo 474 pueden estar en forma de una sola cabeza en forma de válvula, que tiene dimensiones similares a las dimensiones de los medios de cierre y la tapa 31 (FIG. 30) o el medio de cierre y tapa 454 (FIG. 34).

A fin de cerrar los contenedores de reactivo 450, cuando están en la posición abierta 454' o 454" como se muestra en la FIG. 34, el contenedor de reactivo 450 se coloca bajo los miembros del accionador del cierre del paquete de reactivo 474 por el movimiento de rotación del carro 32, con lo que el medio de cierre y tapa 454 entra en contacto por fricción con los pasadores de apertura parcialmente descendidos 472, o el miembro del accionador del cierre del paquete de reactivo parcialmente descendido 474, que se arrastra contra el medio de cierre y tapa bloqueado abierto 454 para superar los medios de resorte y volver el medio de cierre y tapa 454 a una posición de cierre parcialmente cerrado o flojo. Alternativamente, el medio de cierre y tapa 454 puede formar un cierre flojo en los contenedores de reactivo 450 mediante el contacto del miembro accionador del cierre del paquete de reactivo 474 con el medio de cierre y tapa 454, o los miembros de accionador 474 se pueden poner en un contacto más firme con el medio de cierre y tapa cerrado flojo 454 para forzar el medio de cierre y tapa a una posición cerrada fuerte, o ambos. Se debe entender que tales cierre flojo y cierre fuerte se pueden lograr de un modo similar utilizando los pasadores de apertura 472 sin la asistencia de los miembros accionadores del cierre del paquete de reactivos 474 con lo que en todos los casos el contenedor de reactivo 450

volverá después a una condición evaporativamente sellada cerrada.

Se debe entender que el medio de cierre y tapa 454 puede ser individual para cada contenedor de reactivo 450 como se muestra en la FIG. 33 o puede ser de tipo múltiple, como se muestra en FIG. 34 y 35. Además, la estación de apertura y cierre 464 puede, por ejemplo, tener tres pasadores de apertura 472 y tres miembros accionadores del cierre del paquete de reactivo 474 que pueden funcionar de forma independiente y operar para abrir los contenedores de reactivo individuales o, preferiblemente, abrir simultáneamente todos los contenedores de reactivo 450, sean los medios de cierre y tapa 454 individuales para cada contenedor de reactivo 450 o se unan entre sí al presentar un medio de cierre y la tapa ampliado que cubre contenedores de reactivo múltiples 450 como se muestra en las FIG. 30 y 34.

La aceleración de la apertura de los medios de cierre y tapa 454 está controlada por los miembros de cierre del paquete de reactivo 474 con lo que los miembros de cierre de paquete de reactivo 474 se ponen en contacto con la superficie superior de, y oscilan en una dirección ascendente con, el medio de cierre y tapa 454 durante el proceso de apertura del medio de cierre y tapa 454 como se ha descrito más arriba. Cuando se ponen en contacto mutuamente con la superficie superior del medio de cierre y tapa 454, los miembros de cierre del paquete de reactivo 474 proporcionan resistencia descendente sobre el medio de cierre y tapa 454 para controlar su aceleración ascendente o de apertura mientras, al mismo tiempo, se permite que se abra el medio de cierre y tapa 454 a la posición abierta deseada para el acceso del reactivo líquido en el contenedor de reactivo 450

mediante una sonda de pipeta.

Se debe entender que se contemplan otras variaciones del medio de cierre y tapa 454 y el funcionamiento de
5 apertura de la estación de cierre 464. Por ejemplo, el medio de pivote puede estar asociado con el medio de pivote 476 del medio de cierre y tapa 454 o con el medio de bisagra 437 del medio de cierre y tapa 431 (FIG. 33), con lo que el cierre del medio de cierre y tapa 454 o
10 431, respectivamente, se puede lograr sin la ayuda de la fuerza descendente de los pasadores de apertura 472 o los miembros accionadores del paquete de reactivo 474. Por ejemplo, el medio de cierre y tapa 454 o 431 puede orientar el resorte a la posición de cierre, con lo que
15 los pasadores de apertura 472 permanecen en contacto con la lengüeta 453 del medio de cierre y tapa 454 o la lengüeta 433 del medio de cierre y tapa 431 después de la operación de apertura como se describió anteriormente para mantener el medio de cierre y tapa 454 o 431 en una
20 posición abierta para permitir la eliminación de los reactivos de un contenedor de reactivo 450 con una sonda de pipeta. Una pipeta ha sido retirada desde el contenedor de reactivo 450, los pasadores de apertura 472 en una dirección ascendente lejos de las lengüetas 453 o
25 433 para así permitir que el medio de cierre y tapa 454 o 431 regrese a sus posiciones cerradas selladas evaporativamente. El medio de resorte puede estar en forma de un material alargado, tal como plástico estirado, resortes de tensión etc., con lo que la
30 orientación deseada puede ser determinada por un experto en la técnica informado de las consideraciones precedentes. Como podría entender un experto en la técnica, tal realización puede utilizarse, por ejemplo, en un analizador Abbott IMx® o analizador TDx® en los que
35 no se proporcionan los medios para el movimiento de un

paquete de reactivo montado allí.

Además, un mecanismo de transferencia de la sonda de la pipeta puede estar situado en una ubicación o estación remota de la estación de apertura y cierre 464, lo que requiere el movimiento de un paquete de reactivo a tal mecanismo de transferencia de la sonda de la pipeta para el acceso a los reactivos en un contenedor de reactivo por la sonda de la pipeta o puede estar asociado con la estación de apertura y cierre 464, con lo que tal movimiento o colocación del paquete de reactivo no son necesarios. Además, no se pretende que la estación de apertura y cierre 464 esté limitada para su uso con el movimiento de rotación de un carro tal como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, se puede montar o colocar de otro modo un paquete de reactivo en un sistema de transporte no concéntrico o lineal, mediante el cual tal sistema no concéntrico oscila con un paquete de reactivo para facilitar la apertura y el cierre de un medio de cierre y tapa, como se describe en la presente memoria. Del mismo modo, la estación de apertura y cierre puede utilizarse junto con carros y sistemas de transporte no concéntricos que no están necesariamente en el plano horizontal.

El centro para preparar kits se trata como un bloque de pipetas. Los experimentos de arrastre han demostrado que un postlavado de al menos aproximadamente 2 ml es suficiente para limpiar la sonda a un nivel de arrastre de 1 ppm o menos cuando la muestra se prepara en el kit en primer lugar seguido de lavado y pipeteado de los reactivos. El lavado total de la muestra siguiente debe ser de alrededor de 4 ml antes la siguiente actividad de preparación de kits. La contaminación de la botella de reactivo de la muestra siguiente llegará desde el

5 exterior de la sonda. Esto se reduce a niveles insignificantes mediante lavado al vaso de desechos, por ejemplo, de 200 a 1.000 µl, seguido de lavado de entre aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml al vaso de lavado.

10 Con el fin de asegurar una resuspensión consistente, rápida y un mezclado continuo de reactivos con mínima participación del operario, los reactivos se mezclan automáticamente cada vez que se agrega un nuevo paquete de reactivo al carro de reactivo y periódicamente durante el funcionamiento del instrumento. Esta mezcla automática puede completarse mediante un movimiento hacia atrás y adelante del carro de reactivo con pausas asimétricas y
15 se completa en aproximadamente 1-2 minutos. La aceleración del carro, la velocidad, distancia que se mueve, y la pausa-asimetría están optimizados para producir la resuspensión de reactivo más rápida sin formación de espuma o burbujas para el rango de volúmenes
20 de rellenado utilizados en el instrumento.

La mezcla de reactivo automática proporciona los siguientes beneficios. El operario no necesita mezclar manualmente (por ejemplo, mediante inversión o movimiento
25 oscilatorio) los reactivos de mezcla que han sido almacenados antes para su colocación en el instrumento. Esto permite que los reactivos se carguen en el instrumento en menos tiempo y con menos participación del operario. Hay menos tendencia de los reactivos a formar
30 espuma o burbujas con el mezclado automático que con un mezclado manual tal como la inversión. Las formaciones de espuma y burbujas son perjudiciales para el funcionamiento del instrumento y pueden afectar negativamente al rendimiento del análisis. La mezcla
35 automática asegura que los reactivos siempre se mezclan

suficientemente y que se mezclan sistemáticamente. El mezclado automático ocasional durante la operación del instrumento mantiene los reactivos en una suspensión constante y hace innecesario al operario eliminar periódicamente los paquetes de reactivo a fin de mezclar los reactivos. En algunas circunstancias, el mezclado automático puede disipar la burbujas presentes al comienzo del mezclado. Una descripción detallada de la preparación de kits y de las actividades del procedimiento se presentan más adelante en la presente memoria para procedimientos FPIA para un análisis de fenobarbital; y los procedimientos MEIA para un análisis CEA.

SEGMENTO DE CONTENEDORES DE LA MUESTRA DE ENSAYO

Se proporciona un conjunto de segmentos de contenedores de la muestra de ensayo adaptado para recibir una pluralidad de contenedores de muestras de ensayo de diferentes dimensiones para su uso con un instrumento analítico automático. El conjunto de segmentos coopera con un carro de muestras de ensayo del instrumento analítico automático para proporcionar variabilidad en los contenedores de la muestra de ensayo que pueden ser procesados por tal instrumento analítico automático. En consecuencia, el conjunto de segmentos de contenedores de muestras de ensayo elimina la necesidad de transferir muestras de un contenedor de muestras de ensayo por otra parte incompatible a un contenedor de muestras de ensayo que se requiere para su uso con un instrumento analítico.

En particular, el carro de muestras de ensayo consta de una pluralidad de posiciones para la recepción de los segmentos de muestras de ensayo. Por ejemplo, el carro se

adapta preferiblemente para recibir seis segmentos de muestras de ensayo, conteniendo cada segmento posiciones receptoras para diez o quince contenedores de muestras de ensayo. El segmento puede acomodar, por ejemplo, uno o
5 más vasos de muestra y tubos primarios, donde variará el número de tamaños y dimensiones de los tubos primarios. Los tubos primarios y los vasos de muestras podrán mezclarse dentro del mismo segmento de muestras. Los diferentes segmentos de muestras apoyarán los tubos
10 primarios y los vasos de muestras para que la aspiración de las muestras se realice sustancialmente a la misma altura para proporcionar el sistema analítico automático con un nivel común para una sonda, que se utiliza en combinación con el medio de pipeteado, para proporcionar
15 la transferencia de la muestra y preparar el kit de reactivos en un vaso de reacción en un carro de recipientes de reacción. Por lo tanto, puesto que los medios de pipeteado de la sonda son demandados en relación con el tiempo y uso, el conjunto de segmentos de
20 muestras de ensayo permite, por ejemplo, menos recorrido y tiempo de detección del nivel cuando dichos tubos primarios y vasos de muestra se utilizan para aumentar de este modo el rendimiento del sistema. Preferiblemente, cada segmento de muestras incluye un número y código de
25 identificación que es leído por un instrumento y asociado con segmentos de muestras para preparar el kit y procesar en el instrumento del sistema analítico automático de acceso aleatorio. En consecuencia, el carro de muestras de ensayo, combinado con los conjuntos de segmentos de
30 muestras de ensayo, proporciona una cantidad máxima de accesibilidad para la carga y descarga de los contenedores de muestras, tales como los tubos primarios, los vasos de muestra, y contenedores similares como se describe en la presente memoria.

El conjunto de segmentos de contenedores de muestras de ensayo 600 se muestra en la FIG. 36 en una vista en perspectiva. Se debe entender que los contenedores de muestras de ensayo contemplados incluyen, pero no se pretende que estén limitados a tubos Vacutainer®, tubos de ensayo, cubetas, viales, vasos de muestras y similares, todos los cuales pueden ser de diferentes tamaños y dimensiones. El conjunto tiene un marco 601 y un medio de manipulación 603. El conjunto 600 tiene una plataforma de montaje de contenedores de muestras de ensayo 604 en la que se pueden insertar los contenedores de muestras de ensayo a través de las aberturas de inserción de contenedores 606. Una vez insertados en la apertura de inserción de contenedores 606, los contenedores son recibidos y rodeados por mangas detectoras del nivel de líquido 608. Sin embargo, las aberturas de inserción 606 del conjunto pueden apoyar y fijar adecuadamente dichos contenedores de muestras de ensayo sin el uso de las mangas 608. El conjunto de segmentos contenedores de muestras de ensayo 600 tiene dos dimensiones curvas que están en una relación paralela y son iguales al radio de curvatura del carro de contenedores de muestras de ensayo. La parte curvada exterior 610 del conjunto de segmentos de contenedores de muestras de ensayo 600 y la parte curvada interior 612, estando ambas verticales y en relación con la plataforma de montaje de contenedores 604, presenta un conjunto que es emparejable con el carro de contenedores de muestras de ensayo. El carro de contenedores de muestras de ensayo 28 tiene pasadores de posicionamiento y de montaje que son recibibles en los receptores de los pasadores 614 y 616 del conjunto de segmentos de contenedores de muestras de ensayo 600. Estos elementos receptores de pasadores permiten a un operario situar y montar correctamente el conjunto de segmentos de contenedores de muestras de

ensayo 600 en el carro de contenedores de muestras de
ensayo 28. El carro de contenedores de muestras de ensayo
28 tiene pasadores de montaje 618 como se muestra en la
FIG. 38 que son recibidos por los segmentos receptores
5 del conjunto de contenedores de muestras de ensayo 600
614 y 616. Estos segmentos receptores 614 y 616 se
muestran en la FIG. 37, que es una vista de la parte
inferior del conjunto de segmentos de contenedores de
muestras de ensayo de la FIG. 36.

10 En la FIG. 38, se muestra una vista en sección
transversal aislada del carro de contenedores de muestras
de ensayo con un conjunto de segmentos de contenedores de
muestras de ensayo 600 montado allí. La vista de la FIG.
15 38 ilustra claramente la adaptación del conjunto de
segmentos contenedores de muestras de ensayo 600 al carro
de contenedores de muestras de ensayo 28 proporcionando
al operario los medios de manipulación 603 y pasadores de
alineación 618 para su ajuste en el conjunto de segmentos
20 de contenedores de muestras de ensayo 600 que recibe las
porciones curvas 610 y 612.

En la FIG. 39 se muestra una vista en sección
transversal de un vaso de muestras de ensayo modificado
25 620 con las partes superior e inferior de la faldilla 624
y 622, respectivamente. Tal vaso de muestras de ensayo
modificado 620 puede utilizarse dentro del conjunto de
segmentos de contenedores de muestras de ensayo para
presentar al conjunto una dimensión exterior uniforme que
30 encaja rutinariamente en el conjunto de segmentos de
contenedores de muestras de ensayo 600, incluso aunque el
interior del vaso de muestras de ensayo 620 esté oculto
para diversos fines.

En la FIG. 40 se muestra un conjunto de muestras de
35 tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos 626 en una

vista en perspectiva. El conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos 626 tiene un marco 628 y un medio de manipulación 630. El conjunto tiene una plataforma de montaje de tubos Vacutainer® 632 en la que se proporciona una apertura de inserción de tubos Vacutainer® 634 para guiar y montar los tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos en el conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos 626.

En la FIG. 41 se muestra una vista en sección transversal desde arriba del segmento de tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos; la vista se toma a lo largo de la línea A-A de la FIG. 40. Los medios de resorte del montaje de tubos Vacutainer® 636 proporcionan medios de sujeción para los elementos de los tubos Vacutainer® insertables que tienen una configuración tubular o de tubo de ensayo. Además de los medios de resorte de montaje de tubos Vacutainer® 636, se presentan los brazos que sujetan el tubo Vacutainer® 637 que estabilizan y mantienen adicionalmente los tubos Vacutainer® en una posición especificada en relación con el conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos 626 de manera que cuando el conjunto se inserta en el carro de muestras de ensayo 28 los tubos Vacutainer® de muestras de ensayo serán no sólo colocados a una altura uniforme, sino también serán colocados en una localización específica en el carro y montados en el conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos 626.

En la FIG. 42 se muestra una vista desde abajo del conjunto de segmentos de tubos Vacutainer® de muestras de ensayo cortos 626 de la FIG. 40. Los elementos que reciben los pasadores de montaje del carro de muestras de

ensayo 28 642 y 644 proporcionan guías de colocación de montaje del conjunto en el carro de muestras de ensayo 28. En la FIG. 43 y 44 se presentan mangas adaptadoras de vasos de muestras de ensayo de varias longitudes. En la
5 FIG. 43, se muestra una vista en sección transversal de una manga adaptadora de vasos de muestras de ensayo largos 649. En la FIG. 44, se muestra una vista en sección transversal de un vaso de muestras de ensayo corto. Las FIG. 43 y 44 permiten que los vasos de
10 muestras de la FIG. 39 se utilicen en los segmentos de tubos Vacutainer®.

El carro de adquisición de la muestra utilizado en el presente instrumento preferiblemente tiene, por
15 ejemplo, seis posiciones o secciones para el montaje de conjuntos de segmentos de contenedores de muestras de ensayo como se muestra en las FIGS. 36 y 40. Los conjuntos de segmentos de muestras de ensayo son intercambiables, según desee el operario, con pasadores
20 de colocación en los segmentos o en el carro con medios de recepción apropiados que garantizan la adecuada colocación de los segmentos en el carro. En consecuencia, dichos segmentos intercambiables permiten la adquisición de una variedad de contenedores de muestras de ensayo que
25 pueden residir en el carro en cualquier momento dado. Se debe entender, por supuesto, que puede variar el número de posiciones o secciones del carro de adquisición de muestras, y dicho número dependerá del tamaño de cada parte o sección y de tamaño del carro.

30 Pueden colocarse diferentes tipos de conjuntos de segmentos en el carro de muestras de ensayo tal como, por ejemplo, (1) segmentos de vasos de muestras de ensayo que pueden utilizarse junto con el vaso de muestras del
35 instrumento 620, donde el segmento puede albergar hasta

quince de tales vasos de muestras de ensayo; (2) segmentos de tubos Vacutainer® grandes, que pueden utilizarse con los tubos Vacutainer® de aproximadamente 10 mm (0,400 pulgadas) a aproximadamente 16,5 mm (0,650 pulgadas) de diámetro y aproximadamente 75 mm (3.000 pulgadas) a 100 mm (4,000 pulgadas) de longitud. Tales tubos Vacutainer® grandes se pueden situar en los segmentos para acomodar hasta diez tubos Vacutainer®; y (3) tubos Vacutainer® pequeños, que pueden utilizarse con el conjunto de segmentos de tubos de muestra Vacutainer® cortos de la FIG. 40, pueden acomodar tubos Vacutainer® de aproximadamente 10 mm (0,400 pulgadas) a 16,5 mm (0,650 pulgadas) de diámetro y aproximadamente 50 mm (2,000 pulgadas) a 75 mm (3,000 pulgadas) de longitud, con aproximadamente diez posiciones para acomodar hasta diez tubos Vacutainer®.

También están disponibles adaptadores de contenedores de muestras que permiten colocar los contenedores de vasos de muestras en un segmento de tubos Vacutainer®, especialmente para vasos de muestras 620. Estos adaptadores permiten utilizar los contenedores de muestras cuando se necesita un número mínimo de contenedores de muestras y no está disponible el espacio para un contenedor de muestras.

La detección del nivel de líquido en cualquiera de los contenedores de muestras de ensayo en los segmentos de las muestras puede lograrse tal como se ha descrito con detalle más arriba. Además, se proporciona la identificación mediante código de barras en los conjuntos de segmentos y mangas adaptadoras. Tales identificaciones mediante código de barras se utilizan para identificar el tipo de segmento y la sustitución de, por ejemplo, una manga adaptadora, así como, por supuesto, identificar la

propia muestra de ensayo.

Un operador puede cargar vasos de muestras de ensayo vacíos 620 en un segmento de muestras de ensayo y pipetear las muestras en los vasos de muestras 620. El operario puede optar por configurar las muestras de ensayo conforme a una lista de carga predeterminada generada a través de un proceso de entrada de datos. Pueden utilizarse, por supuesto, mangas adaptadoras de tubos Vacutainer® y otros tubos, en lugar de un vaso de muestras 620 en el segmento adecuado. El operario colocará después el segmento de muestras de ensayo en el carro de muestras de ensayo e indicará al sistema programador y computador autónomo que se van a procesar muestras de ensayo adicionales. El carro de muestras de ensayo explorará todos los segmentos en el momento adecuado con el fin de realizar un seguimiento de todas las muestras de ensayo incorporadas. El instrumento continuará, por orden, procesando la muestras de ensayo a menos que se ordene un ensayo "stat". Cuando se ordena un ensayo "stat", el instrumento explorará todos los segmentos hasta que encuentre el único que contiene la muestra de ensayo "stat". Cuando se ha completado el ciclo de preparación de kits stat, el carro del extremo frontal volverá a una secuencia anterior. El operario puede optar por fijar el instrumento en una fase de espera durante la carga y descarga de los conjuntos de segmentos de muestras de ensayo. El proceso para preparar kits será suspendido tras el siguiente ciclo de preparación de kits. Una vez que se completa la carga y descarga, una segunda instrucción hará que el proceso de preparación de kits se reanude. El estado de las muestras de ensayo incorporadas estará sujeto a revisión a través de una pantalla de entrada de datos del instrumento. Con dicha revisión, el operario sabrá qué conjuntos de

segmentos se completan y pueden retirarse. Las muestras de ensayo únicas se pueden colocar en un conjunto de segmentos que reside en el carro de muestras de ensayo.

5 **RECIPIENTE DE REACCIÓN Y CARGADOR**

Los recipientes de reacción desechables de dosificación unitaria desempeñan un papel importante en los sistemas analíticos de acceso continuo y aleatorio que son capaces de realizar simultáneamente al menos dos formas diferentes de análisis sobre una pluralidad de muestras de ensayo en un modo de acceso continuo y aleatorio, requiriéndose generalmente un recipiente de reacción necesario para cada análisis, donde estos sistemas utilizan varios recipientes de reacción. El medio para manipular y cargar tales recipientes de reacción en múltiples unidades en el carro de recipientes de reacción es particularmente útil para la operación uniforme y continua del sistema por el operario.

20 Refiriéndose ahora a las FIG. 45A-C combinadas, se ilustra un recipiente de reacción 34. El recipiente de reacción 34 tiene una superficie superior 141 con bordes laterales 143 y 145. Los bordes laterales 143 y 145 del recipiente de reacción 34 se estrechan en un extremo con un perfil redondeado 147. En el extremo opuesto de la parte superior 141, se extiende una lengüeta vertical 151 por encima de la superficie superior 141. Al final de la parte superior 141 cerca el perfil redondeado 147 hay un receptáculo 149 que se extiende por debajo de la parte superior 141 para asegurar la cubeta 140 al recipiente de reacción 34. El receptáculo 149 es típicamente una apertura de ajuste a presión que asegura la cubeta 140 por debajo de la parte superior 141. Extendiéndose a través, y a continuación, de la parte superior 141 están

los pocillos 142, 144, 146, 148, 150, 152 y 154. Los pocillos 142, 144, 146, 148, 150, 152 y 154 pueden seleccionarse para un tamaño, ubicación y forma específicos necesarios para contener los reactivos, las muestras, los tampones y/o los líquidos de dilución necesarios para el funcionamiento del aparato. En la parte inferior del pocillo 154 hay una lengüeta del recipiente reacción 153 para su uso en el movimiento de recipientes de reacción 34 por la estación de transferencia, como se explicó anteriormente.

Refiriéndose ahora a la FIG. 46, se muestra una vista isométrica de la banda de carga de recipientes de reacción 175, en sección, que tiene dos recipientes de reacción 34 montados allí, que ilustra los segmentos salientes de manipulación de la parte superior de la banda continua 177 que están separados por muescas salientes 179. Cada segmento saliente 177 coincide con un medio de montaje de recipientes de reacción 182, cuyos medios 182 están en una porción inferior de la pared de la franja continua 181. El medio de montaje de recipientes de reacción 182 incluye porciones de patas flexibles 183 que tienen grupos de aletas dobles 187 en cada parte de la pata 183 para el montaje de cada recipiente de reacción 34. Los grupos de aletas dobles 187 se proyectan perpendicularmente desde el plano de la pared continua de la banda 181 y las porciones de las patas 183. Las porciones de las patas 183 son flexibles y en combinación con los grupos de aletas dobles 187 permiten la sujeción firme de los recipientes de reacción 34 cuando se montan en la banda del dispositivo de carga de recipientes de reacción 175 y aún libera los recipientes de reacción 34 cuando se insertan en el carro de recipientes de reacción.

Refiriéndose ahora a la FIG. 47, se muestra una vista desde arriba de la banda del dispositivo de carga de recipientes de reacción 175 que tiene diez recipientes de reacción 34 montados encima. Los recipientes de reacción 34 se montan en la banda del dispositivo de sujeción de recipientes de reacción 175 a través de la afirmación del medio de montaje de recipientes de reacción 182 en el pocillo 152. La banda del dispositivo de sujeción de recipientes de reacción se utiliza para cargar múltiples recipientes de reacción a la vez en el carro de recipientes de reacción formando un arco con la pared continua de la banda 181 para que se correspondan con el radio de curvatura del carro de recipientes de reacción. En la realización ilustrada, se muestran diez recipientes de reacción 34 anclados a una pared de banda continua 181; sin embargo, la banda del dispositivo de carga de recipientes de reacción 175 puede ampliarse en longitud para dar cabida a más de diez recipientes de reacción o se pueden montar menos de diez recipientes de reacción en la misma longitud de banda o en longitudes de banda reducidas.

Refiriéndose ahora a las FIG. 46 y 47 combinadas, el dispositivo de carga de recipientes de reacción 175 se compone de una banda de plástico semirrígido que sostiene una pluralidad de recipientes de reacción 34 a la vez para cargar los recipientes de reacción 34 en el carro de recipientes de reacción. Un operario podría doblar el dispositivo de carga 175 en un arco que coincida con el radio del carro. A continuación, la pluralidad de recipientes de reacción 34 montados en el dispositivo de carga 175 se insertan en sus respectivas ranuras del carro. Los múltiples recipientes de reacción 34 se ajustan en un lugar del carro y después el dispositivo de carga de recipientes de reactivos 175 se retira para su

reutilización o descarte.

Refiriéndose ahora a la FIG. 48, se muestra una vista isométrica de un dispositivo de carga de recipientes de reacción alternativo 451, en sección, que tiene dos recipientes de reacción 34 montados encima. El dispositivo de carga 451 tiene una superficie plana 453. Extendiéndose por debajo de la superficie plana empotrada 453 hay una pluralidad de superficies planas empotradas 455 que tienen una forma que se ajusta generalmente a la superficie superior con forma 141 de los recipientes de reacción 34. Extendiéndose por debajo de las superficies planas empotradas 455 están los tapones de las cubetas 459 que se dimensionan y se localizan para su inserción en la cubeta 140 del recipiente de reacción 140. Extendiéndose también por debajo de las superficies planas empotradas 455 están los tapones de los pocillos 457, que se dimensionan y localizan para su inserción en uno de los pocillos 142, 144, 146, 148, 150, 152 o 154 de los recipientes de reacción 34. El tapón del pocillo 457 y el tapón de la cubeta 459 tienen un tamaño decreciente, o disminuido, a medida que los tapones avanzan hacia abajo de las superficies planas empotradas 455, proporcionando así la facilidad de inserción o extracción del pocillo y la cubeta 140 del recipiente de reacción 34. Extendiéndose hacia arriba alrededor del parámetro externo de la superficie plana 453 está un borde elevado continuo 461. En el margen superior del borde elevado 461 está una superficie superior 462 que es sustancialmente plana y paralela a la superficie plana 453. En cada extremo del dispositivo de carga 451 están las aletas de manipulación 465 que son paralelas a, y se extienden hacia arriba desde, el borde elevado 461.

Refiriéndose ahora a la FIG 49, se muestra una vista

desde arriba del dispositivo de carga de recipientes de
reacción alternativo 451 de la FIG. 48 que tienen diez
(10) superficies planas empotradas 455 para la sujeción
de diez (10) recipientes de reacción 34. A pesar de que
5 la realización ilustrada sostiene diez (10) de los
recipientes de reacción 34, el dispositivo de carga 451
puede configurarse para tener cualquier número de
superficies planas empotradas 455 para sujetar cualquier
número de recipientes de reacción 34. El tapón del
10 pocillo 457 y el tapón de la cubeta 459 del dispositivo
de carga 451 se insertan, y se encajan, en el pocillo 152
y la cubeta 140, respectivamente, con lo cual se asegura
el recipiente de reacción 34 al dispositivo de carga 451.
A pesar de que el dispositivo de carga 451 asegura los
15 recipientes de reacción 34 encajando el pocillo 152 y la
cubeta 140, el dispositivo de carga podría asegurar el
recipiente de reacción 34 encajando solos o combinados
cualquier número de los pocillos 142, 144, 146, 148, 150,
152 y 154 y la cubeta 140.

20 Refiriéndose ahora a las FIGS. 48 y 49 combinadas,
el dispositivo de carga 451 se fabrica preferiblemente a
partir de plástico semirrígido y generalmente está
formado en una forma que se corresponde con el radio de
curvatura del carro de recipientes de reacción. Las
25 superficies planas empotradas 455 se espacian para que
correspondan a las ubicaciones para el montaje de los
recipientes de reacción 34 en el carro de recipientes de
reacción. Los recipientes de reacción 34 se cargan en el
dispositivo de carga 451 mediante la inserción del tapón
30 del pocillo 457 y el tapón de la cubeta 459 en el pocillo
152 y cubeta 140 correspondientes de los recipiente de
reacción 34. De esta manera, las superficies planas
empotradas 455 proporcionan una cubierta para los
35 recipientes de reacción. Asimismo, el tapón del pocillo

457 y el tapón de la cubeta 459 proporcionan un cierre positivo para el pocillo 152 y la cubeta 140.

5 Aún refiriéndose a las FIG. 48 y 49 combinadas, el dispositivo de carga 451 con los recipientes de reacción 34 encima se sitúa en el carro de recipientes de reacción con la ubicación de los recipientes de reacción 34 sobre el dispositivo de carga 34 correspondientes a las ubicaciones en el carro de recipientes de reacción para los recipientes de reacción 34. No se requiere que un operario preste una atención extraordinaria en la configuración del dispositivo de carga 451 puesto que el dispositivo de carga 451 es preconfigurado para adaptarse a las dimensiones del carro de recipientes de reacción.

10 En este sentido, el dispositivo de carga de recipientes de reacción es de tipo "carga inteligente" de dispositivos de carga para los recipientes de reacción 34. Una vez que se alinean los recipientes de reacción 34 en el dispositivo de carga 451, los recipientes de reacción 34 se ajustan en su sitio del carro de recipientes de reacción mediante las aletas de manipulación 465 y el borde elevado 461 del dispositivo de carga 451. De esta manera, se pueden cargar una pluralidad de recipientes de reacción 34 en el carro de recipientes de reacción a la vez ahorrando el tiempo del operario sobre un método para cargar individualmente los recipientes de reacción 34 en el carro de recipientes de reacción.

30 Refiriéndose todavía a las FIG. 48 y 49 combinadas, una vez que los recipientes de reacción 34 se cargan en el carro de recipientes de reacción, el dispositivo de carga 451 se puede dejar en su lugar para proporcionar una cobertura y cierre para los recipientes de reacción 34 hasta su uso como se describe en la presente memoria.

35

La retirada del dispositivo de carga 451 de los recipientes de reacción 34 se logra a continuación tirando hacia arriba del dispositivo de carga, utilizando, por ejemplo las aletas de manipulación 465 o el borde elevado 461. La retirada del dispositivo de carga 451 no desaloja los recipientes de reacción 34 del carro de recipientes de reacción porque la fuerza de sujeción del tapón del pocillo 457 y el tapón de la cubeta 459 a los recipientes de reacción 34 es menor que la fuerza de sujeción del carro de recipientes de reacción en los recipientes de reacción 34. Esta reducción de la fuerza es debida en parte al perfil cónico del tapón del pocillo 457 y del tapón de la cubeta 458, que también facilita la inserción de los recipientes de reacción 34 en el dispositivo de carga 451.

CONTROL DEL ENTORNO Y DE LA TEMPERATURA

Es necesaria una zona de entorno controlado para las reacciones de incubación y químicas dentro de los sistemas de análisis de acceso continuo y aleatorio automáticos. El control de la temperatura se mantiene en la zona de entorno controlado con el fin de controlar la temperatura de los productos desechables, los productos químicos, los tubos, los mecanismos y similares dentro de la zona de incubación y reacción que es óptima para las reacciones químicas apropiadas. La temperatura de control se consigue utilizando el flujo de aire y la temperatura del aire como líquido de trabajo dinámico térmico. Aunque el aire o los gases no transfieren calor tan rápidamente como un baño líquido, el aire no tiene los problemas asociados de fugas, evaporación o contaminación.

La zona de entorno controlado contiene carros que portan perfiles químicos de diferentes reactivos y volúmenes, por lo que se requiere un enfoque de control

de temperatura inusual para forzar el aire caliente para negociar una vía con una caída de presión considerable inmediatamente aguas arriba del carro de procesamiento. La caída de la presión de la vía es mayor que la caída de la presión que experimenta el aire a medida que pasa bajo el carro, esté el carro completamente cargado o no. Por lo tanto, el aire caliente se distribuye por sí mismo de manera uniforme sobre el carro en lugar de tunelizarse preferiblemente por sí mismo a un hueco que puede existir en la posición vacía del carro. El control del flujo de aire dentro del entorno controlado proporciona el mínimo flujo de aire por encima de las superficies superiores de los carros. El aire que se mueve lentamente por encima de las superficies líquidas expuestas por los contenedores abiertos sobre las porciones superiores causa menos evaporación que el aire que se mueve rápidamente. Sin embargo, el flujo de aire total es relativamente alto dentro de la zona de entorno controlado y el flujo de aire a lo largo de los lados bajo el carro puede ser una combinación de flujo laminar y turbulento. Es necesaria una tasa de recambio y de flujo de aire razonablemente alta para minimizar la variación de temperatura.

