



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8702591**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Geautomatiseerde inrichting voor het analyseren van steekproeven bij patiënten.**
- ⑤1 Int.Cl⁴: G01N 35/00.
- ⑦1 Aanvrager: Genetic Systems Corporation te Seattle, Washington, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8702591.
- ②2 Ingediend 30 oktober 1987.
- ③2 Voorrang vanaf 31 oktober 1986.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 925316 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 mei 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Geautomatiseerde inrichting voor het analyseren
van steekproeven bij patiënten.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze en inrichting voor het uitvoeren van enzyme-gekoppelde, immunoabsorbente proef-(ELISA)-tests. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op een automatische inrichting voor het uitvoeren van ELISA-tests.

5 Recente vooruitgangen in de biotechnologie hebben de ontwikkeling van ELISA-tests voor verschillende besmettelijke middelen mogelijk gemaakt. Een dergelijk testen is van steeds meer belang geworden, meer in het bijzonder voor bloedcontroledoelinden, teneinde de integriteit van bloedbanken in ziekenhuizen te onderhouden. Het introduceren van
10 een menselijke fout, de beperkte snelheid van met de hand uit te voeren behandelingsmethoden, en aan de uitrusting gestelde beperkingen hebben belet, dat ELISA-tests hun volledige potentiële betrouwbaarheid bereiken. Voorts kan het gereedmaken en uitvoeren van de proef langdurig zijn wanneer een groot aantal patiëntsteekproeven moet worden getest.

15 Meer in het bijzonder berusten ELISA-tests op het gebruik van Microtiter[®]-platen, welke zijn voorzien van reactieholten, die met een eerste reactiemiddel zijn bekleed. Een patiëntsteekproef, in de vorm van serum of plasma, dat verdacht wordt van het bevatten van een analyt (d.w.z. een antilichaam of antigeen), dat in staat is meer in het bijzon-
20 der een binding met het eerste reactiemiddel aan te gaan, wordt aan de holten toegevoegd. Na een incubatieperiode worden de patiëntsteekproef en eventueel niet-gebonden analyt verwijderd en worden de reactieholten zorgvuldig gewassen. Daarna wordt aan de reactieholten een conjugaat van een indicator en een tweede reactiemiddel toegevoegd en wordt dit conju-
25 gaat geïncubeerd. Aan het eind van deze tweede incubatieperiode wordt niet-gebonden conjugaat verwijderd, worden de holten opnieuw gewassen, en wordt een chromogene substraat toegevoegd, waarna men het geheel gedurende een derde incubatieperiode laat incuberen. Er zal dan een kleur ontstaan, welke evenredig is met de hoeveelheid analyt, die met
30 het eerste reactiemiddel een binding heeft aangegaan. Aan het eind van de derde incubatieperiode worden de reacties in elke reactieholte beëindigd door het toevoegen van een zure oplossing. De optische dichtheid van het resulterende fluidum geeft de hoeveelheid gebonden analyt aan, welke indicatief is voor de hoeveelheid van het besmettelijke middel of

het antilichaam daarbij in de steekproeven. Bij de proef zijn positieve en negatieve controles opgenomen teneinde een afsnij-absorptie te bepalen, welke aangeeft of het monster positief of negatief is.

De chemische reacties zijn afhankelijk van de tijd, de temperatuur en de concentratie. Manuele methoden voor het uitvoeren van ELISA-tests leiden onvermijdelijk tot verschillende behandelingstijden voor verschillende monsters. Zo moeten bijvoorbeeld bij een Microtiter[®]-plaat, welke 96 reactieholten bevat, 96 patiëntmonsters gereed worden gemaakt. Bij één test, welke werd gereedgemaakt voor het detecteren van antilichamen tegen Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) moeten de monsters van de patiënt eerst in twee stappen worden verdund met een verdunningsmiddel (1:400) voordat de resulterende verdunde stof aan de reactieholten kan worden toegevoegd. De technicus moet eveneens op een nauwkeurige wijze identificeren welk patiëntmonster in welke reactieholte is geplaatst en registreert deze informatie gewoonlijk op een rooster, dat de coördinaten van de reactieholten identificeert. Het gereedmaken van de patiëntmonsters, de overdracht van de monsters (of verdunde monsters) en de monsteridentificatie kan voor een enkele proef een uur of meer in beslag nemen. Derhalve kan het voorkomen, dat de reactie tussen het eerste reactiemiddel en de analyt in de eerst gevulde reactieholte op een aanzienlijke wijze is ingeleid vòòr de reactie in de laatst gevulde reactieholte, hetgeen leidt tot datgene, dat bekend staat als een "voor-naar-achter-fout".

Soortgelijke variaties in reactietijden kunnen zich meer in het bijzonder voordoen indien de reactieholten met de hand worden gewassen en/of met de hand worden gevuld met een conjugaat van een indicator en het tweede reactiemiddel, de chromogene substraat en de afsluitoplossing. Wanneer gebruik wordt gemaakt van geautomatiseerde plaatwasinrichtingen is het gebleken, dat de op dit moment ter beschikking staande wasinrichtingen de reactieholten niet volledig vrijmaken van fluïdum, hetgeen vereist, dat de reactieholten door de technicus worden schoongewist.

Een verder probleem bij het met de hand gereedmaken van Microtiter[®]-platen is de kruislingse verontreiniging tussen patiëntmonsters. Meer in het bijzonder gebruiken technici pipetten voor het afnemen van het patiëntmonster uit reageerbuizen (en voor het verdunnen van deze monsters), welke wegwerpeinden bezitten. Indien het patiënt-

monster op een onbeoogde wijze te ver in de pipet wordt gezogen, belet een wegwerpen van het eind van de pipet geen verontreiniging van het volgende monster. Het is voor een technicus dikwijls lastig om deze fout te detecteren en later een anomaal testresultaat te identificeren als
5 zijnde veroorzaakt door deze procedurefout.

Temperatuurvariatiës tijdens de incubatieperioden tussen de holten in één plaat leiden ook tot aanzienlijke variatiës in reactiesnelheden in de reactieholten en derhalve in de optische dichtheid van het daarin aanwezige fluïdum. Meer in het bijzonder worden de Microtiter®-
10 platen geïncubeerd in datgene, dat in wezen kleine ovens zijn. Deze incubators berusten in hoofdzaak op convection om de warmte op een gelijkmatige wijze over de reactieholten te verdelen. Het is bekend, dat in incubators een aanzienlijk "randeffect" optreedt. Dit randeffect is het resultaat van een temperatuurgradiënt tussen het midden en de randen
15 van de plaat, welke een gevolg is van het onvermogen van convectionstromen om de plaat gelijkmatig te verwarmen.

Het ernstigste probleem bij het verkrijgen van een testbetrouwbaarheid en -reproduceerbaarheid blijkt de onjuiste monsteridentificatie te zijn. Deze fout doet zich in hoofdzaak voor tengevolge van transcriptiefouten en monsteroverdrachtsfouten. In het eerste geval is het bekend,
20 dat technici soms op een onjuiste wijze de plaats van een patiëntmonster in een reageerbuisrek registreren. In het tweede geval is het bekend, dat technici patiëntmonsters vanuit een monsterreageerbuis naar de onjuiste reactieholte in de Microtiter®-plaat overbrengen. Ofschoon
25 transcriptieprocedures en manipulatiemethoden zijn ontwikkeld om dergelijke fouten te vermijden, is het bekend, dat deze nog steeds optreden. Het is mogelijk, dat de langdurige aard van het gereedmaken en overdragen van monsters ertoe kan leiden, dat technici minder dan hun volle aandacht schenken aan de taak, waarmee zij bezig zijn. Wanneer eenmaal
30 een transcriptie- of monsteroverdrachtsfout heeft plaatsgevonden, is het dikwijls onmogelijk voor de technicus zijn of haar stappen na te gaan om de fout te herstellen. Dikwijls wordt het feit, dat een fout is opgetreden, pas onderkend wanneer de proef is voltooid en positieve resultaten zijn onmogelijk te dupliceren in een daaropvolgende verificatie-
35 test. In dit geval moet de gehele proef opnieuw worden uitgevoerd.

Gezien het bovenstaande bestaat er vraag naar een werkwijze en een inrichting, waarbij de kans op een menselijke fout aanzienlijk wordt gereduceerd, de nauwkeurigheid, de snelheid en de betrouwbaarheid bij tests van dit type wordt vergroot en waarbij de aan de werking van de
5 op dit moment ter beschikking staande uitrustingen gestelde beperkingen worden overwonnen.

De uitvinding voorziet in een geautomatiseerde inrichting, waarbij gebruik wordt gemaakt van methoden, waarbij op een positieve wijze de identiteit van een aantal patiëntmonsters, die zich in individuele
10 monsterhouders bevinden, wordt geïdentificeerd en onderhouden. De inrichting maakt op automatische wijze verdunningen van patiëntmonsters gereed en draagt patiëntmonsters en/of de patiëntmonsterverdunningen over naar één of meer Microtiter[®]-platen. De Microtiter[®]-platen worden verwerkt door een behandelingslijn, waarbij gebruik wordt gemaakt van parallel/
15 serieverwerking. Dat wil zeggen, dat alle reactieholten in een rij van beide Microtiter[®]-platen gelijktijdig worden verwerkt.

Bij een voorkeursuitvoeringsvorm wordt één rij van acht reactieholten elke vier minuten verwerkt. Derhalve is bij een Microtiter[®]-plaat, welke twaalf rijen bevat, met acht reactieholten in elke rij, het maximale behandelingsstijdsverschil tussen elke twee reactieholten slechts
20 vier minuten. Op een overeenkomstige wijze gelegen reactieholten in naastgelegen rijen bezitten identieke verwerkingstijden. De Microtiter[®]-platen worden op een incrementale wijze voortbewogen langs een behandelingslijn, die een incubator bevat. Op deze wijze wordt elke rij in de
25 plaat aan dezelfde secties van de incubator gedurende dezelfde periode blootgesteld als elke andere rij, zodat het "randeffect" tot een minimum wordt teruggebracht.

De behandelingslijn bezit behandelingsposten voor het gelijktijdig wassen en het gelijktijdig toevoegen van reactiemiddelen aan elke
30 reactieholte in een rij. De behandelingsposten zijn ten opzichte van de incubator beweegbaar, zodat de incubatietijden overeenkomstig het type proef, dat wordt uitgevoerd, kunnen worden gevarieerd.

Een besturingsstelsel bestuurt het instrument, waardoor een variatie in incubatietijden, hoeveelheid van toegevoegd reactiemiddel,
35 verdunningen en andere behandelingsstappen mogelijk is.

Het instrument bezit aan het eind van de behandelingslijn een fotodichtheidsmeter teneinde de optische dichtheden van fluïdum in de

8702591

reactieholten te bepalen teneinde vast te stellen of de patiëntmonsters positief of negatief zijn. Bij de fotodichtheidsmeter kunnen verschillende filters worden gebruikt, welke door het besturingsstelsel overeenkomstig het type proef, dat wordt uitgevoerd, worden gekozen.

- 5 Bij een voorkeursuitvoeringsvorm bezit het instrument twee behandelingslijnen, welke het mogelijk maken, dat twee verschillende tests gelijktijdig worden uitgevoerd.

De uitvinding zal onderstaand nader worden toegelicht onder verwijzing naar de tekening. Daarbij toont:

- 10 fig. 1 een isometrisch aanzicht van een geautomatiseerd patiëntmonsteranalyse-instrument volgens de uitvinding;

- fig. 2 een schematische afbeelding van het in fig. 1 afgebeelde instrument voorzien van een toevoerpost, een rekeninrichting en een elektronische bedieningsmoduul, welke het instrument met een conventio-
15 nele te programmeren rekeninrichting koppelt;

fig. 3 een verticaal zijaanzicht van het in fig. 1 afgebeelde instrument, waarbij een gedeelte van het instrument is weggesneden, en een reageerbuisrek in het instrument;

- fig. 4 een bovenaanzicht van het in fig. 1 afgebeelde instrument
20 waarbij een gedeelte van het instrument is weggesneden;

fig. 5 een verticaal aanzicht, gedeeltelijk in doorsnede, in het algemeen over de lijn V-V van fig. 4;

fig. 6 een vergrote doorsnede van een bodemhoek van het reageerbuisrek en een schakelleidlichaam voor de toevoerpost;

- 25 fig. 7 een vergrote doorsnede van een bodemhoek van het reageerbuisrek op zijn plaats op het instrument, in het algemeen beschouwd over de lijn VII-VII van fig. 4;

fig. 8 een isometrisch aanzicht van een conventionele Microtiter[®]-plaat waarbij één van de reactieholtestroken is verwijderd;

- 30 fig. 9 een vergroot isometrisch aanzicht van een positie waarbij het terugkoppelmechanisme is aangegeven;

fig. 10 een vergrote gedeeltelijke doorsnede van de in fig. 8 afgebeelde Microtiter[®]-plaat;

- fig. 11 een vergroot perspectiefisch aanzicht van een automatische
35 pipet en een bijbehorend pipettoevoerstelsel;

8702591

fig. 12 een vergrote gedeeltelijke doorsnede van een patiënt-monsterreageerbuis, welke het patiëntmonster bevat, met daarin het eind van de pipet;

fig. 13 een isometrisch aanzicht van één of twee identieke behan-
5 delingsposten;

fig. 14 een vergrote verticale doorsnede beschouwd over de lijn XIV-XIV van fig. 13;

fig. 15 een vergrote verticale doorsnede over de lijn XV-XV van
fig. 13;

10 fig. 16 een schematische afbeelding van een optisch stelsel, dat in het fotodichtheidsmetergedeelte volgens de uitvinding wordt toegepast;

fig. 17 een schematische afbeelding van een gedeelte van de fotodichtheidsmeter; en

15 fig. 18 een vergroot gedeeltelijk isometrisch aanzicht van het reageerbuisrek, de toevoerpost en de verdunningskomplaat.

Een geautomatiseerd patiëntmonsteranalyse-instrument volgens de uitvinding is in het algemeen aangegeven in een schematische weergave (verwijzing 10 in fig. 2). Het instrument omvat vier hoofdcomponenten
20 bestaande uit een hoofdinstrument 12, als aangegeven in fig. 1, een rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14, weergegeven in fig. 2, een elektronische bedieningsmoduul 16 en een reageerbuisrektoevoerpost 18. Het instrument is in staat om twee verschillende tests van het ELISA-type vanuit één stel patiëntmonsters automatisch te verwerken. Het instrument
25 elimineert in wezen niet-reproduceerbare ELISA-tests, welke een gevolg zijn van een menselijke fout. Het instrument versnelt ook de testprocedure, reduceert de verveling van de bedienende persoon en verlaagt de variabiliteit van het gehele testproces.

Een kort overzicht van de werking van het instrument zal een
30 juist begrip van de hiernavolgende gedetailleerde omschrijving vereenvoudigen. Verwijzende naar de fig. 1 en 2, bezit het hoofdinstrument 12 een reageerbuisrektransporteur 20, welke een reageerbuisrek 22 naar het hoofdinstrument 12 voortbeweegt. Het hoofdinstrument bezit ook twee Microtiter[®]-plaatbehandelingslijnen 24, 26, welke conventionele
35 Microtiter[®]-platen opnemen. Een Microtiter[®]-plaat 28 is in fig. 2 weergegeven bij één van de Microtiter[®]-plaatbehandelingslijnen 24, welke

8702591

eveneens is weergegeven in fig. 2. Het is duidelijk, dat de Microtiter[®]-behandelingslijn 26 identiek is aan de behandelingslijn 24 en derhalve niet voorkomt in de schematische weergave van fig. 2.

Reageerbuizen 30, welke een patiëntmonster (gewoonlijk sera of plasma) bevatten, worden eerst door de naam van de patiënt of het identificatienummer daarvan ten aanzien van het instrument 10 geïdentificeerd door een staaftcode-uitleesinrichting 32, welke met het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 is verbonden, of worden via een toetsenbord 34 met de hand in het rekeninrichtingsbesturingsstelsel ingevoerd. Of de technicus of het rekeninrichtingsbesturingsstelsel kiest een gewenste houderplaats in het reageerbuisrek 22 en het rekeninrichtingsstelsel 14 instrueert dan de technicus via een weergeefinrichting 36 om de geïdentificeerde reageerbuis 31 (fig. 2) op de gewenste houderplaats in het reageerbuisrek in te brengen. Gedurende dit proces wordt het reageerbuisrek op een toevoerpostlichaam 38 geplaatst, als aangegeven in fig. 18, dat de ontvangst van de geïdentificeerde reageerbuis in de gewenste houderplaats aftast.

Bij de voorkeursuitvoeringsvorm kiest het rekeninrichtingsbesturingsstelsel de gewenste houderplaatsen door geïdentificeerde reageerbuizen aan een matrixplaats in het reageerbuisrek volgens een regelmatig patroon, waarmee de technicus bekend is, toe te wijzen. Zo worden bijvoorbeeld rijen en kolommen in een Microtiter[®]-plaat meer in het bijzonder aangeduid als de kolommen A-H en de rijen 1-12. De eerste positie in een Microtiter[®]-plaat is derhalve A,1. Het reageerbuisrek 30 wordt met reageerbuishouders 40 in identieke matrixposities opgesteld en derhalve kiest het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 de gewenste plaatsen door de rij- en kolomcoördinaten te incrementeren teneinde het reageerbuisrek te vullen, gewoonlijk volgens een logische rij-voor-rij-progressie.

