

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 843 373**

51 Int. Cl.:

G01N 35/02 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2007** **PCT/US2007/066177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.0008** **WO08123882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2007** **E 07760276 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020** **EP 2156196**

54 Título: **Sistema de preparación de muestras para procesamiento de especímenes clínicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.07.2021

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (50.0%)
One Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417, US y
MESSINA, MARK (50.0%)

72 Inventor/es:

OBISO, RICHARD;
MCKEEN, BRIAN y
MESSINA, MARK

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 843 373 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Sistema de preparación de muestras para procesamiento de especímenes clínicos

5 Campo de la invención

La invención se refiere al procesamiento de muestras clínicas de especímenes. En algunos aspectos, la invención se refiere a la transferencia automatizada de muestras o especímenes desde un recipiente o receptáculo inicial a un recipiente o receptáculo de destino. En otros aspectos, la invención se refiere a la transferencia de muestras o especímenes a un recipiente o receptáculo de destino para procesamiento adicional, para realizar un ensayo o para realizar otro análisis. En otros aspectos, la invención se refiere a la transferencia de partes de muestras o especímenes a un recipiente o receptáculo de destino y la conservación de las muestras o especímenes restantes para procesamiento adicional, ensayos, análisis, archivo u otros usos o fines.

15 Antecedentes de la invención

Con la creciente necesidad de diagnósticos médicos, se procesan volúmenes cada vez más grandes de muestras clínicas. El procesamiento de muestras clínicas y especímenes puede implicar, entre otras cosas, la transferencia de muestras o especímenes a recipientes o receptáculos adecuados para la prueba de diagnóstico a realizar. El procesamiento de muestras y especímenes puede incluir los pasos de acceder al contenido de un recipiente o receptáculo inicial, por ejemplo, quitando la tapa, extraer una parte del contenido, y transferir una parte del contenido a un recipiente o receptáculo de destino. En algunas situaciones, el procesamiento puede incluir volver a colocar la tapa o cerrar de otro modo el recipiente o receptáculo inicial para conservar el contenido restante para pruebas adicionales o archivo. Los documentos WO02/18956A2 y US 5.578.494 describen sistemas de procesamiento de viales.

El procesamiento de gran número de muestras y especímenes incrementa el tiempo para proporcionar resultados del diagnóstico, incrementa la exposición de los operarios a trastornos por movimiento repetitivo y a materiales potencialmente biopeligrosos, reduce la coherencia de la preparación de muestras o especímenes, e incrementa el costo del procedimiento de diagnóstico. Cuando aumenta el volumen de pruebas de diagnóstico médico, aumenta el número de muestras y especímenes que precisan procesamiento. La automatización del proceso de preparación de muestras para pruebas de diagnóstico médico afronta los problemas antes identificados reduciendo el tiempo requerido para procesar especímenes, reduciendo la exposición de los operarios a movimientos repetitivos y materiales biopeligrosos, proporcionando coherencia en el procesamiento de muestras, y contribuyendo a contener el costo del procesamiento de especímenes.

Breve resumen de la invención

Según la invención, se facilita un sistema de procesamiento de viales según la reivindicación 1. Además, según la invención, se facilita un método de procesar contenido del vial según la reivindicación 9.

En un aspecto, la presente invención es un instrumento o sistema para la manipulación automatizada de muestras médicas para análisis molecular. El instrumento utiliza varios brazos mecánicos y dispositivos para manipular viales u otros recipientes o receptáculos que contienen especímenes médicos o clínicos o material de muestra. En otro aspecto, la presente invención es un método de procesar automáticamente especímenes médicos o clínicos o muestras para análisis molecular u otro diagnóstico. En una realización ilustrativa, la presente invención procesa de forma autónoma muestras y especímenes citológicos para análisis molecular. El procesamiento autónomo de muestras y especímenes puede incluir acceder al contenido de un recipiente o receptáculo inicial, por ejemplo, quitando un tapón o tapa, extraer todo o parte del contenido, transferir todo o parte del contenido a un recipiente o receptáculo de destino, y, en algunas realizaciones, volver a poner la tapa o cerrar de otro modo el recipiente o receptáculo inicial para conservar el contenido restante para pruebas adicionales o archivo.

En un aspecto, un sistema de preparación de muestras (SPS) es un dispositivo robótico controlado por microprocesador que automatiza el procesamiento de especímenes clínicos contenidos en viales u otros recipientes a receptáculos de destino para procesamiento adicional y análisis ensayo. El SPS es capaz de procesar automáticamente gran número de viales conteniendo muestras o especímenes y otros recipientes. El control por microprocesador puede implementarse con cualquier lógica o procesador incluyendo, ASICs, lógica especializada u otros circuitos integrados. El control automatizado puede implementarse con cualquier lógica o procesador incluyendo, ASICs, lógica especializada u otros circuitos integrados o cualquier otra combinación de dispositivos de control electromecánicos o mecánicos.

La extracción manual de los tapones de un vial u otro recipiente para transferir una muestra a un receptáculo de destino y luego volver a tapar el vial presenta problemas para los operarios que tendrían que realizar esta tarea repetitiva con gran número de viales u otros recipientes. Por ejemplo, la extracción de tapones y el retaponado manuales de muestras médicas o clínicas y especímenes presenta la posibilidad de exposición a materiales biopeligrosos, lesiones por movimiento repetitivo, fatiga y eficiencia reducida. Las realizaciones del SPS son más

idóneas para realizar esta tarea repetitiva y reducir el tiempo de respuesta general de la prueba, y también para reducir la exposición de los operarios a posibles trastornos por movimiento repetitivo y materiales biopeligrosos.

Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

Figura 1: Vista superior del sistema de preparación de muestras.

Figura 2: Vista oblicua del sistema de preparación de muestras.

Figura 3A: Conjunto de cabezal de punta

Figura 3B: Conjunto de cabezal de punta

Figura 4A: Conjunto de plataforma de estadificación (Carrusel)

Figura 4B: Conjunto de plataforma de estadificación (Carrusel)

Figura 5A: Conjunto de agarre del tapón

Figura 5B: Conjunto de agarre del tapón

Descripción detallada de la invención

En una realización ilustrativa, el SPS procesa muestras para un ensayo de diagnóstico molecular destapando un vial, permitiendo el acceso al contenido del vial, pipeteando un volumen de muestra del vial, y volviendo a tapar el vial. Otra realización adicional del SPS incluye pipetear un volumen de muestra predeterminado o especificado antes de volver a tapar el vial. Un vial puede contener una muestra líquida, un control para un ensayo de diagnóstico molecular, un espécimen a analizar en un ensayo de diagnóstico molecular, o un medio de citología de base líquida conteniendo un espécimen. El medio de citología de base líquida o el medio de muestra puede ser un medio que sea compatible con el análisis molecular o un medio que conserve y ayude en el transporte de especímenes para posterior análisis molecular o diagnóstico o para archivo. Las muestras archivadas pueden ser almacenadas y analizadas posteriormente. El SPS puede usar muestras espécimen que hayan sido previamente muestreadas para otros ensayos. El retaponado de las muestras de espécimen por el SPS después del procesamiento del espécimen permite el almacenamiento y muestreo adicionales de los especímenes.

El SPS ilustrativo procesa una pluralidad de viales tapados agitando cada vial para mezclar el contenido del vial o resuspender cierto contenido del vial, destapar el vial, pipetear una alícuota del contenido y transferir dicha muestra a un receptáculo de destino para procesamiento adicional. En otra realización ilustrativa, el SPS procesa un vial tapado destapando el vial, pipeteando una alícuota del contenido, volviendo a tapar el vial y transfiriendo el contenido a un receptáculo de destino para procesamiento adicional. En otra realización ilustrativa, el SPS procesa un vial tapado agitando el vial para mezclar el contenido del vial o resuspender cierto contenido del vial, destapando el vial, pipeteando una alícuota del contenido, retapando el vial y transfiriendo el contenido a un receptáculo de destino para procesamiento adicional. En otras realizaciones ilustrativas, el SPS procesa una pluralidad de viales tapados mezclando químicamente o resuspendiendo parte o todo el contenido del vial antes de destapar el vial para pipetear una alícuota del contenido o separando los componentes del vial químicamente (por ejemplo, precipitación), físicamente (por ejemplo, centrifugación) o de otro modo antes de destapar el vial para pipetear una alícuota del contenido. En otras realizaciones ilustrativas, el SPS procesa una pluralidad de viales tapados tratando químicamente (por ejemplo, desnaturalización química), físicamente (por ejemplo, desnaturalización por calor) o tratando o transformando de otro modo el contenido del vial antes de destapar el vial para pipetear una alícuota del contenido.

La zona de destino o el receptáculo puede incluir cualquier soporte o zona de contención incluyendo, aunque sin limitación, papel filtro, portaobjetos, una placa de múltiples pocillos, una unidad de filtración de múltiples pocillos donde el medio líquido puede ser extraído mientras se retiene el material de muestra, una serie de tubos, un rack de tubos, una serie de unidades de filtración, un rack de unidades de filtración, placas termocicladoras, tubos termocicladores, micromatrices, biochip o cualquier combinación de los anteriores. Cualquier soporte o zona de contención que pueda manejar una alícuota de muestra de un vial o recipiente procesado por el SPS es una zona de destino o receptáculo adecuado.

Se puede usar cualquier vial de espécimen o muestra u otro recipiente en el sistema de preparación de muestras. También se puede usar cualquier tapón de vial de espécimen en el sistema de preparación de muestras. Los tapones adecuados incluyen tapones roscados, tapones obturadores o cualquier tapón que pueda ser quitado por la acción de un brazo taponador. Un vial de espécimen puede incluir cualquier vial o recipiente que pueda ser manejado por el SPS. Un vial de espécimen puede contener muestras, blancos, controles, lavados o cualquier fluido o compuesto que el SPS pueda procesar.