Refiriéndose ahora a la FIG. 50, se muestra una vista esquemática que ilustra el sistema de control del flujo de aire ambiental y de temperatura. El control de la temperatura, para las zonas de reacción e incubación de un sistema analítico continuo, se logra utilizando el flujo de aire caliente para controlar un carro 19 de la zona de entorno controlado 18, que incluye, de principal importancia, un carro de procesamiento 46. El flujo de aire 202 está motivado por un elemento ventilador 210 y entra a través de una entrada de aire 205 que incluye un sistema de filtro de aire adecuado. El flujo de aire 202 se ve obligado a pasar por un elemento calefactor de aire

208 y a través de un medio de conducción incorporado en la placa base del instrumento. A medida que el aire emerge de los conductos, el aire se dirige hacia la parte inferior del carro 46 que es la zona del entorno del carro 19 y contiene las muestras que van a ser analizadas, los reactivos necesarios y los productos desechables utilizados en los procesos. A medida que el aire caliente pasa a través de la zona de alrededor del carro 19, su temperatura se muestrea mediante un sensor 212. La salida del sensor 212 está supervisada por un controlador y cuando el controlador determina que el sistema requiere cantidades adicionales de calor, el controlador energiza un relé de estado sólido que aplica energía eléctrica al elemento calefactor 208.

Refiriéndose aún a la FIG. 50, se puede observar que después de salir de la zona del entorno del carro 19 se permite que el aire circule dentro de la zona de entorno controlado 18. Un conducto de escape de aire 206 permite que el aire salga de la zona de entorno controlado 18 de una manera controlada a través de varias aperturas. Mientras que el elemento ventilador 210 fuerza el aire caliente por todo el sistema, el aire ambiente es introducido a través de la entrada de aire 207 aguas abajo desde las áreas más críticas de control de temperatura dentro de la zona de entorno controlado 18 con el fin de proporcionar refrigeración a los líquidos del sistema a través de la provisión de líquido refrigerante al conjunto calefactor 501 que se utiliza en el sistema de líquidos. Esta introducción de aire ambiente a través de la entrada de aire 207 está cerca del conducto de aire de escape 206 y las diferentes salidas que están en comunicación con la zona de entorno controlado y el conducto de escape de aire 206.

Refiriéndose aún a la FIG. 50, la zona de entorno controlado 18 se mantiene a una temperatura deseada calentando el aire a la temperatura correcta y aplicando aire en grandes cantidades a las áreas más críticas de la zona, tal como la zona del entorno del carro 19. El calor es transferido por convección a las áreas críticas mediante el uso de aire que generalmente está experimentando un flujo turbulento, así de esta manera, áreas críticas se pueden llevar a temperatura tan rápidamente como sea posible. Las áreas menos críticas son aguas abajo y se calientan en condiciones menos enérgicas, i. e. flujo de aire de movimiento lento. Además de tener un flujo turbulento en las áreas críticas, el flujo de aire total es relativamente alto dentro de la zona de entorno controlado 18 expulsándose completamente el aire. Los problemas potenciales que podrían ocurrir al tratar con carros completamente cargados versus carros parcialmente cargados se resuelven haciendo que el aire caliente negocie una vía con una gran caída de presión inmediatamente aguas arriba del carro. La caída de presión de la vía es mayor que la caída de la presión que el aire experimenta a medida que pasa bajo el carro, esté o no completamente cargado el carro. Por lo tanto, el aire se distribuye por sí mismo de manera uniforme sobre el carro en lugar de tunelizarse preferiblemente en los huecos que pueden existir en las posiciones vacías del carro. Ambos procedimientos FPIA y MEIA utilizan el aparato de sistema comúnmente hasta el final e incluyendo el carro de procesamiento 46.

Refiriéndose ahora a la FIG. 51, se muestra una vista en sección transversal del carro de procesamiento 46. El carro 46 da cabida a una pluralidad de recipientes de reacción 34. La parte inferior de los recipientes de reacción 34 están dispuestos dentro de la zona del

entorno del carro 19 de la zona de entorno controlado 18. El carro 46 incluye zonas superiores de recipientes de reacción 47 que están abiertas a la zona de entorno controlado 18. En la parte inferior de las zonas superiores del recipiente de reacción 47, el carro 46 y los recipientes de reacción 34 sellan sustancialmente la comunicación de las zonas superiores 47 con la zona de entorno de carro 19.

Refiriéndose aún a la FIG. 51, se puede observar que las paredes de las zonas superiores de los recipientes de reacción 47 aislarán el aire por encima de los recipientes de reacción 34 del movimiento del flujo de aire 202 en la zona de entorno controlado 18. Debido a que el aire en las zonas superiores de los recipientes de reacción 47 no está sujeto directamente al flujo de aire 202, habrá menos movimiento del aire directamente a través de los contenedores abiertos de los recipientes de reacción 34, lo que reduce la cantidad de evaporación de los recipientes de reacción 34. El sellado de las zonas superiores 47 desde la zona del entorno de carro 19 permite que el flujo de aire 202 pase sobre la parte inferior de los recipientes de reacción 34 sin perturbar el aire directamente a través de los recipientes de reacción 34, transfiriendo así calor a, y desde, los recipientes de reacción sin aumentar la evaporación de los líquidos en los recipientes de reacción 34.

Refiriéndose ahora a las FIG. 52-54 combinadas, se muestra el conjunto calefactor 501 de la FIG. 50. El conjunto calefactor comprende generalmente un bloque o cuerpo del calefactor 502 que tiene un par de elementos calefactores 505a-b y tubos de líquido enrollados 521 entre los elementos calefactores 505a-b. El cuerpo del calefactor 502 está construido, por ejemplo, de un metal

tal como aluminio, plata, cobre o similares, o cualquier otro material termoconductor adecuado conocido en la técnica, con los diferentes terminales eléctricos para un sistema calefactor resistivo eléctrico, así como
5 elementos de detección y control para el control de la temperatura de precisión del conjunto calefactor con fines de intercambio de calor de control de la temperatura de precisión con líquidos que fluyen a través del conjunto calefactor y mantenido a temperaturas
10 específicas. Se muestran los medios de montaje 516 y 518 así como una clavija a tierra 519 en el bloque metálico 502.

Refiriéndose aún a las FIG. 52-54 combinadas, el
15 líquido entra en los tubos de líquido enrollados 521 a través de una entrada de líquidos 513. Después de pasar por los tubos de líquido enroscados 521, el líquido deja el conjunto calefactor a través de una salida de líquido 515 para depositarse en el cartucho de MEIA 68 (no
20 mostrado). Se asegura una manga de teflón 517 al exterior de la salida de líquido 515 para evitar la acumulación de líquido que se podría adherir a la salida de líquido 515. Los elementos calefactores 505a-b se colocan dentro del cuerpo del calefactor 502 en lados opuestos de los tubos
25 de líquido enrollados 521. Los bornes eléctricos del calefactor 504 y 506 proporcionan cantidades controladas de energía a los elementos calentadores de la resistencia 505a-b. Se coloca un termistor 508 en el cuerpo del calefactor 502, de manera que se localice centralmente
30 con respecto a los elementos calefactores 505a-b y los tubos de líquido enrollados 521. El termistor 508 proporciona una resistencia eléctrica cuya resistencia varía bruscamente o de una manera precisa con la temperatura. El termistor 508 coopera con una conexión
35 termostática 509 y una conexión termostática de seguridad

511 para alimentar los elementos calentadores 505a-b y controlar con precisión la temperatura del conjunto calefactor 501 así como cualquier líquido contenido o que pase a través de allí.

5

Refiriéndose todavía a las FIG. 52-54 combinadas, el conjunto calefactor 501 se puede dimensionar para adaptarse al aumento o disminución de la capacidad de volumen de líquido; así como medios calefactores para tal aumento o disminución de las capacidades de líquido. El posicionamiento del conjunto calefactor 501 inmediatamente encima del punto de uso evita cambios de temperatura significativos durante la transferencia desde el conjunto calefactor 501 a los materiales receptores.

10

15

Los controles de temperatura de los líquidos en el conjunto calefactor están controlados desde entre aproximadamente $\pm 1,0^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $\pm^{\circ}\text{C}$ de la temperatura del líquido requerida. El posicionamiento del conjunto calefactor 501 en relación a los medios receptores, por ejemplo, un cartucho de MEIA, permite alrededor de 9,5 mm (3/8 de pulgada) o menos de una transferencia del espacio de aire desde la punta de la salida de líquido 515 hasta el punto de depósito de un líquido en el cartucho, con lo que el líquido se deposita con poco o ningún cambio de su temperatura.

20

25

CARTUCHO DE MEIA, ALIMENTADOR Y CAJA

Refiriéndose ahora a la FIG. 55, se muestra un cartucho de MEIA 68. El cartucho de MEIA tiene generalmente una forma cilíndrica que contiene un material matriz de soporte 222. En la parte superior del cartucho de MEIA 68 hay una embocadura de embudo 216 que disminuye hacia abajo en una apertura del cartucho 218. La apertura del cartucho 218 permite el acceso al

30

35

material matriz de soporte 222 contenido allí. La parte inferior del cartucho de MEIA 68 es plana y no tiene ninguna embocadura de embudo o apertura.

5 Refiriéndose ahora a la FIG. 56, se muestra un aparato alimentador de cartuchos 500, que alimentará cartuchos de MEIA 68 individualmente, verticales y bajo demanda desde una tolva 590 a una trampilla 700. La tolva de cartuchos 590 contiene una pluralidad de cartuchos de MEIA 68 que se colocan horizontalmente y lateralmente en la tolva de cartucho 590 con la apertura del cartucho 218 frente a cualquier dirección. La tolva de cartuchos 590 está anclada extraíblemente a un puente 510 que es una porción fija del aparato alimentador de cartuchos 500. El puente 510 tiene una embocadura de puente 514 que acepta los cartuchos de MEIA 68 de la tolva 590 y permite que los cartuchos pasen a través del aparato alimentador de cartuchos 500. El puente 510 también tiene varillas de guía 512a-b, sobre las que se monta una lanzadera 520 deslizantemente.

 Refiriéndose aún a la FIG. 56, un motor lineal 530 mueve la lanzadera 520 hacia adelante y hacia atrás sobre las varillas de guía 512a-b del puente 510. La lanzadera 520 tiene una embocadura de lanzadera 522 para la recepción de cartuchos de MEIA 68 de la embocadura del puente 514 cuando la lanzadera 520 se encuentra en una posición de inicio. El motor lineal 530, a continuación, desliza la lanzadera 520 a una posición de caída. A medida que el motor lineal 530 desliza la lanzadera 520 desde la posición de inicio, los pasadores de los vasos 550a-b agarran el cartucho de MEIA 68. Cuando la lanzadera 520 alcanza la posición de caída, los pasadores de los vasos 550a-b liberan el cartucho de MEIA 68 vertical a un vertedor 560.

Refiriéndose aún a la FIG. 56, el vertedor 560 tiene un perfil interior en disminución que ayuda a orientar el cartucho de MEIA 68 a la posición vertical a medida que el cartucho de MEIA 68 cae en la puerta de la trampa 700.

5 El vertedor 560 va montado rotativamente sobre el aparato alimentador de cartuchos 500. Un resorte 562 ayuda a mantener el vertedor 560 en posición para el funcionamiento del aparato alimentador de cartuchos 500. Una palanca de descarga 564 se conecta al vertedor 560, y

10 cuando se presiona gira el vertedor 560 contra la fuerza del resorte 562. De esta manera, se puede desalojar cualquier cartucho de MEIA 68 depositado en el vertedor 560 presionando la palanca de descarga 564, que gira el vertedor 560 y descarga el cartucho de MEIA 68. Después

15 de que el cartucho de MEIA 68 ha sido descargado, la palanca de descarga 564 es liberada y el resorte 562 devuelve el vertedor 560 a su posición normal de funcionamiento.

20 Refiriéndose aún a la FIG. 56, puede verse que montados en la lanzadera 520 están los impulsores 540a-b. Los impulsores 540a-b pasan a través de una abertura en la tolva de cartuchos 590 y se ponen en contacto con los cartuchos de MEIA 68 a fin de impedir que los

25 cartuchos de MEIA 68 bloqueen el paso a través de la embocadura del puente 514 del aparato alimentador de cartuchos 500. En la posición inicial de la lanzadera 520, el impulsor 540a pasa a través de una abertura en la tolva 590 y alinea los cartuchos de MEIA 68 por encima de

30 la embocadura del puente 514. En la posición de caída de la lanzadera 520, el impulsor 540b pasa a través de una abertura opuesta en la tolva de cartuchos 590 y también alinea los cartuchos de MEIA 68 para el paso a través de la embocadura del puente 514.

Refiriéndose ahora a la FIG. 57, se muestran los pasadores de los vasos 550a-b de la 56 FIG. Los pasadores de los vasos 550a-b tienen un perfil central 552a-b que se extiende hacia afuera y tiene un contorno que coincide con la embocadura de embudo 216 de los cartuchos de MEIA 68. El perfil central 552a-b no tiene suficiente altura para extenderse más allá de la embocadura del embudo 216 y entra en contacto con la apertura del cartucho 218 o el material matriz de soporte 222 del cartucho 68. Los pasadores de los vasos 550a-b también tienen un labio exterior 554a-b que se extiende circularmente alrededor del perfil central 552a-b. El labio exterior 554a-b tiene un diámetro interno suficiente para permitir que el cartucho de MEIA 68 se ajuste al labio exterior 554a-b. Asimismo, el labio exterior 554a-b no se extiende más allá de la sección central 552a-b.

Refiriéndose ahora a las FIG. 56 y 57 combinadas, puede verse cómo el aparato alimentador de cartuchos 500 puede alimentar cartuchos por separado en una posición vertical a una trampilla 700. Como se ha mencionado anteriormente, los cartuchos de MEIA 68 pasan de la embocadura del puente 514 a la embocadura de la lanzadera 522 cuando la lanzadera 520 se encuentra en la posición inicial. A medida que avanza la lanzadera desde la posición inicial, los pasadores de los vasos 550a-b se aproximan en el cartucho de MEIA 68. Cuando los pasadores de los vasos 550a-b se aproximan en el cartucho 68, el perfil central 552a-b del pasador del vaso 550a-b frente a la apertura del cartucho 218 engranarán y encajarán dentro de la embocadura de embudo 216 del cartucho 68. En esta posición, el perfil central 552a-b del pasador del vaso 550a-b hacia la abertura del cartucho 218 engranará en la embocadura de embudo 216 y también rodeará la parte exterior del cartucho de MEIA 68 con el labio exterior

554a-b. La parte inferior del cartucho de MEIA 68 no tiene ningún hueco para el perfil central 552a-b del pasador del vaso 550a-b para encajar. Como resultado, el labio exterior 554a-b del pasador del vaso 550 que engrana con la parte inferior del cartucho 68 no rodeará la parte inferior del cartucho 68 con el labio exterior 554a-b.

Refiriéndose aún a las FIGS. 56 y 57 combinadas, a medida que la lanzadera 520 se aproxima a la posición de caída, los pasadores de los vasos 550a-b comienzan a separarse para hacer caer el cartucho 68 al vertedor 560. Cuando los pasadores de los vasos 550a-b empiezan a separarse, la gravedad empujará el cartucho 68 hacia abajo. Debido a que los pasadores de los vasos 550a-b, que engranan con la parte inferior del cartucho 68 ni se prolongan a una embocadura del embudo, ni rodean el cartucho 68 con un labio exterior, la parte inferior del cartucho 68 será la primera porción del cartucho 68 que empiece a caer hacia al vertedor 560. Puesto que los pasadores de los vasos 550a-b continúan separándose, el perfil central 552a-b y el labio exterior 554a-b de los pasadores de los vasos 550a-b que engranan con la parte superior del cartucho 68 continuarán engranando la parte superior del cartucho 68 mientras que la porción de la parte inferior del cartucho 68 está cayendo debido a las fuerzas gravitacionales. Una vez que los pasadores de los vasos 550a-b se han separado suficiente distancia, la embocadura de embudo 216 del cartucho 68 se desengranará del perfil central 552a-b, y el labio exterior 554a-b de los pasadores de los vasos 550a-b que engranan la parte superior del cartucho 68 se desengranarán, permitiendo que el cartucho 68 caiga de manera vertical a través del vertedor 560. Puede observarse a partir de la FIG. 18, que el diseño de los pasadores de los vasos 550a-b hará

caer el cartucho 68 en posición vertical independientemente de que el cartucho de 68 esté invertido o no en los pasadores de los vasos 550a-b. De esta manera, los cartuchos de MEIA 68 se dispensan a
5 demanda, individualmente y en posición vertical, desde la tolva 590 a través del aparato alimentador de cartuchos 500 a una trampilla 700.

Volviéndose a referir a la FIG. 56, la trampilla 700
10 tiene un cuerpo de trampilla 710 con un paso de cartucho 712 y una puerta semicircular 720 con un ajustador de altura de cartucho 722. El cartucho de MEIA 68 lanzado por el aparato alimentador de cartuchos 500, cae en el paso de cartucho. Inicialmente, la puerta semicircular
15 720 bloquea el paso de cartucho 712. Cuando se coloca el carro bajo la trampilla 700 para recibir el cartucho 68, la puerta semicircular 720 gira a una posición que no bloquea el paso del cartucho 712 y permite que el cartucho pase a través del carro. Después de que el
20 cartucho de 68 ha pasado por el paso de cartucho 712, la puerta semicircular 720 continúa girando hasta que el regulador de altura de cartucho 722 presiona el cartucho en el carro a una altura suficiente para su ensayo preciso en un momento posterior.

25 Refiriéndose ahora a la FIG. 58, se muestra una vista en sección transversal lateral de una tolva de cartuchos 590 con una caja de cartucho 480 posicionada para descargar los cartuchos 68 en la tolva de cartuchos
30 590. La porción inferior de la tolva de cartuchos 590 se estrecha gradualmente hasta una apertura de liberación de la tolva 486. La parte superior de la tolva de cartuchos 590 es lo suficientemente grande como para que actúe como reservorio para los cartuchos 68 y tiene dos pasadores de
35 rodillo de descarga 484. Se muestra la caja de cartucho

480 descansando sobre los pasadores de rodillo de
descarga 484. La caja de cartucho 480 también se muestra
en fantasma en una posición de descarga abierta máxima
481, de nuevo descansando y siendo guiada por los
5 pasadores de rodillo 484.

Refiriéndose ahora a las FIG., 59a, 59B, y 60
combinadas, se muestra la caja de cartucho 480 de la FIG.
58. La caja de cartucho 480 tiene una hendidura central o
10 lengüeta de apertura 482 para facilitar la apertura y la
descarga en combinación con los pasadores de rodillo 484.
Las perforaciones 821 en las cajas del cartucho 480 se
extienden desde la lengüeta de apertura 482, hasta los
lados 839a-b de las cajas del cartucho 480 y una parte
15 superior 860 de la caja de cartucho 480. La parte
superior 860 de la caja de cartucho 480 tiene un medio de
bisagra 880 que conecta las dos perforaciones 821. La
caja de cartucho 480 puede diseñarse para contener
cualquier número de cartuchos; sin embargo, una capacidad
20 de la caja de alrededor de 100 es adecuada para la
operación dentro de los entornos de la tolva de cartuchos
590 y las ubicaciones de los pasadores de rodillo 484.
Los cartuchos 68 se cargan en la caja de cartucho 480 en
una orientación lateral con la apertura de cartucho
25 frente a cualquier dirección 218.

Refiriéndose ahora a las FIGS. 58, 59A, 59B, y 60
combinadas, se puede observar cómo los cartuchos 68 en la
caja de cartucho 480 se cargan en la tolva de cartuchos
30 590. Para cargar la tolva de cartuchos 590, la apertura
de la lengüeta 482 se elimina de la caja de cartucho 480.
La caja de cartucho 480, a continuación, se coloca en los
pasadores de rodillo 484 con el medio de bisagra 880 de
frente hacia arriba. Una pequeña fuerza descendente en el
35 medio de bisagra 880 de la caja de cartucho 480 separará

las perforaciones 821 y abrirá la caja de cartucho 480 a la posición de apertura máxima 481, como se muestra en fantasma. Los cartuchos 68 se depositarán a continuación en la tolva de cartuchos 680 en la posición horizontal lateralmente correcta. Algunos de los cartuchos 658 serán depositados en una orientación invertida, sin embargo, el conjunto del alimentador de cartuchos 500 aún será capaz de bajar esos cartuchos invertidos en posición vertical al medio alimentador debido al diseño de los pasadores de los vasos 550a-b.

Refiriéndose ahora a la FIG. 61, se muestra una vista isométrica de una realización alternativa de una tolva independiente 488 que es separable del resto de los medios de alimentación, desmontándose fácilmente la tolva independiente 488 para los fines de carga. La tolva presenta indicación de disponibilidad de cartuchos 494 a través de una porción de pared transparente para la inspección por el operador. La tolva independiente tiene una base o plataforma independiente anclada 492 para apoyar la tolva durante la carga de cartuchos múltiples desde una caja 480 como se muestra en las FIGS. 59A, 59B, y 60, utilizando los pasadores de rodillo 484.

SISTEMA DE CONTROL ÓPTICO

El sistema incluye un sistema de control óptico que se muestra generalmente en 248 en la FIG. 64 que administra simultáneamente y continuamente en tiempo real un sistema óptico para el FPIA mostrado generalmente en 284 en la FIG. 62 (el "sistema óptico de FPIA") y un sistema óptico para MEIA mostrado generalmente en 361 en la FIG. 63 (el "sistema óptico MEIA"), los cuales contienen la óptica que se utiliza en los analizadores Abbott IMx® y TDx® que son bien conocidos en la técnica.

El corazón del sistema de control óptico 248 es un procesador de señales ópticas 254 ("OSP") que está dedicado a los sistemas ópticos 284, 361 y se comunica con el procesador central 255 sobre un bus bidireccional 257. El programador 256 que funciona en el procesador central 255 envía comandos de macro para el OSP 254 que los interpreta y genera microcomandos para controlar el sistema óptico de FPIA 284 y el sistema óptico de MEIA 361. A pesar de que el programador 256 tiene un conocimiento a priori de lo que ambos sistemas ópticos 284, 361 leerán debido a su conocimiento de los reactivos, el OSP 254 recopila los datos de ambos y los vuelve a transmitir al procesador central 255 que continua operando el sistema analítico de acceso aleatorio en tiempo real. El OSP 254 no tiene tal conocimiento previo, pero es esencial para controlar, recopilar y transmitir el gran volumen de datos en tiempo real.

Para comprender mejor la forma en que el sistema de control óptico 248 administra los sistemas ópticos de FPIA y MEIA 284 y 361, ambos se definen más específicamente como sigue. Refiriéndose a la FIG. 62, la fuente de luz para el sistema óptico de FPIA 284 es una lámpara halógena de tungsteno 286, que proporciona una fuente de energía lumínica para iluminar la mezcla de reacción de FPIA en la cubeta 140 a lo largo de una ruta incidente I. La lámpara 286 enfoca la luz a través de una abertura 290, un reflector de calor 288, y un absorbente de calor 292 a una lente planoconvexa 293 que colima la luz a través de un filtro de excitación 294 a una longitud de onda de 485 nm representada por líneas cortas finas f_i , es decir, la frecuencia incidente. El haz de luz colimada es dividido por un divisor de rayos 296, enfocándose la porción reflejada por una lente

planoconvexa 310 a un detector de referencia 312, un
fotodiodo, y propagándose la porción transmitida a través
de un cristal líquido transmissivo 298 y enfocándose por
otra lente planocóncava 301 a través de la mezcla de
5 reacción de FPIA en la cubeta 140 que emite fluorescencia
a una mayor longitud de onda de 535 nm representada por
las líneas cortas más oscuras f_e , es decir, la frecuencia
emitida. Una lente planoconvexa 306 colima la luz emitida
desde la mezcla fluorescentes a lo largo de una ruta
10 emitida E a través de un filtro de emisión 302 y un
polarizador 304 a otra lente planoconvexa 306 que enfoca
la luz emitida a un tubo fotomultiplicador ("PMT") 308.
Se suministra energía a la lámpara 286 y al PMT 308 a
través de las entradas 287 y 308(a), respectivamente, y
15 se envían señales de control al cristal líquido 298 a
través de una salida 299 que controla el estado del
cristal líquido 298 que va a ser polarizado, ya sea
horizontal o verticalmente. El detector de referencia 312
proporciona una salida 313 al sistema de control óptico
20 248 que controla la entrada 287 a la lámpara 286. El PMT
308 también proporciona una salida 308(b) al sistema de
control óptico 248 que transmite los datos del PMT 308 al
procesador central 255.

25 Refiriéndose a la FIG. 63, la fuente de luz para el
sistema óptico MEIA 361 es una lámpara de vapor de
mercurio 364, que proporciona una fuente de energía
lumínica para iluminar el contenido del cartucho de MEIA
68 a lo largo de una ruta incidente mostrada por las
30 flechas de doble línea. La luz de la lámpara 364 ilumina
un filtro de excitación 362 que transmite la luz a una
longitud de onda de 365 nm. La mayoría de esa luz es
reflejada por un divisor de rayos cromático 360 y
transmitida a través de una lente planoconvexa 358 que
35 enfoca la luz al extremo abierto del cartucho de MEIA 68.

El resto de la luz de excitación se transmite a través del divisor de rayos cromático 360 e ilumina un filtro óptico de paso de banda 368 que transmite a 365 nm a un detector de referencia 366, un fotodiodo, que proporciona una salida 367, al sistema de control óptico 248.

Como resultado de estar expuesto a energía lumínica de excitación, el contenido del cartucho de MEIA 68 emite fluorescencia a longitudes de onda de emisión que incluyen 450 nm, representadas por las flechas en forma de S. La luz de la emisión es recogida por una lente 358 y, debido a la longitud de onda más larga que la de excitación, se transmite a través del divisor de rayos cromático 360. La emisión prosigue a través de filtros de emisión 370 y 372, que transmiten la luz a 450 nm, y finalmente ilumina un PTM 374. Se suministra energía a la lámpara 364 y el PTM 374 a través de las entradas 365 y 374(a), respectivamente, y el PTM 374 correspondientemente proporciona una salida 374(b) al sistema de control óptico 248 que transmite los datos del PTM 374 al procesador central 255.

Otra característica es el bloque calefactor 363 que mantiene la temperatura de la lámpara 364 a una temperatura mínima de aproximadamente 70°C durante los períodos de no utilización. Esta temperatura debe ser lo suficientemente alta como para garantizar que el mercurio de la lámpara 364 permanece en un estado de vapor para facilitar el brillo completo en aproximadamente un segundo sin afectar negativamente a la vida de la lámpara 364. El período de tiempo normal para cambiar de frío a brillo total es de veinte (20) segundos. Este tiempo de ciclo de un segundo para la lámpara 364 es necesario para la operación de alta velocidad en un sistema analítico continuo y de acceso aleatorio, que se describirá con más

detalle a continuación.

El sistema óptico de FPIA y MEIA 284, 361 y el sistema de control óptico 248 se muestran en la FIG. 64, separados por una línea discontinua. La salida 308(b) del PMT 308 y la salida 313 del detector de referencia 312 son entradas analógicas a un chip procesador de señal digital A/D 250 ("DSP") que puede ser, por ejemplo, el tipo suministrado por Crystal Semiconductor. El DSP 250 convierte las señales analógicas en señales digitales y las envía al OSP 254 a través de un bus de entrada 252. El OSP 254 es un microcontrolador de 8 bits que puede ser, por ejemplo, un HC11 comercializado por Motorola. Se proporciona una salida digital del OSP 254 a un convertidor de digital a analógica ("DAC") 269 a través de un bus de salida en serie 268. Los módulos del convertidor separados en el DAC 269 están conectados para separar las fuentes de alimentación 266 y 270 que dirigen el PMT 308 y la lámpara 286, respectivamente, a través de las salidas 267 y 271, respectivamente. El OSP 254 cicla la lámpara 286 de acuerdo a los comandos de macro recibidos del programador 256 y, al encender la lámpara 286, aumenta su intensidad para proporcionar suficiente iluminación para el contenido de la cubeta 140 basándose en los datos almacenados en el programador 256 y retroalimentados desde el detector de referencia 312. Típicamente, la iluminación se ajusta a unos 200 microvatios a una longitud de onda de 485 nm como se muestra en la FIG. 20. Los datos en el programador 256 son parte de una tabla que prescribe la iluminación de la muestra requerida basándose en los reactivos que se sabe que se va a utilizar en esa mezcla de reacción de FPIA particular. El OSP ajusta simultáneamente la ganancia de salida del PMT 308 en respuesta a los comandos del programador 256 basándose en el análisis que se está

llevando a cabo. El OSP 284 también controla el cristal líquido 298 a través de la salida 299 mediante la creación y eliminación de un campo electromagnético para cambiar entre polarización vertical y horizontal basándose en comandos del programador 256. Como se indica más arriba y a lo largo de este párrafo, todos los conocimientos acerca de los análisis y los reactivos residen en el programador 256 que depende del OSP 254 para la ejecución en tiempo real en respuesta a los comandos de macro.

Lo mismo ocurre cuando se aplica al sistema óptico de MEIA 361. La salida 374(b) del PMT 374 y la salida 367 desde el detector de referencia 366 son entradas analógicas a otro DSP 260 que convierte las señales analógicas en señales digitales para la transmisión del OSP 254 a través de otro bus entrada 262. El OSP 254 proporciona una salida digital para separar los módulos convertidores en el DAC 269 mediante el bus de salida en serie 268. Estos módulos convertidores en el DAC 269 están conectados para separar las fuentes de alimentación 276 y 280 que dirigen el PMT 374 y la lámpara 364, respectivamente, a través de las salidas 374(a) y 365, respectivamente. El OSP 254 cicla la lámpara 364 de acuerdo con los microcomandos recibidos por el programador 256 y, al encender la lámpara 364, aumenta su intensidad para proporcionar suficiente iluminación para el contenido del cartucho de MEIA 68 basándose en los datos almacenados en el programador 256 y retroalimentados desde el fotodiodo 366. Una vez más, los datos en el programador 256 forman parte de una tabla que prescribe la iluminación de la muestra requerida basándose en los reactivos que se sabe que se van a utilizar en esa mezcla de reacción de MEIA concreta. Simultáneamente, el OSP 254 ajusta la ganancia de salida

del PMT 374 en respuesta a los comandos del programador 256 basándose en el análisis que se está llevando a cabo.

El funcionamiento del sistema de control óptico 248
5 junto con los sistemas ópticos de FPIA y MEIA 284, 361 se
puede mostrar mejor en los gráficos de tiempo en imágenes
de las FIG. 65 y 66, respectivamente, que ilustran una
secuencia simultánea de eventos. Refiriéndose a la FIG.
65, el tiempo se divide en los siguientes períodos
10 operacionales: el período de actividad de pre-lectura
316, el período de secuencia de lectura 314 y el período
de normalización 352. Cada período operacional es
iniciado por las comunicaciones entre el programador 256
y el OSP 254 según se representa mediante las señales de
15 comunicación 334, 336, 338 en el cronograma 332. Durante
el período de cada señal de comunicación 334, 336, 338,
el programador 256 determina la cantidad de tiempo
necesaria para realizar simultáneamente todos los eventos
necesarios para el correspondiente período operacional
20 que es iniciado por el borde de salida de la señal de
comunicación. Más específicamente, cuando el programador
256 determina la duración de la actividad de pre-lectura
316, el borde de salida de la señal de comunicación 334
inicia el período de actividad de pre-lectura 316 durante
25 el cual se producen los siguientes eventos: (1) la cubeta
140 es colocada por el carro representado simbólicamente
en 319 para ser leído por el PTM 308, (2) el estado de
polarización del cristal líquido 298 se ajusta
correctamente, (3) se ajusta la ganancia del PMT 308, y
30 (4) la intensidad de la lámpara 286 se incrementa hasta
un nivel suficiente para iluminar la mezcla de FPIA en la
cubeta 140.

Durante el primer evento, el programador 256 asigna
tiempo suficiente 318 para que el carro 319 gire la
35 cubeta 140 a la posición adecuada para ser leída. Cuando

el carro 319 se detiene, el programador 256 a continuación, asigna una cantidad predeterminada de tiempo 320 para que el carro 319 que se deje de mover u oscilar como se indica por la curva sinusoidal decadente

5 321. Durante el segundo evento, el programador 256 asigna tiempo suficiente 322 al OSP 254 para pasar el cristal líquido 298 de un estado de polarización vertical representado por el icono de líneas verticales a una polarización horizontal que se representa mediante el

10 icono de líneas horizontales, representando el icono de líneas inclinadas entre ellos el período de transición. Durante el tercer evento, el programador 256 asigna tiempo suficiente 324 para que el OSP 254 ajuste la ganancia del PMT 308. Y por último, durante el cuarto

15 evento, el programador 256 asigna tiempo suficiente 326 para que el OSP 254 aumente la intensidad de la lámpara de tungsteno 286 de una intensidad en espera 328, estado "simmer", a una mayor intensidad total 330, estado de combustión, suficiente para iluminar la mezcla de FPIA en

20 la cubeta 140. El ciclo de la lámpara 286 de apagada a intensidad total 330 consume demasiado tiempo para un sistema analítico de funcionamiento rápido y continuo y acorta la vida de la lámpara 286. La intensidad en espera 328 es suficientemente baja para alargar la vida de la

25 lámpara 286, pero lo suficientemente próxima a su punto de funcionamiento térmico para facilitar un rápido aumento a la intensidad total 330 necesaria para iluminar la mezcla de FPIA dentro del período de tiempo asignado 326. Esta característica es crítica en un sistema

30 analítico de funcionamiento continuo no sólo porque prolonga la vida de la lámpara 286, sino también porque estabiliza la intensidad total 330 manteniendo una temperatura elevada. Aunque se producen otros eventos durante el período de actividad de pre-lectura 316, los

35 recién descritos son los más relevantes para la presente

invención.