De bedienende persoon/technicus ontvangt een visuele en hoorbare verificatie bij de weergeefinrichting 36, dat de geïdentificeerde reageerbuis inderdaad op de gekozen of vooraf gekozen gewenste houderplaats is opgenomen. Dit kan worden verkregen door het rekeninrichtingsstelsel zodanig te programmeren, dat een symbool, zoals "0" voor de gekozen of vooraf gekozen gewenste plaats en een "X" voor plaatsen, welke reeds reageerbuizen hebben opgenomen, wordt weergegeven. Wanneer de geïdentifi-

ceerde reageerbuis in de houder op de gewenste plaats is ingebracht, wordt het O-symbool een X-symbool en wekt het rekeninrichtingsstelsel bij voorkeur een hoorbare verificatietoon op. Wanneer reageerbuizen eenmaal in het reageerbuisrek 22 zijn opgenomen, dienen zij niet door de
5 bedienende persoon/technicus te worden verwijderd opdat de coördinaatplaats daarvan tijdens het gehele testproces ongewijzigd blijft. Indien de buis, welke moet worden ingebracht in een houder, welke verschilt van die op de gewenste plaats, zal het O-symbool niet overgaan naar een X-symbool en zal evenmin een hoorbare toon worden opgewekt. Bovendien is
10 het rekeninrichtingsbesturingsstelsel zodanig geprogrammeerd, dat de identificatie van een volgende reageerbuis wordt belet totdat de vooraf geïdentificeerde reageerbuis 31 is afgetast als zijnde opgenomen in de houder op de gewenste plaats in het reageerbuisrek. Op deze wijze kan een bedienende persoon/technicus niet voortgaan met verdere reageerbuis-
15 identificaties voordat de geïdentificeerde reageerbuis op de juiste wijze in het reageerbuisrek is gepositioneerd. Wanneer het reageerbuisrek volledig met geïdentificeerde reageerbuizen is gevuld, wordt het reageerbuisrek naar de reageerbuisrektransporteur 20 in het hoofdinstrument 12 overgebracht.

20 De reageerbuisrektransporteur 20 beweegt het reageerbuisrek 22 voort totdat de eerste rij van reageerbuizen wordt afgetast als zich direct bevindende onder een overdrachtspost, welke in het algemeen bij 44 is aangegeven. De overdrachtspost draagt het patiëntmonster (en indien nodig verdunt dit patiëntmonster) uit de geïdentificeerde reageerbuizen
25 30 over naar overeenkomstige reactieholten 46 van de Microtiter[®]-plaat 28. Nadat één rij van patiëntmonsters uit de geïdentificeerde reageerbuizen 30 automatisch naar overeenkomstige reactieholten 46 in de Microtiter[®]-plaat 28 is overgedragen, wordt de eerste rij van de Microtiter[®]-plaat in een voortbewegingsrichting boven een eerste eind 48 van een langwerpig incubatieoppervlak 50 bewogen. Het incubatieoppervlak bezit een tweede eind
30 51, dat zich op een afstand van het eerste eind bevindt. Het overdragen van patiëntmonsters vanuit één rij reageerbuizen naar één rij reactieholten (inclusief verdunning, indien nodig) neemt minder dan 4 minuten in beslag. Derhalve heeft de Microtiter[®]-plaat een verwerkingslijn 24
35 een Microtiter[®]-plaattransporteur 52, welke de Microtiter[®]-plaat elke vier minuten met incrementen van één center-tot-centerreactieholterij voortbeweegt.

8702591

Nadat een patiëntmonster (of een verdunning daarvan) naar een overeenkomstige reactieholte is overgedragen, wordt het eind van de overdrachtspost gewassen in een waspost 45, zoals later meer uitvoerig zal worden beschreven.

5 De Microtiter[®]-plaatverwerkingslijn 24 omvat eerste en tweede behandelingsposten 54, 56 die op een afstand van elkaar en van het eerste eind 48 van het langwerpige incubatieoppervlak 50 zijn gelegen teneinde eerste en tweede incubatieperioden te bepalen. De behandelingsposten zijn ten opzichte van elkaar beweegbaar met incrementen, welke gelijk
10 zijn aan een rijbreedte (de afstand welke door de Microtiter[®]-plaattransporteur 52 elke vier minuten wordt afgelegd) teneinde te voorzien in middelen om de incubatieperioden te variëren om een aanpassing aan de bepaalde test, welke wordt uitgevoerd, te verkrijgen.

De eerste behandelingspost voert een aantal functies uit. De
15 reactieholten 46 worden initieel bekleed met een eerste reactiemiddel, dat in staat is een binding aan te gaan met een analyt, waarvan wordt vermoed, dat deze aanwezig is in de patiëntmonsters. Nadat de patiëntmonsters en het eerste reactiemiddel gedurende de eerste incubatieperiode (bepaald door de tijd, welke nodig is om de afstand tussen het eerste
20 eind 48 van het langwerpige incubatieoppervlak 50 en de plaats van de eerste behandelingspost 54 af te leggen) zijn geïncubeerd, verwijdt de behandelingspost tegelijkertijd het patiëntmonster en eventueel niet-gebonden analyt uit elke reactieholte in een rij. De eerste behandelingspost wast dan tegelijkertijd op een deugdelijke wijze elk van de reactieholten in de rij en voegt daarna sequentieel een voorafbepaalde hoeveelheid van een conjugaat van een indicator en een tweede reactiemiddel
25 aan elke reactieholte in de rij toe.

Voor het wassen worden het patiëntmonster en de niet-gebonden
30 analyt eerst uit de reactieholten in de rij verwijderd via een aanzuigleiding 58, welke uitkomt in een "biohazard"-reservoir 60, dat een bleekoplossing bevat. Het reservoir wordt door een vacuümpomp 62 op een iets negatieve druk (betiteld als "atmosferische" druk) gehouden.

Elke reactieholte in de rij wordt dan met een wasoplossing,
35 welke zich bevindt in een wasoplossingsfles 64 over een wasleiding 66 gewassen door middel van een door een solenoïde bedreven pulserende vloeistofpomp 68. De wasoplossing wordt zoals boven is beschreven uit de reactieholten aangezogen.

De eerste behandelingspost voegt dan sequentieel het conjugaat van de indicator en het tweede reactiemiddel uit een conjugaatfles 70 via een conjugaatleiding 72 toe. De reeks van het aanzuigen, wassen en toevoegen van het conjugaat kan in minder dan één minuut plaatsvinden. Het conjugaatreagens wordt dan tijdens een tweede incubatieperiode geïncubeerd, welke periode wordt bepaald door de tijd, welke nodig is om de afstand tussen de eerste behandelingspost 54 en de tweede behandelingspost 56 af te leggen.

Wanneer de eerste rij van reactieholten 46 aankomt op de plaats, welke wordt ingenomen door de tweede behandelingspost 56 begint een reeks gebeurtenissen, overeenkomende met de reeks gebeurtenissen, welke heeft plaatsgevonden bij de eerste behandelingspost. Niet-gebonden conjugaat van indicator en tweede reactiemiddel wordt gelijktijdig uit elke reactieholte in de rij verwijderd via de aanzuigleiding 74 en opgenomen in het reservoir 60. Elke microholte in de rij wordt dan gelijktijdig met een wasoplossing uit de wasoplossingsfles 64 door middel van een tweede door een solenide bedreven vloeistofpomp 76 via een tweede wasleiding 78 gewassen. Daarna wordt sequentieel een voorafbepaalde hoeveelheid van een chromogene substraat aan elke holte in de rij uit een chromogene substraatfles 80 via een substraatleiding 82 toegevoerd. Het verwijderen van niet-gebonden conjugaat van indicator en tweede reactiemiddel uit elke reactieholte in de rij, het wassen van elke reactieholte in de rij en het toevoegen van de voorafbepaalde hoeveelheid chromogene substraat aan elke reactieholte in de rij kan in minder dan 10 seconden plaatsvinden.

Na een betrekkelijk korte derde incubatietijd wordt vervolgens een oplossing, welke aanwezig is in de blokkeeroplossingsfles 84 aan elke reactieholte in de rij via de blokkeringsoplossingsleiding 86 toegevoerd. Het toevoegen van de blokkeringsoplossing kan plaatsvinden in minder dan 5 seconden.

Nadat het chromogene reactiemiddel is toegevoegd en men de Microtiter[®]-plaat over de derde incubatieperiode heeft laten incuberen, zal een kleur ontstaan, welke evenredig is met de hoeveelheid gebonden analyt, die aanwezig is. Het toevoegen van de blokkeeroplossing aan het eind van de derde incubatieperiode beëindigt alle reacties in de reactieholterij.

Een beweegbare, verticale fotodichtheidsmeter 88 bevindt zich aan een uittredeind 90 van de Microtiter[®]-plaatverwerkingslijn 24. De fotodichtheidsmeter bepaalt de optische dichtheid van de oplossing in elke reactieholte van een rij bij bepaalde golflengten. Voor sommige
5 proeven bijvoorbeeld LAV wordt deze informatie dan door het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 vergeleken met absorptiewaarden voor positieve en negatieve controles, welke zijn opgenomen in de Microtiter[®]-proef. Gebaseerd op deze vergelijking zal het rekeninrichtingsbesturingsstelsel in de weergeefinrichting 36 de testresultaten voor elk in de geïdentifi-
10 ceerde reageerbuisen 30 aanwezig patiëntmonster aangeven als zijnde óf positief óf negatief. Voor sommige proeven moet indien voor een patiëntmonster positieve resultaten optreden, de test voor dat individuele monster worden herhaald.

Zoals het de vakman duidelijk zal zijn kan, wanneer het reageer-
15 buisrek 22 naar de reageerbuisrektransporteur 20 is overgebracht, een tweede stel patiëntmonsterreageerbuisen worden geïdentificeerd en in geschikte houders in een tweede (niet weergegeven) reageerbuisrek worden geplaatst, dat zich op het nu lege toevoerpostlichaam 38 bevindt.

Het is van belang erop te wijzen, dat wanneer de patiëntmonster-
20 reageerbuisen 30 eenmaal zijn geïdentificeerd voor het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 en het volle reageerbuisrek 22 naar de reageerbuisrektransporteur 20 is overgebracht, geen verdere menselijke tussenkomst nodig is om de test te voltooien. Derhalve wordt de kans op testresultaatonnauwkeurigheden die een gevolg zijn van menselijke fouten in
25 wezen geëlimineerd. Voorts bedraagt de maximale variatie in reactietijd tussen twee patiëntmonsters (voor-tot-achterfout) vier minuten, een variatie, welke als insignificant kan worden beschouwd. Verder brengt de parallel/seriebehandeling van reactieholterijen variaties van de temperatuur en andere behandelingsvariaties van rij tot rij tot een minimum
30 terug omdat elke rij aan dezelfde behandelingsomstandigheden wordt onderworpen.

Bij de hiernavolgende gedetailleerde omschrijving wordt gebruik-
gemaakt van een ELISA-test voor het lymfadenopathie-geassocieerde virus
(LAV)-antilichaam, bereid door Genetic Systems, Inc., Seattle,
35 Washington en op de markt gebracht onder de handelsnaam LAV EIATM.

Het LAV EIATM-antilichaam van Genetic Systems wordt bereid uit virus, dat in een CEM-cel lijn wordt voortgeplant. De geïnjecteerde cel lijn wordt gekweekt en het virus wordt door centrifugeren gereinigd. Het virale concentraat wordt onderbroken en geïnactiveerd onder gebruik van
5 een chaotropisch middel en warmte vòòr het bekleden van de reactieholten van de Microtiter[®]-plaat. In de hiernavolgende gedetailleerde omschrijving wordt ook het gebruik van het instrument 10 bij een ELISA-test beschreven voor het detecteren van hepatitis-B-oppervlakteantigeen, bereid door Connaught Laboratories Ltd., Willowdale, Ontario, Canada.

10 Het is duidelijk, dat deze voorbeelden slechts ter illustratie worden gegeven. Het geautomatiseerde patiëntmonsteranalyseinstrument 10 is zeer versatiel en kan worden aangepast voor het uitvoeren van een aantal andere tests van het ELISA-type.

De voorkeursuitvoeringsvorm is ontwikkeld voor het onafhankelijk
15 behandelen van Microtiter[®]-platen, welke gereedgemaakt zijn voor het detecteren van het LAV-antilichaam en het hepatitis-B-oppervlakteantigeen. Deze twee tests zijn van bijzonder belang bij bloedcontroleprogramma's voor ziekenhuizen en andere instellingen. Zoals duidelijk zal blijken uit de hiernavolgende beschrijving, kan de inrichting zodanig
20 worden ingesteld en gemodificeerd, dat een groot aantal andere tests en tests, welke tot nu toe nog niet zijn ontwikkeld, kan worden uitgevoerd.

Zoals reeds is vermeld, bezit het geautomatiseerde patiëntmonsteranalyseinstrument 10 vier hoofdcomponenten: het hoofdinstrument 12, het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14, de elektronische bedienings-
25 moduul 16 en de reageerbuisrektoevoerpost 18. Het rekeninrichtingsbesturingsstelsel dient voor het coördineren van verschillende werkingen van het hoofdinstrument 12 en dient als het geheugen voor de patiëntmonsterplaatsen. De elektronische bedieningsmoduul 16 zet de digitale signalen van het rekeninrichtingsbesturingsstelsel om in analoge aandrijfsignalen
30 voor verschillende motoren en stelsels in het hoofdinstrument 12. De elektronische bedieningsmoduul zet ook analoge signalen uit terugkoppelaftastinrichtingen en andere detectoren in het hoofdinstrument om in digitale signalen ten gebruike door het rekeninrichtingsbesturingsstelsel. De reageerbuisrektoevoerpost 18 verschaft een aftastinrichting voor het
35 bevestigen van de ontvangst van geïdentificeerde reageerbuizen in de juiste reageerbuisrekhouders.

Een meer gedetailleerde afbeelding van de reageerbuisrektoevoerpost 18 vindt men in fig. 18. De reageerbuisrektoevoerpost omvat het reageerbuisrek 22, dat voorzien is van een bovenplaat 100 een tussenplaat 110 en een bodemplaat 112. De platen zijn op een afstand van elkaar
5 onderling verbonden door zes verticale steunkolommen 114, die op een afstand van elkaar langs de omtrek van het reageerbuisrek 22 zijn opgesteld, en wel met een kolom in elk van de hoeken van het rek. Elke plaat bezit een rechthoekig matrixstelsel van circulaire openingen 116, welke de reageerbuishouders 40 bepalen. Bij deze voorkeursuitvoeringsvorm zijn
10 de houders bestemd voor het onderbrengen van reageerbuizen van 12 x 75 mm, 13 x 100 mm of andere standaardafmetingen. De diameter van de houders 40 is iets groter dan de diameter van deze reageerbuizen teneinde een relatieve verticale beweging van de reageerbuizen in de houders wanneer de reageerbuizen eenmaal zijn opgenomen mogelijk te maken.

15 Eén van de verticale kolommen 114 is, als aangegeven in fig. 18 ten opzichte van de hoekpositie 118 verschoven. Elke verticale kolom bezit notariseerpennen 120, welke zich daaruit onder de bodemplaat 112 uitstrekken en welke worden opgenomen in overeenkomstige openingen 122 in het toevoerpostlichaam 38. De pennen 120 kunnen derhalve slechts met
20 de openingen 122 samenwerken wanneer het reageerbuisrek in een enkele richting is georiënteerd. Het lichaam 38 is voorzien van een membraanschakelleidlichaam 124 met een aantal posities, dat zich onder het rek bevindt wanneer dit op het toevoerpostlichaam wordt opgenomen, waarbij het rek op de juiste wijze wordt georiënteerd onder gebruik van de
25 lokaliseerpennen. Het leidlichaam bezit een normaal open drukgevoelige membraanschakelaar 126, die zich onder de plaats van elke reageerbuishouder 40 bevindt.

Zoals het best uit fig. 6 blijkt, wordt door de veerkrachtige aard van de membraanschakelaar de reageerbuis 30 iets ten opzichte van
30 de rustpositie daarvan in het reageerbuisrek 22 opgetild. De schakelaar wordt slechts gesloten wanneer de technicus/bedienende persoon de reageerbuis in de houder inbrengt en de buis naar beneden met voldoende kracht tegen de membraanschakelaar drukt om een bediening van de schakelaar te veroorzaken. Hierdoor wordt de reageerbuisplaatsing gecentreerd
35 en wordt veroorzaakt, dat de weergeefinrichting 36 aangeeft, dat de geïdentificeerde reageerbuis in de juiste, gewenste houder is ondergebracht.

Wanneer de technicus/bedienende persoon de reageerbuis loslaat, zal de schakelaar 126 zijn normaal open stand hernemen. Deze constructie van membraanschakelaars maakt het mogelijk, dat een conventionele decodeerketen 128 (zie fig. 1) wordt gebruikt om de coördinaatplaats van een
5 ontvangen reageerbuis aan het rekeninrichtingsstelsel 14 toe te voeren. Men kan in plaats daarvan ook andere stelsels toepassen. Zo kunnen bijvoorbeeld optische detectors worden gebruikt om te bepalen of een reageerbuis zich al dan niet in de houder bevindt, waardoor continu bijgewerkte informatie wordt verschaft ten aanzien van het feit of een reageerbuis al dan niet is ingebracht of verwijderd.
10

Zoals reeds is vermeld, verdient het de voorkeur gebruik te maken van een staaftcode-uitleesinrichting 32 voor het invoeren van patiëntmonsterinformatie uit een staaftcode-etiket 130, dat is aangebracht op de buitenzijde van elke reageerbuis 30 teneinde een patiëntmonster te identificeren, zoals thans in vele grote ziekenhuizen en andere instellingen gebruikelijk is. Staaftcode-uitleesinrichtingen zijn als optionele uitrustingen beschikbaar voor een aantal personal computers. In het geval, dat een staaftcode-uitleesinrichting niet ter beschikking staat of gewenst is, kan de patiëntmonsterinformatie via het toetsenbord 34 in het
15 rekeninrichtingsstelsel 14 worden ingebracht. Bij de voorkeursuitvoeringsvorm wordt gebruikgemaakt van een IBM-compatibele personal computer; een rekeninrichtingsstelsel met een vrij toegankelijk geheugen van ten minste 640 kilobytes is evenwel voldoende om de software voor het geautomatiseerde patiëntmonsteranalyseinstrument 10 te verwerken. Het reken-
20 inrichtingsstelsel 14 is ook zodanig geprogrammeerd, dat speciale instructies voor elke individuele test, welke moet worden uitgevoerd, worden weergegeven. Voor de LAV EIA-tests dienen twee positieve controles en drie negatieve controles te worden uitgevoerd bij elke Microtiter[®]-plaat of partiële Microtiter[®]-plaat. Bij de positieve controles wordt gebruik-
25 gemaakt van menselijk serum met anti-LAV-immunoglobuline, dat niet-reactief is bij HBsAg en niet besmettelijk is voor LAV (thermisch behandeld). De positieve controles verschaffen een aanvaardbare maximale waarde voor de totale absorptie. De negatieve controles verschaffen een totale absorptie, welke, opgeteld bij een voorafbepaalde waarde, leidt tot een
30 afsnijwaarde voor een positief testresultaat. Zoals aangegeven in fig. 8 bezit de plaat 28 verwijderbare reactieholtestroken 132 (waaronder een

volle rij van holten), welke kunnen worden verwijderd indien een behandeling van minder dan 96 monsters gewenst is.

