

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 962 471**

51 Int. Cl.:

G02B 21/00 (2006.01)

G02B 21/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2020** **E 20182523 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023** **EP 3757649**

54 Título: **Platina de microscopio XYZ con carro trasladable verticalmente**

30 Prioridad:

27.06.2019 EP 19182835

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.03.2024

73 Titular/es:

**CYBERTRON GESELLSCHAFT FÜR
KINEMATISCHE SYSTEME UND
LABORAUTOMATION MBH (100.0%)
Holzhauser Str. 153, Aufgang C.22
13509 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**ROGGENBUCK, DIRK y
ARNDT, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 962 471 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

Platina de microscopio XYZ con carro trasladable verticalmente

5 La invención se refiere al campo de las platinas de microscopio automatizadas para el examen de múltiples muestras.

En un aspecto, la invención se refiere a un aparato de acuerdo con la reivindicación 1.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método de acuerdo con la reivindicación 11.

10

Antecedentes y técnica anterior

El examen de muestras biológicas a través de un microscopio es un método establecido en la técnica anterior, que permite una visión completa de la muestras. Para este fin, se pueden utilizar diversos procedimientos, tales como la

15 microscopía de luz transmitida y la microscopía de luz incidente, así como diversas formas de microscopía óptica, tal como la microscopía de fluorescencia. Para lograr un alto rendimiento de muestras analizadas por unidad de tiempo con el menor uso posible de mano de obra, los laboratorios modernos utilizan el mayor grado de automatización posible para escanear las muestras automáticamente a través del microscopio.

20 Para lograr una automatización al menos parcial al examinar una pluralidad de muestras biológicas utilizando un microscopio, es necesario que las muestras y el microscopio puedan moverse entre sí de manera automatizada, reproducible y precisa. De este modo, los movimientos a lo largo del plano horizontal (ejes X/Y) son capaces de mover las diversas muestras, que están distribuidas espacialmente y en particular horizontalmente hasta la posición para un examen óptico individual. Se pueden localizar las muestras respectivas, por ejemplo, en una placa de microtitulación

25 o en una placa multipocillos, que puede comprender una pluralidad de *pocillos* que están dispuestos uno al lado del otro con las muestras contenidas en los mismos. Asimismo, es deseable un movimiento vertical (movimiento a lo largo del eje Z) entre el microscopio y la muestra con el fin de enfocar la muestra.

30 En un microscopio, las muestras normalmente se disponen en una platina de objetos debajo de la lente objetivo. La platina de objetos a menudo se puede mover a lo largo del eje X y del eje Y, por lo tanto, horizontalmente con respecto a la lente objetivo, para permitir una alineación horizontal de la lente objetivo y la muestra entre sí. La lente objetivo se puede mover a lo largo del eje Z, por lo tanto, verticalmente en relación con la platina de objetos, con el propósito de enfocar. Esto tiene la desventaja, por ejemplo, de que la lente objetivo, relativamente pesada, a veces debe moverse en contra de la fuerza de gravedad.

35 Sin embargo, se sabe por el documento CN203479812 U que la platina de objetos se puede mover tanto horizontal como verticalmente, por lo que se puede evitar el movimiento de la lente objetivo.

40 Sin embargo, los dispositivos de la técnica anterior no consiguen un buen desacoplamiento de los distintos grados de libertad en el movimiento de la platina de objetos. En consecuencia, durante un movimiento relativo entre la platina de objetos y el objetivo en una dirección espacial, a menudo también se modifica involuntariamente la posición con respecto a otra dirección espacial.

45 El documento JP H03 100 446 A divulga un aparato para examinar placas de retícula con una platina XYZ. Sin embargo, no describe un mecanismo de enfoque automático basado en un análisis por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales. Tampoco divulga ningún concepto para la actuación de la platina que facilite un alto grado de precisión en movimientos de grandes intervalos de recorrido, ni ningún desacoplamiento efectivo de movimientos en las diferentes direcciones. El documento US 4 902 101 A es otro ejemplo de la técnica anterior relevante.

50 Otro problema con los dispositivos de la técnica anterior es que a menudo se utiliza un accionador de doble platina, principalmente para la función de enfoque, debido a una falta de precisión de los accionadores mecánicos macroscópicos utilizados. De este modo, los accionadores mecánicos más grandes para grandes intervalos de recorrido se combinan frecuentemente con accionadores de precisión (por ejemplo, accionadores piezoeléctricos) para

55 distancias cortas y a escala fina.

Los accionadores puramente mecánicos, que a menudo son robustos y rentables y tienen un amplio intervalo de recorrido, frecuentemente no proporcionan suficiente precisión y exactitud en términos de repetibilidad de exactitud al

60 ajustar la posición. Además, desacoplar los grados de libertad es difícil porque los accionadores mecánicos macroscópicos a menudo no pueden fabricarse con la suficiente precisión.

A menudo, en el caso de accionadores mecánicos de la técnica anterior, el desgaste también hace que la precisión y la repetibilidad de exactitud de los accionadores mecánicos se vean perjudicadas a lo largo de su vida útil.

65 Por lo tanto, existe la necesidad de un aparato para el examen automatizado de muestras, mediante el cual la platina de objetos para las muestras se mueva mecánicamente, y al mismo tiempo con precisión, por el medio más sencillo

posible y donde los distintos grados de libertad del movimiento se puedan desacoplar lo mejor posible, para aumentar la precisión y la repetibilidad de exactitud de los movimientos.

Objeto de la invención

5 El objeto de la invención es proporcionar un aparato y un método para el examen microscópico de una pluralidad de muestras, distribuidas espacialmente, con enfoque automático, sin las desventajas de la técnica anterior. En concreto, un objeto de la invención era proporcionar un aparato para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente con enfoque automático y un método correspondiente, en donde se permite un movimiento
10 preciso, sencillo, económico, robusto, y duradero de la platina de objetos y la lente objetivo de un microscopio entre sí, estando el mismo caracterizado por un alto nivel de repetibilidad de exactitud y una gran distancia de recorrido, que desacopla eficazmente los movimientos en direcciones perpendiculares entre sí.

Sumario de la invención

15 El objeto se logra por las características de las reivindicaciones 1 y 11. Realizaciones preferidas de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

20 En un aspecto, la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras dispuesta en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo del eje X y del eje Y en relación con el microscopio.

25 El aparato comprende una platina de objetos que se puede mover en las tres direcciones espaciales. Sin embargo, al mismo tiempo, los movimientos en el plano horizontal y los movimientos a lo largo del eje Z están desacoplados. Estos movimientos se producirán independientemente unos de otros, en donde los movimientos a lo largo de los ejes X/Y (por ejemplo, los movimientos horizontales) están relacionados con el posicionamiento de muestras y los movimientos a lo largo del eje Z (por ejemplo, los movimientos verticales) están relacionados con el enfoque. Esto ocurre principalmente como resultado del hecho de que la platina de objetos comprende al menos dos elementos, específicamente un carro y una platina de muestras. El carro se mueve a lo largo de los ejes X/Y (por ejemplo, el plano horizontal), mientras que la platina de muestras trasladable, dispuesta en el carro, contiene las muestras para su examen y además es móvil a lo largo del eje Z (por ejemplo, en la dirección vertical) con el fin de enfocar. La automatización del procedimiento de enfoque se logra mediante el análisis por ordenador de las imágenes de microscopio de una muestra en diversas posiciones verticales, en donde la definición de una imagen se puede determinar por la posición Z respectiva.

40 Un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras (biológicas) distribuidas espacialmente, comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover verticalmente con respecto al microscopio. La platina para objetos está dispuesta preferentemente, con respecto a la lente objetivo del microscopio, de tal manera que la lente objetivo se pueda enfocar sobre diferentes áreas horizontales y verticales de la platina de objetos, dependiendo de la posición relativa de la platina de objetos.

45 El aparato comprende una platina de objetos, que a su vez comprende un carro y una platina de muestras dispuesta sobre el carro. El carro es una estructura estable en forma de marco que puede trasladarse, utilizando un mecanismo apropiado, a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio. Preferentemente, cualquier traslación con respecto al microscopio se refiere en particular a la lente objetivo del microscopio. El eje X y el eje Y designan dos direcciones que son espacialmente ortogonales entre sí, en particular direcciones horizontales en el espacio. Aunque en este caso estas direcciones se designan principalmente como direcciones espaciales horizontales, para los expertos en la materia resultará claro que, en principio, esto puede significar direcciones que sean arbitrariamente perpendiculares entre sí, que abarquen colectivamente un plano, siempre y cuando no se vea afectada la funcionalidad básica del aparato.

55 Preferentemente, el mecanismo accionador del carro se puede seleccionar arbitrariamente, por ejemplo, puede comprender "accionadores de trazador" probados y ensayados y/o accionadores/controladores diferenciales accionados por correa de la técnica anterior, que se realizan, por ejemplo, mediante una unidad de transmisión por correa arrastrada por un motor eléctrico. En cuanto a los accionadores adecuados para el carro, a modo de ejemplo, se hace referencia a los documentos DE 43 38 155 A1 y DE 100 17 041 B4.

60 El carro comprende preferentemente una platina de muestras soportada de manera móvil en la dirección Z y correspondientemente trasladable a lo largo del eje Z. En este documento, los términos eje Z y vertical se utilizan preferentemente como sinónimos, porque el enfoque suele realizarse mediante un movimiento relativo entre la muestra y la lente objetivo en dirección vertical. No obstante, está claro para los expertos en la materia que, dependiendo de la orientación de los ejes X/Y y de la disposición espacial general del aparato, el eje Z también puede designar una dirección arbitraria diferente que sea ortogonal a un plano definido por los ejes X/Y.

Por tanto, las muestras para análisis, que están contenidas preferentemente en la platina de muestras, se ajustan espacialmente en particular trasladando el carro a lo largo de los ejes X/Y y trasladando la platina de muestras a lo largo de un eje perpendicular al mismo; estando la platina de muestras montada en el carro, aunque dispuesta y trasladable a lo largo del eje Z. La traslación de la platina de muestras se realiza preferentemente mediante un accionador mecánico.

Al accionar la platina de muestras a lo largo del eje Z en lugar de la lente objetivo, la masa que debe mover una unidad de accionamiento del accionador se puede reducir con un efecto ventajoso. De esta forma, el accionador no tiene que estar dispuesto sobre el propio microscopio y por lo tanto no aumenta su peso. En particular, si el eje Z es consistente con la dirección vertical, la masa de la lente objetivo que debe moverse en contra de la fuerza de la gravedad puede ser problemática e impedir la precisión del ajuste. Mediante el desacoplamiento simultáneo de los movimientos a lo largo de los ejes X/Y (preferentemente en dirección horizontal) y a lo largo del eje Z (preferentemente en dirección vertical), se puede mejorar la precisión respectiva del movimiento en una dirección y se puede reducir una influencia recíproca en los movimientos en diferentes direcciones espaciales.

Preferentemente, el aparato comprende sensores y/o una unidad de control, mediante los cuales se puede controlar y/o ajustar la traslación horizontal del carro y/o la traslación vertical de la platina de muestras. En particular, se prefiere que de este modo se pueda establecer una posición preferentemente tridimensional de la platina de muestras y, si es necesario, puede corregirse mediante una traslación adecuada de la platina de objetos. Una unidad de control es en particular un circuito integrado, p. ej. un microprocesador y/o una unidad de procesamiento, por ejemplo, un PC.

En una realización preferida de la invención, el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en varias posiciones a lo largo del eje Z de la platina de objetos.

El enfoque automático se realiza preferentemente mediante un análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en varias posiciones verticales de la platina de objetos. Por lo tanto, preferentemente se incluye una unidad de procesamiento, p. ej. un microprocesador o un ordenador, y el aparato se puede conectar con dicha unidad. De este modo, el aparato se mueve preferentemente a diferentes posiciones verticales a lo largo del eje Z (en particular a varias posiciones verticales), capta imágenes de microscopio digitales y preferentemente las transfiere a la unidad de procesamiento. A continuación, la propia unidad de procesamiento analiza las imágenes en relación con la definición de los objetos representados. Los expertos en la materia conocen los algoritmos correspondientes. Cuando se identifica la posición vertical, en la que la definición es máxima, esta es preferentemente la posición de enfoque a la que se mueve la muestra para su examen con el microscopio. Que el aparato esté configurado para tal método significa en particular que comprende las características estructurales apropiadas para llevar a cabo lo anterior, p. ej. unidad de procesamiento, unidades de memoria, que comprenden preferentemente un producto de programa informático para ejecutar los pasos apropiados, etc.

La invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras montada en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio.

Una realización preferida de la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras (biológicas) distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover verticalmente con respecto al microscopio, en donde el enfoque automático se realiza mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras montada en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio.

El aparato antes mencionado, en donde el enfoque automático se realiza mediante un análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, es sinónimo de un aparato que está configurado para realizar los pasos de procedimiento antes mencionados. El aparato comprende las características estructurales correspondientes, sin las cuales tal procedimiento no puede realizarse. Los ejemplos incluyen una unidad de procesamiento, p. ej. un ordenador, una unidad de memoria, que comprende preferentemente un programa que controla la ejecución de los pasos del procedimiento en función de los datos de entrada y salida (por ejemplo, datos medidos), etc.

La platina de muestras se traslada a lo largo del eje Z mediante un accionador mecánico, en donde el accionador comprende un motor y medios de accionamiento, en donde el motor y los medios de accionamiento están configurados para trasladar la platina de muestras a lo largo del eje Z.

- El motor es en particular un motor eléctrico. Por lo tanto puede ser, p. ej., un accionador lineal; sin embargo, se trata preferentemente de un motor eléctrico "clásico" que acciona un árbol giratorio, lo cual es particularmente adecuado p. ej. para controlar la rotación de un husillo roscado y/o de una rueda dentada. Preferentemente también puede ser un
- 5 motor eléctrico paso a paso. Un motor paso a paso es preferentemente un motor eléctrico síncrono, en donde la rotación del rotor se puede controlar paso a paso mediante un campo electromagnético de las bobinas del estátor que gira incrementalmente. Los motores paso a paso pueden realizar movimientos extremadamente precisos. Preferentemente el motor es un servomotor. Los servomotores son preferentemente motores eléctricos que permiten controlar la posición angular del árbol de accionamiento, la velocidad de rotación del árbol de accionamiento y/o la
- 10 aceleración del árbol de accionamiento. Para este fin, el motor preferentemente también comprende un sensor para determinar la posición del árbol de accionamiento. La posición de rotación del árbol de accionamiento identificada por el sensor puede ser, por ejemplo, preferentemente transmitida a una unidad de control y/o una unidad de procesamiento existentes y comparada con valores de ajuste y controlada de esta manera.
- 15 Además del motor, un accionador comprende preferentemente otros medios de accionamiento para lograr el movimiento deseado. En concreto, el motor comprende al menos un husillo roscado o una rueda dentada así como medios para la transmisión del movimiento del motor al husillo roscado, tales como ruedas dentadas, una correa dentada y/o una cadena, etc.
- 20 Los medios de accionamiento pueden comprender preferentemente al menos un husillo roscado y al menos una tuerca de husillo compatible con el mismo. Los medios de accionamiento también pueden comprender al menos una rueda dentada y al menos una cremallera compatible. Otros elementos tales como transmisión, cojinetes a bolas, cojinetes deslizantes, ruedas dentadas, ruedas de fricción, correas (correas de transmisión), cadenas, poleas para correas de mecanismos de tracción y/o acoplamientos también pueden existir de forma única o plural. Los medios de
- 25 accionamiento también pueden tener un único componente o varios componentes.
- Que el motor y los medios de accionamiento estén configurados para la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z significa preferentemente que cooperan de tal manera que permiten dicha traslación. De este modo, el motor es preferentemente la fuente de la energía mecánica requerida para que se produzca la traslación, y los medios de accionamiento están dispuestos de manera que implementen el tipo de movimiento específico producido por el motor en un movimiento lineal apropiado. A modo de ejemplo, el motor puede tener en su árbol giratorio una rueda dentada que engrana con una cremallera, permitiendo así el movimiento de traslación. En el presente documento también se describe una realización que utiliza un husillo roscado accionado por el motor y una tuerca de husillo sujeta o montada en la platina de muestras. De este modo, los husillos roscados pueden estar instalados, por ejemplo, directamente en
- 30 el árbol giratorio del motor o, preferentemente, ser accionados por el motor a través de una transmisión de engranajes, un accionamiento por cadena o un accionamiento por correa dentada.
- En otra realización preferente de la invención, los medios de accionamiento comprenden al menos un husillo roscado alineado con el eje Z que está dispuesto de forma trasladable en una tuerca de husillo que está fijada de forma inamovible a la platina de muestras, en donde el motor está configurado para controlar el movimiento giratorio del husillo roscado, en donde el husillo roscado está dispuesto de forma giratoria en el carro y está instalado de forma inamovible en dirección axial.
- 40 De este modo, ventajosamente, el husillo roscado está dispuesto de forma giratoria en la tuerca de husillo. Preferentemente, el husillo roscado y la tuerca de husillo cooperan de tal manera que se produzca un movimiento relativo de traslación entre ambos elementos en dirección longitudinal a lo largo del husillo roscado, como resultado de un movimiento giratorio simultáneo de ambos elementos entre sí.
- Esta realización se denomina preferentemente también accionamiento de husillo roscado.
- 50 Un husillo roscado comprende preferentemente una varilla cilíndrica, en forma de varilla roscada, en la que preferentemente está dispuesta una rosca, p. ej. una rosca trapezoidal o una rosca plana. Por tanto, la platina de muestras comprende preferentemente una tuerca de husillo para cada husillo; la tuerca de husillo se ajusta a dicho husillo y está fijada de forma inamovible a la platina de muestras y, por ejemplo, incrustada en la misma. La rotación del husillo, dispuesto verticalmente (eje Z) en una dirección longitudinal o axial, puede lograr así preferentemente una traslación de la tuerca de husillo bloqueada a lo largo del husillo y con ello de la platina de muestras. El husillo roscado presenta preferentemente un paso de husillo de 0,25 mm. De este modo se puede realizar una traslación especialmente precisa.
- 55 El motor está configurado preferentemente para controlar el movimiento giratorio del husillo roscado, lo cual significa preferentemente que el motor acciona el al menos un husillo roscado, p. ej. mediante una correa dentada o una rueda dentada, en donde controlar el motor (por ejemplo, controlar la velocidad de rotación, la dirección de rotación y/o la duración y/o alcance de la rotación) puede controlar el movimiento giratorio del husillo roscado, a través de una actuación correspondiente.
- 60 El husillo roscado, en el que la platina de muestras está dispuesta preferentemente de forma trasladable a través de
- 65