El programador 256 también determina la duración adecuada del período de secuencia de lectura 314 durante el período de comunicación 336, cuyo borde de ataque 5 inicia el período de secuencia de lectura 314 manteniendo la ganancia del PMT 308 y la iluminación de la lámpara de tungsteno 286 constante después del período de actividad de pre-lectura 316. Durante el período de secuencia de 10 lectura 314, el programador 256 asigna tiempo suficiente 342 para que el PMT 308 detecte el nivel de energía de la luz emitida desde la mezcla fluorescente en la cubeta 140 durante la polarización horizontal como se representa por los dos iconos de líneas horizontales y envíe las señales 15 analógicas correspondientes al DSP 250. El programador 256 permite después suficiente tiempo 346 al OSP 254 para la transición del cristal líquido 298 de polarización horizontal a vertical, representada por el icono de líneas inclinadas. Al final del período de secuencia de 20 lectura 314, el programador 256 asigna tiempo suficiente 348 para que el PMT 308 detecte el nivel de energía de la luz emitida desde la mezcla fluorescente en la cubeta 140 durante la polarización vertical como se muestra mediante los iconos de líneas verticales y envíe las señales 25 analógicas correspondientes al DPS 250. Después de la período de secuencia de lectura 314 y durante el período de normalización 352, el OSP 254 vuelve automáticamente el cristal líquido 298 a su estado normal como se indica mediante los iconos, reduce la ganancia del PMT 308, y 30 reduce la intensidad de la lámpara de tungsteno 286 a la intensidad en espera 328. El programador 256 es libre de iniciar otra secuencia período en cualquier momento durante el período de duración no especificado 354. El OSP 254 transmite todos los datos recogidos durante el 35 período de secuencia de lectura 314 y a la CPU 255

durante el período de comunicación del programador 338.

El funcionamiento del sistema de control óptico 248 junto con el sistema óptico MEIA 361 se muestra en la
5 FIG. 66 donde el tiempo se divide en los siguientes períodos operacionales similares: el período de actividad de pre-lectura 378, el período de secuencia de lectura 376 y el período de normalización 417. Cada período operacional es iniciado por la comunicación entre el
10 programador 256 y el OSP 254 representada por las señales de comunicación 394, 396, 398 en el cronograma 392. Durante el período de cada señal de comunicación 394, 396, 398, el programador 256 determina la cantidad de tiempo necesaria para realizar simultáneamente todos los
15 eventos necesarios para el correspondiente período operacional que es iniciado por el borde de ataque de la señal de comunicación. Más específicamente, cuando el programador 256 determina la duración de la actividad de pre-lectura 378, el borde de ataque de la señal de
20 comunicación 394 inicia el período de actividad de pre-lectura 378 durante el cual se producen los siguientes eventos: (1) el cartucho de MEIA 68 es colocado por el carro representado simbólicamente en 381 para que sea leído por el PMT 374, (2) se establece la ganancia del
25 PMT 374, y (3) la intensidad de la lámpara de vapor de mercurio 364 se incrementa hasta un nivel suficiente para iluminar la mezcla de MEIA en el cartucho de MEIA 68.

Durante el primer evento, el programador 256 asigna
30 tiempo suficiente 380 para que el carro 381 gire el cartucho 68 a la posición adecuada para ser leído. Cuando se detiene el carro 381, el programador 256 asigna a continuación un tiempo predeterminado 382 para que el carro 381 se deje de mover u oscilar como se indica
35 mediante la curva sinusoidal decadente 383. Durante el

segundo evento, el programador 256 asigna tiempo suficiente 384 para que el OSP 254 ajuste la ganancia del PMT 374. Durante el tercer evento, el programador 256 asigna tiempo suficiente 386 para que el OSP 254 aumente la intensidad de la lámpara de mercurio 364 de una intensidad en espera 388, estado simmer, a una intensidad total 390, estado de combustión, suficiente para iluminar la mezcla de MEIA en el cartucho 68. El ciclo de la lámpara 364 de apagada a intensidad total 390 consume demasiado tiempo para un sistema analítico que funciona rápida y continuamente y acorta la vida de la lámpara 364. A fin de prolongar la vida de la lámpara 364, debe emplearse un medio para mantener el punto de funcionamiento térmico de la lámpara 364 durante períodos de tiempo cuando la lámpara 364 no es necesaria para la iluminación. Se utiliza cualquiera de los dos métodos. Un método es operar la lámpara 364 a una corriente que es suficientemente baja para alargar la vida de la lámpara 364, pero lo suficientemente próxima a su punto de funcionamiento térmico para facilitar un rápido aumento a la intensidad total 390 necesaria para iluminar la mezcla de MEIA dentro de tiempo asignado 386. El otro método de mantenimiento de la lámpara 364, cerca a su punto de funcionamiento térmico es encerrar la lámpara 364 en un alojamiento calefactor 363, que es controlado con el fin de mantener la lámpara 364 a una temperatura elevada de aproximadamente 70°C en todo momento. Esta característica es crítica para un sistema analítico de funcionamiento continuo no sólo porque prolonga la vida de la lámpara 364, sino también porque estabiliza la intensidad total 390 manteniendo una temperatura elevada. A pesar de que se produzcan otros eventos durante el período de actividad de pre-lectura 378, los recién descritos son los más relevantes para la presente invención.

El programador 256 también determina la dirección adecuada del período de secuencia de lectura 376 durante el período de comunicación 396, cuyo borde de ataque inicia el período de secuencia de lectura 376 manteniendo la ganancia de PMT 364 y la iluminación de la lámpara de vapor de mercurio 364 constante después del período de actividad de pre-lectura 378. Durante el período de secuencia de lectura 376, el programador 256 asigna tiempo suficiente 400 para que el PMT 374 detecte el nivel de energía de la luz emitida desde la mezcla fluorescente en el cartucho 68 durante un subperíodo de lectura 402 y envíe las señales analógicas correspondientes al DSP 260 durante un período de permanencia 404. El período de secuencia de lectura 376 continúa con ciclos similares como el ciclo 406, incluyendo el subperíodo de lectura 408 y de permanencia 410, como se representa mediante el cronograma interrumpido 412. Después de aproximadamente ocho (8) de tales sub-lecturas dependientes del análisis que se realice, el período de secuencia de lectura 376 concluye con una sub-lectura final 416. Después del período de secuencia de lectura 376 y durante el período de normalización 417, el OSP 254 reduce automáticamente la ganancia del PMT 374 y la intensidad de la lámpara de vapor de mercurio 364 vuelve a la intensidad en espera 388. El programador 256 es libre de iniciar otra secuencia de prelectura en cualquier momento durante el período de duración no especificado 418. El OSP 254 también transmite todos los datos recogidos durante el período de secuencia de lectura 376 a la CPU 255 durante el período de comunicación del programador 398.

ACTIVIDADES DE PREPARACIÓN DE KITS Y DE PROCEDIMIENTO

Se debe apreciar que la siguiente descripción

comprende un esquema de las diversas funciones y etapas implicadas en los métodos preferidos del sistema analítico automático de la invención, para las actividades de preparación de kits de procedimiento
5 ilustrativas, cuyas funciones y métodos como apreciarán los expertos en la técnica, se llevan a cabo bajo control informático utilizando diversos tipos de algoritmos matemáticos y soporte lógico de ordenador asociado, dependiendo del menú particular de análisis que se esté
10 realizando en el instrumento.

DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES PARA EL ANÁLISIS FPIA

ZONA DE PREPARACIÓN DE KITS

A. HIPÓTESIS

1. 1. El analizador está en modo de STANBY/READY cuando se carga la muestra. El sistema se ha inicializado
20 previamente (Se alojan todos los motores, se purgan la jeringa y las bombas, se comprueban todos los sensores y la electrónica).

2. 2. Los residuos se han vaciado, el Diluyente, el
25 Tampón MEIA, MUP, y los consumibles con líquido a granel Quat se han verificado en busca de la cantidad suficiente.

3. 3. Se han actualizado todos los archivos del
30 inventario de consumibles.

B. ETAPAS DE PREPARACIÓN

1. 1. El usuario carga los recipientes de reacción vacíos en el carro de RV.

2. 2. Para cargar uno o varios paquetes de reactivo, el usuario debe pausar primero los carros del extremo frontal. El sistema completará la preparación del kit del ensayo actual y transferirá el ensayo a la zona de procesamiento.
3. 3. El usuario abre la tapa del carro de reactivos, carga el paquete o paquetes de reactivos en el carro de reactivo, cierra la tapa de carro de reactivos, a continuación, reanuda el extremo frontal.
4. 4. El instrumento explora automáticamente todos los paquetes de reactivos incorporados para verificar el estado de los reactivos.
1. (a) Cada paquete de reactivos se coloca delante del lector de código de barras del paquete de reactivos por rotación del carro de reactivos.
 2. (b) el lector de código de barras del paquete de reactivos lee el código de barras para identificar el tipo análisis y la ubicación del carro.
 3. (c) si el código de barras es invalidado, el sistema solicitará una relectura del código de barras.
 4. (d) si el código de barras es bueno o no válido completamente, el sistema comprobará el inventario del sistema. El usuario notificará si el paquete se encuentra vacío, no válido o caducado. Una vez que se sabe que el paquete de reactivo es bueno, está listo para su uso.

C. SOLICITAR UN ENSAYO

- 5 1. 1. El usuario tiene dos opciones para solicitar un
 ensayo o un grupo de ensayos en una o más muestras
 de pacientes.
- 10 1. (a) El usuario puede descargar la lista de
 carga de la solicitud de ensayo de un ordenador
 principal para crear una lista de orden.
2. (b) El usuario introduce la solicitud de ensayo
 o crea una lista de orden en el Sistema
 directamente.
- 15 2. 2. Si se utilizan vasos de muestra (sin código de
 barras), se produce el siguiente escenario:
- 20 1. (a) El usuario se remite a la lista de orden
 para el segmento ID y el número de posición
 para colocar la muestra.
2. (b) El usuario carga un vaso de muestra en una
 posición referenciada en el segmento.
- 25 3. (c) El usuario transfiere una muestra del
 paciente del tubo de recogida de sangre en el
 vaso de muestra.
4. (d) El segmento se coloca en el carro de
30 muestras.
5. (e) Se indica al instrumento que se han cargado
 las muestras.
- 35 6. (f) El instrumento comprueba los inventarios de

consumibles, el estado de residuos, el estado de cal, etc.

5 7. (g) El carro de muestra gira el lector de identificación segmento a segmento.

8. (h) El instrumento lee la identificación del segmento.

10 3. 3. Si se utilizan tubos primarios (con código de barras), se produce el siguiente escenario (se utilizan dos tipos de portadores para tubos primarios: uno para tubos con alturas de 75 mm y un segundo para tubos con alturas de 100 mm.):

15

1. (a) El usuario carga el tubo primario en la siguiente ubicación del segmento disponible en el carro de muestras.

20

2. (b) Se indica al instrumento que las muestras están disponibles para hacerlas circular.

25

3. (c) El instrumento comprueba inventarios de consumibles, estado de desechos, estado de cal, etc.

D. PROGRAMACIÓN DE UN ENSAYO

30 1. 1. Cuando la muestra se presenta al pipeteador, el Sistema intenta programar los ensayos ordenados para procesar esa muestra. Cada ensayo ordenado para la muestra se programará por separado.

35 (b) El sistema comprueba el inventario adecuado (paquetes de reactivo, cartuchos, tampón, MUP), los recursos del sistema, tiempo de la muestra para

completar el ensayo.

(c) El sistema comprueba la calibración válida o sus órdenes en la lista de orden.

5

(d) Si se cumplen todos los requisitos de ensayo, el ensayo se programa para su procesamiento.

10

(a) Si no se cumplen todos los requisitos de ensayo, la solicitud de ensayo se mueve a la lista de excepciones. Una vez que se han cumplido los requisitos de la prueba, la solicitud de ensayo se vuelve a mover a la lista de orden por el usuario.

15

2. 2. Cuando se ha programado un ensayo, el Sistema lo mueve a la lista de procesamiento e intenta programar otros ensayos ordenados para esa muestra.

20

3. 3. Cuando todos los ensayos para la muestra actual han sido preparados en kits, el sistema avanza a la muestra siguiente en el carro de muestras.

E. PREPARAR KITS DE UN ENSAYO

25

1. 1. Una vez que se ha programado un ensayo, éste se prepara inmediatamente en un kit. (No se preparan kits de ensayo hasta que el programador se asegura de que el ensayo puede ser transferido al carro de procesamiento inmediatamente y procesado dentro de los requisitos de tiempo del análisis).

30

2. 2. El carro de RV se gira en el sentido de las agujas del reloj hasta que un RV es detectado en la posición del eje de la pipeta.

35

3. 3. El carro de paquetes de reactivos se gira hasta que el paquete de reactivo para el ensayo ordenado se encuentre en la posición accionadora. El accionador abre los tapones del cartucho de reactivo y el carro de paquetes de reactivos, a continuación, se gira hasta que un paquete de reactivo para el ensayo ordenado se encuentra en la posición del eje de la pipeta. Después de que se han completado todas las etapas de pipeteado, se gira el carro de paquetes de reactivos de nuevo a la posición accionadora donde se cierran los tapones de los cartuchos de reactivo.

4. 4. El carro de muestras se gira hasta que el vaso de muestras (o tubo primario) esté en la posición del eje de la pipeta.

5. 5. La pipeta está siempre en posición "HOME" (El eje R de la Pipeta se encuentra estacionado sobre la estación de lavado y el eje Z de la Pipeta está en la posición "pasar Z") cuando no está en uso.

6. 6. Preparación de kits de las muestras.

1. (a) Aspirado de la muestra.

(i) La jeringa aspira "X" μ l de aire a un ritmo de "X" μ l/seg.

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre el vaso de la muestra.

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición por encima de Z.

(iv) Se habilita el LLS para asegurarse de que no se detecta líquido actualmente.

5 (v) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (Se supondrá que se detecta el líquido)

10 (vi) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia
15 la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones. La lista de excepciones proporciona aviso a un operario de los ensayos que no se pueden
20 completar).

(vii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total requerido de la muestra:

- 25 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
2. (2) El motor de la jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
- 30 3. (3) La detección del nivel de líquido (LLS) se verifica para garantizar que la sonda aún está en el líquido. El LLS se deshabilita. El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

4. (4) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de la muestra de RV.

5. (5) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación dentro del pocillo de la muestra de RV.

6. (6) La jeringa dispensa "X" µl de muestra a un ritmo de "X" µl/seg.

10

7. (7) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

(b) Post-Lavado de la Sonda

15

La sonda se lava para asegurarse de que está libre de contaminación. Se debe entender que todas la actividades de pipeteado (en las zonas de preparación del kit y de procedimiento) están seguidas de un post-lavado de la sonda para minimizar el arrastre de un producto aspirado líquido a otro. En algunos casos, las actividades de pipeteado pueden estar precedidas de un prelavado de la sonda, si fuera necesario para garantizar la validez del siguiente producto aspirado líquido. Para esta descripción de análisis, se supondrá que se utiliza sólo un post-lavado.

25

(i) Primero se limpia el interior de la sonda.

30

1. (1) El eje R de la pipeta se mueve sobre la zona de desechos.

2. (2) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición adecuada dentro del zona de desechos.

35

3. (3) La válvula de lavado se abre durante la cantidad de tiempo especificada en el protocolo de análisis.

4. (4) Se cierra la válvula de lavado.

5

5. (5) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

(ii) Se limpia la parte exterior de la sonda a continuación.

10

1. (1) El eje R de la pipeta se mueve sobre el vaso de lavado.

15

2. (2) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo hasta la posición de lavado dentro del vaso de lavado.

3. (3) La válvula de lavado se abre durante la cantidad de tiempo especificada en el protocolo de análisis.

20

4. (4) Se cierra la válvula de lavado.

(iii) La pipeta se devuelve a la posición "HOME".

25

7. Se prepara el kit Popper ("Popper" se define como una sustancia que elimina sustancias que interfieren en los análisis tales como, por ejemplo, las comentadas y reivindicadas en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.492.762 expedida el 8 de Enero de 1985.)

30

(a) Aspirado de popper.

(i) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.

35

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre la botella de reactivo de popper en el Paquete de Reactivo.

5 (iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z anterior.

(iv) El LLS se habilita para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

10 (v) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite inferior de aspiración Z (Z-Asp) (se supondrá que se detecta líquido).

15 (vi) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el
20 pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

25 (vii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de popper necesario:

1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

30

2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.

3. (3) Se verifica el LLS para garantizar que la sonda aún está en el líquido.

35

4. (4) Se deshabilita el LLS.

5. (5) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

5

6. (6) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de reactivo 1 del RV.

7. (7) El eje Z de la pipeta de se mueve hacia abajo a la posición de dispensación dentro del pocillo de reactivo 1 del RV.

10

8. (8) La jeringa dispensa "X" µl de popper a un ritmo de "X" µl/seg.

15

9. (9) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

(b) Post-lavado de la sonda.

20

La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación, tal como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits).

8. Preparación de kits de antisuero

25

(a) Aspirado del antisuero

(i) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.

30

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre la botella de reactivo de antisuero en el Paquete de Reactivo.

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la

35

posición por encima de Z.

(iv) Se habilita el LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

5

(v) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).

10

(vi) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

15

20

(vii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de antisuero necesario:

1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

25

2. (2) La jeringa aspira "X" microlitros (μ l) a un ritmo de "X" μ l/seg. El LLS se verifica para garantizar que la sonda aún está en el líquido.

30

3. (3) Se deshabilita el LLS.

4. (4) El eje Z pipeta se sube a la posición pasar Z.

35

5. (5) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo

de reactivo 2 del RV.

5 6. (6) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación dentro del pocillo de reactivo 2 del RV.

7. (7) La jeringa dispensa "X" µl de antisuero a un ritmo de "X" µl/seg.

10 8. (8) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

(b) Post-lavado de la Sonda.

15 La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación, tal como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

9. Preparación de kit trazador.

20

(a) Aspirado del trazador.

(i) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.

25

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre la botella de reactivo trazador en el Paquete de Reactivo.

30

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición por encima Z.

(iv) Se habilita el LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

35

(v) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una

velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).

5 (vi) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el
10 pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

15 (vii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de trazador requerido:

1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
20
2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
3. (3) El LLS se verifica para garantizar que la sonda
25 está aún en el líquido.
4. (4) Se deshabilita el LLS.
5. (5) El eje Z de la pipeta se sube a la posición
30 pasar Z.
6. (6) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de reactivo 3 de RV.
- 35 7. (7) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la

posición de dispensación dentro del pocillo de reactivo 3 del RV.

5 8. (8) La jeringa dispensa "X" μ l de trazador a un ritmo de "X" μ l/seg.

9. (9) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

10 **(b) Post-lavado de la sonda.**

La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

15

F. TRANSFERENCIA DEL RECIPIENTE DE REACCIÓN (RV) AL ÁREA DE PROCESAMIENTO

20 1. 1. El carro de RV se gira hacia la estación de transferencia.

2. 2. El carro de procesamiento se gira para que la posición vacía esté alineada con la estación de transferencia.

25

3. 3. El mecanismo de transferencia del eje 0 se gira hacia la zona de entrada de la muestra.

30 4. 4. El mecanismo de transferencia del eje R agarra el RV y tira de él al mecanismo de transferencia.

5. 5. El mecanismo de transferencia del eje 0 se gira para que el RV esté alineado con la posición vacía en el carro de procesamiento.

35

6. 6. El RV se carga en el carro de procesamiento.

ZONA DE PROCESAMIENTO

- 5 1. A. Esperar a que expire el tiempo de equilibrado de la temperatura y la ventana evaporación.
- 10 2. B. PRIMERA ACTIVIDAD DE PIPETEADO (preparación del blanco de muestra que comprende muestra diluida y popper).
- 15 1. El temporizador de incubación se establece de acuerdo a las especificaciones del archivo de análisis.
- 20 2. Aspirado de precisión del diluyente. Las siguientes actividades se llevan a cabo simultáneamente:
 - 20 1. (a) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
 - 25 2. (b) Se abre la válvula de lavado.
 - 25 3. (c) Se esperan "n" segundos.
 - 30 4. (d) La válvula de lavado se cierra.
- 30 3. Aspirado de la Muestra.
 - 35 5. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de la muestra del RV.
 - 35 6. (b) El LLS se habilita para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

7. (c) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).

5

8. (d) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

10

15

9. (e) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de muestra requerido:

20

(i) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

25

(ii) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.

(iii) El LLS se verifica para garantizar que la sonda está aún en el líquido.

30

(iv) Se deshabilita el LLS.

(v) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

35

4. El diluyente/muestra se dispensa al pocillo de RV prediluido.

5 10. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de RV prediluido.

10 11. (b) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación dentro del pocillo de RV prediluido.

12. (c) La jeringa dispensa "X" µl de diluyente/- muestra a un ritmo de "X" µl/seg.

15 13. (d) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

5. Post-lavado de la sonda.

20 La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación, como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

6. Aspirado de precisión del diluyente. Las siguientes actividades se llevan a cabo simultáneamente:

25 14. (a) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.

30 15. (b) Se abre la válvula de lavado.

16. (c) Se esperan "n" segundos.

17. (d) Se cierra la válvula de lavado.

35 7. Aspirado de popper.

18. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de reactivo del RV (popper).
- 5 19. (b) El LLS se habilita para garantizar que no se detecta líquido actualmente.
- 10 20. (c) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).
- 15 21. (d) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente
20 suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).
- 25 22. (e) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de popper requerido:
 - 30 (i) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
 - (ii) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
 - (iii) El LLS se verifica para garantizar que la
35 sonda está aún en el líquido.

(iv) Se deshabilita el LLS.

(v) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

5

8. Aspirado de la muestra diluida.

23. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo prediluido de RV.

10

24. (b) El LLS se habilita para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

25. (c) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).

15

26. (d) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

20

25

30

27. (e) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de muestra diluida requerido:

35

(i) El motor del eje Z de la pipeta se mueve

hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

(ii) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.

5

(iii) El LLS se verifica para garantizar que la sonda está aún en el líquido.

(iv) Se deshabilita el LLS.

10

(v) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

11. Muestra diluida/diluyente popper dispensados a la cubeta de RV

15

28. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre la posición de la cubeta de RV.

20

29. (b) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación en la cubeta de RV.

30. (c) La jeringa dispensa "X" µl de muestra/-popper/diluyente diluidos a una tasa de "X" µl/seg.

25

31. (d) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

30

12. Post-lavado de la sonda.

La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación, tal como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras) para completar la primera actividad

35

de la pipeta.

4. C. PERÍODO DE ACTIVIDAD DE PRELECTURA DEL BLANCO
(tiempo asignado 378). Cuando el temporizador de
incubación expira, el sistema óptico de FPIA 284
realiza simultáneamente las siguientes actividades
en respuesta al programador 256 y al sistema de
control óptico 248 como se ha descrito antes con más
detalle:

1. 1. El carro 46 sitúa la cubeta 140 para una
lectura.

2. 2. Se ajusta el estado de polarización del
cristal líquido 298.

3. 3. Se ajusta la ganancia del PMT 308.

4. 4. La intensidad de la lámpara 286 se
aumenta desde el estado simmer hasta el estado
de combustión.

5. D. PERÍODO DE SECUENCIA DE LECTURA DEL BLANCO
(tiempo asignado 314). El sistema óptico de FPIA
284, a continuación, realiza lo siguiente en
respuesta al programador 256 y al sistema de control
óptico 248 como se ha describió antes con más
detalle:

1. 1. la intensidad con la polarización horizontal
se lee durante el período de tiempo asignado
342.

2. 2. El estado del cristal líquido 298 hace
transición a polarización vertical, lo que

permite suficiente tiempo para sedimentar,
durante el tiempo asignado 246.

5 3. 3. La intensidad con la polarización vertical
se lee durante el período de tiempo asignado
348.

10 4. 4. El OSP 254 convierte las señales analógicas
digitalizadas del PMT 308 en lecturas
normalizadas comparando la intensidad en el
detector 312 con la intensidad de la lámpara
286 ("lecturas del fondo").

15 6. E. PERÍODO DE NORMALIZACIÓN DEL BLANCO.

1. 1. El OSP 254 transmite las lecturas del fondo
a la CPU 255 para almacenarlas.

20 2. 2. La intensidad de la lámpara 286 vuelve a
descender hacia el estado simmer.

25 7. F SEGUNDA ACTIVIDAD DE PIPETEO (para la
reacción entre la muestra diluida, el popper, el
trazador y el antisuero).

1. 1. El temporizador de incubación se ajusta de
acuerdo a las especificaciones del archivo de
análisis.

30 2. 2. Aspirado de precisión del diluyente.

1. (a) las siguientes actividades se llevan
a cabo simultáneamente:

35 (i) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de

"X" $\mu\text{l}/\text{seg.}$

(ii) Se abre la válvula de lavado.

5 (iii) Se esperan "n" segundos.

(iv) Se cierra la válvula de lavado.

3. 3. Aspirado de antisuero.

10

(i) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de Reactivo 2 de RV (antisuero).

15

(ii) Se habilita el LLS para garantizar que no se ha detectado líquido actualmente.

20

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).

25

(iv) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la

30 secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

35

(v) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta

que se aspira el volumen total de antisuero requerido:

- 5 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
- 10 2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
3. (3) El LLS se verifica para garantizar que la sonda está aún en el líquido.
- 15 4. (4) Se deshabilita el LLS.
5. (5) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.
- 20 4. 4. Aspirado del Trazador.
1. (a) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.
- 25 2. (b) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo del reactivo 3 de RV (trazador).
3. (c) El LLS se habilita para garantizar que no se detecta líquido actualmente.
- 30 4. (d) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-ASP (se supondrá que se detecta líquido).

5. (e) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).
6. (f) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de antisuero requerido:
- (i) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
 - (ii) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
 - (iii) El LLS se verifica para garantizar que la sonda está aún en el líquido.
 - (v) Se deshabilita el LLS.
 - (vi) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.
5. 5. Aspirado de la muestra diluida
1. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo prediluido del RV.

2. (b) El LLS se habilita para garantizar que no se detecta líquido actualmente.
- 5 3. (c) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido).
- 10 4. (d) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el Sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente
- 15 volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente suficiente volumen, el ensayo es aborta y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).
- 20 5. (e) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de antisuero requerido:
- 25 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
- 30 2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
- 35 3. (3) El LLS se verifica para garantizar que la sonda está aún en el líquido.

4. (4) Se deshabilita el LLS.

5. (5) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

5

6. 6. Muestra diluida/trazador/producto aspirado/antisuero/diluyente dispensados a la cubeta de RV.

10

1. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre la posición de la cubeta de RV.

2. (b) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación en la cubeta de RV.

15

3. (c) La jeringa dispensa "X" μ l de muestra diluida/trazador/aire/antisuero/diluyente a un ritmo de "X" μ l/seg.

20

4. (d) El eje Z la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

7. 7. Post-lavado de la sonda.

25

La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras) para completar la segunda actividad de pipeteado.

30

8. 8. La siguiente actividad comienza cuando expira el temporizador de incubación.

8. G. PERÍODO DE ACTIVIDAD DE PRELECTURA FINAL (tiempo asignado 378). Cuando el temporizador de incubación

35

EXPIRA, el sistema óptico de FPIA 284 realiza simultáneamente las siguientes actividades en respuesta al programador 256 y al sistema de control óptico 248 como se descrito antes con más detalle:

5

1. 1. El carro 46 sitúa la cubeta 140 para una lectura.

10

2. 2. Se ajusta el estado de polarización del cristal líquido 298.

3. 3. Se ajusta la ganancia de PMT 308.

15

4. 4. Se aumenta la intensidad de la lámpara 286 desde el estado simmer hasta el estado de combustión.

20

9. H. PERÍODO DE SECUENCIA DE LECTURA FINAL (tiempo asignado 314). El sistema óptico de FPIA 284 realiza a continuación lo siguiente en respuesta al programador 256 y al sistema de control óptico 248 como se ha descrito anteriormente:

25

1. 1. La intensidad con la polarización horizontal se lee durante el período de tiempo asignado 342.

30

2. 2. El estado del cristal líquido 298 hace transición a polarización vertical, lo que permite suficiente tiempo para sedimentar, durante el tiempo asignado 246.

3. 3. La intensidad con la polarización vertical se lee durante el período de tiempo asignado 348.

35

4. 4. El OSP 254 convierte las señales analógicas digitalizadas del PMT 308 en lecturas normalizadas comparando la intensidad en el detector 312 con la intensidad de la lámpara 286 ("lecturas finales").

9. I. PERÍODO DE NORMALIZACIÓN FINAL:

1. 1. El OSP 254 transmite las lecturas finales a la CPU 255 para almacenarlas.

2. 2. La CPU 255 se utiliza para calcular la intensidad NET (I) y la milipolarización (mP) que está calibrada frente a una curva patrón para determinar un resultado de concentración.

3. 3. La intensidad de la lámpara 286 vuelve a descender al estado simmer.

10. J. DESCARGA DE RV (esta actividad se produce cuando los recursos no están en uso). Lo siguiente se realiza simultáneamente:

1. 1. El carro de procesamiento se gira de manera que esté en la posición vacía en la estación de transferencia. El mecanismo de transferencia del eje 0 se mueve hacia el carro de procesamiento.

2. 2. El RV se agarra con el mecanismo de transferencia de eje R y se arrastra al mecanismo de transferencia.

3. 3. El mecanismo de transferencia del eje O se gira para que el RV esté alineado con el

contenedor de desechos.

4. 4. El RV se empuja al contenedor de desechos.

5 **DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES PARA EL ENSAYO MEIA**

ZONA DE PREPARACIÓN DE KITS

A. HIPÓTESIS

10

1. 1. El analizador está en modo Standby/Ready cuando se carga la muestra. El sistema se ha inicializado previamente (Se alojan todos los motores, se purgan la jeringa y las bombas, se comprueban todos los sensores y la electrónica).

15

2. 2. Los residuos se han vaciado, el Diluyente, el Tampón MEIA, MUP, y los consumibles con líquido a granel Quat se han verificado en busca de la cantidad suficiente.

20

3. 3. Se han colocado los cartuchos en la tolva y se encuentran disponibles para la carga en el carro auxiliar cuando sea necesario (sólo para análisis MEIA)

25

4. 4. Se han actualizado todos los archivos del inventario de consumibles.

30

B. ETAPAS DE PREPARACIÓN

1. 1. El usuario carga los RV vacíos en el carro de RV.

2. 2. Para cargar uno o varios paquetes de reactivo, el usuario debe pausar primero los carros del extremo

35

frontal. El sistema completará la preparación del kit del ensayo actual y transferirá la prueba a la zona de procesamiento.

5 3. 3. El usuario abre el carro de reactivos, carga el paquete o paquetes de reactivo en el carro de reactivos, cierra la tapa de carro de reactivos, a continuación, reanuda el extremo frontal.

10 4. 4. El instrumento explora automáticamente todos los paquetes de reactivos incorporados para verificar estado de los reactivos.

15 5. 5. Cada paquete de reactivos se coloca delante del lector de código de barras del paquete de reactivos por rotación del carro de reactivos.

20 6. 6. El lector de código de barras del paquete de reactivos lee el código de barras para identificar el tipo análisis y la ubicación del carro. Si el código de barras es invalidado, el sistema solicitará una relectura del código de barras.

25 7. 7. Si el código de barras es bueno o se ha completado la relectura, el sistema comprobará el inventario del sistema. El usuario notificará si el paquete se encuentra vacío, es no válido o caducado. Una vez que se sabe que el paquete de reactivo es bueno, está listo para su uso.

30

C. SOLICITAR UN ENSAYO

35 1. 1. El usuario tiene dos opciones para solicitar un ensayo o un grupo de ensayos en una o más muestras de pacientes.

1. (a) El usuario puede descargar la lista de carga de la solicitud de ensayo de un ordenador principal para crear una lista de orden.

5 2. (b) El usuario introduce la solicitud de ensayo o crea una lista de orden en el Sistema directamente.

10 2. 2. Si se utilizan vasos de muestra (sin código de barras), se produce el siguiente escenario:

15 1. (a) El usuario se remite a la lista de orden para el segmento ID y el número de posición para colocar la muestra.

 2. (b) El usuario carga una vaso de muestra en una posición referenciada en el segmento.

20 3. (c) El usuario transfiere una muestra del paciente del tubo de recogida de sangre al vaso de muestras.

 4. (d) El segmento se coloca en el carro de muestras.

25 5. (e) Se indica al instrumento que se han cargado las muestras.

30 6. (f) El instrumento comprueba los inventarios de consumibles, el estado de desechos, la calibración del análisis, etc.

 7. (g) El carro de muestras gira el lector de identificación segmento a segmento.

35

8. (h) El instrumento lee la identificación del segmento.

3. 3. Si se utilizan tubos primarios (con código de barras), se produce el siguiente escenario:

1. (a) El usuario carga el tubo primario en la siguiente ubicación del segmento disponible en el carro de muestras (se utilizan dos tipos de portadores para tubos primarios: uno para tubos con alturas de 75 mm y un segundo para tubos con alturas de 100 mm.).

2. (b) Se indica al instrumento que la muestras están disponibles para hacerlas circular.

3. (c) El carro de muestras gira el lector de identificación segmento a segmento.

D. PROGRAMACIÓN DE UN ENSAYO

1. 1. Cuando la muestra se presenta al pipeteador, el Sistema intenta programar los ensayos ordenados para procesar esa muestra. Cada ensayo ordenado para la muestra se programará por separado.

1. (a) El sistema comprueba el inventario adecuado (paquetes de reactivo, cartuchos, tampón, MUP), los recursos del sistema, tiempo de la muestra para completar el ensayo.

2. (b) El sistema comprueba la calibración válida o sus órdenes en la lista de orden.

3. (c) Si se cumplen todos los requisitos de ensayo, el ensayo se programa para su procesamiento.

5 4. (d) Si no se cumplen todos los requisitos de ensayo, la solicitud de ensayo se mueve a la lista de excepciones. Una vez que se han cumplido los requisitos de la prueba, la solicitud de ensayo se vuelve a mover a la lista de orden por el usuario.

10 2. 2. Cuando se ha programado un ensayo, el Sistema lo mueve a la lista de procesamiento e intenta programar otros ensayos ordenados para esa muestra.

15 3. 3. Cuando todos los ensayos para la muestra actual han sido preparados en kits, el sistema avanza a la muestra siguiente en el carro de muestras.

E. PREPARAR KITS DE UN ENSAYO

20 1. 1. Una vez que se ha programado un ensayo, éste se prepara inmediatamente en un kit. (No se preparan kits de ensayo hasta que el programador se asegura de que el ensayo puede ser transferido al carro de procesamiento inmediatamente y procesado dentro de los requisitos de tiempo del análisis).

