

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 365**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018** **E 18213587 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2022** **EP 3671219**

54 Título: **Gestión de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro***

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
09.12.2022

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DROBNIK, JULIANE;
KLINGAUF, MIRKO y
KRIEG, REGULA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 930 365 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

Gestión de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a un procedimiento implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* y a un sistema de diagnóstico *in vitro* que realiza operaciones asociadas con el procedimiento de gestión automática de calibración.

10

Antecedentes

En medicina, el diagnóstico del médico y el tratamiento del paciente a menudo se basan en la medición de la concentración de analitos u otros parámetros en una muestra de paciente. Esta medición se lleva a cabo típicamente por sistemas de diagnóstico *in vitro* que se pueden configurar para analizar determinados tipos de muestras y detectar determinados tipos de analitos usando diversas tecnologías de detección. Ya que la vida de los pacientes puede depender de la precisión y la fiabilidad de dichas mediciones, es importante que los sistemas funcionen correctamente.

15

Es un requisito general para los sistemas de diagnóstico *in vitro* implementar un conjunto de procedimientos de control de calidad (CC) para verificar que continúan funcionando correctamente.

20

Uno de estos procedimientos es la calibración. En la mayoría de los casos, la calibración se realiza usando soluciones patrón con concentraciones conocidas. De esta manera, es posible correlacionar una señal medida con un resultado cuantitativo. La calibración se debe realizar con mayor o menor frecuencia dependiendo del sistema y otros factores variables que puedan afectar al rendimiento. Uno de estos factores es el envejecimiento de los reactivos, lo que da lugar a la caducidad de los reactivos un tiempo predeterminado después de que se han abierto los recipientes de reactivos por primera vez.

25

El rendimiento y la utilizabilidad eficaces, así como los costes de funcionamiento de un sistema de diagnóstico *in vitro*, se pueden ver afectados por el hecho de que puede ser necesario dedicar un tiempo significativo a la ejecución y repetición de los procedimientos de calibración. Además, se pueden producir retrasos debido a una calibración faltante o caducada. Esto se aplica incluso más a aquellos sistemas de diagnóstico *in vitro* que están configurados para procesar diferentes muestras y someter a prueba diferentes analitos en una secuencia aleatoria y donde se usan diferentes reactivos de acuerdo con el tipo de muestra y/o los analitos de interés, lo que significa que puede ser necesario un procedimiento de calibración para cada una de dichas combinaciones de muestra/analito/reactivo y posiblemente con una frecuencia variable. Un grado adicional de complejidad viene dado por el hecho de que diferentes reactivos pueden caducar antes que otros. Por tanto, existe un límite de tiempo para la validez de una calibración y un período de tiempo dentro del que se puede usar un recipiente de reactivo con referencia a una calibración particular. Además, mientras que para algunos reactivos es posible hacer referencia a una única calibración de lote aplicable a los recipientes de reactivo del mismo lote al menos dentro de un período de tiempo predefinido, para otros reactivos en general o en condiciones particulares solo son posibles las calibraciones específicas de recipiente de reactivo, lo que significa que para usar un recipiente de reactivo particular, en primer lugar se debe llevar a cabo, autorizar y activar una calibración con ese mismo recipiente de reactivo, lo que requiere típicamente una intervención manual.

30

35

40

45

Por tanto, otro problema es que para un usuario, gestionar el procedimiento de calibración, incluyendo el seguimiento de las calibraciones disponibles y las calibraciones caducadas, ejecutar y asignar nuevas calibraciones, para cada recipiente de reactivo o combinación de analito/reactivo puede ser engorroso, confuso y lento, posiblemente dando lugar a otros retrasos y, finalmente, a la ejecución de calibraciones innecesarias con una pérdida adicional de eficacia y costes incrementados.

50

El documento US 2009/269242 describe un analizador que comprende una unidad de gestión que gestiona los tiempos de inicio de un procedimiento de análisis de calibración y determina si es necesario realizar o no un procedimiento de calibración. Los datos de calibración se pueden almacenar para cada lote. La calibración se inicia para un frasco de reactivo, si no se encuentran datos de calibración para el lote al que pertenece el frasco de reactivo. Si se encuentran datos de calibración que tienen el mismo número de lote que el frasco de reactivo, entonces los datos de calibración de ese lote se obtienen como datos de calibración para el frasco de reactivo.

55

60 **Descripción general**

En el presente documento se presenta un procedimiento implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* y un sistema de diagnóstico *in vitro* que comprende un sistema de gestión de calibración que ejecuta un programa legible por ordenador provisto de instrucciones para realizar operaciones asociadas con el procedimiento de gestión de calibración que posibilita minimizar la intervención del usuario, minimizar el número de procedimientos de calibración y el tiempo dedicado a los procedimientos de

65

calibración, minimizar los retrasos de la operación de rutina debido a una calibración faltante o caducada, mientras que posibilita el uso óptimo de los reactivos antes de su caducidad, ahorrando por lo tanto también costes y evitando el desperdicio de materiales a menudo costosos.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* comprende determinar un período de tiempo de calibración de lote, en el que una calibración de lote es aplicable a los recipientes de reactivo del mismo lote, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote queda disponible y, tras hacer que quede disponible un recipiente de reactivo del lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinar si está disponible una calibración de lote que no ha superado el período de tiempo de calibración de lote y vincular el recipiente de reactivo a la calibración de lote disponible o a la calibración de lote disponible más reciente si están disponibles más de una calibración de lote. Si queda disponible una nueva calibración de lote para el mismo lote, el procedimiento comprende además reemplazar el vínculo existente a la calibración de lote previa por un vínculo a la nueva calibración de lote.

Un "sistema de diagnóstico *in vitro*" es un aparato de laboratorio automatizado especializado en el análisis de muestras para diagnóstico *in vitro*. El sistema de diagnóstico *in vitro* puede tener diferentes configuraciones de acuerdo con la necesidad y/o de acuerdo con el flujo de trabajo de laboratorio deseado. Se pueden obtener configuraciones adicionales acoplando una pluralidad de aparatos y/o módulos conjuntamente. Un "módulo" es una celda de trabajo, típicamente de tamaño más pequeño que todo el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una función especializada. Esta función puede ser analítica, pero también puede ser preanalítica o posanalítica o puede ser una función auxiliar de cualquiera de la función preanalítica, función analítica o función posanalítica. En particular, se puede configurar un módulo para que coopere con uno o más de otros módulos para llevar a cabo tareas especializadas de un flujo de trabajo de procesamiento de muestras, por ejemplo, realizando una o más etapas preanalíticas y/o analíticas y/o posanalíticas. Por tanto, el sistema de diagnóstico *in vitro* puede comprender un aparato analítico o una combinación de cualquiera de dichos aparatos analíticos con los flujos de trabajo respectivos, donde los módulos preanalíticos y/o posanalíticos se pueden acoplar a aparatos analíticos individuales o compartirse por una pluralidad de aparatos analíticos. Como alternativa, las funciones preanalíticas y/o posanalíticas se pueden realizar por unidades integradas en un aparato analítico. El sistema de diagnóstico *in vitro* puede comprender unidades funcionales tales como unidades de manipulación de líquidos para pipetear y/o bombear y/o mezclar muestras y/o reactivos y/o fluidos de sistema, y también unidades funcionales para clasificar, almacenar, transportar, identificar, separar y/o detectar, sin intención de limitar la presente divulgación a cualquier sistema de diagnóstico *in vitro* particular. Los ejemplos de sistemas de diagnóstico *in vitro* pueden incluir analizadores de química clínica, analizadores de inmunoquímica, analizadores de coagulación, analizadores de hematología y analizadores de diagnóstico molecular. La lista no es exhaustiva.

El término "muestra" se refiere a un material biológico sospechoso de contener uno o más analitos de interés y donde su detección, cualitativa y/o cuantitativa, se puede asociar a una afección clínica. La muestra se puede derivar de cualquier fuente biológica, tal como un líquido fisiológico, incluyendo sangre, saliva, líquido del cristalino ocular, líquido cefalorraquídeo, sudor, orina, leche, líquido ascítico, mucosa, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido amniótico, tejido, células o similares. La muestra se puede pretratar antes del uso, tal como preparar plasma o suero a partir de sangre, diluir líquidos viscosos, lisis o similares; los procedimientos de tratamiento pueden implicar filtración, centrifugación, destilación, concentración, inactivación de componentes interferentes y la adición de reactivos. Una muestra se puede usar directamente como se obtiene de la fuente en algunos casos o después de un flujo de trabajo de pretratamiento y/o preparación de muestra para modificar el carácter de la muestra, por ejemplo, después de añadir un patrón interno, después de diluirla con otra solución o después de haberla mezclado con reactivos, por ejemplo, para posibilitar llevar a cabo una o más pruebas de diagnóstico *in vitro*, o para enriquecer (extraer/separar/concentrar) analitos de interés y/o para eliminar componentes de matriz que potencialmente interfieren en la detección del/de los analito(s) de interés. Las muestras se pueden proporcionar, por ejemplo, en recipientes de muestra tales como tubos de muestra, incluyendo los tubos primarios y los tubos secundarios, o placas de pocillos múltiples, o cualquier otro soporte portador de muestras, abierto o cerrado.

Un "reactivo" es una sustancia usada para el tratamiento de una muestra o de un calibrador, por ejemplo, para preparar una muestra para el análisis o un calibrador para la medición, para posibilitar que se produzca una reacción, o para posibilitar la detección de un parámetro físico de la muestra, calibrador o analito contenido en la muestra o calibrador. En particular, un reactivo puede ser una sustancia que es o comprende un reactivo, típicamente un compuesto o agente que se puede, por ejemplo, unir a o transformar químicamente uno o más analitos o un componente de matriz no deseado. Los ejemplos de reactantes son enzimas, sustratos enzimáticos, tintes conjugados, moléculas de unión a proteínas, ligandos, moléculas de unión a ácidos nucleicos, anticuerpos, agentes quelantes, promotores, inhibidores, epítomos, antígenos y similares. Sin embargo, el término reactivo se usa para incluir cualquier fluido que se pueda añadir a una muestra o calibrador incluyendo un líquido de dilución, que incluye agua u otro disolvente o una solución tampón, o una sustancia que se usa para la ruptura de la unión específica o no específica de un analito a una proteína, proteínas de unión o superficies. Los reactivos típicamente se disponen en recipientes de reactivo.

Un recipiente de reactivo se puede incorporar como un recipiente individual de cualquier conformación y material,

por ejemplo, plástico o vidrio, o como un casete que contiene un recipiente de reactivo individual o una pluralidad de recipientes de reactivo que contienen los mismos o diferentes reactivos, y se puede adaptar para colocarse en receptáculos o posiciones apropiados dentro de un compartimento de almacenamiento o transportador de un sistema de diagnóstico *in vitro*. Se pueden proporcionar otros tipos de reactivos o fluidos de sistema en recipientes a granel o por medio de un suministro de línea.

De acuerdo con determinados modos de realización, los reactivos son reactivos secos o liofilizados, proporcionados, por ejemplo, en recipientes de reactivo de vidrio sellados.

De acuerdo con determinados modos de realización, los reactivos son reactivos de coagulación. De acuerdo con un modo de realización, el sistema de diagnóstico *in vitro* comprende un analizador de coagulación para llevar a cabo pruebas de coagulación y que implica el uso de reactivos de coagulación. En particular, algunos reactivos de coagulación se proporcionan en forma liofilizada, por ejemplo, reactivos de tromboplastina usados para pruebas del tiempo de protrombina (TP), para incrementar su período de validez. Algunos reactivos se pueden proporcionar en forma líquida, incluyendo algunos reactivos de coagulación. Por ejemplo, a diferencia de los reactivos del TP, el reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) puede venir como una formulación líquida. Esto se debe a que el activador que inicia la reacción de coagulación, a diferencia del reactivo de tromboplastina, es una sustancia inerte que no tiene una función biológica inherente. Es la naturaleza cargada de esta sustancia la que reacciona con el factor de coagulación XII (el punto de partida del TTPa) en lugar de la actividad enzimática. En consecuencia, el reactivo es estable como líquido, aunque el período de validez es algo más corto que el de los reactivos liofilizados. Una vez abierto, se aplican problemas de estabilidad de recipiente abierto ya que la exposición al aire inicia un lento deterioro de la estabilidad del producto. Por el contrario, reactivos tales como el cloruro de calcio son productos químicos inertes; por lo que pueden tener tanto un período de validez más largo como una estabilidad más larga incluso después de la apertura.

Algunos reactivos que requieren volúmenes relativamente mayores de líquido para pruebas, por ejemplo, usados para llevar a cabo algunas pruebas hematológicas, vienen como formulaciones líquidas concentradas en recipientes de reactivo cerrados y se deben diluir antes de su uso en una prueba. Por tanto, se puede evitar el almacenamiento y la manipulación, incluyendo el transporte y el movimiento, de volúmenes mayores y recipientes más pesados diluyendo los reactivos líquidos concentrados en el lugar antes de su uso. Una vez que se abre el recipiente de reactivo, se aplican los mismos problemas de estabilidad de recipiente abierto, ya que la exposición al aire inicia un lento deterioro de la estabilidad del producto.

De acuerdo con determinados modos de realización, los reactivos son, por tanto, reactivos líquidos concentrados. De acuerdo con determinados modos de realización, los reactivos son reactivos de hematología. De acuerdo con un modo de realización, el sistema de diagnóstico *in vitro* comprende un analizador de hematología para llevar a cabo pruebas de hematología y que implica el uso de reactivos de hematología.

De acuerdo con otros modos de realización, los reactivos pueden ser cualquier otro tipo de reactivos para su uso en diagnósticos *in vitro*.

Un "calibrador" es una solución de calibración que contiene valores conocidos de uno o más materiales de calibración usados para la calibración y que se mide en las mismas condiciones que una muestra, incluyendo típicamente el uso de reactivos. Los calibradores se pueden proporcionar en diferentes niveles que corresponden a diferentes intervalos de concentración de los materiales de calibración, incluyendo la concentración cero, es decir, una solución en blanco. Típicamente, se usan uno o dos niveles del mismo calibrador para una calibración de un punto o dos puntos, respectivamente, en caso de respuesta lineal a las concentraciones de analito. Se pueden usar tres o más niveles de calibrador, por ejemplo, hasta cinco, seis o más niveles si la curva de calibración no es lineal.

Un "material de calibración" puede ser un analito idéntico a un analito de interés, con una concentración que es conocida, o que genera por reacción o derivatización, por ejemplo, por fragmentación, un analito idéntico a un analito de interés, con una concentración que es conocida, o puede ser cualquier otra sustancia equivalente de concentración conocida, que imite el analito de interés o que se pueda correlacionar de otro modo con un determinado analito de interés.