la tuerca de husillo y se traslada como resultado del giro relativo entre el husillo y la tuerca, es preferentemente giratorio con respecto al carro, aunque está fijado de forma inamovible al menos en dirección axial. Por tanto, mediante el giro del husillo roscado, se posibilita preferentemente un movimiento definido de la platina de muestras con respecto al carro. Fijado en dirección axial significa preferentemente que no es posible ningún movimiento del husillo roscado en dirección axial. Por tanto, la posición del husillo está preferentemente bien definida al menos en el eje Z (preferentemente en dirección vertical). Por lo tanto, la posición en el eje Z (por ejemplo, posición vertical) de una tuerca que está dispuesta de forma giratoria sobre el husillo, y de la platina, que está fijada de forma inamovible a la tuerca, también está preferentemente bien definida al menos en el eje Z (preferentemente en dirección vertical) y es controlable mediante la rotación del husillo. Se prefiere en particular que el husillo roscado esté fijado en todas las direcciones espaciales y dispuesto de forma giratoria en el carro.

En otra realización preferente de la invención, los medios de accionamiento comprenden al menos una rueda dentada y al menos una cremallera alineada con el eje Z, en donde el motor está configurado para controlar un movimiento giratorio de la rueda dentada, en donde la rueda dentada y la cremallera están configuradas para la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z.

Preferentemente, esta realización también se designa como accionamiento de cremallera.

El motor puede tener, por ejemplo, la rueda dentada directamente sobre su árbol. Los expertos en la materia también conocen otras posibilidades de transmisión de potencia a una rueda dentada mediante un motor, como por ejemplo actuación mediante ruedas dentadas, una correa dentada o un accionamiento por cadena. De este modo, la rueda dentada puede estar dispuesta de forma giratoria en la platina de muestras, en donde la cremallera dentada está conectada al carro. También puede ser preferible que la rueda dentada esté dispuesta de forma giratoria en el carro y que la cremallera esté conectada a la platina de muestras. Preferentemente se entiende por ello que la rueda dentada y la cremallera están configuradas para la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z. Por tanto, preferentemente, mediante un movimiento giratorio de la rueda dentada se activa una traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z. Dicha actuación requiere un mantenimiento especialmente bajo y es mecánicamente estable.

En otra realización preferente de la invención, un movimiento giratorio de un árbol de motor se transmite a través de una rueda dentada y/o una cadena al husillo roscado y/o a la rueda dentada del accionamiento de cremallera. Una posibilidad para la transmisión del movimiento giratorio de un árbol de motor consiste en la transmisión mediante una correa dentada o una cadena en el caso de una transmisión por correa dentada y/o por cadena. Estos tipos de actuación han demostrado ser especialmente eficientes y robustos.

En otra realización preferente de la invención, el movimiento giratorio es transmitido por un árbol de motor, equipado con una rueda dentada de accionamiento, a través de una correa dentada a una rueda dentada conectada de forma no giratoria al husillo roscado, en donde la tuerca de husillo está dispuesta preferentemente entre la rueda dentada y el montaje del husillo roscado en el carro.

En esta realización, el árbol de motor tiene preferentemente una rueda dentada que acciona una correa dentada.

Las modernas correas dentadas de alto rendimiento que permiten una actuación muy precisa y son extremadamente duraderas, como las que se utilizan, por ejemplo, en la fabricación de automóviles, pueden ser utilizadas preferentemente como correas dentadas. La correa dentada es preferentemente resistente a la abrasión. El uso de correas dentadas en un accionamiento de posicionamiento de este tipo es ventajoso porque funcionan de forma reproducible gracias al acoplamiento eficaz preferido con una rueda dentada, y además, p. ej., a diferencia de las cadenas no requieren lubricación adicional. Preferentemente, las correas dentadas carecen esencialmente de juego. Las correas dentadas pueden estar compuestas preferentemente de elastómeros, en particular caucho natural y/o sintético, p. ej., caucho vulcanizado, caucho de cloropreno (neopreno), caucho de acrilonitrilo-butadieno hidrogenado y/o plástico tal como poliuretano. A efectos de estabilización, las correas dentadas pueden comprender, por ejemplo, núcleos de acero, aunque también pueden ser preferentes las correas dentadas reforzadas con fibras que contengan, por ejemplo, aramida. Preferentemente, las correas dentadas también pueden estar fabricadas íntegramente, o en su mayor parte, con aramida o kevlar. Debido al diferente dimensionamiento de la rueda dentada de accionamiento, que está dispuesta en el árbol de motor, y de la rueda dentada del husillo roscado, se puede realizar una relación de transmisión preferida entre las dos. Por ejemplo, una rueda dentada de accionamiento de dimensiones relativamente pequeñas se puede combinar con una rueda dentada del husillo roscado de dimensiones relativamente grandes. De esta manera, de manera similar al sistema de cambio de marchas de una bicicleta, en donde mediante la selección de un piñón pequeño en el brazo de manivela y un piñón grande en la rueda motriz se selecciona una relación de transmisión correspondiente, se combina una alta transmisión de par con un alto grado de precisión de movimiento a una velocidad reducida de la rueda dentada.

Un husillo roscado dispuesto verticalmente, que está dispuesto con su extremo superior fijado de forma giratoria e inamovible sobre el carro, y que tiene dispuesta en su extremo inferior una rueda dentada, puede ser tomado como un ejemplo de configuración en la que la tuerca de husillo está dispuesta preferentemente en el carro, entre la rueda dentada y el montaje del husillo roscado. De este modo, el husillo roscado está dispuesto preferentemente entre el

montaje superior y la rueda dentada inferior. De este modo se puede evitar, en particular, que se transmitan una cantidad importante de fuerzas no deseadas, compuestas por componentes horizontales, al husillo roscado y/o a la platina de muestras, cuando se pretende una traslación vertical de la platina de muestras.

- 5 Otra realización preferida de la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras biológicas distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover verticalmente con respecto al microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras montada en el carro, en donde la platina de muestras es trasladable a lo largo del eje Z en relación con el carro, en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio, en donde la traslación vertical de la platina de muestras se efectúa mediante un accionador que comprende un motor y al menos un husillo roscado, dispuesto verticalmente, que está dispuesto de forma trasladable en una tuerca de husillo que está fijada de forma inamovible a la platina de muestras, en donde el motor está configurado de tal manera que controle un movimiento giratorio del husillo roscado, en donde el husillo roscado está dispuesto en el carro de forma giratoria e inamovible en al menos una dirección axial, en donde el movimiento giratorio de un árbol de motor con una rueda dentada de accionamiento se transmite a través de una correa dentada a una rueda dentada que está conectada de forma no rotatoria al husillo roscado.
- 10
- 15
- 20 Esta realización proporciona un movimiento de traslación particularmente preciso y mecánicamente estable de la platina de muestras a lo largo del eje Z. Al desacoplar el árbol de motor y el husillo roscado mediante el accionamiento por correa dentada, es posible evitar desviaciones del eje de rotación del árbol de motor con respecto a un eje de rotación preciso que se transmite al husillo roscado. De este modo, el accionamiento por correa dentada es especialmente preciso y requiere poco mantenimiento y, además, seleccionando relaciones de transmisión apropiadas entre las ruedas dentadas, se tiene la posibilidad de realizar un mecanismo de transmisión y lograr, por ejemplo, un alto grado de precisión y/o un alto par de torsión y un alto grado de fuerza para el movimiento de traslación. Cuando se utiliza una pluralidad de husillos roscados, preferentemente se puede utilizar un único motor con una única correa dentada para accionar la pluralidad de husillos roscados.
- 25
- 30 En otra realización preferente de la invención, el motor está conectado a la platina de muestras.

En este caso, el medio de accionamiento comprende preferentemente al menos un accionamiento de husillo roscado y/o un accionamiento de cremallera con rueda dentada, en donde un movimiento giratorio de un árbol de motor se transmite al husillo roscado y/o a la rueda dentada del accionamiento de cremallera a través de una correa dentada y/o una cadena, en donde la rueda dentada del accionamiento de cremallera está preferentemente dispuesta de forma giratoria en la platina de muestras.

- 35
- 40 En concreto, el (al menos un) motor está fijado (de forma inamovible) a la platina de muestras. Por ejemplo, el motor está fijado de forma inamovible a la platina de muestras en forma de una placa de montaje mecánicamente estable. La carcasa del motor y/o el soporte del árbol del motor pueden estar fijados de forma inamovible a la platina de muestras. Se pueden considerar sistemas de montaje de la técnica anterior, como montaje en 3 puntos, montaje en 4 puntos o montaje en 5 puntos y/o un montaje de acuerdo con el concepto de eje de giro y torsión. Para obtener una descripción general de la tecnología de montaje para sistemas de accionamiento, se puede hacer referencia, por ejemplo, a las notas de clase sobre sistemas de propulsión de vehículos a motor, motores de pistones alternativos 3.1 por el Dr. Ing. Klaus Herzog [en línea]. Universidad de Ciencias Aplicadas de Mittelhessen (Technische Hochschule Mittelhessen) [recuperado el 23 de mayo de 2020] Recuperado en < https://www.thm.de/me/images/user/herzog-91/Kfz-Antriebe/Kfz_Antriebe_3_Hubkolbenmotoren.pdf>.
- 45

- 50 En la técnica anterior, hasta ahora se había renunciado a realizar una conexión del motor a la platina de muestras. Por ejemplo, se consideraba desventajosa la posibilidad de una transmisión de par desde el motor a la platina de muestras. Sin embargo, se pueden conseguir ventajas sorprendentes seleccionando un concepto de accionamiento adecuado, un montaje adecuado para el sistema de accionamiento y/o utilizando un sistema de accionamiento con el par adecuado.

- 55 Es ventajoso utilizar un motor (eléctrico) (rotativo) que esté fijado de forma inamovible a la platina de muestras, teniendo su árbol una rueda dentada que se desplaza preferentemente sobre una cremallera que está conectada al carro y, de esta manera, realiza el movimiento de traslación. De esta manera, la instalación en la platina de muestras se puede mantener especialmente compacta, ya que la cremallera no se encuentra en la misma (la platina de muestras).

- 60
- 65 En concreto, conectando el motor a la platina de muestras, en ciertos conceptos de accionamiento, se pueden lograr beneficios adicionales con respecto a la técnica anterior donde el motor está montado/conectado al carro o al microscopio. Para ello es especialmente ventajoso que el medio de accionamiento presente al menos un accionamiento de husillo roscado y/o un accionamiento de cremallera, en donde un movimiento giratorio de un árbol de motor se transmite al husillo roscado y/o a la rueda dentada del accionamiento de cremallera a través de una correa dentada y/o una cadena, en donde la rueda dentada del accionamiento de cremallera está preferentemente dispuesta

de forma giratoria en la platina de muestras. Si en la platina de muestras se encuentran tanto el motor como el elemento que debe ser accionado mediante el accionamiento por correa dentada y/o el accionamiento por cadena, se puede conseguir un grado de estabilidad de posición extremadamente alto para los dos puntos de montaje entre sí, en particular si la platina de muestras, que comprende los puntos de montaje, está desarrollada de una manera que sea altamente estable mecánicamente. Para este fin se puede utilizar preferentemente materiales adecuados, tales como metales y aleaciones. Esto puede reducir en gran medida el efecto de fuerza de tensión, que podría provocar un movimiento a lo largo del eje X y/o el eje Y y provocar así el acoplamiento no deseado de una traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z y un movimiento en el plano X/Y de la platina de muestras con respecto al carro y/o al microscopio. Las fuerzas de tensión pueden aparecer especialmente en accionamientos por correa dentada o accionamientos por cadena. Por tanto, se puede lograr un alto grado de precisión en el movimiento de la platina de muestras, en particular en el caso de la realización con un motor fijado de forma inamovible a la platina de muestras, en donde el medio de accionamiento comprende al menos un accionamiento de husillo roscado y/o un accionamiento de cremallera, en donde un movimiento giratorio de un árbol de motor se transmite al husillo roscado y/o a la rueda dentada del accionamiento de cremallera a través de una correa dentada y/o una cadena, en donde la rueda dentada del accionamiento de cremallera preferido está dispuesta de forma giratoria en la platina de muestras.

Los conceptos de accionamiento que utilizan un motor fijado de forma inamovible a la platina de muestras incluyen en particular el uso de al menos un husillo roscado y al menos una tuerca de husillo correspondiente, como se describe en el presente documento, el uso de al menos una rueda dentada que se desplaza sobre al menos una cremallera correspondiente o conceptos similares relacionados con un accionamiento por correa dentada, un accionamiento por cadena y/o conceptos similares que realicen la transmisión del movimiento al husillo roscado, la rueda dentada o similar. De este modo, los efectos negativos de las fuerzas, en particular de las fuerzas de tensión, transmitidas entre el motor y el husillo roscado o la rueda dentada y similares puede reducirse ventajosamente. Estas fuerzas de tensión pueden tener consecuencias negativas, por ejemplo en un accionamiento por correa o un accionamiento por cadena, si los elementos de accionamiento conectados a la cadena o a la correa no están dispuestos dentro del mismo componente. Ventajosamente, tanto el motor como el husillo roscado (o la rueda dentada en el caso de un accionamiento de cremallera) están dispuestos juntos en la platina de muestras (a través de la tuerca que está conectada de forma inamovible a la platina de muestras). De este modo, las fuerzas que actúan entre el motor y el husillo o la rueda dentada se compensan preferentemente mediante la platina de muestras, que en particular es suficientemente robusta mecánicamente.