- En una realización ilustrativa, el medio usado para recoger o transportar especímenes médicos puede ser cualquier medio líquido que sea capaz de conservar un espécimen biológico para análisis molecular en un tiempo posterior. Más preferible para el medio es un medio de citología de base líquida. Más preferiblemente este medio líquido puede ser usado para análisis tanto citológico como molecular del espécimen. Más preferible es un medio que pueda ser usado para conservar y transportar un espécimen biológico. Más preferible aún es un medio que sea adecuado para conservar y transportar un espécimen donde el espécimen experimentará análisis molecular para microorganismos. Aún más preferible es un medio donde el espécimen experimentará análisis molecular para HPV, Clamidia, Citomegalovirus, HIV, Treponema y/o Neisseria.
- 5 En una realización ilustrativa, el SPS comprende un carrusel de estadificación para viales u otros recipientes durante la extracción de tapones y el retaponado y el pipeteo del contenido del vial o recipiente. Este carrusel de estadificación comprende preferiblemente uno o varios pocillos de vial o depósito de uno o varios tamaños para la sujeción y el agarre del vial y otro recipiente.
- 10 En una realización ilustrativa, un método de procesar muestras comprende transferir viales a un carrusel de estadificación de modo que un vial pueda ser destapado, extraer una alícuota y taponarlo de nuevo. En otra realización ilustrativa, el método comprende además sujetar el tapón mientras se extrae una alícuota. En otra realización ilustrativa, la alícuota que se extrae es de una cantidad predeterminada.
- 15 El destapado puede ser realizado por un dispositivo que quita el tapón mientras otro dispositivo sujeta el vial suficientemente estacionario para poder destaparlo. Para tapones roscados o tapas a rosca, un dispositivo destapador agarra un tapón del vial y gira el tapón del vial de modo que el tapón del vial se desenrosque o quite del vial. Durante la extracción de tapones, el vial puede ser mantenido o sujetado estacionario por un dispositivo de agarre de vial o por un dispositivo pasivo por lo que el vial es mantenido o sujetado estacionario por el ajuste de un vial de diseño especial y/o un soporte de vial correspondiente o de acoplamiento. Igualmente, puede quitarse un tapón roscado o tapa a rosca de un vial a base de un dispositivo de agarre de tapón o un soporte de tapón de vial correspondiente o de acoplamiento, permitiendo la rotación del tapón. El dispositivo destapador también permite la sujeción de un tapón durante la extracción de la muestra y el posterior retaponado de los viales.
- 20 El agarre del vial lo puede realizar un dispositivo que agarre un vial para sujetarlo o dejarlo suficientemente estacionario para permitir la extracción del tapón del vial. En una realización, un dispositivo de agarre de vial agarra un vial durante la extracción de tapones y tiene la capacidad de aflojar dicho agarre de modo que, después de volver a taponarlo, el vial pueda ser movido. Un sistema ilustrativo de preparación de muestras incorpora un dispositivo de agarre de vial que puede sujetar o mantener estacionario cualquier vial, eliminando por ello la necesidad de un vial de diseño especial.
- 25 En una realización ilustrativa, el SPS emplea pipeteo para transferir una muestra de un vial a un receptáculo de destino. La cantidad de muestra que se pipetea puede ser predeterminada por el operador, se puede basar en el tamaño del vial o en el nivel de líquido en el vial determinado por un sensor de nivel de líquido. En todos los casos, el conjunto de pipeta de transferencia de especímenes extrae una cantidad deseada de líquido de un vial destapado y la transfiere al receptáculo de destino.
- 30 Las zonas de destino o receptáculos pueden incluir, aunque sin limitación, papel filtro, portaobjetos, micromatrices, biochips, placas de filtración de pocillos profundos y microplacas de múltiples pocillos tales como placas de filtración de 96 pocillos profundos, microplacas de 96 pocillos, placas de filtración de 384 pocillos y microplacas de 384 pocillos. Los receptáculos de destino también incluyen un rack de tubos o una serie de tubos. Un receptáculo de destino puede ser cualquier recipiente adecuado que pueda aceptar y contener una alícuota de un espécimen líquido. Las zonas o los receptáculos de destino pueden estar situados en una zona de sujeción 8.
- 35 En una realización ilustrativa del SPS, las muestras cargadas en el SPS han sido previamente muestreadas para análisis. Dependiendo del muestreo anterior, la cantidad de muestra en cada depósito puede variar de un recipiente a otro. Por lo tanto, la cantidad de espécimen que quede en el vial de muestra puede ser insuficiente para pruebas adicionales y debe determinarse. Antes del muestreo, el SPS mide la cantidad de muestra que queda en el recipiente. Entonces se puede determinar si la cantidad de muestra es suficiente para realizar un ensayo posterior. Además, el retaponado de viales de muestras por el SPS después de la extracción de muestras permite el almacenamiento, el archivo y la realización de pruebas adicionales de la muestra.
- 40
- 45
- 50
- 55

Conjuntos de un sistema ilustrativo de preparación de muestras

- 60 Una realización ejemplar del sistema de preparación de muestras puede incluir uno o varios de los subconjuntos siguientes: racks de sujeción de plataforma de entrada 1, plataforma de entrada 7, cesta de mezcla 2, brazo de manipulación de viales 4, plataforma de estadificación 3, brazo taponador 5, conjunto de cabezal de punta con detector 9, lector de código de barras, control por ordenador.
- 65 Plataforma de entrada

La plataforma de entrada soporta y mueve varios racks de entrada extraíbles. En una realización, la plataforma de entrada es un carrusel y los racks de entrada comprenden los segmentos semicirculares del carrusel de entrada ilustrativo. Estos racks están colocados sobre un carrusel de entrada conectado a un mecanismo de accionamiento, permitiendo la rotación del carrusel de entrada y los racks de carrusel de entrada. La rotación del carrusel de entrada mueve las muestras contenidas en los racks de carrusel de entrada de modo que sean accesibles al brazo robótico manipulador de viales 4. Los racks de carrusel de entrada tienen una pluralidad de pocillos circulares dimensionados para contener viales. Cada uno de estos racks de carrusel de entrada es extraíble del mecanismo del carrusel de entrada del SPS, donde normalmente descansan encima de la base rotativa del carrusel. Los racks de carrusel de entrada extraíbles permiten la carga del rack fuera del SPS, sujetar y organizar viales, y almacenar viales después de las pasadas. Cada rack de carrusel de entrada comprende un segmento semicircular de todo el carrusel de entrada donde se forma un carrusel de entrada completo cuando cada uno de los racks de carrusel de entrada está colocado en el SPS. Un rack de viales más pequeño 6 con una pluralidad de pocillos circulares para contener viales conteniendo soluciones de control y comprendiendo un segmento más pequeño del carrusel de entrada completa el carrusel de entrada del SPS.

En realizaciones alternativas, uno o varios racks de plataforma de entrada o viales pueden tener pocillos de formas, tamaños y dimensiones diferentes para acomodar varias formas, tamaños y dimensiones de los viales de espécimen en una pasada o flujo de trabajo del SPS.

En otras realizaciones, la plataforma de entrada y los racks de plataforma de entrada no son circulares y puede ser de cualquier forma y se pueden mover de cualquier forma a condición de que los viales sean accesibles a los varios componentes del SPS. Además, en otras realizaciones, la plataforma de entrada y los racks de plataforma de entrada pueden ser estacionarios, con acceso a los viales usando los brazos robóticos del SPS.

Brazo manipulador de viales

Con referencia a las figuras 1 y 2, el brazo manipulador de viales 4 comprende un conjunto de agarre de vial montado en un mecanismo de accionamiento vertical que sube y baja el conjunto. Como se ilustra en las figuras 5A y 5B, en una realización, el conjunto de agarre de vial comprende tres dedos de agarre 23 espaciados equidistante, radial y angularmente alrededor de un eje donde los dedos de agarre pueden juntarse concéntricamente para agarrar el tapón de un vial 12. El conjunto de mecanismo de accionamiento vertical y agarre de vial está montado, a su vez, en un brazo estacionario donde un mecanismo de accionamiento lateral mueve todo el conjunto a lo largo de la longitud del brazo. Esto permite que el brazo manipulador de viales 4 baje y agarre un vial, eleve el vial de su posición y deslice a lo largo del montaje de brazo a otra posición y bajar y liberar el vial en una posición diferente. El brazo manipulador de viales 4 agarra y transporta viales entre el carrusel de entrada, la cesta de mezcla y el carrusel de estadificación. El brazo manipulador de viales manipula viales de cualquier tamaño y de múltiples tamaños en la misma pasada o flujo de trabajo del SPS.

Cesta de mezcla

Con referencia a la figura 1, los viales pueden mezclarse empleando las cestas de mezcla del sistema de preparación de muestras. La cesta de mezcla comprende una cesta para contener viales y un mecanismo de accionamiento de excéntrica para agitar la cesta. La activación del mecanismo de accionamiento agita la cesta de mezcla y los viales que contiene, resuspendiendo el contenido de los viales. Los viales pueden mezclarse por rotación descentrada del mecanismo de accionamiento de cesta de mezcla o por otros métodos conocidos. La cesta de mezcla puede contener una pluralidad de viales de tamaños diferentes.

Plataforma de estadificación

La plataforma de estadificación comprende al menos un pocillo para contener un vial y puede comprender una pluralidad de pocillos para sujeción y agarre de viales. El SPS ilustrativo incorpora una plataforma de estadificación en la realización de un carrusel de estadificación que tiene cuatro pocillos. Cada pocillo contiene un mecanismo de agarre de vial de modo que puede quitarse un tapón de vial de un vial estacionario que es agarrado por alguno de los pocillos. Un mecanismo de accionamiento gira el carrusel de estadificación haciendo accesibles los viales al brazo taponador robótico 5 y para la extracción de una alícuota del contenido. Una pluralidad de pocillos de vial permite el manejo de múltiples viales e incrementa el número de procesos que pueden realizarse simultáneamente, tales como transferencia de viales, extracción del tapón y recolocación del tapón y pipeteo del contenido del vial. La plataforma de estadificación puede ser de cualquier forma y no tiene que ser de forma circular o moverse. En una realización ilustrativa de la plataforma de estadificación, el carrusel de estadificación es capaz de girar o mover viales para proporcionar acceso al brazo taponador 5, el brazo de manipulación de viales 4, y/o el conjunto de pipeta de transferencia de especímenes. Un solo motor o accionador mueve una excéntrica que aprieta una correa de agarre de vial en el pocillo de la plataforma de estadificación. La rotación de la plataforma de estadificación permite el agarre de viales en el pocillo o pocillos y permite que todos los pocillos sean capaces de agarrar un vial mediante la acción de un solo motor o actuador. Pueden emplearse motores, actuadores o disposiciones excéntricas adicionales para apretar la correa de agarre de vial en más de un pocillo a la vez.

Además, la correa de agarre de vial está enrollada alrededor del pocillo en una dirección hacia la izquierda desde un extremo fijo a un extremo montado en excéntrica de modo que la correa tenga la propiedad de autoapretarse durante la extracción del tapón. Por lo tanto, puede destapar viales que han sido apretados a un rango de pares hasta los límites de fuerza del taponador. Durante el retaponado, la configuración de la correa de agarre de vial hace que se afloje a un parámetro de par predeterminado asegurando que el tapón se recoloca a un par consistente.

Brazo taponador

El brazo taponador 5 quita y vuelve a poner los tapones de los viales. Una realización ilustrativa de un brazo taponador 5 comprende un módulo taponador representado en las figuras 5A y 5B, montado en un brazo situado encima de la plataforma de entrada 7 y la plataforma de estadificación 3. El módulo comprende un conjunto de dedos de agarre 23 que agarran el tapón del vial, un mecanismo de accionamiento de dedos 24 para abrir y cerrar los dedos, un mecanismo de accionamiento rotacional para girar el conjunto de dedos de agarre, y un mecanismo de accionamiento vertical para subir y bajar el conjunto de dedos de agarre. Los dedos de agarre se cierran juntando los tres dedos concéntricamente hacia el centro del conjunto de dedos de agarre mediante el mecanismo de accionamiento de dedos 24. En realizaciones alternativas, el manipulador de tapones puede comprender dos dedos opuestos que son capaces de agarrar un vial. Para acomodar el agarre de un tapón redondo, los dedos pueden estar conformados apropiadamente o hechos de materiales que permitan un contacto de rozamiento suficiente entre los dedos y el tapón. Dedos curvados, dedos flexibles, dedos recubiertos con un material elástico son algunos ejemplos que permitirán a un manipulador de tapones de dos dedos agarrar un tapón redondo. En otras realizaciones, el manipulador de tapones puede comprender un conjunto de un solo dedo para agarrar un vial. Tal dedo también puede comprender un bucle o cinta que pueden rodear un tapón y agarrar el tapón apretando el bucle o la cinta. El apriete del bucle o de la tira puede realizarse por rotación del manipulador de la tira/tapón o por acortamiento del bucle o de la tira.