Una "calibración" es un procedimiento que posibilita correlacionar una señal de muestra medida con un resultado cuantitativo de la concentración del analito en una muestra midiendo valores conocidos de los materiales de calibración presentes en los calibradores en las mismas condiciones de la muestra medida, incluyendo el mismo flujo de trabajo y el uso del/de los mismo(s) reactivo(s). Dependiendo del tipo de señal y, especialmente, de la linealidad o no linealidad de la señal a diferentes concentraciones, que pueden variar dependiendo de la muestra particular, el/los analito(s) de interés particular(es), del flujo de trabajo y las condiciones de medición particulares, el procedimiento de calibración puede comprender medir uno o más niveles de calibradores correspondientes a diferentes intervalos de concentración de los materiales de calibración que se encuentran en el intervalo de detección del analizador (intervalo dinámico) y/o el intervalo típico de concentraciones de analitos que se pueden encontrar en una muestra. Cuando solo se mide un nivel de calibrador, el procedimiento de calibración es un

procedimiento de calibración de un punto. Cuando se miden dos niveles de calibrador, el procedimiento de calibración es un procedimiento de calibración de dos puntos y así sucesivamente. Un "procedimiento de calibración de puntos múltiples" es un procedimiento de calibración que comprende medir una pluralidad de niveles de calibrador, es decir, al menos dos y típicamente tres o más, y en particular medir un nivel de calibrador respectivo para cada uno de una pluralidad de puntos de calibración, obteniendo de este modo una pluralidad de puntos de calibración respectivos.

De acuerdo con otros modos de realización, una "calibración" también puede ser un procedimiento que posibilita correlacionar una señal de muestra medida con un resultado cualitativo, es decir, con la mera presencia o ausencia de un analito. En dicho caso, los criterios normalmente se definen como un umbral o valor de corte que separa las muestras sanas normales de las muestras patógenas anómalas. Para la calibración cualitativa, a menudo se usan dos soluciones de calibración: una sin analito presente (calibrador negativo) y otra con cantidades detectables de analito (calibrador positivo).

Dependiendo de la muestra particular, del/de los analito(s) de interés particular(es), del flujo de trabajo particular, incluyendo la combinación de muestra/reactivo(s) y las condiciones de medición, es posible que se deban ejecutar diferentes procedimientos de calibración, incluyendo cada uno posiblemente un calibrador o calibradores diferentes y finalmente diferentes niveles de calibradores y/o un número diferente de niveles y posiblemente incluyendo uno, dos o más reactivos de los recipientes de reactivo respectivos. Cuando se requieren más reactivos, los recipientes de reactivo respectivos se pueden proporcionar agrupados en un casete de reactivos de múltiples recipientes o separados entre sí. Por ejemplo, un casete de reactivo puede comprender una pluralidad, por ejemplo, dos, tres o más recipientes de reactivo del mismo tipo y el mismo lote, donde se pueden requerir recipientes de reactivos de diferentes casetes de reactivo para calibración y/o pruebas.

"Calcular un resultado de calibración" es el proceso de construir una línea o una curva, o una función matemática, que tiene el mejor ajuste a los puntos de calibración medidos y que incluye un análisis de regresión que tiene en cuenta la inferencia estadística tal como cuánta incertidumbre está presente en la línea o curva construida debido a errores de medición debidos a errores desconocidos y/o aleatorios producidos en el procedimiento, calculando la cantidad de variación o dispersión de los puntos de calibración medidos (desviación estándar). El procedimiento puede comprender comparar la línea o curva construida con una línea o curva de referencia o líneas o curvas previamente construidas respectivamente en las mismas condiciones y/o comparar puntos de calibración individuales con valores de referencia o valores medidos previamente.

"Determinar el fallo o la aprobación" de una calibración en base al resultado calculado es el proceso de cuantificar el error de medición y determinar si el error es menor que un valor de umbral de requisito de acuerdo con una especificación del sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el fallo de la calibración se determina cuando el error es mayor que el valor de umbral de requisito, mientras que la aprobación de la calibración se determina cuando el error es menor que el valor de umbral de requisito.

"Autorizar" una calibración es la etapa de habilitar una calibración aprobada para su uso por el sistema de diagnóstico *in vitro* y en conexión con el recipiente o recipientes de reactivo a los que se refiere.

"Activar" una calibración es la etapa de seleccionar una calibración autorizada para su uso por el sistema de diagnóstico *in vitro* y en conexión con el recipiente o recipientes de reactivo a los que se refiere. Por tanto, autorizar una calibración no implica necesariamente que sea a la que se hace referencia por el sistema de diagnóstico *in vitro*, ya que puede haber más de una calibración autorizada en conexión con el mismo recipiente o recipientes de reactivo, mientras que solo se puede usar una a la vez en conexión con un recipiente de reactivo particular. Por tanto, una calibración autorizada se debe activar para usarse, convirtiéndose de este modo en la "calibración activa".

La autorización puede ser un procedimiento manual o bien automático, en el que la activación de acuerdo con el procedimiento de la presente divulgación es un procedimiento automático.

Una "calibración de lote" es el resultado de un procedimiento de calibración que se obtiene usando un recipiente de reactivo de un lote dado y que es aplicable no solo al mismo recipiente de reactivo sino también a otros recipientes de reactivo del mismo lote, al menos a los disponibles o que queden disponibles para el sistema de diagnóstico *in vitro*, dentro de un período de tiempo de calibración de lote.

Un "período de tiempo de calibración de lote" es un margen de tiempo que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote queda disponible.

"Determinar un período de tiempo o un límite de tiempo o un tiempo de caducidad" de acuerdo con la presente divulgación comprende determinar el inicio del período de tiempo y calcular el final del período de tiempo una vez que se determina el inicio, siendo la duración predeterminada. La duración del período de tiempo puede variar entre los recipientes de reactivo y típicamente se predetermina en base al tipo de recipiente de reactivo, los reactivos contenidos en el mismo y el uso de los reactivos.

El momento en que una calibración queda disponible se puede referir al momento en que el resultado del procedimiento de calibración queda disponible, por ejemplo, una vez que se determina la aprobación de la calibración, o al momento en que se autoriza la calibración o al momento en que se activa, dependiendo del caso de uso particular y, por ejemplo, dependiendo del hecho de si una calibración se autoriza manual o automáticamente.

El momento en que un recipiente de reactivo queda disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro* se puede referir al momento en que se carga un recipiente de reactivo en el sistema de diagnóstico *in vitro* y se registra por el sistema de diagnóstico *in vitro* o al momento en que un recipiente de reactivo queda disponible para su uso por el sistema de diagnóstico *in vitro*, por ejemplo, solo después de la apertura del recipiente de reactivo o después de reconstituir o diluir un reactivo en el recipiente de reactivo, dependiendo del caso de uso particular, por ejemplo, dependiendo del sistema de diagnóstico *in vitro* y/o del recipiente de reactivo/reactivo.

El término "vincular un recipiente de reactivo a una calibración" se refiere al procedimiento de crear un vínculo virtual entre un recipiente de reactivo y un resultado de calibración, donde el resultado de calibración se guarda electrónicamente solo una vez en una biblioteca de calibración en una localización de memoria. Por tanto, si más de un recipiente de reactivo se refiere a la misma calibración, por ejemplo, una calibración de lote, se establece un vínculo al mismo archivo sin necesidad de copiar el archivo de calibración o modificar el archivo con respecto a cada recipiente de reactivo con el que está asociado. Además, el vínculo es dinámico en el sentido de que se puede reemplazar por un nuevo vínculo, se puede eliminar o desactivar o restablecer, sin modificar el archivo original. En particular, eliminar o desactivar o reemplazar un vínculo no es un procedimiento irreversible y, en algunos casos particulares, se puede restablecer un vínculo a una calibración previa.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un "período de tiempo de recipiente vinculado individual" aplicable a un recipiente de reactivo individual, en el que se puede vincular una calibración de lote al recipiente de reactivo individual, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo vinculado individual queda disponible, por ejemplo, está listo para su uso, por el sistema de diagnóstico *in vitro*, donde se permite reemplazar el vínculo existente a la calibración de lote previa por un vínculo a la nueva calibración de lote solo dentro del período de tiempo de recipiente vinculado individual y dentro del período de tiempo de calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un límite de tiempo de calibración de lote, hasta el que se puede obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote usando un recipiente de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo individual queda disponible, por ejemplo, listo para su uso, por el sistema de diagnóstico *in vitro*.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende eliminar o desactivar el vínculo a la calibración de lote de un recipiente de reactivo vinculado individual a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de recipiente vinculado individual, y eliminar o desactivar el vínculo a la calibración de lote de cualquier recipiente de reactivo todavía vinculado a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende accionar una calibración específica de recipiente usando un recipiente de reactivo específico y, después de la autorización de la calibración específica de recipiente, vincular la calibración específica de recipiente al recipiente de reactivo específico antes de habilitar el uso posterior del recipiente de reactivo específico por el sistema de diagnóstico *in vitro* una vez que se ha eliminado o desactivado el vínculo a una calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un período de tiempo de calibración específica de recipiente, aplicable al recipiente de reactivo específico.

Una "calibración específica de recipiente" es el resultado de un procedimiento de calibración que se obtiene usando un recipiente de reactivo específico y que es aplicable solo a ese recipiente de reactivo específico, dentro de un período de tiempo de calibración específica de recipiente.

Un "período de tiempo de calibración específica de recipiente" es una franja de tiempo que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración específica de recipiente queda disponible.

El término "accionar" o "que acciona" se usa en el presente documento para designar un procedimiento automático que se inicia y ejecuta por el sistema de diagnóstico *in vitro* automáticamente o un aviso generado por el sistema de diagnóstico *in vitro* y que solicita a un usuario intervenir manualmente o bien un procedimiento semiautomático como una combinación de ambos.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un "tiempo de caducidad de

recipiente abierto" que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento de la primera apertura del recipiente de reactivo más allá de la que el período de tiempo de recipiente vinculado individual y el período de tiempo de calibración específica de recipiente no se pueden extender.

De acuerdo con un modo de realización, para una combinación de muestra/analito/reactivo dada, es decir, para una prueba de diagnóstico *in vitro* dada, el procedimiento comprende permitir que solo se usen una calibración activa a la vez y un recipiente de reactivo activo de un determinado lote al momento por el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinando de este modo un "par activo de calibración/recipiente de reactivo". Sin embargo, si una prueba de diagnóstico *in vitro* requiere más de un reactivo/recipiente de reactivo y una calibración se basa respectivamente en más de un reactivo/recipiente de reactivo, finalmente incluso de diferentes lotes, el par activo de calibración/recipiente de reactivo puede incluir una calibración y múltiples recipientes de reactivo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende seleccionar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo activando un recipiente de reactivo que tiene una calibración de lote disponible o bien una calibración específica de recipiente disponible vinculada a él de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde un recipiente de reactivo que queda disponible antes, por ejemplo, listo para su uso antes, y para el que está disponible una calibración tiene una mayor prioridad que un recipiente de reactivo que queda disponible más tarde, por ejemplo, listo para su uso más tarde y/o aún no tiene una calibración disponible vinculada a él.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende verificar automáticamente si se requiere un cambio de par activo de calibración/recipiente de reactivo cada vez que caduca un período de tiempo de calibración vinculada, por ejemplo, cuando finaliza un período de tiempo de calibración de lote o cuando finaliza un período de tiempo de recipiente vinculado individual, o cuando finaliza un período de tiempo de calibración específica de recipiente, o cuando una nueva calibración queda disponible y/o cuando se produce un cambio de estado del recipiente de reactivo activo u otro recipiente de reactivo queda disponible, y finalmente cambiar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo.

De acuerdo con un modo de realización, el cambio de estado del recipiente de reactivo activo comprende uno cualquiera o más de recipiente de reactivo vacío o nivel de reactivo insuficiente, tiempo de caducidad de recipiente abierto alcanzado o superado, recipiente de reactivo queda no disponible debido a la descarga del sistema de diagnóstico *in vitro*, o debido a elección del usuario u otro motivo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende anticipar un cambio del par activo de calibración/recipiente de reactivo accionando una calibración específica de recipiente antes de que caduque un período de tiempo de calibración vinculada o haciendo que quede disponible un nuevo recipiente de reactivo, por ejemplo, un recipiente de reactivo del mismo lote, por ejemplo, listo para su uso.

De acuerdo con un modo de realización, hacer que quede disponible el nuevo recipiente de reactivo comprende abrir y/o reconstituir automáticamente un reactivo seco o liofilizado y/o diluir un reactivo concentrado en un recipiente de reactivo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende autorizar automáticamente calibraciones de lote y/o calibraciones específicas de recipiente calculando los resultados de calibración y determinar el fallo o la aprobación de las calibraciones en base a los resultados calculados.

También se divulga en el presente documento un sistema de diagnóstico *in vitro* que comprende un sistema de gestión de calibración.

En particular, el sistema de gestión de calibración puede comprender o estar conectado a un controlador. El término "controlador" engloba cualquier dispositivo de procesamiento físico o virtual y, en particular, un ordenador lógico programable con un procesador que ejecuta un programa legible por ordenador provisto de instrucciones para realizar operaciones asociadas con el procedimiento de gestión de calibración de acuerdo con cualquiera de los modos de realización divulgados. El controlador puede estar integrado en el sistema de diagnóstico *in vitro* o ser una entidad lógica separada en comunicación con el sistema de diagnóstico *in vitro*. En algunos modos de realización, el controlador podría ser integral con una unidad de gestión de datos, puede estar compuesto por un ordenador servidor y/o distribuirse/compartirse por/entre una pluralidad de sistemas de diagnóstico *in vitro*. El controlador también puede ser configurable para controlar el sistema de diagnóstico *in vitro* de manera que el/los flujo(s) de trabajo y la(s) etapa(s) de flujo de trabajo se lleven a cabo por el sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el controlador se puede comunicar y/o cooperar con un programador y/o gestor de datos para tener en cuenta las órdenes de prueba entrantes y/o las órdenes de prueba recibidas, y una serie de operaciones de proceso programadas asociadas con la ejecución de las órdenes de prueba para planificar cuándo y qué calibraciones se deben ejecutar y/o activar, cuándo y qué recipientes de reactivo deben estar listos para su uso y/o qué par activo de calibración/recipiente de reactivo se ha de seleccionar.

En particular, el controlador se puede configurar para ejecutar cualquiera de las etapas de procedimiento de

acuerdo con cualquiera de los modos de realización descritos anteriormente.

El controlador se puede configurar además para evitar que las muestras en cola, para las que se ha recibido un orden de prueba pero aún no se ha comenzado el procesamiento, entren al sistema de diagnóstico *in vitro* y/o comiencen un flujo de trabajo de prueba de muestra hasta que un par activo de calibración/recipiente de reactivo no esté activado. De esta manera, se puede reducir el retraso de la operación de rutina debido a la falta de calibración y se puede incrementar la eficacia de la operación.

De acuerdo con aún otro modo de realización, también se divulga en el presente documento un procedimiento implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. El procedimiento comprende permitir que solo se usen por el sistema de diagnóstico *in vitro* una calibración activa a la vez y un recipiente de reactivo activo de un determinado lote a la vez, determinando de este modo un par activo de calibración/recipiente de reactivo. El procedimiento comprende además seleccionar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo activando un recipiente de reactivo que tiene una calibración disponible vinculada a él de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde un recipiente de reactivo que queda disponible antes, por ejemplo, listo para su uso antes, y para el que está disponible una calibración tiene una mayor prioridad que un recipiente de reactivo que queda disponible más tarde, por ejemplo, listo para su uso más tarde, y/o que aún no tiene una calibración disponible vinculada a él. Sin embargo, si una prueba de diagnóstico *in vitro* requiere más de un reactivo/recipiente de reactivo y una calibración se basa respectivamente en más de un reactivo/recipiente de reactivo, finalmente incluso de diferentes lotes, el par activo de calibración/recipiente de reactivo puede incluir una calibración y múltiples recipientes de reactivo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende verificar automáticamente si se requiere un cambio del par activo de calibración/recipiente de reactivo cada vez que caduca un período de tiempo de calibración vinculada o una nueva calibración queda disponible, y/o cuando se produce un cambio de estado del recipiente de reactivo activo, u otro recipiente de reactivo queda disponible, y finalmente cambiar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo.