De reageerbuishouders 40 hebben een centerafstand van bij benadering 1,9 cm. De bovenplaat 100 omvat ook verdunningskomhouders 134, welke op een afstand van elkaar volgens een regelmatig matrixstelsel zijn gelegen, waarvan de centerafstand bij benadering 1,9 cm bedraagt, doch in laterale richting over 0,9 cm zijn verschoven ten opzichte van de coördinaatplaatsen van de reageerbuishouders 40. Derhalve bedraagt de laterale verplaatsing (in beide horizontale richtingen) vanuit het midden van een verdunningskomhouder 34 tot een reageerbuishouder 40 0,9 cm.

Het reageerbuisrek 22 wordt vanuit een eerste eind 140 van de reageerbuisrektransporteur 20 voortbewogen door middel van een paar zich op een afstand van elkaar bevindende banden 142 zonder eind. Zoals het best blijkt uit fig. 7 bezitten de banden indrukkingen 144, welke zich op een afstand van 0,9 cm bevinden teneinde overeen te komen met de afstanden tussen de verdunningskomhouders 134 en de reageerbuishouders 40. De indrukkingen zijn bestemd voor het opnemen van de lokaliseerpennen 120 teneinde het reageerbuisrek 22 op een positieve wijze op de reageerbuisrektransporteur te positioneren.

20 Zoals aangegeven in fig. 4, wordt het reageerbuisrek 22 in laterale richting gepositioneerd door langwerpige staven 145, die zich buiten de banden 142 bevinden. De banden worden elk medegevoerd over een paar zich op een afstand van elkaar bevindende aandrijfwielen 146, die star voor rotatie met de uiteinden van een aangedreven as 148 en een 25 loze as 150 zijn bevestigd. De banden 142 zonder eind worden door een wisselstroommotor 152 van 300 omw/min in getrapte incrementen van 0,9 cm aangedreven via een reductietandwiel 154, dat de rotatie van de as 148 tot 8 omw/min reduceert wanneer de motor 152 bij de bedrijfsspanning daarvan werkt.

30 De hoeksnelheid en de rotatie van de motor 152, en alle andere hierna nog te beschrijven wisselstroommotoren, worden bestuurd door een triac-keten in de elektronische bedieningsmoduul 16. De hoekpositie van de as 148 wordt gecontroleerd door een terugkoppelmechanisme 156, dat is weergegeven in fig. 9. Dit terugkoppelmechanisme bezit een vlagwiel 158 35 met een aantal vlaggen 164, dat op de as voor rotatie daarmee is gelegd. Een uit een lichtemitter en een detector bestaand stelsel 160

omsluit het vlagwiel zodanig, dat openingen 162 in het wiel, welke de vlaggen bepalen, door het uit de lichtemitter en de detector bestaande stelsel kunnen worden gedetecteerd. Het uitgangssignaal van het uit de emitter en de detector bestaande stelsel 160 wordt overgedragen naar de
5 elektronische bedieningsmoduul 16, waar een gebruikelijke schakeling het aantal passerende vlaggen als functie van de tijd telt, zodat het rekeninrichtingsstelsel 14 de beweging van de banden 142 zonder eind kan regelen.

De vlaggen van het vlagwiel zijn over bij benadering 0,9 cm ver-
10 schoven bij de positie van het uit de lichtemitter en de detector bestaande stelsel. Op deze wijze geeft het detecteren van het passeren van een vlag aan, dat het reageerbuisrek 22 over één afstand tussen een verdunningskommidden naar een reageerbuis midden is voortbewogen.

Het rekeninrichtingsstelsel 14 is zodanig geprogrammeerd, dat
15 het reageerbuisrek 22 op de reageerbuisrektransporteur 20 wordt voortbewogen totdat een reflector 166 wordt gedetecteerd door een uit een lichtemitter en een detector bestaand stelsel 168 om aan te geven, dat een eerste rij 170 van reageerbuishouders 40 onder de overdrachtspost 44 is gecentreerd. Indien de reflector niet binnen een halve volle omwenteling van de banden 142 zonder eind wordt gedetecteerd, geeft het reken-
20 inrichtingsstelsel aan, dat de bedienende persoon óf het reageerbuisrek niet op de reageerbuisrektransporteur 20 heeft geplaatst óf het rek over 180° onjuist heeft georiënteerd.

De reageerbuisrektransporteur 20 wordt evenals andere componenten
25 van het hoofdinstrument 12, inclusief de Microtiter[®]-plaatbedieningslijnen 24, 25 boven de voet 172 van het hoofdinstrument ondersteund door steunen 174, zoals blijkt uit de fig. 3, 4 en 5.

Delen van de overdrachtspost 44 en een bijbehorend verdunnings-
middelbesturingsmechanisme 180 zijn gedetailleerd weergegeven in fig. 11.
30 Andere details van de overdrachtspost zijn aangegeven in de fig. 3 en 5. De overdrachtspost bezit verticale steunen 182, welke met de voet 172 van het hoofdinstrument lateraal buiten de reageerbuis transporteur 20 en de Microtiter[®]-plaatbedieningslijn 26 zijn verbonden en welke twee dwarsstaven 210, 212 ondersteunen. De dwarsstaven ondersteunen glijdbaar een
35 beweegbare automatische pipet 214, welke patiëntmonsters uit de reageerbuisen 30 in het reageerbuisrek 22 op de transporteur 20 afneemt, de

vereiste verdunningen uitvoert, en het verdunde en niet-verdunde patiënt-monster toevoert aan twee gescheiden Microtiter[®]-platen 28, een plaat 216 met 96 holten resp. een plaat 218 met 96 holten. Men kan andere afmetingen van de platen gebruiken, zoals platen met 48 holten en dergelijke.

5 Bij een LAV-antilichaamproef wordt de plaat 216 gebruikt. Bij een hepatitis-B-oppervlakteantigeenproef wordt de plaat 218 gebruikt. De beweegbare automatische pipet 214 is verbonden met een lusvormige aandrijfketting 220, waarvan één gedeelte wordt meegenomen op een loos tandwiel 222 en een tegenovergelegen gedeelte wordt meegenomen op een aangedreven
10 aandrijftandwiel 224. Het aandrijftandwiel is voor een rotatieaandrijving gelegd in een conventionele gelijkstroommotor 225 met een quadratuurterugkoppelbesturing (twee aftastinrichtingen, welke met een faseverschuiving van 90° ten opzichte van vlaggen zijn opgesteld om de bewegingsrichting aan te geven). De motor 225 wordt bestuurd door een
15 Hewlett-Packard HCTL-1000 gelijkstroomregelaar, welke in de elektronische bedieningsmoduul 16 aanwezig is. Dit aandrijfstelsel voorziet in een nauwkeurige laterale positionering van de beweegbare automatische pipet boven elke reageerbuis houder 40 in het gepositioneerde reageerbuisrek 22.

20 De beweegbare automatische pipet 214 omvat een pipetbuis 230 met een open topeind 232 en een verdunningsmiddel opnemend eind 234. Zoals het best is weergegeven in de fig. 5 en 11 wordt het, het verdunningsmiddel opnemende eind vastgehouden door een beweegbaar blok 236 teneinde daarmee verticaal te kunnen worden bewogen. Het blok is voor-
25 zien van een van schroefdraad voorziene boring, waarin een van schroefdraad voorziene schroef 240 wordt opgenomen. De schroef bezit een riemschijf 244, welke aan één uiteinde daarvan is gelegd en welke wordt aangedreven door een band 246, die door een motorriemschijf 248 wordt medegevoerd. De motorriemschijf wordt aangedreven door een gelijkstroom-
30 motor 250 met een quadratuurterugkoppelmechanisme 252 en bestuurd door een Hewlett-Packard HCTL-1000 gelijkstroomketen, zoals die, welke eerder is beschreven. De gekozen rotatie van de schroef 240 door de motor 250 veroorzaakt, dat het beweegbare blok 236 zich naar boven of naar beneden beweegt teneinde de pipetbuis 230 naar boven of naar beneden te bewe-
35 gen.

Een verticale plaat 254 ondersteunt een bovenste horizontale plaat 256 en een onderste horizontale plaat 258. De bovenste horizontale plaat ondersteunt de gelijkstroommotor 250 en ondersteunt roteerbaar het bovenste uiteinde van de schroef 240. De onderste horizontale plaat 258
5 verschaft een rotatie-ondersteuning voor het onderste uiteinde van de schroef 240 en een glijondersteuning voor de pipetbuis 230. Het beweegbare blok 236 is in glijdende samenwerking met de verticale plaat 254 opgesteld teneinde een rotatie van het beweegbare blok te beletten wanneer de schroef wordt geroteerd. Het beweegbare blok bezit ook een uit-
10 gangsvlag 260, welke een uitgangsdetector 262 activeert, die door Hewlett-Packard in het gelijkstroommotorbesturingsstelsel daarvan wordt vereist.

Zoals aangegeven in fig. 12, bezit het open topeind 232 van de pipetbuis twee elektroden 264, welke vrije uiteinden 266 bezitten, die
15 zich op het niveau van een onderste uiteinde 268 van het bovenste topeind 232 bevinden. De elektroden detecteren het niveau 270 van het patiëntmonster in de reageerbuis 30 waarin de pipetbuis 230 is ingebracht en geven aan de besturingsinrichting voor de gelijkstroommotor 250 aan de rotatie van de schroef 240 te beëindigen.

20 Onder verwijzing naar fig. 11 bezit het verdunningsmiddelbesturingsmechanisme 180 een schuifklep 280 met gering dood volume welke wordt aangedreven door een wisselstroommotor 282, overeenkomende met de wisselstroommotor 152. De schuifklep voorziet in continuïteit tussen of een precisiespuitcilinder 284 en een verdunningsmiddeltoevoerleiding 286
25 of de precisiespuitcilinder en een verdunningsmiddeltoevoerleiding 288. De verdunningsmiddeltoevoerleiding is verbonden met een verdunningsmiddeltoevoerfles 280, als aangegeven in fig. 1. De schuifklep 280 bezit een terugkoppelmechanisme 290 voorzien van twee optische aftastinrichtingen 292, 294, welke de positie van de klep overeenkomstig de gedetecteerde
30 rotatiepositie van de openingen 296 in een afhangend omtreks gedeelte 299 van de klep aangeven.

De precisiespuitcilinder 284 is voorzien van een daarin heen en weer beweegbare zuiger 300. De zuiger is verbonden met een zuigerstang 310, welke door een plaat 314 is bevestigd aan een zuigerglijblok 312.
35 Aan de zuigerstang aan de tegenovergelegen zijde van de plaat bevindt zich een schroef 316, welke wordt opgenomen in een (niet weergegeven) moer.

De moer bevindt zich in een huls 320, welke star aan de uiteinden daarvan aan bovenste en onderste druklegers 322, 324 voor rotatie daarmee is bevestigd. Het onderste drukleger 324 wordt aangedreven door een gelijkstroommotor 326, overeenkomende met de gelijkstroommotor 250 en de gelijkstroommotor 225, welke het aandrijftandwiel 224 aandrijft, zoals eerder is beschreven. Er wordt gebruik gemaakt van een quadratuurterugkoppeling en een uitgangsdetector 336, zoals nodig is bij de gelijkstroombesturingsketen van Hewlett-Packard HCTL-1000.

Een horizontale plaat 328 is verbonden met een verticale plaat 330. De horizontale plaat ondersteunt de gelijkstroommotor 326 en het bijbehorende quadratuurterugkoppelmechanisme, een bandaandrijfstelsel 332 en het huls- en druklegerstelsel 320, 322, 324. Het zuigerglijblok 312 werkt glijdend samen met de verticale plaat 330 teneinde een rotatie van de zuiger 300 in de precisiespuitscilinder 284 te beletten wanneer de zuiger zich heen en weer beweegt. Het zuigerglijblok 312 bezit eveneens een vlag 334, welke de lichtbundel in de uitgangsdetector 336 onderbreekt om de maximale opwaartse beweging van de zuiger 300 aan te geven.

De verticale plaat 254 op de beweegbare automatische pipet 214 is eveneens voorzien van een eerste kolomindicatiedetector 338 voor de AIDS-antilichaambehandelingslijn 24 en een eerste kolomindicatiedetector 340 voor de lijn 26 voor het behandelen van het hepatitis-B-oppervlakteantigeen. Deze detectoren geven de positie van de eerste kolom van holten in elke plaat 216, 218 aan, als weergegeven in fig. 4. Er is tevens een uitgangsdetector 342 aanwezig. Deze detectoren zijn gemonteerd op een horizontaal kanaal 344, dat zich tussen de verticale steunen 182 bevindt.

Bij het uitvoeren van zowel de LAV- als de hepatitis-B-proeven wordt het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 zodanig geprogrammeerd, dat de overdrachtspost 44 op de volgende wijze werkt. De pipetbuis 230 wordt eerst door het verdunningsmiddel-besturingsmechanisme 180 met verdunningsmiddel uit de verdunningsmiddeltoevoerleiding 288 gevuld. Het verdunningsmiddelbesturingsmechanisme trekt dan een kleine luchtbel in de pipet 230 via het open topeind 232 van de pipetbuis teneinde een kleine luchtspleet tussen het verdunningsmiddel in de pipetbuis 230 en een eventueel daarna aan te voeren patiëntmonster of verdund patiëntmonster te vormen. Deze luchtspleet dient om het aangezogen fluïdummonster of het verdunde fluïdummonster te isoleren ten opzichte van de zich daarboven bevindende verdunningsmiddelkolom.

Het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 instrueert dan de motor 225, welke het tandwiel 244 aandrijft, om de pipetbuis 230 lateraal boven het eerste patiëntmonster te positioneren (positieve en negatieve controles worden eerst onder instructie van het rekeninrichtingsbesturingsstelsel uitgevoerd). De pipetbuis 230 beweegt zich door de werking van de
5 gelijkstroommotor 250 naar beneden totdat het patiëntmonsterniveau 270 wordt bereikt, als aangegeven door de elektroden 264. Daarna wordt vijf microliter van het patiëntmonster in de pipet gezogen en wordt de pipet naar boven bewogen om de bovenzijden van de reageerbuisen vrij te geven,
10 zoals aangegeven in fig. 5.

Er wordt een eerste verdunning tot stand gebracht door de pipetbuis 230 lateraal te bewegen waarbij de buis wordt opgesteld boven een verdunningskom 348, die zich bij de reageerbuis bevindt, waaruit het monster is afgevoerd, waarbij het gehele afgevoerde patiëntmonster aan
15 de verdunningskom met 95 microliter verdunningsmiddel wordt toegevoerd, gedoseerd en door het verdunningsmiddelbesturingsmechanisme aan de verdunningskom wordt afgeleverd.

Een voorkeursmethode voor het verschaffen van verdunningskommen is weergegeven in fig. 18. Een weg te werpen verdunningskomplaat 346 bevindt zich boven het reageerbuisrek 22 en omvat verdunningskommen 348, welke zodanig zijn opgesteld dat deze kunnen worden opgenomen in de verdunningskomhouders 134 in de bovenplaat 100 van het rek. De plaat bezit ook openingen 350 om een onbelemmerd inbrengen van de reageerbuisen in de zich daaronder bevindende reageerbuishouders 40 mogelijk te maken.
25 Indien dit type verdunningskomconstructie wordt toegepast, worden het patiëntmonster en het verdunningsmiddel, welke de eerste verdunning vormen, afgeleverd aan de verdunningsholte 348, die zich onmiddellijk bij de overeenkomstige patiëntmonsterreageerbuis 30 bevindt. Het reageerbuisrek 22 en de beweegbare automatische pipet 214 worden op een geschikte wijze
30 door respectievelijk de wisselstroommotor 152 en de gelijkstroommotor 225 aangedreven om het open topeind 132 van de pipetbuis boven de juiste verdunningskom te positioneren.

Het verdunningsbesturingsmechanisme 180 trekt dan weer een luchtbuis in de pipetbuis 230 voordat vijf microliter van de eerste verdunning
35 uit de verdunningskom in de pipetbuis wordt gevoerd. De automatische beweegbare pipet 214 beweegt dan de pipetbuis 230 lateraal naar een

plaats boven de overeenkomstige reactieholte 46 in de plaat 216, als aangegeven door de eerste kolom-indicatie-detector 338 en de quadratuur-terugkoppelinrichting bij de gelijkstroommotor 225, welke het tandwiel 224 aandrijft. Zoals eerder is opgemerkt, wordt de plaat 216 voor de LAV-
5 proef gebruikt.

De vijf microliter van de eerste verdunning worden in deze overeenkomstige reactieholte 46 afgeleverd met nog 95 microliter verdunningsmiddel teneinde in de reactieholte een tweede verdunning van bij benadering één deel patiëntmonster op 400 delen verdunningsmiddel te vormen.
10 De pipetbuis 230 wordt dan lateraal bewogen om het pipettopeind 232 in de topwaspost 45 te wassen. Zoals aangegeven in fig. 2, wordt een topwasoplossing vanuit een topwasoplossingsfles 360 via een topwasoplossingsleiding 362 aan de topwaspost 45 toegevoerd. De topwasoplossingsfles wordt onder druk gebracht door een geregelde-luchtpomp 364. De wasoplossingsstroom wordt bestuurd door een klep 366, waarbij de open tijd door
15 het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 wordt bestuurd. De topwaspost wordt aangezogen door een topwaspostaanzuigleiding 368, welke de aangezogen wasoplossing aan het reservoir 60 toevoert. Tijdens het topwasproces wordt de pipetbuis 230 door het verdunningsmiddelbesturingsmechanisme 100 met verdunningsmiddel doorstroomt.
20

Nadat de pipettopwashandelingenreeks is voltooid wordt weer een luchtbel in de pipetbuis 230 getrokken en wordt de pipetbuis weer lateraal op een plaats boven de reageerbuis 30 in het rek 22 met het patiëntmonster bewogen teneinde bij benadering 220 microliter van hetzelfde
25 patiëntmonster in de pipetbuis te voeren. De beweegbare automatische pipetbuis 214 beweegt dan de pipetbuis 230 lateraal naar een punt boven de overeenkomstige reactieholte 46 in de plaat 218, als aangegeven door de eerste kolomindicatiedetector 340 en de quadratuurterugkoppelgelijkstroommotor, die het aandrijftandwiel 224 aandrijft. Het niet-verdunde
30 patiëntmonster wordt aan de overeenkomstige reactieholte toegevoerd. Het is gebleken, dat ofschoon 220 microliter van het patiëntmonster in de pipetbuis wordt gevoerd, bij benadering 20 microliter op de binnenwand van de pipet achterblijft en bij een volgende reeks pipettopwashandelingen moet worden weggespoeld, zoals eerder is beschreven. Zoals
35 reeds is opgemerkt wordt de plaat 218 gebruikt voor de hepatitis-B-antigeenproef.