La extracción de tapones de un vial se realiza girando la plataforma de estadificación conteniendo un vial hasta que el brazo taponador 5 esté situado encima del vial tapado. El pocillo de la plataforma de estadificación que sostiene el vial se aprieta para agarrar el vial cuando el brazo taponador 5 baja, agarra el tapón del vial, y gira para quitar el tapón. Una vez que se ha quitado el tapón de un vial, la plataforma de estadificación se puede girar para poner el vial abierto bajo la pipeta de transferencia de especímenes para permitir el acceso al contenido del vial. Cuando se extrae el contenido del vial, el brazo taponador 5 puede sujetar el tapón hasta que ya no sea necesario el acceso al contenido de la muestra en el vial. El retaponado del vial se realiza cuando el vial está situado adecuadamente debajo del brazo taponador 5. El proceso de destape se invierte y el tapón se coloca de nuevo en el vial. Los parámetros clave, tales como par aplicado al tapón, fuerza de introducción del tapón, tapón allí/no allí, detección de rosca transversal, etc, pueden ser medidos por los sensores del sistema y pueden ser ajustados por el operador y mediante un programa de control de flujo. El brazo taponador puede tapar/destapar viales de cualquier tamaño y de múltiples tamaños en la misma pasada o flujo de trabajo del SPS. Los viales que contienen controles de ejecución son frecuentemente de un tamaño diferente de los viales de muestras.

Además de girar los tapones para quitarlos y de sujetar los tapones durante otros procesos del SPS, el brazo taponador 5 se usa para tomar viales y, mientras los sujeta, girarlos de modo que un escáner de códigos de barras pueda leer la etiqueta de código de barras situada en el vial.

Conjunto de pipeta de transferencia de especímenes

El conjunto de pipeta de transferencia de especímenes comprende un conjunto de cabezal de punta 9 que puede bajarse y subirse, y un brazo de pipeta 10 en el que el conjunto de cabezal de punta está montado y que permite el movimiento en ambos ejes X y Y y un detector 17. El conjunto de cabezal de punta de pipeta está conectado mediante tubos a una bomba que permite la absorción y expulsión controladas de líquidos de la pipeta. Un detector o sensor 17 está montado en el conjunto de cabezal de punta 9 y permite la medición/detección de niveles de fluido en un vial. El detector 17 puede determinar niveles de fluido por varios métodos tal como óptico, capacitivo, impedancia, vibración, presión, radar/microondas, radio frecuencia, conductividad, resistencia o ultrasónico/sónico. También se puede usar sensores que no requieren contacto con la muestra al determinar la posición y presencia de objetos dentro del SIPS, tal como puntas de pipeta desechables, botellas de reactivo, botellas de residuos y receptáculos de destino. Un detector o detectores puede emplear cualquier combinación de los varios métodos para realizar la medición/detección y/o determinar la posición de objetos dentro del SIPS. Se usa un detector ultrasónico en una realización ilustrativa del SIPS. En esta realización puede usarse cualquier detector ultrasónico adecuado, tal como los que se pueden obtener de Cosense, Inc., Hauppauge, NY.

La extracción de muestra líquida de un vial destapado se lleva a cabo usando un conjunto de brazo de pipeta que carga una punta de pipeta desechable estándar sobre el conjunto de cabezal de punta 9. El conjunto de cabezal de punta es capaz de moverse a varias posiciones en el SIPS: para tomar una punta de pipeta, extraer una alícuota de muestra del vial, colocar la muestra alícuota de la pipeta en una bandeja de procesamiento de muestras o placa de ensayo, y expulsar la punta usada a una bandeja de residuos. Una punta de pipeta es tomada por la bajada del conjunto de cabezal de punta 9 sobre una punta de pipeta disponible, donde es sujeta por el conjunto de cabezal de punta 9 mediante rozamiento con la boquilla 14.

Dependiendo del tamaño del vial, el nivel de líquido en el vial se determina antes de pipetear o antes de tomar una punta de pipeta. Si hay una cantidad suficiente de líquido, en base a la medición efectuada por el detector ultrasónico, el contenido del vial puede ser pipeteado. Los niveles insuficientes de líquido generarán un mensaje de error. Los niveles de líquido excesivos también generarán un mensaje de error puesto que esto es indicativo por lo general de manipulación de la muestra.

Un microprocesador u ordenador programable puede ser usado para controlar cada aspecto de la operación del SIPS. Los datos de ensayo se introducen al ordenador por el monitor de pantalla táctil 11, el teclado, y escáneres de código de barras de mano e incorporados. Cada uno de los subconjuntos del SIPS puede ser controlado por su propio microprocesador u ordenador, incluyendo los conjuntos previamente detallados y, además, el conjunto de bombeo, el mecanismo de calentamiento, y los lectores de códigos de barras. Un circuito lógico de control, microprocesador, microprocesador central o alguna o varias combinaciones de estos pueden ser usados para controlar un subconjunto SIPS.

Un SIPS tendrá al menos uno de cada uno de los componentes anteriores. Sin embargo, las copias adicionales de cada uno de los componentes anteriores aumentarán la producción del procesador y pueden ser usadas en realizaciones del SIPS.

La entrada de datos y la función del SIPS son introducidas usando un monitor de pantalla táctil 11, lector de código de barras de mano y un teclado. La información se muestra en la pantalla 11 del panel frontal del instrumento. La información es procesada por un microprocesador integrado y se almacena localmente y puede almacenarse en dispositivos de red. Además, un lector de código de barras puede complementarse o sustituirse por un lector RFID y el empleo de etiquetas RFID.

Operación de un SIPS Ilustrativo

A continuación se describen las funciones típicas que lleva a cabo un SIPS ilustrativo para procesar un solo vial.

Después de iniciar un programa, el brazo de manipulación de viales 4 se desplaza hacia el rack de la plataforma de entrada 1 para obtener un vial. El brazo de manipulación de viales 4 baja, agarra y eleva un vial, que luego se coloca en la cesta de mezcla. La cesta de mezcla resuspende el contenido del vial. El brazo de manipulación de viales 4 saca el vial agitado de la cesta de mezcla y pone el vial en la plataforma de estadificación de cuatro pocillos.

La rotación de la plataforma de estadificación mueve el vial a una posición accesible para el brazo taponador 5. El brazo taponador 5 baja para agarrar el vial. Si la etiqueta del vial no fue leída antes por el escáner primario de códigos de barras que escanea viales cuando son transportados desde el rack de la plataforma de entrada 1 a la mezcladora, el vial es expulsado del pocillo de la plataforma de estadificación y girado delante de un escáner de códigos de barras para leer la etiqueta y luego es devuelto al pocillo de la plataforma de estadificación. Mientras el brazo taponador 5 está sujetando el tapón del vial, la plataforma de estadificación agarra el vial, inmovilizándolo suficientemente. El brazo taponador 5 gira y quita el tapón del vial. Con el tapón del vial quitado, la plataforma de estadificación gira para permitir la extracción de una muestra del vial.

El conjunto de pipeta de transferencia de especímenes mueve el conjunto de cabezal de punta 9 a una caja de almacenamiento de puntas de pipeta situada en la zona de sujeción 8 y toma una punta de pipeta. Con una punta de pipeta en posición, el conjunto de pipeta de transferencia de especímenes se mueve por encima del vial destapado. El sensor ultrasónico de detección de volumen en el conjunto de pipeta de transferencia de especímenes determina la altura de la superficie y la suficiencia del contenido del vial destapado. El conjunto de cabezal de punta de pipeta se baja al vial y aspira una cantidad medida de muestra. Se aspira un volumen predeterminado de muestra a la punta de pipeta usando una bomba volumétrica en comunicación con la punta de pipeta mediante un tubo. El tubo y la bomba volumétrica pueden estar preferiblemente al menos parcialmente llenos de un fluido sustancialmente incompresible, tal como agua, y preferiblemente solamente tiene gas en una parte del tubo para crear una interfaz gaseosa entre la muestra aspirada a la punta de pipeta y el fluido hidráulico que hay en el tubo. Esta disposición ayuda preferentemente a extraer un volumen exacto y predeterminado de líquido reduciendo la compresibilidad total del gas y líquido en el tubo que se usa para aspirar la muestra. Otros medios para extraer un volumen predeterminado incluyen medir el nivel de líquido usando un sensor de nivel de fluido cuando se extrae una muestra o medir el nivel de líquido antes y después de extraer una muestra.

Con una alícuota de muestra contenida en la punta de pipeta, la pipeta de transferencia de especímenes se mueve a una placa de destino donde el espécimen es dispensado a un pocillo de la placa. La pipeta de transferencia de especímenes se mueve entonces y dispensa el fluido restante a la botella de residuos del sistema. Después de expulsar todo el líquido, la pipeta de transferencia de especímenes se mueve al cajón de residuos de puntas donde se retira la punta de pipeta usada.

Después de haber sido muestreada una alícuota del contenido del vial, la plataforma de estadificación se mueve a la posición de taponado. El tapón del vial que ha sido sujetado por el brazo taponador 5 durante el muestreo de la

alícuota se fija de nuevo sobre el vial. Una vez que el vial ha sido tapado de nuevo, la plataforma de estadificación se mueve a la posición de toma de vial. El brazo de manipulación de viales 4 baja, agarra el vial, eleva el vial retaponado y lo devuelve a su posición original del pocillo del rack de la plataforma de entrada.

5 Dado que el brazo taponador 5 sujeta el tapón del vial durante el muestreo de la alícuota y no coloca el tapón del vial abajo sobre una superficie, no tiene lugar contaminación cruzada de muestras a través del contacto del tapón del vial. Eliminando la contaminación cruzada, los viales nuevamente tapados se pueden almacenar, archivar y volver a muestrear.

10 La rotación del rack de la plataforma de entrada 1 avanza otros viales a posición para ser procesados. Varias de las operaciones anteriores del SPS pueden ser realizadas simultáneamente, incluyendo la transferencia de viales, la resuspensión del contenido del vial en la mezcladora, la extracción de tapones/taponado, y la aspiración/dispensación. Con la terminación de una pasada, el volumen de muestra dispensado en cada receptáculo de destino puede ser verificado por el detector ultrasónico escaneando el volumen correcto de la placa de detección.

15

Ejemplo 1

Un sistema ilustrativo de preparación de muestras comprende una plataforma de entrada para soportar una pluralidad de viales. La plataforma de entrada está conformada para recibir segmentos extraíbles individuales donde los viales pueden cargarse antes de la colocación de los segmentos del rack de entrada en el procesador. Hasta 88 viales de 20 ml conteniendo especímenes recogidos en un medio de recogida o 176 viales de 10 ml conteniendo especímenes recogidos en un medio de transporte pueden cargarse en los racks de entrada y colocarse sobre la plataforma de entrada del instrumento para procesamiento, incluyendo el transporte a la placa o placas de destino apropiadas. El medio de muestra o espécimen puede ser PRESERVACYT o medio de transporte de espécimen. Las placas de destino pueden ser microplacas de 96 pocillos o placas de filtración de 96 pocillos profundos, dependiendo de la cantidad del espécimen. Generalmente, las muestras tomadas de viales de 20 ml pueden ser procesadas sobre las placas de filtración de pocillos profundos mientras que las muestras de viales de 10 ml son procesadas sobre las microplacas. La plataforma de entrada y los racks de plataforma de entrada no tienen que ser circulares y pueden ser de cualquier forma y pueden moverse de cualquier forma de modo que los viales sean accesibles a los varios componentes del SPS. Además, la plataforma de entrada y los racks de la plataforma de entrada pueden ser estacionarios, proporcionándose el acceso a las muestras por el movimiento de los brazos robóticos.