Este tipo de montaje, por el cual el motor está dispuesto sobre un elemento móvil, y un husillo roscado que está montado de forma giratoria dentro del elemento y que es accionado por el motor con el fin de trasladar el elemento móvil, es totalmente desconocido en la técnica anterior para este tipo de aparatos. Este tipo de montaje ofrece beneficios, en particular cuando se utiliza un accionamiento por correa dentada porque, de otra manera, debido a las fuerzas de tensión transmitidas a través de la correa, un componente de fuerza significativa actúa a lo largo de los ejes X/Y (por ejemplo, en dirección horizontal) sobre el husillo roscado que está colocado a lo largo del eje Z (es decir, verticalmente), que podría combinar un movimiento de la platina de muestras (por ejemplo, un movimiento vertical) con un componente de movimiento a lo largo del eje X y/o el eje Y (por ejemplo, componentes de movimiento horizontal) de una manera no deseada. Preferentemente, el motor está conectado de modo inamovible a la platina de muestras en forma de una placa de montaje mecánicamente estable.

Otra realización preferida de la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras dispuesta en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio, en donde la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z se efectúa mediante un accionador mecánico, comprendiendo dicho accionador mecánico un motor y medios de accionamiento, en donde el motor y los medios de accionamiento están configurados para trasladar la platina de muestras a lo largo del eje Z y dicho motor está conectado a la platina de muestras.

Otra realización preferida de la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras dispuesta en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio, en donde la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z se efectúa mediante un accionador, en donde el accionador comprende un motor y al menos un husillo roscado, alineado con el eje Z, que está dispuesto de forma trasladable en una tuerca de husillo que está conectada de forma inamovible a la platina de muestras, en donde el motor está configurado para controlar el movimiento giratorio del husillo roscado, en donde el husillo roscado está dispuesto en el carro de forma giratoria y fijado de forma inamovible en al menos una dirección axial y en donde el

motor está conectado a la platina de muestras.

Esta realización es particularmente adecuada para lograr un desacoplamiento de las fuerzas a lo largo del eje Z y las fuerzas a lo largo de los ejes X/Y durante la traslación de la platina de muestras, y es particularmente precisa y de bajo mantenimiento.

Otra realización preferida de la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras dispuesta en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio, en donde la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z se efectúa mediante un accionador, en donde el accionador comprende un motor y al menos un husillo roscado, alineado con el eje Z, que está dispuesto de forma trasladable en una tuerca de husillo que está conectada de forma inamovible a la platina de muestras, en donde el motor está configurado para controlar el movimiento giratorio del husillo roscado, en donde el husillo roscado está dispuesto en el carro de forma giratoria y fijado de forma inamovible en al menos una dirección axial y en donde el motor está conectado a la platina de muestras, en donde el movimiento giratorio de un árbol de motor que tiene una rueda dentada de accionamiento se transmite a través de una correa dentada a una rueda dentada conectada de forma no giratoria al husillo roscado, en donde la tuerca de husillo está dispuesta preferentemente entre la rueda dentada y el montaje del husillo roscado en el carro.

En esta realización, el motor y los medios de accionamiento están dispuestos de manera especialmente ventajosa para ejercer la menor fuerza no deseada posible, entre los componentes del aparato, que podría provocar en particular un acoplamiento no deseado de los movimientos a lo largo de los ejes X/Y y a lo largo del eje Z. En concreto, debido al cojinete de pivote común del husillo roscado y el motor cuando se utiliza una correa dentada, las fuerzas de tensión entre estos se pueden compensar como ya se ha descrito en otra parte del presente documento. De esta manera también se puede conseguir ventajosamente el desacoplamiento deseado entre los movimientos a lo largo de los ejes X/Y y Z.

En otra realización preferente de la invención, existen 3-5 husillos roscados alineados con el eje Z, en particular 4 husillos roscados alineados con el eje Z.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras tiene unas dimensiones esencialmente rectangulares que comprenden en cada área de esquina de la platina de muestras un husillo roscado dispuesto en una tuerca de husillo, o unas dimensiones esencialmente redondas que comprenden al menos 3 husillos roscados dispuestos en unas tuercas de husillo dispuestas a lo largo de un área perimetral de la platina de muestras, en donde el movimiento giratorio se transmite preferentemente a través de la correa dentada.

Las definiciones y beneficios de esta realización se establecen a continuación.

En una realización preferida de la invención, la platina de muestras se traslada verticalmente mediante un accionador, comprendiendo dicho accionador un motor y al menos un husillo roscado alineado verticalmente, preferentemente 3-5 husillos roscados alineados verticalmente, en particular 4 husillos roscados alineados verticalmente, que está dispuesto de forma trasladable en una tuerca de husillo que está conectada de forma inamovible a la platina de muestras,

en donde el motor está configurado para controlar un movimiento giratorio del husillo roscado,

en donde el motor está conectado a la platina de muestras,

en donde el husillo roscado está dispuesto de forma giratoria en el carro y es inamovible al menos en dirección axial.

Preferentemente existen 3- 5 husillos roscados. De esta forma, incluso con una platina de muestras de dimensiones planas, la masa o área superficial trasladable por cada husillo se puede mantener dentro de un intervalo preferido que no sea demasiado grande. Además, es posible evitar ventajosamente que la platina se desvíe con respecto al área conectada a la tuerca de husillo, porque la carga soportada se distribuye mejor como resultado de que los husillos roscados preferidos estén distribuidos espacialmente a lo largo de la platina de muestras.

En concreto, existen 4 husillos roscados, porque este número ha demostrado ser especialmente adecuado para un movimiento preciso y uniforme de la platina de muestras. Cuando se utiliza una pluralidad de husillos roscados, preferentemente se utiliza una pluralidad de motores idénticos y controlados de la misma manera, y/o uno o varios husillos roscados son accionados sincrónicamente por el mismo motor y/o el mismo mecanismo accionador. De esta forma, se puede garantizar ventajosamente que la traslación vertical de cada tuerca dispuesta sobre un husillo sea

uniforme, para lograr una traslación espacial uniforme general de la platina de muestras.

El dispositivo se caracteriza en particular en esta forma de realización por una repetibilidad de la exactitud del posicionamiento del orden de 1 micrómetro [μm] con un recorrido vertical simultáneo del orden de 1 milímetro [mm], preferentemente 10 mm y en particular 1 centímetro [cm]. Ante todo, la repetibilidad de la exactitud es una variable importante cuando se utiliza un microscopio, con el fin, p. ej., de regresar a las muestras examinadas previamente. La repetibilidad de la exactitud también es una variable decisiva para el enfoque automático, con el fin de regresar a una posición vertical identificada, correspondiente a la definición más alta posible.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras tiene unas dimensiones esencialmente rectangulares, que comprenden en cada área de esquina de la platina de muestras un husillo roscado dispuesto en una tuerca de husillo,

o unas dimensiones esencialmente redondas que comprenden al menos 3 husillos roscados dispuestos en unas tuercas de husillo dispuestas a lo largo de un área perimetral de la platina de muestras, en donde el movimiento giratorio se transmite preferentemente a través de la correa dentada.

Una platina de muestras rectangular que tiene en cada esquina una tuerca de husillo y un husillo roscado dispuesto en su interior distribuye preferentemente toda la carga del peso de la platina de muestras correcta y eficientemente entre las tuercas de husillo y los husillos roscados individuales. De manera similar a las patas de una mesa colocadas en las esquinas de una mesa rectangular, las tuercas de husillo colocadas en una esquina son especialmente adecuadas para evitar que la platina se incline y/o se doble excesivamente. En esta variante preferida, se utilizan preferentemente de esta manera cuatro husillos roscados que están dispuestos en las cuatro áreas de esquina de la platina de muestras. Una platina de muestras rectangular ha demostrado ser ideal y especialmente eficiente en cuanto a espacio para una pluralidad de aplicaciones, por ejemplo cuando se utiliza una placa de microtitulación preferentemente también rectangular.

Para algunas aplicaciones, son especialmente adecuadas las platinas de muestras preferentemente redondas, especialmente si se prefiere la simetría rotacional en partes de la estructura. De este modo, un movimiento del carro puede comprender también preferentemente un movimiento giratorio dentro del plano horizontal, para poder utilizar esta simetría rotacional particularmente bien. Los al menos 3 husillos roscados dispuestos a lo largo de un área periférica de la platina de muestras y montados en unas tuercas de husillo están distribuidos preferentemente de manera esencialmente uniforme a lo largo de la superficie periférica o área perimetral.

En esta realización, tanto para una platina de muestras redonda como cuadrada, en particular todos los husillos roscados son accionados con un único motor mediante una única correa dentada, que está preferentemente tensada alrededor de las ruedas dentadas de todos los husillos roscados y se acciona a través de la rueda dentada de accionamiento del motor. Esto muestra otra ventaja del accionamiento por correa dentada que, por un lado, permite de forma muy eficaz el accionamiento combinado de husillos distribuidos espacialmente mediante un único motor y, por otro lado, garantiza la sincronización del giro de todos los husillos roscados activados.

En otra realización preferente de la invención, la rueda dentada es más ancha que la suma del recorrido a lo largo del eje Z y el ancho de la correa dentada, en donde la rueda dentada y la correa dentada están dispuestas de manera que dicha correa dentada esté dispuesta esencialmente con todo su ancho sobre la rueda dentada a lo largo de un intervalo completo de recorrido de la platina de muestras.

Los detalles, definiciones y ventajas de esta realización también se encontrarán más adelante en el presente documento. El objetivo de la realización es, en particular, que toda la anchura de la correa dentada permanezca en la rueda dentada durante todo el intervalo de posibles recorridos de la platina de muestras a lo largo del eje Z, para permitir ventajosamente una transmisión óptima de la fuerza. Los expertos en la materia saben que la disposición de la correa dentada influye también en la disposición de la rueda dentada de accionamiento, ya que esta acciona la correa dentada.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras está montada en el carro, de forma trasladable a lo largo del eje Z, mediante al menos dos pasadores, estando dichos pasadores alineados con el eje Z y montados en el carro y/o la platina de muestras.

De este modo, los pasadores se conectan preferentemente al carro o a la platina de muestras y se montan de forma trasladable a lo largo del eje Z en el otro elemento respectivo. Los pasadores evitan ventajosamente los movimientos relativos entre la platina de muestras y el carro a lo largo del eje X y/o el eje Y. Esto permite que la platina de muestras se mueva a lo largo del eje Z y al mismo tiempo evita grados de libertad a lo largo de los ejes X/Y.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras está montada en el carro, de modo trasladable a lo largo del eje Z, mediante un montaje deslizante de al menos dos pasadores verticales fijados de forma inamovible al carro, comprendiendo dicho montaje deslizante un cojinete deslizante fijado de forma inamovible a la platina de muestras, comprendiendo preferentemente el cojinete deslizante un cojinete deslizante con forma al menos

parcialmente prismática y preferentemente al menos un resorte por cada cojinete deslizante configurado para ejercer una fuerza de tracción entre la platina de muestras y el carro, y configurado en particular para ayudar al movimiento del pasador en la parte prismática del cojinete deslizante.

5 En una realización preferente adicional, la platina de muestras comprende al menos dos cojinetes deslizantes de forma parcialmente prismática y los pasadores alineados con el eje Z comprenden respectivamente una sección esférica, en donde dicho cojinete deslizante con forma prismática y dicha sección esférica están configurados para guiar la platina de muestras a lo largo del eje Z.

10 Otra realización preferida de la invención comprende, para cada cojinete deslizante, al menos un resorte que ejerce una fuerza de tracción entre la platina de muestras y el carro, y que está configurado en particular para soportar el movimiento del pasador en la parte prismática del cojinete.

15 En otra realización preferente de la invención, - la platina de muestras comprende precisamente dos pasadores de sección esférica alineada con el eje Z y al menos un resorte por cojinete deslizante, que ejercen una fuerza de tracción entre la platina de muestras y el carro, y están configurados en particular para soportar el movimiento del pasador en una parte prismática del cojinete.

20 Esta realización permite en particular el uso de sólo dos pasadores verticales con sección esférica como se describe en el presente documento. De esta forma, se puede evitar especialmente la fricción y, en particular, el efecto stick-slip (arrastre con adherencia) y la estructura es especialmente sencilla y mecánicamente robusta. Esto permite que la platina de muestras se mueva a lo largo del eje Z y al mismo tiempo evita grados de libertad a lo largo de los ejes X/Y.

25 En una realización preferente adicional, la platina de muestras comprende al menos dos cojinetes deslizantes de forma parcialmente prismática y los pasadores con sección esférica alineados con el eje Z, en donde dicho cojinete deslizante con forma prismática y dicha sección esférica están configurados para guiar la platina de muestras a lo largo del eje Z, en donde por cada cojinete deslizante existe al menos un resorte que ejerce una fuerza de tracción entre la platina de muestras y el carro y que está configurado en particular para soportar el movimiento del pasador en la parte prismática del cojinete deslizante.

30 De este modo, preferentemente existen tantos pasadores como cojinetes deslizantes.

35 En concreto, existen precisamente dos pasadores con sección esférica y precisamente dos cojinetes deslizantes. De esta forma, la estructura se puede mantener particularmente simple y el movimiento de la platina de muestras mediante los pasadores es particularmente de baja fricción.

40 En concreto, un cojinete deslizante en forma de casquillo y/o taladro hueco en la platina de muestras para el montaje y/o guiado de los pasadores verticales ofrece una solución económica y eficaz para un montaje trasladable a lo largo del eje Z.

45 Un cojinete deslizante con forma al menos parcialmente prismática es, en particular, una abertura en la platina de muestras con forma esencial o parcialmente prismática y correspondientemente dimensionada para montar y/o soportar un pasador vertical mediante apoyo deslizante. En este contexto, esencial o parcialmente significa preferentemente que algunas esquinas del prisma pueden estar redondeadas, por ejemplo con esfericidades. Preferentemente, el "prisma" de la abertura es un prisma recto, que tiene una elevación que corre esencialmente paralela a la orientación del pasador vertical. Dicha abertura, dimensionada de esta manera, preferentemente también está designada como ranura y, en particular, en algunas partes tiene forma de V. Preferentemente, la abertura puede abrirse a un área rectangular por el extremo abierto de la "V". La zona preferentemente ahusada, en particular en forma de V, de la abertura del cojinete deslizante, preferentemente ahusada, se designa en particular como parte prismática del cojinete deslizante. El pasador será ventajosamente guiado en la misma. Esto se puede realizar, por ejemplo, a través de al menos dos de estos cojinetes, que están parcialmente dispuestos uno frente al otro en la platina de muestras, y/o a través de fuerzas de resorte que presionan los pasadores (en particular también los pasadores con sección esférica) hacia el interior de la parte prismática. De este modo, el pasador es guiado esencialmente sólo en dos zonas de contacto, p. ej. por dos superficies laterales ahusadas de la abertura prismática. De esta forma, por ejemplo, hay al menos un grado de libertad de movimiento por pasador, también, p. ej., a lo largo del eje X y/o del eje Y además del eje Z. De este modo, por ejemplo, dos de estos cojinetes pueden estar dispuestos en lados diagonales de la platina de muestras, por lo que el guiado es suficiente con sólo dos áreas de contacto por cojinete. Esto es posible, por ejemplo, si estos están dispuestos respectivamente para un guiado vertical de enclavamiento positivo y de enclavamiento forzado en direcciones opuestas del pasador respectivo, p. ej. a través de dos formaciones prismáticas opuestas del cojinete. Para respaldar este guiado, se puede utilizar un resorte conectado al carro y a la platina de muestras respectivamente, por cada cojinete deslizante, que tiene una alineación en ángulo con respecto al eje Z (por ejemplo, a la vertical) y de esta manera ejercer también un elemento de fuerza entre el carro y la platina de muestras a lo largo de los ejes X/Y (p. ej., horizontalmente), además de una fuerza entre el carro y la platina de muestras alineada con el eje Z (p. ej., verticalmente). El resorte está dispuesto preferentemente de tal manera que este elemento presione ligeramente la zona de contacto prevista del cojinete prismático contra el pasador en el plano X/Y, para permitir un guiado eficaz de los pasadores sin aumentar mucho la fuerza de fricción.