De acuerdo con un modo de realización, el cambio de estado del recipiente de reactivo activo comprende uno cualquiera o más de recipiente de reactivo vacío o nivel de reactivo insuficiente, tiempo de caducidad de recipiente abierto alcanzado o superado, recipiente de reactivo queda no disponible debido a la descarga del sistema de diagnóstico *in vitro*, o debido a elección del usuario u otro motivo.

De acuerdo con un modo de realización, la calibración activa puede ser una calibración de lote o bien una calibración específica de recipiente.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un período de tiempo de calibración de lote, en el que una calibración de lote es aplicable a recipientes de reactivo del mismo lote, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote queda disponible. Tras hacer que quede disponible un recipiente de reactivo del lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, el procedimiento comprende además determinar si está disponible una calibración de lote que no ha superado el período de tiempo de calibración de lote y vincular el recipiente de reactivo a la calibración de lote disponible o a la calibración de lote disponible más reciente si están disponibles más de una calibración de lote, y si una nueva calibración de lote queda disponible para el mismo lote, el procedimiento comprende reemplazar el vínculo existente a la calibración de lote previa por un vínculo a la nueva calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un período de tiempo de recipiente vinculado individual aplicable a un recipiente de reactivo individual, en el que se puede vincular una calibración de lote al recipiente de reactivo individual, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo vinculado individual queda disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro*, por ejemplo, listo para su uso por el sistema de diagnóstico *in vitro*, donde se permite reemplazar el vínculo existente a la calibración de lote previa por un vínculo a la nueva calibración de lote solo dentro del período de tiempo de recipiente vinculado individual y dentro del período de tiempo de calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un límite de tiempo de calibración de lote, hasta el que se puede obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote usando un recipiente de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo individual queda disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro*, por ejemplo, listo para su uso por el sistema de diagnóstico *in vitro*, siendo el límite de tiempo de calibración de lote más corto que el período de tiempo de recipiente vinculado individual para el mismo recipiente de reactivo individual.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende eliminar o desactivar el vínculo a la calibración de lote de un recipiente de reactivo vinculado individual a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de recipiente vinculado individual, y eliminar o desactivar el vínculo a la calibración de lote de cualquier

recipiente de reactivo todavía vinculado a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende accionar una calibración específica de recipiente usando un recipiente de reactivo específico y, después de la autorización de la calibración específica de
5 recipiente, vincular la calibración específica de recipiente al recipiente de reactivo específico antes de habilitar el uso posterior del recipiente de reactivo específico por el sistema de diagnóstico *in vitro* una vez que se ha eliminado o desactivado el vínculo a una calibración de lote.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un período de tiempo de
10 calibración específica de recipiente, aplicable al recipiente de reactivo específico, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración específica de recipiente queda disponible.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende determinar un tiempo de caducidad de
15 recipiente abierto que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento de la primera apertura del recipiente de reactivo más allá de la que el período de tiempo de recipiente vinculado individual y el período de tiempo de calibración específica de recipiente no se pueden extender.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende anticipar un cambio del par activo de
20 calibración/recipiente de reactivo accionando la calibración específica de recipiente antes de que caduque un período de tiempo de calibración vinculada o haciendo que quede disponible un nuevo recipiente de reactivo, por ejemplo, del mismo lote.

De acuerdo con un modo de realización, hacer que quede disponible el nuevo recipiente de reactivo comprende
25 abrir y/o reconstituir automáticamente un reactivo seco o liofilizado y/o diluir un reactivo concentrado en un recipiente de reactivo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende autorizar automáticamente calibraciones de
30 lote y/o calibraciones específicas de recipiente calculando los resultados de calibración y determinar el fallo o la aprobación de las calibraciones en base a los resultados calculados.

De acuerdo con aún otro modo de realización, también se divulga en el presente documento un sistema de
diagnóstico *in vitro* que comprende un sistema de gestión de calibración que ejecuta un programa legible por
ordenador provisto de instrucciones para realizar operaciones asociadas con el procedimiento de gestión de la
calibración de acuerdo con cualquiera de los modos de realización anteriores del procedimiento adicional.

Otros objetivos, rasgos característicos y ventajas adicionales aparecerán a partir de la siguiente descripción de
modos de realización ejemplares y dibujos adjuntos, que sirven para exponer los principios más en detalle.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa esquemáticamente los primeros aspectos de un procedimiento A implementado por ordenador
de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 2 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento B implementado por ordenador de
45 gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 3 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento C implementado por ordenador de
gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 4 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento D implementado por ordenador de
50 gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 5 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento E implementado por ordenador de
gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 6 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento F implementado por ordenador de
55 gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 7 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento G implementado por ordenador de
60 gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 8 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento H implementado por ordenador de
gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 9 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento I implementado por ordenador de
65 gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*.

La FIG. 10 representa esquemáticamente un sistema de diagnóstico *in vitro* que comprende un sistema de gestión de calibración asociado con el procedimiento de gestión de calibración de acuerdo con cualquiera de la FIG. 1-9.

5 Descripción detallada

Los procedimientos, productos de *software*/programa informático, dispositivos y sistemas de acuerdo con diversos modos de realización ilustrados se describirán ahora con más detalle a continuación en el presente documento. En efecto, los procedimientos, productos de *software*/programa informático, dispositivos y sistemas se pueden

10 incorporar de muchas formas diferentes y no se deben interpretar como limitados a los modos de realización expuestos e ilustrados en el presente documento.

Igualmente, muchas modificaciones y otros modos de realización de los procedimientos, productos de *software*/programa informático, dispositivos y sistemas descritos en el presente documento se les ocurrirán a un experto en la técnica a la que se refiere la divulgación que se beneficia de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores y los dibujos asociados. Por lo tanto, se ha de entender que los procedimientos, productos de *software*/programa informático, dispositivos y sistemas no se han de limitar a los modos de realización

15 específicos divulgados y que las modificaciones y otros modos de realización están destinados a incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Aunque en el presente documento se emplean términos específicos, se usan solo en un sentido genérico y descriptivo y no con propósitos de limitación.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que se refiere la divulgación. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente

25 documento se puede usar en la práctica o pruebas de los procedimientos, en el presente documento se describen los procedimientos y materiales preferentes.

Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de un elemento, a menos que el contexto requiera claramente que haya un y solo un elemento. El artículo indefinido "un" o "una" significa por tanto "al menos uno/a". Igualmente, los términos "tienen", "comprenden" o "incluyen" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de manera no excluyente. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más de otros rasgos característicos. Por ejemplo, las expresiones "A

35 tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir tanto a una situación en la que, además de B, no está presente ningún otro elemento en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) o a una situación en la que, además de B, uno o más de otros elementos están presentes en A, tal como el elemento C, los elementos C y D o incluso otros elementos.

Además, la referencia a lo largo de la memoria descriptiva a "un modo de realización" o "un ejemplo", significa que un rasgo característico, estructura o característica particular descrita en relación con el modo de realización o el ejemplo se incluye en al menos un modo de realización. Por tanto, las apariciones de las frases "en un modo de realización" o "un ejemplo", en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva, no necesariamente se refieren todas al mismo modo de realización o ejemplo.

45 Además, los rasgos característicos, estructuras o características particulares se pueden combinar en cualquier combinación y/o subcombinación adecuada en uno o más modos de realización o ejemplos.

50 Procedimientos

Los procedimientos descritos e ilustrados a continuación en el presente documento, por ejemplo, por las FIGS. 1-9, incluyen etapas que se pueden llevar a cabo, pero no necesariamente, en la secuencia como se describe. Sin embargo, también son concebibles otras secuencias. Además, se pueden llevar a cabo etapas individuales o múltiples en paralelo y/o superpuestas en el tiempo y/o individualmente o bien en múltiples etapas repetidas. Además, los procedimientos pueden incluir etapas adicionales no especificadas.

55

La FIG. 1 representa esquemáticamente los primeros aspectos de un procedimiento A implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. 1. El procedimiento A comprende determinar un período de tiempo de calibración de lote 10, en el que la calibración de lote 1 es aplicable a los recipientes de reactivo del mismo lote, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote 1 queda disponible 11. Tras hacer que quede disponible un recipiente *n* de reactivo 40 del lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinar si una calibración de lote 1 que no ha superado el período de tiempo de calibración de lote 10 está disponible 11 y vincular 12 el recipiente *n* de reactivo a la calibración de lote 1 disponible. El procedimiento A comprende determinar un período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 aplicable a un recipiente *n* de reactivo individual, en el que una calibración de lote 1 se puede vincular 12 al recipiente *n* de reactivo individual, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza

60
65

a partir del momento en que el recipiente **n** de reactivo vinculado individual queda disponible 40 para el sistema de diagnóstico *in vitro*. El procedimiento A comprende determinar un límite de tiempo de calibración de lote 42, hasta el que se puede obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote usando un recipiente **n** de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible 40 para el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo individual queda disponible 40 para el sistema de diagnóstico *in vitro*. El procedimiento A comprende determinar un tiempo de caducidad de recipiente abierto 44 que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento de la primera apertura del recipiente de reactivo 40 más allá de la que el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 no se puede extender. Para una explicación del asterisco * en la FIG. 1, véase la FIG. 4 a continuación.

La FIG. 2 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento B implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*, comprendiendo el procedimiento B el procedimiento A de la FIG. 1. En particular, el procedimiento B con respecto al procedimiento A comprende además hacer que quede disponible 21 una calibración de lote 2 para el mismo lote usando el recipiente **n** de reactivo que ha quedado disponible 40 dentro del período de tiempo de calibración de lote 42 para el recipiente **n**, y como una nueva la calibración de lote 2 para el mismo lote queda disponible 21 el procedimiento B comprende reemplazar el vínculo existente 12 a la calibración de lote 1 previa por un vínculo 22 a la nueva calibración de lote 2. El procedimiento B comprende además determinar un período de tiempo 20 de calibración de lote 2, en el que la calibración de lote 2 es aplicable a los recipientes de reactivo del mismo lote, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote 2 queda disponible 21. Reemplazar el vínculo existente 12 a la calibración de lote previa por un vínculo a la nueva calibración de lote 22 solo se permite dentro del período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 y dentro del período de tiempo 10 de calibración de lote 1. Para una explicación del asterisco * en la FIG. 2, véase la FIG. 4 a continuación.

La FIG. 3 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento C implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento C es una posible continuación del procedimiento B de la FIG. 2, comprendiendo además el procedimiento C eliminar o desactivar el vínculo 22 a la calibración de lote 2 del recipiente **n** de reactivo vinculado individual a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41. En el caso de cualquier otro recipiente de reactivo todavía vinculado (no mostrado), el procedimiento comprende eliminar o desactivar el vínculo a la calibración de lote 1 o 2 de cualquier recipiente de reactivo todavía vinculado a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de calibración de lote 1 y/o 2, respectivamente si el período de tiempo de recipiente vinculado individual no ha finalizado previamente.

La FIG. 4 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento D implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento D es otra posible continuación del procedimiento B de la FIG. 2, comprendiendo además el procedimiento D, tras hacer que quede disponible 50 un recipiente **n+1** de reactivo del lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinar si una calibración de lote 1, 2 que no ha superado el período de tiempo de calibración de lote 10, 20 está disponible 11, 21 y vincular 23 el recipiente **n+1** de reactivo a la calibración de lote 2 disponible más reciente si están disponibles 11, 21 más de una calibración de lote 1,2. El procedimiento D comprende determinar un período de tiempo de recipiente vinculado individual 51 aplicable a un recipiente **n+1** de reactivo individual, en el que una calibración de lote, en este caso la calibración de lote 2, se puede vincular 23 al recipiente **n+1** de reactivo individual, teniendo una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente **n+1** de reactivo vinculado individual queda disponible 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*. El procedimiento D comprende determinar un límite de tiempo de calibración de lote 52, hasta el que se puede obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote usando el recipiente **n+1** de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo individual queda disponible 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*. En la FIG. 4, se puede notar además que hay un recipiente **n** vinculado 22 al lote de calibración 2 y un recipiente **n+1** vinculado 23 al mismo lote de calibración 2. El procedimiento D comprende además permitir que solo se usen una calibración 2 activa a la vez y un recipiente **n** de reactivo activo de un determinado lote al momento por el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinando de este modo un par activo de calibración/recipiente de reactivo 22, indicado con un asterisco *. También en la FIG. 2, el par de calibración/recipiente de reactivo 22 es el par activo *, mientras que en la FIG. 1, el par de calibración/recipiente de reactivo 12 es el par activo *. Con referencia continua a la FIG. 4, el procedimiento D comprende además seleccionar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo * activando un recipiente **n** de reactivo que tiene una calibración de lote 2 disponible vinculada a él 22 de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde un recipiente **n** de reactivo que queda disponible 40 antes y para el que está disponible 21 una calibración 2 tiene una mayor prioridad que un recipiente **n+1** de reactivo que queda disponible 50 más tarde y/o en caso de que el recipiente **n+1** de reactivo aún no tenga una calibración 2 disponible vinculada a él 23 aún.

La FIG. 5 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento E implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento E es una posible continuación del procedimiento D de la FIG. 4, donde de acuerdo con el procedimiento E, el par activo de calibración/recipiente de reactivo * se intercambia automáticamente del par 22 de recipiente **n** de reactivo/lote de

calibración 2 al par 23 de recipiente **n+1** de reactivo/lote de calibración 2 cuando el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 finaliza para el recipiente **n**, y permanece como el nuevo par activo de calibración/recipiente de reactivo * a más tardar hasta lo que ocurra primero de que finalice el período de tiempo de recipiente vinculado individual 51 del recipiente **n+1** de reactivo y el período de tiempo de calibración de lote 2. Además, el vínculo 22 entre el recipiente **n** y la calibración de lote 2 se puede eliminar o desactivar cuando ya no se necesite.

La FIG. 6 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento F implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento F es otra posible continuación del procedimiento C de la FIG. 3, comprendiendo además el procedimiento F accionar una calibración específica de recipiente **n** usando el recipiente **n** de reactivo específico y después de la autorización de la calibración específica de recipiente 61 vincular 62 la calibración específica de recipiente **n** al recipiente **n** de reactivo específico antes de habilitar el uso posterior del recipiente **n** de reactivo específico por el sistema de diagnóstico *in vitro* una vez que se ha eliminado o desactivado el vínculo 12, 22 a una calibración de lote 1, 2.

El procedimiento F comprende además determinar un período de tiempo de calibración específica de recipiente **n** 60, aplicable al recipiente **n** de reactivo específico, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración específica de recipiente queda disponible 61. Se observa además que también el período de tiempo de calibración específica de recipiente **n** 60, de forma análoga al período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 para el recipiente **n**, no se puede extender más allá del tiempo de caducidad de recipiente **abierto** 44 para el recipiente **n**.