En la operación, un brazo de manipulación de viales 4 se desplaza a una plataforma de entrada 7 conteniendo calibrador/control o muestras/especímenes. El brazo de manipulación de viales 4 agarra y eleva un vial, que luego se coloca en una mezcladora vorticial. La mezcladora vorticial resuspende el contenido del vial. Después de la mezcla vorticial, el brazo de manipulación de viales 4 pone el vial en una plataforma de estadificación de cuatro pocillos 3. En el tránsito a la plataforma de estadificación 3 mediante el brazo de manipulación de viales 4, el código de barras del vial puede ser leído con un escáner de códigos de barras colocado entre la plataforma de entrada 7 y la plataforma de estadificación 3. La rotación de la plataforma de estadificación 3 mueve el vial a una posición accesible a un brazo taponador 5.

Si el código de barras del vial no se leyó antes, el brazo taponador 5 agarra el vial, lo saca del pocillo de la plataforma de estadificación 3, si es necesario para exponer el código de barras en el vial, y lo gira, permitiendo que un escáner de códigos de barras lea el código de barras, generalmente en una etiqueta de vial. Después de colocar el vial de nuevo en el pocillo de la plataforma de estadificación, se aprieta o tensa una correa alrededor de al menos una parte de la circunferencia del vial para estabilizar el vial en la plataforma de estadificación 3 mientras el brazo taponador 5 agarra el tapón del vial y quita el tapón del vial girando el tapón en una dirección de apertura. Después de quitar el tapón del vial, la plataforma de estadificación 3 gira el vial sacándolo de debajo del brazo taponador 5 para que una pipeta de transferencia de especímenes pueda acceder para extraer una muestra o espécimen del vial. El brazo taponador 5 sujeta el tapón mientras se extrae la muestra o el espécimen del vial.

El conjunto de cabezal de punta 9, montado en un brazo de robot X-Y-Z 10, se desplaza a la caja de puntas, baja el conjunto de cabezal de punta a una zona de estadificación de puntas de espécimen desechables, y toma una punta de espécimen desechable. Un sensor confirma que la punta de espécimen desechable fue tomada satisfactoriamente. Con la punta de espécimen desechable en posición, el conjunto de cabezal de punta 9 se desplaza sobre el vial destapado en la plataforma de estadificación. Un sensor ultrasónico de detección de volumen en el conjunto de cabezal de punta 9 determina la altura de la superficie y suficiencia del volumen del contenido del vial destapado. Dado que las muestras a procesar por el SPS pueden haber sido muestreadas antes para análisis, la medición de la cantidad de muestra que queda permite hacer el seguimiento de la muestra. El conjunto de pipeta de transferencia de especímenes baja el conjunto de cabezal de punta 9 hasta que la punta de espécimen desechable ha bajado al espécimen del vial y aspira una parte de la muestra o espécimen. Con la muestra contenida en la punta de espécimen desechable, el conjunto de pipeta de transferencia de especímenes desplaza el conjunto de cabezal de punta a una placa de destino donde el espécimen es dispensado a un pocillo de la placa. El conjunto de cabezal de punta se desplaza entonces y dispensa el fluido restante a una botella de residuos del sistema. Después de expulsar todo el líquido, el conjunto de cabezal de punta se desplaza a un sensor que confirma que la punta de

especimen desechable no se ha caído en tránsito y expulsa la punta de espécimen desechable a un cajón de residuos de puntas.

Después de haber extraído una muestra, la plataforma de estadificación se mueve a una posición de retaponado. El tapón del vial que ha sido sujetado por el brazo taponador 5 durante la extracción de muestras se coloca de nuevo sobre el vial girando el tapón en una dirección de cierre. Una vez que se vuelve a tapar un vial, la plataforma de estadificación se mueve a una posición de recogida de vial. El brazo de manipulación de viales 4 eleva entonces el vial tapado de nuevo y lo vuelve a colocar en la posición original del calibrador/control o de la plataforma de entrada de espécimen. La rotación de la plataforma de entrada avanza otros viales a posición para ser procesados. Después del muestreo de una alícuota, todas las muestras se vuelven a tapar y devuelven a la plataforma de entrada para almacenamiento, archivo y/o remuestreo para pruebas adicionales.

Con la terminación de una pasada, el volumen de muestra dispensado en cada placa de destino puede ser verificado por el detector ultrasónico escaneando la placa de destino para ver si tiene el volumen correcto.

Varias de las operaciones anteriores del SPS pueden ser realizadas simultáneamente en múltiples viales, incluyendo la transferencia de viales, la lectura de códigos de barras, la resuspensión del contenido del vial en la mezcladora, es destape/taponado, la aspiración/dispensación, y la confirmación de volumen.

El procesamiento de muestras y especímenes es controlado por un operador a través de un control de interfaz gráfica de usuario (GUI) del microprocesador central que controla las funciones del SPS. Esto permite que el operador seleccione el número de placas, la disposición de las placas, el tiempo/velocidad de mezcla, el volumen de aspiración/dispensación, y otros parámetros de control y protocolo de ensayo.

Una vez iniciado el programa de procesamiento, el procesamiento de muestras continúa hasta su terminación. Se incorporan secuencias de recuperación de errores en cada paso del procesamiento de muestras y resuelven automáticamente cualesquiera problemas mecánicos durante una pasada o, si es necesaria la intervención del operador, detienen las partes móviles del instrumento y emiten una alarma audible y un mensaje visual con el fin de llamar la atención del operador.

Varios programas de flujo de trabajo seleccionables por el operador están disponibles en el SPS. Estos programas de flujo de trabajo especifican los parámetros que controlan la disposición de la placa y los procesos de transferencia, incluyendo parámetros tales como tipo de receptáculo de destino, parámetros de calibrador/control (por ejemplo, tipo, número de dispensaciones), parámetros de control externo (por ejemplo, tipo, relaciones min/max, %CV, disposición del receptáculo de destino (por ejemplo, posición en el receptáculo de calibradores/controles, especímenes designados para prueba inicial o una prueba nueva, controles externos), tamaño del vial, tipo de tapón, tiempo y velocidad de mezcla, volumen de aspiración/dispensación, replicados de nuevas pruebas, así como si se permiten o no especímenes pipeteados manualmente.

Los flujos de trabajo son específicos de un protocolo de ensayo, tipo de espécimen, y método de procesamiento. Pueden añadirse nuevos flujos de trabajo al SPS a medida que se desarrollen nuevos protocolos de ensayo. Un operador puede crear flujos de trabajo personalizados para cumplir los requisitos de prueba únicos de un laboratorio. Puede seleccionarse más de un flujo de trabajo para el mismo tipo de espécimen y puede seleccionarse para una pasada de SPS. Por ejemplo, pueden ejecutarse los protocolos Digene High Risk HPV y Low-Risk HPV para los especímenes.

El SPS hace el seguimiento de consumibles integrados, como la botella de fluido del sistema, las botellas de reactivo 13, la botella de residuos del sistema, la botella de residuos biopeligrosos, las cajas de punta (por ejemplo, el número de puntas y cajas de punta necesarios para completar un flujo de trabajo seleccionado por el operador) y los residuos de puntas. Generalmente antes de iniciar un flujo de trabajo, el SPS puede notificar al operador si hay que rellenar los consumibles o si hay que vaciar las botellas y los residuos de puntas.

El SPS puede indicar al operador la carga de calibradores, controles y especímenes, incluyendo indicaciones para: exploración de código de barras del calibrador y los viales de control, carga de calibradores/controles en una plataforma de entrada, escaneo de código de barras de las plataformas de entrada que contienen especímenes (por ejemplo, confirmación del tipo de plataforma para el tipo de espécimen esperado), carga de racks de plataforma de entrada en cubierta, carga de una placa o placas de destino, y confirmar la identidad de la placa de destino por código de barras u otro identificador.

La identificación positiva de varios componentes del procesamiento se realiza por seguimiento por ordenador del calibrador, control, espécimen, y números de identificación de las placas. La identificación del rack de espécimen, la posición del rack de espécimen, la identificación de placas y la posición de pocillos están asociadas con la identificación del calibrador, control, y espécimen. Esta información es compartida con otro software y/o sistemas de ensayo molecular automatizados situados hacia abajo para pleno seguimiento del espécimen del vial a la dispensación y del resultado del espécimen a la medición.

La entrada por parte del operador del calibrador, control, rack de espécimen, e identificación de placa antes de la carga puede ser introducida usando un escáner de códigos de barras de mano externo. La identificación también puede ser introducida usando el teclado retráctil situado en la parte delantera del instrumento. Los escáneres de código de barras internos del SPS leen la identificación durante el transporte de los viales desde la plataforma de entrada a la plataforma de estadificación.

Una vez completada una pasada, el SPS transfiere un archivo que contiene un mapa de la placa de destino que corresponde a las muestras procesadas a instrumentos hacia abajo del SPS o en servidores o unidades de red. Las placas procesadas por el SPS son retiradas entonces para procesamiento adicional.

Los datos se transfieren entre uno o más SPS y uno o más controladores, analizadores u ordenadores (por ejemplo, PC) del sistema de análisis molecular conectados a través de una red donde los datos se colocan en un servidor de red compartido o en un disco de datos. El SPS puede sondear el servidor de red o el disco en busca de datos, que pueden incluir la identificación de muestras que requieren una nueva prueba, protocolos de ensayo, flujos de trabajo, controles externos agregados al software del sistema de análisis molecular y datos auxiliares compartidos con sistemas de análisis molecular posteriores. Los controladores, analizadores u ordenadores (por ejemplo, PC) del sistema de análisis molecular pueden sondear el servidor de red o el disco en busca de archivos de mapas de placas de destino. El SPS comprende además un puerto USB para la copia de seguridad de los datos y/o para la transferencia manual de los datos del mapa de la placa de destino a los controladores del sistema de análisis molecular, analizadores u ordenadores (por ejemplo, PC). Durante el funcionamiento, los registros SPS ejecutan automáticamente el historial y los eventos de error. Por lo tanto, mediante el seguimiento del software de la ubicación de las muestras, se puede mantener la cadena de custodia.

Las muestras cervicales que se analizarán para detectar el VPH mediante un ensayo de diagnóstico molecular como HYBRID CAPTURE 2 (HC2) pueden procesarse manualmente o procesarse automáticamente utilizando el instrumento RAPID CAPTURE SYSTEM. Además, se pueden utilizar varios recipientes o viales con diferentes tipos de tapones de rosca, pudiendo el brazo taponador 5 destapar el tapón, sujetar el tapón y volver a tapar el vial.