De bovenstaande reeks handelingen wordt herhaald totdat de eerste rij in elk van de platen 216, 218 met de juiste hoeveelheid verdund patiëntmonster respectievelijk niet-verdund patiëntmonster is gevuld. Bij de snelheid waarmee het instrument werkt, kunnen de beide rijen in 5 minder dan vier minuten worden gevuld. De platen worden derhalve elke vier minuten langs de behandelingslijnen 24, resp. 26 voortbewogen met incrementen, welke gelijk zijn aan de center-tot-centerreactieholte-afstand tussen naast elkaar gelegen holten. Hierdoor is voldoende tijd aanwezig om elke volgende rij te vullen voordat de rijen met het volgende 10 increment worden voortbewogen.

Zoals aangegeven in fig. 4 bezit elke plaatbedieningslijn 24, 26 twee leidsporen 370, 372, elk met een paar tegenover elkaar gelegen, zich in de lengterichting uitstrekkende zijgleuven 374, 378, welke bestemd zijn voor het opnemen van lateraal naar buiten stekende zijflenzen 15 378 bij de onderzijde van de platen 216, 218. Elk geleidingsspoor bezit respectieve naar boven open gedeelten 380, 382 bij het begin van het spoor, welke zijn weggesneden om de gleuven 374, 378 vrij te maken, zodat de platen vanaf de bovenzijde in de gleuven kunnen worden ingebracht. Elke plaatbehandelingslijn 24, 26 omvat een band 410, resp. 412 zonder 20 eind, welke door respectieve riemschijven 414, 416 wordt geroteerd teneinde de platen in een behandelingsrichting te bewegen. De banden 410, 412 zijn voorzien van aandrijfnokken 417, welke op één plaatlengte-afstand van elkaar zijn gelegen teneinde de platen op een positieve wijze ten opzichte van de banden te positioneren. De riemschijven 414, 416 bezit- 25 ten omtrekstanden teneinde te beletten, dat de banden op de riemschijven slippen.

De riemschijven zijn bevestigd aan aangedreven assen 418 en 419, welke roteerbaar worden aangedreven door wisselstroomaandrijfmotoren 420 en 421, overeenkomende met de wisselstroomaandrijfmotor 152. De rotatie 30 van de aandrijfassen 418 en 419 wordt gecontroleerd door terugkoppelmechanismen 422 en 423, overeenkomende met het terugkoppelmechanisme 156. De booglengte-afstand tussen de vlaggen van het vlagwiel bij de detector is gelijk aan de rij-tot-rijcenterafstand van de platen. Derhalve geeft de detectie van een vlag door de aftastinrichting aan, dat 35 de plaat over één rij is voortbewogen. Wanneer zij eenmaal langs de open baangedeelten 380, 382 van de geleidingssporen 370, 372 zijn bewogen,

kunnen de platen 216, 218 slechts worden verwijderd door de richting van de banden 410, 412 zonder eind om te keren om de platen opnieuw bij de open spoorgedeelten op te stellen of te roteren totdat zij bij het ver afgelegen uiteinde uittreden.

5 Optische emitters 424, 426 emitteren bundels, welke door optische detectoren 428, 430 worden gedetecteerd. De emitters en detectoren zijn zodanig opgesteld, dat een onderbreking van de geëmitteerde lichtbundels door de platen 216, 218 de aanwezigheid van de eerste rij in elke plaat op een plaats onder de pipetbuis 230 bij een juiste laterale
10 beweging van de beweegbare automatische pipet 214 aangeeft.

Nadat het verdunde patiëntmonster aan één rij van de plaat 216 is toegevoegd nadat het niet-verdunde patiëntmonster aan één rij van de plaat 218 is toegevoegd, worden de platen beide in het algemeen gelijktijdig over één increment door de banden 410, 412 zonder eind naar het
15 eerste eind 48 van het langwerpige incubatie-oppervlak 50 voor de overeenkomstige plaatbehandelingslijn 24, 26 voortbewogen, zoals eerder is beschreven. Opgemerkt wordt, dat door deze incrementale beweging de volgende rij holten wordt gepositioneerd voor vulling door de pipetbuis.

De incubatievlakken 50 bestaan elk uit een langwerpige aluminium-
20 plaat met een dikte van 12,5 mm. Met de onderzijde van het langwerpige incubatievlak is een bestendige verwarmingsinrichting 436 van siliconerubber verbonden. De verwarmingsinrichting wordt thermostatisch bestuurd door een gebruikelijke schakeling in de elektronische bedieningsmoduul 16 en wel overeenkomstig vooraf geprogrammeerde instructies uit het reken-
25 inrichtingsbesturingsstelsel 14. Voor deze tests worden de thermostaten zodanig ingesteld, dat een temperatuur van bij benadering 37°C wordt onderhouden. De verwarmingsinrichting wordt proportioneel aangedreven, zodat wanneer het temperatuurverschil, dat aanwezig is tussen de thermostatisch gemeten temperatuur en de gewenste temperatuur groter wordt,
30 de verwarmingsinrichting langer in werking zal blijven.

De eerste incubatieperioden voor elke plaatbehandelingslijn 24, 26 worden bepaald door de tijd, welke de platen nodig hebben om zich incrementaal over de afstand tussen het eerste eind 48 van de langwerpige incubatievlakken 50 en de eerste behandelingsposten 54 te bewegen. Voor
35 de LAV-antilichaamproef en de hepatitis-B-oppervlakte-antigeenproef dient de eerste incubatieperiode voor elke behandelingslijn 1 uur te zijn.

Zoals reeds is vermeld, zijn de eerste en tweede behandelingsposten 54, 56 beweegbaar ten opzichte van elkaar en ten opzichte van de incubatievlakken teneinde de lengte van de gewenste incubatieperiode te kiezen. Voor het tot stand brengen van de incubatieperiode van 1 uur dient de
5 eerste behandelingspost op een zodanig afstand van de eerste uiteinden 48 te zijn opgesteld, dat aan elke reactieholterij vijftien incrementen van vier minuten voor incubatie ter beschikking worden gesteld. Wanneer elke rij het eind van de incubatieperiode bereikt, zal deze rij zich onder de positie van de eerste behandelingspost bevinden.

10 De eerste en tweede behandelingsposten 54, 56 hebben een in wezen zelfde constructie. Zoals het best blijkt uit de fig. 3, 5 en 13, zijn de eerste en tweede behandelingsposten in een verticaal vlak langs de behandelingslijn beweegbaar. Elke behandelingspost bezit een gestel 440, dat wordt ondersteund door verticale stijlen 444, waarvan de uiteinden worden
15 opgenomen in glijblokken 446. De stijlen strekken zich uit door busblokken 448, welke glijdbaar samenwerken met horizontale flenzen 450, zoals blijkt uit fig. 4. De blokken 448 bezitten bussen door welke bussen de stijlen heen en weer kunnen bewegen. De flenzen zijn voorzien van geboorde lokaliseeropeningen of areteerorganen met intervallen daartussen, welke
20 overeenkomen met de center-tot-centerafstand tussen plaatreactieholterijen om de busblokken ten opzichte daarvan te positioneren. Op deze wijze is de positionering van de behandelingsposten variabel.

De glijblokken 446 zijn elk glijdbaar gemonteerd op een verbindingsstaf 454, welke het best blijkt uit fig. 3, welke staf is voor-
25 zien van een eind 456, dat excentrisch aan de omtrek van een kruk wiel 458 is gemonteerd en een ander uiteinde 457, dat excentrisch op een tweede kruk wiel 459 is gemonteerd. De krukwielen worden geroteerd door een aandrijfas 460, welke wordt aangedreven door een wisselstroomaandrijfmotor 462, die overeenkomt met de wisselstroomaandrijfmotor 152. De krukwielen
30 458, 459 kunnen worden geroteerd om de verbindingsstaf 454 naar boven en naar beneden te bewegen en bewegen derhalve tegelijkertijd de eerste en tweede behandelingsposten 54, 56, welke daarop zijn gemonteerd door de glijblokken 446, tussen een hoge en een lage positie. Eén van de krukwielen 458 bezit twee vlaggen 464 (zie fig. 5), overeenkomende met het
35 afhangende omtreksgedeelte 298 van het terugkoppelmechanisme 290 van de schuifklep 280 met gering dood volume. De vlaggen 464 bevinden zich op

een afstand van ongeveer 80° van elkaar. Derhalve instrueren de detectoren, behorende bij de vlaggen 464, het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 ten aanzien van het feit wanneer de glijblokken 464 en derhalve de eerste en tweede bedieningsposten 54 en 56 zich in de volledig hoge
5 positie of volledig lage positie bevinden.

Zoals het best blijkt uit fig. 14, bezit elke bedieningspost een aanzuigspruitstuk 466 met acht verticale aanzuigbuizen. Elke aanzuigbuis bezit een afvoer 470, bij benadering in het midden van het spruitstuk, teneinde drukverschillen tussen de buizen als gevolg van een laminaire
10 stroming te reduceren. Elke aanzuigbuis bezit voorts een fluïdumtoevoer 472, welke zich boven het niveau van de bovenzijde 474 van de reactieholten bevindt wanneer de bedieningsposten zich in de hoge positie daarvan bevinden. De lengte van de verticale bewegingsbaan van de bedieningsposten is voldoende om de fluïdumtoevoer 472 bij de transparante holte-
15 bodem 476 te brengen wanneer de bedieningsposten zich in de onderste posities daarvan bevinden.

In het aanzuigspruitstuk 466 wordt door aanzuigleidingen 58, 74 een partieel vacuüm gevormd. Een partieel vacuüm wordt, zoals eerder is besproken, veroorzaakt door de vacuümpomp 62. De vacuümpomp 62 veroorzaakt een betrekkelijk zwak vacuüm. De aanzuigleidingen 58, 74 kunnen op
20 een onafhankelijke wijze door het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 via respectieve door een solenoïde bedreven kleppen 477, 478 worden bestuurd.

Voor de aanzuigbuizen wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van
25 naalden met een afmeting van 18 gauge. De binnendiameter van de aanzuigbuizen draagt bij benadering 1,2 mm. De snelheid waarmee de wisselstroomaandrijfmotor 462 roteert wordt zodanig bestuurd, dat de aanzuigbuizen in de reactieholten naar beneden worden bewogen met een snelheid, welke gelijk is aan de snelheid waarmee het fluïdumniveau in de holten daalt.
30 Derhalve blijft de fluïdumtoevoer 472 steeds iets vóór het dalende vloeistofniveau. Hierdoor treedt een meniscus 480 op, welke door de oppervlaktespanning in de vloeistof wordt gevormd, welke de wanden 482 van de reactieholte droogwrijft ten aanzien van eventuele resterende fluïdumdruppels wanneer het fluïdumniveau daalt. De tijd van de verticale beweging van
35 de aanzuigbuizen bedraagt bij benadering één seconde. Nadat het patiëntmonster en het niet-gebonden analyt (of het verdunde patiëntmonster en

het niet-gebonden analyt) door de aanzuigbuizen zijn verwijderd, wassen de wasbuizen 484 de aanzuigbuizen en de reactieholten krachtig met hogedrukstralen van een wasoplossing uit de wasleiding 66 voor de eerste bedieningspost en uit een tweede wasleiding 78 voor de tweede bedienings-
5 post.

Elke bedieningspost omvat een wasspruitstuk 486, waaraan een hogedrukstroom van wasoplossing door de door een solenoïde bedreven vloeistofpomp 68 of een tweede door een solenoïde bedreven vloeistofpomp 76 wordt toegevoerd. Een geschikte pomp wordt vervaardigd door Valcor
10 Engineering Corp., Springfield, New Jersey. Elk wasspruitstuk omvat acht wasbuizen 484 in de vorm van een naald van 19 gauge met een binnendiameter van bij benadering 0,6 mm. De wasbuizen hellen naar de aanzuigbuizen onder een relatieve hoek van bij benadering 15° en bezitten fluïdumafvoeren 488, welke zodanig zijn opgesteld, dat op de naastgelegen aan-
15 zuigbuis een hoge-drukstroom van wasoplossing wordt gericht. De wasoplossing treft de aanzuigbuis om de aanzuigbuis te reinigen en de wasoplossing naar de zich daaronder bevindende overeenkomstige reactieholte te verspreiden. Derhalve kan in tegenstelling met de stand der techniek de wasoplossing, welke in de reactieholten wordt geïnjecteerd, onmiddellijk
20 worden aangezogen omdat het niet nodig is om op een diffusie te wachten voordat de holten worden gereinigd. De besproeiing met de gedispergeerde wasoplossing voorziet in een geagiteerde schrobwerking en reduceert aanzienlijk de hoeveelheid tijd, welke nodig is om een rij holten en de overeenkomstige aanzuigbuis te behandelen.

Om de gewenste druk te verkrijgen hebben de door een solenoïde bedreven pompen 68, 76 een verplaatsing van bij benadering 1 mm per slag, bij een slagperiode van bij benadering 100-200 millisecon. Per washandeling worden drie slagen gebruikt. Het is gebleken, dat een verplaatsing van deze hoeveelheid fluïdum in deze periode onder gebruik van wasbuizen met
30 een binnendiameter van 0,7 mm voorziet in een bevredigende schrobwerking. Voor de eerste bedieningslijn 24 van de LAV-test worden drie was- en aanzuigcycli voltooid. Vijf van dergelijk cycli worden gebruikt voor de tweede verwerkingslijn 26 voor de hepatitis-B-test. Het rekeninrichtingsbesturingsstelsel 14 wordt op een geschikte wijze geprogrammeerd voor het
35 aantal wasperioden, dat door de fabrikant wordt aanbevolen. Het verdient de voorkeur drie stoten wasfluïdum te injecteren zoals eerder is beschre-

ven, voor elke aanzuiging naar de initiële aanzuiging. Gemeend wordt, dat de wasbuishoek in combinatie met drie korte hoge-drukstralen van de wasoplossing leidt tot een bijzonder goede reiniging van de reactieholten. De eindaanzuiging dient evenwel enige seconden te duren om eventuele res-
5 terende wasoplossingsdruppels te verwijderen.

Elk van de eerste en tweede behandelingsposten 54, 56 omvat een naald 492, 493 van 21 gauge met een binnendiameter van 0,5 mm, welke in een lateraal beweegbaar blok 490, 491 is gemonteerd. Nadat de eerste was-
cycles is voltooid bij de eerste behandelingspost 54, levert de naald
10 492 afzonderlijk een conjugaat van een indicator en een tweede reactie-
middel (hierna "conjugaat" genoemd) voor elke reactieholte in de rij van
holten daaronder af. In het geval van de LAV-test bestaat het conjugaat
uit een peroxydase-gemerkt anti-menselijk geit-immunoglobuline, dat een
binding zal aangaan met het antilichaam-antigeencomplex indien dit aan-
15 wezig is. In het geval van de hepatitis-B-test bestaat het conjugaat uit
een chimpansee-anti-HB_s peroxydaseconjugaat. De naald heeft een fluïdum-
afleverende 494, dat zich op een zodanige afstand boven de bovenzijde
474 van de reactieholte bevindt, dat een eventuele storing daarmee wordt
vermeden wanneer de behandelingsposten 54, 56 naar de onderste positie
20 worden bewogen. De naald helt onder een zo grote hoek en het conjugaat
wordt onder een zo grote druk toegevoerd, dat het conjugaat aan de holte
wordt afgeleverd zonder dat eventueel druppelen buiten de reactieholten
optreedt.

Zoals eerder is besproken, bevinden de conjugaten zich in een
25 conjugaatfles 70 welke onder druk wordt gebracht door een luchtpomp 496
en door een regelaar 498 wordt geregeld. De fluïdumstroom wordt geregeld
door een naar de tijd bestuurde conjugaatklep 500, in datgene, dat nor-
maliter bekend staat als een "druk-gepoort afleverstelsel". Bij dit
stelsel werkt de pomp continu en onderhoudt de regelaar een regelde
30 druk in de fles. De klep 500 is een afknijpklep, welke gedurende een
betrekkelijk korte periode wordt geopend. Derhalve verandert de druk in
de fles praktisch niet. De aflevering van het conjugaat wordt derhalve
nauwkeurig gemeten.

Het beweegbare blok 490 bezit een lateraal uitstekend, van in-
35 wendige schroefdraad voorzien gedeelte 510, dat een schroef 512 (zie
fig. 14) opneemt, die zich lateraal over de volle breedte van de behan-

delingspost uitstrekt. De schroef wordt geroteerd door een door een triac-
keten bestuurd wisselstroomaandrijfmotor 514 (zie fig. 4) overeenkomende
met de motor 152. De plaats van het beweegbare blok wordt gecontroleerd
door een uit een lichtemitter en een detector bestaand stelsel 516. De
5 lichtbundel, welke daartussen tot stand wordt gebracht, wordt onderschept
door een aantal vlaggen 518. Eén vlag bevindt zich op de plaats van elke
kolom van de reactieholten in de platen 216, 218. Het rekeninrichtings-
besturingsstelsel 14 ziet uit naar de aanwezigheid van een vlag in de
lichtbundel als het signaal om het beweegbare blok 490 tot stilstand te
10 brengen en conjugaat aan de reactieholten toe te voeren. Onder gebruik
van dit stelsel kan conjugaat in bij benadering 10 seconden aan een rij
van acht reactieholten worden toegevoerd. Het beweegbare blok is even-
eens voorzien van een einddetector, welke niet is weergegeven. De eind-
detector is zodanig opgesteld, dat deze aangeeft, dat het beweegbare
15 blok zich in een positie, bij de rand van de plaat bevindt, waarbij de
behandelingsposten 54, 56 naar beneden kunnen worden bewogen zonder
storing door de naalden 492, 493.