- Los pasadores alineados con el eje Z preferentemente comprenden respectivamente una sección esférica, por lo que el cojinete deslizante de forma prismática y la sección esférica se configuran para guiar la platina de muestras a lo largo del eje Z. La sección esférica de los pasadores representa preferentemente un engrosamiento parcial de cada pasador en forma de una esfera que, en sus puntos ahusados, hace una transición sin discontinuidades en una dirección longitudinal a lo largo del pasador. En este caso, la sección esférica y el cojinete deslizante de forma prismática están preferentemente dispuestos uno respecto del otro de modo que la sección esférica sea guiada en el cojinete deslizante a lo largo del eje Z durante todo el recorrido de la platina de muestras. Por lo tanto, preferentemente, el cojinete deslizante y la sección esférica deben dimensionarse y/o disponerse correspondientemente entre sí. De esta forma, se puede lograr preferentemente una situación, a diferencia de un pasador cilíndrico guiado sin sección esférica, en la que el cojinete deslizante sólo está en contacto con la sección, y la guía respectivamente en dos puntos y no en secciones extensas de una o dos dimensiones. Por tanto, se puede reducir la fricción y en particular se consigue una reducción del efecto stick-slip. Además, se puede lograr una exactitud de guiado mejorada.
- En concreto, el cojinete deslizante y la sección esférica están configurados para guiar la sección esférica en solo dos puntos. Esto puede lograrse, por ejemplo, porque el cojinete deslizante no contiene la sección esférica de manera ajustada en todos los lados. Preferentemente, el cojinete deslizante de forma prismática tiene forma de V en la zona de contacto con la sección esférica. Se trata preferentemente de la parte prismática del cojinete deslizante.
- En concreto, cuando se utilizan dos pasadores y cojinetes deslizantes, estos están dispuestos en la platina de muestras a 180° entre sí y al menos parcialmente en direcciones opuestas entre sí, y de esta manera cooperan para impedir cualquier movimiento de la platina de muestras a lo largo de los ejes X/Y en relación con el carro. De este modo, los cojinetes deslizantes pueden estar dispuestos preferentemente a lo largo de una diagonal de la platina de muestras. Preferentemente, estos están sostenidos por unos resortes, dispuestos entre el carro y la platina de muestras, que están configurados respectivamente para ejercer una fuerza a lo largo de los ejes X/Y y también a lo largo del eje Z, por ejemplo mediante una disposición diagonal a lo largo del plano X/Y y también a lo largo del eje Z.
- El efecto stick-slip describe en particular una acción de deslizamiento a sacudidas entre cuerpos sólidos que se mueven uno contra otro, y es causado principalmente por un aumento temporal de la fricción estática sobre la fricción dinámica. En concreto, a menudo esto provoca una trepidación no deseada.
- Preferentemente, en esta realización cada pasador vertical está conectado al carro (preferentemente de forma inamovible).
- Preferentemente, el pasador que comprende una sección esférica también se denomina pasador-pivote de bola. Preferentemente, el pasador-pivote de bola está atornillado de forma segura al carro por su extremo superior. De este modo se evita en particular una traslación del pasador a lo largo del eje Z (p. ej., verticalmente). Este montaje fijo, por ejemplo, puede realizarse con un casquillo roscado adicional montado a presión o con una conexión roscada directa al carro.
- El pasador-pivote de bola se mueve preferentemente en una ranura en V (realización del cojinete deslizante prismático), de modo que en particular se produzcan esencialmente dos puntos de contacto en la ranura. El contacto entre la bola y el prisma se garantiza en particular mediante un resorte tensor de tornillo, dispuesto diagonalmente entre el carro y la platina de muestras, que ejerce fuerzas tanto a lo largo de los ejes X/Y como a lo largo del eje Z. En particular, se restringen dos grados de libertad de traslación a lo largo de los ejes X/Y (por ejemplo, el plano horizontal), para que queden preferentemente cuatro grados de libertad por cada pasador y cojinete deslizante (preferentemente grados de libertad parciales de rotación alrededor de los ejes X/Y/Z y de traslación a lo largo del eje Z).
- El apoyo de la "bola" en la ranura mediante dos puntos de contacto se garantiza preferentemente respetando las tolerancias de fabricación del prisma y de la ranura, así como por la fuerza ejercida por el resorte. En particular, la disposición diagonal de los resortes garantiza además la presión vertical de la platina de muestras contra los elementos de posicionamiento del carro.
- En una realización preferente, la invención se refiere a un aparato de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático mediante análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos, en donde la platina de objetos comprende un carro y una platina de muestras montada en el carro, en donde la platina de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z en relación con el carro, y en donde el carro se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio, en donde la platina de muestras está montada de forma trasladable a lo largo del eje Z, en relación con el carro, mediante al menos dos pasadores montados en el carro y/o la platina de muestras y alineados con el eje Z, en donde la platina de muestras comprende al menos dos cojinetes deslizantes con forma parcialmente prismática y los pasadores alineados con el eje Z comprenden una sección esférica, en donde dicho cojinete deslizante con forma prismática y dicha sección esférica están configurados para guiar la platina de muestras a lo largo del eje Z, en donde por cada cojinete deslizante existe preferentemente al menos un resorte, que ejerce una fuerza de tracción entre la

platina de muestras y el carro, y que en particular está configurado para soportar el guiado del pasador en la parte prismática del cojinete deslizante.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras está montada en el carro, de modo trasladable a lo largo del eje Z, mediante un montaje lineal de al menos dos pasadores verticales fijados de forma inamovible al carro, comprendiendo dicho montaje lineal un cojinete de movimiento lineal fijado de forma inamovible a la platina de muestras, comprendiendo preferentemente el cojinete de movimiento lineal un cojinete a bolas lineal, y preferentemente al menos un resorte que está configurado para ejercer una fuerza de tracción entre la platina de muestras y el carro.

Un cojinete lineal es preferentemente un cojinete que permite un movimiento lineal a lo largo de una dirección en el espacio e impide otros grados de libertad de movimiento.

Un cojinete lineal a bolas es preferentemente un cojinete a bolas, con rotación axial de las bolas, que permite el movimiento lineal a lo largo de esta dirección axial y facilita ventajosamente un guiado de baja fricción del movimiento de traslación a lo largo del elemento guiado, p. ej. un elemento cilíndrico. En esta realización, preferentemente se utilizan al menos dos pasadores dispuestos verticalmente como elementos cilíndricos, que están conectados de forma inamovible al carro y guían la platina de muestras a través del cojinete lineal.

Usando al menos dos pasadores verticales montados en la platina de muestras, preferentemente se permite un posicionamiento y guiado precisos de la platina de muestras en dirección horizontal, de manera que la platina de muestras quede posicionada de la manera más precisa e inalterable posible a lo largo de los ejes X/Y en relación con el carro, en donde el posicionamiento en el plano horizontal preferentemente sólo se produce como resultado de un movimiento del carro.

Un resorte, en particular un resorte helicoidal, está montado preferentemente con un extremo en el carro y con el otro extremo en la platina de muestras, ejerciendo una fuerza de resorte de atracción entre los dos. Preferentemente se utiliza al menos un resorte, en particular 2, 3 o 4 resortes. Dado que el cojinete lineal permite preferentemente un guiado de baja fricción, pero no restringe el movimiento, preferentemente se puede conseguir un posicionamiento de la platina de muestras con respecto al carro mediante la fuerza de atracción del resorte. De este modo, la platina de muestras se mantiene preferentemente lo más cerca posible del carro mediante la fuerza del resorte, dentro del alcance de su movilidad vertical, como resultado del control de la rotación del husillo roscado. Esta configuración con un resorte es especialmente relevante si el husillo roscado está montado en el carro en un tipo de copa de cojinete cónica, preferentemente un cojinete de joya, que permite la rotación del husillo aunque solo permite un montaje posicional suelto del husillo y no ejerce ninguna fuerza de retención sobre el husillo, al menos en una dirección axial. En el caso de un cojinete de joya, el husillo roscado comprende preferentemente un extremo con punta cónica, que está montado en la correspondiente copa de cojinete de forma cónica cóncava. De este modo, la copa de cojinete está dispuesta preferentemente en el carro y el husillo roscado comprende preferentemente el extremo con punta cónica.

De este modo, el anclaje del husillo y de la platina de muestras en los ejes X/Y con respecto al carro se puede conseguir preferentemente mediante los pasadores verticales montados, en donde el anclaje axial del husillo en el carro se logra mediante la fuerza del resorte entre la platina de muestras y el carro. El resorte y/o el número de resortes se eligen preferentemente en función de la constante elástica y/o del material de tal manera que la fuerza de atracción entre la platina de muestras y el carro también sea suficientemente grande, en el caso de una platina de muestras cargada, para montar el husillo de forma giratoria pero por lo demás posicionalmente fijo en el carro. Preferentemente también influye en la elección la durabilidad de la disposición. Dependiendo de la disposición del aparato, la fuerza del resorte contrarresta también la fuerza de gravedad que se ejerce sobre la platina de muestras. De esta forma, la platina de muestras se puede colocar en dirección horizontal, siendo guiada de una manera mecánica especialmente sencilla con respecto al carro. De este modo, de manera particularmente eficiente, el husillo queda montado axial y posicionalmente fijo, pero al mismo tiempo de forma giratoria.

De este modo, preferentemente se pueden combinar una pluralidad de versiones del montaje mencionado anteriormente, pero también se puede usar individualmente. De este modo, ventajosamente, un montaje suficientemente preciso es primordial en las respectivas condiciones de funcionamiento, que por ejemplo, dependiendo de la aplicación es, p. ej., particularmente rentable, eficaz y/o particularmente robusto.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras está montada en el carro, de modo trasladable a lo largo del eje Z, mediante el montaje del husillo roscado en el carro de manera que quede fijado de forma inamovible a lo largo de los ejes X/Y, preferentemente mediante un cojinete a rótula y/o un cojinete radial/axial.

Un cojinete radial/axial es preferentemente un cojinete que sólo permite, a un árbol o eje que gire en el mismo, una libertad de movimiento deseada en una dirección circunferencial (dirección de rotación). Se puede realizar un cojinete radial/axial, p. ej. mediante dos cojinetes cónicos o cojinetes de joya que comprendan respectivamente un extremo de un eje con punta cónica y una copa de cojinete de forma cónica y cóncava correspondientemente adaptada. De este modo, la copa de cojinete está dispuesta preferentemente en el carro o unida a él y el husillo roscado presenta

preferentemente el extremo con punta cónica.

En concreto, se trata de un cojinete a rótula, que preferentemente contiene una rótula. Un cojinete a rótula comprende preferentemente una cabeza de articulación con forma esferoidal y como contrapartida preferentemente un casquillo esférico. Puede preferirse que la articulación de rótula pueda girar triaxialmente en el casquillo esférico, pero sin permitir ningún movimiento de traslación. De este modo, preferentemente, la cabeza de articulación se encuentra en el extremo montado del husillo y el casquillo esférico está dispuesto en el carro.

Tal montaje de uno o más husillos roscados puede guiar especialmente bien su movimiento giratorio y la traslación vertical de la platina de muestras, sin facilitar movimientos de traslación no deseados de la platina de muestras.

En concreto, el casquillo esférico está diseñado de tal manera que rodea radialmente la cabeza de articulación y/o el husillo roscado de tal manera que sólo se permite un giro a lo largo del eje de rotación del husillo roscado y, por lo demás, el husillo roscado está montado de forma inamovible en el carro. Entonces el casquillo esférico y el cojinete a rótula son una realización de un cojinete radial/axial.

En particular cuando se utiliza un cojinete radial/axial, se pueden prevenir en gran medida los movimientos de traslación no deseados de la platina de muestras con respecto al carro en dirección horizontal, y también durante una traslación vertical de la platina de muestras.

En otra realización preferente de la invención, la platina de muestras está montada en el carro, de modo trasladable a lo largo del eje Z, mediante un montaje del husillo roscado en el carro, de manera que sea inamovible a lo largo de los ejes X/Y, preferentemente mediante un casquillo esférico y/o un cojinete radial/axial y mediante un montaje lineal de al menos dos pasadores verticales, conectados de forma inamovible al carro, respectivamente por un cojinete lineal conectado de forma fija a la platina de muestras, preferentemente mediante un cojinete lineal a bolas y preferentemente mediante al menos un resorte que ejerce una fuerza de tracción entre la platina de muestras y el carro.

De esta forma, la precisión del posicionamiento se puede mejorar aún más y se puede reducir aún más cualquier "juego" en la platina de muestras a lo largo de los ejes X/Y en relación con el carro.

En otra realización preferente de la invención, la rueda dentada es más ancha que la suma del recorrido vertical de la platina de muestras y la anchura de la correa dentada, en donde la rueda dentada y la correa dentada están configuradas para un área de contacto que comprende la anchura de la correa dentada en cada posición vertical de la platina de muestras dentro del intervalo de recorrido.

La anchura se refiere preferentemente al posicionamiento espacial a lo largo del eje Z. El motor está montado preferentemente en la platina de muestras y acciona una correa dentada a través de una rueda dentada de accionamiento montada en su árbol, que a su vez acciona preferentemente las ruedas dentadas de los husillos roscados, que están montados en el carro de manera axialmente fija. La platina de muestras se traslada así, preferentemente junto con el motor y la rueda dentada de accionamiento, verticalmente en relación con el husillo debido al movimiento giratorio del husillo en la tuerca de husillo que está montada en la platina de muestras. Se prefiere especialmente que la correa dentada no cambie su posición vertical con respecto a la rueda dentada de accionamiento y preferentemente se traslade con ella. Esto se puede realizar, p. ej., porque la rueda dentada de accionamiento presenta elementos de guía que guían la correa dentada en dirección vertical, p. ej., mediante unos anillos guía montados en los lados superior e inferior de la rueda dentada de accionamiento, en donde la rueda dentada de accionamiento entre estos elementos de guía tiene preferentemente una altura (o anchura), alineada con el eje Z, correspondiente a la anchura de la correa dentada en dirección transversal (eje Z). Entonces la correa dentada se desplaza, preferentemente junto con la platina de muestras, en una dirección vertical, cuando el motor acciona los husillos a través de la correa dentada, mientras que las ruedas dentadas del husillo son preferentemente inamovibles verticalmente. De esta forma, preferentemente se produce un movimiento relativo vertical entre la correa dentada y la rueda dentada del husillo. Para garantizar el contacto de la correa dentada con la rueda dentada, en particular en todo el intervalo de recorrido de la platina de muestras, se prefiere que la rueda dentada sea más ancha que la suma del recorrido vertical de la platina de muestras y la anchura de la correa dentada. De esta manera se puede garantizar una transmisión de potencia óptima a través de la correa dentada. La configuración de la rueda dentada y la correa dentada para una zona de contacto que comprende el ancho de la correa dentada en cada posición vertical de la platina de muestras significa que, en una posición inicial del dispositivo, preferentemente todos los elementos están posicionados correspondientemente entre sí, de modo que la correa dentada contacta con la rueda dentada esencialmente en toda su anchura durante todo el intervalo de recorrido vertical de la platina de muestras. Esto significa preferentemente que la correa dentada está dispuesta esencialmente en toda su anchura sobre la rueda dentada durante todo el recorrido de la platina de muestras.

Preferentemente, también puede haber una configuración análoga en la que la platina de muestras, junto con el motor y la rueda dentada de accionamiento, se traslada verticalmente en relación con el husillo debido al movimiento giratorio del husillo en la tuerca de husillo que está montada en la platina de muestras, en donde la correa dentada tampoco se traslada. De este modo, preferentemente la correa dentada sólo se traslada con respecto a la rueda dentada de

accionamiento, por lo que la rueda dentada de accionamiento es preferentemente más ancha que la suma del recorrido vertical de la platina de muestras y la anchura de la correa dentada, en donde la rueda dentada de accionamiento y la correa dentada están configuradas para un área de contacto que comprende el ancho de la correa dentada en cada posición vertical de la platina de muestras dentro del intervalo de recorrido.