El SPS es un componente de un sistema de prueba escalable. Funciona como una unidad autónoma, como un módulo en una configuración en red con uno o más SPS, como un módulo en un sistema de automatización total de laboratorio o en otros sistemas que contienen múltiples componentes. Como ejemplo, se pueden incluir en una red o sistema dispositivos adicionales tales como sistemas de ensayo molecular automatizados posteriores.

Ejemplo 2

Para aumentar la producción del procesamiento de muestras, el SPS puede leer códigos de barras y otra información de identificación en viales durante el tránsito desde la plataforma de entrada a la mezcladora vorticial, o desde la mezcladora vorticial a la plataforma de estadificación para extraer el tapón. En un SPS ilustrativo, mientras el vial es sujetado por el brazo de manipulación de viales 4 y se desplaza hacia la plataforma de estadificación, el vial pasa por un lector de código de barras que lee el código de barras del vial. La lectura de los códigos de barras de esta manera puede facilitarse orientando los códigos de barras en el rack de la plataforma de entrada durante la carga de viales por parte del operador. Las marcas están situadas en los racks de plataforma de entrada para ayudar a orientar los códigos de barras de los viales de modo que puedan ser leídos fácilmente por el lector de código de barras. Si el código de barras del vial de muestra no se lee antes de llegar a la plataforma de estadificación, el brazo taponador 5 tomará el vial después de haber sido colocado en un pocillo de la plataforma de estadificación y lo girará de modo que un lector de código de barras pueda leerlo. Para aumentar la producción en el manejo de muestras, puede automatizarse la orientación de la alineación de los códigos de barras de las muestras. La automatización puede comprender lengüetas o indentaciones del vial de modo que solamente una orientación concreta del vial que sea óptima para lectura de códigos de barras sea posible dentro de la plataforma de entrada.

Ejemplo 3

En una de las operaciones de procesamiento de muestras de un SPS ilustrativo, puede ser necesario dispersar más una muestra antes de extraer una muestra de un vial destapado. Para ayudar a este proceso, pueden ser necesarios varios acercamientos diferentes para asegurar una dispersión y distribución adecuadas de los especímenes.

Se puede agregar al contenido del vial un reactivo que ayude a dispersar el espécimen. Tal reactivo aseguraría que se resuspendan cantidades suficientes del espécimen y se puedan dividir en alícuotas. Después de destapar un vial, se pipetea una cantidad medida de reactivo de dispersión desde una botella de reactivo 13, se añade al vial y se vuelve a tapar. Durante la adición del agente de dispersión, la muestra puede mezclarse hidráulicamente mediante succión y expulsión repetidas de la suspensión. Se puede extraer una alícuota después de la mezcla hidráulica y transferirla a un recipiente de destino. Si hay que seguir mezclando, el vial tapado se coloca en la mezcladora vorticial y se agita. A partir de ello, el vial se puede tapar y se puede transferir una alícuota a un recipiente de destino. Si se necesita tiempo para dejar que el reactivo opere, en cualquier momento después de la adición del reactivo, el vial tapado puede hacerse volver a la plataforma de entrada y dejar que incube mientras se procesa otro

vial. Puede variarse el orden de los pasos descritos anteriormente y controlarse su duración por el ordenador SPS que ejecuta el programa de flujo de trabajo.

- 5 El reactivo puede ser cualquier solución adecuada para la dispersión de una muestra médica o citológica. Los reactivos adecuados incluyen, por ejemplo, cualquier base fuerte, como NaOH, KOH y LiOH. Los reactivos también pueden incluir varios detergentes como SDS, TRITON X-100, Brij-35, TWEEN-20, NP-40 y octilglucósido.

Ejemplo 4

- 10 En un sistema de diagnóstico automatizado, se emplean puntas de pipeta desechables de varios volúmenes para transferir varios volúmenes de muestra o espécimen, para facilitar el uso de viales o recipientes de espécimen de muestras de varias dimensiones, y para evitar el arrastre de la muestra. En un sistema ilustrativo de preparación de muestras, las puntas de pipeta desechables son tomadas exactamente, selladas al conjunto de cabezal de punta, y retenidas durante la aspiración/dispensación de varios fluidos hasta que las retiene el procesador de preparación de muestras.

- 15 Un mecanismo de soporte de punta de autocentrado alinea el conjunto de cabezal de punta con la punta de pipeta desechable para centrar exactamente el conjunto de cabezal de punta en la punta desechable antes de que el conjunto de cabezal de punta sea bajado para tomar una punta de pipeta desechable (figuras 3A y 3B). Un muelle de complianza 16 está incorporado en el conjunto de cabezal de punta para permitir que el motor paso a paso inserte la punta de boquilla anidada 14 más allá del tope previsto. Esto asegura un cierre estanco a los fluidos al montar la punta de boquilla anidada en una punta de pipeta desechable, sin pérdida de paso del motor paso a paso o daño de la punta desechable.

- 20 Un aro de alineación montado deslizantemente en la punta de boquilla anidada 14 del conjunto de cabezal de punta ayuda a alinear la punta de boquilla anidada 14 a una punta desechable. El aro es retenido usando un tornillo de resalto y desliza hacia abajo sobre la punta de boquilla anidada cuando una punta desechable no está en posición. Cuando la pipeta de transferencia de especímenes recupera una punta desechable, el aro de alineación que tiene un receptor ahusado alinea la punta desechable dentro de la punta de boquilla del conjunto de cabezal de punta 9 que engancha la punta desechable. El aro 15 corrige cualquier desalineación mayor del conjunto de cabezal de punta antes del enganche de la punta desechable por la boquilla anidada 14 y un borde biselado de la boquilla anidada 14 corrige cualesquiera desalineaciones menores.

- 25 La punta de boquilla tiene flexibilidad porque se usa un muelle 16 que mantiene extendida la punta de boquilla. Cuando la punta de boquilla recupera una punta desechable, la boquilla se comprime, aplicando una cantidad dada de fuerza a la punta desechable creando un cierre hermético para aspirar/dispensar fluido sin perder pasos del motor ni dañar la punta desechable.

- 30 Otros métodos de alineación de una punta desechable que pueden ser usados en sistemas ilustrativos de preparación de muestras incluyen el ahusamiento del cilindro de la punta de boquilla o el borde biselado. Este ahusamiento o bisel ayuda a guiar el conjunto de cabezal de punta 9 a la punta desechable para toma. El empleo de puntas desechables filtradas limita la cantidad de ahusamiento que puede ser usado al recuperar tal punta. Esto dificulta la alineación al recuperar puntas desechables filtradas de un rack desechable.

- 35 El aro de alineación 15 también se usa al expulsar puntas de pipeta. Las puntas de pipeta son expulsadas del conjunto de cabezal de punta 9 cuando el aro de alineación se coloca debajo de los dos bordes superiores de la canaleta de desecho de puntas 18 seguido de que el brazo XYZ 10 eleva el conjunto de cabezal de punta 9 en la dirección Z. Mientras el aro de alineación 15 es sujetado por los bordes de la canaleta de desecho de puntas 18, el aro de alineación 15 aplica fuerza a la punta de pipeta a partir del movimiento hacia arriba de la punta de boquilla anidada 14 con la elevación del conjunto de cabezal de punta 9. La punta de boquilla anidada 14 se libera entonces de la punta de pipeta, que cae al cajón de residuos situado debajo.

Ejemplo 5

- 55 Conjunto de plataforma de estadificación

- En un sistema ilustrativo de preparación de muestras, la plataforma de estadificación funciona, en parte, sujetando un vial en sus pocillos con una correa para evitar que el vial gire o se salga del pocillo durante la extracción de tapones y el retaponado (figuras 4A y 4B). Se aplica una presión/fuerza conocida a la correa para sujetar el vial y evitar que gire o se eleve.

- 60 En diagnóstico médico se emplean varios tamaños (por ejemplo, diámetros) y formas de recipientes que contienen varios tipos de muestras, y especímenes, generalmente en forma de un fluido o como sólidos u otro material suspendido o almacenado en un fluido. Estas muestras de fluido y especímenes deben ser almacenados de forma segura en el vial o recipiente y se debe acceder a ellos de forma segura para transferirlo a un receptáculo de destino u otro procesamiento. Un vial es agarrado de modo que el tapón de sellado pueda quitarse y volverse a poner de

forma segura sin derrame durante la recuperación de especímenes. La extracción de tapones y el retaponado automatizados evita el derrame antes y después de la recuperación, la transferencia o el procesamiento de muestras o especímenes.

En la plataforma de estadificación 3, un muelle montado en una excéntrica de correa 21 impide que la correa 14 se cierre prematuramente sobre el vial o a un pocillo vacío. Después de colocar un vial en el pocillo de soporte de muestra de la plataforma de estadificación, se acciona un motor 22 que aplica una fuerza a la excéntrica de correa que aprieta o tensa la correa alrededor de al menos una parte de la circunferencia del vial. La correa está montada ventajosamente en una dirección que permite apretar o tensar la correa cuando se destapa un vial. Cuando la fuerza se invierte o cuando se recoloca el tapón sobre el vial, la correa resbala alrededor del vial después de aplicar una fuerza dada.

Cuando la plataforma de estadificación evita que el vial gire, un motor aplica una fuerza a una excéntrica que aprieta la correa alrededor del vial. Esta fuerza aplicada a la correa se limita usando un muelle montado en el montaje de motor que pivota cuando se aplica una fuerza dada. En el extremo del eje motor está unida una tapa de actuador que contacta la excéntrica de correa que aprieta o tensa la correa alrededor de al menos una parte de la circunferencia del vial. Cuando se alcanza una fuerza dada, el montaje de actuador en el que está montado el motor, comienza a girar, aplicando una fuerza de compresión al muelle que acciona un sensor.

Una plataforma de estadificación también puede agarrar viales o recipientes por otros varios métodos. Un mecanismo de pinza puede agarrar el vial. El vial o el recipiente puede ser empujado contra la pared del pocillo de la plataforma por una varilla, excéntrica, placa o cinta. El vial es sujetado por la fuerza de un objeto que presiona contra él dentro del pocillo perpendicular a la tangente de la circunferencia del vial. Con indentaciones o lengüetas especiales en el vial/recipiente, un pocillo con superficies de acoplamiento a las indentaciones o lengüetas mantendría estacionario el vial/recipiente.

Ejemplo 6

Conjunto de agarre del tapón

En un sistema de diagnóstico automatizado, se tapan generalmente viales de varios tamaños para retener especímenes de fluido para transporte desde la clínica o lugar de prueba al laboratorio de análisis. Estos tapones deben quitarse para aspirar el fluido dentro del vial. Después de extraer una cantidad de fluido, usando una cantidad de fuerza dada, el tapón puede ser apretado de nuevo sobre el vial para evitar que el fluido se derrame y para conservar la muestra o espécimen para pruebas adicionales, repetir la prueba o archivo.

El mecanismo de agarre de tapón de un sistema ilustrativo de procesamiento de muestras agarra un tapón del vial mediante un sistema de realimentación de muelle/sensor (figuras 5A y 5B). La fuerza de agarre puede ser una fuerza constante, pero no tiene que ser necesariamente constante a condición de que la fuerza sea suficiente para llevar a cabo los procesos de destape y retaponado. El mecanismo agarrador del brazo taponador 5 agarra un tapón. El agarrador ejerce una fuerza en el tapón en tres puntos con el fin de retener el tapón en la dirección theta. La retención del tapón en la dirección theta permite la extracción de tapones y el retaponado del tapón.