Bij het uitvoeren van de LAV-test wordt bij benadering 100 micro-
liter conjugaat bij de eerste behandelingspost aan elke reactieholte toe-
20 gevoerd, onafhankelijk van het feit of deze een patiëntspecimen of een
controle-eenheid bevat. Bij het uitvoeren van de hepatitis-test wordt
bij benadering 200 microliter conjugaat bij de eerste behandeling aan de
reactieholten toegevoerd.

Nadat het conjugaat aan elke reactieholte in een rij is toege-
25 voerd, bewegen de banden 410, 412 zonder eind deze rij voorbij de eerste
behandelingspost 54 en wordt de tweede incubatieperiode bepaald door de
tijd, welke de rij nodig heeft om de afstand tussen de eerste behande-
lingspost 54 en de tweede behandelingspost 56 af te leggen. Voor zowel
de LAV- als de hepatitis-test is de incubatieperiode één uur, hetgeen
30 overeenkomt met vijftien rijincrementen. De banen 372, 374 kunnen zijn
voorzien van gedeelde Plexiglas[®]-deksels 519 (zie fig. 3), welke boven de
platen 216, 218 zijn opgesteld om de gedeelten van het langwerpige incu-
batievlak 50, dat niet door de behandelingsposten wordt ingenomen, te
bedekken.

35 Zoals aangegeven in fig. 4, vindt het tweede eind 51 van het
langwerpige incubatievlak 50 zich bij de tweede behandelingspost 56.

Op deze wijze treedt de derde incubatieperiode bij kamertemperatuur op. De lengte van het incubatievlak dient te worden gekozen in overeenstemming met de door de fabrikant gespecificeerde incubatieperioden.

Aan het eind van de tweede incubatieperiode (nadat de platen 5 216, 218 zich over vijftien incrementen hebben voortbewogen) zal de eerste rij van elke plaat zich op een plaats onder de overeenkomstige tweede behandelingsposten 56 bevinden. In deze posten worden de aanzuigen wasprocedures voltooid, zoals boven is beschreven voor het eind van de eerste incubatieperiode. De tweede verticale naald 493 van 21 gauge 10 dient dan het chromogene substraat (chromogeen reagens) uit de chromogene substraatfles 80 aan elke reactieholte toe. De reactieholterijen worden derhalve in de derde incubatieperiode voortbewogen.

Het beweegbare blok 491 van de tweede behandelingspost 56 ondersteunt een derde naald 520 van 21 gauge, welke is ingebracht in een opening 522 (zie fig. 4 en 15) voor het afleveren van de blokkeeroplossing. 15 De opening 522 is één opening van een aantal evenwijdige openingen. Deze openingen zijn dwars op de tweede naald 493 van 21 gauge in de tweede behandelingspost 56 georiënteerd. Zoals aangegeven in de fig. 14 en 15 zijn de fluïdumaflevereindposities 527 van de derde naald van 20 21 gauge, wanneer deze zich in de verschillende openingen 522 bevinden, colineair met de kolom van de reactieholten, welke wordt bedient door de tweede naald 92 van 19 gauge. De fluïdumaflevereindgedeelten 527 van de derde naald 520 van 21 gauge liggen evenwel op een zodanige afstand van elkaar, dat een verplaatsing van 4, 5, 6 of 7 rijbreedte-incrementen 25 ten opzichte van het fluïdumaflevereind 494 van de tweede naald van 21 gauge aanwezig is, afhankelijk van het feit in welke opening 522 de derde naald is ingebracht. Deze afstand bepaalt de duur van de derde incubatieperiode voor het chromogene substraat.

De derde naald is via een blokkeeroplossingsleiding 86 met de 30. blokkeeroplossingsfles 84 verbonden. De druk daarin wordt op dezelfde wijze geregeld als bij de chromogene substraatfles 80 en de conjugaatfles 70.

Voor zowel de LAV- als hepatitis-test wordt de blokkeeroplossing gedurende bij benadering 30 minuten (8 incrementen) nadat het chromogene 35 substraat is toegevoerd, aan de reactieholten toegevoerd. Tijdens de derde incubatieperiode voor het chromogene substraat zal een kleur ontstaan

in evenredigheid met de hoeveelheid analyt, welke met het eerste reactiemiddel is gebonden. De blokkeeroplossing beëindigt de reactie en leidt tot een verdere kleurverandering.

Zoals eerder is vermeld, bevindt de verticale fotodichtheidsmeter 88 zich bij het tweede uiteinde 90 van het langwerpige incubatievlak 50. De fotodichtheidsmeter is in de behandelingsrichting beweegbaar op een wijze, overeenkomende met die, welke voor de eerste en tweede behandelingsposten 54, 56 eerder is beschreven. Een schematische afbeelding van de fotodichtheidsmeter vindt men in de fig. 16 en 17. Het verdient de voorkeur bij benadering 100 microliter chromogeen substraat aan het eind van de tweede incubatieperiode en 50-100 microliter blokkeeroplossing aan het eind van de derde incubatieperiode toe te voeren, zodat alle reactieholten in de plaat bij benadering 150-200 microliter oplossing bevatten. Hierdoor treedt in elke reactieholte in hoofdzaak op dezelfde plaats fluïdummeniscus op.

Zoals aangegeven in fig. 16 omvat de fotodichtheidsmeter een lichtbron 528, waarbij bij voorkeur gebruik wordt gemaakt van een kwartshalogeenlamp. Een conventioneel lensstelsel 530 focusseert het beeld van de lichtbron 528 op een lichtgeleiderbundel 532. De lichtgeleiderbundel in fig. 16 is aangegeven als een bundel, welke slechts acht vezels omvat. Het stelsel omvat in wezen 16 vezels, waarbij acht vezels zich naar elk van de eerste en tweede behandelingslijnen 24, 26 uitstrekken. De individuele lichtgeleidervezels 534 eindigen in een gepolijst eind 536. De lichtbundel, welke daaruit uittreedt, beweegt zich door een eerste opening 538, welke strooilicht elimineert. De lichtbundel beweegt zich dan door een focusseringslens 540, welke veroorzaakt, dat de bundel wordt geconvergeerd en een smalste gedeelte 542 bezit, dat in hoofdzaak bij het midden van de in de reactieholte gevormde fluïdummeniscus 480 is gelegen. Een tweede opening 544 beperkt de lichtbundel verder, zodat geen strooilicht via de transparante bodem 476 van de reactieholte binnentreedt.

De door de focusseringslens 540 bepaalde optische as staat ook in hoofdzaak loodrecht op de fluïdummeniscus bij het midden daarvan. Het is gebleken, dat door de lichtbundel zodanig te focuseren, dat de optische as in hoofdzaak loodrecht op de meniscus staat en zodanig, dat het smalste gedeelte van de lichtbundel de meniscus in hoofdzaak in het

midden daarvan snijdt, de door de kromming van de meniscus veroorzaakte refractie tot een minimum wordt teruggebracht. Refractie is bijzonder ongewenst bij metingen van het absorptie-type omdat het kan voorkomen, dat gebroken lichtbundels niet een detector binnentreden en derhalve op
5 een onjuiste wijze kunnen worden geïnterpreteerd als te zijn geabsorbeerd door een fluïdummonster. Volgens de uitvinding wordt de detector 546 direct boven de open bovenzijde van de reactieholte opgesteld en heeft deze een diameter, welke bij benadering tweemaal zo groot is als de te verwachten diameter van de lichtbundel bij de detector.

10 Het meniscus-focusseringsstelsel is ondergebracht in een onderste optisch huis 548 onder het langwerpige incubatievlak 50. Acht openingen 550 zijn daarin gevormd om het mogelijk te maken, dat de lichtbundel wordt doorgelaten. De detectoren 546 zijn ondergebracht in een bovenste eenheid 552, welke, zoals het best blijkt uit fig. 3, op een zo grote
15 afstand van het langwerpige incubatievlak 50 is opgesteld, dat een plaat zich daartussen kan voortbewegen.

De fotodichtheidsmeter omvat eveneens een aantal filters 554 met verschillende transmissie-eigenschappen. De filters zijn gemonteerd op een rondgaande band, welke wordt aangedreven door een door een triac
20 bestuurd wisselstroomaandrijfmotor 558, welke overeenkomt met de aandrijfmotor 152. Bij de aandrijfmotor 558 wordt gebruikt gemaakt van een terugkoppelmechanisme, dat overeenkomt met het terugkoppelmechanisme 156, teneinde het mogelijk te maken, dat het rekeninrichtingsbesturingsstelsel
14 de juiste filters voor de tests, welke worden uitgevoerd, kiest.

25 De elektronische bedieningsmoduul 16 bevat acht bedrijfsketenpanelen. Het eerste en tweede ketenpaneel 570 bevatten de triac-besturingsketens voor al de wisselstroomaandrijfmotoren in het hoofdinstrument 12. De derde en vierde ketenpanelen 572 bevatten de Hewlett-Packard HCTL-1000 gelijkstroombesturingsketens voor de gelijkstroommotoren in het
30 hoofdinstrument. Het vijfde ketenpaneel 574 bevat de analoog-digitaal-omzetters voor elk van de zestien optische detectoren 546 in de verticale fotodichtheidsmeter 88. Het zevende ketenpaneel 578 bevat poorten, die door de rekeninrichting worden gebruikt om te communiceren met de elektronische bedieningsmoduul. Het achtste ketenpaneel 580 bevat poorten
35 en verbindingsinrichtingen om de hoofdeenheid 12 met de elektronische bedieningsmoduul 16 te verbinden. De rekeninrichting en de elektronische

8702591

bedieningsmoduul gebruiken ook voedingsbronnen, welke niet zijn weergegeven.

Het is mogelijk het hoofdinstrument 12 te voorzien van een enkele verdunningsholte 582 met een afvoer, welke voor een fluïdum met de was-
5 postaanzuigleiding 368 is verbonden. Verdunningen kunnen in deze ene kom in plaats van in gescheiden verdunningskommen 348 op de verdunningskom-
plaat 346 voor elk van de reageerbuizen worden tot stand gebracht. Er kunnen verschillende andere wijzigingen worden aangebracht in de pompen en motoren, die de verschillende onderdelen van het hoofdinstrument 12
10 aandrijven. Zo kunnen bijvoorbeeld andere inrichtingen dan drukgevoelige membranen in de toevoerpost worden gebruikt om de verticale instelling van een geïdentificeerde reageerbuis te bepalen.

C O N C L U S I E S

1. Geautomatiseerd patiëntmonsteranalyse-instrument voor het op een positieve wijze identificeren en onderhouden van de identiteit van een aantal patiëntmonsters, welke zijn ondergebracht in individuele monsterhouders, gekenmerkt door een houdersteun met een aantal reservoires voor
5 het verwijderbaar opnemen van de monsterhouders op discrete plaatsen, identificatie-organen om een monsterhouder met een patiënt te identificeren, waarbij de geïdentificeerde monsterhouder in een gekozen reservoir wordt gepositioneerd, aftasorganen om de aanwezigheid van de geïdentificeerde monsterhouder in het gekozen reservoir af te tasten, en belemmeringsorganen, welke operatief met de identificatie-organen en aftastorganen samenwerken om een identificatie van een andere monsterhouder te beletten totdat de geïdentificeerde monsterhouder is afgetast als zijnde aanwezig in het gekozen reservoir.
10
2. Instrument volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de houdersteun is voorzien van organen om een relatieve neerwaartse verticale beweging van ontvangen monsterhouders mogelijk te maken en een aantal drukgevoelige schakelaars, waarbij één schakelaar onder elk reservoir op de houdersteun zodanig is aangebracht, dat door een neerwaartse verticale beweging van de geïdentificeerde monsterhouder de schakelaar
20 daaronder wordt geactiveerd.
3. Instrument volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat de houdersteun is voorzien van instelgedeelten en waarbij de aftastorganen zijn voorzien van organen om de indexgedeelten van de houdersteun op te nemen teneinde een reproduceerbare oriëntatie van de houdersteun op de aftastorganen mogelijk te maken.
25
4. Instrument volgens conclusie 1, gekenmerkt door voorkiesorganen, welke operatief met de identificatie-organen samenwerken om het gekozen reservoir automatisch vooraf te kiezen.
5. Instrument volgens conclusie 1 ten gebruike bij reactieplaten
30 van het type voorzien van een aantal reactieholten met open bovenzijden, welke aanwezig zijn in een regelmatig matrixstelsel van rijen en kolommen, gekenmerkt door overdrachtsorganen om een gedeelte van elk patiëntmonster uit elke opgenomen monsterhouder naar een overeenkomstige reactieholte over te dragen, en geheugenorganen, welke op een operationele

3702591

wijze met de overdrachtsorganen samenwerken om de matrixplaats van elke overeenkomstige reactieholte, die een overgedragen patiëntmonstergedeelte bevat, vast te houden.

6. Instrument volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de monster-
5 overdrachtsorganen zijn voorzien van een pipet met een open topeind en
en een verdunningsmiddel opnemend eind, pipettoevoerorganen, welke
met het, het verdunningsmiddel opnemende eind zijn verbonden om aan de
pipet op een nauwkeurige wijze een oplosmiddel toe te voeren en tussen
het oplosmiddel en de pipet en het patiëntmonster of een patiëntmonster-
10 verdunning een luchtspleet tot stand te brengen en te onderhouden, welke
via het open topeind van de pipet wordt aangezogen, pipetbesturings-
organen, die op een operationele wijze samenwerken met de geheugenorganen om
het gehele patiëntmonster met een eerste gemeten hoeveelheid verdunnings-
middel aan een verdunningskom toe te voeren teneinde een eerste verdun-
15 ning te vormen en een gemeten gedeelte van de eerste verdunning te ont-
trekken en de gehele afgevoerde eerste verdunning met een tweede gemeten
hoeveelheid verdunningsmiddel aan de overeenkomstige reactieholte toe te
voeren, en automatische organen om het open topeind voordat de pipet
een volgend patiëntmonstergedeelte aanzuigt te wassen.

20 7. Instrument volgens conclusie 6, gekenmerkt door een verdunnings-
komplaat, welke kan worden gepositioneerd op de houdersteun en welke een
aantal openingen bepaalt, die op één lijn kunnen worden gebracht met de
houderreservoirs voor het daardoor laten passeren van de monsterhouders,
welke plaat is voorzien van een aantal verdunningskommen, één verdunnings-
25 kom voor elk houderreservoir, welke verdunningskommen open bovenzijden
en gesloten onderzijden hebben en interstitieel tussen de openingen zijn
gelegen, waarbij de monsteroverdrachtsorganen dienen om het afgevoerde
patiëntmonster en de eerste gemeten hoeveelheid verdunningsmiddel aan
één van de verdunningskommen bij de monsterhouder waaruit het patiënt-
30 monster werd onttrokken voor het vormen van de eerste verdunning toe te
voeren.

8. Instrument volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de verdun-
ningskom een afvoer bezit.

9. Instrument volgens conclusie 5, gekenmerkt door organen om de
35 oriëntatie van de houdersteun ten opzichte van de overdrachtsorganen te
bepalen.

10. Instrument volgens conclusie 1 ten gebruike bij reactieplaten van het type voorzien van een aantal reactieholten met open bovenzijden, die volgens een regelmatig matrixstelsel van rijen en kolommen zijn opgesteld, waarbij de reactieholten van het type zijn, welke een eerste reactiemid-
5 del bevatten, dat in staat is een binding aan te gaan met een analyt, waarvan vermoed wordt dat deze aanwezig is in de patiëntmonsters, met het kenmerk, dat het instrument verder is voorzien van een verwerkings-
lijn voor het sequentieel verwerken van rijen van reactieplaten teneinde drukvariaties tussen reactieplaatrijen tot een minimum terug te brengen
10 voorzien van geleidingsorganen om de reactieplaat te geleiden wanneer de plaat zich langs een baan voortbeweegt, aandrijforganen om de reactieplaat incrementaal langs de baan in een behandelingsrichting met de rijen dwars op de baan en met getempeerde intervallen voort te bewegen, waarbij elk incrementale voortbeweging een lengte heeft, die bij benade-
15 ring gelijk is aan de afstand tussen naast elkaar gelegen reactieplaatrijen, een temperatuurbestuurde incubatievlak met een ingangseind en een uittredeind, dat langs de baan zodanig is opgesteld, dat dit zich direct onder de reactieplaat bevindt wanneer de plaat wordt voortbewogen en een breedte heeft, welke bij benadering gelijk is aan de lengte van
20 de reactieplaatrij teneinde de reactieplaatrijen te incuberen wanneer de plaat incrementaal wordt voortbewogen, overdrachtsorganen om een gedeelte van een patiëntmonster uit ten minste enige van de ontvangen monsterhouders automatisch naar een overeenkomstige reactieholte in één rij van reactieholten bij het incubatievlakingangseind met patiëntmonsters
25 of verdunningen daarvan binnen het getempeerde interval over te dragen, waarbij de positie van de ene rij bij het incubatievlakingangseind het begin van de baan bepaalt, geheugenorganen, welke op een operationele wijze samenwerken met de overdrachtsorganen om de matrixplaats van elke overeenkomstige reactieholte in de ene rij, welke een overgedragen
30 patiëntmonstergedeelte bevat, te onthouden, een eerste behandelingspost, welke langs de baan is opgesteld voorzien van eerste verwijderingsorganen om het patiëntmonster en niet-gebonden analyt uit elke reactieholte in de ene rij gelijktijdig te verwijderen, eerste wasorganen om elke reactieholte in de ene rij gelijktijdig te wassen en eerste optelorganen om
35 snel een voorafbepaalde hoeveelheid van een conjugaat van een indicator en een tweede reactiemiddel aan elke reactieholte in de ene rij toe te

8702591

voeren, een tweede behandelingspost, welke langs de baan is opgesteld en in de behandelingsrichting ten opzichte van de eerste behandelingspost is verplaatst, voorzien van tweede verwijderingsorganen om gelijktijdig niet-gebonden conjugaat van de indicator en het tweede reactiemiddel uit elke
5 reactieholte in de ene rij te verwijderen, tweede wasorganen voor het gelijktijdig wassen van elke reactieholte in de ene rij en tweede toevoegorganen voor het snel toevoegen van een voorafbepaalde hoeveelheid van een chromogene substraat aan elke reactieholte in de ene rij, blokkeeroplossingstoevoerorganen om snel een blokkeeroplossing aan elke holte in
10 de ene rij toe te voeren, bepalingorganen, bij het incubatievlakuittrede-eind, voor het bepalen van een eigenschap van elke behandelde reactieholte in de ene rij, waarbij de plaats van de bepalingorganen het eind van de baan bepaalt en zendorganen, welke op een operatieve wijze met de geheugenorganen samenwerken voor het uitzenden van een signaal, dat
15 representatief voor de bepaalde karakteristiek van elke reactieholte in de ene rij en de overeenkomstige monsterhouderidentiteit naar een weer-geefinrichting.