En este caso, el par de calibración específica de recipiente **n**/recipiente **n** se convierte en el nuevo par activo * a más tardar hasta lo que ocurra primero del final del período de tiempo de calibración específica de recipiente **n** 60 o se produzca un cambio de estado 43 para el recipiente **n**, por ejemplo, recipiente **n** de reactivo vacío o nivel de reactivo en el recipiente **n** de reactivo insuficiente, tiempo de caducidad de recipiente **abierto** 44 alcanzado o superado (no en el ejemplo de la FIG. 6), recipiente **n** de reactivo queda no disponible debido a la descarga del sistema de diagnóstico *in vitro* o debido a elección del usuario u otro motivo.

La FIG. 7 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento G implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento G es similar al procedimiento F de la FIG. 6 y representa otra posible continuación del procedimiento C de la FIG. 3, comprendiendo además el procedimiento G anticipar un cambio de par activo de calibración/recipiente de reactivo * accionando una calibración específica de recipiente **n** 61 antes de que, por ejemplo, caduque 20 el período de tiempo de calibración de lote 2 vinculado, y en este caso antes de que caduque el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 para el recipiente **n**, y/o haciendo que quede disponible un nuevo recipiente **n+1** de reactivo antes de que finalice el período de tiempo de calibración específica de recipiente **n** 60 o se produzca un cambio de estado para el reactivo **n**.

De acuerdo con un modo de realización, hacer que quede disponible 50 el nuevo recipiente **n+1** de reactivo comprende abrir y/o reconstituir un reactivo seco o liofilizado y/o diluir un reactivo concentrado en el recipiente **n+1** de reactivo automáticamente. Como este procedimiento puede requerir tiempo, el procedimiento de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* comprende tener en cuenta el tiempo requerido para hacer que quede disponible el nuevo recipiente **n+1** de reactivo.

De forma análoga al procedimiento D de la FIG. 4, tras hacer que quede disponible 50 el recipiente **n+1** de reactivo del mismo lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, el procedimiento G de la FIG. 7 comprende determinar si una calibración de lote 2 que no ha superado el período de tiempo de calibración de lote 20 está disponible 21 y vincular 23 el recipiente **n+1** de reactivo a la calibración de lote 2 disponible (en este caso, el período de tiempo 10 de calibración de lote 1 ya ha caducado y la calibración de lote 1 ya no está disponible). El procedimiento G comprende determinar un período de tiempo de recipiente vinculado individual 51 aplicable al recipiente **n+1** de reactivo individual, en el que la calibración de lote 2 se puede vincular 23 al recipiente **n+1** de reactivo individual, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en el que el recipiente **n+1** de reactivo vinculado individual queda disponible 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*. El procedimiento G también comprende determinar un límite de tiempo de calibración de lote 52, hasta el que se puede obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote usando el recipiente **n+1** de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible para el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente de reactivo individual queda disponible 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*.

En particular, el procedimiento G puede comprender esperar hasta justo antes de que finalice el período de tiempo de calibración específica de recipiente **n** 60 o se produzca un cambio de estado para el reactivo **n** antes de hacer que quede disponible 50 el recipiente **n+1** de reactivo del mismo lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*. De esta manera, se puede evitar que los períodos de tiempo que comienzan tras hacer que quede disponible 50 el recipiente **n+1** de reactivo, como el tiempo de caducidad de recipiente **abierto** (no indicado en la FIG. 7), el período de tiempo de recipiente vinculado individual 51 y el límite de tiempo de calibración de lote 52, comiencen innecesariamente demasiado pronto.

El procedimiento G comprende además seleccionar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo * activando el recipiente **n** de reactivo que tiene una calibración de lote 2 disponible vinculada a él 22 o una calibración específica de recipiente **n** 62 disponible de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde el recipiente **n** de reactivo que queda disponible 40 antes y para el que está disponible una calibración específica de recipiente **n** 61 y vinculado 62 tiene una mayor prioridad que el recipiente **n+1** de reactivo que queda disponible 50 más tarde y/o en caso de que el recipiente **n+1** de reactivo aún no tenga una calibración 2 disponible vinculada a él 23 aún. Además, si para el mismo recipiente **n** de reactivo están disponibles 21, 61 tanto una calibración de lote 2 como una calibración específica de recipiente **n**, como en este caso, el procedimiento puede comprender seleccionar la calibración específica de recipiente **n**/recipiente **n** como el par activo *, incluso antes de que finalice el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41, puesto que una calibración específica de recipiente puede ser más fiable para ese recipiente de reactivo específico que una calibración de lote, obtenida finalmente con un recipiente de reactivo diferente del mismo lote. En este caso, la calibración de lote 2 y la calibración específica de **n** se obtienen usando el mismo recipiente **n** de reactivo y no hay diferencia, excepto que la calibración específica de **n** es más nueva que la calibración de lote 2 y puede ser preferente por este motivo. Por tanto, en este ejemplo, el procedimiento G comprende intercambiar automáticamente del par 22 de recipiente **n**/lote de calibración 2 al recipiente **n**/calibración específica de recipiente **n** 62 como el par activo * tan pronto como quede disponible 61 la calibración específica de recipiente **n**.

La FIG. 8 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento H implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento H es una continuación del procedimiento G de la FIG. 7, comprendiendo el procedimiento H mantener el par de recipiente **n**/calibración específica de recipiente **n** 62 como el par activo * hasta lo que ocurra primero del final del período de tiempo de calibración específica de recipiente **n** 60 o se produzca un cambio de estado 43 para el recipiente **n** (como en este caso) y solo entonces intercambiar al par 23 de recipiente **n+1**/calibración de lote 2 como el par activo *. En principio, es posible obtener más de una calibración específica de recipiente **n** de reactivo consecutiva usando el recipiente **n** de reactivo, por ejemplo, si el recipiente **n+1** de reactivo no estaba disponible, siempre que no haya un cambio de estado para el recipiente **n**, y siempre que no se haya alcanzado el tiempo de caducidad de envase abierto (no indicado en la FIG. 8). En cualquier caso, solo se permite un par activo de recipiente de reactivo/calibración * a la vez.

La FIG. 9 representa esquemáticamente otros aspectos de un procedimiento I implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. En particular, el procedimiento I es una continuación del procedimiento H de la FIG. 8, comprendiendo el procedimiento I hacer que quede disponible 31 una calibración de lote 3 usando el recipiente **n+1** de reactivo antes de que finalice el límite de tiempo de calibración de lote 52 para el recipiente **n+1** de reactivo. A medida que una nueva calibración de lote 3 para el mismo lote queda disponible 31, el procedimiento I comprende reemplazar el vínculo existente 23 entre el recipiente **n+1** de reactivo y la calibración de lote 2 previa por un vínculo 32 a la nueva calibración de lote 3. El procedimiento I comprende además determinar un período de tiempo 30 de calibración de lote 3, en el que la calibración de lote 3 es aplicable a los recipientes de reactivo del mismo lote, que tienen una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote 3 queda disponible 31. Reemplazar el vínculo existente 23 a la calibración de lote 2 previa por el vínculo 32 a la nueva calibración de lote 3 solo se permite dentro del período de tiempo de recipiente vinculado individual 51 y dentro del período de tiempo 20 de calibración de lote 2. Si eso no se produce, el vínculo 23 a la calibración de lote 2 previa se elimina o se desactiva cuando finalice el período de tiempo 20 de calibración de lote 2 (en este caso) y el período de tiempo de recipiente vinculado individual 51, lo que ocurra primero, y solo sería posible una calibración específica de recipiente **n+1** si se desea el uso del recipiente **n+1** de reactivo. Cuando se reemplaza el vínculo existente 23 a la calibración de lote 2 previa por el vínculo 32 a la nueva calibración de lote 3, el procedimiento I comprende también intercambiar del par 23 de recipiente **n+1**/calibración 2 al par 32 de recipiente **n+1**/calibración de lote 3 como el par activo *. Este nuevo vínculo 32 y nuevo par activo * se mantiene hasta que finaliza el período de tiempo de recipiente vinculado individual 51 y así sucesivamente.

Con referencia continua a la FIG. 1-9 y los procedimientos A-I respectivamente, también se divulga en el presente documento otro procedimiento implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*. El procedimiento comprende permitir que solo se usen una calibración activa a la vez 11, 21, 61, 31 y un recipiente **n**, **n+1** de reactivo activo de un determinado lote a la vez por el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinando de este modo un par activo de calibración/recipiente de reactivo 12, 22, 23, 62, 32, *. El procedimiento comprende además seleccionar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo * activando un recipiente **n**, **n+1** de reactivo que tiene una calibración disponible 11, 21, 61, 31 vinculada a él de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde un recipiente **n** de reactivo que queda disponible antes, por ejemplo, listo para su uso antes, y para el que una calibración está disponible 11, 21, 61 tiene una mayor prioridad que un recipiente **n+1** de reactivo que queda disponible más tarde, por ejemplo, listo para su uso más tarde, y/o aún no tiene una calibración disponible 21, 31 vinculada a él.

En particular, los procedimientos comprenden verificar si se requiere un cambio de par activo de calibración/recipiente de reactivo * cada vez que caduca un período de tiempo de calibración vinculada 10, 20, 60, 41, 51 o queda disponible una nueva calibración 21, 61, 31 y/o cuando se produce un cambio de estado 43 del

recipiente **n** de reactivo activo o queda disponible 50 otro recipiente **n+1** de reactivo y finalmente cambiar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo *.

Además, los procedimientos pueden comprender además autorizar automáticamente calibraciones de lote 11, 21, 31 y/o calibraciones específicas de recipiente 61 calculando los resultados de calibración y determinar el fallo o la aprobación de las calibraciones en base a los resultados calculados.

Programa informático

Se espera que un experto en la técnica, a pesar de un esfuerzo posiblemente significativo y muchas elecciones de diseño motivadas por, por ejemplo, el tiempo disponible, la tecnología actual y las consideraciones económicas, cuando se guíe por el concepto y los principios divulgados en el presente documento, será fácilmente capaz de generar aplicaciones, instrucciones de *software* y/o productos de programa informático basados en los procedimientos descritos anteriormente e ilustrados por las FIGS. 1-9 con mínima experimentación.

En vista de ello, los procedimientos descritos anteriormente se pueden implementar usando técnicas de ingeniería o programación informática que incluyen *software* tales como aplicaciones, medios legibles por ordenador, productos de programa informático, soporte lógico inalterable, equipo informático o cualquier combinación o subconjunto de los mismos. Cualquier aplicación, medio o programa informático resultante de este tipo, que tenga medios de código legible por ordenador, se puede incorporar o proporcionar dentro de uno o más medios no transitorios legibles por ordenador, haciendo de este modo el *software* o producto de programa informático (es decir, un artículo de fabricación).

Como se usa en el presente documento, "*software*", "medios legibles por ordenador" o "producto de programa informático" significa una o más colecciones organizadas de datos e instrucciones informáticas, que se pueden dividir en dos categorías principales, *software* de sistema y *software* de aplicación. El *software* de sistema interactúa con el equipo informático y el *software* de aplicación interactúa con un usuario. Además, el *software* de sistema incluye el *software* y el soporte lógico inalterable del sistema operativo, así como cualquier *software* intermedio y controladores instalados en un sistema. El *software* de sistema proporciona las funciones básicas no específicas de la tarea del ordenador. Por el contrario, el *software* de aplicación se usa para lograr tareas específicas.

Los medios legibles por ordenador ejemplares incluyen, pero no se limitan a, una unidad de memoria *flash*, disco versátil digital (DVD), disco compacto (CD), unidad de disco (duro) fijo, disquete, disco óptico, cinta magnética, memoria semiconductora tal como memoria de solo lectura (ROM) y/o cualquier medio de transmisión/recepción tal como Internet u otra red o enlace de comunicación. A modo de ejemplo y no de limitación, los medios legibles por ordenador incluyen medios de almacenamiento y medios de comunicación legibles por ordenador. Los medios de almacenamiento legibles por ordenador son tangibles y no transitorios y almacenan información tal como instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programas y otros datos. Los medios de comunicación, por el contrario, típicamente incorporan instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos en una señal modulada transitoria, tal como una onda portadora u otro mecanismo de transporte, e incluyen cualquier medio de entrega de información. Las combinaciones de cualquiera de los anteriores también se incluyen dentro del alcance de los medios legibles por ordenador. El artículo de fabricación que contiene el código informático se puede fabricar y/o usar ejecutando el código directamente desde un medio, copiando el código de un medio a otro medio o transmitiendo el código sobre una red.

En vista de ello, los productos de programa informático/medios legibles por ordenador pueden incluir una serie de módulos configurados/programados para realizar los procedimientos descritos en el presente documento e ilustrados por las FIGS. 1-9.

En algunos casos, se proporcionan medios no transitorios legibles por ordenador o productos de programa informático que incluyen instrucciones para hacer que un procesador de un dispositivo electrónico, tal como un dispositivo electrónico de mano o un ordenador, ejecute un procedimiento que gestiona automáticamente la calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* y realiza operaciones asociadas con el procedimiento de gestión automática de calibración del sistema de diagnóstico *in vitro*.

En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico determine un período de tiempo de calibración de lote 10, 20, 30 en el que una calibración de lote 1, 2, 3 es aplicable a los recipientes **n**, **n+1** de reactivo del mismo lote, teniendo una duración de tiempo predefinida a partir del momento en que la calibración de lote queda disponible 11, 21, 31.

En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico, tras hacer que quede disponible un recipiente **n**, **n+1** de reactivo del lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, determine si está disponible una calibración de lote 1, 2, 3 que no haya superado el período de tiempo de calibración de lote 10, 20,

30 y vincule el recipiente **n, n+1** de reactivo a la calibración de lote 1, 2, 3 disponible o a la calibración de lote disponible más reciente 2 si están disponibles 11, 21 más de una calibración de lote 1, 2.

5 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico, si una nueva calibración de lote 2, 3 para el mismo lote queda disponible 21, 31, reemplace el vínculo existente 12, 23 a la calibración de lote 1, 2 previa por un vínculo 22, 32 a la nueva calibración de lote 2, 3.

10 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico determine un período de tiempo de recipiente vinculado individual 41, 51 aplicable a un recipiente **n, n+1** de reactivo individual, en el que una calibración de lote 1, 2, 3 se puede vincular al recipiente **n, n+1** de reactivo individual, que tiene una duración de tiempo predefinida a partir del momento en que el recipiente **n, n+1** de reactivo vinculado individual queda disponible 40, 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*, en el que el reemplazo del vínculo existente 12, 23 a la calibración de lote 1, 2 previa por un vínculo 22, 32 a la nueva calibración de lote 2, 3 solo se permite dentro del período de tiempo de recipiente vinculado individual 41, 51 y dentro del período de tiempo de calibración de lote 10, 20.

20 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico determine un límite de tiempo de calibración de lote 42, 52 hasta el que se puede obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote 2, 3 usando un recipiente **n, n+1** de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible 40, 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*, que tiene una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente **n, n+1** de reactivo individual queda disponible 40, 50 para el sistema de diagnóstico *in vitro*.

25 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico elimine o desactive el vínculo 12, 22, 23 a la calibración de lote 1, 2, 3 de un recipiente **n, n+1** de reactivo vinculado individual a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41, 51 y elimine o desactive el vínculo a la calibración de lote de cualquier recipiente de reactivo todavía vinculado a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de calibración de lote.