El mecanismo agarrador comprende alojamientos superior e inferior a los que los cojinetes son empujados. Entre los alojamientos hay tres ejes de salida que son soportados por los cojinetes. Cada eje tiene un engranaje 25 y en el centro está situado un engranaje 26 que acopla cada uno de los ejes de salida para proporcionar movimiento sincronizado. Un motor de engranajes 24 con un piñón mueve los engranajes y aplica par en los ejes de salida. Tres dedos de agarre 23 están montados en los ejes de salida. Cada dedo de agarre tiene un pasador (moleteado o dentado, dependiendo del requisito de la aplicación) que está en interfaz con el tapón directamente y aplica fuerza normal a lo largo de dicha interfaz.

La rotación de los ejes de salida permite que los dedos de agarre se abran y cierren. El conjunto de engranajes transmite el par del motor a los dedos. Cuando los dedos chocan con un objeto relativamente inmóvil, tal como el tapón, el par de reacción es limitado por medio de un sensor de par. Este sensor de par es un sensor binario que cambia de estado cuando el momento en el brazo excede de la fuerza de un muelle limitador. El par al que actúa el sensor es directamente proporcional a la rigidez del muelle limitador. El motor de engranajes está montado en un pivote que pasa a través de dos cojinetes de soporte y permite que el motor gire libremente alrededor de su eje. El pivote tiene un brazo que se extiende desde el centro y en el que se monta un muelle. El otro extremo del muelle de extensión está montado en la parte superior del alojamiento. Con la precarga del muelle aplicada, el brazo descansa contra un tope duro. En esta posición, un conmutador óptico está bloqueado por la presencia del brazo. Cuando los dedos de agarre están en contacto con el tapón, el movimiento se limita como resultado, el motor gira en su pivote contra la fuerza del muelle. El sensor óptico detecta el movimiento del brazo. De esta forma, un tapón de cualquier tamaño puede ser agarrado con fuerza suficiente para realizar los procesos de destape y retaponado sin aplastamiento del tapón. El mecanismo de agarre de tapón puede ser usado para destapar y volver a tapar tapones de vial de diferentes dimensiones y permite que el SPS maneje viales de tamaños diferentes en la misma pasada o flujo de trabajo.

Ejemplo 7**Control de temperatura de las muestras**

El control de la temperatura de las muestras a procesar se lleva a cabo usando unidades de calentamiento/enfriamiento. Estas unidades están situadas debajo de la plataforma de entrada, en la plataforma de entrada, en la zona de sujeción del receptáculo de destino, y/o en cualquier posición dentro del SPS para facilitar el control de la temperatura. Los métodos de calentamiento y/o enfriamiento de las muestras pueden realizarse empleando elementos calentadores, circulación de agua, aire caliente y elementos de efecto Peltier.

Igualmente, los reactivos pueden calentarse o enfriarse dentro del SPS, proporcionando óptimas condiciones de temperatura para las reacciones de preparación de las muestras. Los reactivos pueden calentarse y/o enfriarse con elementos de calentamiento, circulación de agua, aire caliente y elementos de efecto Peltier.

Las temperaturas de todo el calentamiento y/o enfriamiento son supervisadas y están bajo control del ordenador SPS. Los sensores para supervisar las temperaturas incluyen sensores IR, termopares, termorresistencias y termómetros de semiconductores.

Ejemplo 8

La separación química de los componentes de la muestra de un vial puede incluir agentes de precipitación como etanol, metanol, sulfato de amonio, polietilenimina, polietilen glicol, y anticuerpos (inmunoprecipitación). Los componentes de la muestra pueden comprender células, ácidos nucleicos, partículas víricas, microorganismos y/o proteínas. La separación física de las muestras puede incluir centrifugación, filtración, unión a una matriz tal como polivinilo difluoridina o nitrocelulosa, unión a perlas de sílice, unión a perlas de sílice magnética, unión mediante perlas de sílice recubiertas con anticuerpos, o permitir que el contenido del vial sedimente. Puede usarse tapones de vial o recipiente que ayuden a concentrar el espécimen y extraer el medio conservante.

Ejemplo 9

Un ejemplo de un ensayo de diagnóstico molecular puede ser un ensayo donde la información útil para determinar el estado médico de un individuo puede obtenerse usando métodos de biología molecular incluyendo, aunque sin limitación, hibridación de ácidos nucleicos, unión de anticuerpos, ELISA, amplificación de ácidos nucleicos, purificación de ácidos nucleicos, secuenciación de ácidos nucleicos, purificación de antígenos o proteínas, secuenciación de proteínas, tratamiento enzimático de ácidos nucleicos, digestión con enzimas de restricción, tratamiento enzimático de proteínas, electroforesis de ácidos nucleicos o proteínas, transferencia de ácidos nucleicos o proteínas, medición de la actividad enzimática, modificación química de ácido nucleico, etiquetado de ácido nucleico, modificación química de proteínas, y etiquetado de proteína. Consiguientemente, un ejemplo de un análisis molecular puede ser un análisis que usa métodos de biología molecular como se ha descrito anteriormente.

Un ejemplo de un espécimen puede ser cualquier material recogido de un paciente. Este material incluye, aunque sin limitación, alguna y todas las secreciones corporales posibles, fluidos, células, tejidos, metabolitos, y compuestos naturales y sintéticos. Los microorganismos, incluyendo bacterias y virus asociados con alguno de estos materiales, también se considerarían un espécimen.

Un ejemplo de un vial tapado puede ser un recipiente con una tapa correspondiente, por lo que la tapa proporciona un cierre hermético suficiente para evitar que el contenido líquido del recipiente encapsulado escape y con lo que el tapón puede quitarse y volverse a poner repetidas veces permitiendo el acceso repetido a una muestra. El vial y el tapón se pueden hacer de cualquier material adecuado que pueda contener un líquido que se utilice para un espécimen de paciente. El vial y el tapón no requieren indentaciones especiales, extrusiones, índices o marcas de referencia para permitir la extracción de tapones y el retaponado repetidos del vial mediante el SPS ilustrativo.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de procesamiento de viales comprendiendo:

- 5 una plataforma de entrada (7) adaptada para recibir un vial (12);
una plataforma de estadificación (3) adaptada para recibir un vial (12);
un manipulador de viales (4) colocado para transferir un vial (12) entre la plataforma de entrada (7) y la plataforma de estadificación (3);
10 un manipulador de tapones (5) colocado para enganchar y quitar un tapón de un vial (12) en la plataforma de estadificación (3);
15 una pinza de vial para restringir el movimiento del vial (12) durante la extracción del tapón;
un conjunto de pipeta de transferencia comprendiendo un brazo de pipeta (10) y conjunto de cabezal de punta (9), estando montado el conjunto de cabezal de punta (9) en el brazo de pipeta (10) y adaptado para recibir una punta de pipeta, estando colocado el brazo de pipeta (10) para trasladar el conjunto de cabezal de punta (9) entre un vial abierto (12) y una zona de destino; y
20 una cesta de mezcla (2) adaptada para recibir un vial (12) y donde el manipulador de viales (4) está colocado además para transferir un vial (12) entre la plataforma de entrada (7), la plataforma de estadificación (3) y la cesta de mezcla (2).
25
2. El sistema de procesamiento de viales de la reivindicación 1, donde el conjunto de pipeta de transferencia comprende además un generador de vacío en comunicación con el conjunto de cabezal de punta (9) para extraer un volumen predeterminado de fluido de un vial (12).
- 30 3. El sistema de procesamiento de viales de la reivindicación 1, donde la plataforma de entrada (7) está adaptada para recibir un rack de sujeción de viales (1) que tiene una pluralidad de pocillos adaptados para recibir una pluralidad de viales (12).
- 35 4. El sistema de procesamiento de viales de la reivindicación 3, comprendiendo además dos racks de sujeción de viales (1), donde los pocillos de un primer rack de sujeción de viales (1) están adaptados para recibir un primer conjunto de viales (12) y los pocillos de un segundo rack de sujeción de viales (1) están adaptados para recibir un segundo conjunto de viales (12), y donde los pocillos del primer rack de sujeción de viales (1) tienen un conjunto de dimensiones diferentes de los pocillos del segundo rack de sujeción de viales (1).
- 40 5. El sistema de procesamiento de viales de la reivindicación 1, donde la pinza de vial comprende una correa montada en la plataforma de estadificación (3) en un extremo y conectada a un brazo de palanca de apriete en el otro extremo para formar al menos un bucle parcial para recibir un vial (12), por lo que la correa aprieta alrededor de un vial (12) dispuesto en el bucle cuando se aplica fuerza al brazo de palanca.
- 45 6. El sistema de procesamiento de viales de la reivindicación 1, donde el manipulador de tapones (5) comprende al menos dos dedos (23) que se extienden paralelos y sustancialmente equidistantes radial y angularmente desde un eje central, y un sensor de par para detectar la fuerza de los dedos (23) en un tapón del vial que está siendo enganchedo, por lo que el manipulador de tapones (5) es capaz de enganchar tapones de vial de tamaño variable.
- 50 7. El sistema de procesamiento de viales de la reivindicación 1, donde el conjunto de cabezal de punta (9) está alineado sustancialmente paralelo al eje longitudinal de un cabezal de punta y comprende un aro (15), una punta de boquilla biselada (14) y un sensor de medición de nivel de líquido, donde el aro (15) está montado deslizantemente en la punta de boquilla (14) y donde la punta de boquilla (14) es flexible en la dirección longitudinal.
- 55 8. Un sistema de procesamiento de viales según la reivindicación 1, donde:
dicho sistema de procesamiento de viales está automatizado y comprende además un microprocesador; y en el que elementos están orientados e interactúan uno con otro como se expone más adelante:
- 60 dicha plataforma de entrada (7) comprende un carrusel de entrada para recibir una pluralidad de racks semicirculares de sujeción de viales (1) donde los racks de sujeción de viales (1) tienen una pluralidad de pocillos dimensionados para recibir una pluralidad de viales (12), y donde el microprocesador está en comunicación funcional con la plataforma de entrada (7) que comprende un carrusel y es capaz de controlar el movimiento rotacional del carrusel;
- 65

comprendiendo dicha plataforma de estadificación (3) un carrusel de estadificación que tiene una pluralidad de pocillos dimensionados para recibir una pluralidad de viales (12) y donde el microprocesador está en comunicación funcional con la plataforma de estadificación (3) que comprende un carrusel de estadificación y es capaz de controlar el movimiento rotacional del carrusel de estadificación;

dicho manipulador de viales (4) está colocado para transferir viales (12) entre la plataforma de entrada (7) que comprende un carrusel, la cesta de mezcla (2) y la plataforma de estadificación (3) que comprende un carrusel donde el microprocesador está en comunicación funcional con el manipulador de viales (4) y es capaz de controlar el movimiento de viales (12) entre la plataforma de entrada (7) que comprende un carrusel, la cesta de mezcla (2) y el carrusel de estadificación;

dicho manipulador de tapones (5) está colocado para enganchar un tapón de un vial (12) y para quitar y volver a aplicar el tapón al vial (12), donde el manipulador de tapones (5) comprende al menos dos dedos (23) que se extienden paralelos a y sustancialmente equidistantes radial y angularmente desde un eje central, y un sensor de par para detectar la fuerza de un dedo en un tapón del vial que está siendo enganchado, por lo que el manipulador de tapones (5) es capaz de enganchar tapones de vial de tamaño variable, y donde el microprocesador está en comunicación funcional con el manipulador de tapones (5) y es capaz de controlar el enganche del manipulador de tapones (5) con un tapón del vial;