25

2. 2. El carro de RV se gira en el sentido de las agujas del reloj hasta que un RV es detectado en la posición del eje de la pipeta.

30 3. 3. El carro de paquetes de reactivos se gira hasta el paquete de reactivo para que el ensayo ordenado se encuentre en la posición del accionador. El accionador abre los tapones del cartucho de reactivo y el carro de paquetes de reactivos, a continuación,

35

se gira hasta que un paquete de reactivo para el ensayo ordenado se encuentra en la posición del eje de la pipeta. Después de que se han completado todas las etapas de pipeteado, se gira el carro de paquetes de reactivos de nuevo a la posición del accionador donde se cierran los tapones de los cartuchos de reactivo.

4. 4. El carro de muestras se gira hasta que el vaso de muestras (o tubo primario) esté en la posición del eje de la pipeta.

5. 5. La pipeta está siempre en posición "HOME"
(El eje R de la Pipeta se encuentra estacionado sobre la estación de lavado y el eje Z de la Pipeta está en la posición "pasar Z") cuando no está en uso.

6. 6. Preparación de kits de las muestras.

1. (a) Aspirado de la muestra.

(i) La jeringa aspira "X" μ l de aire a un ritmo de "X" μ l/seg.

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre el vaso de la muestra.

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición por encima de Z.

(iv) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z-LLS

(v) Se habilita el LLS para asegurarse de que no se

detecta líquido actualmente.

5 (vi) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (Se supondrá que se detecta líquido)

10 (vii) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

15 (viii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total requerido de la muestra:

20

1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

25

2. (2) El motor de la jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.

3. (3) Se verifica LLS para garantizar que la sonda aún está en el líquido.

30

4. (4) El LLS se deshabilita.

5. (5) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

35

6. (6) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo

de la muestra de RV.

5 7. (7) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación dentro del pocillo de la muestra de RV.

8. (8) La jeringa dispensa "X" µl de muestra a un ritmo de "X" µl/seg.

10 9. (9) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

(b) Post-Lavado de la Sonda

15 La sonda se lava para asegurarse de que está libre de contaminación. Se debe entender que todas la actividades de pipeteado (en las zonas de preparación del kit y de procesamiento) están seguidas generalmente de un post-lavado de la sonda para minimizar el arrastre de un
20 producto aspirado líquido a otro. En algunos casos, las actividades de pipeteado pueden estar precedidas de un prelavado de la sonda, si fuera necesario para garantizar la validez del siguiente producto aspirado líquido. Para esta descripción de análisis, se supondrá que se utiliza
25 sólo un post-lavado.

(i) Primero se limpia el interior de la sonda.

30 1. (1) El eje R de la pipeta se mueve sobre la zona de desechos.

2. (2) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición adecuada dentro del zona de desechos.

35 3. (3) La válvula de lavado se abre durante la cantidad de tiempo especificada en el protocolo de análisis.

4. (4) Se cierra la válvula de lavado.

(ii) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

5 (iii) Se limpia la parte exterior de la sonda a continuación.

5. (1) El eje R de la pipeta se mueve sobre el vaso de lavado.

10

6. (2) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo hasta la posición de lavado dentro del vaso de lavado.

7. (3) La válvula de lavado se abre durante la cantidad de tiempo especificada en el protocolo de análisis.

15

8. (4) Se cierra la válvula de lavado.

9. (5) La pipeta se devuelve a la posición "HOME".

20

7. 7. Preparación de kits de micropartículas

1. (a) Aspirar las micropartículas
(las micropartículas se pipeteen directamente al pocillo de incubación del RV para ahorrar volumen, puesto que éste es el reactivo de MEIA más costoso).

25

(i) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.

30

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre la botella de reactivo de micropartículas en el Paquete de Reactivo.

35

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición por encima de Z.

5 (iv) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z-LLS.

(v) Se habilita LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

10 (vi) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta el líquido)

15 (vii) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción
20 de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de
25 excepciones).

(viii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de micropartículas requerido:

30

1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

35

2. (2) El motor de la jeringa aspira "X"

µl a un ritmo de "X" µl/seg.

5 3. (3) El LLS se verifica para
 garantizar que la sonda aún está en
 el líquido.

(ix) El LLS se deshabilita.

10 (x) El eje Z pipeta se sube a la posición
 pasar Z.

(xi) El eje R de la pipeta se mueve sobre el
pocillo de incubación de RV.

15 (xii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo
 a la posición de dispensación dentro del
 pocillo de incubación de RV.

20 (xiii) La jeringa dispensa "X" µl de antisuero a
 un ritmo de "X" µl/seg. El eje Z de la
 pipeta se sube a la posición pasar Z.

2. (b) Post-lavado de la sonda

25 La sonda se lava una vez más para asegurarse de
 que está libre de contaminación como se
 describe en la sección 6 (Preparación de Kits
 de las Muestras).

8. 8. Preparación de kits de productos conjugados

30

1. (a) El aspirado del producto conjugado
 (el producto conjugado, el líquido de lavado
 especial, y/o el diluyente del especimen se
 pipetea en los pocillos de reactivo del RV o
35 en los pocillos de predilución del RV,

dependiendo de los requerimientos de volumen).

(i) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.

5

(ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre la botella de reactivo de micropartículas en el Paquete de Reactivo.

10

(iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición por encima de Z.

(iv) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z-LLS.

15

(v) Se habilita LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente.

20

(vi) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido)

25

(vi) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente en el pocillo, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones.

30

35

(viii) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de producto conjugado requerido:

- 5 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta
 se mueve hacia abajo a un ritmo de
 "X" pasos/seg.
- 10 2. (2) El motor de la jeringa aspira "X"
 µl a un ritmo de "X" µl/seg.
3. (3) El LLS se verifica para
 garantizar que la sonda aún está en
 el líquido.
- 15 (ix) El LLS se deshabilita.
- (x) El eje Z de la pipeta se sube a la
 posición pasar Z.
- 20 (xi) El eje R de la pipeta se mueve sobre el
 pocillo de incubación de RV.
- (xii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo
25 a la posición de dispensación dentro del
 pocillo de reactivo del RV.
- (xiii) La jeringa dispensa "X" µl de antisuero a
 un ritmo de "X" µl/seg.
- 30 (xiv) El eje Z de la pipeta se sube a la
 posición pasar Z.
2. (b) Post-lavado de la sonda
35 La sonda se lava una vez más para asegurarse de

que está libre de contaminación como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

5 9. 9. Preparación de Kits con Tampón de MEIA.

1. (a) El carro de RV se gira hasta que el pocillo del tampón de RV está bajo el dispensador de tampón de MEIA en la estación de preparación de kits con tampón.

2. (b) Se dispensan "X" µl de tampón de MEIA en el pocillo del tampón a un ritmo de "X" µl/seg.

15 **F. TRANSFERENCIA DE RV A LA ZONA DE PROCESAMIENTO**

1. 1. El carro de RV se gira a la estación de transferencia.

20 2. 2. El carro de procesamiento se gira de manera que la posición vacía se alinea con la estación de transferencia.

25 3. 3. El mecanismo de transferencia del eje 0 se gira a la zona de entrada de la muestra.

4. 4. El mecanismo de transferencia del eje R agarra el RV y lo arrastra al mecanismo de transferencia.

30 5. 5. El mecanismo de transferencia del eje 0 se gira de manera que el RV se alinea con la posición vacía del carro de procesamiento.

6. 6. El RV se carga en el carro de procesamiento.

ZONA DE PROCESAMIENTO

5 1. A. El sistema espera a que expiren el tiempo de
 equilibrado de la temperatura y la ventana de
 evaporación.

 2. B. PRIMERA ACTIVIDAD DE PIPETEO (reacción de
(micropartículas/muestra)

10 1. 1. El temporizador de incubación se ajusta a
 las especificaciones del archivo de análisis.

 2. 2. Aspirado del tampón de MEIA.

15 1. (a) El carro de procesamiento se mueve de
 manera que el RV esté en la estación de
 pipeteado.

20 2. (b) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo
 de "X" µl/seg.

 3. (c) El eje R de la pipeta se mueve sobre el
 pocillo del tampón de RV.

25 4. (d) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo
 a la posición por encima de Z sobre el pocillo
 del tampón de RV.

 5. (e) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo
 a la posición Z-LLS.

30 6. (f) Se habilita LLS para garantizar que no se
 detecta líquido actualmente.

35 7. (g) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo
 a una velocidad constante hasta que se detecta

líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp
(se supondrá que se detecta líquido)

- 5 8. (h) Basándose en la posición de altura de Z a
la que se detecta el líquido y la tabla de
altura/volumen de Z, el sistema calcula el
volumen de líquido en el pocillo y lo compara
con el volumen especificado en la descripción
de pipeteado. Si está presente volumen
10 suficiente, se inicia la secuencia de
aspiración (si no está presente volumen
suficiente, el ensayo es abortado y la
solicitud de ensayo se traslada a la lista de
excepciones).
- 15 9. (i) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta
que se aspira el volumen total de tampón de
MEIA requerido:
- 20 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta
se mueve hacia abajo a un ritmo de
"X" pasos/seg.
- 25 2. (2) El motor de la jeringa aspira "X"
µl a un ritmo de "X" µl/seg.
10. (j). El LLS se verifica para garantizar que la
sonda aún está en el líquido.
- 30 11. (k) El LLS se deshabilita.
12. (l) El eje Z de la pipeta se sube a la
posición por encima de Z.
- 35 3. 3. Aspirado de la muestra

1. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo de la muestra de RV.
- 5 2. (b) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z-LLS.
3. (c) Se habilita LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente
- 10 4. (d) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido)
- 15 5. (e) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen
20 suficiente, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de
25 excepciones).
6. (f) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de muestra requerido:
30
 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
 - 35 2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un

ritmo de "X" µl/seg.

7. (g). El LLS se verifica para garantizar que la sonda aún está en el líquido.

5

8. (h) El LLS se deshabilita.

9. (i) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

10

4. (4) El tampón de MEIA y la muestra se añaden a las micropartículas en el pocillo de incubación.

15

1. (a) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación en el pocillo de incubación de RV.

20

2. (b) La jeringa dispensa "X" µl de tampón de MEIA y de muestra a un ritmo de "X" µl/seg.

3. (c) El eje Z de la pipeta se mueve hasta la posición pasar Z.

25

5. 5. Post-lavado de la sonda.
La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

30

3. C. CARGA DE LOS CARTUCHOS (Esta actividad se produce cuando los recursos no están en uso)

35

1. 1. Mover el carro auxiliar de manera que la posición reservada esté sobre el alimentador.

2. 2. Establecer el ciclo del mecanismo de la trampa para cargar la lámpara en el carro
 - 5 3. 3. Establecer el ciclo del mecanismo de la lanzadera para colocar otro cartucho de MEIA en la trampa (para la siguiente carga de lengüeta).
 - 10 4. 4. Verificar el temporizador de incubación. Cuando expira comenzar el pipeteado siguiente.
4. D. SEGUNDA ACTIVIDAD DE PIPETEO (transferencia de la mezcla de reacción a la matriz)
- 15 1. 1. El temporizador de incubación se ajusta de acuerdo con las especificaciones del archivo de análisis.
 - 20 2. 2. Aspirado del tampón.
 1. (a) El carro de procesamiento se mueve de manera que el RV esté en la estación de pipeteado.
 - 25 2. (b) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo de "X" µl/seg.
 3. (c) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo del tampón de RV.
 - 30 4. (d) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición por encima de Z.
 - 35 5. (e) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z-LLS.

6. (f) Se habilita LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente.
- 5 7. (g) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido)
- 10 8. (h) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen
- 15 suficiente, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).
- 20 9. (i) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de tampón requerido:
- 25 1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
- 30 2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
10. (j). El LLS se verifica para garantizar que la sonda aún está en el líquido.
- 35 11. (k) El LLS se deshabilita.

12. (1) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.

3. 3. Aspirado de la mezcla de reacción

5

1. (a) El eje R de la pipeta se mueve sobre el pocillo incubación de RV.

10

2. (b) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición Z-LLS.

3. (c) Se habilita LLS para garantizar que no se detecta líquido actualmente

15

4. (d) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a una velocidad constante hasta que se detecta líquido o hasta que se alcanza el límite Z-Asp (se supondrá que se detecta líquido)

20

5. (e) Basándose en la posición de altura de Z a la que se detecta el líquido y la tabla de altura/volumen de Z, el sistema calcula el volumen de líquido en el pocillo y lo compara con el volumen especificado en la descripción de pipeteado. Si está presente volumen suficiente, se inicia la secuencia de aspiración (si no está presente volumen suficiente, el ensayo es abortado y la solicitud de ensayo se traslada a la lista de excepciones).

25

30

6. (f) Lo siguiente ocurre simultáneamente hasta que se aspira el volumen total de mezcla de reacción requerido:

35

1. (1) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.
- 5 2. (2) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.
7. (g). El LLS se verifica para garantizar que la sonda aún está en el líquido.
- 10 8. (h) El LLS se deshabilita.
9. (i) El eje Z de la pipeta se sube a la posición por encima de Z.
- 15 4. 4. La mezcla de reacción se dispensa sobre la matriz
- 20 1. (a) Lo siguiente se realiza simultáneamente y concurrentemente al aspirado de la mezcla de reacción (más arriba):
 - (i) El carro auxiliar se mueve de manera que el cartucho esté en la estación de pipeteado
 - 25 (ii) El eje R de la pipeta se mueve sobre la superficie del cartucho de MEIA (matriz).
 - (iii) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación de la matriz.
 - 30 (iv) La jeringa dispensa "X" µl de mezcla de reacción a un ritmo de "X" µl/sec.
- 35

(v) El sistema se retrasa "X" segundos hasta que la mezcla de reacción ha sido absorbida por la matriz.

5 5. 5. Lavado con tampón de la matriz.

1. (a) La jeringa dispensa "X" µl de tampón a un ritmo de "X" µl/seg.

10 2. (b) El eje Z de la pipeta se mueve hasta la posición pasar Z.

6. 6. Post-lavado de la sonda.

15 La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

20 7. 7. Cuando el temporizador de incubación expira, comienza la siguiente actividad de pipeteado

5. E. TERCERA ACTIVIDAD DE PIPETEADO (adición de producto conjugado)

25 1. 1. El temporizador de incubación se ajusta de acuerdo con las especificaciones del archivo de análisis.

30 2. 2. Aspirado del producto conjugado.

1. (a) El carro de procesamiento se mueve de manera que el RV esté en la estación de pipeteado.

35 2. (b) La jeringa aspira "X" µl de aire a un ritmo

5

10

15

20

25

30

35

(i) El motor del eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a un ritmo de "X" pasos/seg.

(ii) La jeringa aspira "X" µl a un ritmo de "X" µl/seg.

5 9. (i). El LLS se verifica para garantizar que la sonda aún está en el líquido.

10. (j) El LLS se deshabilita.

10 11. (k) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

3. 3. Dispensación de producto conjugado (realizada simultáneamente).

15 1. (a) El carro auxiliar se mueve de manera que el cartucho esté en la estación de pipeteado

2. (b) El eje R de la pipeta se mueve sobre la superficie del cartucho (matriz).

20 3. (c) El eje Z de la pipeta se mueve hacia abajo a la posición de dispensación de la matriz.

4. (d) La jeringa dispensa "X" µl de producto conjugado a un ritmo de "X" µl/sec.

25 5. (e) El eje Z de la pipeta se sube a la posición pasar Z.

6. (f) Esperar "X" segundos hasta que la mezcla de reacción ha sido absorbida por la matriz.

30

4. 4. Post-lavado de la sonda.

La sonda se lava una vez más para asegurarse de que está libre de contaminación como se describe en la sección 6 (Preparación de Kits de las Muestras).

35

6. F. DESCARGA DEL RV (Esta actividad se produce cuando los recursos no están en uso)

1. 1. Lo siguiente se realiza simultáneamente:

5

1. (a) El carro de procesamiento se gira de manera que la posición vacía esté en la estación de transferencia.

10

2. (b) El mecanismo de transferencia del eje 0 se mueve al carro de procesamiento.

2. 2. El RV se agarra con el mecanismo de transferencia del eje R y se arrastra al mecanismo de transferencia.

15

3. 3. El mecanismo de transferencia del eje 0 se gira de manera que el RV esté alineado con el contenedor de desechos.

20

4. 4. El RV se empuja al contenedor de desechos.

5. 5. Verificar el temporizador de incubación. Cuando expira comenzar la siguiente actividad.

25

7. G. PERÍODO DE ACTIVIDAD DE PRELECTURA (tiempo asignado 378). El sistema óptico de MEIA 361 realiza simultáneamente las siguientes actividades en respuesta al programador 256 y al sistema de control óptico 248 como se ha descrito anteriormente con más detalle:

30

1. 1. El carro auxiliar 64 sitúa el cartucho 68 para una lectura.

35

2. 2. Se ajusta la ganancia del PMT 374.

3. 3. La intensidad de la lámpara 364 se aumenta del estado simmer al estado de combustión.

5

8. H. LAVADO DE LA MATRIZ

1. 1. El carro auxiliar se gira de manera que el cartucho esté en la estación de lavado de la matriz.

10

2. 2. Se repiten las siguientes etapas hasta que se ha dispensado todo el tampón especificado en el archivo de análisis para el lavado del cartucho.

15

1. (a) Se dispensan "X" μ l de tampón de MEIA calentado en ciclos de 50 μ l a un ritmo de "X" μ l/sec sobre la matriz.

20

2. (b) Esperar "n" segundos.

9. I. DISPENSACIÓN DE MUP

1. 1. El carro auxiliar se gira de manera que el cartucho esté en la estación de MUP.

25

2. 2. Se dispensan 50 μ l de MUP a un ritmo de "X" μ l/seg sobre la matriz.

30

3. 3. Esperar "n" segundos.

10. J. PERIODO DE SECUENCIA DE LECTURA (tiempo asignado 376). El sistema óptico de MEIA 361 realiza a continuación lo siguiente en respuesta al

35

programador 256 y al sistema de control óptico 248 como se ha descrito antes:

- 5 1. 1. Un número predeterminado de sub-lecturas especificadas en las especificaciones del archivo de análisis (usualmente 8) son detectadas por el PMT 374.
- 10 2. 2. Después de cada sub-lectura excepto para la última, el sistema óptico 361 se detiene durante el intervalo de reposo.
- 15 3. 3. El OSP 254 convierte las señales analógicas digitalizadas del PMT 374 en lecturas normalizadas comparando la intensidad en el detector 366 con la intensidad de la lámpara 364 ("lecturas normalizadas").
- 20 4. 4. Las lecturas brutas se convierten en lecturas normalizadas (detector de impactos de intensidad de luz/intensidad de la lámpara) mediante el microprocesador óptico.
- 25 5. 5. Se calcula una velocidad por el Sistema a partir de la lectura normalizada/tiempo.
- 30 6. 6. Para análisis cuantitativos, la velocidad se ajusta a una curva de calibración para producir un resultado de concentración.
- 35 7. 7. Para análisis cualitativos, la velocidad de la muestra se compara con un índice o velocidad de corte para determinar si la muestra es positiva o negativa (o reactiva o no reactiva).

11. K. DESCARGA DEL CARTUCHO (Esta actividad se produce cuando los recursos no están en uso)

5 1. 1. El carro auxiliar se gira de manera que el cartucho esté en la estación eyectora.

 2. 2. Se establece el giro del eyector para colocar el cartucho en el contenedor de desechos.

10

 En las FIG. 26, 27 y 28 se presentan secuencias de reacción esquemáticas que son típicas de análisis que pueden ser procesados por el sistema analítico de inmunoanálisis automático de la invención. En la FIG. 26, se presenta un análisis T4, secuencia FPIA 1420, donde en la Etapa 1, T4 unido a una proteína de unión a tiroxina (TBP) 1424, se hace reaccionar con un agente de desplazamiento de T4 1426 para producir TBP 1428 más T4 no unido (1430). En la etapa 2, T4 (1430) se añade a anticuerpo para T4 1432 que proporciona un producto de reacción 1434 (complejo de anticuerpo para T4-T4). En la Etapa 3, el complejo de anticuerpo para T4-T4 1434 se trata con el trazador de T4 (fluorescente) 1436 que proporciona un producto de reacción medible mediante polarización de fluorescencia 1438.

25

 En la FIG. 27, se presenta una secuencia de reacción esquemática 1440 para una determinación (ferritina) MEIA sándwich de 1 etapa. En las Etapas 1 y 2 se mezcla un producto conjugado de fosfatasa alcalina anti-ferritina con una muestra de ferritina 1444 y micropartículas anti-ferritina 1446 para producir un complejo de anticuerpo ferritina-antígeno-anticuerpo 1448. En la etapa 3, el complejo de anticuerpo ferritina-antígeno-anticuerpo 1448 se hace reaccionar con fosfato de 4-metilumbeliferilo

35

(MUP) 1450 que produce metilumbeliferrona (MU) que es fluorescente. Se mide la velocidad de producción de MU.

En la FIG. 28, se proporciona la secuencia de
5 reacción esquemática 1456 para un MEIA sándwich de 2 etapas para un análisis HTSH. Se añaden micropartículas específicas anti-hTSH 1458 a la muestra de HTSH 1460 que proporciona un producto de reacción complejo de anticuerpo para HTSH-antígeno 1462. En las Etapas 2 a 4,
10 el complejo 1462 se combina con una fosfatasa alcalina anti-hTSH 1464 produciendo un complejo de anticuerpo para hTSH-antígeno-anticuerpo 1466. En la etapa 5, el complejo 1466 se hace reaccionar con MUP 1450 para producir MU que es fluorescente. Se mide la velocidad de producción de
15 MU.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, el sistema de inmunoanálisis automático proporciona un método para realizar multitud de análisis
20 continuamente y estando disponible el acceso aleatorio al operario. La utilización de tecnología de pipeteadores de carro para operaciones de preparación de kits y pipeteado en el carro principal o el carro de procesamiento, dependiendo del ensayo programado, proporciona
25 flexibilidades de programación no disponibles hasta la fecha. Los sistemas de la invención permiten un común de operaciones de preparación de kits y pipeteado para tecnologías de inmunoprecipitación o inmunoanálisis competitivo utilizando un carro principal común, una
30 estación de transferencia, una primera sonda de preparación de kits y pipeteado y un carro de procesamiento así como una segunda sonda de pipeteado antes de la separación en los aparatos y requerimientos de los procedimientos respectivos. También se comparte el
35 común de la eliminación de estantes y el aporte de

materiales así como una red de ordenadores común para programar, someter a ensayo, preparar kits y pipetear.

5 Se observará que se pueden realizar múltiples
análisis con mínima aportación o manipulación del
operario sobre el sistema y el sistema se puede utilizar
para otros procedimientos y análisis que no se han
comentado directamente pero que resultarán fácilmente
evidentes para un experto en la técnica en vista de la
10 descripción de la invención anterior y las
reivindicaciones. También se apreciará que aunque se han
descrito las realizaciones particulares de la presente
invención, se pueden realizar diversos cambios y
adaptaciones de los aparatos y métodos sin apartarse de
15 las enseñanzas de la memoria ni del alcance de la
invención expuesta en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para realizar simultáneamente al menos dos análisis, comprendiendo dichos análisis una pluralidad de actividades, para una pluralidad de muestras líquidas en un sistema analítico continuo, comprendiendo dicho método las etapas de:

combinar una alícuota de una primera muestra líquida con al menos un reactivo en un primer contenedor de reacción para formar una primera mezcla de reacción de análisis para dicha primera muestra líquida;

combinar una alícuota de una segunda muestra líquida con al menos un reactivo en un segundo contenedor de reacción para formar una segunda mezcla de reacción de análisis para dicha segunda muestra líquida;

incubar dichas primera y dicha segunda mezcla de reacción de análisis al menos un tiempo;

realizar las actividades asociadas con cada análisis distintas de dicha combinación y dicha incubación de la primera y la segunda mezclas de reacción de análisis para completar cada análisis, incluyendo dichas otras actividades analizar las mezclas de reacción de análisis incubadas; y

programar las etapas de dicha combinación, dicha incubación, y dichas actividades de realización distintas de dicha combinación y dicha incubación asociadas con cada uno de los análisis de acuerdo con un protocolo predeterminado, especificando dicho protocolo:

(a) qué actividades se van a realizar para un análisis

dado;

(b) el orden en el que se van a realizar dichas actividades de (a);

5

(c) al menos un período de incubación entre dichas actividades de (a), comprendiendo dicho al menos un período de incubación un período nominal de tiempo para la realización de una etapa de incubación entre las actividades de (a) y una ventana de tiempo especificada para añadirla o restarla al período de incubación nominal para variar la duración del período nominal entre las actividades de (a) para optimizar el funcionamiento;

10

15

(d) cómo se van a realizar dichas actividades de (a); y

(e) la duración de dichas actividades de (a).

20

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa para realizar actividades diferentes de dicha combinación y dicha incubación incluye aquellas para un análisis homogéneo.

25

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa para realizar actividades diferentes de dicha combinación y dicha incubación incluye aquellas para un análisis heterogéneo.

30

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa para realizar las actividades diferentes de dicha combinación y dicha incubación incluye aquellas para un inmunoanálisis.

35

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa para realizar las actividades diferentes

de dicha combinación y dicha incubación incluye aquellas para dos inmunoanálisis.

5 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, donde los dos inmunoanálisis son el inmunoanálisis enzimático de micropartículas y el inmunoanálisis de polarización fluorescente.

10 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de programación de acuerdo con el protocolo predeterminado comprende la etapa de utilización de una actividad cualquiera de (a) para iniciar una o más etapas de incubación.

15 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de programación de acuerdo con el protocolo predeterminado comprende la etapa de seguir una etapa de incubación cualquiera con sólo una actividad de (a).

20 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de programación de acuerdo con el protocolo predeterminado comprende la etapa de finalización de dicho análisis sólo con una actividad de (a) precedida de una etapa de incubación.

30 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, donde la etapa de incubación está precedida de al menos una actividad de (a).

35 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, donde una segunda etapa de incubación debe preceder inmediatamente la actividad de (a) que precede la primera etapa de incubación mencionada primero.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 1,
donde la etapa de programación de acuerdo con el
protocolo predeterminado comprende la etapa de
realización de una actividad de (a) durante el periodo de
5 una etapa de incubación.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 1,
donde la etapa de programación de acuerdo con el
protocolo predeterminado comprende la etapa de
10 secuenciación de las actividades de (a) y las etapas de
incubación asociadas con cada uno de los análisis en un
orden especificado.

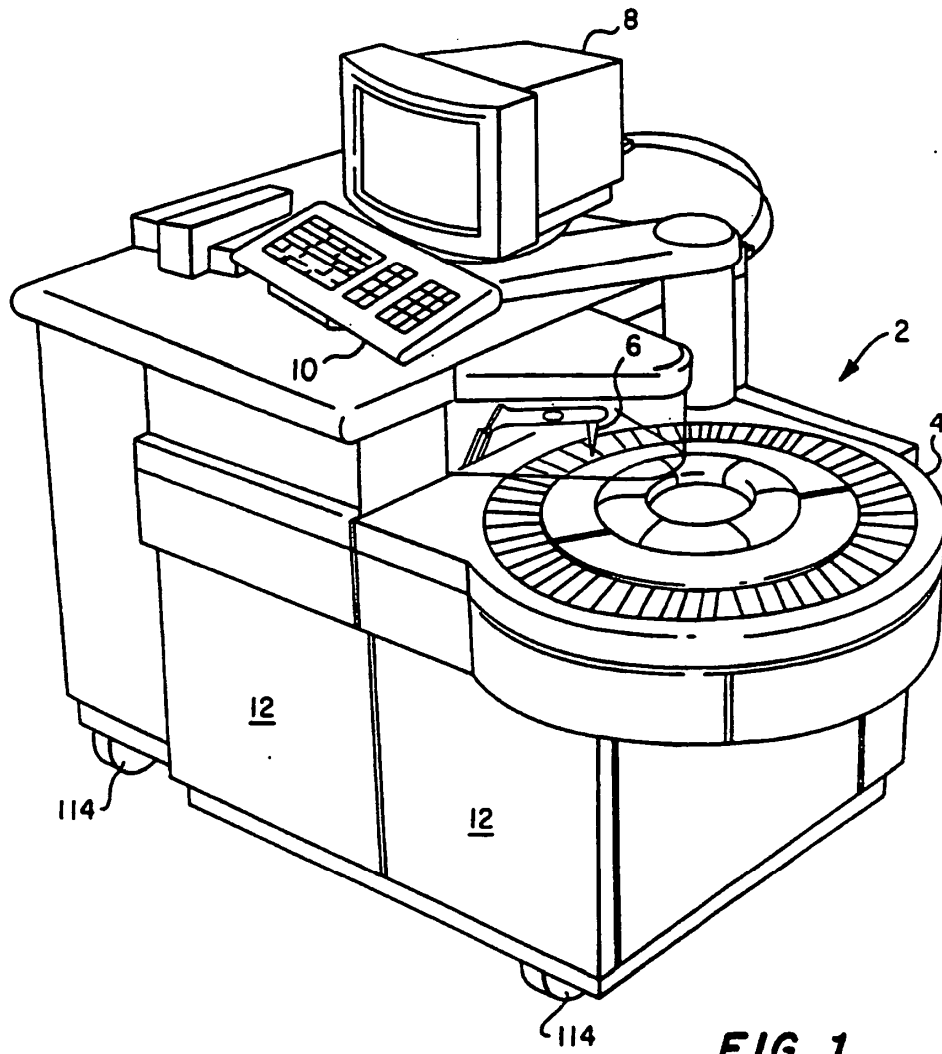
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 1,
15 donde una cualquiera de las actividades incluye eventos y
la etapa de programación de acuerdo con el protocolo
predeterminado comprende la etapa de secuenciación de los
eventos en un orden específico.

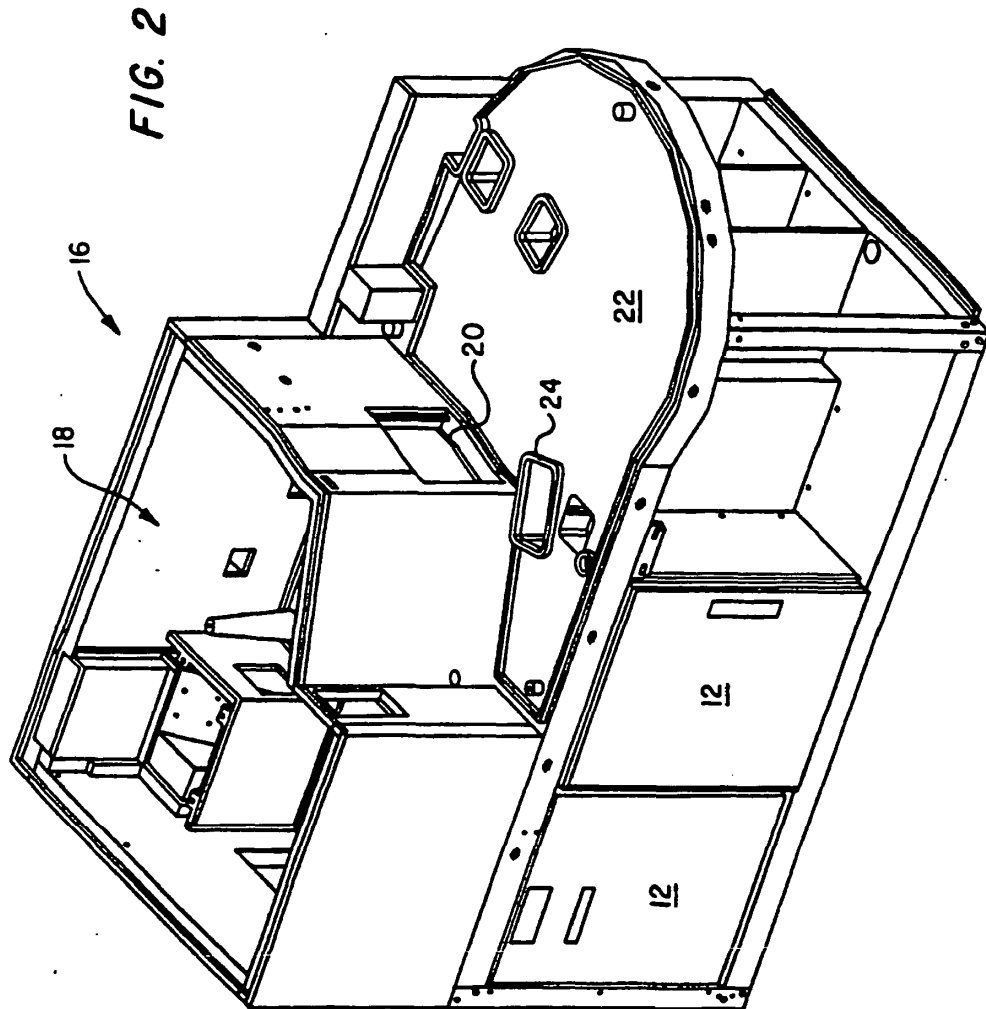
15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14,
20 donde la etapa de secuenciación de los eventos comprende
la etapa de ajuste de un período de tiempo nominal para
ciertos eventos.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 1,
25 donde los contenedores de reacción son parte de un
recipiente de reacción y los recipientes se transfieren a
una estación de trabajo de procesamiento.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16,
30 donde la etapa de programación de acuerdo con el
protocolo predeterminado comprende la etapa de
secuenciación de la transferencia de los recipientes en
un orden predeterminado.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17,
que comprende adicionalmente la etapa de interrupción del
orden predeterminado de secuenciación de la transferencia
de los recipientes y de programación de una transferencia
5 de recipientes prioritaria para su procesamiento a través
de los análisis después de completar los análisis en
desarrollo.