35 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico accione una calibración específica de recipiente por medio del uso de un recipiente **n** de reactivo específico y después de la autorización de la calibración específica de recipiente 61 para vincular 62 la calibración específica de recipiente al recipiente **n** de reactivo específico antes de que se habilite el uso posterior del recipiente **n** de reactivo específico por el sistema de diagnóstico *in vitro* una vez que se ha eliminado o desactivado el vínculo 22 a una calibración de lote 2.

40 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico determine un período de tiempo de calibración específica de recipiente 60, aplicable al recipiente **n** de reactivo específico, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración específica de recipiente queda disponible 61.

50 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico determine un tiempo de caducidad de recipiente abierto 44 que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento de la primera apertura del recipiente **n** de reactivo más allá de la que el período de tiempo de recipiente vinculado individual 41 y el período de tiempo de calibración específica de recipiente 60 no se pueden extender.

55 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico permita que solo se usen una calibración activa 1, 2, 3, 61 a la vez y un recipiente **n, n+1** de reactivo activo de un determinado lote al momento por el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinando de este modo un par activo de calibración/recipiente de reactivo *.

60 En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico seleccione automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo * activando un recipiente **n, n+1** de reactivo que tiene una calibración de lote 1, 2, 3 disponible o bien una calibración específica de recipiente disponible vinculada 12, 22, 62, 23 a él de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde un recipiente **n** de reactivo que queda disponible 40 antes y para el que una calibración 1, 2 está disponible tiene una mayor prioridad que un recipiente **n+1** de reactivo que queda disponible 50 más tarde y/o aún no tiene una calibración 2, 3 disponible vinculada 23, 32 a él.

En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico verifique automáticamente si se requiere un cambio de par activo de calibración/recipiente de reactivo * cada vez que caduca un período de tiempo de calibración vinculada 10, 20, 60, 41, 51 o queda disponible una nueva calibración 21, 61, 31 y/o cuando se produce un cambio de estado 43 del recipiente **n** de reactivo activo o queda disponible 50 otro recipiente **n+1** de reactivo y finalmente cambiar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo *.

En algunos casos, los medios legibles por ordenador no transitorios o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico cambie el estado 43 del recipiente **n** de reactivo activo, en el que el cambio de estado comprende uno cualquiera o más de recipiente **n** de reactivo vacío o nivel de reactivo insuficiente, tiempo de caducidad de recipiente abierto 44 alcanzado o superado, recipiente **n** de reactivo queda no disponible debido a la descarga del sistema de diagnóstico *in vitro* o debido a elección del usuario u otro motivo.

En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico anticipe un cambio de par activo de calibración/recipiente de reactivo * accionando una calibración específica de recipiente 61 antes de que caduque un período de tiempo de calibración vinculada 20, 41 o haciendo que quede disponible un nuevo recipiente **n+1** de reactivo.

En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico haga que quede disponible 50 el nuevo recipiente **n+1** de reactivo que comprende abrir y/o reconstituir un reactivo seco o liofilizado y/o diluir un reactivo concentrado en un recipiente **n+1** de reactivo automáticamente.

En algunos casos, los medios no transitorios legibles por ordenador o los productos de programa informático pueden incluir además instrucciones para hacer que el procesador del dispositivo electrónico autorice automáticamente calibraciones de lote 11, 21, 31 y/o calibraciones específicas de recipiente 61 calculando los resultados de calibración y determinar el fallo o la aprobación de las calibraciones en base a los resultados calculados.

Dispositivos y sistemas

Se divulgan dispositivos y sistemas que están configurados para ejecutar los procedimientos divulgados en el presente documento e ilustrados por las FIGS. 1-9, que, por ejemplo, gestiona automáticamente la calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* y realiza operaciones asociadas con el procedimiento de gestión automática de calibración del sistema de diagnóstico *in vitro*.

Independientemente de su uso previsto, los dispositivos y sistemas pueden incluir uno o más de los siguientes: una carcasa, una pantalla, un periférico de entrada/salida, una memoria, un procesador, una fuente de alimentación, una interfaz de usuario, un dispositivo de almacenamiento, un medio de comunicación alámbrico y/o inalámbrico. Los dispositivos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, servidores, ordenadores y portátiles, dispositivos informáticos portátiles tales como dispositivos móviles (por ejemplo, teléfonos inteligentes y tabletas de mano).

Para ilustrar, la FIG. 10 representa un sistema de diagnóstico *in vitro* 100 que comprende un sistema de gestión de calibración 90. El sistema de gestión de calibración 90 puede comprender o estar conectado a un controlador 92. Como se menciona previamente, el término "controlador" engloba cualquier dispositivo de procesamiento físico o virtual y, en particular, un ordenador lógico programable con un procesador 94 que ejecuta un programa legible por ordenador 96 provisto de instrucciones para realizar operaciones asociadas con el procedimiento de gestión de calibración de acuerdo con cualquiera de los modos de realización divulgados. En particular, el controlador 92 se puede configurar para ejecutar cualquiera de las etapas de procedimiento de acuerdo con cualquiera de los modos de realización descritos anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "procesador" puede significar unidades de procesamiento central, microprocesadores, microcontroladores, circuitos de instrucciones reducidas (RISC), circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC), circuitos lógicos y cualquier otro circuito o procesador que pueda ejecutar las funciones/procedimientos descritos en el presente documento. Independientemente del tipo de procesador, se configura para ejecutar uno o más de los procedimientos descritos en el presente documento.

El controlador 92 puede estar integrado en el sistema de diagnóstico *in vitro* 100 o ser una entidad lógica separada en comunicación con el sistema de diagnóstico *in vitro* por medio de una conexión directa 98, de forma alámbrica o inalámbrica, o indirectamente sobre una red de comunicaciones 102, de forma alámbrica o inalámbrica, tal como una red de área amplia, por ejemplo, Internet o la red de área local o intranet de un prestador de asistencia sanitaria,

por medio de un dispositivo de interfaz de red 99. En algunos modos de realización, el controlador 92 podría ser integral con una unidad de gestión de datos 104, por ejemplo, implementarse en un dispositivo informático tal como un ordenador de escritorio, un ordenador portátil, un teléfono inteligente, una tableta, PDA, etc., puede estar compuesto por un ordenador servidor 106 y/o distribuirse/compartirse a través de/entre una pluralidad de sistemas de diagnóstico *in vitro* 100*n*. Además, los sistemas 100, 100*n* pueden incluir dispositivos remotos, servidores y elementos basados en la nube que se comunican por medio de cables o de forma inalámbrica (por ejemplo, infrarrojos, celular, Bluetooth®), donde dichos dispositivos remotos del controlador 92 pueden comprender o ser parte de, pueden ser, por ejemplo, un PC/servidor local, o un PC/servidor remoto o un sistema basado en la nube. El controlador 92 también se puede configurar para controlar el sistema de diagnóstico *in vitro* 100, 100*n* de manera que el/los flujo(s) de trabajo y la(s) etapa(s) de flujo de trabajo se lleven a cabo por el sistema de diagnóstico *in vitro*.

El controlador 92 se puede comunicar y/o cooperar con un programador y/o gestor de datos para tener en cuenta las órdenes de prueba entrantes y/o las órdenes de prueba recibidas y una serie de operaciones de proceso programadas asociadas con la ejecución de las órdenes de prueba para planificar cuándo y qué calibraciones se deben ejecutar y/o activar, cuándo y qué recipientes de reactivo deben estar listos para su uso y/o qué par activo de calibración/ recipiente de reactivo se ha de seleccionar.

El controlador 92 se puede configurar además para evitar que las muestras en cola, para las que se ha recibido una orden de prueba pero aún no ha comenzado el procesamiento, entren al sistema de diagnóstico *in vitro* y/o comiencen un flujo de trabajo de prueba de muestra hasta que un par activo de calibración/ recipiente de reactivo no esté activado. De esta manera, se puede reducir el retraso de la operación de rutina debido a la falta de calibración y se puede incrementar la eficacia de la operación.

Como se menciona anteriormente, el controlador 92, por medio del procesador 94, ejecuta un programa legible por ordenador 96 que está provisto de/codificado con instrucciones para realizar operaciones asociadas con el procedimiento de gestión de calibración de acuerdo con cualquiera de los procedimientos A-I de la FIG. 1-9. El programa legible por ordenador 96 se puede proporcionar precargado en la memoria 108 del controlador 90 o proporcionar en un medio legible por ordenador o producto de programa de ordenador 110, con instrucciones, que reflejan las relacionadas de las etapas operativas divulgadas anteriormente de los procedimientos de las FIGS. 1-9, que se leen y ejecutan por el procesador 94.

Se ha de apreciar que cada sistema 90, 100, 100*n* puede incluir además múltiples estaciones de trabajo y servidores de aplicación que contienen una o más aplicaciones que se pueden localizar en localizaciones geográficamente diversas. En algunos modos de realización, cada sistema 90, 100, 100*n* se implementa usando una ruta de comunicación 112 proporcionada por medio de una red de área amplia (WAN) o una red 102, tal como una intranet o Internet, u otra red de comunicación alámbrica o inalámbrica, por ejemplo, que puede incluir una configuración de red basada en informática en la nube (por ejemplo, "la nube"). En general, las líneas representadas en la FIG. 10 indican comunicación en lugar de conexiones físicas entre los diversos componentes. La ruta de comunicación 112 se puede formar a partir de cualquier medio que pueda transmitir una señal tal como, por ejemplo, cables conductores, pistas conductoras, guías de ondas ópticas o similares, o de una combinación de medios que puedan transmitir señales. La ruta de comunicación 112 acopla de forma comunicativa los diversos componentes del sistema 100, 100*n*. Como se usa en el presente documento, el término "acoplado de forma comunicativa" significa que los componentes acoplados pueden intercambiar señales de datos entre sí, tal como, por ejemplo, señales eléctricas por medio de un medio conductor, señales electromagnéticas por medio del aire, señales ópticas por medio de guías de ondas ópticas y similares.

Cada sistema 90, 100, 100*n* y/o controlador 92 puede incluir el procesador 94. El procesador 94 puede ser uno o más procesadores que pueden ejecutar instrucciones legibles por máquina. En consecuencia, cada procesador 94 se puede acoplar de forma comunicativa a los otros componentes del sistema 90, 100, 100*n* por la ruta de comunicación 112. En consecuencia, la ruta de comunicación 112 puede acoplar de forma comunicativa cualquier número de procesadores entre sí, y permitir que los módulos acoplados a la ruta de comunicación 112 funcionen en un entorno informático distribuido. Específicamente, cada uno de los módulos puede funcionar como un nodo que puede enviar y/o recibir datos. Cada procesador 94 puede procesar las señales de entrada recibidas desde los módulos de sistema y/o extraer información de dichas señales.

Cada sistema 90, 100, 100*n* y/o controlador 92 puede incluir la memoria 108, que está acoplada de forma comunicativa al procesador 94. La memoria 108 puede ser un medio no transitorio legible por ordenador o una memoria no transitoria legible por ordenador y se puede configurar como un medio no volátil legible por ordenador. La memoria 108 puede comprender RAM, ROM, memorias *flash*, discos duros o cualquier dispositivo que pueda almacenar instrucciones legibles por máquina de modo que las instrucciones legibles por máquina del programa 96 se puedan acceder y ejecutar por cada procesador 94. Las instrucciones legibles por máquina pueden comprender lógica o algoritmo(s) escrito(s) en cualquier lenguaje de programación tal como, por ejemplo, lenguaje de máquina que se puede ejecutar directamente por el procesador, o lenguaje ensamblador, programación orientada a objetos (POO), lenguajes de secuencias de comandos, microcódigo, etc., que se puede compilar o ensamblar en instrucciones legibles por máquina y almacenarse en la memoria 108 o los medios 110. De forma

alternativa, las instrucciones legibles por máquina se pueden escribir en un lenguaje de descripción de equipo informático (HDL), tal como lógica implementada por medio de una configuración de matriz de puertas programables por campo (FPGA) o un circuito integrado específico de la aplicación (ASIC), o sus equivalentes. En consecuencia, los procedimientos descritos en el presente documento se pueden implementar en cualquier lenguaje de programación informático convencional, como elementos de equipo informático preprogramados o como una combinación de componentes de equipo informático y *software*. En diversos modos de realización, cada sistema 90, 100, 100*n* puede incluir el uno o más procesadores 94 acoplados de forma comunicativa a la memoria 108 que almacena las instrucciones del programa 96 que, cuando se ejecutan por cada procesador 94, hacen que el procesador realice una o más funciones como se describe en el presente documento. Además, la memoria 108 se puede usar para guardar y actualizar de forma electrónica una biblioteca de calibración que comprende los resultados de calibración a medida que quedan disponibles, donde vincular un recipiente de reactivo a una calibración se refiere al procedimiento de crear un vínculo virtual entre el recipiente de reactivo y un resultado de calibración en una biblioteca de calibración de este tipo y en dicha localización en la memoria 108.

En referencia todavía a la FIG. 10, cada sistema 90, 100, 100*n* puede comprender una pantalla 114 para proporcionar una salida visual tal como, por ejemplo, información, informes gráficos, mensajes o una combinación de los mismos. La pantalla 114 también se puede proporcionar en un dispositivo informático remoto, tal como el dispositivo 106, 426, que se puede acoplar de forma comunicativa a dispositivos a través de plataformas, tales como dispositivos móviles inteligentes que incluyen teléfonos inteligentes, tabletas, ordenadores portátiles y/o similares o dispositivos médicos que son de mano o de sobremesa, y similares, que también pueden proporcionar una pantalla 114. La pantalla 114 en la pantalla de un dispositivo(s) informático(s) de este tipo se puede acoplar a la ruta de comunicación 112 y acoplar de forma comunicativa al uno o más procesadores 94 para visualización remota. La pantalla 114 puede incluir cualquier medio que pueda transmitir una salida óptica tal como, por ejemplo, un tubo de rayos catódicos, diodos emisores de luz, una pantalla de cristal líquido, pantallas táctiles, una pantalla de plasma o similares.

Cada sistema 90, 100, 100*n* puede incluir el dispositivo de interfaz de red 99 para acoplar de forma comunicativa el procesador 94 con una red informática tal como la red 102. El dispositivo de interfaz de red 99 está acoplado a la ruta de comunicación 112 de modo que la ruta de comunicación acopla de forma comunicativa el dispositivo de interfaz de red 99 a otros módulos del sistema 100*n* así como al servidor 106. El dispositivo de interfaz de red 99 puede ser cualquier dispositivo de equipo informático que pueda transmitir y/o recibir datos por medio de una red alámbrica o inalámbrica. En consecuencia, el dispositivo de interfaz de red 99 puede incluir un transceptor de comunicación para enviar y/o recibir datos de acuerdo con cualquier norma de comunicación alámbrica o inalámbrica. Por ejemplo, el dispositivo de interfaz de red 99 puede incluir un conjunto de chips (por ejemplo, antena, procesadores, instrucciones legibles por máquina, etc.) para comunicarse por medio de redes informáticas alámbricas y/o inalámbricas tales como, por ejemplo, fidelidad inalámbrica (Wi-Fi), WiMax, BLUETOOTH®, IrDA, USB inalámbrico, Z-Wave, ZigBee o similares.

En referencia todavía a la FIG. 10, los datos de diversas aplicaciones que se ejecutan en dispositivos informáticos tales como los dispositivos 90, 92, 106 se pueden proporcionar desde dichos dispositivos a otro sistema 100*n* y viceversa, por medio del dispositivo de interfaz de red 99. Cada dispositivo informático 90, 92, 106 puede ser cualquier dispositivo que tenga equipo informático (por ejemplo, conjuntos de chips, procesadores, memoria, etc.) para acoplarse de forma comunicativa con el dispositivo de interfaz de red 99 y una red 102.