dicha pinza de vial comprende (i) una correa que tiene un primer y un segundo extremo y que está dispuesta dentro de cada pocillo de carrusel de estadificación comprendido dentro de la plataforma de estadificación (3), (ii) un brazo de palanca que tiene unos extremos primero y segundo, y (iii) un accionador, donde el primer extremo de (i) la correa está conectado a la plataforma de estadificación (3), el segundo extremo de (i) la correa está conectado a un primer extremo de (iv) un brazo de palanca de apriete, y (iii) el accionador está dispuesto para comunicar con el segundo extremo (iv) del brazo de palanca, donde el microprocesador está en comunicación funcional con el accionador y es capaz de controlar el enganche (iii) del accionador con el brazo de palanca y el apriete y la liberación de la correa en un vial (12); comprendiendo dicho conjunto de pipeta de transferencia un brazo de pipeta (10), un conjunto de cabezal de punta (9), y una bomba de generador de vacío, estando montado el conjunto de cabezal de punta (9) en el brazo de pipeta (10) y adaptado para recibir una punta de pipeta desechable, estando colocado el brazo de pipeta (10) para trasladar el conjunto de cabezal de punta (9) entre una zona de almacenamiento de punta de pipeta, un vial abierto (12), una placa de destino y una zona de descarga de punta de pipeta, donde el conjunto de cabezal de punta (9) está alineado paralelo al eje longitudinal de un cabezal de punta y comprende un aro (15), una punta de boquilla biselada (14) y un sensor de medición de nivel de líquido, donde el aro (15) está montado deslizantemente en la punta de boquilla (14) y donde la punta de boquilla (14) es flexible en la dirección longitudinal, y donde el microprocesador está en comunicación funcional con el conjunto de pipeta de transferencia y es capaz de controlar el movimiento del conjunto de cabezal de punta (9) entre la zona de almacenamiento de punta de pipeta, el vial abierto (12), la placa de destino y la descarga de punta de pipeta, y es capaz de controlar la operación de la bomba de generador de vacío para extraer un volumen predeterminado de contenido de un vial (12); y

teniendo dicha cesta de mezcla (2) un pocillo dimensionado para recibir un vial (12) donde el microprocesador está en comunicación funcional con la cesta de mezcla (2) y es capaz de controlar la mezcla del contenido de un vial (12).

9. Un método de procesar el contenido de un vial comprendiendo:

colocar un vial (12) en una plataforma de entrada (7) adaptada para recibir el vial (12);

transferir un vial (12) desde la plataforma de entrada (7) a una cesta de mezcla (8);

mezclar el vial (12) para resuspender el contenido del vial;

transferir el vial (12) desde la cesta de mezcla (8) a una plataforma de estadificación (3) adaptada para recibir un vial (12) usando un manipulador de viales (4) colocado para transferir viales (12) entre la plataforma de entrada (7) y la plataforma de estadificación (3) bajo el control de un microprocesador;

agarrar el vial (12) en la plataforma de estadificación (3) para evitar el movimiento rotacional y mientras agarra el vial (12), quitar un tapón del vial (12) usando un manipulador de tapones (5) colocado para enganchar y quitar un tapón de un vial (12) bajo el control de un microprocesador;

sujetar el tapón en el manipulador de tapones (5) mientras extrae un volumen predeterminado del contenido del vial destapado (12) usando un conjunto de pipeta de transferencia que comprende un brazo de pipeta (10) y un conjunto de cabezal de punta (9), estando montado el conjunto de cabezal de punta (9) en el brazo de pipeta (10) y adaptado para recibir una punta de pipeta, estando colocado el brazo de pipeta (10) para trasladar el conjunto de cabezal de punta (9) entre un vial abierto (12) y una zona de destino del contenido del vial bajo el control de un

microprocesador; descargar el volumen predeterminado del contenido de la pipeta sobre una placa de destino bajo el control de un microprocesador; y

- 5 volver a tapar el vial (12) después de que el volumen predeterminado del contenido ha sido extraído del vial (12) bajo el control de un microprocesador.