5 De este modo, la rueda dentada o las ruedas dentadas tienen unos anillos guía para la correa dentada, con lo que la rueda dentada o las ruedas dentadas tienen preferentemente una altura (o anchura), alineada con el eje Z entre estos elementos de guía, correspondiente a la anchura de la correa dentada en dirección transversal (eje Z). Términos como esencialmente, más o menos, aproximadamente, etc. describen preferentemente un intervalo de tolerancia inferior a $\pm 20\%$, preferentemente inferior a $\pm 10\%$, en particular preferentemente menos de $\pm 5\%$ y en particular menos de $\pm 1\%$. "Similar" describe preferentemente variables que son aproximadamente equivalentes. Parcialmente y "alrededor de" describen preferentemente al menos 5% , en particular preferentemente al menos 10% , y en particular al menos 20% , en algunos casos al menos 40% .

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el enfoque automático y el examen microscópico de una pluralidad de muestras biológicas, distribuidas espacialmente, a través de un microscopio que tiene una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z en relación con el microscopio, de acuerdo con la presente descripción,

20 en donde el microscopio se ajusta para alinear una muestra biológica en el plano X/Y mediante la traslación del carro a lo largo de los ejes X/Y y en donde el enfoque automático se logra mediante la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z y el análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones de la platina de objetos a lo largo del eje Z.

25 Una realización preferida se refiere a un método para el enfoque automático y el examen microscópico de una pluralidad de muestras biológicas, distribuidas espacialmente, usando el aparato descrito en el presente documento.

En una realización preferente, la invención se refiere a un método para el enfoque automático y el examen microscópico de una pluralidad de muestras biológicas, distribuidas espacialmente, a través de un microscopio que

30 tiene una platina de objetos que se puede mover verticalmente en relación con el microscopio, que comprende

un carro que se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y en relación con el microscopio y

35 una platina de muestras en la que se disponen las muestras biológicas y que está montada en el carro y se puede trasladar a lo largo del eje Z con respecto al carro,

en donde el microscopio se alinea horizontalmente con una muestra biológica trasladando el carro a lo largo de los ejes X/Y y

40 en donde el enfoque automático se logra mediante la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z y el análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos.

45 En una realización preferida de la invención, las muestras biológicas distribuidas espacialmente se analizan consecutivamente y el enfoque automático se logra individualmente para cada muestra mediante la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z y el análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales. Esto significa que entre el análisis microscópico de las muestras individuales, el carro se mueve a lo largo de los ejes X/Y para posicionar la platina de objetos con respecto al microscopio para el análisis de la muestra deseada.

50 En una realización preferente, las muestras colocadas una al lado de la otra se pueden analizar consecutivamente en una secuencia previamente definida. En otras realizaciones, las muestras se pueden analizar en una secuencia (por ejemplo, definida por el usuario), o la platina de objetos se puede mover a la posición deseada mediante control de software (p. ej., aplicado por el usuario).

55 En otra realización preferente de la invención, las muestras se distribuyen espacialmente en una placa multipocillos de 6, 12, 24, 48, 96, 384 o 1536 pocillos y/o en un portaobjetos. Los expertos en la materia conocen dichas placas multipocillos, que comprenden preferentemente las llamadas placas de microtitulación y, en particular, se pueden obtener en formatos estandarizados. Para tales placas multipocillos también se pueden obtener métodos de preparación estandarizados y preferentemente automatizados. De esta forma, ventajosamente, se pueden utilizar

60 métodos estandarizados para analizar una gran cantidad de muestras biológicas de forma automatizada en el menor tiempo.

Los expertos en la técnica reconocerán que las características técnicas, definiciones y beneficios de las realizaciones preferidas del aparato de acuerdo con la invención, en particular de la platina de objetos descrita como parte del

65 aparato de acuerdo con la invención, también se aplican al método de acuerdo con la invención y sus realizaciones.

De este modo, preferentemente, una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos comprende una pluralidad de posiciones verticales de la platina de muestras.

En esta realización, preferentemente, el microscopio también puede orientarse horizontalmente mediante un análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales, por ejemplo, utilizando un algoritmo para el reconocimiento de patrones. De este modo, preferentemente, el análisis puede limitarse a frecuencias específicas y/o intervalos de frecuencia de la radiación electromagnética detectada que sean de particular interés.

En una realización preferida de la invención, las muestras biológicas comprenden partículas y/u objetos biológicos marcados con fluorescencia, como p. ej. células,

en donde el microscopio es un microscopio de fluorescencia, y

en donde el enfoque automático se produce con respecto a al menos una partícula marcada con fluorescencia y/o un objeto biológico marcado con fluorescencia, como p. ej. una célula de la muestra.

La microscopía de fluorescencia es preferentemente una forma de microscopía óptica que se basa en el efecto físico de la fluorescencia y mediante la cual un material bajo análisis presenta fluorescencia cuando es excitado con radiación electromagnética (luz) en ciertas frecuencias o intervalos de frecuencia y, por lo tanto, emite radiación electromagnética a una frecuencia más baja que la de la excitación. Esta luz es captada preferentemente por la lente objetivo del microscopio y utilizada para el análisis.

Las muestras se pueden preparar preferentemente de tal manera que las partículas y/u objetos, que se pretende detectar mediante el microscopio, están marcados de tal modo que presentan fluorescencia a una frecuencia de excitación deseada y/o un espectro de emisión deseado. De esta forma, se puede identificar la presencia y/o el número de partículas y/u objetos.

La aplicación biológica del aparato de acuerdo con la invención y el contexto biológico del método no son limitantes para la presente invención. Existe un gran número de posibles aplicaciones para el aparato de acuerdo con la invención y/o el método de acuerdo con la invención en los campos de diagnóstico, química, analítica y/o biología.

Por ejemplo, el diagnóstico de trastornos autoinmunitarios y/o la identificación de autoanticuerpos en muestras de pacientes son posibles aplicaciones para el método de acuerdo con la invención.

Los trastornos autoinmunitarios son trastornos causados por una reacción exagerada del sistema inmunitario contra el propio tejido del cuerpo. El sistema inmunitario identifica erróneamente el propio tejido del cuerpo como el cuerpo extraño que debe combatir. Esto desencadena reacciones inflamatorias graves que dañan los órganos afectados. El sistema inmunitario dirige sus defensas contra las propias estructuras del organismo (mecanismos de defensa celulares y también humorales, como resultado de lo cual se generan anticuerpos), haciendo que estos órganos y tejidos pierdan su funcionalidad con el paso del tiempo. Por lo tanto, la invención está dirigida preferentemente al diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias.

En principio, es posible una caracterización serológica de los trastornos autoinmunitarios mediante la verificación de los perfiles de autoanticuerpos.

La mayoría de estos anticuerpos apuntan a antígenos nucleares y citoplasmáticos. Principalmente los anticuerpos antinucleares (ANA) se asocian con trastornos reumáticos. Algunos de estos ANA son específicos de cada enfermedad y se utilizan como marcadores de diagnóstico. Estos incluyen, por ejemplo, anticuerpos contra:

- ADN bicatenario (ADNbc) y antígeno Sm en el caso del lupus eritematoso sistémico (LES)
- Fibrilarina en el caso de la esclerodermia, topoisomerasa I (Scl-70) en el caso de esclerodermia difusa, centrómero (ACA) en el caso de CREST
- Histidil-ARNt-Sintetasa (Jo-1) en el caso de polimiositis
- PM-Scl en el caso de superposición entre polmiositis y esclerodermia

Los ANA con diferente prevalencia se encuentran en múltiples trastornos. Estos incluyen: anticuerpos antihistonas (AHA) en el caso de LES, lupus inducido por fármacos y en el caso de enfermedad hepática crónica tóxica nutricional; Anticuerpos anti-RNP en el caso de LES y síndrome de Sharp (EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo) y anticuerpos anti-SS-A (Ro) y anti-SS-B (La) en el caso de LES y síndrome de Sjörgen. Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) del tipo anti-M2 reaccionan con proteínas del complejo alfa-cetoácido deshidrogenasa de las mitocondrias y son marcadores característicos de la cirrosis biliar primaria (CBP), que es una enfermedad hepática colestásica crónica.

En una realización preferida de la invención, el aparato de acuerdo con la invención y/o el método de acuerdo con la invención se utilizan para una prueba de inmunofluorescencia, preferentemente una prueba de inmunofluorescencia indirecta.

- 5 La prueba de inmunofluorescencia (IFT) es un método bien conocido para verificar ANA y AMA, utilizándose como sustrato secciones de tejido o células individuales congeladas. Preferentemente se utilizan las células HEP-2. Las células HEP-2 son una línea celular de epiteloma de laringe humano con una alta especificidad para la mayoría de los autoanticuerpos humanos contra antígenos nucleares (ANA/ENA). Las enfermedades inflamatorias reumáticas sistémicas, como p. ej. lupus eritematoso sistémico (LES) y sus variantes, esclerosis sistémica progresiva (PSS),
10 síndrome de Sjögren primario, dermatomiositis, síndrome de Sharp (enfermedad mixta del tejido conectivo - MCTD) o artritis reumatoide (AR), se caracterizan por el desarrollo de una serie de anticuerpos que apuntan a los componentes del núcleo y el citoplasma. Aunque la importancia etiopatogénica de estos autoanticuerpos no ha sido completamente aclarada, se pueden utilizar como marcadores de diversos patrones de enfermedades, así como parámetros de actividad.
- 15 Una prueba de inmunofluorescencia indirecta de ANA HEP-2 para la identificación cualitativa y semicuantitativa de ANA se realiza de la siguiente manera:
En el primer paso de reacción, los anticuerpos en muestras y controles de pacientes diluidos reaccionan específicamente con los antígenos de las células HEP-2 fijadas en un portaobjetos. En una realización preferida de la
20 invención, esto se refiere a una muestra que representa una muestra de una pluralidad de muestras biológicas distribuidas espacialmente, que está o puede estar dispuesta en la platina de muestras del aparato de acuerdo con la invención.
- 25 Los componentes no adheridos se eliminan mediante un paso de lavado después de, p. ej., una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. En el segundo paso de reacción, los anticuerpos adheridos reaccionan específicamente con anticuerpos antihumanos (p., ej. IgG y específicos de cadena ligera), que están acoplados a un marcador, p. ej. isotiocianato de fluoresceína (FITC). El exceso de moléculas conjugadas se separa de los complejos inmunes en fase sólida después de, p. ej., un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente mediante
30 un paso de lavado adicional.
- Los diversos pasos de procesamiento y lavado pueden realizarse en la platina de muestras, o por separado del aparato de acuerdo con la invención, y las muestras, por ejemplo en una placa multipocillos, se reposicionan en la platina de muestras para su análisis en un momento posterior.
- 35 Después de cubrirlos, los portaobjetos o las muestras individuales en la platina de muestras se colocan bajo un microscopio de fluorescencia (p. ej. con longitud de onda de excitación de 490 nm, longitud de onda de emisión de 520 nm) con ayuda del aparato de acuerdo con la invención. Según la alineación histológica de los antígenos en la célula HEP-2, se puede detectar un patrón fluorescente específico.
- 40 Las imágenes analizadas se evalúan, p. ej. mediante un método automatizado de diagnóstico autoinmunitario mediante células HEP-2, utilizando un sistema de análisis que tenga, por ejemplo, las siguientes características: un sistema de captura de imágenes mediante microscopio de fluorescencia y cámara digital, que consiste en un análisis automático de imágenes e identificación de características que describen patrones de fluorescencia, una clasificación automática de patrones de fluorescencia y el envío del patrón identificado al sistema de datos del laboratorio. Por
45 ejemplo, como unidad de captura sirven un microscopio de fluorescencia con cámara y un ordenador estándar. El patrón de fluorescencia resultante de la medición permite actualmente la detección de diversos patrones básicos (p. ej., homogéneo, nucleolar, finamente moteado, toscamente moteado, centrómero, periférico; múltiples puntos nucleares).
- 50 Tal sistema se conoce, por ejemplo, por el documento DE 198 01 400. El documento DE 198 01 400 describe un método y una configuración para detección, descripción de características e interpretación automáticas de los patrones de células HEP-2. Este método y la configuración correspondiente sirven para verificar trastornos autoinmunitarios, mediante los cuales se interpretan los patrones de las células HEP-2 a través de captura y digitalización de imágenes bidimensionales, separación del fondo de la imagen de las células HEP-2 seccionadas, categorización en varias clases
55 discretas, sumario de los elementos de la imagen sobre objetos individuales, determinación de características de los objetos, comparación de los patrones de células y visualización y/o almacenamiento del patrón de células y la asignación de clase asociada. Un sistema de este tipo puede combinarse con el aparato de acuerdo con la invención en realizaciones de la invención.
- 60 También se describen en el documento WO2009062497 un sistema y un método para evaluación y clasificación automáticas de patrones de fluorescencia IFT que comprenden una determinación del título final de los autoanticuerpos. La presente invención es muy adecuada para su uso en tales sistemas y aplicaciones, cuando se trate del análisis de una pluralidad de muestras biológicas distribuidas espacialmente, p. ej., en una placa multipocillos.
- 65 Como se ha descrito anteriormente, las pruebas de inmunofluorescencia basadas en células, como la verificación de ANA con células HEP-2, están muy extendidas en el diagnóstico clínico y la investigación, así como en la industria.

Sin embargo, los avances en el desarrollo de ensayos y en la tecnología recombinante han allanado el camino para la verificación de las especificidades de los autoanticuerpos para antígenos individuales como dianas y, por lo tanto, han mejorado la capacidad de diagnóstico de las pruebas de anticuerpos.

Los ensayos multiplex basados en sistemas de micromatrices y citometría de flujo con perlas fluorescentes han demostrado ser herramientas poderosas, que admiten un análisis de mayor rendimiento y pruebas más completas de muestras de pacientes. A pesar del desarrollo del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y de tecnologías de multiplexación para la verificación de autoanticuerpos AAB específicos de enfermedades, la detección de ANA mediante ensayos IFT sigue siendo el método estándar en el enfoque de diagnóstico multinivel actual.

Sin embargo, mientras tanto se pueden preparar antígenos recombinantes o purificados en perlas, los cuales son analizados posteriormente con la ayuda del IFT. Por lo tanto, la presente invención también se puede utilizar en un método mediante una prueba de inmunofluorescencia para la detección automática de autoanticuerpos que se unen a antígenos celulares y/o proteicos específicos, como se describe en el documento WO 2011/101487.

En una realización preferida de la invención, el método para el examen de autoanticuerpos en líquidos biológicos comprende:

- poner en contacto un sustrato inmovilizado, que comprende al menos un autoantígeno, con un líquido biológico que contiene autoanticuerpos,
- en donde el sustrato es preferentemente un sustrato celular (p. ej., células HEp-2, leucocitos, *Crithidia luciliae* y/o secciones de tejido) o preferentemente un sustrato sintético (por ejemplo, micropartículas) o una combinación de los mismos, y el líquido biológico es preferentemente una muestra de sangre, plasma o suero,
- formar complejos entre los autoanticuerpos y los autoantígenos del sustrato,
- marcar con fluorescencia los autoanticuerpos inmovilizados en el complejo, preferentemente mediante anticuerpos antihumanos que están acoplados a un marcador de fluorescencia (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC)), y
- hacer el análisis microscópico de los autoanticuerpos marcados con fluorescencia con un método como se ha descrito anteriormente.

En una realización preferente, el método se caracteriza porque los sustratos sintéticos son micropartículas, preferentemente entre 1-100 µm de diámetro. Los sustratos sintéticos se refieren a micropartículas, perlas o portadores hechos de cualquier sustancia o material deseado, p. ej. micropartículas, partículas o perlas hechas de polímeros naturales o artificiales, sefarsa, celulosa, óxidos de vidrio o de metal. Los sustratos sintéticos pueden marcarse con marcadores fluorescentes o, preferentemente, ya son fluorescentes para que no sea necesario un marcado fluorescente adicional.

Las marcas fluorescentes pueden referirse a moléculas que son generalmente conocidas en la técnica anterior, tales como p. ej. proteínas fluorescentes, tales como GFP o rodamina, fluoresceína o derivados de la misma, tales como FITC, TRITC o cualquier tipo de fluoróforo adecuado.

En una realización, el método se caracteriza porque los sustratos sintéticos y/o anticuerpos se marcan específicamente cuando se utilizan marcadores fluorescentes. En una realización preferente, las partículas ya están marcadas con un reactivo fluorescente antes de comenzar el proceso.