La red 102 puede incluir cualquier red alámbrica y/o inalámbrica tal como, por ejemplo, redes de área amplia, redes de área metropolitana, Internet, una Intranet, la nube, redes satelitales o similares. En consecuencia, la red 102 se puede usar como un punto de acceso alámbrico y/o inalámbrico por los dispositivos 90, 92, 106 para acceder entre sí o a cualquier otro componente en el sistema 100*n* o servidores conectados a la red 102. Cada servidor, por ejemplo, el servidor 106, así como la unidad de gestión de datos 104 y cualquier servidor adicional en general incluye procesadores, memoria y conjunto de chips para entregar recursos, por ejemplo, por medio de la red 102. Los recursos pueden incluir proporcionar, por ejemplo, procesamiento, almacenamiento, *software* e información desde la unidad de gestión de datos 104 y/o el servidor 106 al sistema 100, 100*n* por medio de la red 102.

Por tanto, se puede entender que los procedimientos implementados por ordenador divulgados de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro* y el sistema de diagnóstico *in vitro* divulgado posibilitan no solo minimizar la intervención del usuario, minimizar el número de procedimientos de calibración y el tiempo empleado para los procedimientos de calibración, minimizar retrasos del funcionamiento de rutina debido a una calibración faltante o caducada, sino también y especialmente posibilitar el uso óptimo de los reactivos, ahorrando también, por lo tanto, costes y evitando el desperdicio de materiales a menudo costosos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento implementado por ordenador de gestión automática de calibración de un sistema de diagnóstico *in vitro*, comprendiendo el procedimiento

determinar un período de tiempo de calibración de lote (10, 20, 30) durante el que una calibración de lote (1, 2, 3) es aplicable a los recipientes (n, n+1) de reactivo del mismo lote, teniendo dicho período de tiempo de calibración de lote (10, 20, 30) una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración de lote queda disponible (11, 21, 31), tras hacer que quede disponible un recipiente (n, n+1) de reactivo del lote para el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinar si está disponible una calibración de lote (1, 2, 3) que no ha superado el período de tiempo de calibración de lote (10, 20, 30) y vincular el recipiente (n, n+1) de reactivo a la calibración de lote (1, 2, 3) disponible o la calibración de lote (2) disponible más reciente si están disponibles (11, 21) más de una calibración de lote (1, 2),

en el que si una nueva calibración de lote (2, 3) para el mismo lote queda disponible (21, 31) el procedimiento comprende reemplazar el vínculo existente (12, 23) a la calibración de lote (1,2) previa por un vínculo (22, 32) a la nueva calibración de lote (2, 3).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende determinar un período de tiempo de recipiente vinculado individual (41, 51) aplicable a un recipiente (n, n+1) de reactivo individual, durante el que se puede vincular una calibración de lote (1, 2, 3) al recipiente (n, n+1) de reactivo individual, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente (n, n+1) de reactivo vinculado individual queda disponible (40, 50) para el sistema de diagnóstico *in vitro*, en el que se permite reemplazar el vínculo existente (12, 23) a la calibración de lote (1, 2) previa por un vínculo (22, 32) a la nueva calibración de lote (2, 3) solo dentro del período de tiempo de recipiente vinculado individual (41, 51) y dentro del período de tiempo de calibración de lote (10, 20).

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende determinar un límite de tiempo de calibración de lote (42, 52) hasta que se pueda obtener o al menos ordenar una nueva calibración de lote (2, 3) usando un recipiente (n, n+1) de reactivo individual del lote que se hizo quedar disponible (40, 50) para el sistema de diagnóstico *in vitro*, teniendo una duración predefinida que comienza a partir del momento en que el recipiente (n, n+1) de reactivo individual queda disponible (40, 50) para el sistema de diagnóstico *in vitro*.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que comprende eliminar o desactivar el vínculo (12, 22, 23) a la calibración de lote (1, 2, 3) de un recipiente (n, n+1) de reactivo vinculado individual a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de recipiente vinculado individual (41, 51) y eliminar o desactivar el vínculo a la calibración de lote de cualquier recipiente de reactivo todavía vinculado a más tardar cuando finaliza el período de tiempo de calibración de lote.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende accionar una calibración específica de recipiente usando un recipiente (n) de reactivo específico y después de la autorización de la calibración específica de recipiente (61) vincular (62) la calibración específica de recipiente al recipiente (n) de reactivo específico antes de habilitar el uso posterior del recipiente (n) de reactivo específico por el sistema de diagnóstico *in vitro* una vez que se ha eliminado o desactivado el vínculo (22) a una calibración de lote (2).

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende determinar un período de tiempo de calibración específica de recipiente (60), aplicable al recipiente (n) de reactivo específico, que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento en que la calibración específica de recipiente queda disponible (61).

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que comprende determinar un tiempo de caducidad de recipiente abierto (44) que tiene una duración de tiempo predefinida que comienza a partir del momento de la primera apertura del recipiente (n) de reactivo más allá de la que el período de tiempo de recipiente vinculado individual (41) y el período de tiempo de calibración específica de recipiente (60) no se pueden extender.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende permitir que solo se usen una calibración activa (1, 2, 3, 61) a la vez y un recipiente (n, n+1) de reactivo activo de un determinado lote al momento por el sistema de diagnóstico *in vitro*, determinando de este modo un par activo de calibración/recipiente de reactivo.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende seleccionar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo activando un recipiente (n, n+1) de reactivo que tiene una calibración de lote (1, 2, 3) disponible o bien una calibración específica de recipiente disponible vinculada (12, 22, 62, 23) a él de acuerdo con una prioridad de tiempo de disponible primero, donde un recipiente (n) de reactivo que queda disponible (40) antes y para el que está disponible una calibración (1, 2) tiene una mayor prioridad que un recipiente

(n+1) de reactivo que queda disponible (50) más tarde y/o aún no tiene una calibración (2, 3) disponible vinculada (23, 32) a él.

- 5 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende verificar automáticamente si se requiere un cambio de par activo de calibración/recipiente de reactivo cada vez que caduca un período de tiempo de calibración vinculada (10, 20, 60, 41, 51) o una nueva calibración queda disponible (21, 61, 31) y/o cuando se produce un cambio de estado (43) del recipiente (n) de reactivo activo u otro recipiente (n+1) de reactivo queda disponible (50) y finalmente cambiar automáticamente el par activo de calibración/recipiente de reactivo.
- 10 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el cambio de estado (43) del recipiente (n) de reactivo activo comprende uno cualquiera o más de recipiente (n) de reactivo vacío o nivel de reactivo insuficiente, tiempo de caducidad de recipiente abierto (44) alcanzado o superado, recipiente (n) de reactivo queda no disponible debido a la descarga del sistema de diagnóstico *in vitro* o debido a elección del usuario u otro motivo.
- 15 12. El procedimiento de la reivindicación 10 u 11 que comprende anticipar un cambio del par activo de calibración/recipiente de reactivo accionando una calibración específica de recipiente (61) antes de que caduque un período de tiempo de calibración vinculada (20, 41) o haciendo que quede disponible un nuevo recipiente (n+1) de reactivo.
- 20 13. El procedimiento de la reivindicación 12 en el que hacer que quede disponible (50) el nuevo recipiente (n+1) de reactivo comprende abrir y/o reconstituir un reactivo seco o liofilizado y/o diluir un reactivo concentrado en un recipiente (n+1) de reactivo automáticamente.
- 25 14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende autorizar automáticamente calibraciones de lote (11, 21, 31) y/o calibraciones específicas de recipiente (61) calculando los resultados de calibración y determinar el fallo o la aprobación de calibraciones en base a los resultados calculados.
- 30 15. Un sistema de diagnóstico *in vitro* (100) que comprende un sistema de gestión de calibración (90) que ejecuta un programa legible por ordenador provisto de instrucciones para realizar operaciones asociadas con el procedimiento de gestión de calibración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