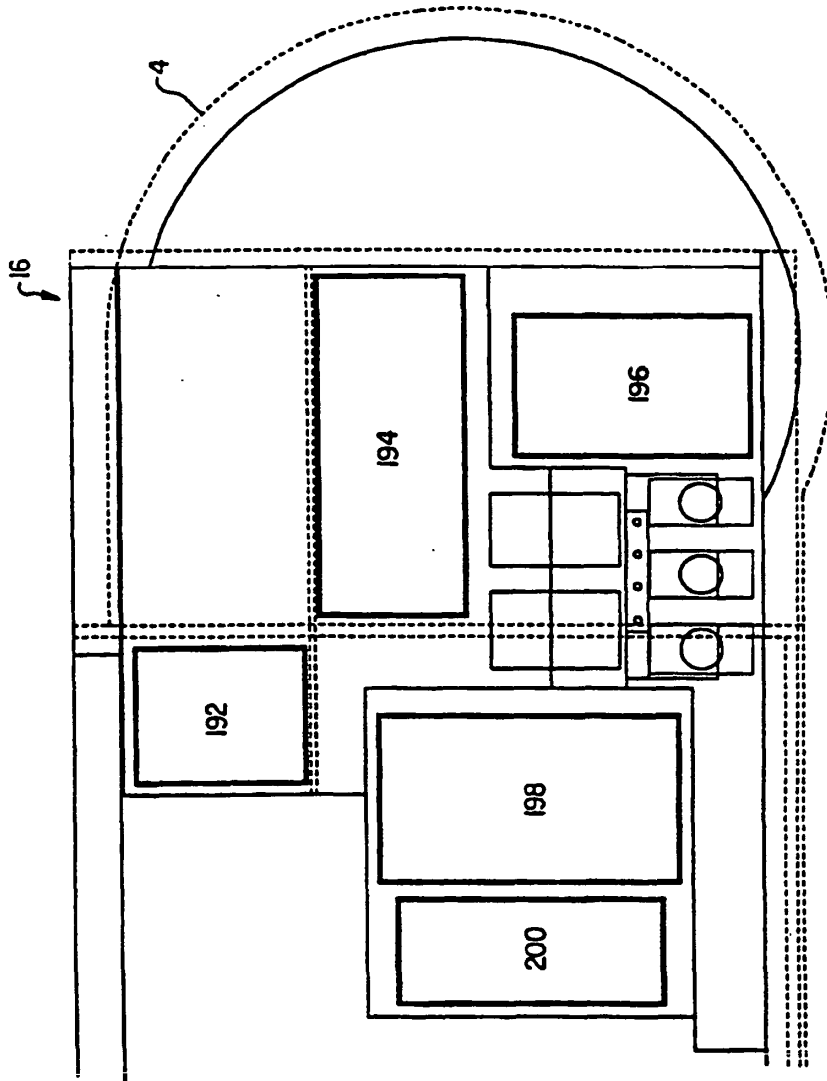


FIG. 3

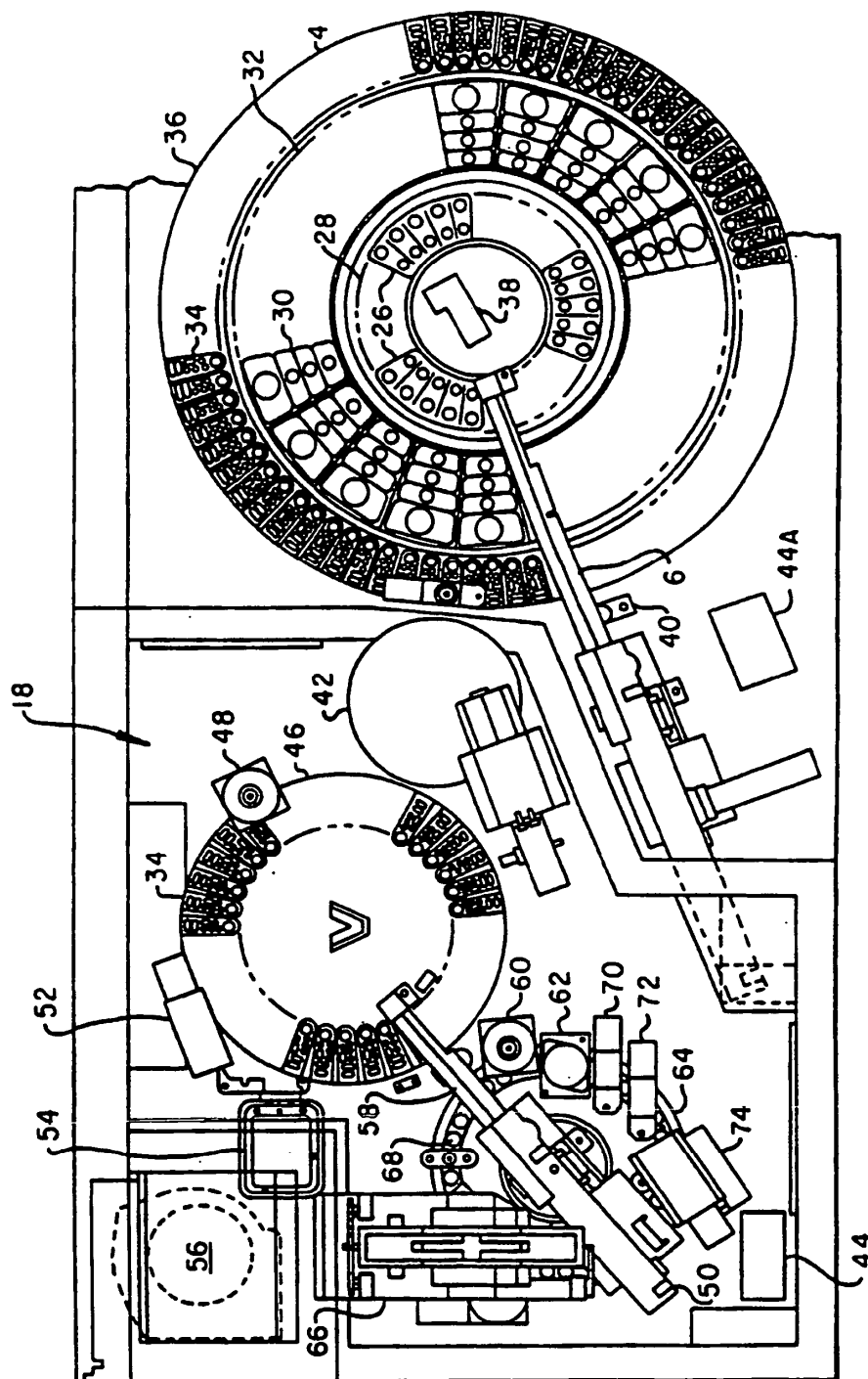
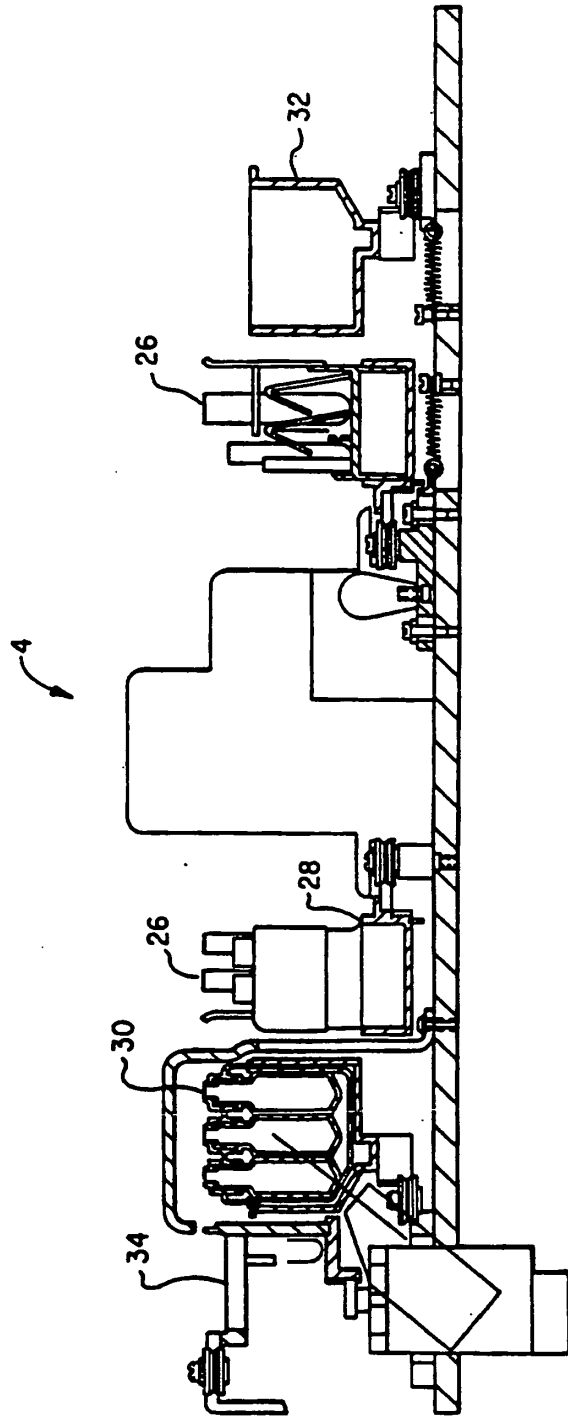


FIG. 4A



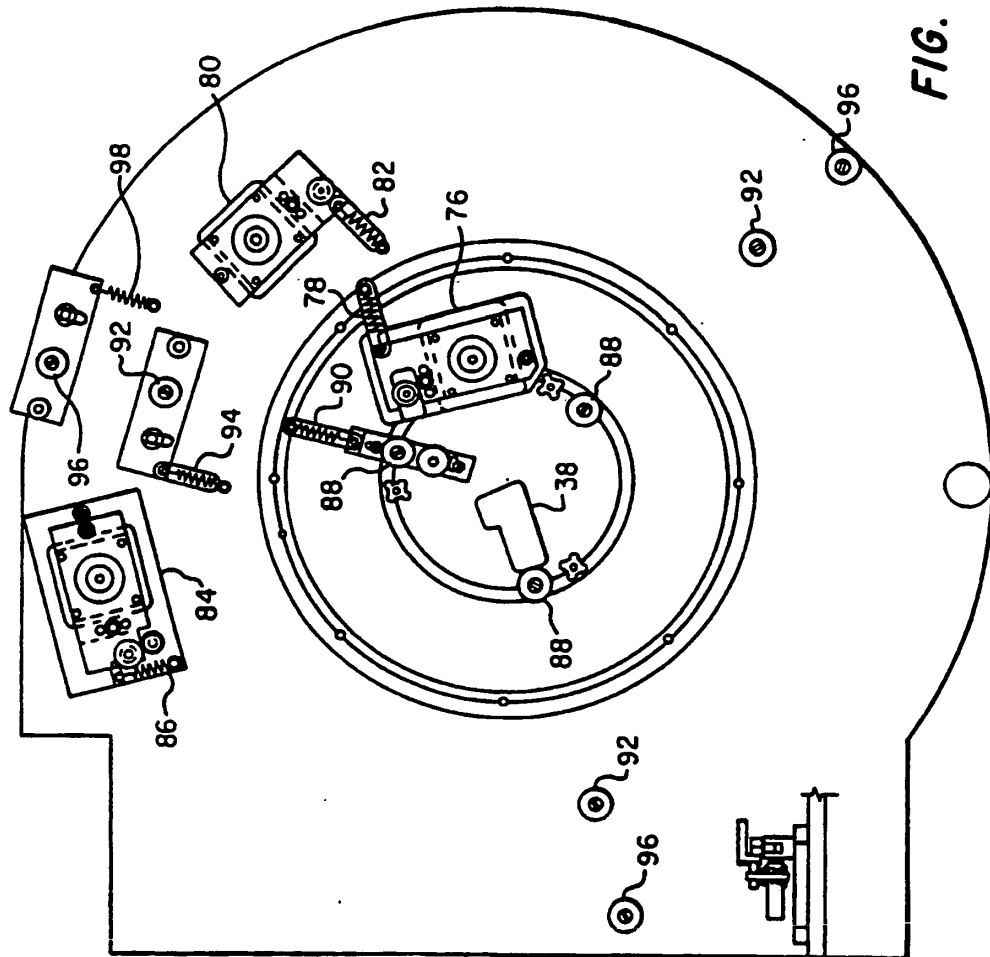
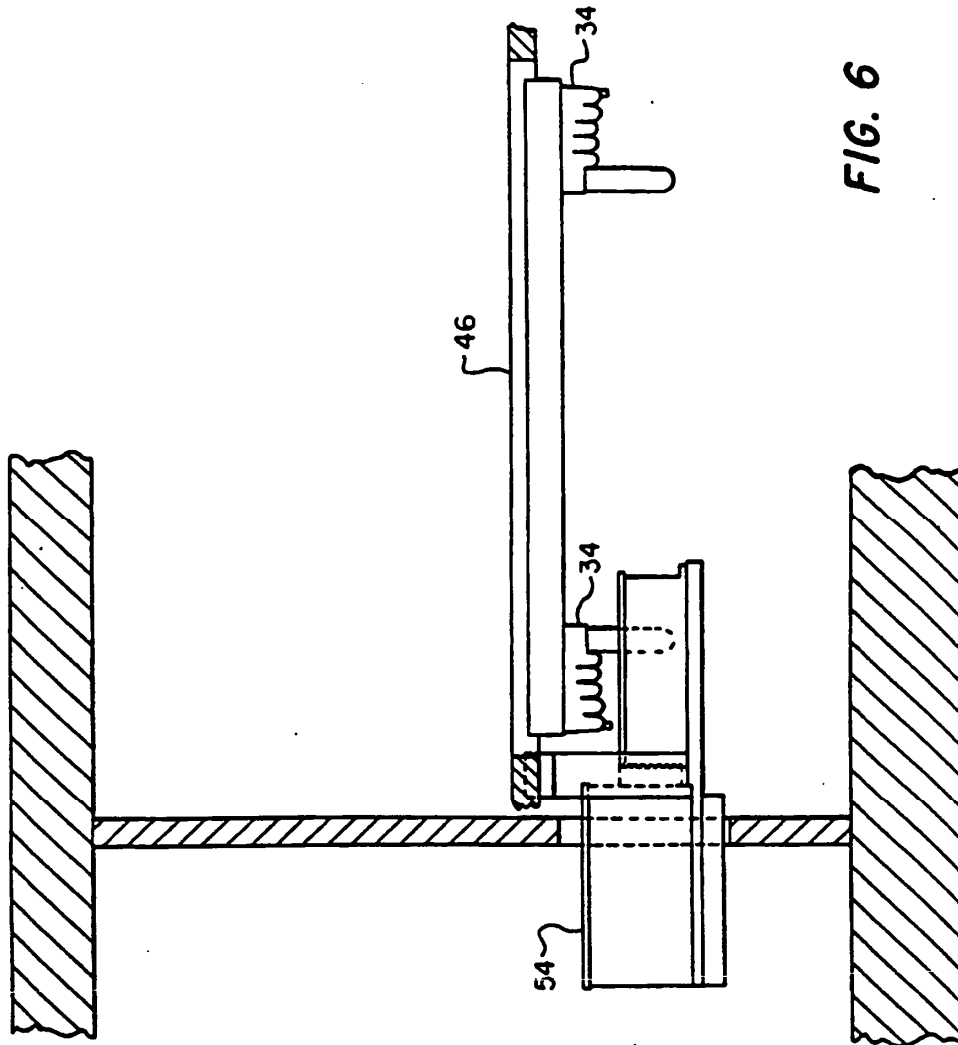
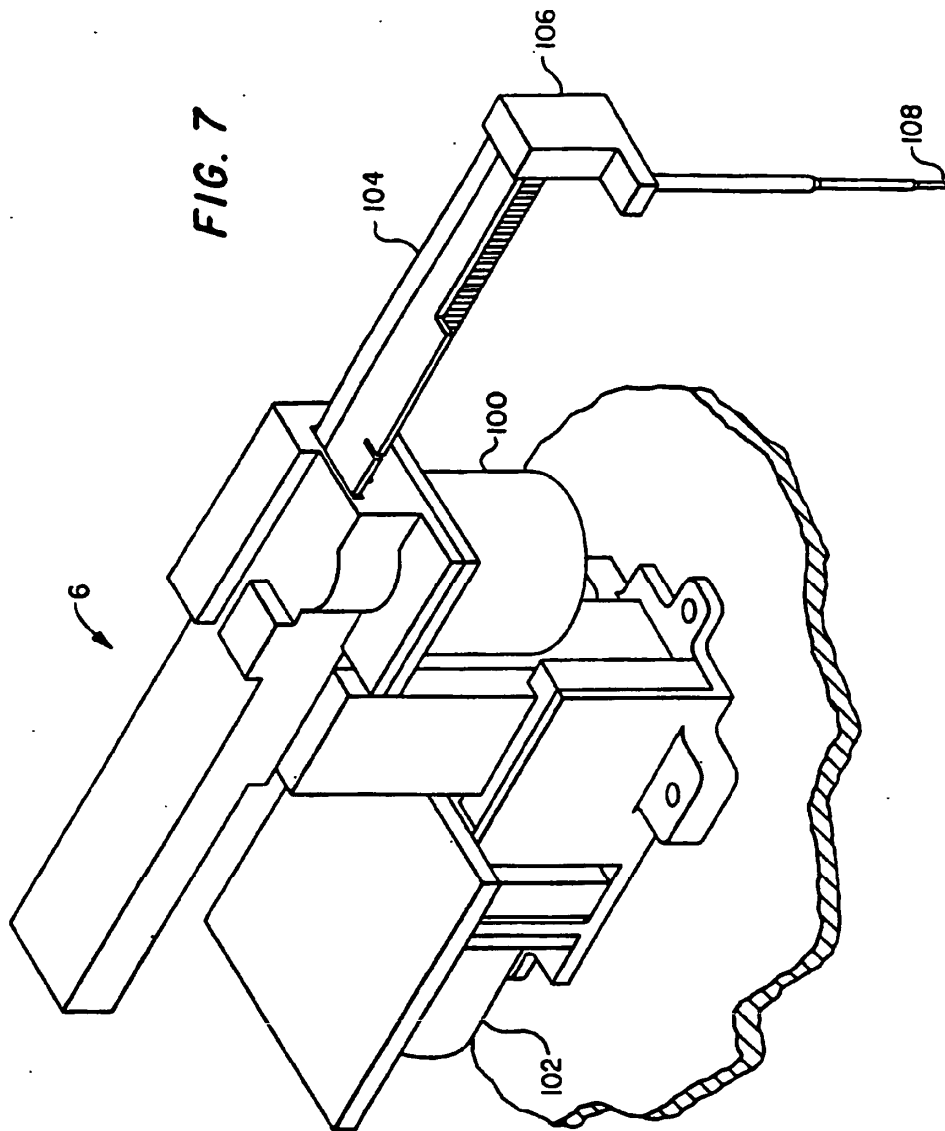


FIG. 5





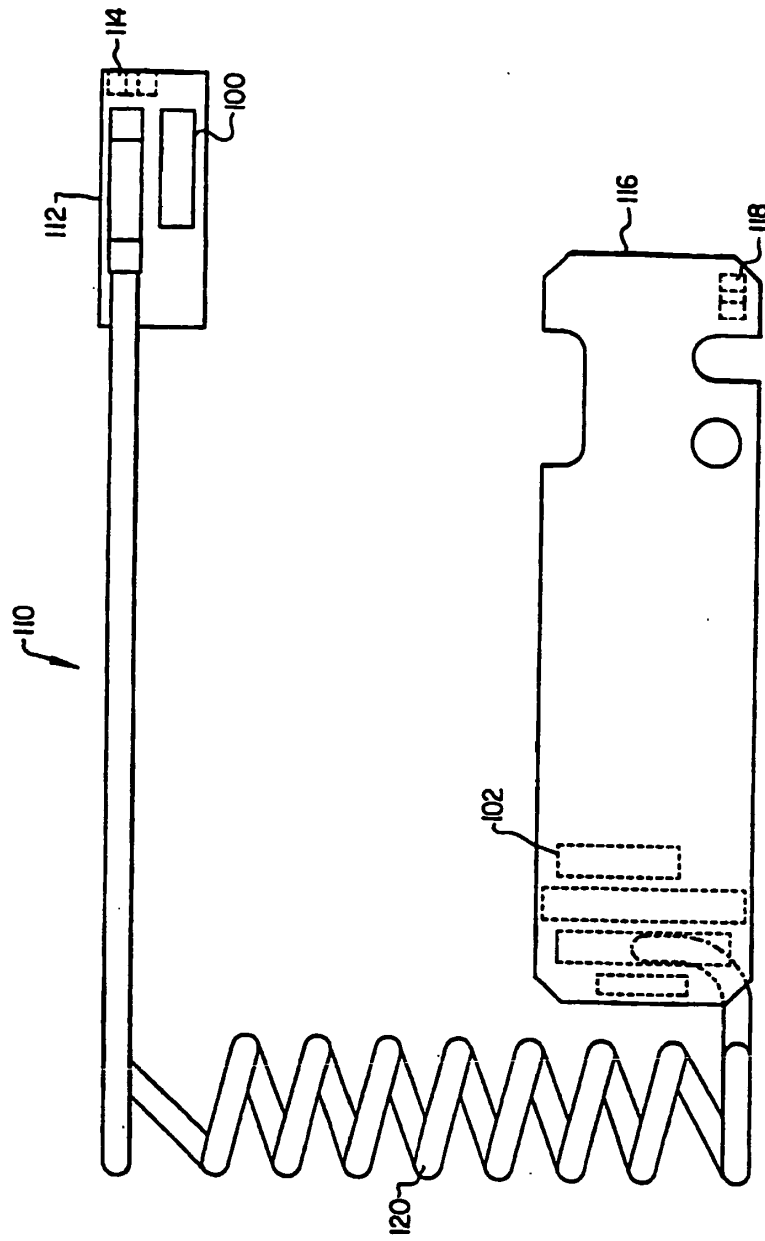


FIG. 8

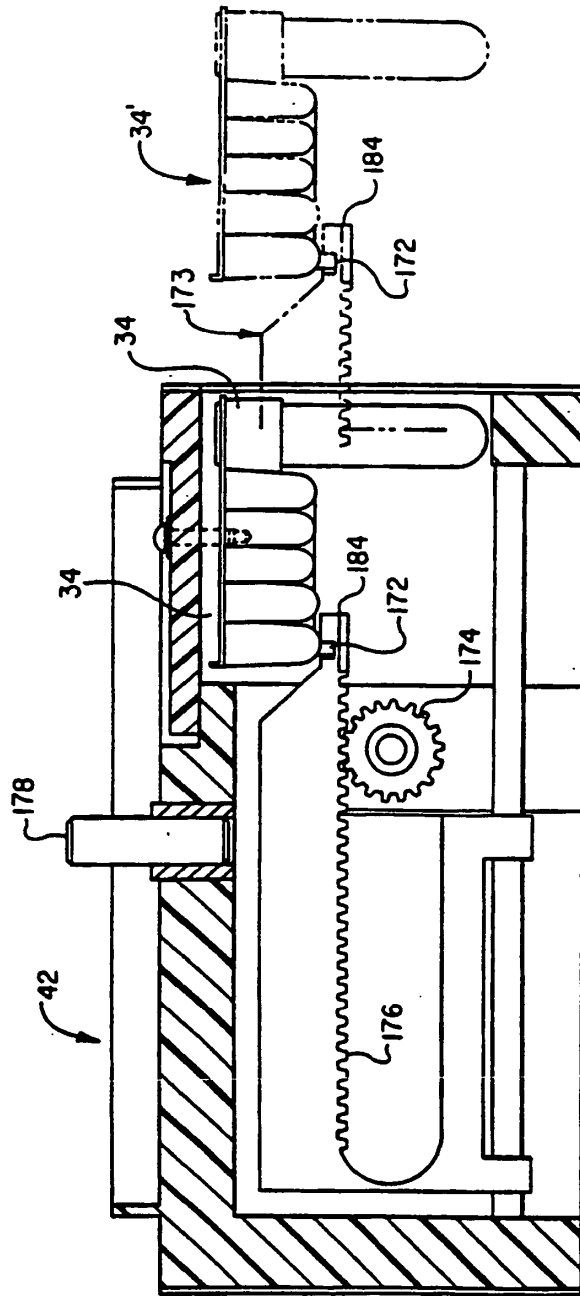
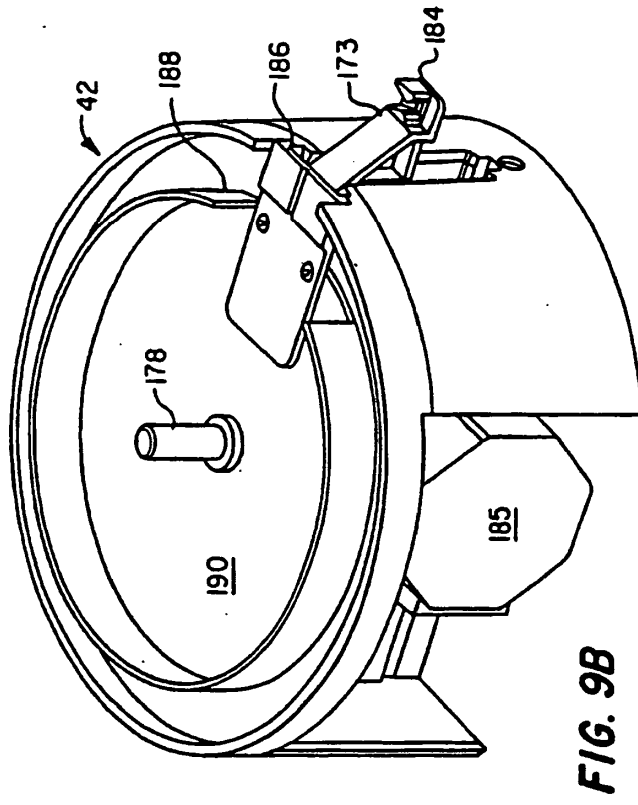


FIG. 9A



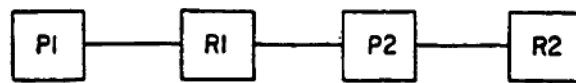


FIG. 10

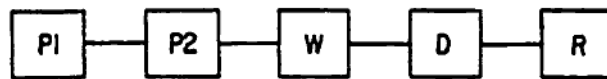


FIG. 11

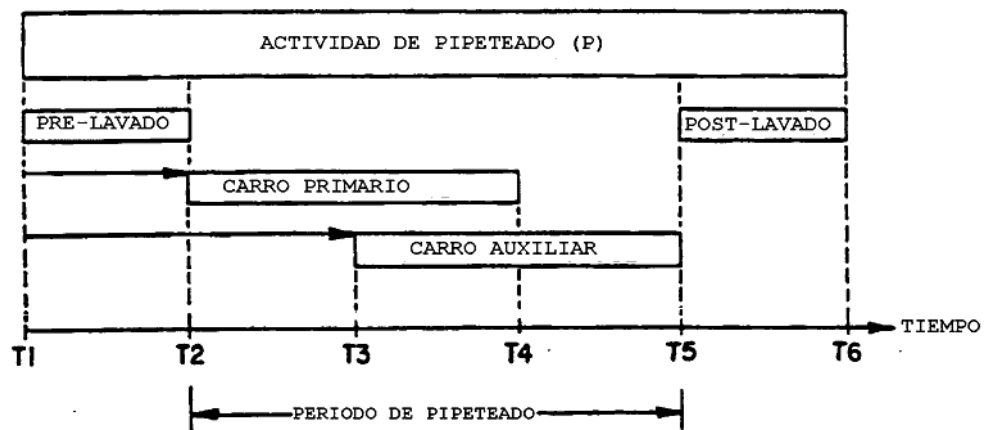
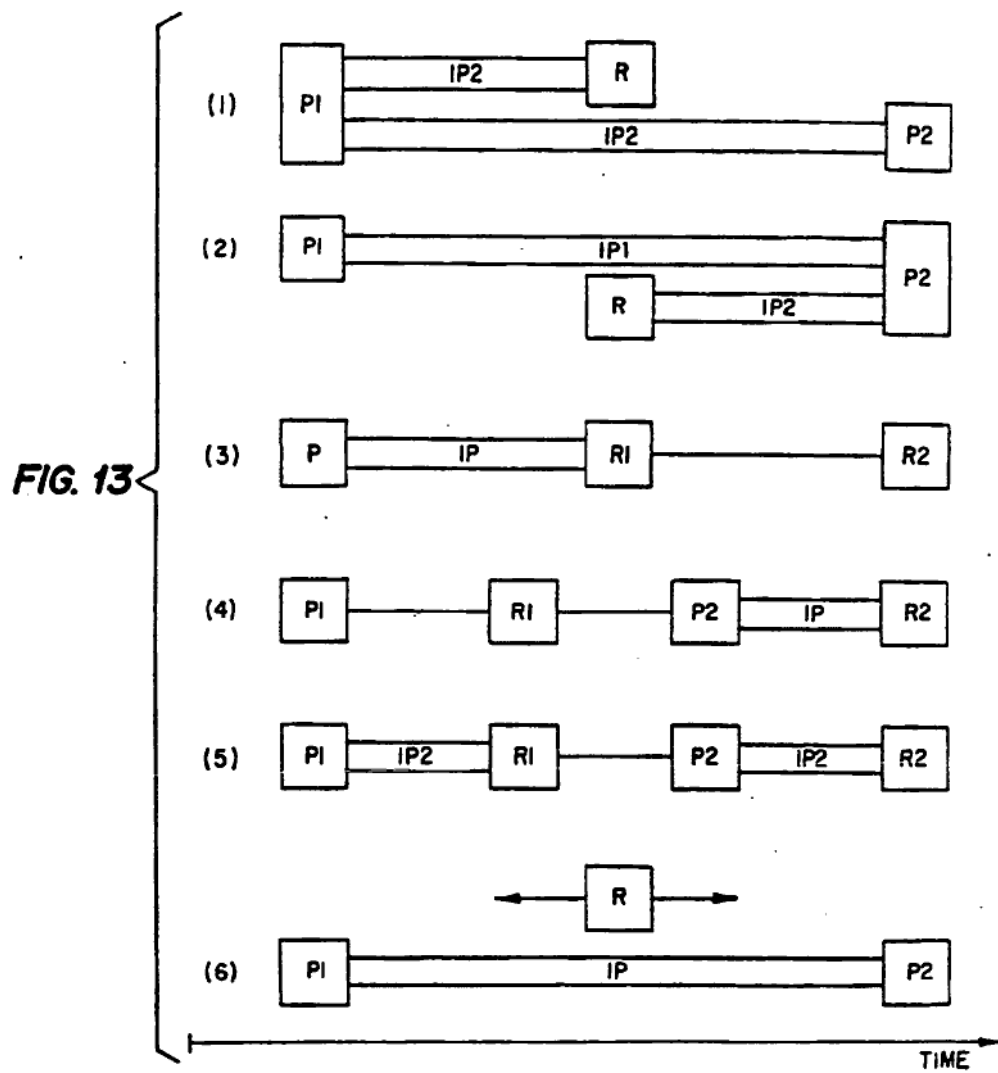
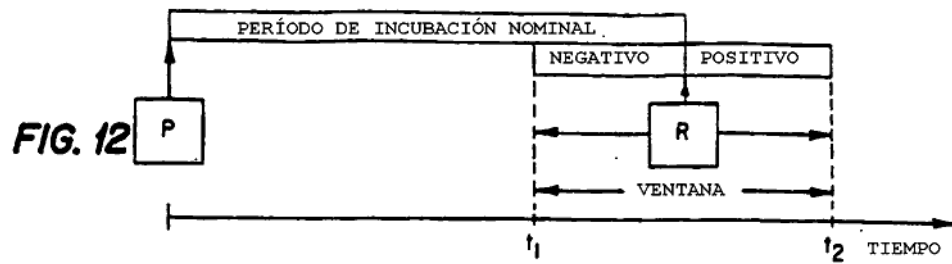