11. Instrument volgens conclusie 10, gekenmerkt door organen voor het selectief positioneren van de eerste en tweede behandelingsposten
20 langs de baan ten opzichte van de incubatievlakingangs- en uittrede-einden en wel zodanig, dat een eerste variabele afstand tussen het incubatievlak-ingangseind en de eerste behandelingspost een variabele eerste incubatieperiode bepaalt en een tweede variabele afstand tussen de eerste behandelingspost en de tweede behandelingspost een variabele tweede incubatie-
25 periode bepaalt.

12. Instrument volgens conclusie 11, gekenmerkt door organen om de blokkeeroplossingstoevoerorganen langs de baan op een selectieve wijze zodanig ten opzichte van de tweede behandelingspost te positioneren, dat een derde variabele afstand daartussen een variabele derde incubatie-
30 periode bepaalt.

13. Instrument volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de eerste en tweede toevoerorganen elk zijn voorzien van organen om de positie van elke holte in de ene rij te lokaliseren en organen om het conjugaat van de indicator en het tweede reactiemiddel respectievelijk het chromogene
35 substraat in serie aan elk van de gelokaliseerde reactieholten in de ene rij toe te voeren.

8/02591

14. Instrument volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat de tweede serie toevoerorganen dienen voor het daarop monteren van de blokkeer-oplossingstoevoerorganen.

15. Instrument volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de eerste
5 verwijderingsorganen elk zijn voorzien van een aantal langwerpige aanzuigbuizen, één aanzuigbuis voor elke reactieholte in de ene rij, welke beweegbaar zijn tussen een teruggetrokken positie en een uitgestoken positie, waarbij elke aanzuigbuis is voorzien van een fluïduminlaat, die boven de open bovenzijden van de reactieholten kan worden gepositio-
10 neerd wanneer de aanzuigbuizen zich in de teruggetrokken positie bevinden en bij de onderzijden van de reactieholten kan worden gepositioneerd wanneer de aanzuigbuizen zich de uitgestoken positie bevinden, waarbij elk verwijderingsorgaan voorts is voorzien van vacuümorganen om in de aanzuigbuizen een geregeld partieel vacuüm tot stand te brengen en orga-
15 nen om de aanzuigbuizen op een regelbare wijze tussen de teruggetrokken en uitgestoken posities te bewegen, in coördinatie met de vacuümorganen, een en ander zodanig, dat de fluïduminlaten in aanraking blijven met het fluïdumoppervlak in de reactieholten wanneer het fluïdum wordt verwijderd, waardoor een fluïdummeniscus, gevormd door de fluïdumoppervlaktetensioning,
20 de reactieholten droogschrobt.

16. Instrument volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat de organen voor het regelbaar bewegen van de aanzuigbuizen zodanig werken, dat de snelheid waarmee de fluïdummeniscus in de reactieholten zich naar beneden beweegt gelijk is aan de snelheid waarmee de aanzuigbuizen naar de
25 uitgestoken posities worden bewogen.

17. Instrument volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat de eerste en tweede wasorganen elk zijn voorzien van een aantal wasbuizen, één wasbuis voor elke reactieholte in de ene rij, waarbij elke wasbuis is voorzien van een fluïdumuitlaat, welke zodanig is gepositioneerd, dat een
30 hoge-drukstroom van wasoplossing bij een naastgelegen aanzuigbuis wordt gericht teneinde de naastgelegen aanzuigbuis te treffen en de wasoplossing in een overeenkomstige reactieholte, welke zich daaronder bevindt, wordt gedispergeerd, en wasbustoevoerorganen, welke op een operationele wijze met de eerste en tweede verwijderingsorganen samenwerken om aan de
35 wasbuizen achtereenvolgende hoge-drukstromen van een wasoplossing toe te voeren teneinde de reactieholten en de aanzuigbuizen krachtig te wassen.

18. Instrument volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de aanzuigbuisen in hoofdzaak verticaal zijn opgesteld en de wasbuisen ten opzichte van de aanzuigbuisen onder een hoek van bij benadering 15° zijn opgesteld.

19. Instrument volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de was-
5 buizen een binnendiameter van bij benadering 0,7 mm hebben en de wasbuis-
toevoerorganen zijn voorzien van een door een solenoïde bedreven vloeistofpomp met een verplaatsing, welke voldoende is om aan elke wasbuis bij benadering 0,125 ml wasoplossing toe te voeren, en een verplaatsingsslagperiode van bij benadering 100-200 millisec heeft wanneer de solenoïde
10 wordt bekrachtigd teneinde de hoge-drukstromen van de wasoplossing te verkrijgen.

20. Instrument volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de bepalingsorganen zijn voorzien van een optische fotodichtheidsmeter met een aantal optische filters met verschillende lichttransmissie-eigenschappen.

15 21. Automatisch patiëntmonsteranalyse-instrument ten gebruike bij reactieplaten van het type met een aantal reactieholten met open bovenzijden, opgesteld volgens een regelmatig matrixstelsel van rijen en kolommen, waarbij de reactieholten van het type zijn, welke een eerste reactiemiddel bevatten, dat in staat is een binding aan te gaan met een
20 analyt, waarvan wordt vermoed, dat deze in de patiëntmonsters aanwezig is, gekenmerkt door geleidingsorganen om de reactieplaat te geleiden wanneer de plaat zich langs een baan voort beweegt, aandrijforganen om de reactieplaat incrementaal langs de baan in een behandelingsrichting met de rijen dwars op de baan en in getempeerde intervallen voort te be-
25 wegen, waarbij elke incrementale voortbeweging een lengte heeft, die bij benadering gelijk is aan de afstand tussen naast elkaar gelegen reactieplaatrijen, een temperatuurbestuurde incubatievlak met een ingangseind en een uittredeind, dat zodanig langs de baan is opgesteld, dat dit zich direkt onder de reactieplaat bevindt wanneer de plaat wordt voortbewogen,
30 en een breedte heeft welke bij benadering gelijk is aan de lengte van de reactieplaatrij teneinde de reactieplaatrijen te incuberen wanneer de plaat incrementaal wordt voortbewogen, een vulpost met organen om aan één rij van reactieholten bij het incubatievlakingangseind patiëntmonsters of verdunningen daarvan toe te voeren binnen het getempeerde interval,
35 waarbij de positie van de ene rij bij het incubatievlakingangseind het begin van de baan bepaalt, een eerste behandelingspost, welke langs de

- baan is opgesteld en voorzien is van eerste verwijderingsorganen voor het
gelijktijdig verwijderen van het patiëntmonster en niet-gebonden analyt
uit elke reactieholte in de ene rij, eerste wasorganen voor het gelijk-
tijdig wassen van elke reactieholte in de ene rij, en eerste toevoeg-
5 organen voor het snel toevoegen van een voorafbepaalde hoeveelheid van
een conjugaat van een indicator en een tweede reactiemiddel aan elke
reactieholte in de ene rij, een tweede behandelingspost, welke langs de
baan is opgesteld en in de behandelingsrichting ten opzichte van de eer-
ste behandelingspost is verplaatst, voorzien van tweede verwijderings-
10 organen voor het gelijktijdig verwijderen van niet-gebonden conjugaat
van de indicator en het tweede reactiemiddel uit elke reactieholte in
de ene rij, tweede wasorganen voor het gelijktijdig van elke reactie-
holte in de ene rij, en tweede toevoegorganen voor het snel toevoegen
van een voorafbepaalde hoeveelheid van een chromogeen substraat aan elke
15 reactieholte in de ene rij, blokkeeroplossingstoevoerorganen voor het
snel toevoegen van een blokkeeroplossing aan elke holte in de ene rij,
en bepalingorganen, bij het incubatievlakuittreedeind, voor het bepalen
van een karakteristiek van elke behandelde reactieholte in de ene rij,
waarbij de positie van de bepalingorganen het eind van de baan bepaalt.
- 20 22. Instrument volgens conclusie 21, gekenmerkt door organen om de
eerste en tweede behandelingsposten zodanig selectief langs de baan ten
opzichte van de incubatievlakingangs- en uittreedeinden te positioneren,
dat een eerste variabele afstand tussen het incubatievlakingangseind en
de eerste behandelingspost een variabele eerste incubatieperiode bepaalt
25 en een tweede variabele afstand tussen de eerste behandelingspost en de
tweede behandelingspost een variabele tweede incubatieperiode bepaalt.
23. Instrument volgens conclusie 22, gekenmerkt door organen om de
blokkeeroplossingstoevoegorganen zodanig selectief langs de baan ten
opzichte van de tweede behandelingspost te positioneren, dat een derde
30 variabele afstand daartussen een variabele derde incubatieperiode bepaalt.
24. Instrument volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat de eerste
en tweede toevoegorganen elk zijn voorzien van organen om de positie van
elke holte in de ene rij te lokaliseren en organen om het conjugaat van
de indicator en het tweede reactiemiddel respectievelijk het chromogeen
35 substraat in serie aan elk van de gelokaliseerde reactieholten in de
ene rij toe te voegen.

8702501

25. Instrument volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat de tweede serie toevoegorganen dienen voor het daarop monteren van de blokkeeroplossingstoevoegorganen.

26. Instrument volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat de eerste
5 en tweede verwijderingsorganen elk zijn voorzien van een aantal langwerpig
aanzuigbuizen, één aanzuigbuis voor elke reactieholte in de ene rij,
welke beweegbaar zijn tussen een teruggetrokken positie en een uitgestoken
positie, waarbij elke aanzuigbuis is voorzien van een fluïdum-
inlaat, die boven de open bovenzijden van de reactieholten kan worden
10 gepositioneerd wanneer de aanzuigbuizen zich in de teruggetrokken positie
bevinden en bij de onderzijden van de reactieholten kan worden gepositioneerd
wanneer de aanzuigbuizen zich in de uitgestoken positie bevinden, waarbij elk
verwijderingsorgaan voorts is voorzien van vacuümorganen om in de aanzuigbuizen
een geregeld partieel vacuüm tot stand
15 te brengen en organen om de aanzuigbuizen op een regelbare wijze tussen de
teruggetrokken en uitgestoken posities te bewegen, in coördinatie met de
vacuümorganen, een en ander zodanig, dat de fluïduminlaten in aanraking met
het fluïdum in de reactieholten blijven wanneer het fluïdum wordt verwijderd,
waardoor een fluïdummeniscus, die door de fluïdum-
20 oppervlaktetenspanning wordt gevormd, de reactieholten droogschrobt.

27. Instrument volgens conclusie 26, met het kenmerk, dat de organen voor
het regelbaar bewegen van de aanzuigbuizen zodanig werken, dat de snelheid
waarmede de fluïdummeniscus in de reactieholten zich naar beneden beweegt
gelijk is aan de snelheid waarmede de aanzuigbuizen naar de uit-
25 gestoken posities worden bewogen.

28. Instrument volgens conclusie 26, met het kenmerk, dat de eerste en
tweede wasorganen elk zijn voorzien van een aantal wasbuizen, één wasbuis
voor elke reactieholte in de ene rij, waarbij elke wasbuis is voorzien van
een fluïdumuitlaat, welke zodanig is gepositioneerd, dat
30 een hoge-drukstroom van wasoplossing bij een naastgelegen aanzuigbuis
wordt gericht teneinde de naastgelegen aanzuigbuis te treffen en de wasoplossing
in een overeenkomstige zich daaronder bevindende reactieholte te dispergeren,
en wasbuistoevoerorganen, die op een operationele wijze met de eerste en
tweede verwijderingsorganen samenwerken om aan de was-
35 buizen opeenvolgende hoge-drukstromen van een wasoplossing toe te voeren
teneinde de reactieholten en de aanzuigbuizen op een krachtige wijze te wassen.

8702531

29. Instrument volgens conclusie 28, met het kenmerk, dat de aanzuigbuisen in hoofdzaak verticaal zijn opgesteld en de wasbuisen ten opzichte van de aanzuigbuisen onder een hoek van bij benadering van 15° zijn opgesteld.

5 30. Instrument volgens conclusie 28, met het kenmerk, dat de wasbuisen een inwendige diameter van bij benadering 0,7 mm hebben en de wasbuis-toevoerorganen zijn voorzien van een door een solenoïde bedreven vloeistofpomp met een verplaatsing, welke voldoende is om bij benadering 0,125 ml wasoplossing aan elke wasbuis toe te voeren en een verplaat-
10 singsslagperiode van bij benadering 100-200 millisecon wanneer de solenoïde wordt bekrachtigd voor het verkrijgen van de hoge-drukstromen van de wasoplossing.

31. Instrument volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat de bepaa-
lingsorganen zijn voorzien van een optische fotodichtheidsmeter met een
15 aantal optische filters met verschillende lichttransmissie-eigenschappen.

32. Automatisch patiëntmonsteranalyse-instrument voor het op een
positieve wijze identificeren en onderhouden van de identiteit van een
aantal patiëntmonsters, welke zijn ondergebracht in individuele monster-
houders, gekenmerkt door een houdersteun met instelgedeelten en een aan-
20 tal reservoirs voor het verwijderbaar opnemen van de monsterhouders op
discrete plaatsen, een identificatie-inrichting, welke een uniek signaal
opwekt, dat indicatief is voor de geïdentificeerde monsterhouder,
waarbij de geïdentificeerde monsterhouder in een gekozen reservoir moet
worden opgenomen, een aftaststelsel met instelgedeelten, die kunnen
25 samenwerken met de instelgedeelten van de houder om de houdersteun op
het aftaststelsel te oriënteren, en voorzien van een aantal aftast-
inrichtingen, die op de discrete plaatsen zijn opgesteld om de ontvangst
van de geïdentificeerde monsterhouder in het gekozen reservoir te detec-
teren, en een besturingsstelsel, dat op een operationele wijze met de iden-
30 tificatieorganen en het aftaststelsel samenwerkt voorzien van een sig-
naalprocessor, welke de unieke signalen verwerkt en een identificatie
van een ander monster belet totdat het geïdentificeerde monster is af-
getast als zijnde ontvangen in het gekozen reservoir, een geheugen, dat
de discrete plaats van de ontvangen monsterhouder herinnert en een
35 indicator, welke aan een bedienend persoon aangeeft, dat de geïdenti-
ficeerde monsterhouder in het gekozen reservoir is opgenomen.

6702 001

33. Instrument volgens conclusie 32 ten gebruike bij reactieplaten van het type met een aantal reactieholten met open bovenzijden op bekende plaatsen, met het kenmerk, dat het instrument is voorzien van een patiënt-monsteroverdrachtsstelsel, dat op een operatieve wijze samenwerkt met
5 het besturingsstelsel en een gedeelte van elk patiëntmonster naar een overeenkomstige holte van de reactieholten overdraagt voorzien van een lineaire reactieplaattransporteur met reactieplaatgeleidingen, welke de reactieplaat in een behandelingsrichting geleiden, een reactieplaattransporteuraandrijfstelsel om de reactieplaat op de reactieplaatgeleidingen
10 voort te bewegen en een reactieplaatpositie-aftastinrichting, welke een reactieplaatpositiesignaal opwekt, een lineaire houdersteuntransporteur, welke in hoofdzaak evenwijdig aan de reactieplaattransporteur is opgesteld en voorzien is van houdersteungeleidingen, welke de houdersteun geleiden, een houdersteuntransporteuraandrijfstelsel om de houdersteun
15 op de houdersteungeleidingen voort te bewegen en een houdersteunpositie-aftastinrichting, welke een houdersteunpositiesignaal opwekt, een horizontaal dwarsonderdeel, dat in hoofdzaak dwars ten opzichte van de transporteur is opgesteld en wel voldoende boven de transporteurs om het mogelijk te maken, dat de reactieplaat en de houdersteun daaronder kun-
20 nen passeren wanneer deze worden voortbewogen, een horizontaal beweegbare pipetsteun, die beweegbaar op het horizontale dwarsonderdeel is gepositioneerd, voorzien van een horizontale positie-aftastinrichting, welke een pipetsteunpositiesignaal opwekt en een pipetsteunaandrijfstelsel, een verticaal beweegbare automatische pipet, welke op de hori-
25 zontaal beweegbare pipetsteun is gepositioneerd, voorzien van een verdunningsmiddel opnemend eind en een open topeind, en een fluïdum-niveau-aftastinrichting bij het open topeind, welke aftastinrichting een fluïdumniveausignaal opwekt, en een automatisch pipetaandrijfstelsel, een verdunningsmiddelbesturingsmechanisme met een automatische precisie-
30 spuit, die voor een fluïdum is verbonden met een automatische klep met twee standen voorzien van een toevoerpoort, welke met een verdunningsmiddelbron is verbonden en een pipetpoort, welke voor fluïdum is verbonden met het verdunningsmiddelopneemeind van de pipet, een kleppositie-aftastinrichting, die een kleppositiesignaal opwekt en een spuit-
35 positie-aftastinrichting, welke een spuitpositiesignaal opwekt, en een zender, welke het reactieplaatpositiesignaal, het houdersteunpositie-

signaal, het pipetsteunpositiesignaal en het fluïdumniveausignaal naar de signaalprocessor overdraagt, waarbij het besturingsstelsel het reactieplaattransporteuraandrijfstelsel, het houdersteuntransporteuraandrijfstelsel, het pipetsteunaandrijfstelsel, het automatische pipetaandrijfstelsel, de automatische klep met twee posities en de automatische precisiespuit zodanig beïnvloedt, dat een gedeelte van ten minste een deel van het patiëntmonster uit de ontvangen monsterhouders naar de overeenkomstige reactieholten op de bekende plaatsen wordt overgedragen, waarbij het geheugen van het besturingsstelsel de bekende plaats voor elke overgedragen patiëntmonsterpositie herinnert.