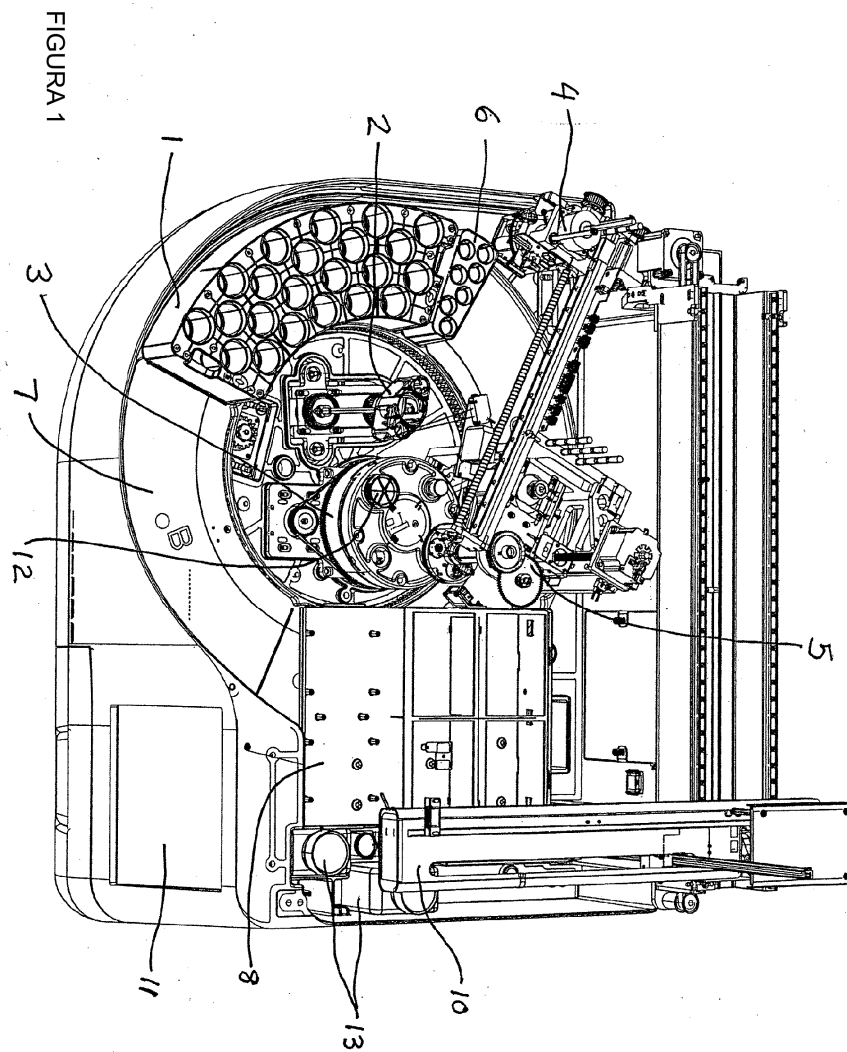


FIGURA 2

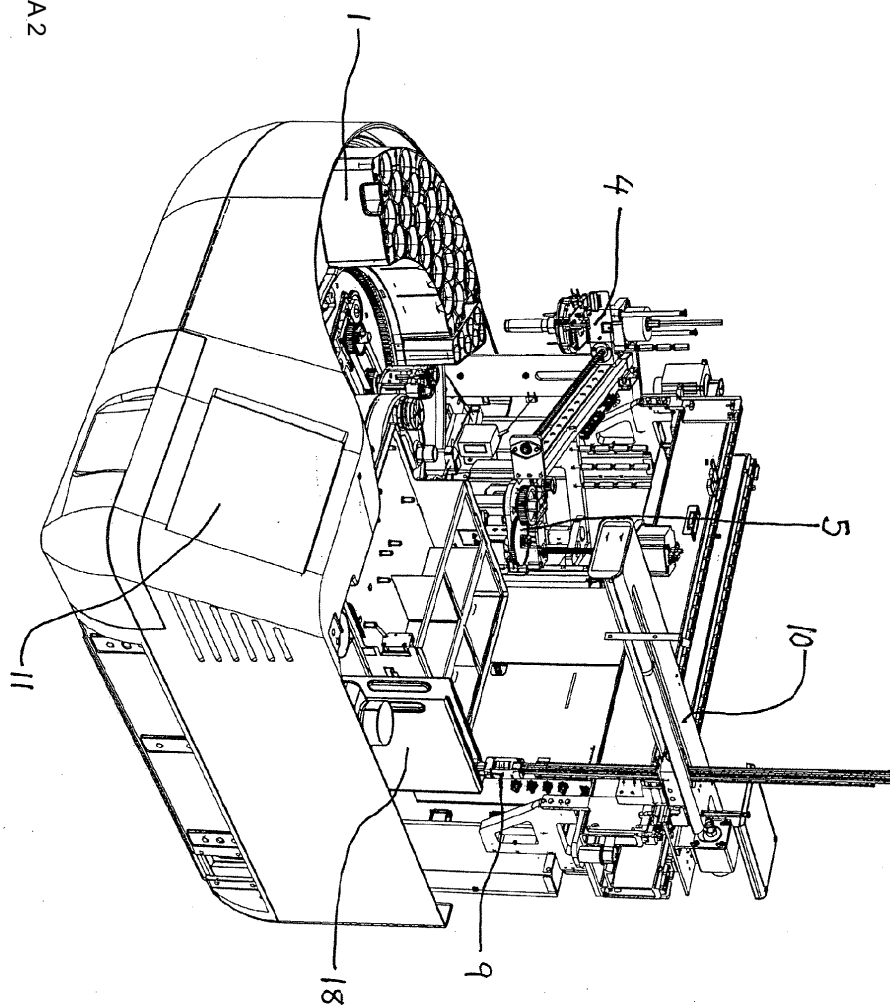


FIGURA 3A

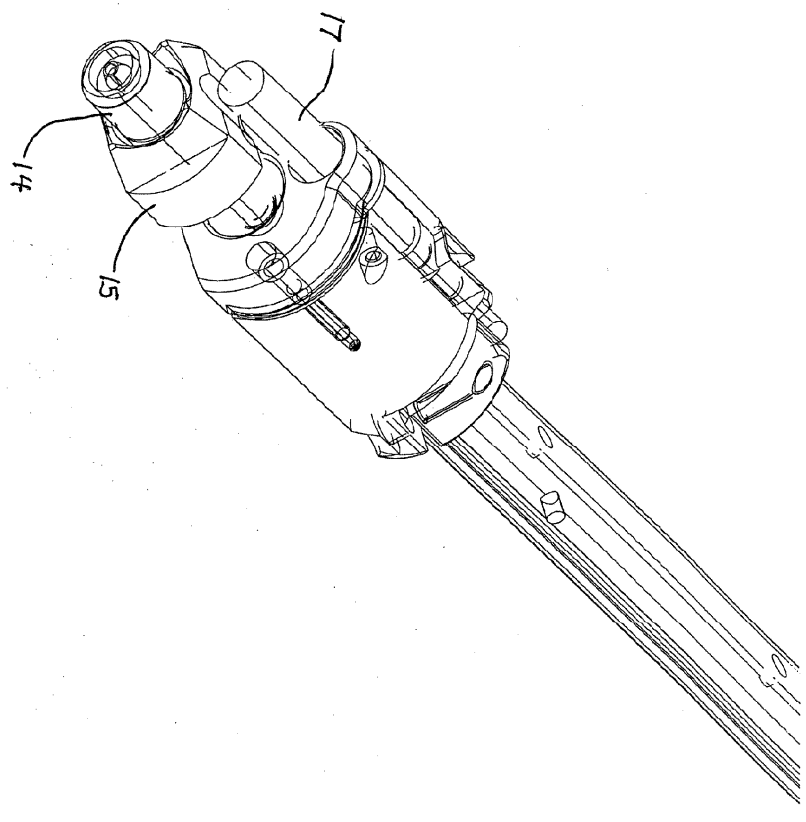


FIGURA 3B

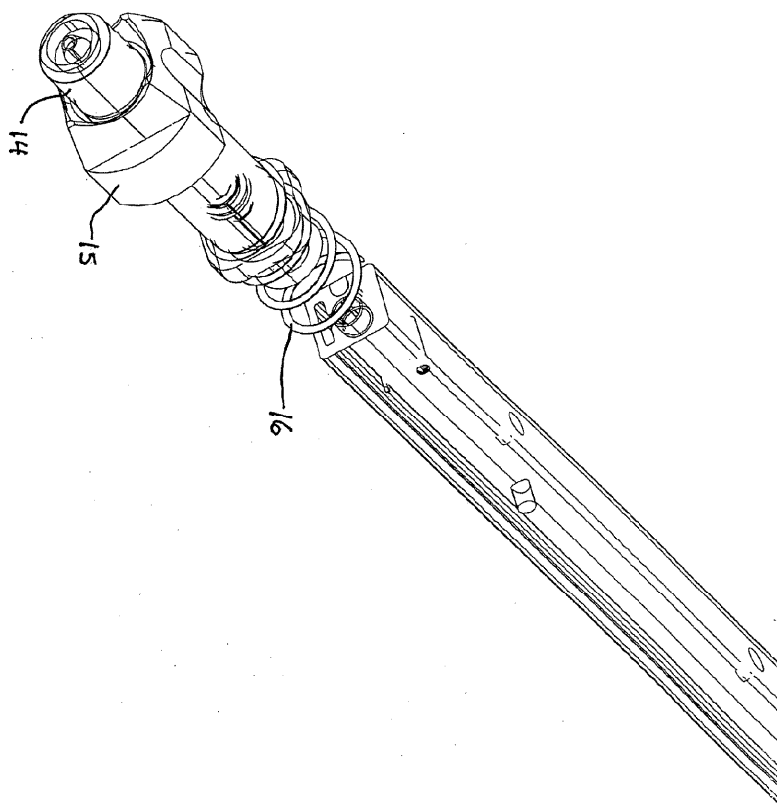


FIGURA 4A

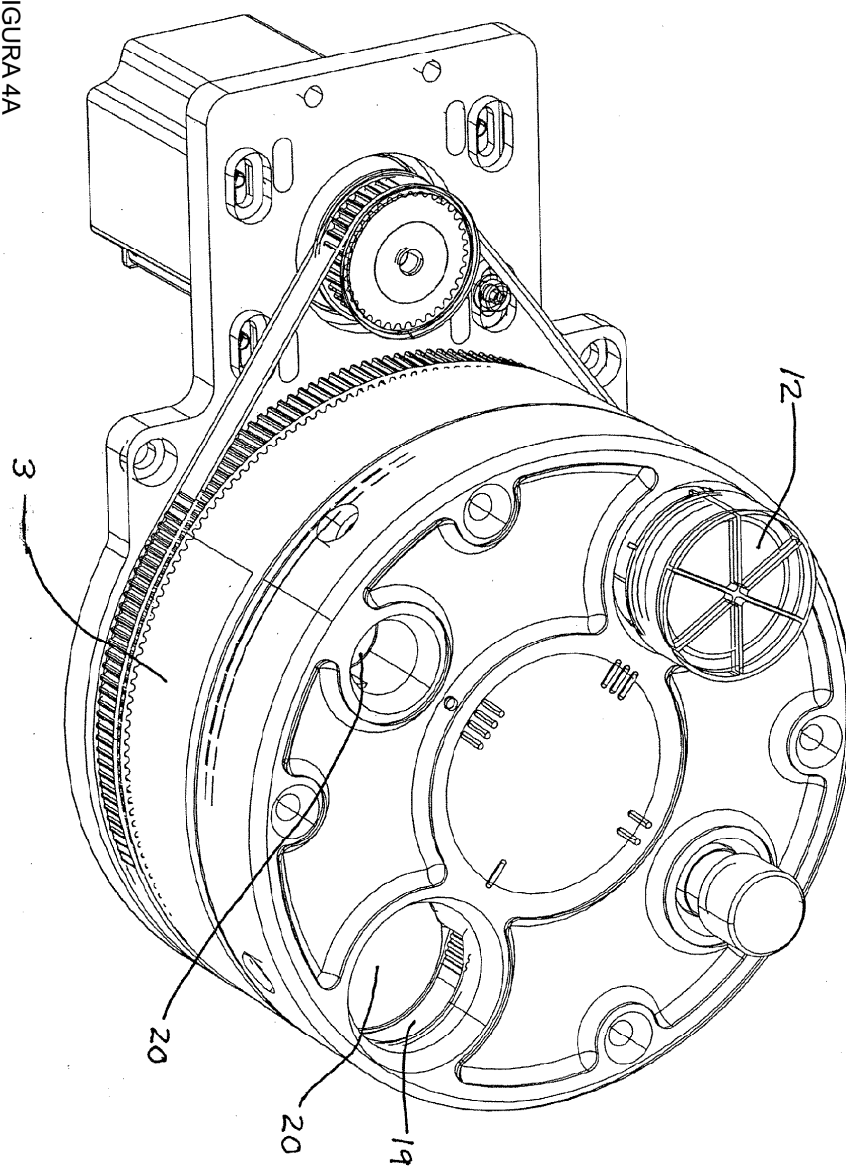


FIGURA 4B

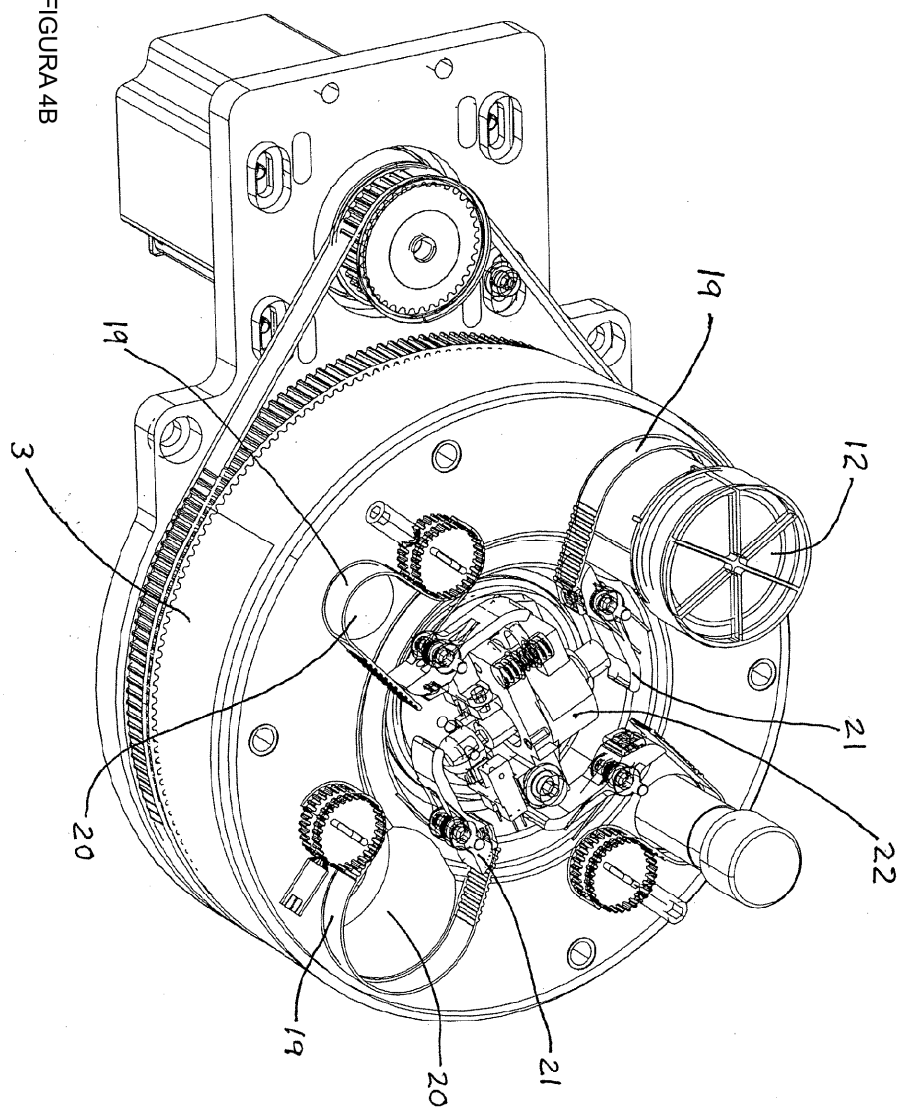


FIGURA 5A

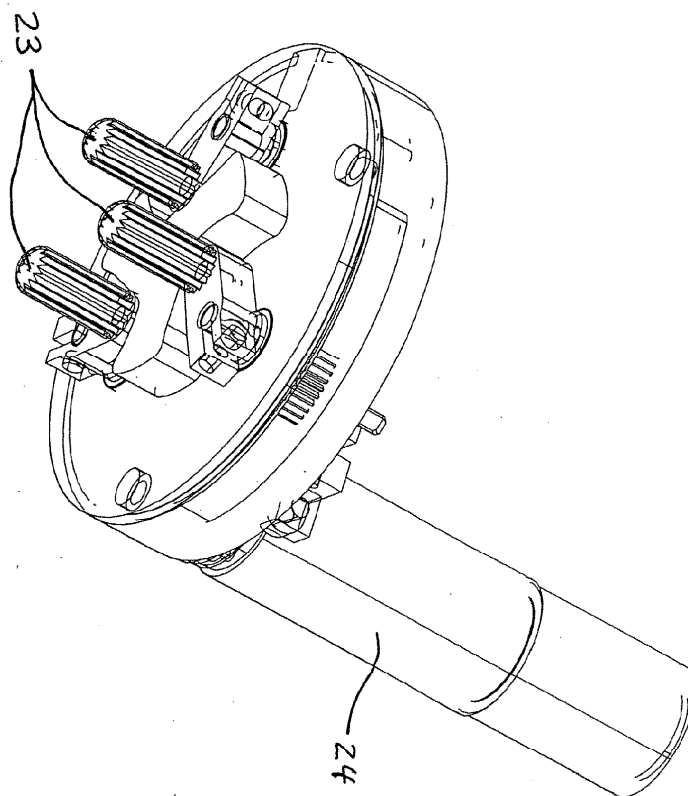


FIGURA 5B