FIG. 14



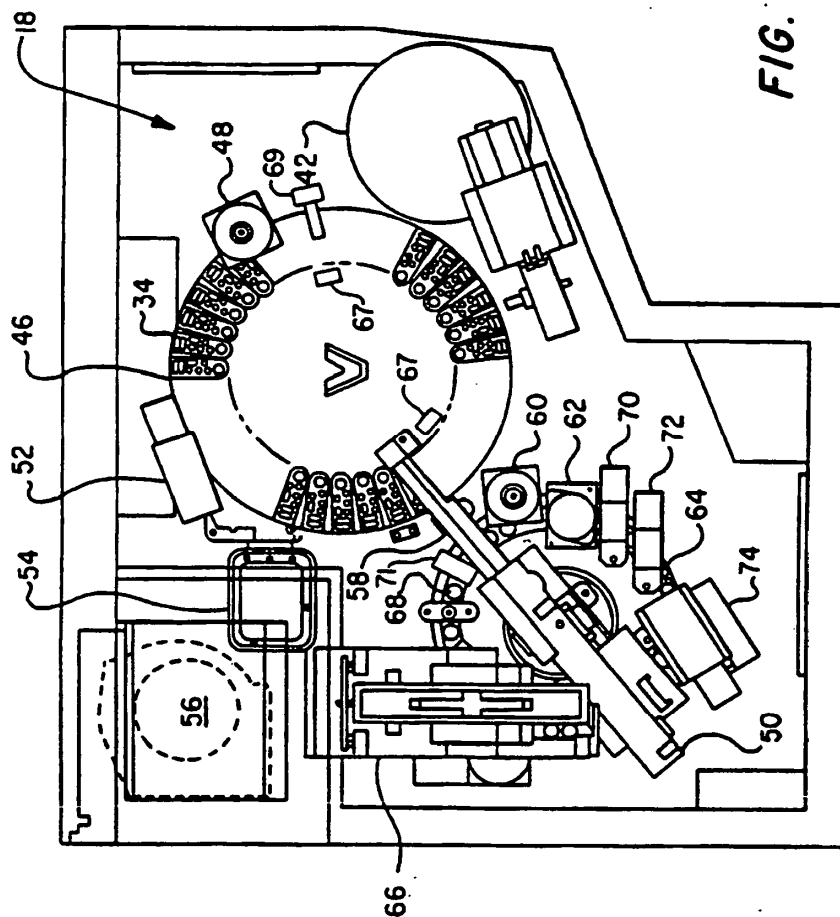


FIG. 15

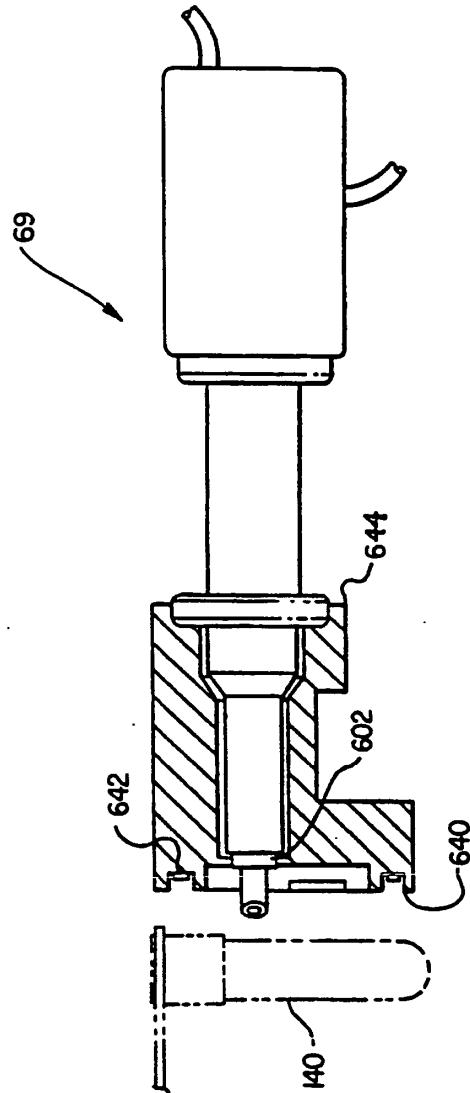


FIG. 16

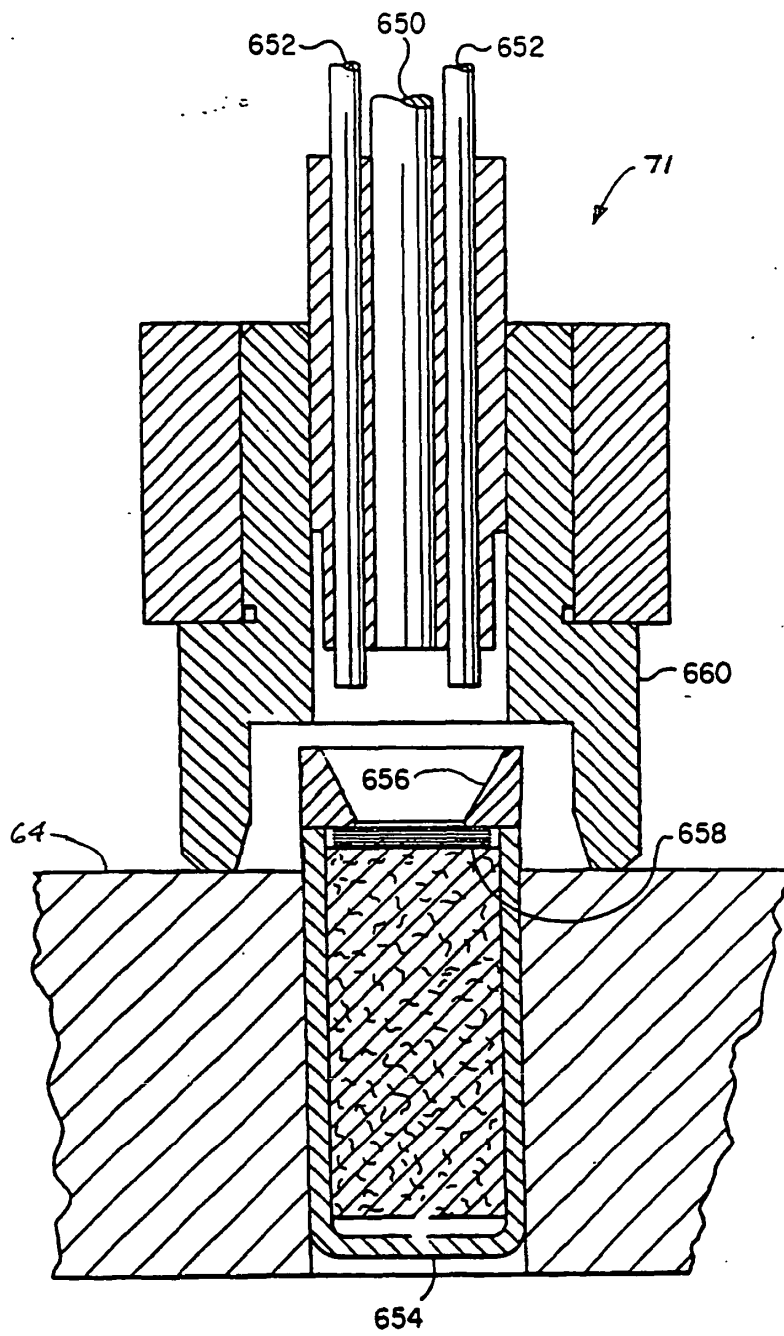


FIG. 17

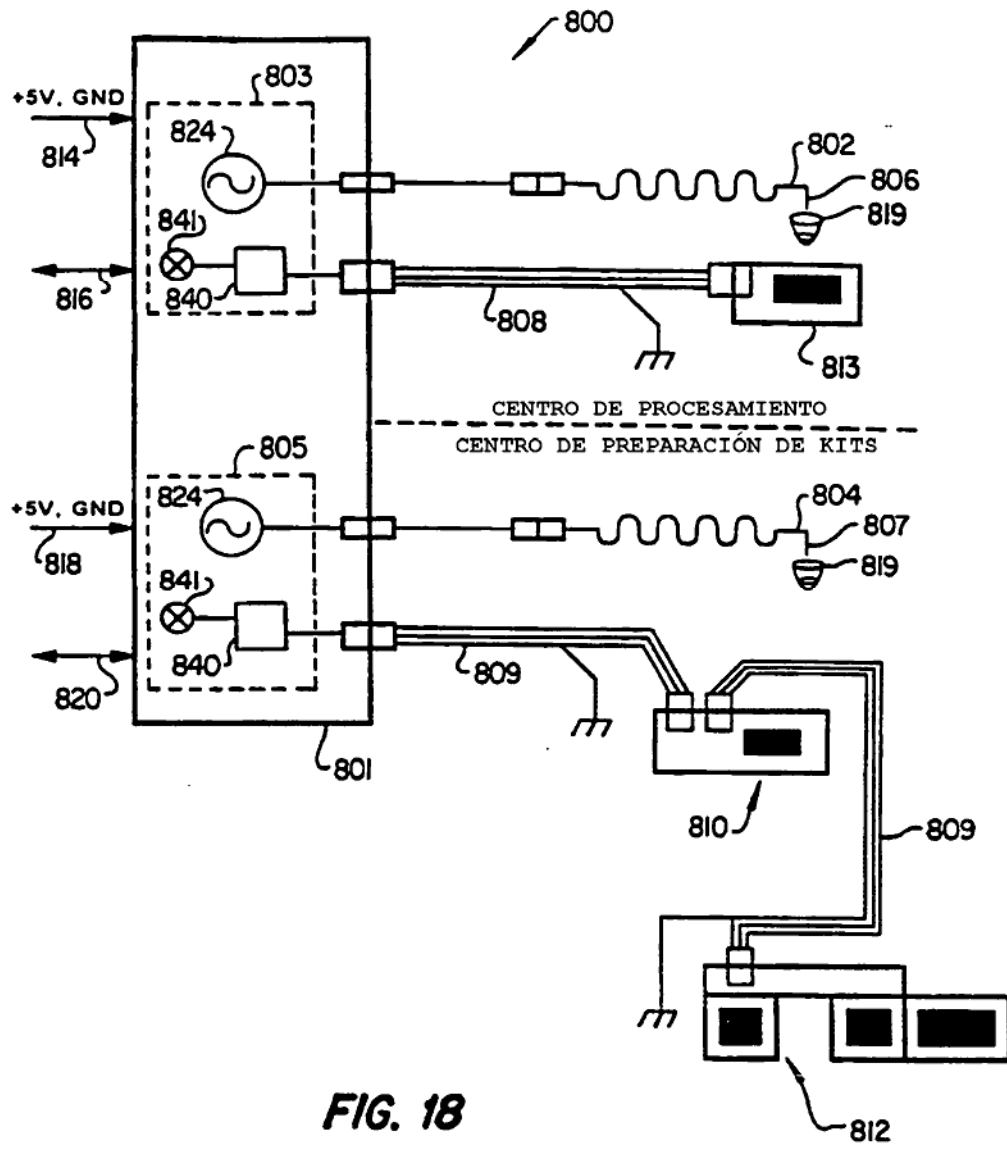
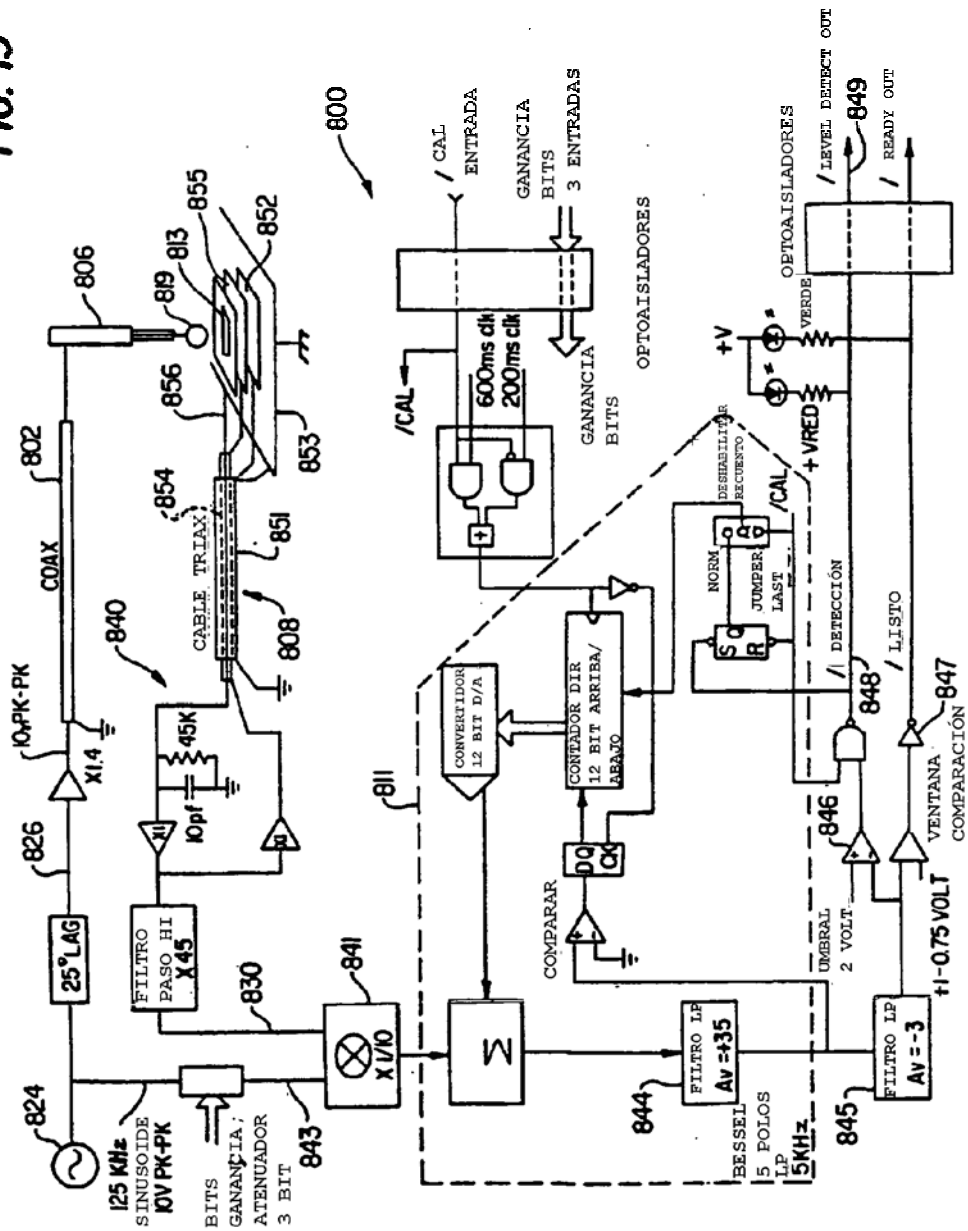
**FIG. 18**

FIG. 19



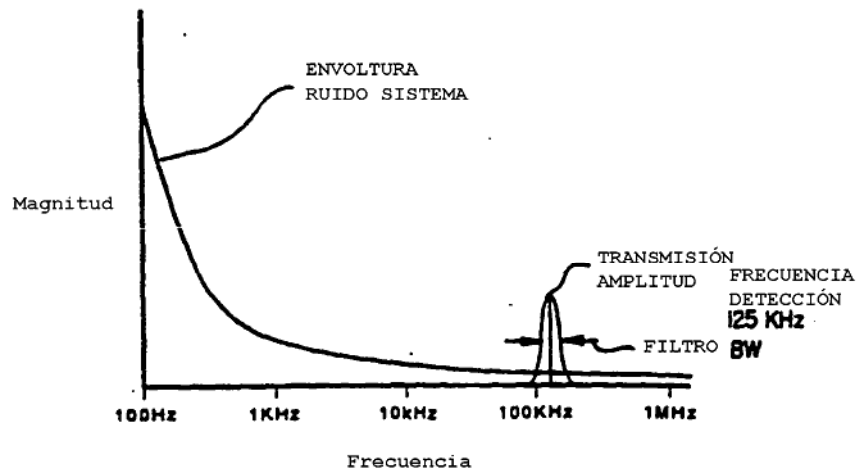
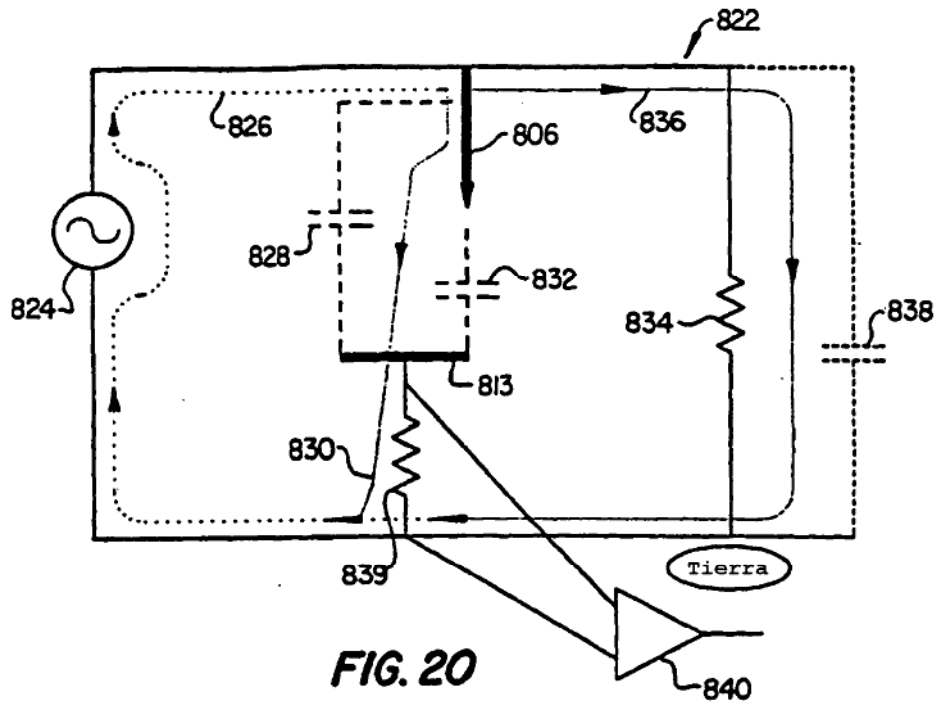
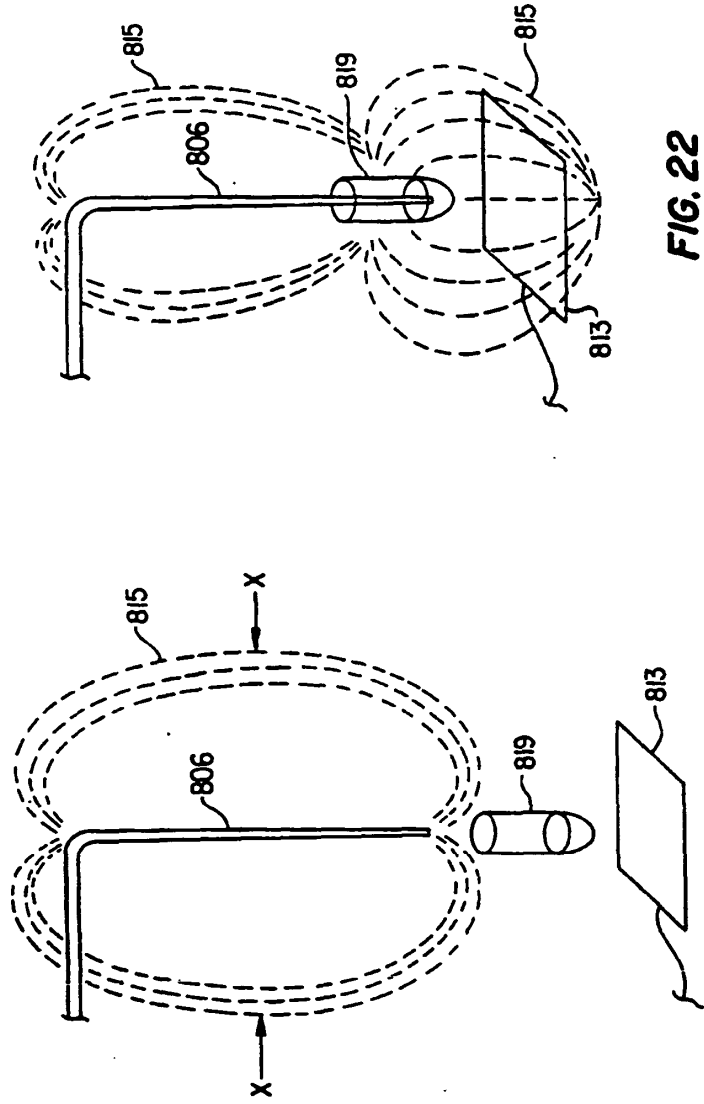


FIG. 25



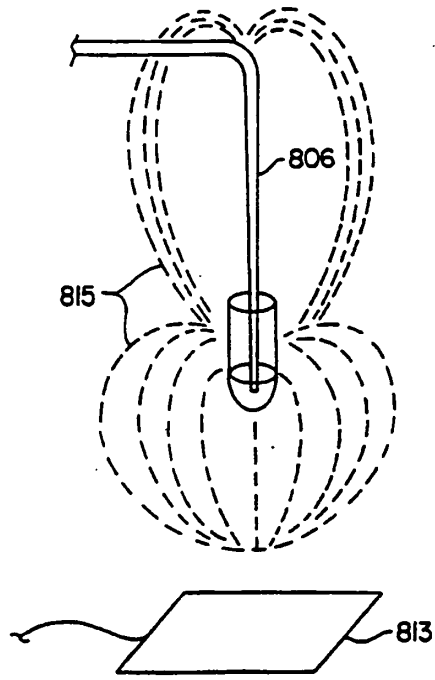


FIG. 23

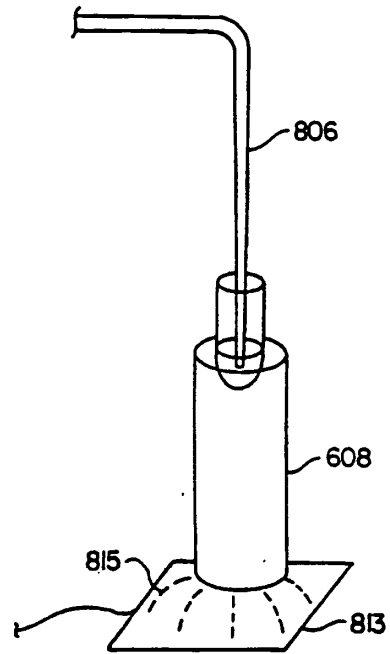


FIG. 24

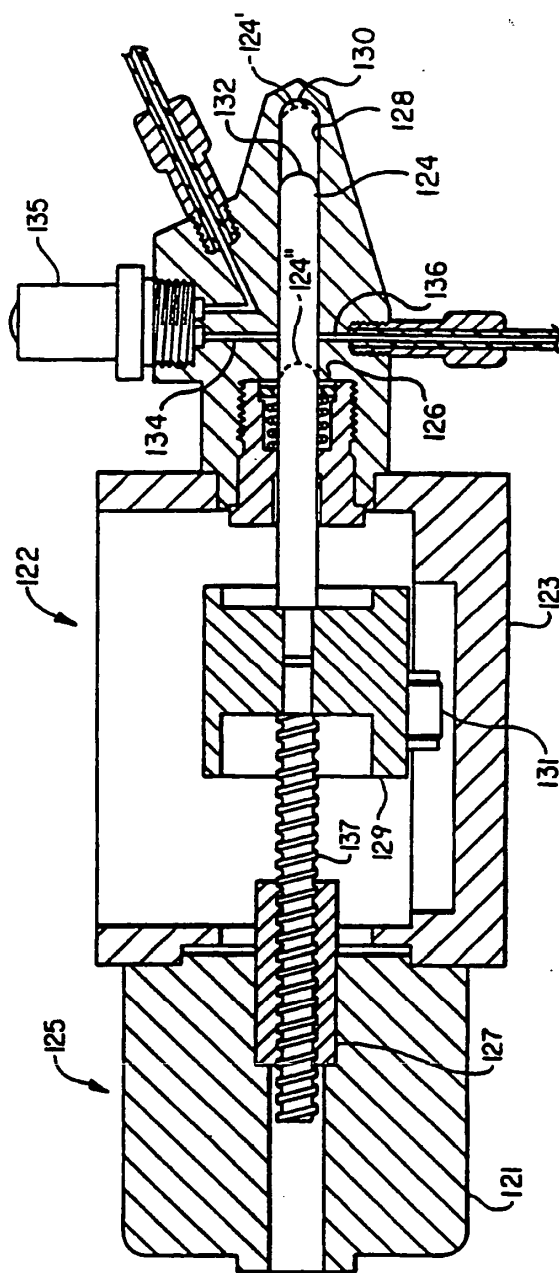


FIG. 26

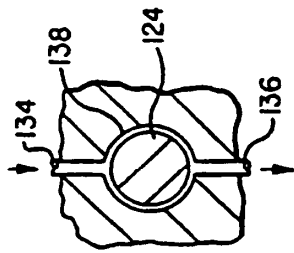


FIG. 27

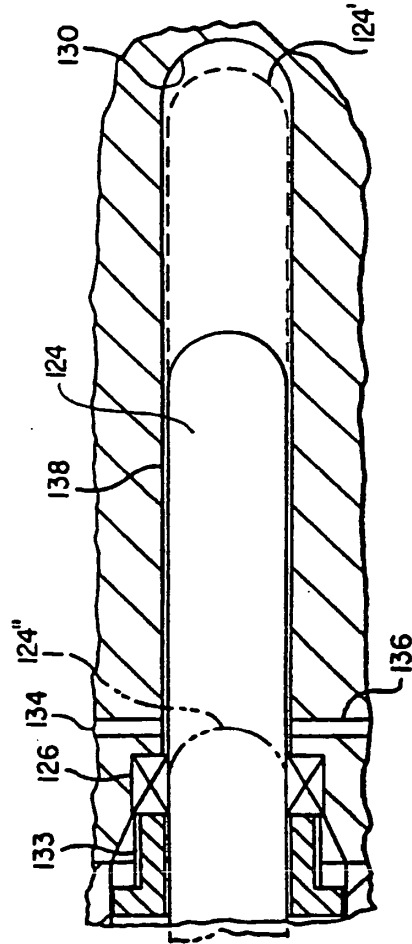


FIG. 28

FIG. 29

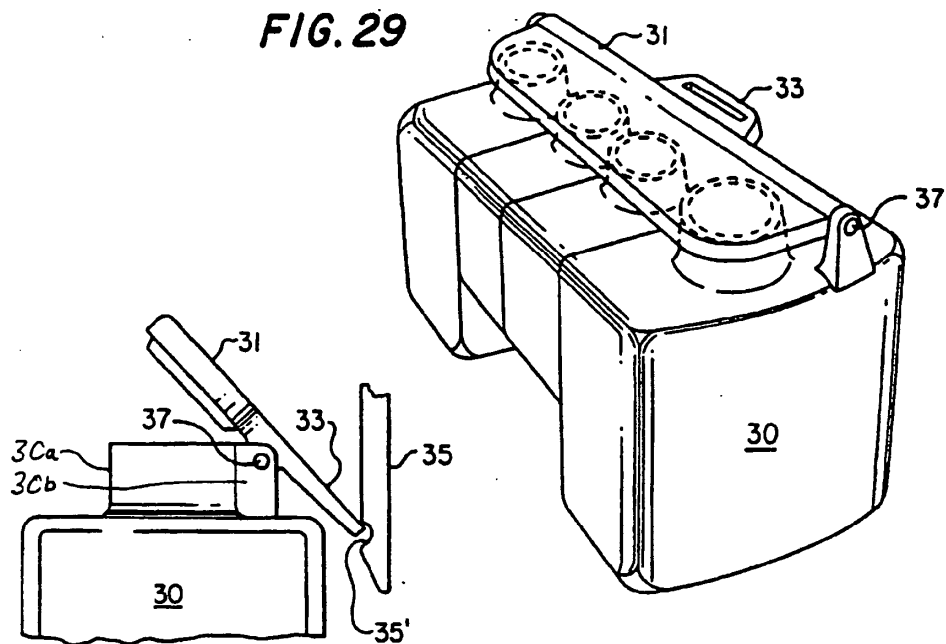


FIG. 30

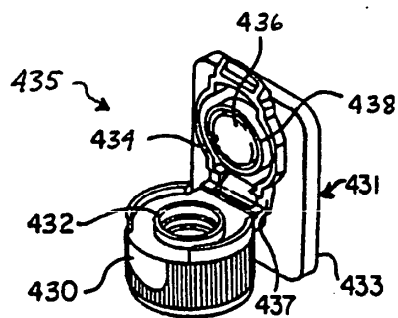
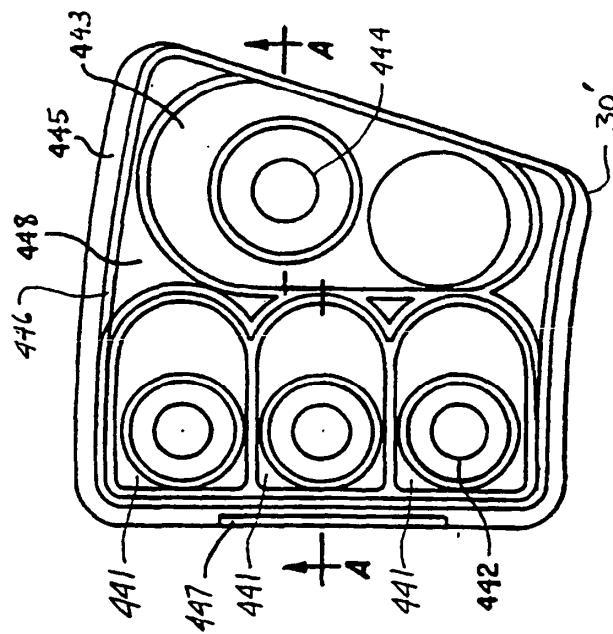
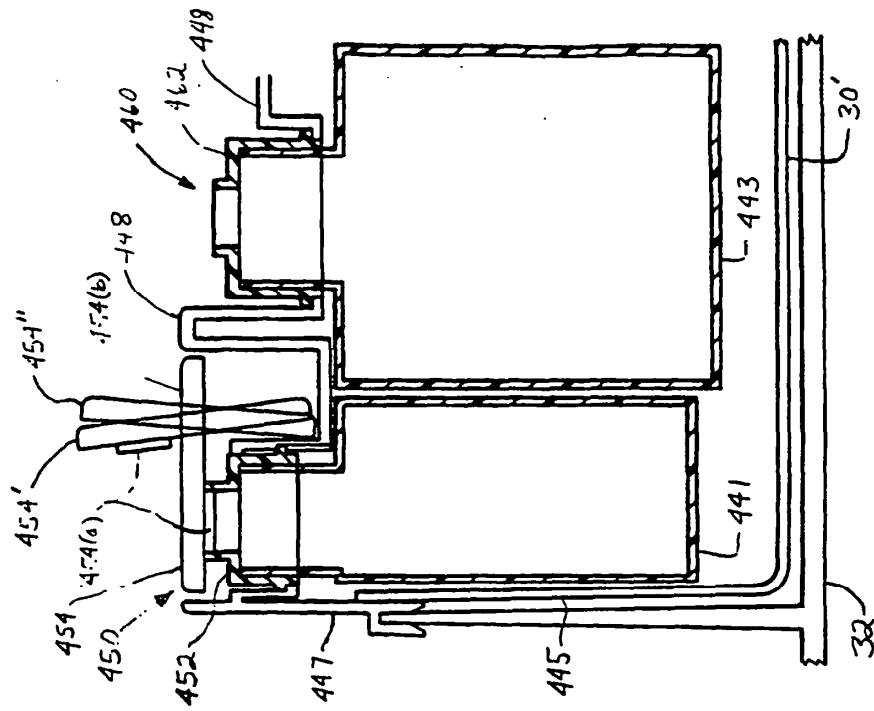
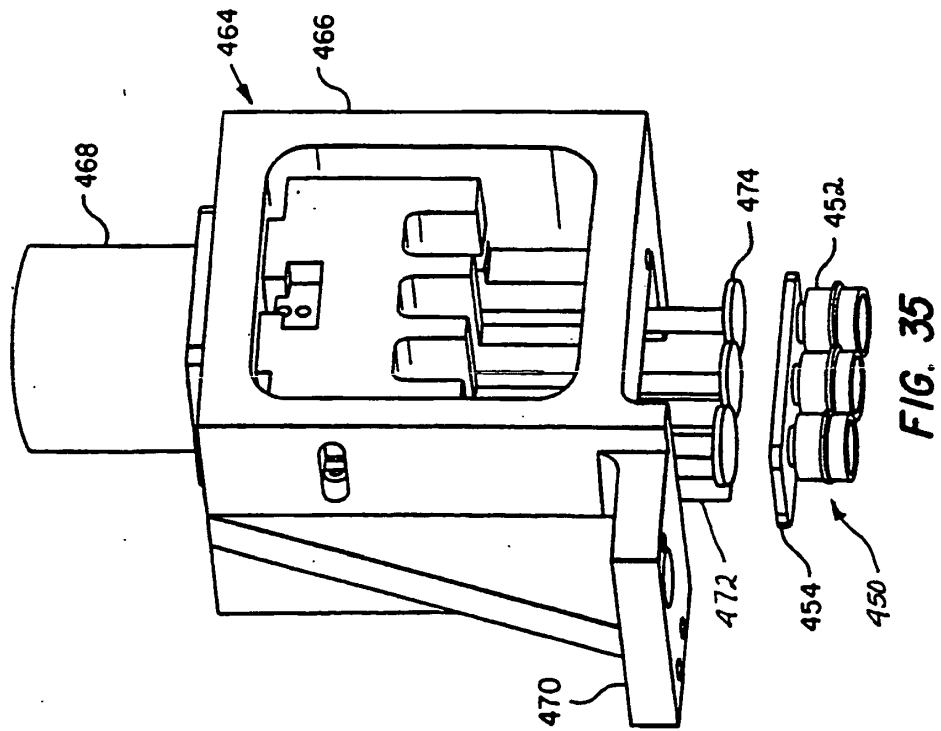
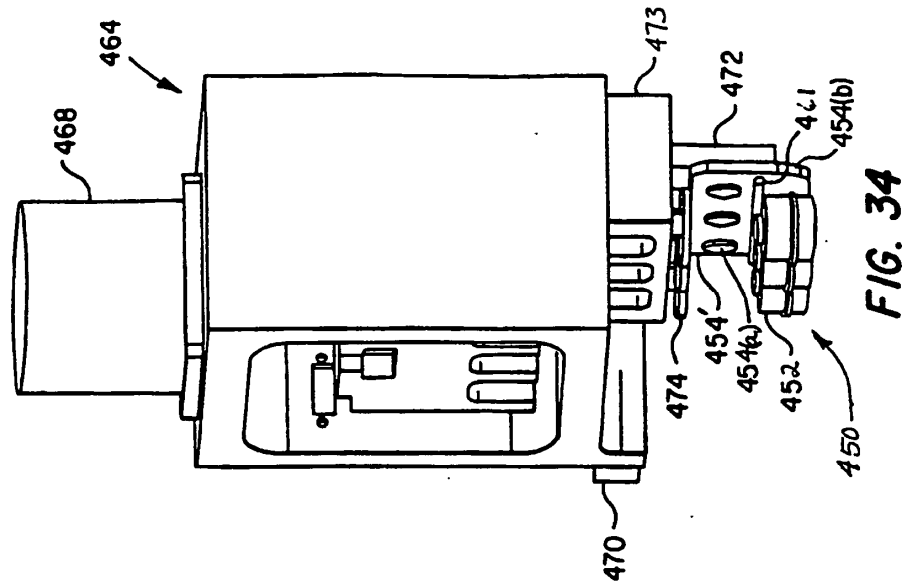