La estandarización y automatización del análisis de inmunofluorescencia en diferentes laboratorios con diferentes equipos y métodos de inmunofluorescencia representa un desafío importante en el campo de los bioensayos y el diagnóstico. La detección y evaluación altamente sensible y selectiva de señales de fluorescencia, en particular en ensayos basados en células, ha llevado al desarrollo de pruebas de fluorescencia como uno de los métodos de detección más importantes en bioanálisis y diagnóstico. Las ventajas de la detección por fluorescencia, p. ej. mediante microscopía de fluorescencia, radican en el alto grado de sensibilidad de detección, los métodos relativamente sencillos para el marcado fluorescente de objetos diana en células y la posibilidad de realizar análisis paralelos de una pluralidad de parámetros, en donde se utiliza una pluralidad de marcas de diferentes objetos diana con diferentes marcadores.

Por lo tanto, la presente invención permite un análisis microscópico mejorado y más fiable, en particular de las características diagnósticamente relevantes de las muestras, p. ej. autoanticuerpos en muestras de pacientes que pueden estar padeciendo trastornos autoinmunitarios.

Los avances actuales en el ámbito de los exámenes de detección por inmunofluorescencia van en la dirección de sistemas configurables individualmente más modulares, más flexibles y más compactos, que permitan una estandarización de las mediciones. Los sistemas de interpretación automatizados, tales como AKLIDES, representan

sistemas ópticos de detección de fluorescencia que pueden detectar señales de fluorescencia de forma sensible e informativa.

Estos sistemas constan de microscopios de fluorescencia inversa motorizados, cámaras digitales, platinas de objetos motorizadas y ordenadores con software adecuado para la evaluación y el análisis. El objeto a identificar, tal como p. ej. partículas, perlas o estructuras celulares, puede identificarse y describirse de forma automática y estandarizada con la ayuda de algoritmos de procesamiento de imágenes digitales.

Por lo tanto, la presente invención puede integrarse en sistemas existentes, tales como p. ej. AKLIDES, para mejorar el posicionamiento automatizado de las muestras durante el análisis.

La invención también se puede utilizar en microscopía de fluorescencia para la determinación automatizada de focos inmunofluorescentes celulares.

En una realización preferente, el método se caracteriza porque los focos inmunofluorescentes son focos gamma H2Ax. Los focos H2Ax son particularmente adecuados para análisis y/o identificación con la presente invención, debido a su tamaño y otras cualidades visuales y físicas dentro del núcleo celular. Debido al tamaño de los focos H2Ax, la cuantificación puede ser muy difícil, si se considera que los focos posiblemente se superpongan en la distribución espacial agrupada dentro del núcleo.

La presente invención resuelve este problema y permite un análisis cuantitativo automatizado fiable de focos H2Ax, como se describe p. ej. en el documento WO2012168184.

El aparato de acuerdo con la invención permite un movimiento preciso de la muestra a lo largo de los ejes X, Y y Z, y también comprende el enfoque automático del microscopio. Esto mejora la captura de imágenes de focos inmunofluorescentes, mientras que el análisis de una pluralidad de muestras se puede realizar más rápidamente y se mejora la exactitud del posicionamiento de las muestras.

En una realización preferida de la invención, el método para la identificación automática de focos inmunofluorescentes celulares comprende:

- Preparar una mezcla que comprende células para análisis y partículas de calibración sintéticas, de modo que se inmovilicen las células y partículas en una fase sólida,
- Identificar las partículas sintéticas de calibración, de modo que se marquen preferentemente con fluorescencia las partículas de calibración sintéticas,
- Enfocar el microscopio basándose en las partículas de calibración sintéticas mediante la traslación de la platina de muestras a lo largo del eje Z y el análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones a lo largo del eje Z, en particular posiciones verticales de la platina de objetos,
- Incubar la mezcla con uno o más anticuerpos marcados con fluorescencia, que se adhieren a un foco diana,
- Identificar los anticuerpos adheridos utilizando el microscopio.

En otra realización preferente de la invención, mediante la cual el aparato de acuerdo con la invención se puede utilizar para la hibridación fluorescente in situ (FISH).

La microscopía de fluorescencia es un método muy sensible y valioso en el diagnóstico clínico. Las aberraciones genéticas en las biopsias de cáncer se identifican habitualmente mediante hibridación fluorescente in situ (FISH). El creciente número de pacientes con tumores, la gran variedad de sondas y la complejidad diagnóstica que supone interpretar correctamente las señales FISH requieren el desarrollo de una plataforma automatizada de escaneo y evaluación. De hecho, la heterogeneidad y complejidad de las secciones derivadas de tumores son un reto para el análisis. Por lo tanto, es necesario realizar un filtrado previo de las áreas de interés derivadas de tumores, así como un enfoque detallado en estas partes con la posterior identificación y evaluación de la sonda.

El aparato y el método de la presente invención permiten analizar con precisión una pluralidad de muestras, en particular una pluralidad de áreas de una sección de tejido tumoral, de manera rápida y eficaz.

Para facilitar una evaluación totalmente automatizada de un ensayo FISH, la plataforma del microscopio de fluorescencia debe capturar y evaluar la imagen de forma independiente. Es importante proporcionar al médico los resultados en forma adecuada, rápidamente y sin una interacción que requiera mucho tiempo. El aparato de la invención ofrece así un medio útil para posicionar muestras para el análisis descrito.

En una realización, por lo tanto, la plataforma de análisis se basa en un microscopio motorizado con aumentos

intercambiables y filtros de fluorescencia, iluminación LED con una pluralidad de longitudes de onda, una platina X-Y móvil precisa, como se describe en el presente documento, y una cámara en escala de grises de alta resolución (Fig. 7). Todo el hardware se controla simultáneamente mediante la configuración del software correspondiente.

El software está concebido de tal manera que captura y prefiltra imágenes automáticamente. La estrategia de costura captura imágenes de núcleos teñidos con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol). Debido al bajo aumento (100-200 veces) y al enfoque rápido, se pueden capturar imágenes generales de las secciones de tejido en aproximadamente 30 minutos (o menos) (Fig. 8 (A)). La totalidad de la imagen se filtra con algoritmos (incluidos filtros de entropía). Se eliminan las motas de fondo inespecíficas, los artefactos y las partes visibles del cubreobjetos. Se mantienen las áreas celulares densas, que son de mayor interés para el análisis detallado mediante la sonda FISH, (Figura 8 (B, C). Posteriormente, estas áreas se escanean con un aumento mayor (por ejemplo, 400-600 veces).

Las células individuales se identifican para un análisis detallado mediante la sonda FISH. Una transformación divisoria separa los núcleos celulares superpuestos, mediante el uso de cuñas entre estructuras intercelulares (Fig. 9). Esto último mejora la selección de puntos de referencia para una transformación divisoria basada en marcadores.

Se utiliza un algoritmo para el examen detallado de diversas señales de fluorescencia en varias capas Z. Para este fin, se crea una pila de imágenes de cinco imágenes a intervalos de, p. ej., 500 nanómetros, seguido de la consolidación en una imagen nítida utilizando una transformación ondícula (Fig. 10). El resultado es una imagen con todas las señales relevantes de las capas dadas. Por lo tanto, el aparato de la invención representa una solución óptima para el posicionamiento de muestras y para obtener imágenes de una muestra en varias capas Z.

Los intervalos entre las distintas señales de fluorescencia se utilizan como parámetros para la clasificación FISH. El software compara las reglas de clasificación para el análisis de la sonda FISH con los patrones existentes después del examen de la señal y recomienda una lectura específica. Los resultados se presentan en una interfaz gráfica de usuario. Todos los pasos importantes, incluyendo la imagen general y las células separadas, se muestran uno al lado del otro: esto permite la navegación manual en la dirección de la sección del tumor, para centrarse en las partes detalladas. Todos los canales de fluorescencia (DAPI, ZyGreen™, ZyOrange™ y ZyBlue™) se pueden examinar por separado.

En una realización preferente adicional, el aparato y el método de acuerdo con la invención se pueden utilizar con el fin de analizar la adhesión de bacterias teñidas con FISH.

La adhesión bacteriana es un fenómeno frecuente y un paso decisivo en la infección y colonización de las células huésped. La adhesión de bacterias a material orgánico, tal como válvulas cardíacas, o material inorgánico, tal como prótesis, conlleva un alto riesgo de infecciones crónicas. Para determinar la presencia de bacterias adheridas a diversos materiales, la determinación de especies bacterianas adheridas es de gran interés.

La configuración del equipo según se describe, p. ej., en la Fig. 7, incluyendo el aparato de la presente invención, puede usarse para este análisis.

Con herramientas matemáticas, los inventores desarrollaron un algoritmo para el análisis detallado de células bacterianas adheridas a células de mamíferos (HEp-2) y secciones de tejido de cerdo. Las infecciones de células huésped se llevaron a cabo con la prueba de adhesión de infección de línea celular (Fig. 11A) y una prueba de adhesión de infección de tejido (Fig. 11B). Se utilizaron una sonda FISH eubacteriana específica (EUB338 Atto647N) y una sonda típica de E. coli (ECO453 Atto647N) para teñir las bacterias. La tinción DAPI se llevó a cabo para el análisis del huésped.

Con la ayuda de la tecnología de imágenes digitales automatizada, los inventores desarrollaron una herramienta para identificar y contar células bacterianas, que fueron teñidas con hibridación fluorescente in situ (FISH). Por consiguiente, se pueden realizar ensayos de adhesión de infección para infectar células tumorales humanas y otras secciones de tejido. Con la ayuda de ensayos de adhesión de infecciones para líneas celulares y secciones de tejido, los inventores infectaron las células huésped con EPEC y EAggEC. De este modo, se utilizó un algoritmo de software para contar las bacterias teñidas con FISH también en colonias (Fig. 12). Por lo tanto, el análisis automatizado de imágenes digitales de bacterias teñidas con FISH es una alternativa prometedora a los métodos manuales que requieren mucho tiempo y se complementa y mejora mediante el uso del aparato de la presente invención para posicionar las muestras y permitir un enfoque automático y un análisis eficaces.

Descripción detallada

A continuación en el presente documento, la invención se describirá con más detalle utilizando ejemplos y figuras, sin limitarse a los mismos.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra una representación esquemática del aparato en una vista superior oblicua.

La **Figura 2** muestra una vista detallada del carro y de la platina de muestras que es trasladable verticalmente con relación a dicho carro.

5 La **Fig. 3** muestra la misma vista con una parte del carro representada de forma transparente para un mejor reconocimiento del mecanismo.

La **Figura 4** muestra la platina de muestras desde abajo.

10 **Fig. 5:** Platina de muestras, que está guiada por 4 pasadores verticales.

Fig. 6: Platina de muestras, que está guiada por 2 pasadores verticales con sección esférica y cojinete deslizante prismático.

15 **Fig. 7:** Microscopio de fluorescencia modular automático. Microscopio con platina de muestras móvil de la presente invención, cámara lateral y LED montado en el fondo.

20 **Fig. 8:** Filtrado de imágenes de secciones tumorales. A: Exploración general de la sección del tejido; B: Áreas filtradas con baja entropía (fondo, artefactos o sobreexposición); C: Sección para análisis detallado de FISH (marco).

Fig. 9: Transformación divisoria. A: Visión general de la sección para el análisis de sonda FISH; B: Resultado de la Transformación divisoria de cuña; C: Resultado de la Transformación divisoria convencional con varios puntos marcadores.

25 **Fig. 10:** Consolidación de imágenes mediante Transformación divisoria. Combinación de imágenes para obtener señales relevantes a partir de una pluralidad de capas en núcleos celulares.

30 **Fig. 11:** Ensayo de adhesión. El cultivo celular (A) o el tejido porcino (B) se infectaron con una cantidad definida de bacterias (2). Después de 3 horas de incubación (3), se realizó la fijación en formalina (A+B) y el tejido se embebió en parafina y se cortó con un microtomo (B). Posteriormente se realizó el análisis FISH (A+B).

35 **Fig. 12:** Software de evaluación para identificar y contar bacterias adheridas en cultivo celular (A+B) y tejido porcino (C). Las células bacterianas se tiñeron con FISH (Atto647N) y las células huésped fueron infectadas con DAPI. Un algoritmo de software pudo capturar imágenes de alta resolución (A1, B1, C1) e identificar las bacterias teñidas (A2, B2, C2). Se contaron las bacterias identificadas y se analizó el tamaño y la forma de las colonias. Se determinó el número de células bacterianas por mm².

Descripción detallada de los dibujos

40 La Figura 1 muestra una representación esquemática del aparato 1. La misma ilustra la platina 5 de muestras montada en el carro 3. También ilustra cómo el carro 3 está montado de forma trasladable sobre el tubo 7 en el marco del aparato 1 y se puede posicionar mediante un accionador de posicionamiento a lo largo de los ejes X/Y con ayuda de una correa dentada 9.

45 La Figura 2 muestra una vista detallada del carro 3 y la platina 5 de muestras que es trasladable verticalmente con relación a dicho carro. También se ilustran dos husillos roscados accionados por una correa dentada 15 sobre unas ruedas dentadas 13.

50 La Figura 3 muestra la misma vista con una parte del carro en forma de marco 11 representado de forma transparente para un mejor reconocimiento del mecanismo. De este modo se ilustran los pasadores verticales 17 sobre los que se monta preferentemente la platina de muestras mediante un cojinete lineal y/o un cojinete deslizante 19 y por el cual se asegura el posicionamiento relativo de la platina 5 de muestras en relación con el carro 3. La platina 5 de muestras comprende unas tuercas 21 de husillo, que están fijadas de manera inamovible a la misma, en las que están guiados los husillos roscados 23. Si los husillos 23 se giran, la platina 5 de muestras se desplaza verticalmente con respecto a los mismos. Los husillos roscados 23 son accionados por una correa dentada 15 mediante unas ruedas dentadas 13.

60 Preferentemente son lo suficientemente anchos para que toda la anchura de la correa dentada 15, que se mueve preferentemente junto con la platina 5 de muestras, esté en contacto con las ruedas dentadas 13 en todo el intervalo de recorrido. También ilustra cómo los husillos roscados 23 se montan mediante un cojinete 25 de joya en el extremo superior del carro 3, permitiendo un movimiento giratorio del husillo 23, aunque, solo hasta cierto punto, se montan de forma posicionalmente fija. En concreto, este tipo de montaje preferentemente no ejerce ninguna fuerza sobre los husillos roscados 23 contra la dirección de la gravedad, por eso el posicionamiento vertical de los husillos 23 está habilitado por unos resortes 27 montados entre el carro 3 y la platina 5 de muestras con una fuerza de atracción entre los dos. También ilustra los cojinetes deslizantes 28 de forma prismática en la platina 5 de muestras que se utilizan

adicionalmente en esta realización para montar los pasadores verticales **17**, que se utilizan preferentemente junto con los resortes **30** que están dispuestos en ángulo con la vertical. Los resortes **30** ejercen así una fuerza que soporta el posicionamiento y guiado de los pasadores verticales **17** en el cojinete deslizante **28** de forma prismática.

- 5 La Figura 4 muestra en particular la platina **5** de muestras vista desde abajo. De este modo se ilustran las cuatro ruedas dentadas **13** de los cuatro husillos roscados **23** en las cuatro áreas de esquina de la platina **5** de muestras, que son accionados por una correa dentada común **15**. La correa dentada **15** es accionada a su vez por una rueda dentada **29** de accionamiento colocada en el árbol de un motor eléctrico, por lo que el motor se monta en la platina **5** de muestras para minimizar los efectos negativos de las fuerzas de tensión, que podría transmitirse a través de la
- 10 correa dentada **15** desde la rueda dentada **29** de accionamiento hasta los husillos roscados **23**. Los efectos negativos podrían consistir, por ejemplo, en que la platina **5** de muestras se desviase a lo largo de los ejes X/Y en relación con el carro **3** cuando los husillos roscados **23** son accionados por la correa dentada **15** con el objetivo de lograr una traslación vertical de la platina **5** de muestras. Preferentemente, el motor está conectado de forma inamovible a la platina **5** de muestras mediante una placa soporte **31** mecánicamente estable. También ilustra el cojinete deslizante
- 15 **28** de forma prismática que está dispuesto diagonalmente en la platina **5** de muestras.