34. Automatisch patiëntmonsteranalyseinstrument ten gebruike bij reactieplaten van het type met zich naar buiten uitstreckende flenzen en een aantal reactieholten met open bovenzijden, die volgens een regelmatig matrixstelsel van rijen en kolommen zijn opgesteld, waarbij de reactieholten van het type zijn, die een eerste reactiemiddel bevatten, dat in staat is om een binding aan te gaan met een analyt, waarvan wordt vermoed, dat deze in de patiëntmonsters aanwezig is, gekenmerkt door een reactieplaattransporteur met twee langwerpige, in hoofdzaak evenwijdige geleidingsbanen, welke een baan bepalen, waarbij de geleidingsbanen zijn voorzien van longitudinale gleuven, die de reactieplaatflenzen zodanig glijdbaar opnemen, dat de reactieplaatrijen in hoofdzaak loodrecht op de baan staan, een incrementaal reactieplaattransporteuraandrijfstelsel, dat de reactieplaat incrementaal in de banen en langs een baan in een behandelingsrichting met getempeerde intervallen voortbeweegt, waarbij elke incrementale voortbeweging een lengte heeft, die bij benadering gelijk is aan de afstand tussen naast elkaar gelegen reactieplaatrijen, een temperatuur-bestuurde incubatieplaat met een ingangseind en een uittredeind, welke dwars op de baan is opgesteld en een incubatievlak, dat langs de baan zodanig is opgesteld, dat dit zich direct onder de reactieplaat bevindt wanneer de plaat in de banen wordt voortbewogen, en met een breedte, welke bij benadering gelijk is aan de reactieplaatrijlengte teneinde de reactieplaatrijen te incuberen wanneer de plaat incrementaal wordt voortbewogen, en een vulpost met een beweegbare automatische pipet, welke aan één rij van reactieholten bij het incubatievlakingangseind patiëntmonsters of verdunningen daarvan toevoert binnen het getempeerde interval, waarbij de positie van de ene rij bij

het incubatievlakingangseind het begin van de baan bepaalt.

35. Instrument volgens conclusie 34 voorzien van een verticaal beweegbare eerste behandelingspost, die de langs de baan is opgesteld en zich in de behandelingsrichting op een afstand van het incubatievlakingangseind bevindt, en wel zodanig, dat de afstand daartussen een eerste incubatieperiode bepaalt, gekenmerkt door een aantal langwerpige aanzuigbuizen, één aanzuigbuis voor elke reactieholte in de ene rij, om gelijktijdig een patiëntmonster en niet-gebonden analyt uit elke reactieholte in de ene rij te verwijderen, waarbij de buizen beweegbaar zijn met de behandelingspost tussen een teruggetrokken positie en een uitgestoken positie, waarbij elke aanzuigbuis is voorzien van een fluïduminlaat, welke boven de open bovenzijden van de reactieholten kan worden opgesteld wanneer de aanzuigbuizen zich in de teruggetrokken positie bevinden en bij de onderzijden van de reactieholten kan worden geplaatst wanneer de aanzuigbuizen zich in de uitgestrekte positie bevinden, en vacuümorganen om in de aanzuigbuizen een geregeld partieel vacuüm tot stand te brengen, een aantal wasbuizen, één wasbuis voor elke reactieholte in de ene rij, waarbij elke wasbuis is voorzien van een fluïdumuitlaat, welke zodanig is opgesteld, dat een hoge-drukstroom van wasoplossing bij een naastgelegen aanzuigbuis wordt gericht teneinde de naastgelegen aanzuigbuis te treffen en de wasoplossing in een overeenkomstige zich daaronder bevindende reactieholte te dispergeren, en wasbuiستoevoerorganen om aan de wasbuizen gelijktijdig opeenvolgende hogedrukstromen van wasoplossing toe te voeren teneinde de reactieholten en de aanzuigbuizen op een krachtige wijze te wassen, organen om de eerste behandelingspost regelbaar zodanig verticaal te bewegen, dat de aanzuigbuizen beweegbaar zijn tussen de teruggetrokken en uitgestoken posities, in coördinatie met de vacuümorganen, en zodanig, dat de fluïduminlaten in aanraking blijven met het fluïdum in de reactieholten wanneer het fluïdum wordt verwijderd, waardoor een fluïdummeniscus, welke door de fluïdumoppervlaktetensioning wordt gevormd, de reactieholten droogschrobt, en eerste toevoegorganen om snel een voorafbepaalde hoeveelheid van een conjugaat van een indicator en een tweede reactiemiddel aan elke reactieholte in de ene rij toe te voegen.

36. Instrument volgens conclusie 35 voorzien van een tweede behandelingspost, welke langs de baan is opgesteld en in de behandelingsrichting op een zodanige afstand van de eerste behandelingspost is opgesteld, dat de afstand daartussen een tweede incubatieperiode bepaalt, gekenmerkt door een aantal langwerpige aanzuigbuizen, één aanzuigbuis voor elke reactieholte in de ene rij, om gelijktijdig niet-gebonden conjugaat van een indicator en een tweede reactiemiddel uit de reactieholte in de ene rij te verwijderen, welke aanzuigbuizen met de behandelingspost tussen een teruggetrokken positie en een uitgestrekte positie beweegbaar zijn, waarbij elke aanzuigbuis is voorzien van een fluïduminlaat, die boven de open bovenzijden van de reactieholten kan worden geplaatst wanneer de aanzuigbuizen zich in de teruggetrokken positie bevinden en bij de onderzijden van de reactieholten kan worden geplaatst wanneer de aanzuigbuizen zich in de uitgestrekte positie bevinden, en vacuümorganen om in de aanzuigbuizen een geregeld partieel vacuüm tot stand te brengen, een aantal wasbuizen, één wasbuis voor elke reactieholte in de ene rij, waarbij elke wasbuis is voorzien van een fluïdumuitlaat, welke zodanig is opgesteld, dat een hoge-drukstroom van wasoplossing bij een naastgelegen aanzuigbuis wordt gericht teneinde de naastgelegen aanzuigbuis te treffen en de wasoplossing in een overeenkomstige zich daaronder bevindende reactieholte te dispergeren, en wasbuistoevoerorganen om aan de wasbuizen gelijktijdig opeenvolgende hoge-drukstromen van wasoplossing toe te voeren teneinde de reactieholten en de aanzuigbuizen op een krachtige wijze te wassen, organen om de tweede behandelingspost regelbaar zodanig verticaal te bewegen, dat de aanzuigbuizen tussen te teruggetrokken en uitgestoken posities beweegbaar zijn in coördinatie met de vacuümorganen, zodat de fluïduminlaten in aanraking met het fluïdum in de reactieholten blijven wanneer het fluïdum wordt verwijderd, waardoor een fluïdummeniscus, gevormd door de fluïdumoppervlaktetension, de reactieholten droogschrobt, en tweede toevoegorganen om snel een vooraf bepaalde hoeveelheid van een chromogeen substraat aan elke reactieholte in de ene rij toe te voegen.

37. Instrument volgens conclusie 35, met het kenmerk, dat de aanzuigbuizen in hoofdzaak verticaal zijn opgesteld en de wasbuizen ten opzichte van de aanzuigbuizen onder een hoek van bij benadering 15° zijn opgesteld.

8702591

38. Instrument volgens conclusie 35, met het kenmerk, dat de wasbuisen een binnendiameter van bij benadering 0,7 mm hebben en de wasbuis-
toevoerorganen zijn voorzien van een door een solenoïde bedreven vloeistofpomp met een verplaatsing, welke voldoende is om bij benadering
5 0,125 ml wasoplossing aan elke wasbuis toe te voeren, en een verplaatsingsslagperiode van bij benadering 100-200 millisecon wanneer de solenoïde wordt bekrachtigd teneinde de hoge-drukstromen van de wasoplossing te verkrijgen.
39. Geautomatiseerd patiëntmonsteranalyse-instrument voor het op een
10 positieve wijze identificeren en onderhouden van de identiteit van een aantal patiëntmonsters, welke zich bevinden in individuele monsterhouders ten gebuik bij reactieplaten van het type met een aantal reactieholten met open bovenzijden, die volgens een regelmatig matrixstelsel van rijen en kolommen zijn opgesteld, gekenmerkt door een houdersteun met een aantal
15 reservoirs voor het verwijderbaar opnemen van de monsterhouders op discrete plaatsen, identificatie-organen om een monsterhouder met een patiënt te identificeren, waarbij de geïdentificeerde monsterhouder in een gekozen reservoir kan worden gebracht, tastorganen om de aanwezigheid van de geïdentificeerde monsterhouder in het gekozen reservoir af
20 te tasten, belemmeringsorganen, die op een operationele wijze met de identificatie-organen en tastorganen samenwerken om een identificatie van een andere monsterhouder te beletten totdat de geïdentificeerde monsterhouder is afgetast als zijnde aanwezig in het gekozen reservoir, twee onafhankelijke behandelingslijnen met organen voor het onafhankelijk
25 opnemen en onafhankelijk verwerken van twee reactieplaten, overdrachtsorganen om een gedeelte van elk patiëntmonster uit elke ontvangen monsterhouder automatisch over te dragen naar een overeenkomstige reactieholte in elk van de twee reactieplaten, en geheugenorganen, die op een operationele wijze met de overdrachtsorganen samenwerken om de matrixplaats van elke overeenkomstige reactieholte van elk van de twee platen,
30 die een overgedragen patiëntmonstergedeelte bevatten, te onthouden.

87 02 59 1

FIG. 1

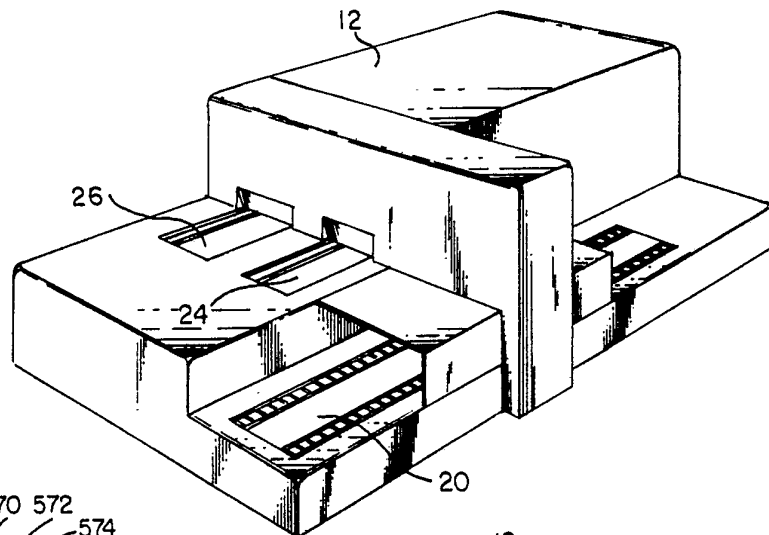
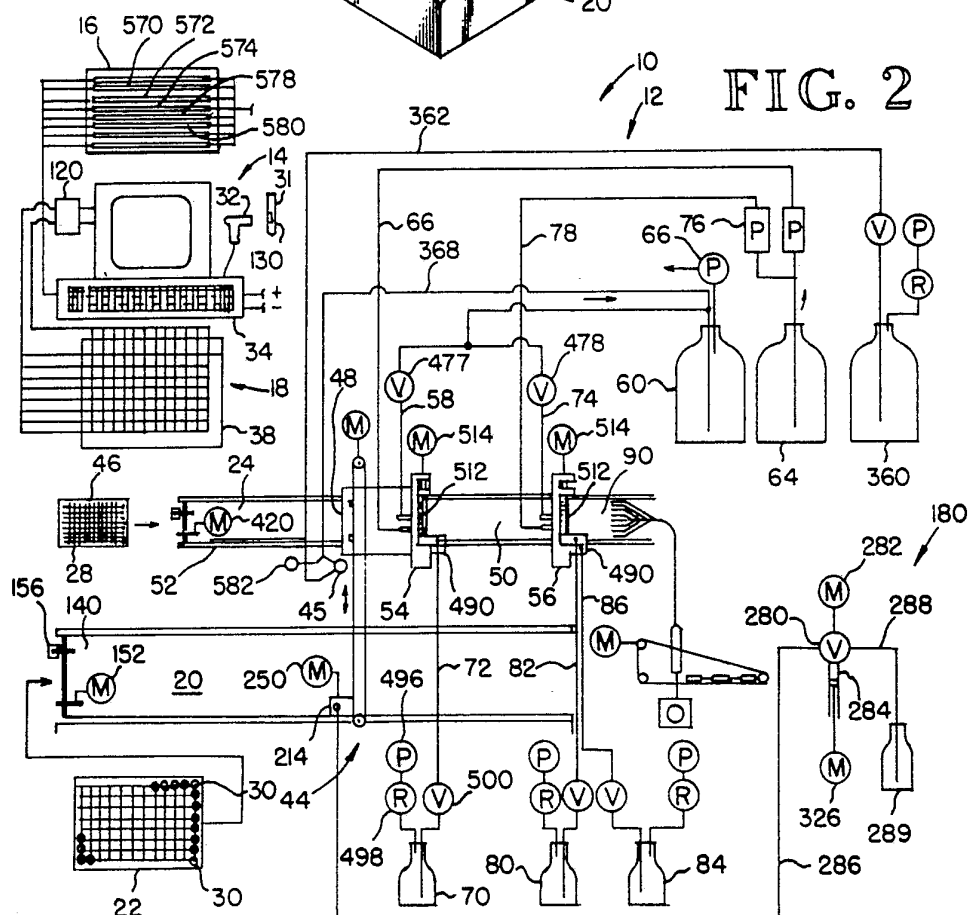


FIG. 2



8702591

Genetic Systems Corporation

870259 1

Genetic Systems Corporation

FIG. 3

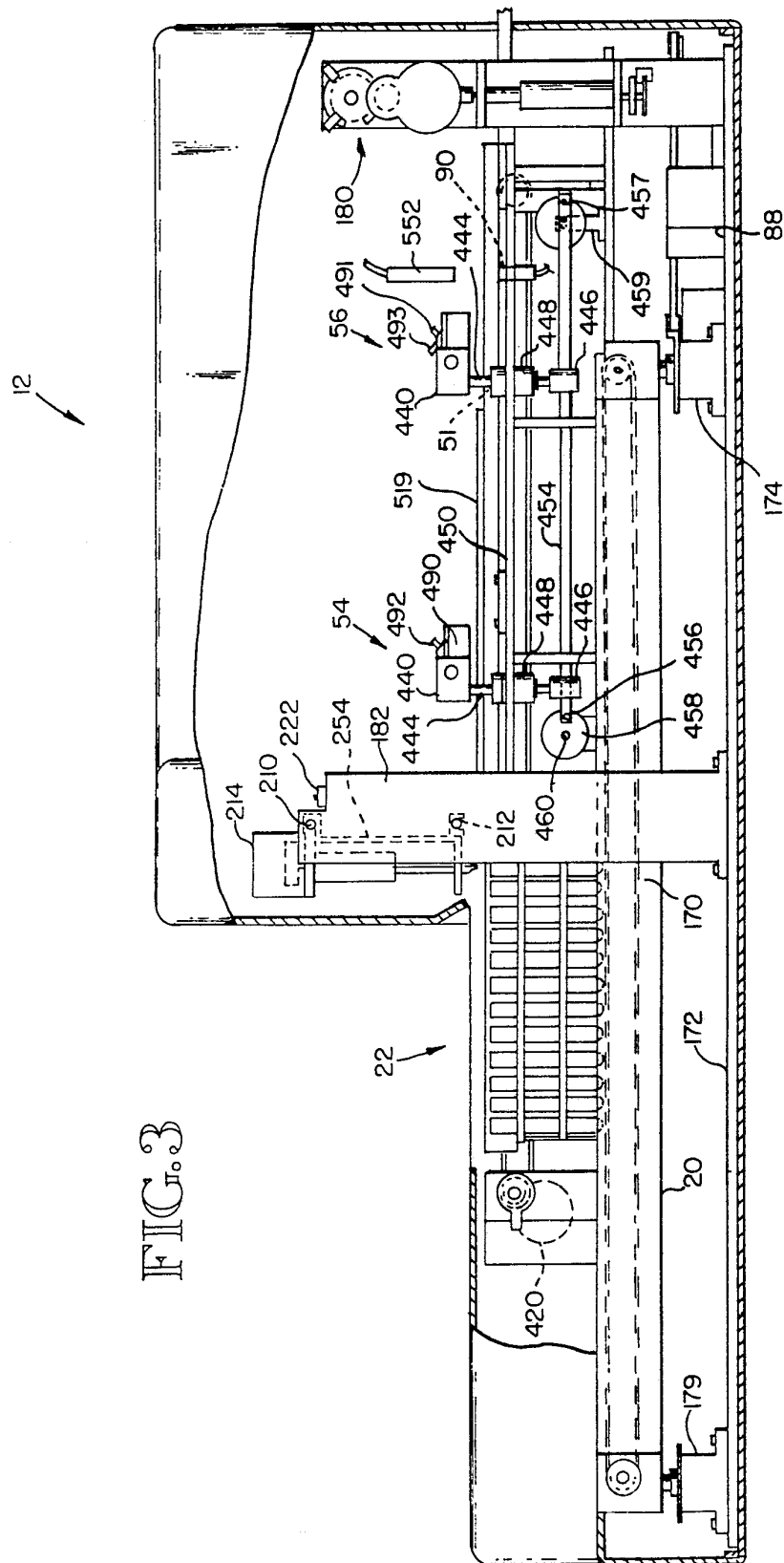
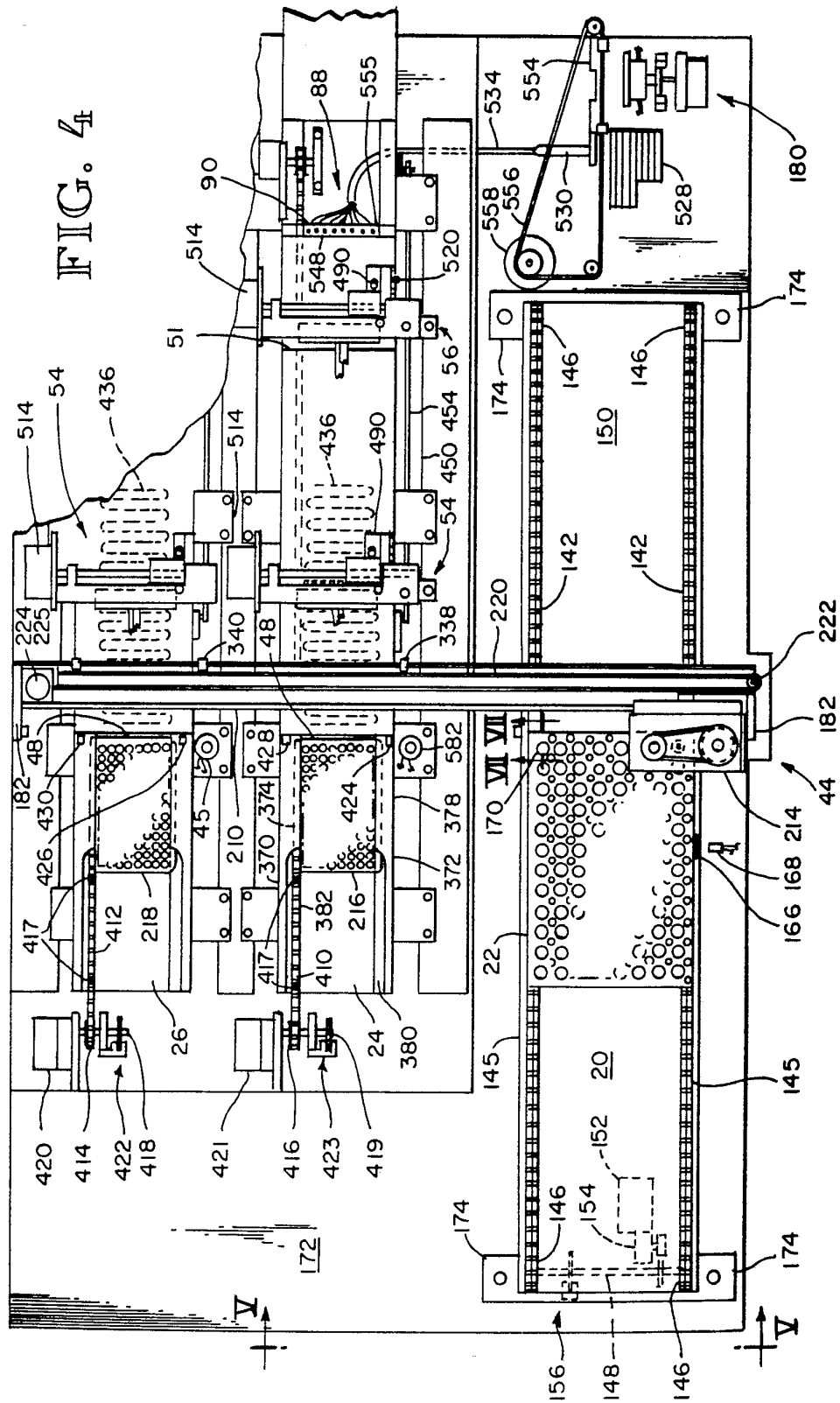