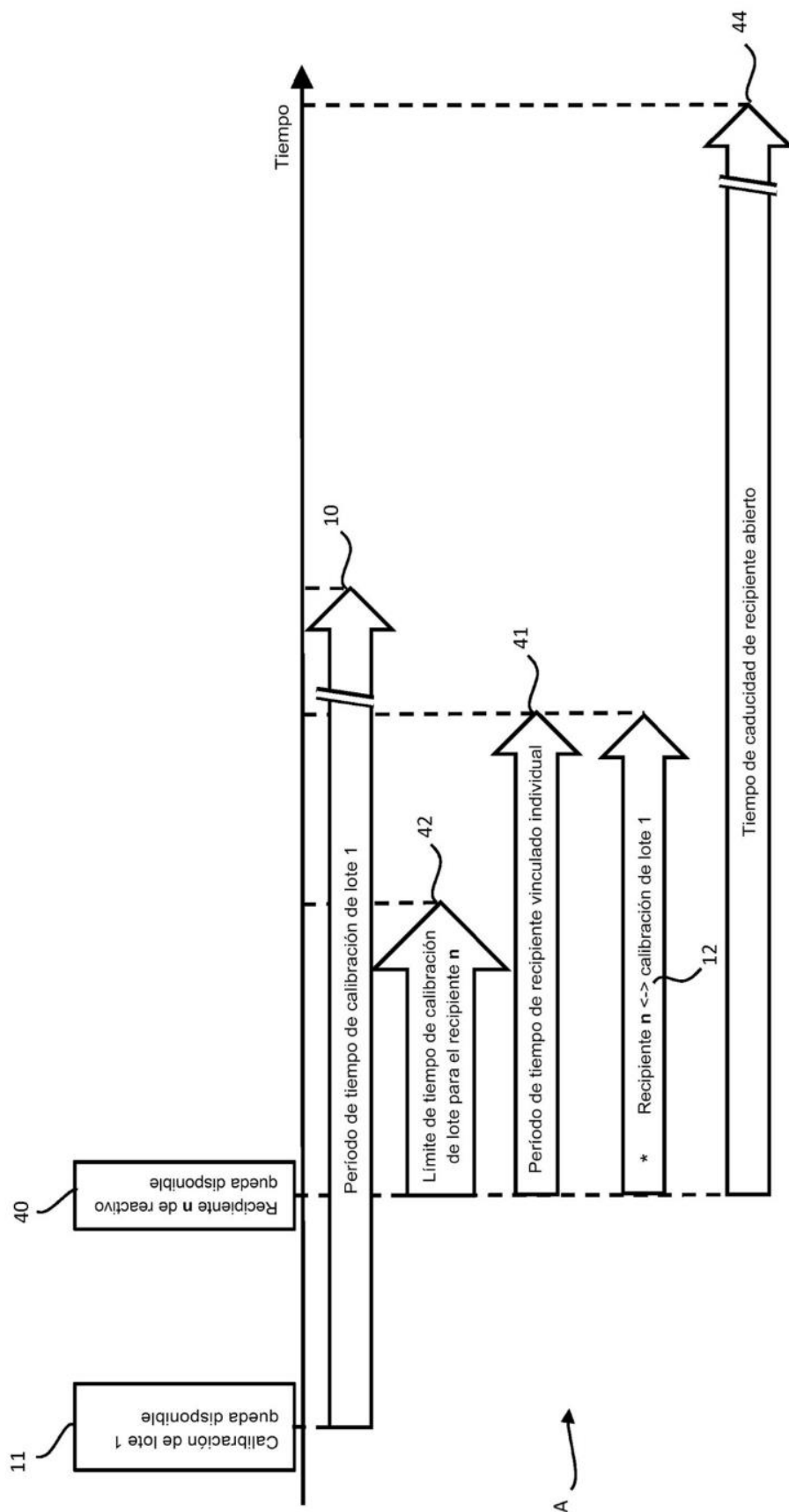


FIG. 1

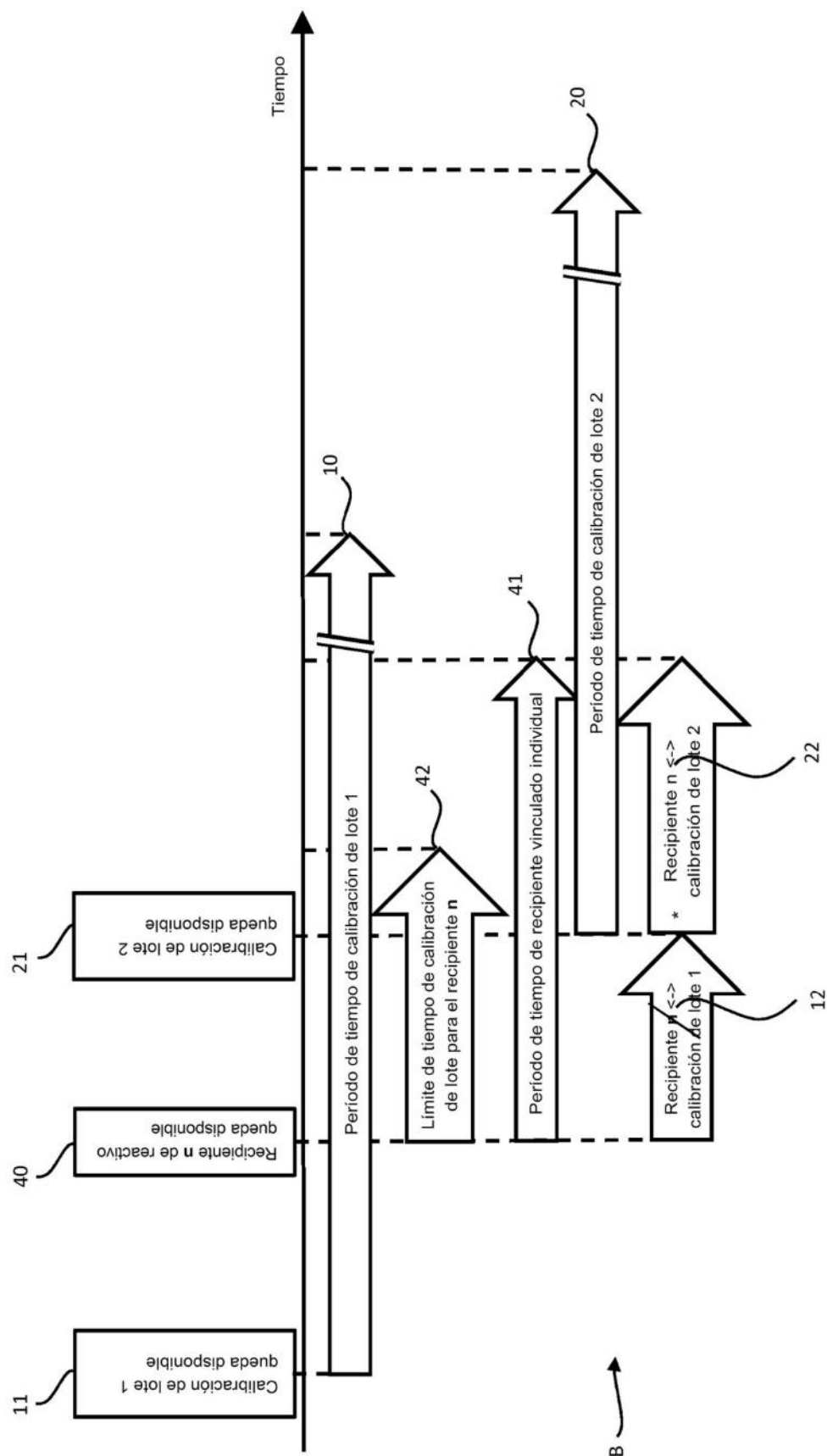


FIG. 2

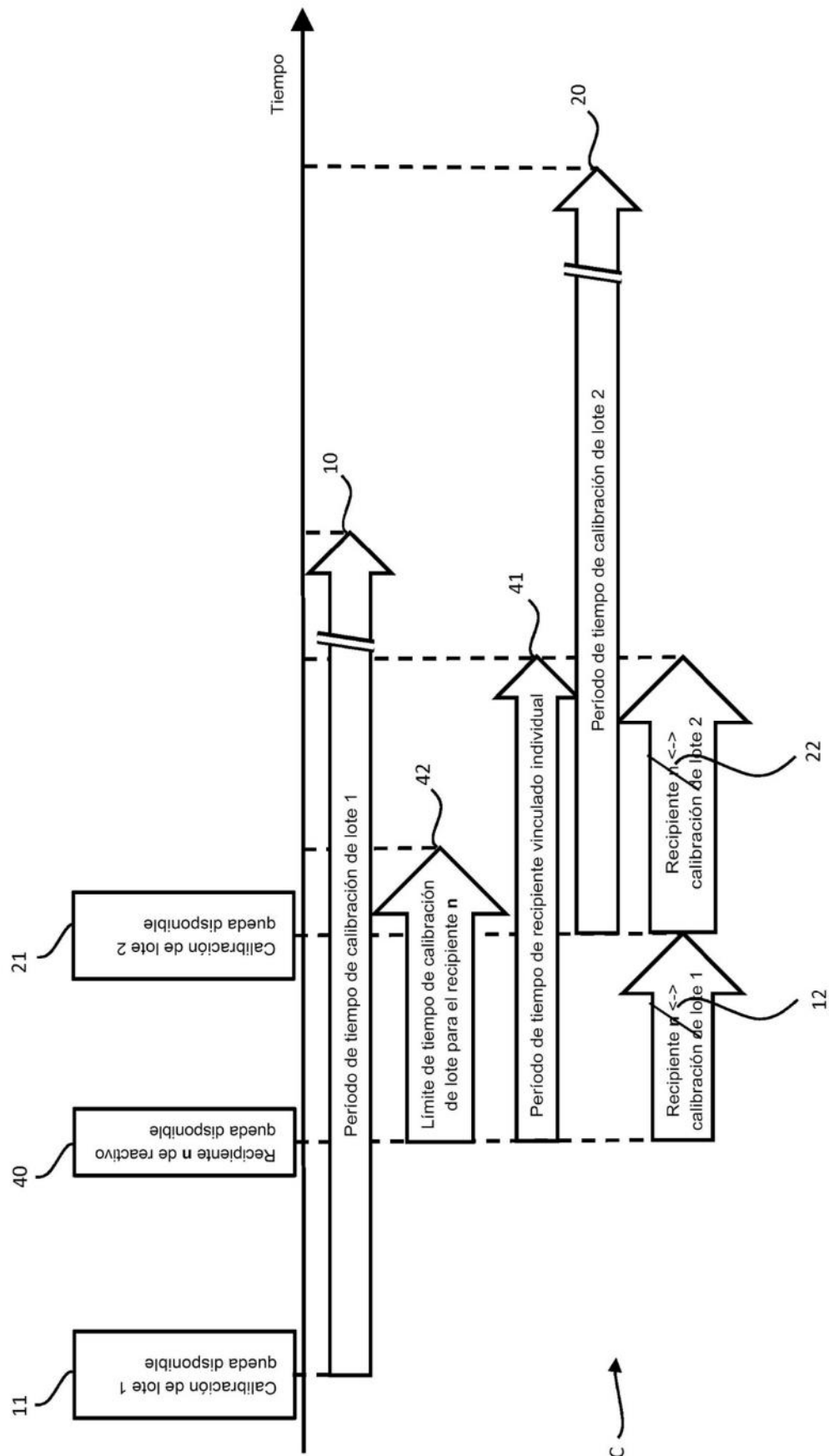


FIG. 3

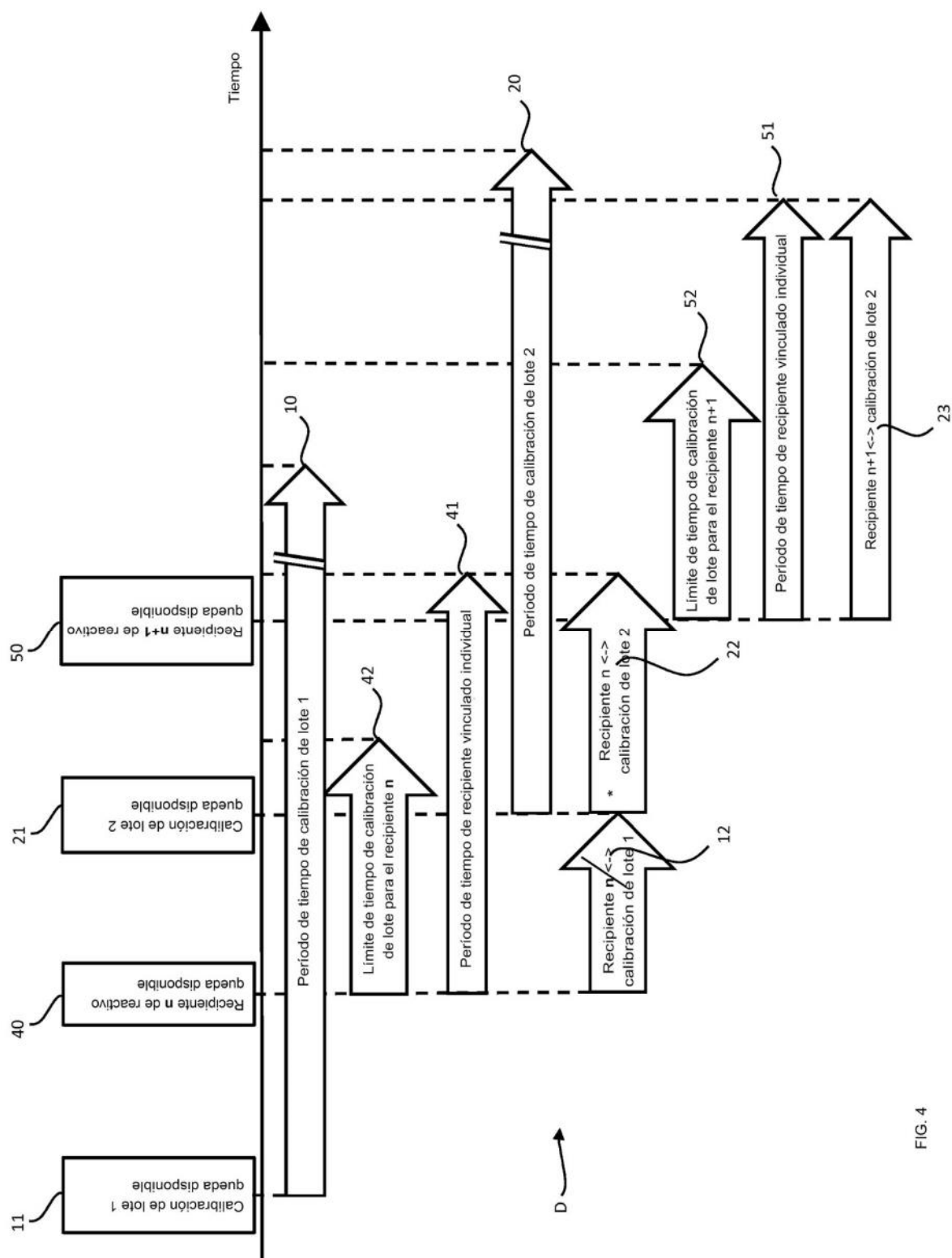


FIG. 4

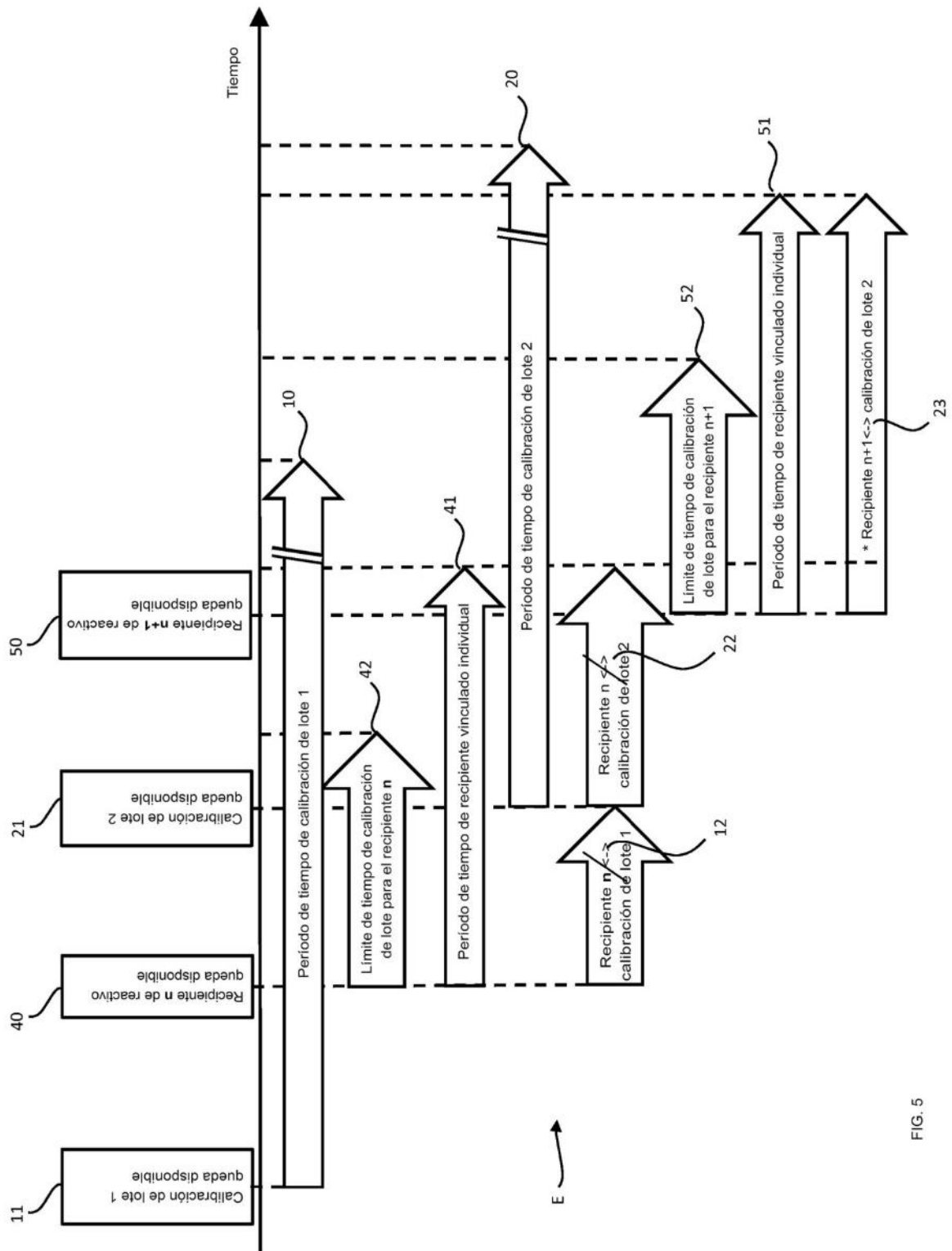