FIG. 33





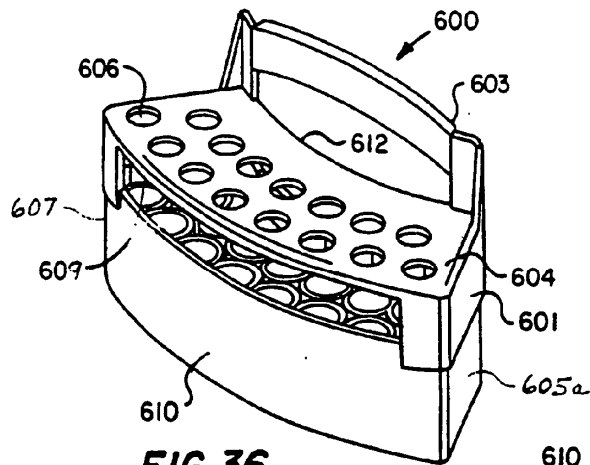


FIG. 36

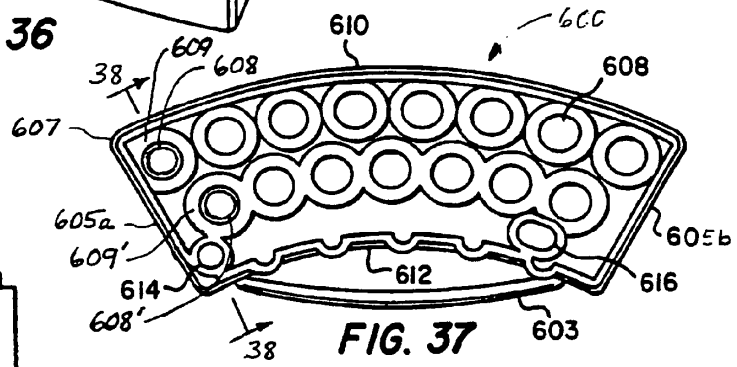


FIG. 37

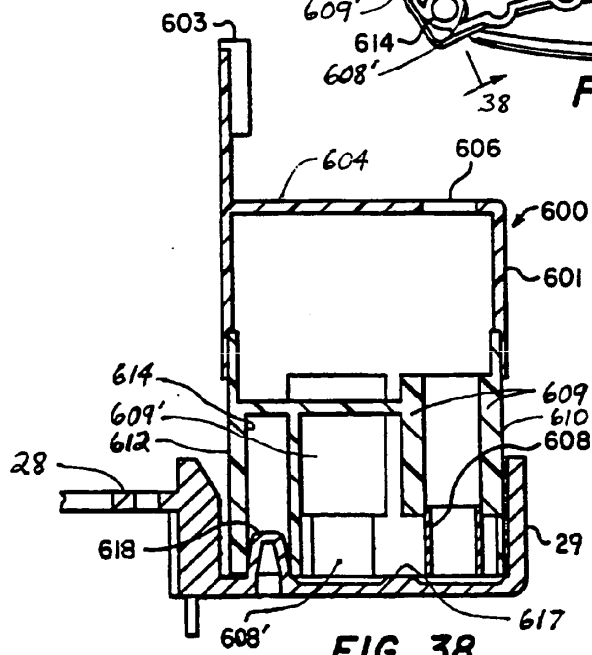


FIG. 38

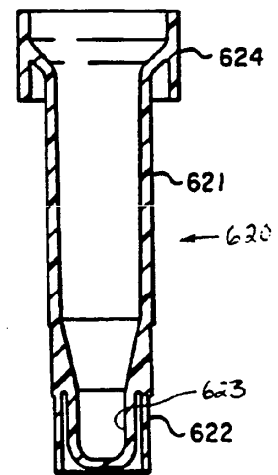


FIG. 39

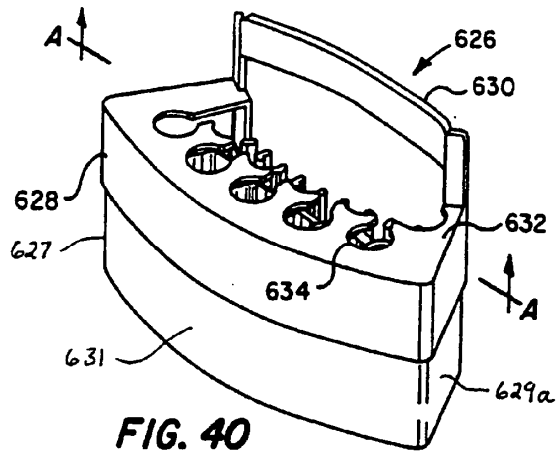


FIG. 40

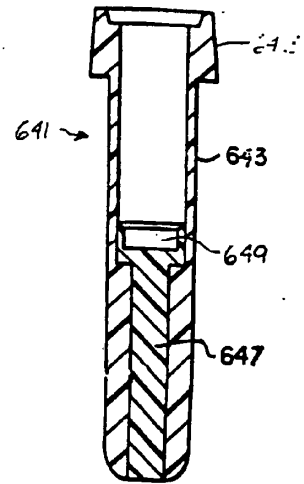


FIG. 43

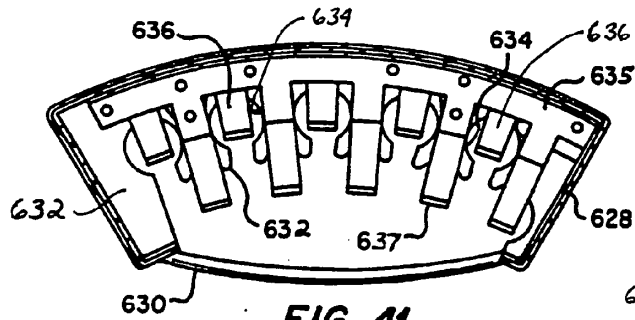


FIG. 41

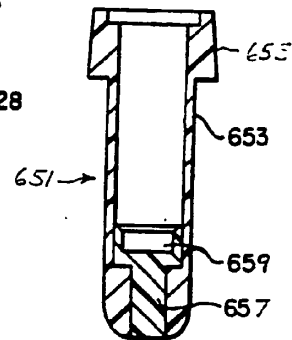


FIG. 44

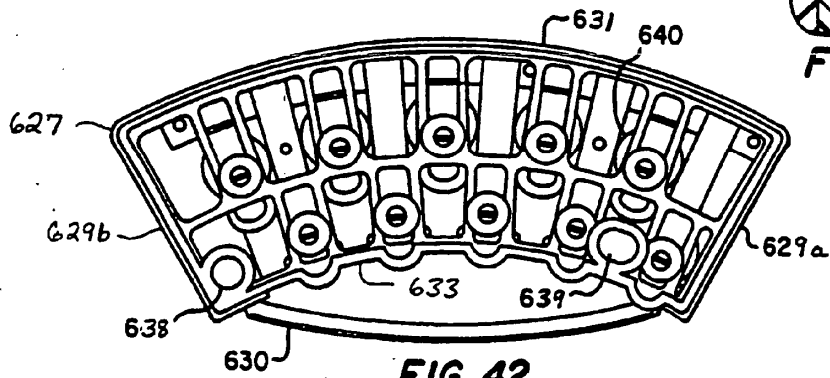
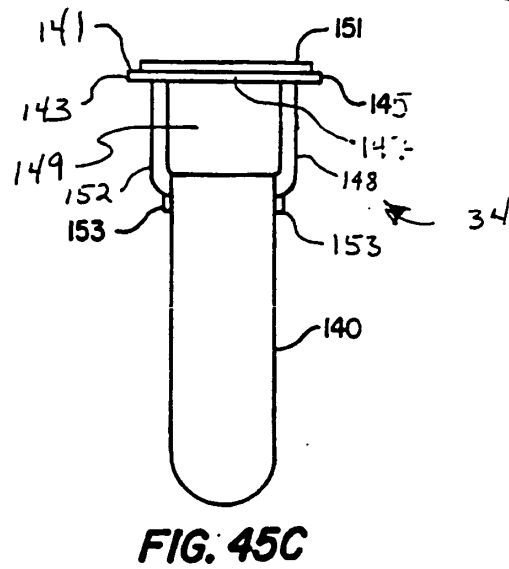
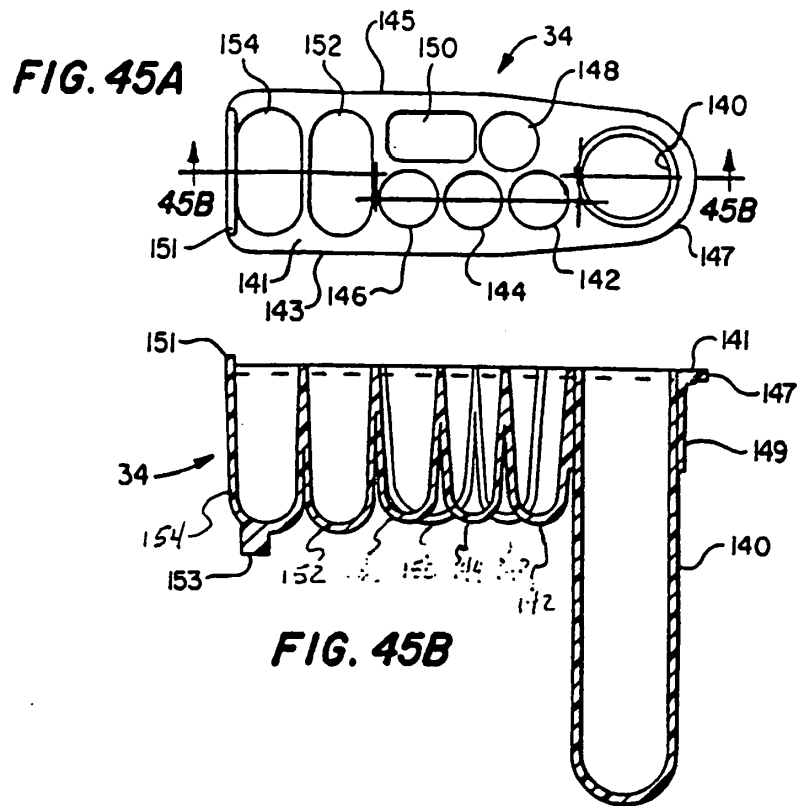


FIG. 42



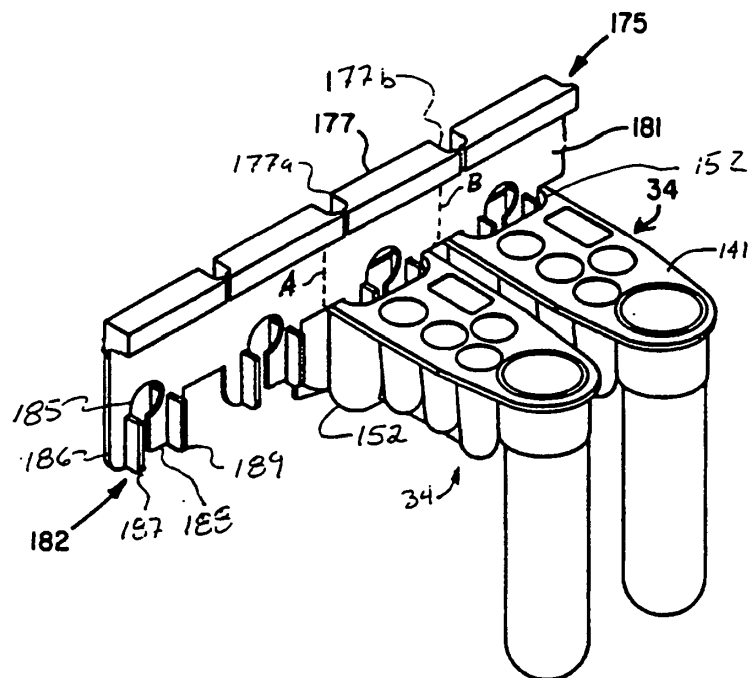


FIG. 46

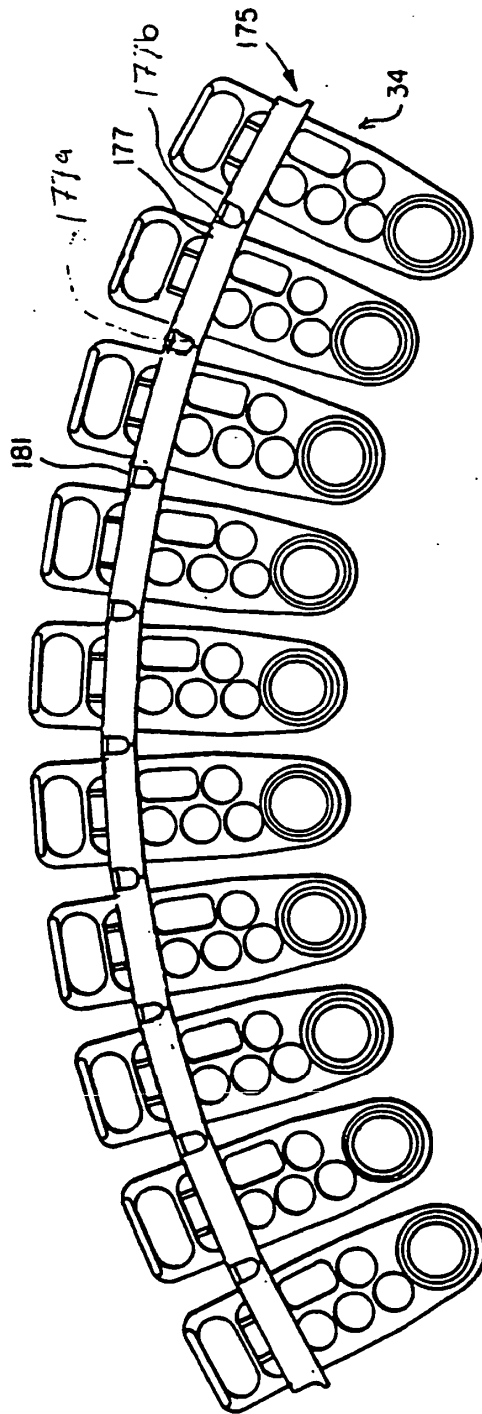


FIG. 47

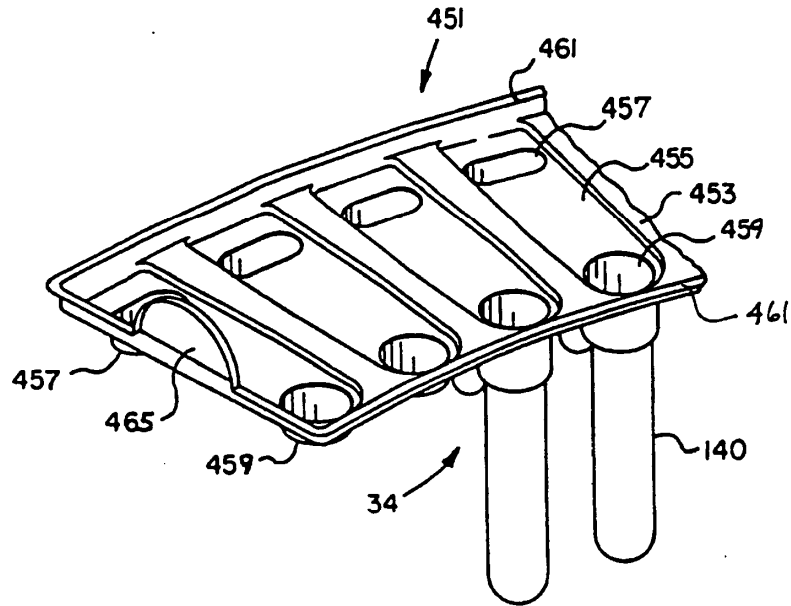
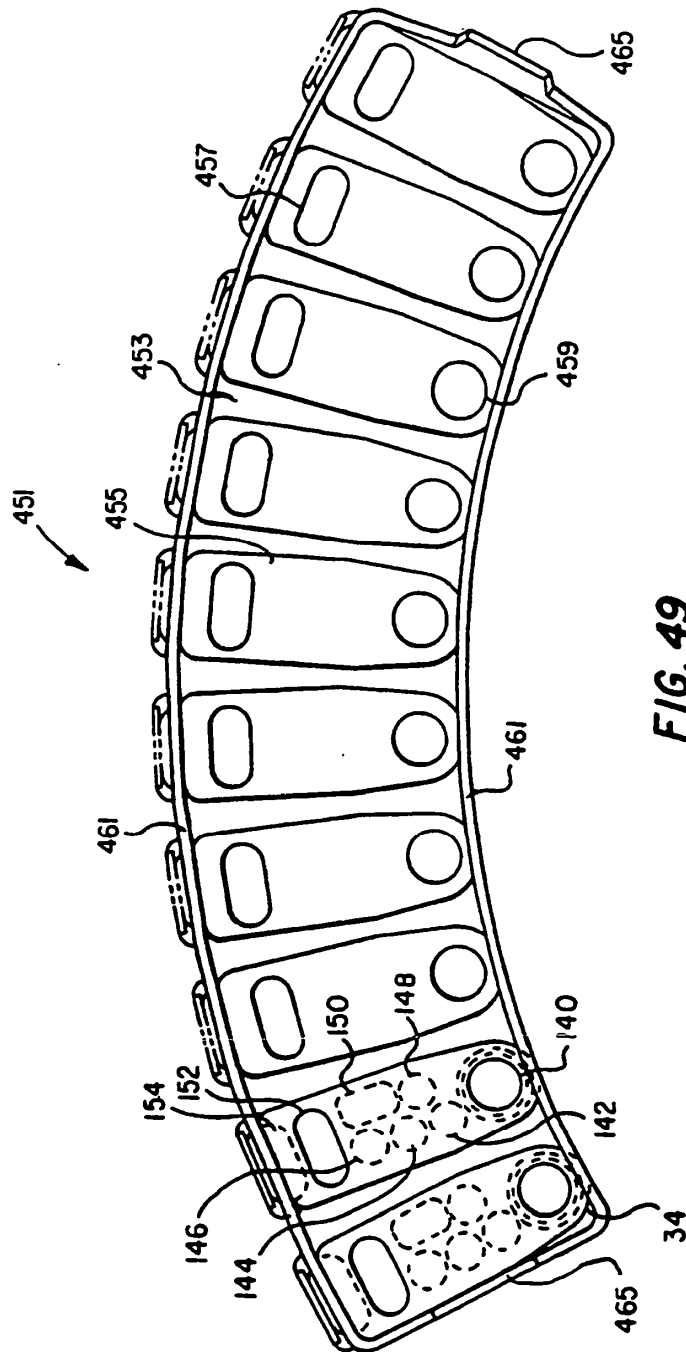


FIG. 48



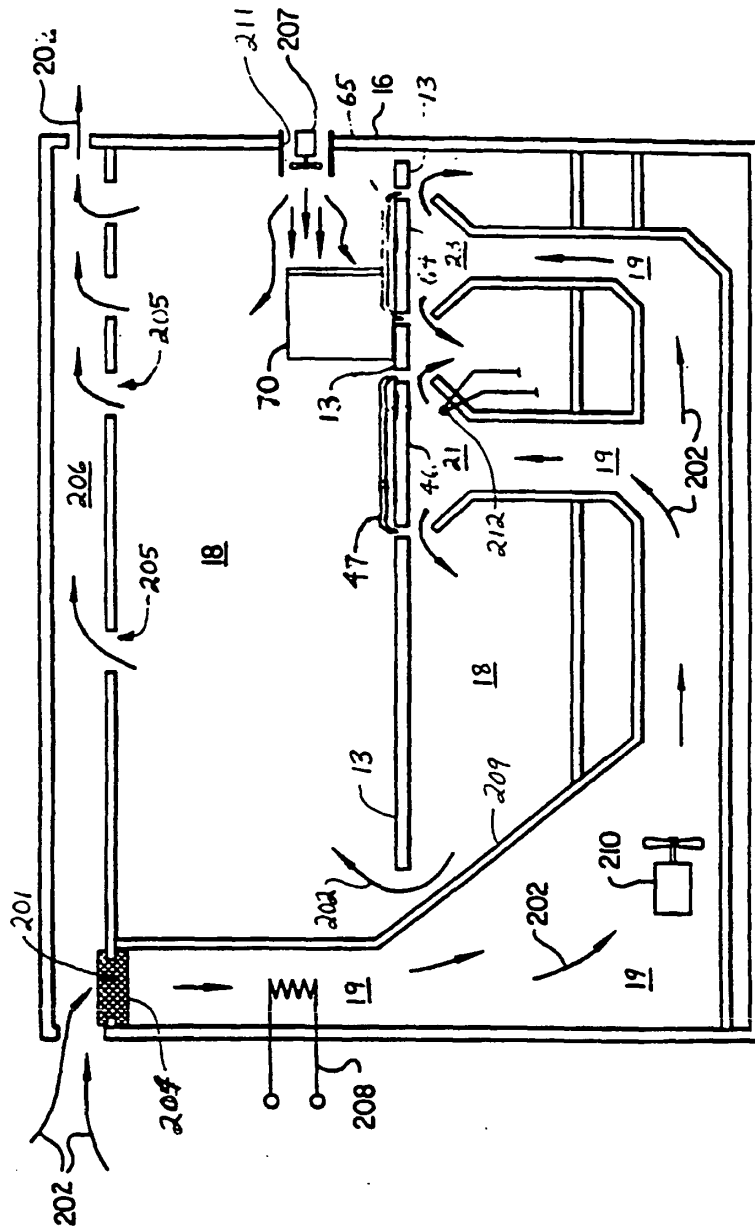


FIG. 50

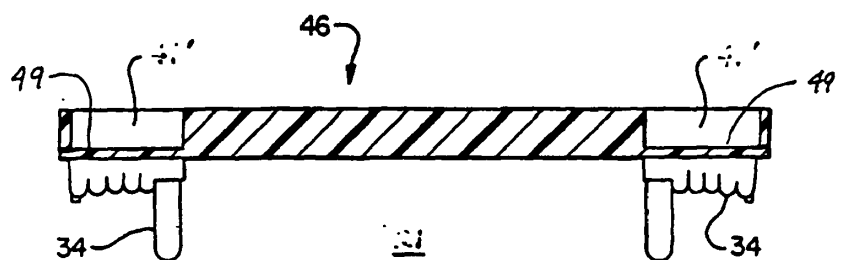
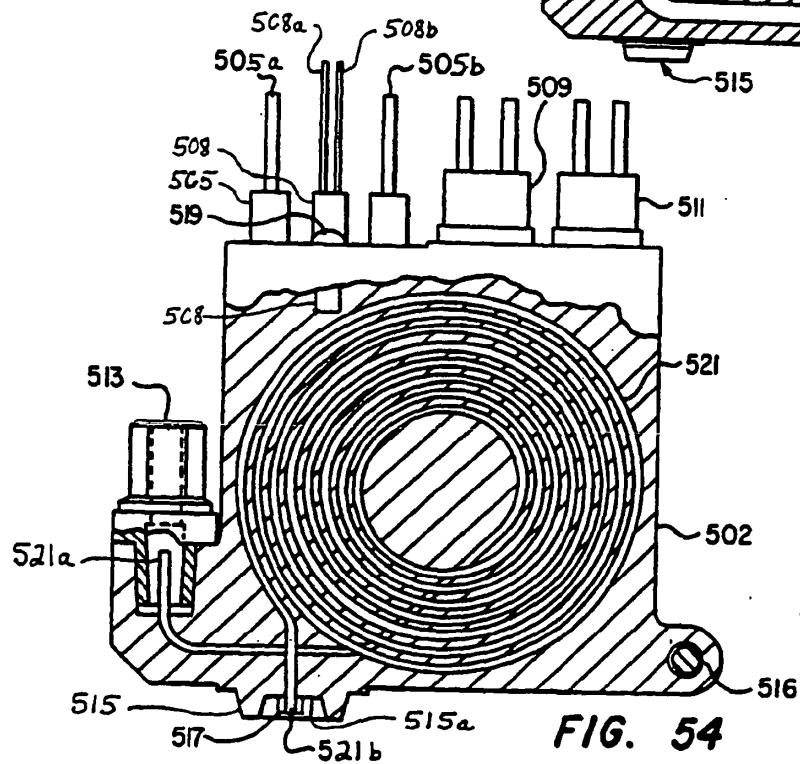
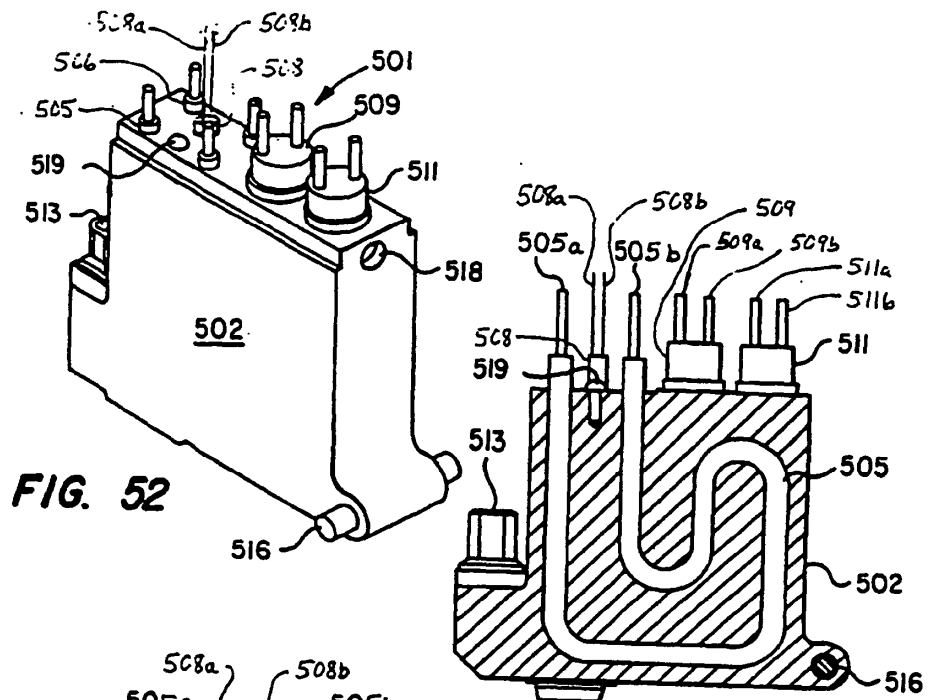


FIG. 51



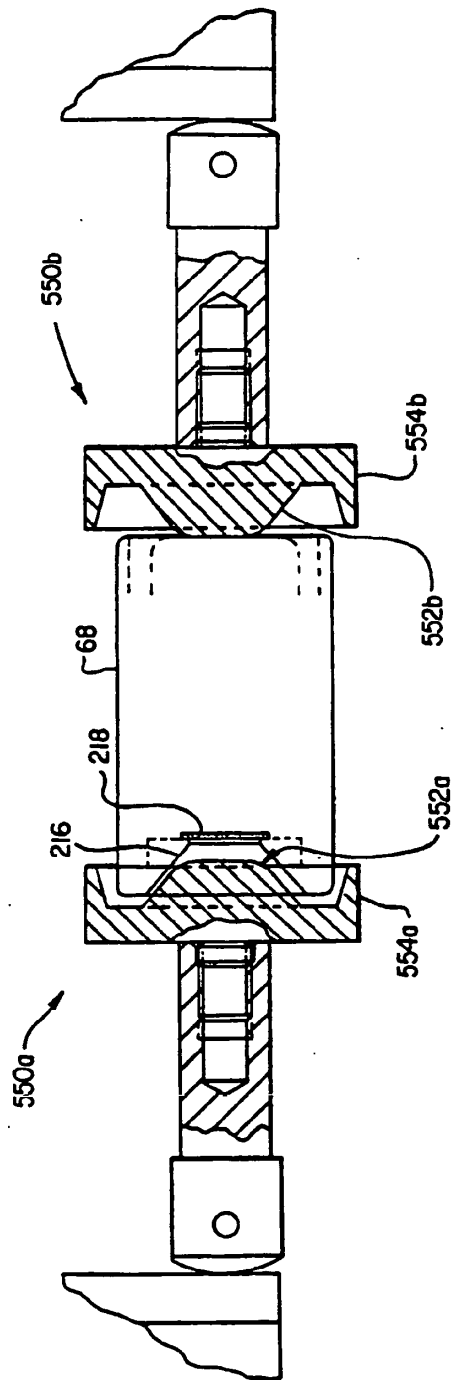


FIG. 57

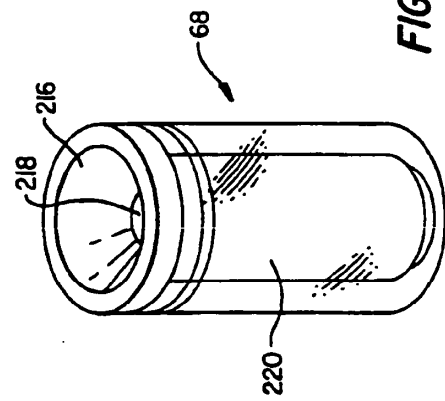
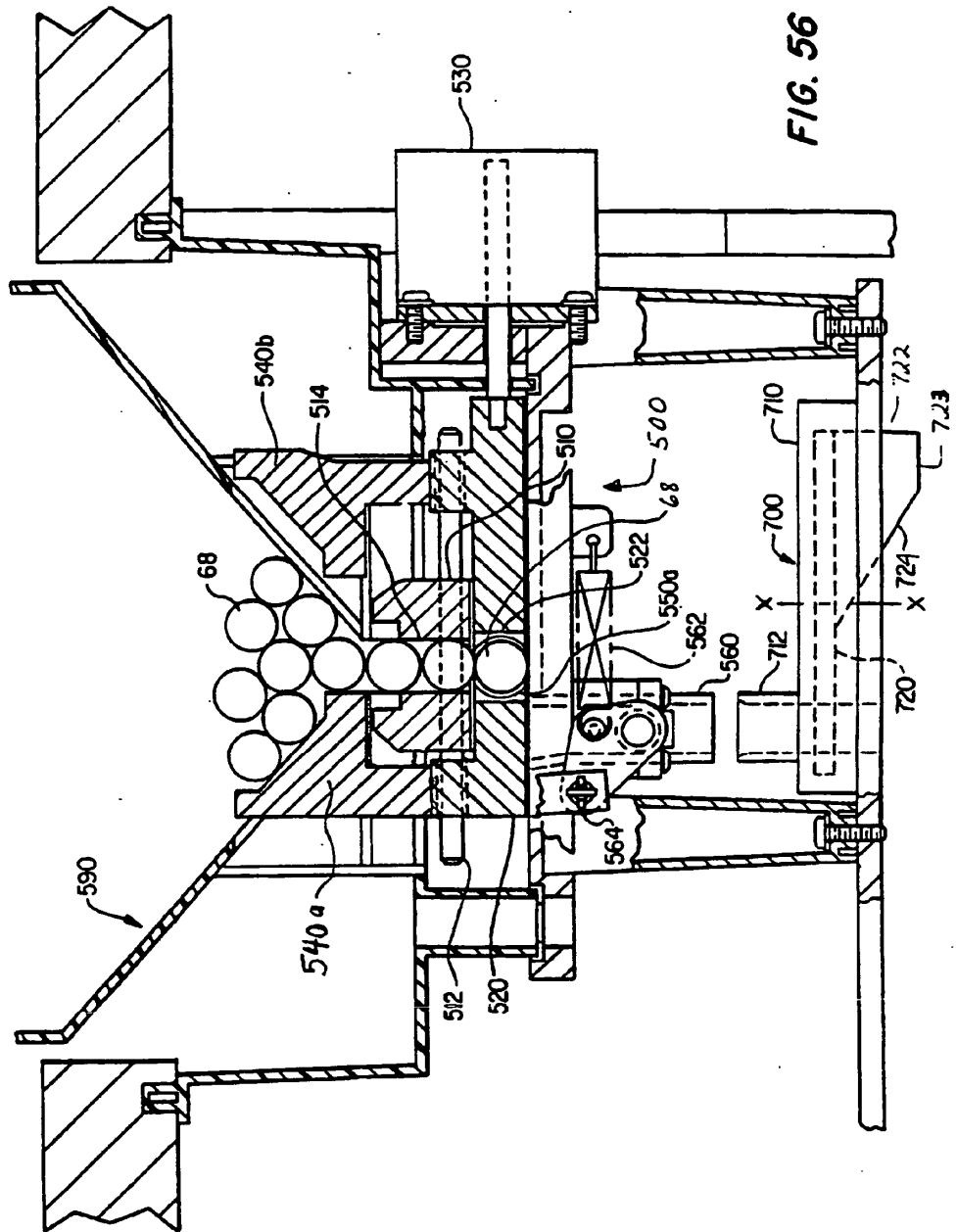
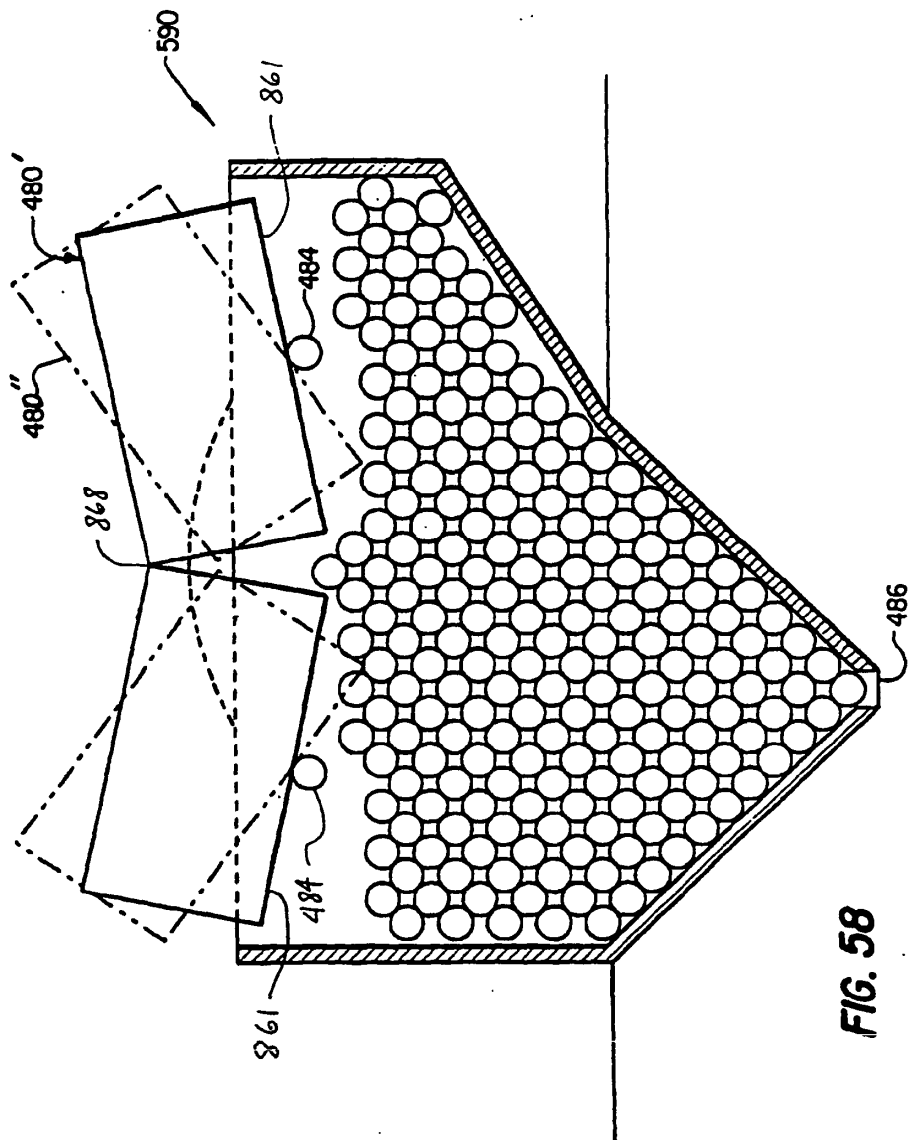
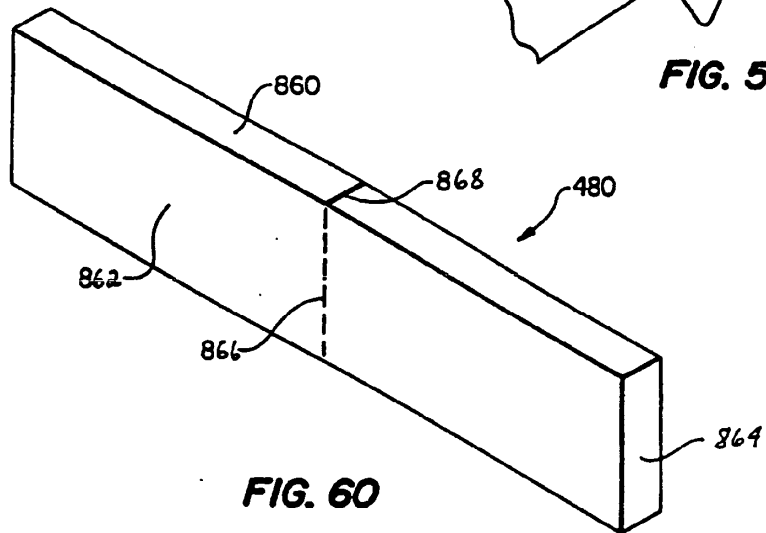
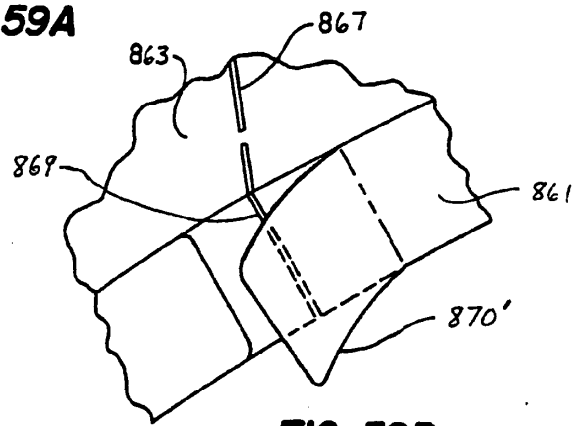
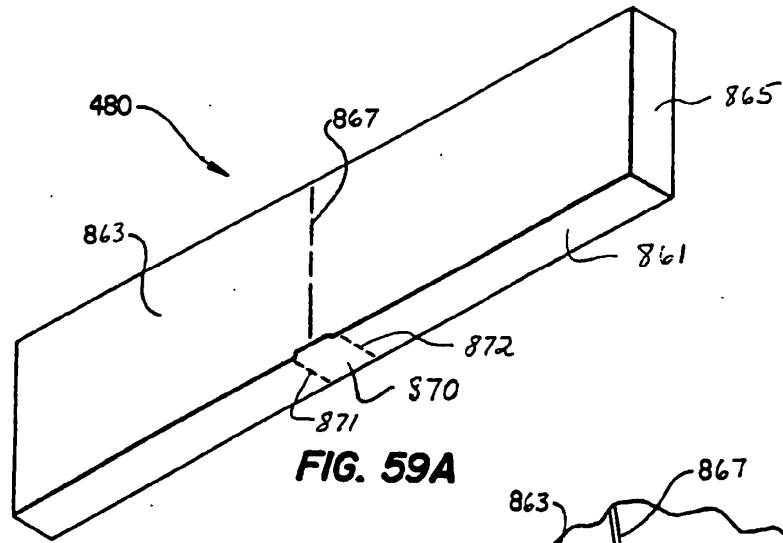