FIG. 4



8702591

Genetic Systems Corporation

FIG. 5

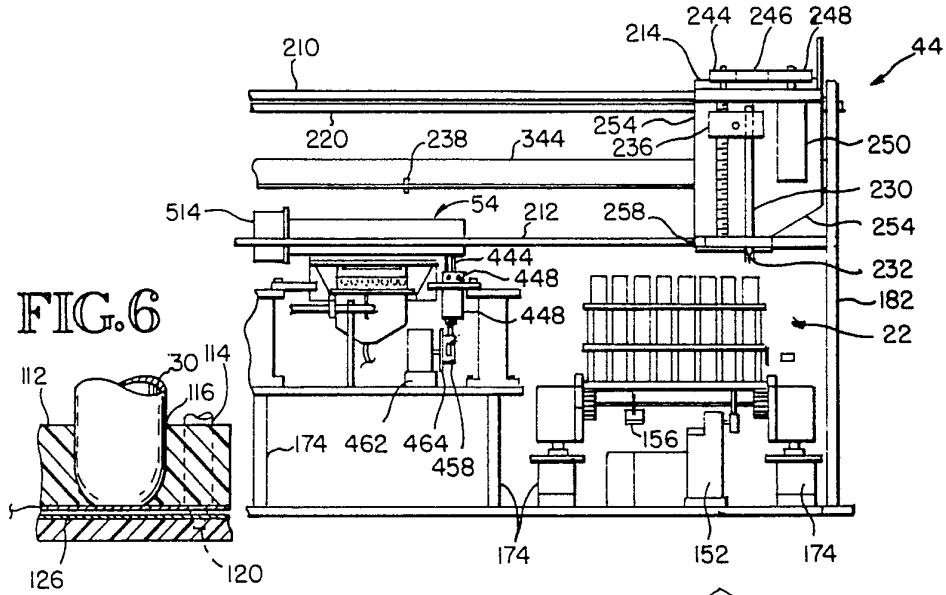


FIG. 6

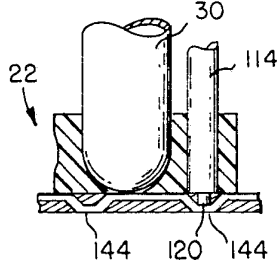
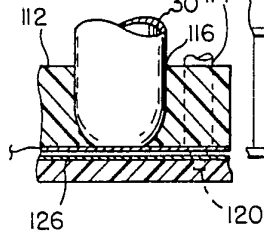


FIG. 7

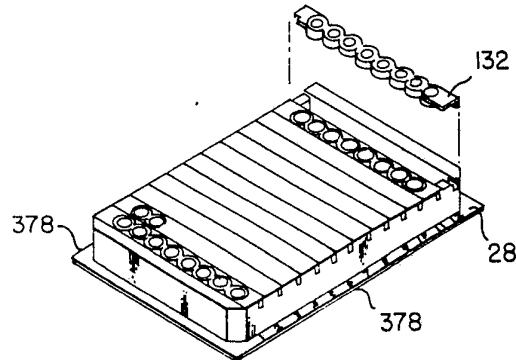


FIG. 8

FIG. 9

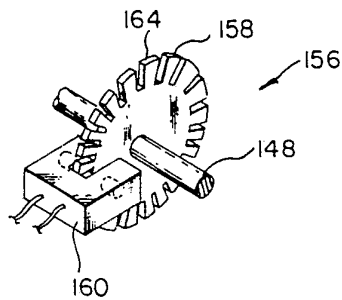
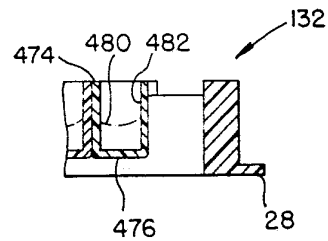


FIG. 10



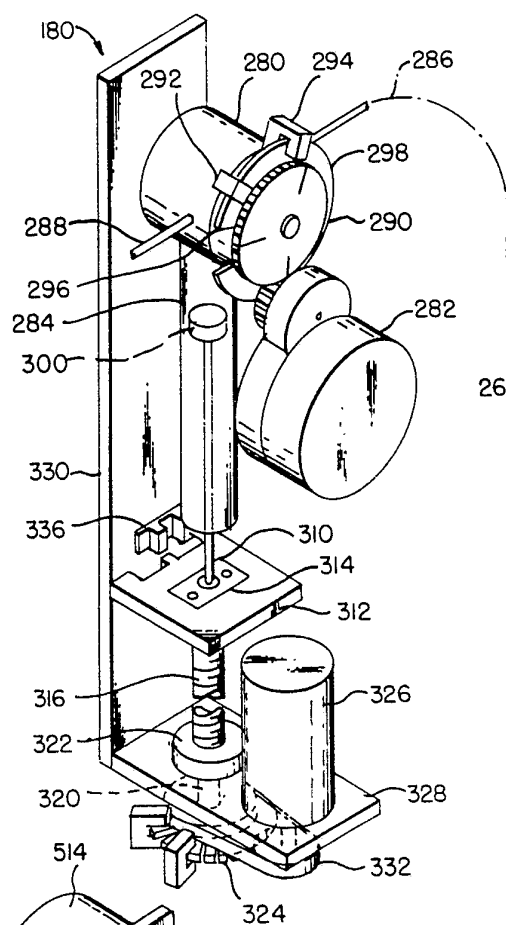


FIG. 11

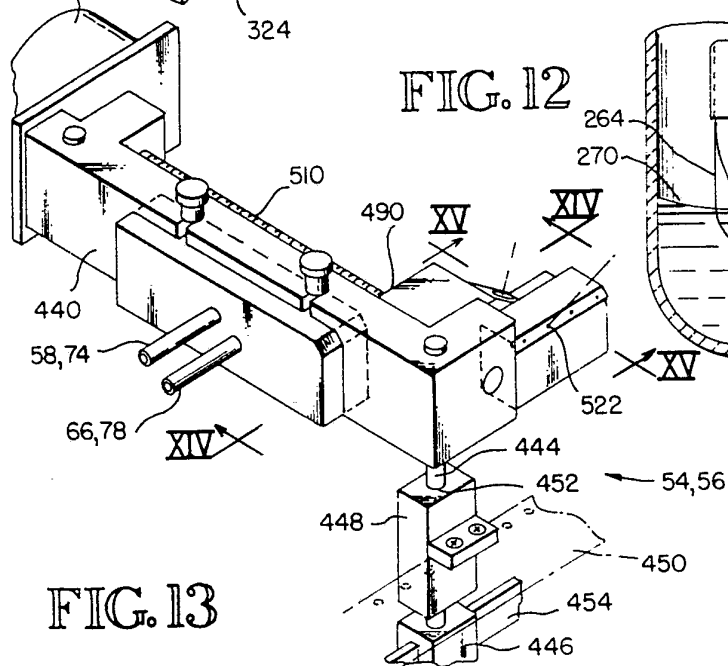
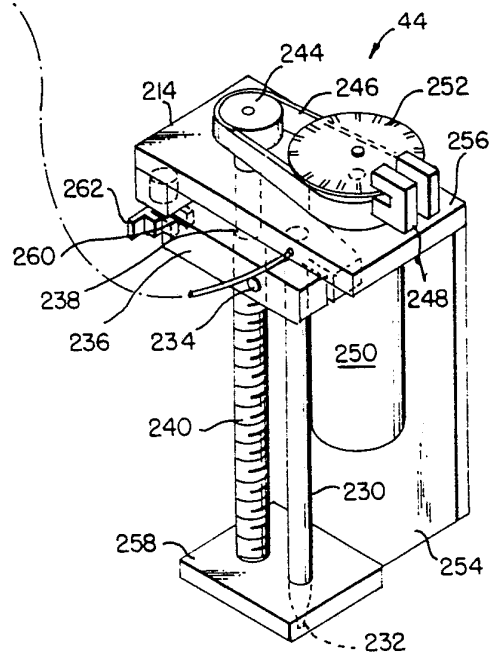


FIG. 13

8702591

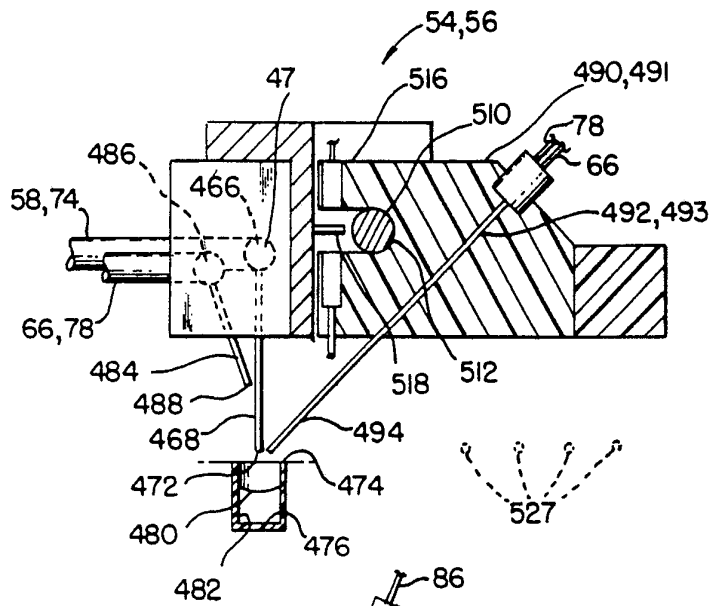


FIG. 14

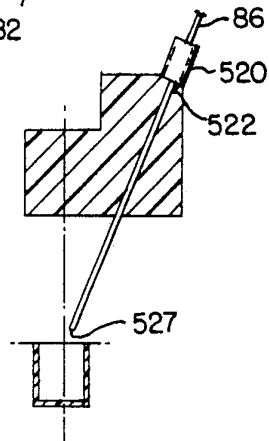


FIG. 15

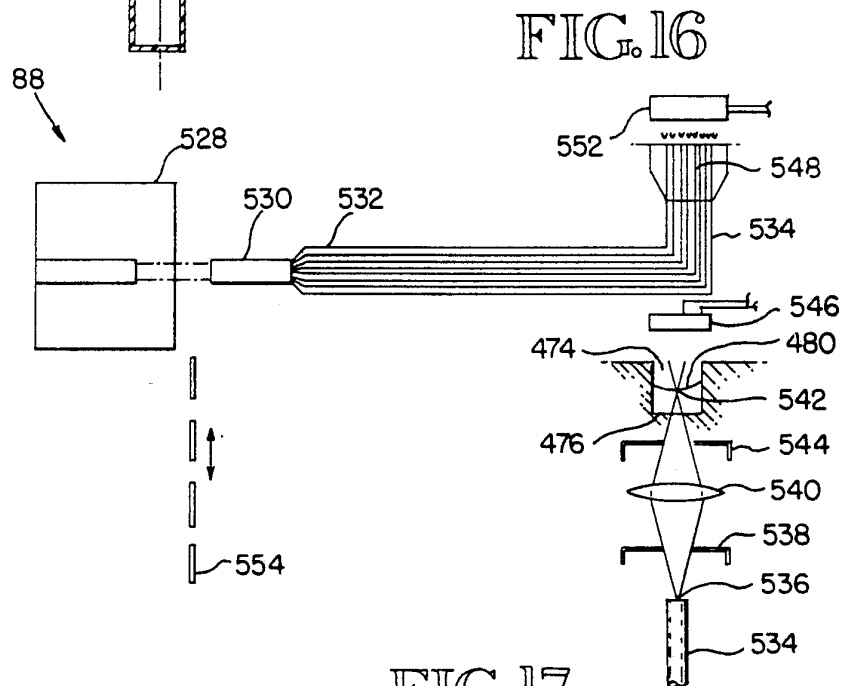


FIG. 16

FIG. 17

8702591

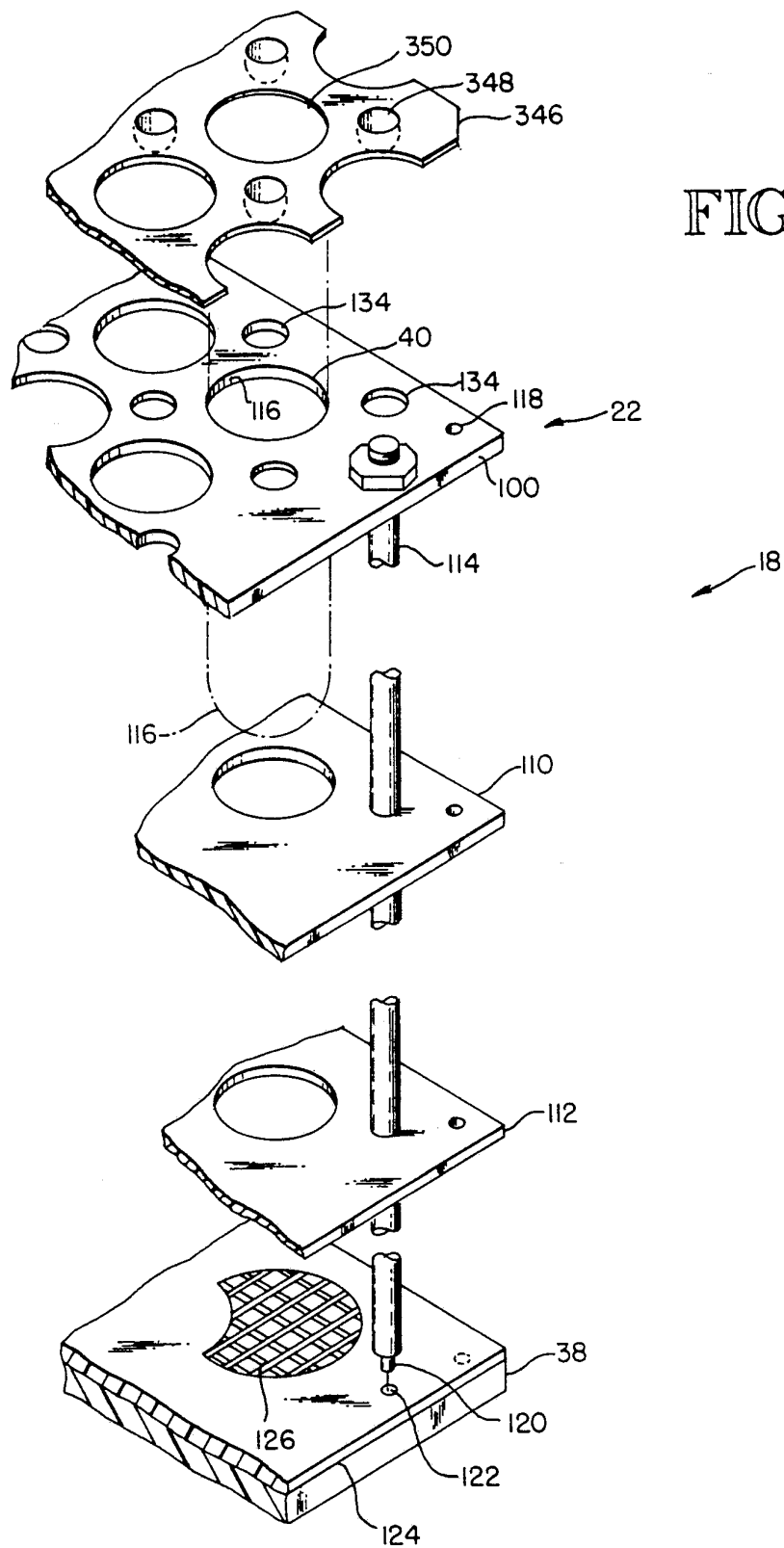


FIG. 18

8702591

Genetic Systems Corporation