La Figura 5 muestra la platina **5** de muestras cuando se utilizan cuatro pasadores **17** dispuestos a lo largo del eje Z, de los cuales dos están guiados en un cojinete lineal **19** y dos en un cojinete deslizante **28** de forma prismática.

- 20 La Figura 6 muestra la platina **5** de muestras que comprende dos pasadores **17** dispuestos a lo largo del eje Z, con una sección esférica **33**. De este modo, los pasadores **17** con su sección esférica **33** son guiados a lo largo del eje Z en el cojinete **28** de forma prismática a través de todo el intervalo de recorrido de la platina **5** de muestras. Ventajosamente, esto implica aproximadamente sólo dos puntos de contacto respectivamente entre el pasador **17** y el cojinete **28**, porque el pasador está guiado en la parte prismática del cojinete deslizante. Preferentemente se puede
- 25 minimizar la fricción y en particular el efecto stick-slip. Este montaje con sólo dos pasadores **17** y cojinetes deslizantes **28** preferentemente se apoya en las fuerzas elásticas de dos resortes **27** dispuestos diagonalmente entre la platina de muestras y el carro. Esto permite que cada cojinete deslizante **28** toque cada sección esférica **35** sólo en 2 puntos y nunca en los lados opuestos **35** de la sección esférica, aunque se consigue un guiado que impide cualquier movimiento a lo largo de los ejes X/Y.

- 30 Las Figuras 7 a 12 muestran representaciones de ejemplo de la invención y los resultados de la aplicación del aparato de acuerdo con la invención, como se ha descrito anteriormente.

Lista de números de referencia

- 35
- 1 Aparato
 - 3 Carro
 - 5 Platina de muestras
 - 7 Tubo guía para carro
 - 9 Accionamiento por correa dentada para carro
 - 11 Marco de carro
 - 13 Rueda dentada de husillo roscado
 - 15 Correa dentada para platina de muestras
 - 17 Pasador dispuesto a lo largo del eje Z (p. ej.) verticalmente
 - 19 Cojinete lineal
 - 21 Tuerca de husillo
 - 23 Husillo roscado
 - 25 Montaje del husillo roscado en el carro
 - 27 Resorte
 - 28 Cojinete deslizante con forma prismática
 - 29 Rueda dentada de accionamiento del motor
 - 30 Resorte dispuesto diagonalmente
 - 31 Placa de montaje para el motor
 - 33 Sección esférica

REIVINDICACIONES

1. Aparato (1) de enfoque automático, para el examen microscópico de una pluralidad de muestras distribuidas espacialmente, que comprende un microscopio y una platina de objetos que se puede mover a lo largo del eje Z con respecto al microscopio, en donde el aparato está configurado para el enfoque automático por análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos,
5
10 en donde la platina de objetos comprende un carro (3) en forma de marco y una platina (5) de muestras montada en el carro (3),
en donde la platina (5) de muestras se puede trasladar a lo largo del eje Z con respecto al carro (3), en donde la traslación de la platina (5) de muestras a lo largo del eje Z se efectúa mediante un accionador mecánico, en donde el accionador mecánico comprende un motor y medios de accionamiento, y en donde el motor y los medios de accionamiento están configurados para trasladar la platina de muestras a lo largo del eje Z y en donde el carro (3)
15 se puede trasladar a lo largo de los ejes X/Y con respecto al microscopio.
2. Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación anterior,
20 en donde los medios de accionamiento comprenden al menos un husillo roscado (23), dispuesto a lo largo del eje Z, que está montado de forma trasladable en una tuerca (21) de husillo que está conectada de forma inamovible a la platina (5) de muestras,
en donde el motor está configurado para controlar un movimiento giratorio del husillo roscado (23), y en donde el husillo roscado (23) está situado de forma giratoria e inamovible al menos en una dirección axial en el carro (3).
- 25 3. Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación anterior,
en donde el movimiento giratorio se transmite desde un árbol de motor, equipado con una rueda dentada (29) de accionamiento, a través de una correa dentada (15) a una rueda dentada (13) unida de forma no giratoria al husillo roscado (23), estando dicha tuerca (21) de husillo dispuesta preferentemente entre la rueda dentada (13) y el montaje (25) del husillo roscado en el carro.
30
4. Aparato (1) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 2-3,
en donde el motor está conectado a la platina (5) de muestras.
- 35 5. Aparato (1) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores 2-4,
en donde existen 3-5 husillos roscados (23) dispuestos a lo largo del eje Z, en particular 4 husillos roscados (23) dispuestos a lo largo del eje Z.
- 40 6. Aparato (1) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 3-5,
en donde la platina (5) de muestras tiene esencialmente dimensiones rectangulares y comprende en cada esquina de la platina (5) de muestras un husillo roscado montado en una tuerca (21) de husillo, o tiene esencialmente dimensiones redondas y comprende al menos 3 husillos roscados (23) montados en unas tuercas (21) de husillo dispuestas a lo largo de un área perimetral de la platina (5) de muestras, en donde el movimiento giratorio se transmite a través de la correa dentada (15).
- 45 7. Aparato (1) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 3-6,
en donde la rueda dentada (13) es más ancha que la suma del recorrido a lo largo del eje Z de la platina (5) de muestras y el ancho de la correa dentada (15), en donde la rueda dentada (13) y la correa dentada (13) están dispuestas de manera que dicha correa dentada esté dispuesta esencialmente con todo su ancho sobre la rueda dentada a lo largo de todo el intervalo de recorrido de la platina de muestras.
50
8. Aparato (1) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores,
en donde la platina (5) de muestras está montada en el carro (3) de forma trasladable a lo largo del eje Z mediante al menos dos pasadores (17), estando dichos pasadores alineados con el eje Z y montados en el carro (3) y/o en la platina (5) de muestras.
55
9. Aparato (1) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores,
en donde la platina (5) de muestras comprende al menos dos cojinetes deslizantes (28) con forma parcialmente prismática y los pasadores (17) alineados con el eje Z comprenden respectivamente una sección esférica (33), en donde dicho cojinete deslizante (28) de forma prismática y dicha sección esférica (33) están configurados para guiar la platina (5) de muestras a lo largo del eje Z.
60
10. Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación anterior,
en donde por cada cojinete deslizante (28) se incluye al menos un resorte (27), que ejerce una fuerza de tracción entre la platina (5) de muestras y el carro (3), y está configurado en particular para soportar el guiado del pasador (17) en una parte prismática del cojinete deslizante (28).
65

11. Método para el enfoque automático y el examen microscópico de una pluralidad de muestras biológicas, distribuidas espacialmente, que emplea un aparato de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores,

5 en donde el microscopio se ajusta para alinear una muestra biológica en el plano X/Y trasladando el carro (3) a lo largo de los ejes X/Y, y
 en donde el enfoque automático se logra mediante la traslación de la platina (5) de muestras a lo largo del eje Z y el análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones verticales de la platina de objetos.

10 12. Método de acuerdo con la reivindicación anterior,
 en donde las muestras biológicas comprenden partículas y/u objetos biológicos marcados con fluorescencia, preferentemente células,
 15 en donde el microscopio es un microscopio de fluorescencia, y
 en donde el enfoque automático se produce con respecto a al menos una partícula marcada con fluorescencia y/o un objeto biológico marcado con fluorescencia, preferentemente una célula, de la muestra.

20 13. Método de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, que comprende el examen de autoanticuerpos en líquidos biológicos, en donde el método comprende:

- poner en contacto un sustrato inmovilizado, que comprende al menos un autoantígeno, con un líquido biológico que contiene autoanticuerpos,
 - en donde el sustrato es preferentemente un sustrato celular, más preferentemente, células HEp-2, leucocitos, Crithidia luciliae y/o secciones de tejido o preferentemente un sustrato sintético, más preferentemente micropartículas, o una combinación de las mismas, y el líquido biológico es preferentemente una muestra de sangre, plasma o suero,
 25 - formar complejos entre los autoanticuerpos y los autoantígenos del sustrato,
 - marcar con fluorescencia los autoanticuerpos inmovilizados en el complejo, preferentemente mediante anticuerpos antihumanos que están acoplados a un marcador de fluorescencia (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC)), y
 30 - hacer el análisis microscópico de los autoanticuerpos marcados con fluorescencia con un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 o 13 anteriores.

35 14. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11 o 12, que comprende la identificación automática de focos inmunofluorescentes celulares, en donde el método comprende:

- Preparar una mezcla que comprende células para análisis y partículas de calibración sintéticas, de modo que se inmovilicen las células y partículas en una fase sólida,
 40 - Identificar las partículas sintéticas de calibración, de modo que se marquen con fluorescencia las partículas de calibración sintéticas,
 - Enfocar el microscopio basándose en las partículas de calibración sintéticas mediante la traslación de la platina (5) de muestras a lo largo del eje Z y el análisis asistido por ordenador de la definición de imágenes de microscopio digitales en una pluralidad de posiciones a lo largo del eje Z de la platina de objetos,
 45 - Incubar la mezcla con uno o más anticuerpos marcados con fluorescencia, que se adhieren a unos focos diana, e
 - Identificar los anticuerpos adheridos utilizando el microscopio.

Fig. 1:

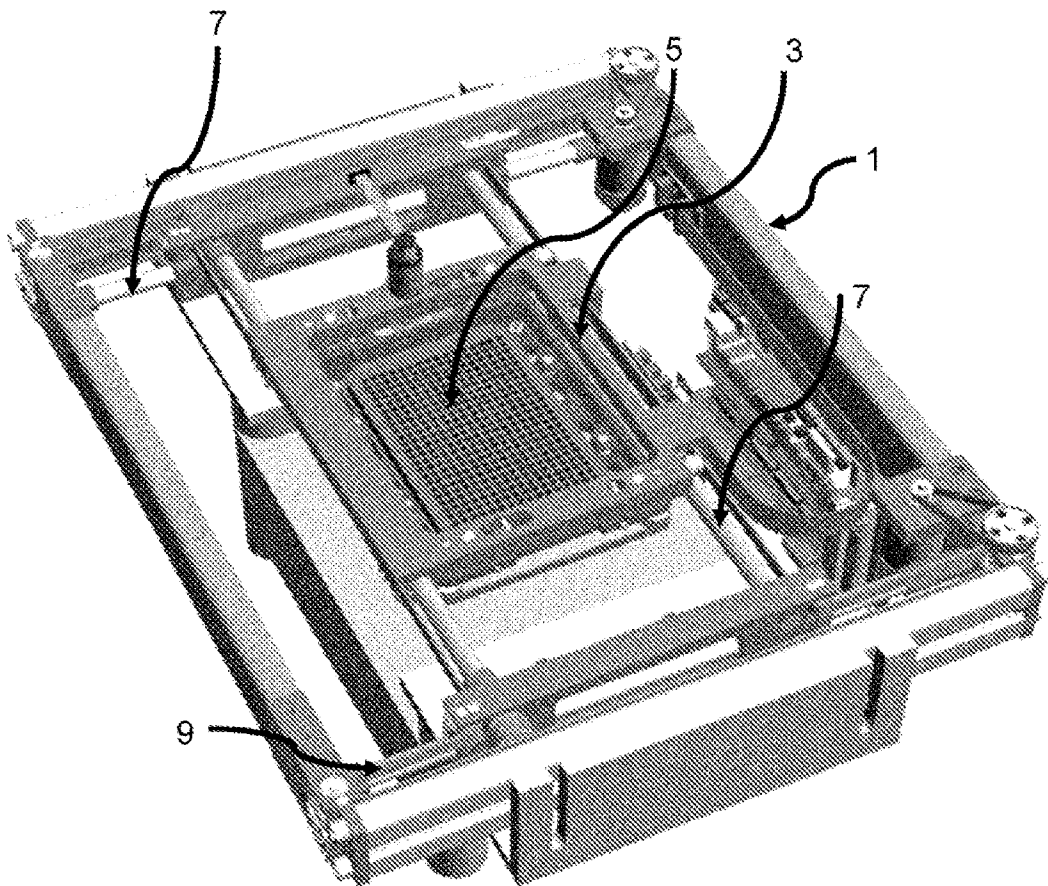


Fig. 2:

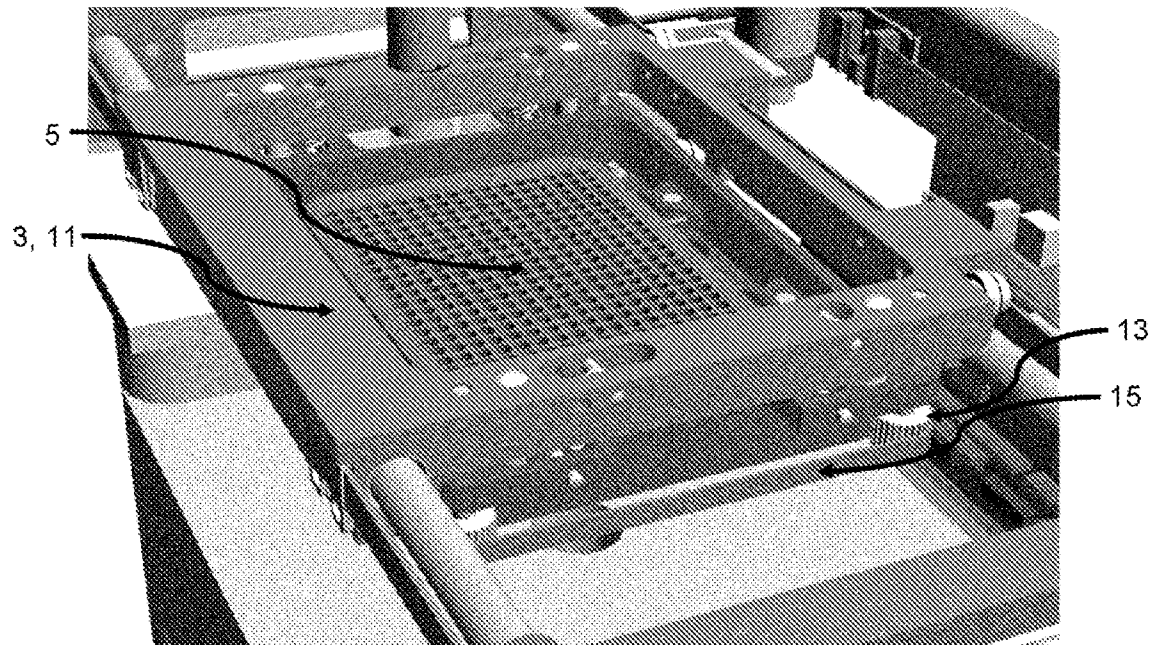


Fig. 3:

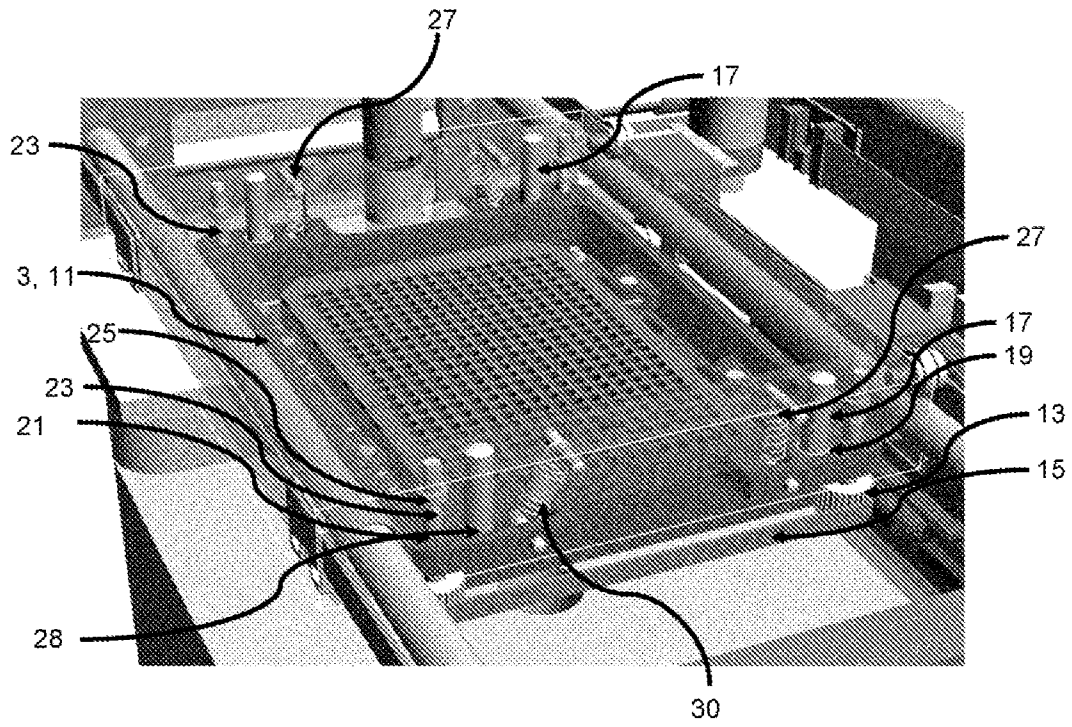


Fig. 4:

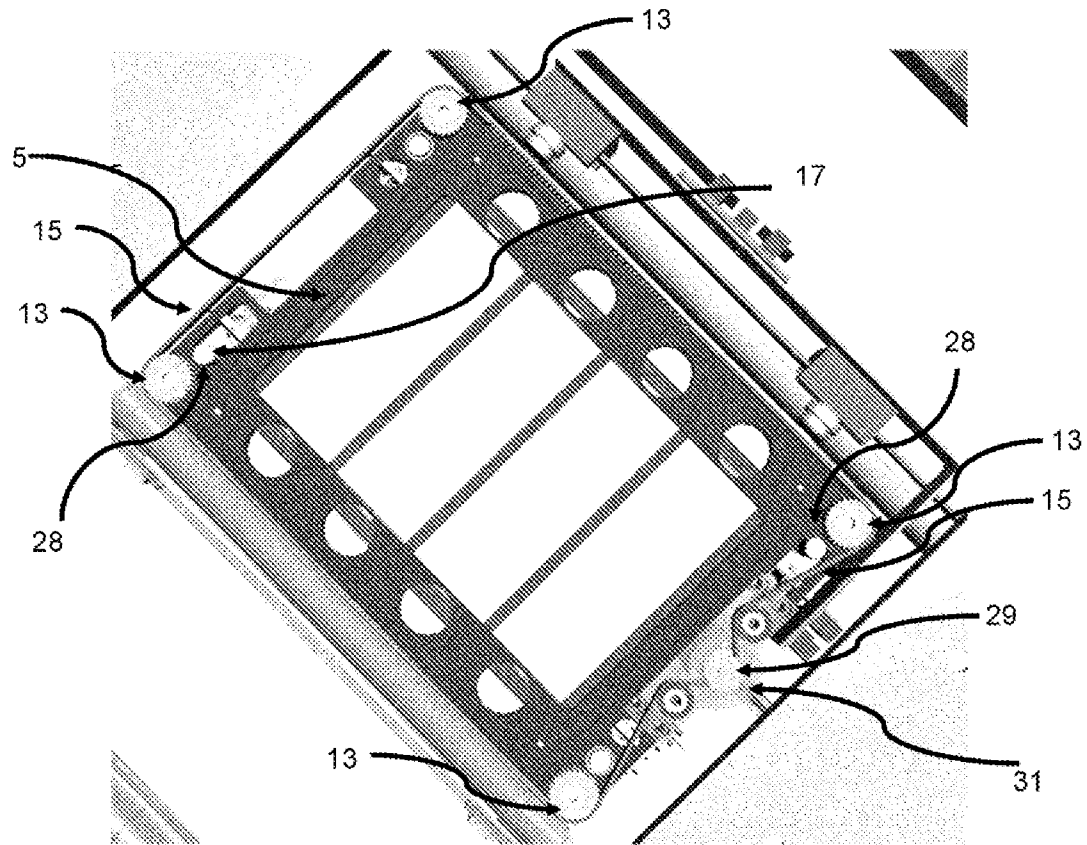


Fig. 5

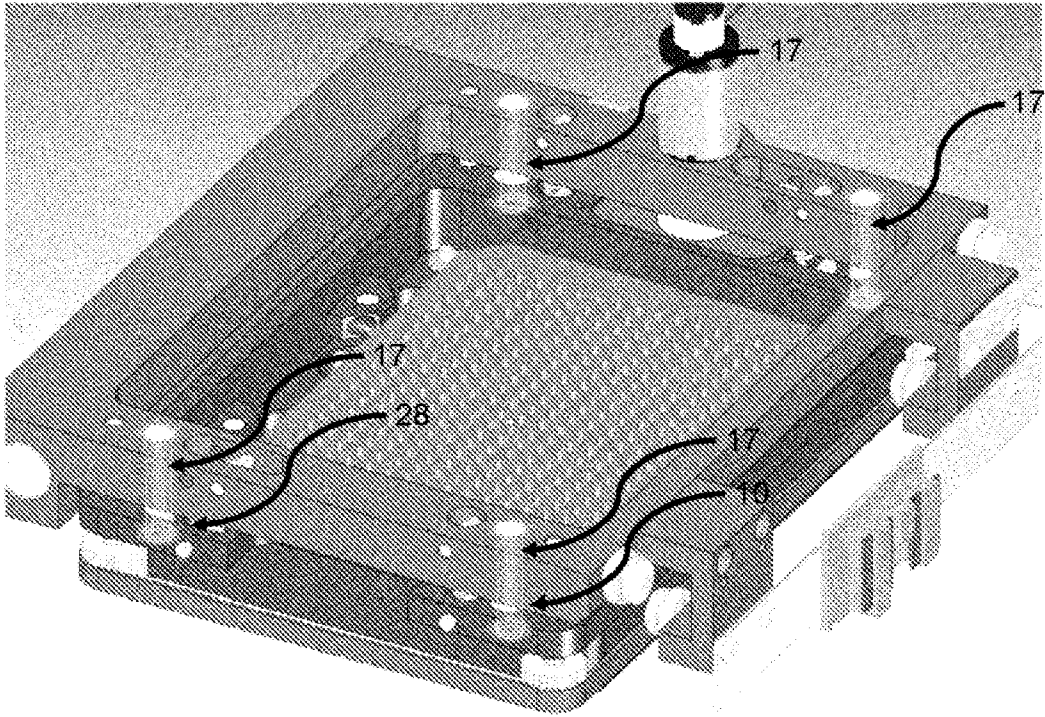


Fig. 6

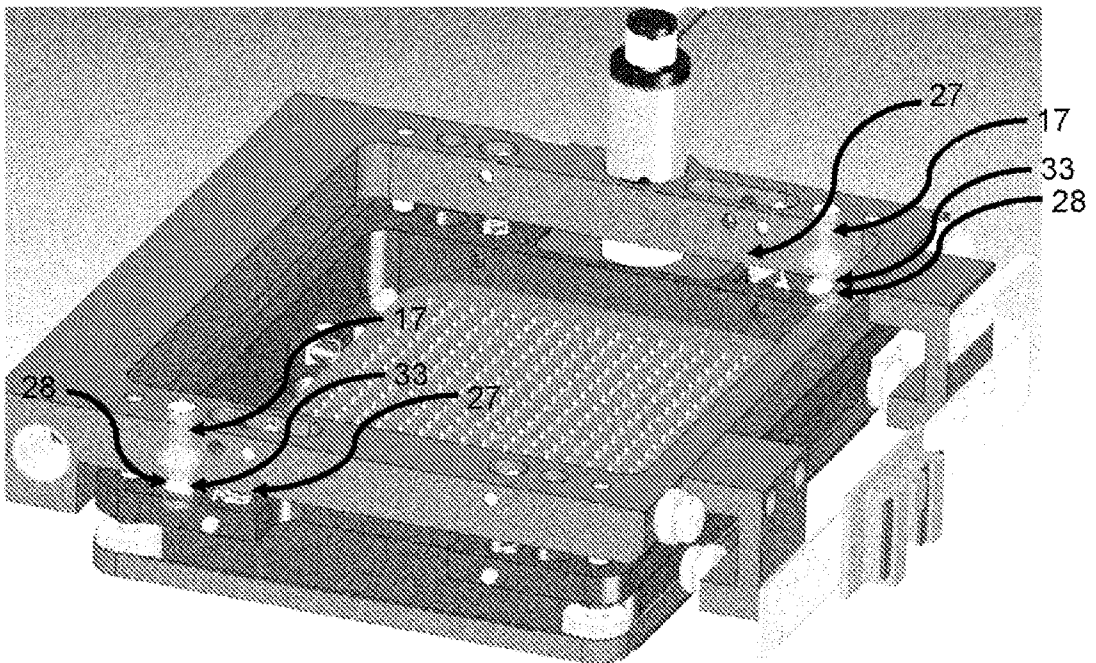


Fig. 7

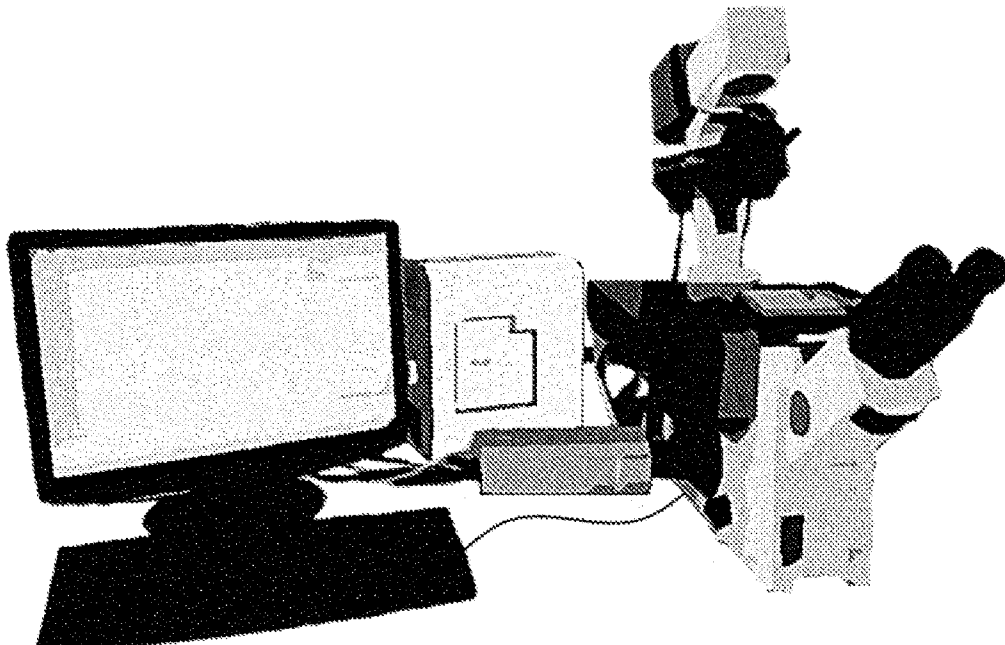


Fig. 8

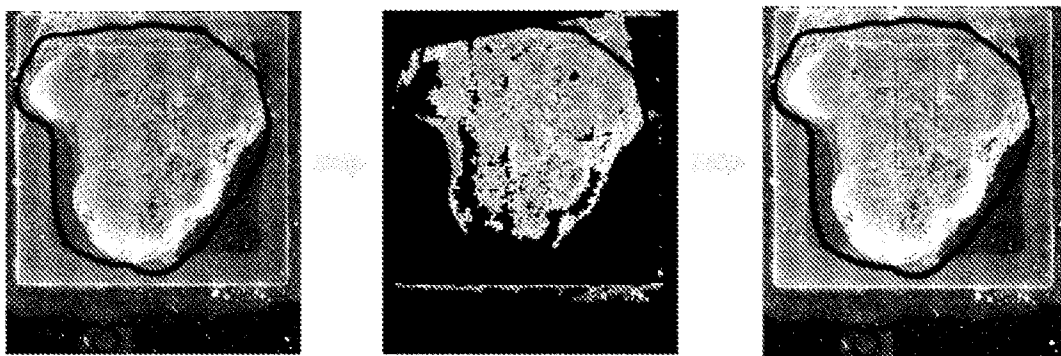


Fig. 9

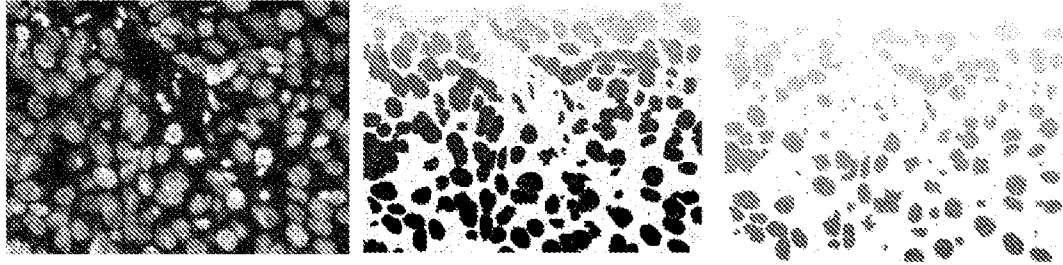


Fig. 10

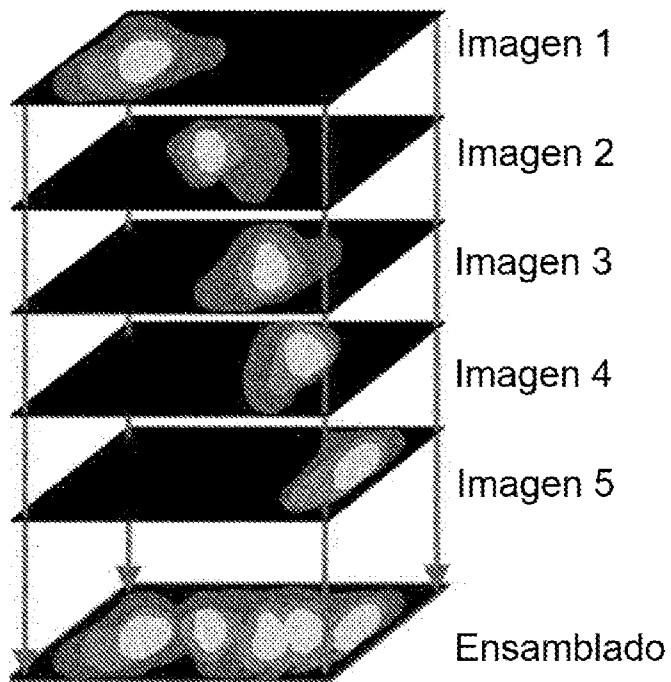


Fig. 11

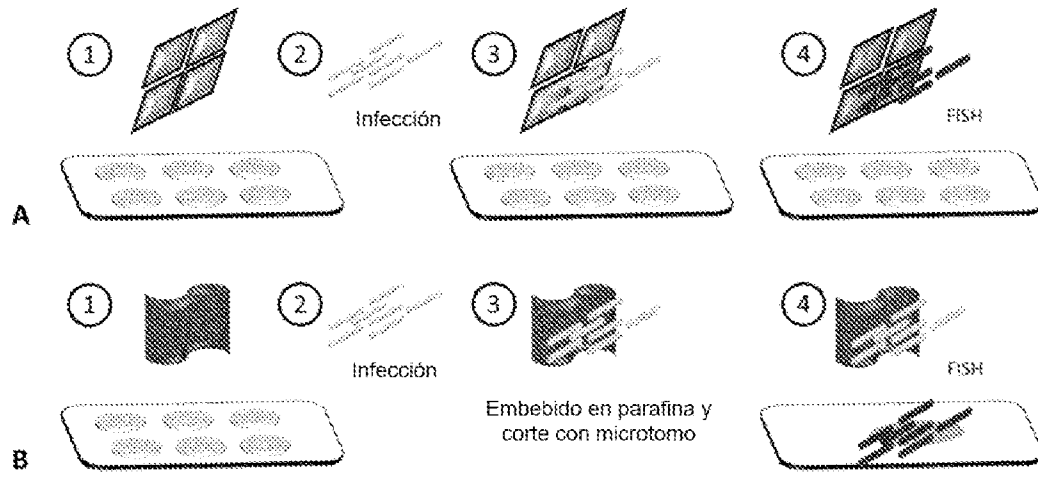


Fig. 12