FIG. 55







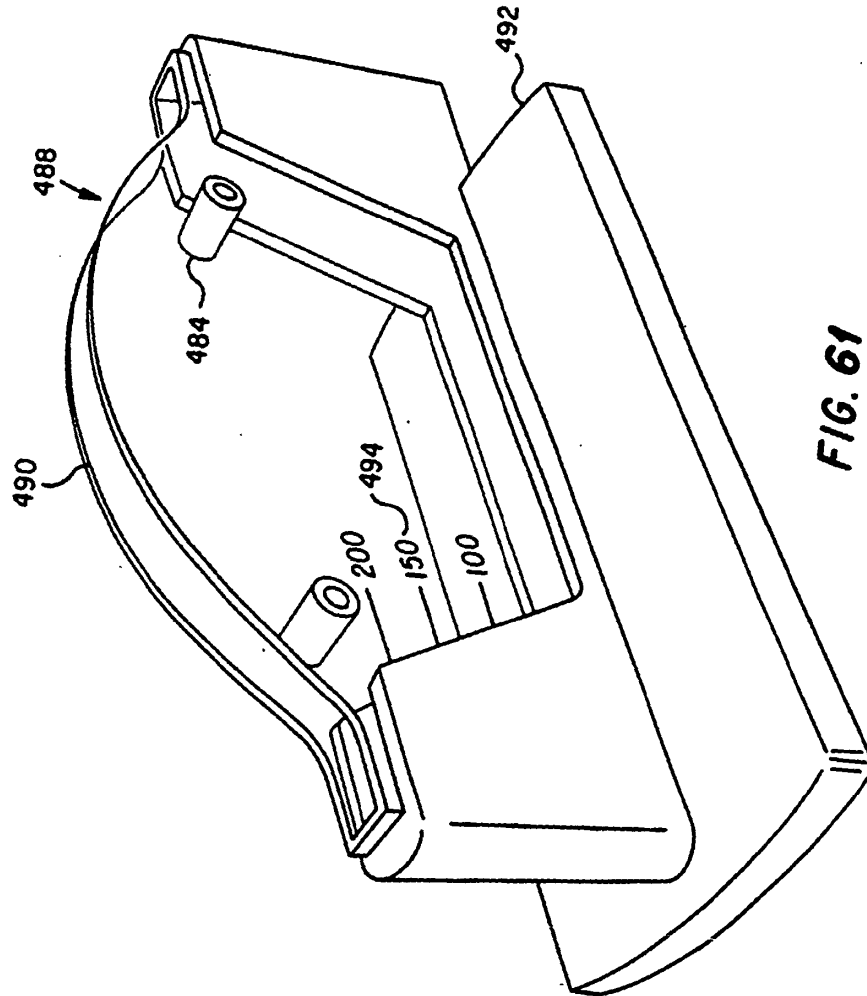


FIG. 61

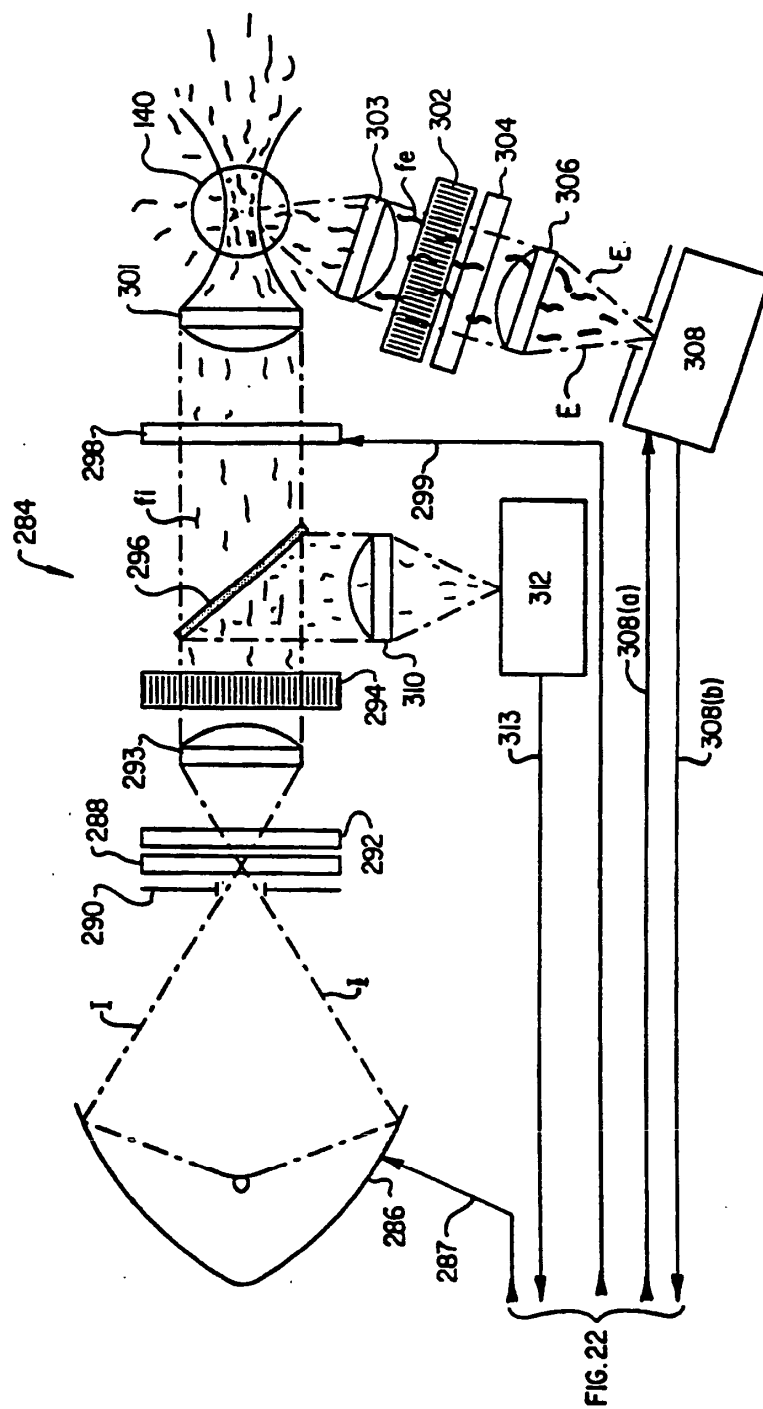


FIG. 62

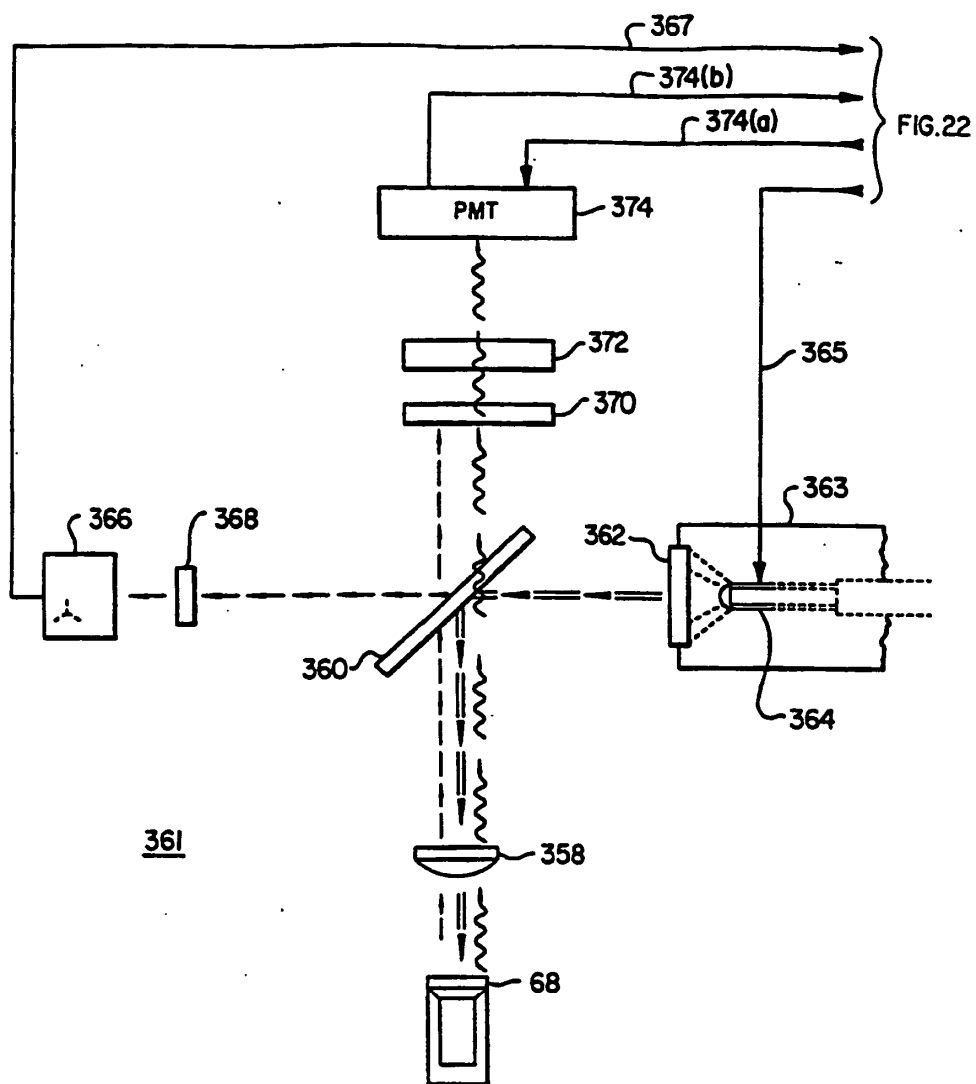


FIG. 63

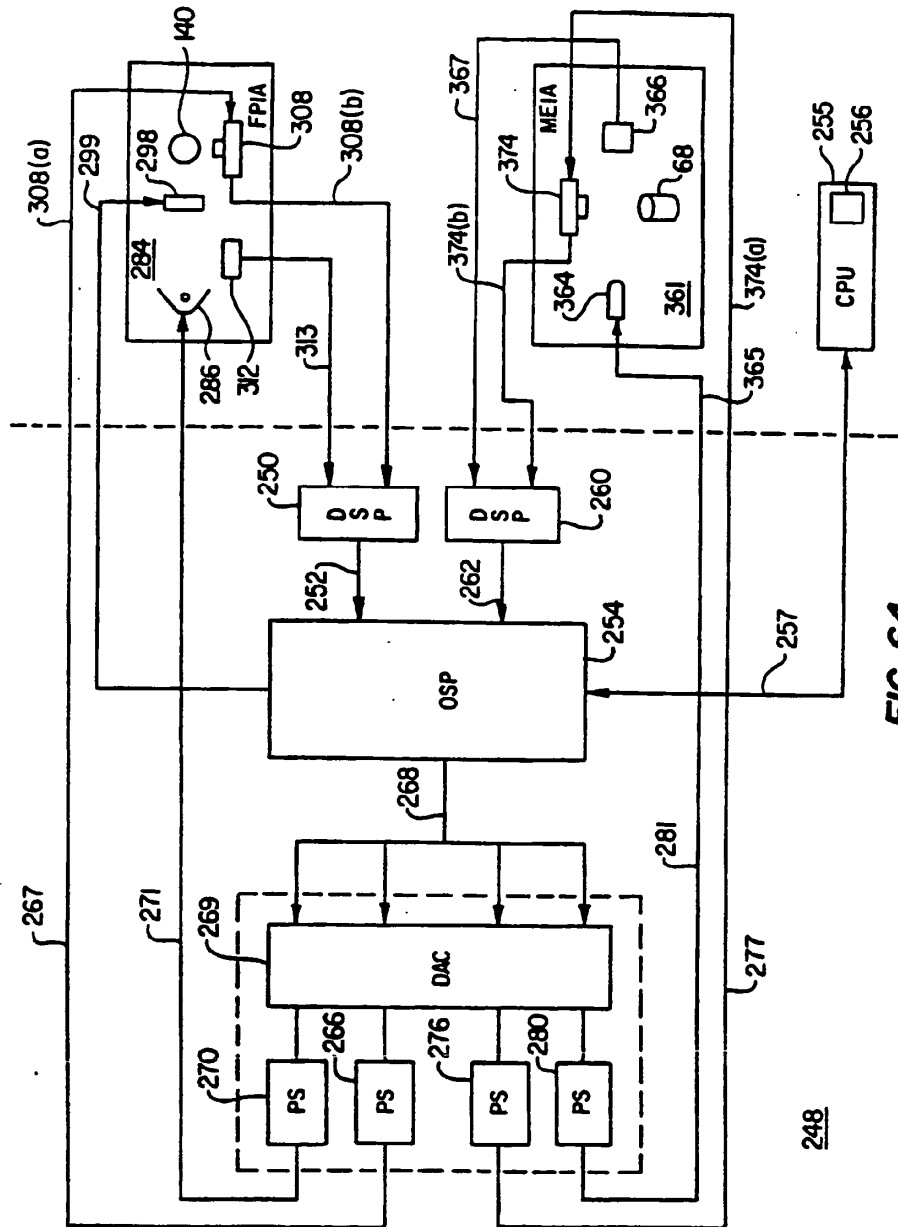


FIG. 64

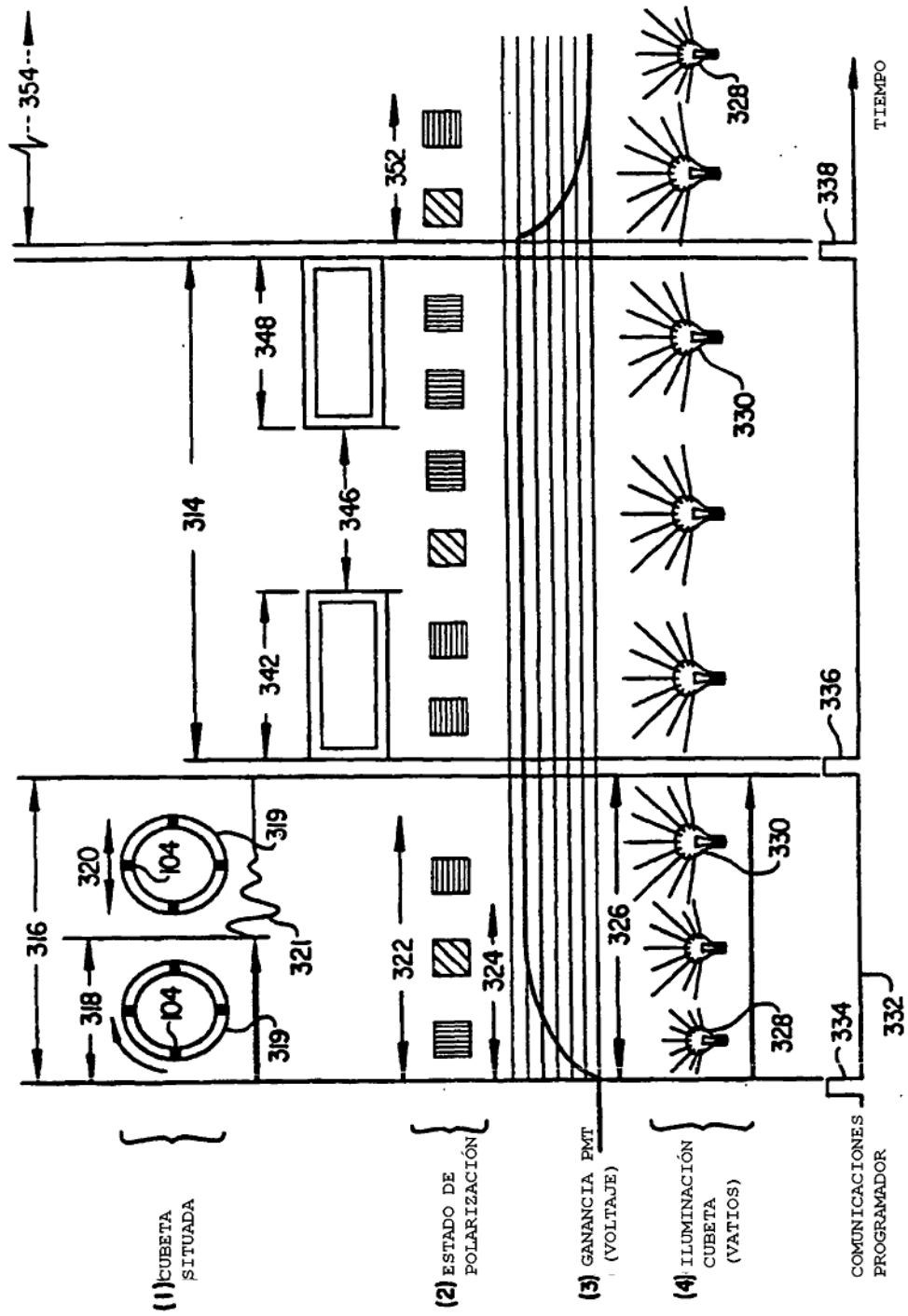
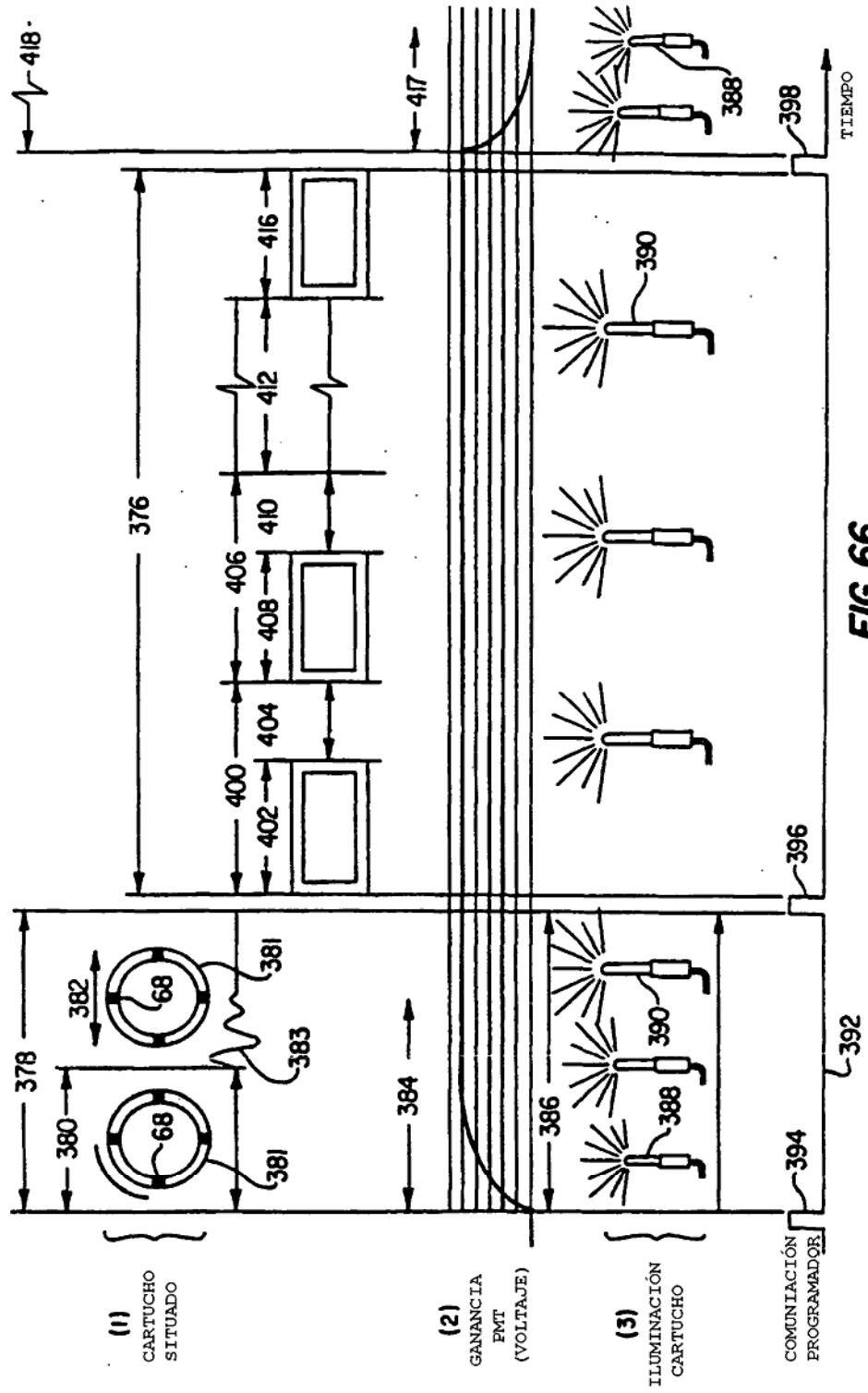


FIG. 65



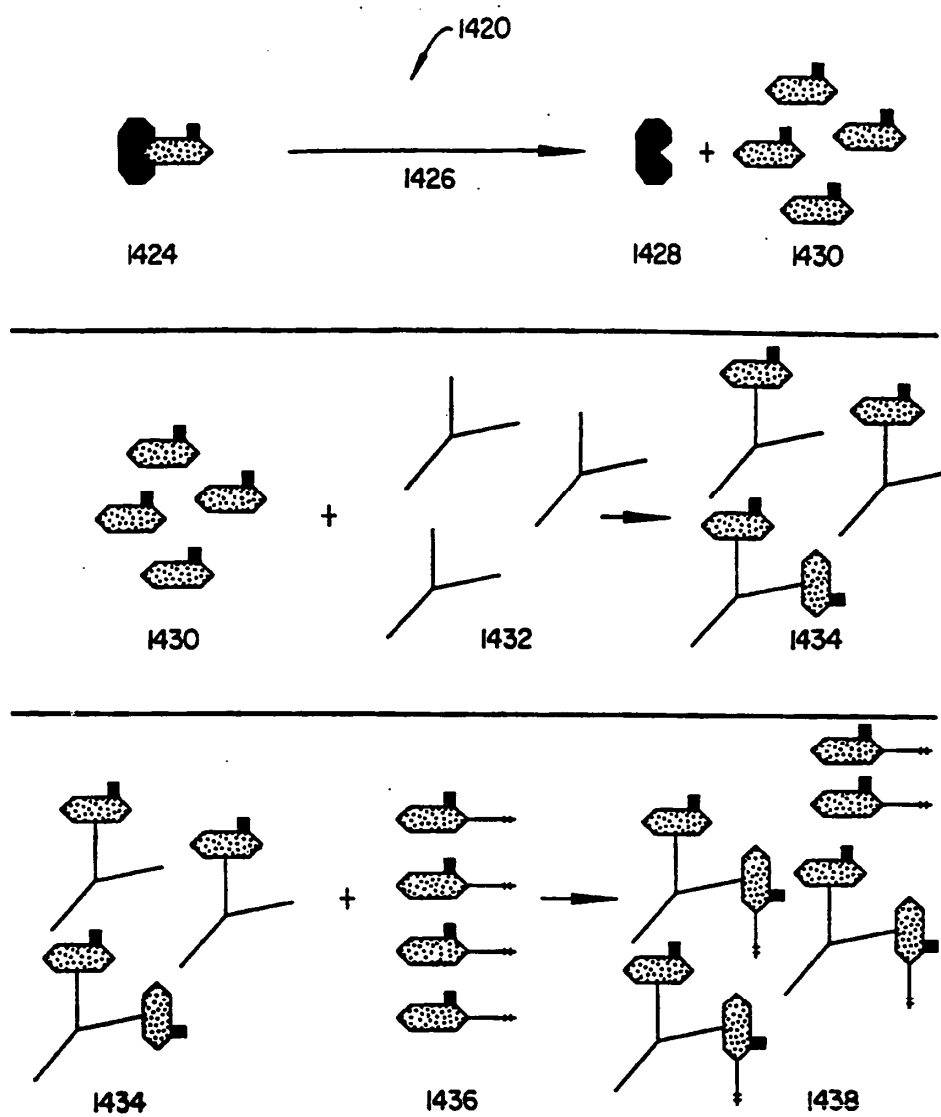


FIG. 67

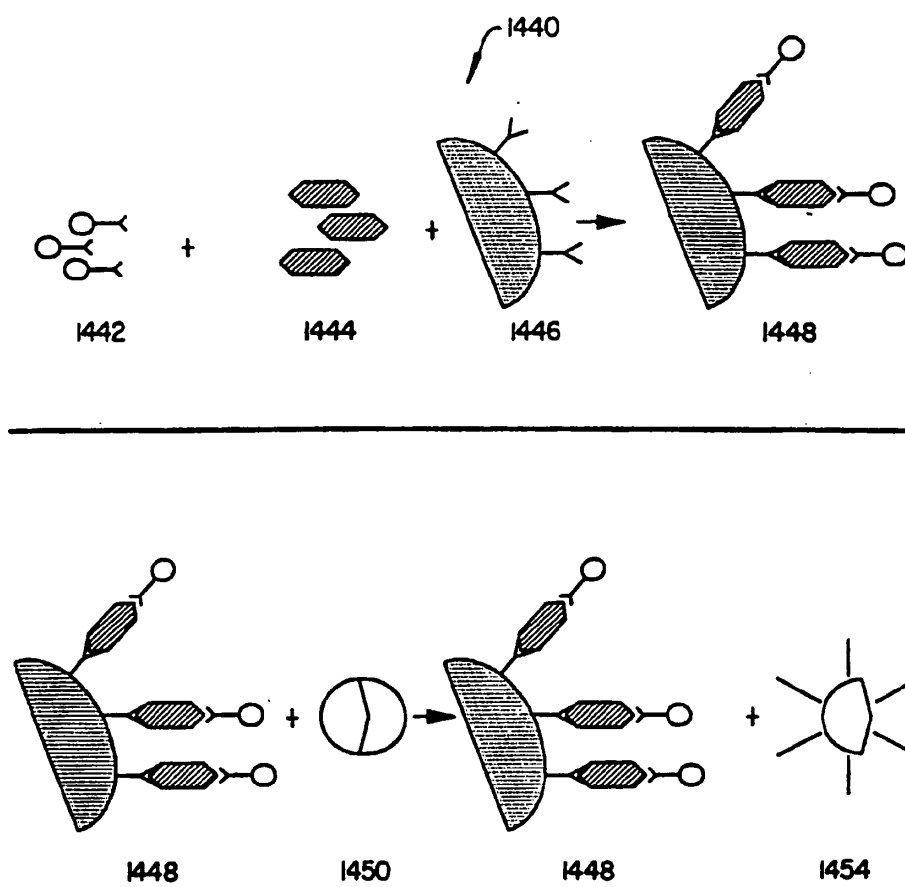


FIG. 68

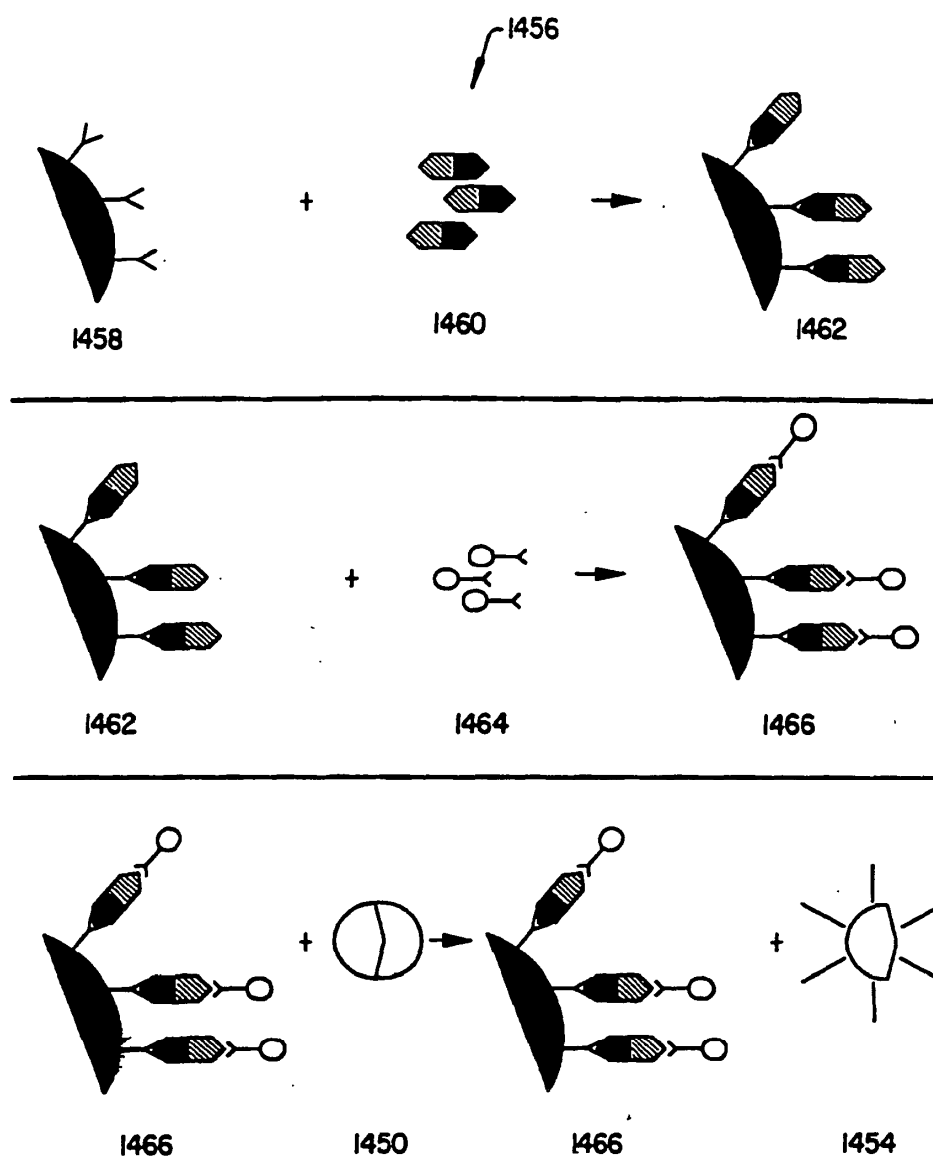


FIG. 69