FIG. 5

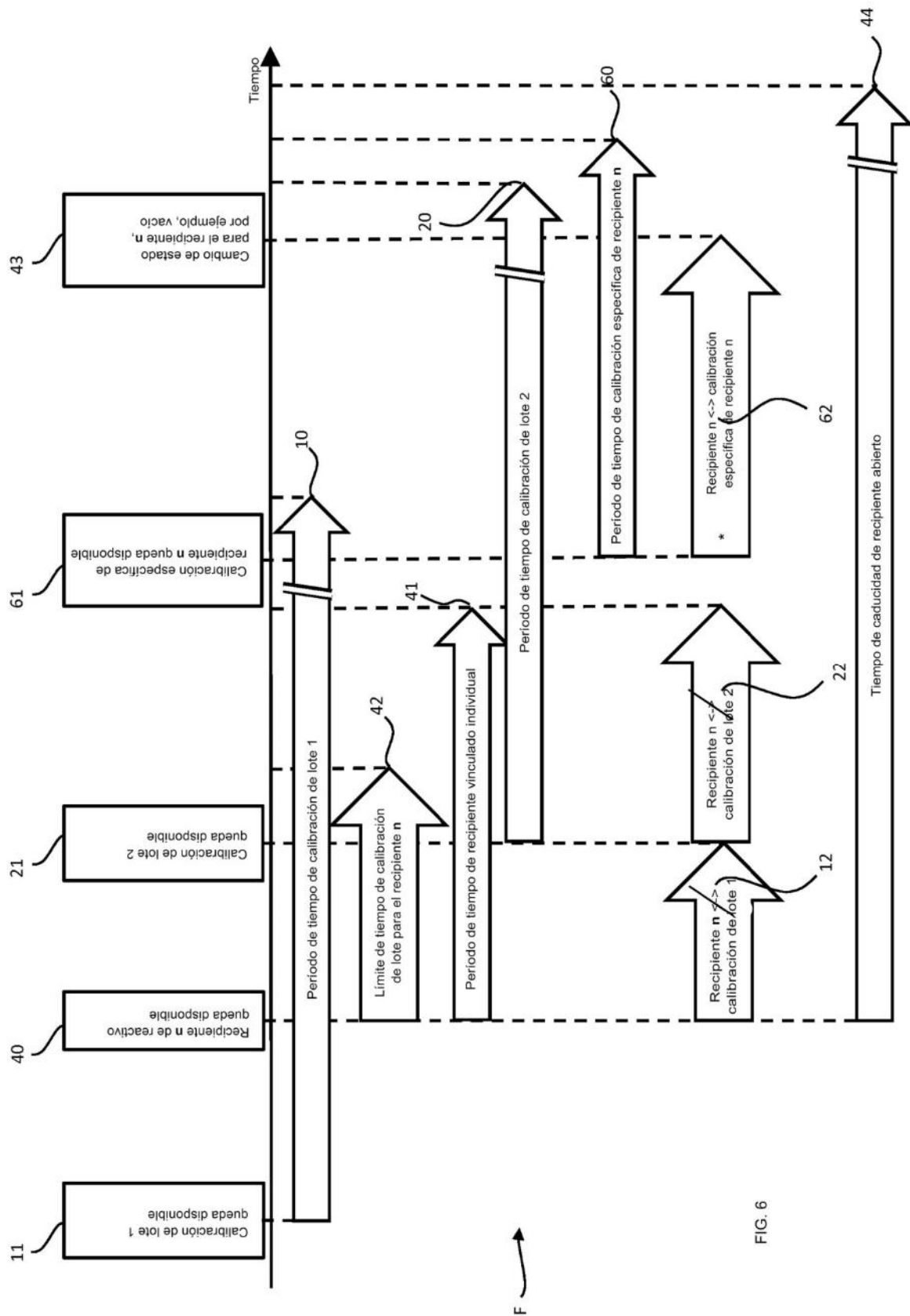


FIG. 6

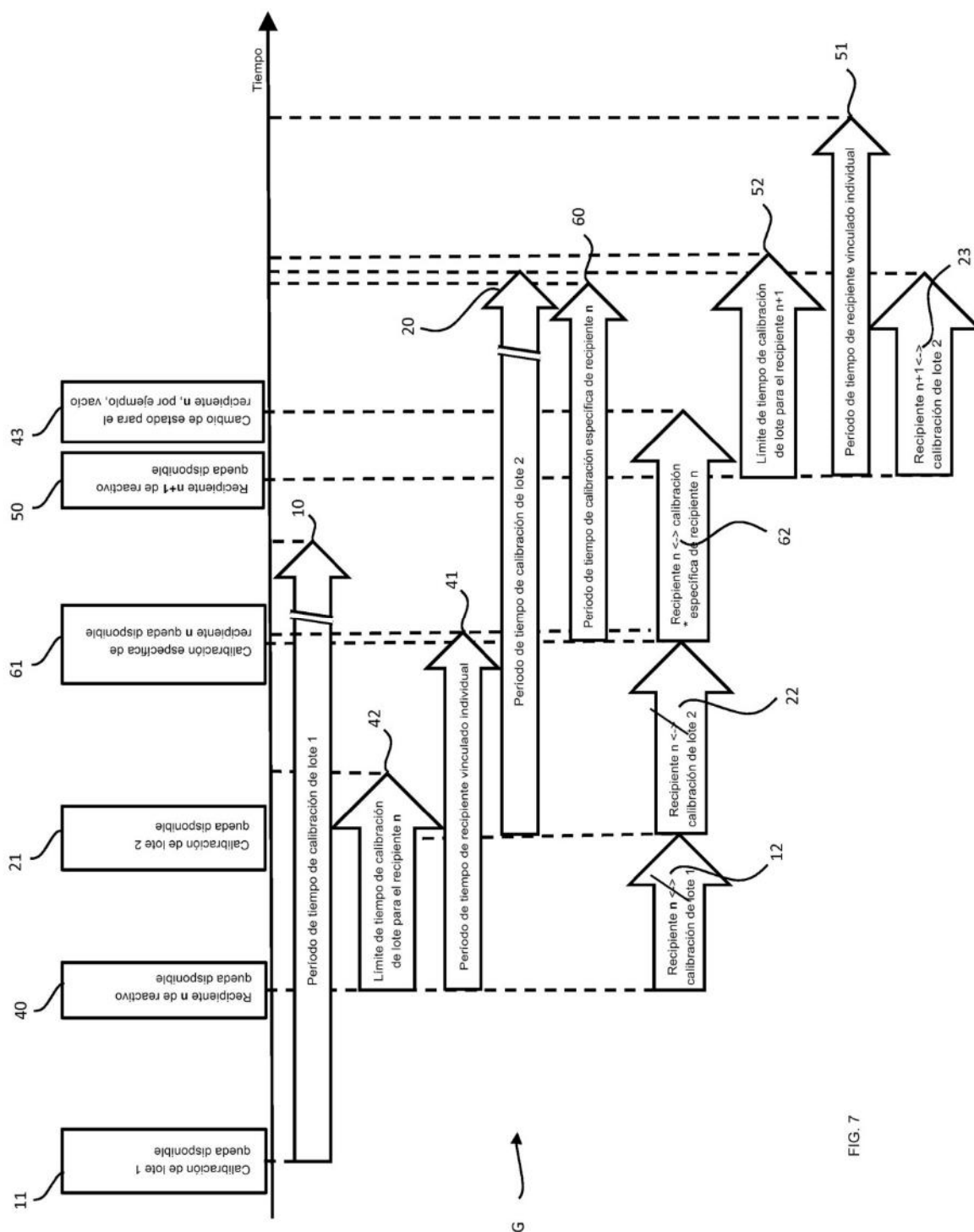


FIG. 7

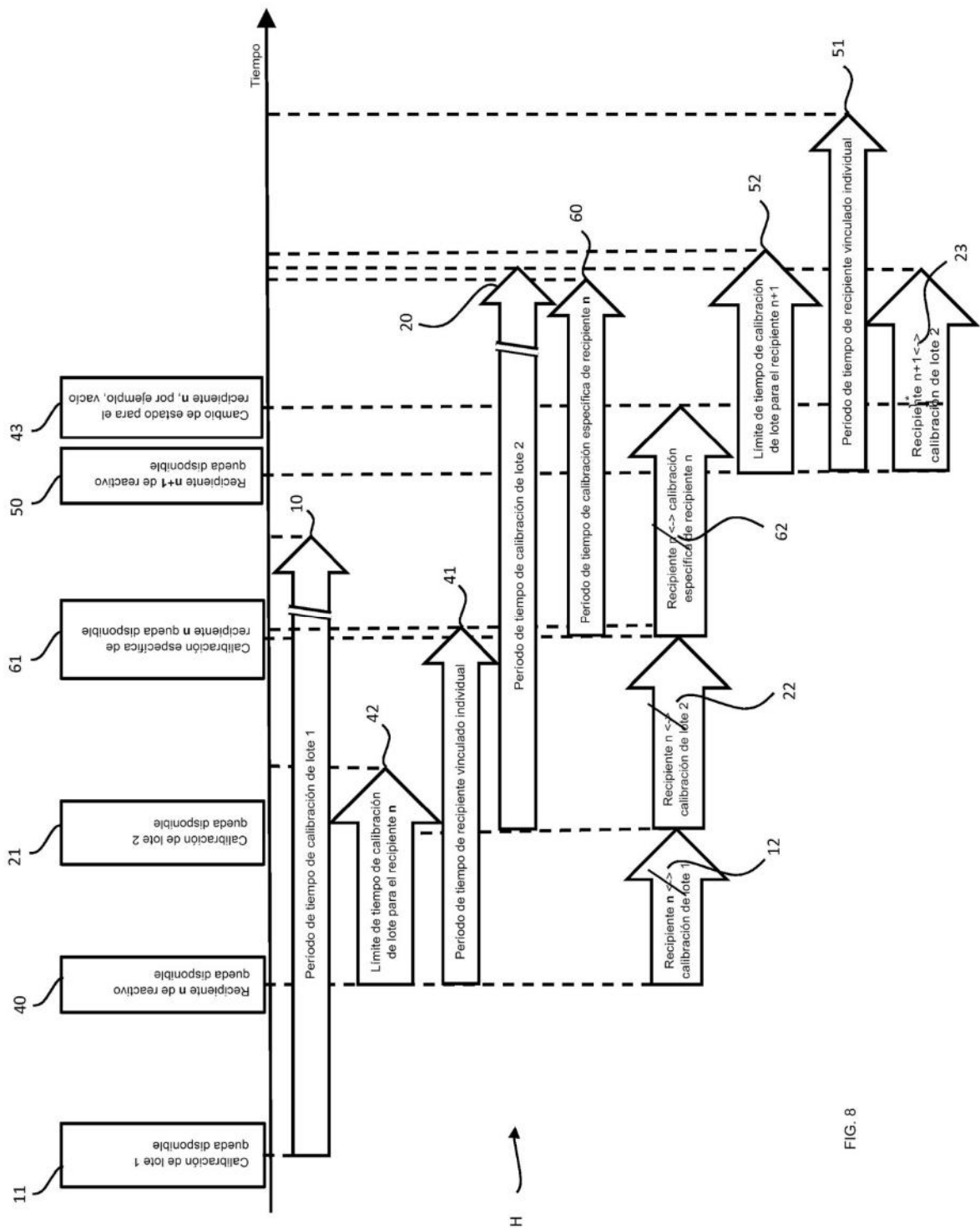
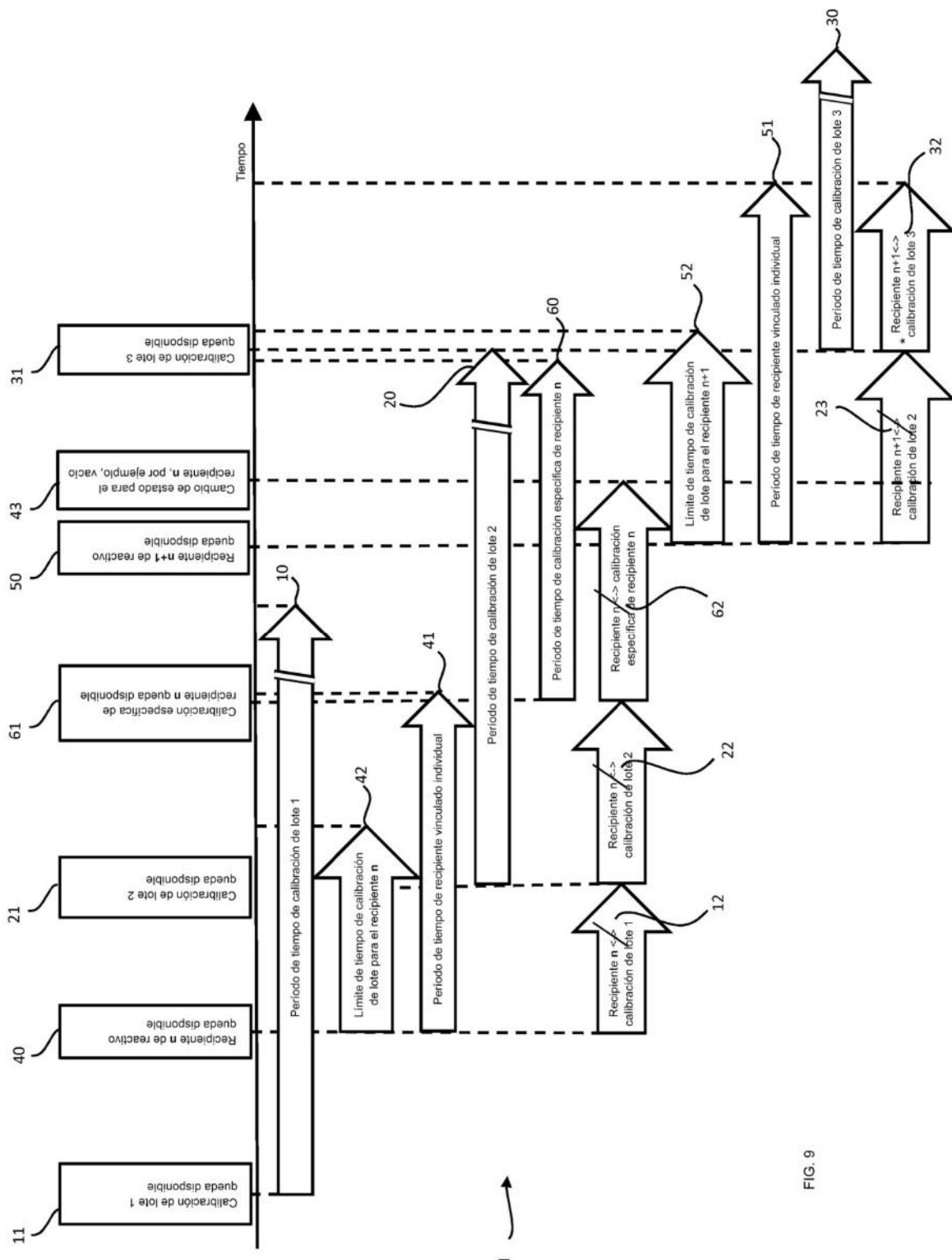


FIG. 8



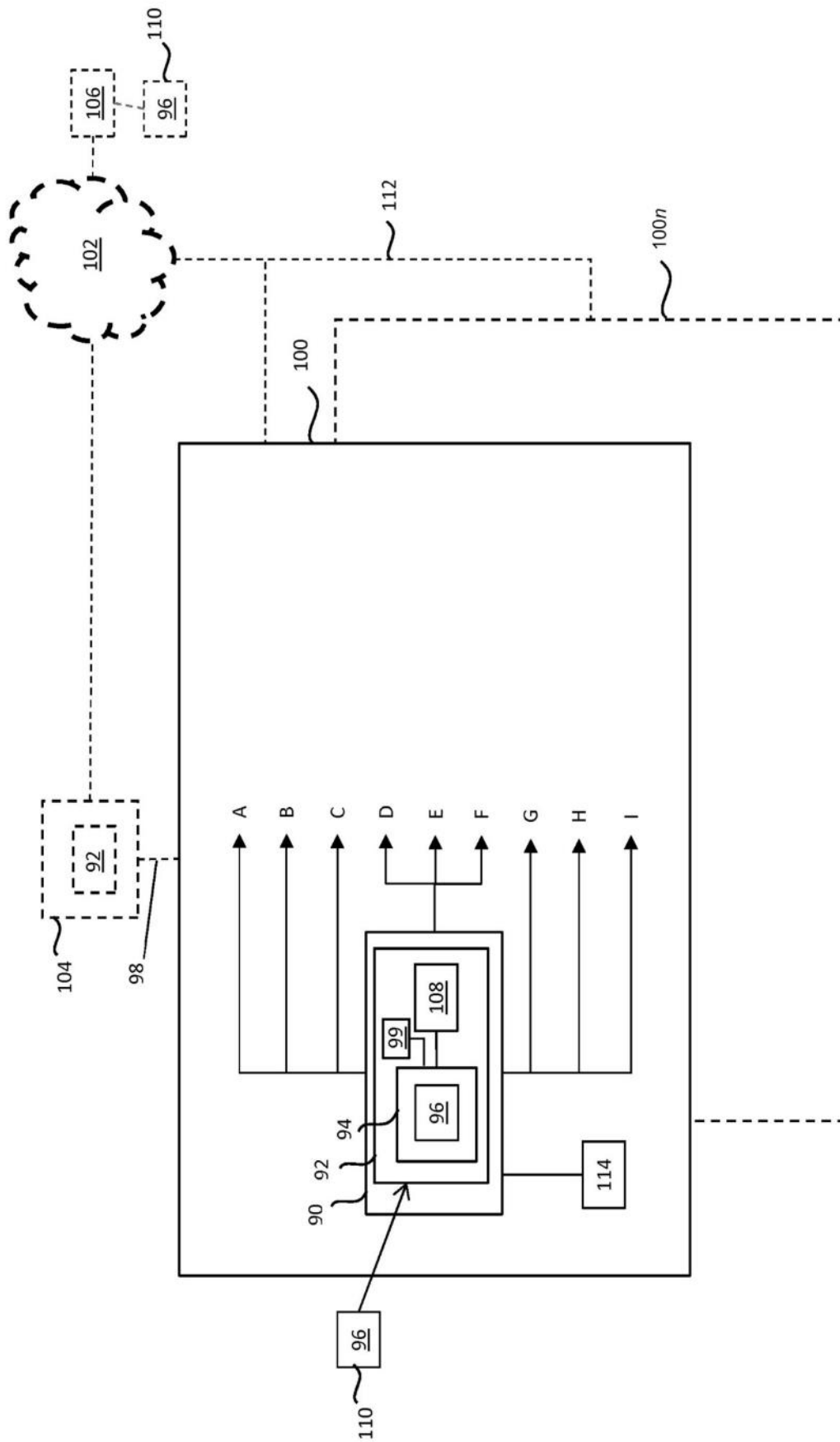


FIG. 10