



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 831**

(51) Int. Cl.:
B01L 3/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07253258 .3**

(96) Fecha de presentación : **17.08.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1889662**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

(54) Título: **Procedimiento de normalización de la tensión superficial de una muestra fluida.**

(30) Prioridad: **18.08.2006 US 822895 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2011

(73) Titular/es: **ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS, Inc.**
1001 Us Highway 202
Raritan, New Jersey 08869, US

(72) Inventor/es: **Jacobs, Merrit;**
Graham, Ed;
Vavra, Karen;
Noeson, Chuck;
Danielson, Susan y
Fazio, Terri

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 831 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de normalización de la tensión superficial de una muestra fluida

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/822.895, presentada el 18 de agosto de 2006.

Declaración respecto a investigación o desarrollo patrocinados federalmente

No aplicable.

Campo de la invención

10 La invención se refiere al campo de los analizadores clínicos y, más particularmente, a un nuevo procedimiento para normalizar la tensión superficial de una muestra fluida que se está ensayando en un analizador clínico.

Antecedentes de la invención

15 Los analizadores clínicos generalmente utilizan sistemas químicos secos y/o sistemas químicos húmedos. Cada sistema químico es un tanto único en términos de su funcionamiento. Por ejemplo, los conocidos sistemas químicos "secos" típicamente incluyen un suministro de muestra que incluye un número de recipientes para muestra, un mecanismo de dosificación/transporte, y una incubadora que tiene una pluralidad de estaciones de lectura de ensayo. Una cantidad de muestra se aspira a una punta de dosificación usando una proboscis o sonda llevada por un transportador de dosificación móvil a lo largo de un carril de transporte. Una cantidad de muestra desde la punta se dosifica entonces (dispensa) sobre un portaobjetos seco, que se carga en la incubadora. El portaobjetos se incuba y se toman lecturas ópticas u otras para la detección de analito.

20 Un sistema químico "húmedo", por otro lado, utiliza un recipiente de reacción, tal como una cubeta, en la que se combinan cantidades de la muestra del paciente, al menos un reactivo fluido, y/u otros fluidos para realizar una prueba. La prueba se incuba también y se realizan ensayos para la detección de analito. El sistema químico "húmedo" también incluye un mecanismo de dosificación para transportar la muestra fluida del paciente desde el suministro de muestra al recipiente de reacción.

25 Un número de analizadores clínicos conocidos incorporan sistemas químicos tanto húmedos como secos, en un solo aparato, y se conocen como analizadores clínicos "de combinación".

30 Cuando se trabaja con analizadores clínicos, pueden encontrarse diversos problemas. Por ejemplo, el volumen de muestra que el analizador suministra a la celda de reacción puede variar según la muestra/paciente. Además, algunos analitos pueden tener una recuperación reducida y la recuperación puede variar según la muestra/paciente. Estos dos aspectos dan como resultado que un usuario final observaría como desviación aleatoria. Los clientes normalmente se refieren a este error como la ausencia de ajuste a una línea de regresión, en comparación con un procedimiento de referencia. Además, ciertos controles y fluidos competentes pueden mostrar predicciones menores en un analizador particular, en comparación con otros sistemas.

35 Existe una necesidad de procedimientos que puedan superar estos problemas y, mejoren la precisión y consistencia de los analizadores clínicos.

Breve resumen de la invención

40 Para ello, la investigación de las causas de estos problemas muestra que el error aleatorio en el volumen de muestra está dirigido, predominantemente, por la variabilidad en las tensiones superficiales de la muestra fluida. El error aleatorio en la recuperación está dirigido, en parte, por el error aleatorio en volumen aunque, para algunas pruebas, también hay una pérdida en el analito que se está midiendo debido a que el analito tiende a pegarse a las superficies de plástico cuando el analizador lo procesa.

45 La presente invención proporciona un procedimiento que supera estos problemas normalizando la tensión superficial de una muestra fluida en un analizador clínico. El procedimiento usa un agente reductor de la tensión superficial, que puede bloquear también la adhesión de los analitos al plástico y que puede mejorar también el rendimiento de dosificación del analizador clínico. En una realización preferida, el procedimiento comprende:

aspirar una parte de una muestra fluida en una punta de dosificación, teniendo la punta de dosificación un extremo inferior a través del cual se aspira la muestra fluida, y un extremo superior;
sellar el extremo inferior de la punta de dosificación, formando una cubeta para la parte de la muestra fluida;
pre-tratar una micro-punta con un agente de normalización de la tensión superficial y, después, dispensar el

agente de normalización de la tensión superficial en la muestra fluida en la cubeta;
mezclar el agente de normalización de la tensión superficial y la muestra fluida en la cubeta usando la micro-
punta para crear una mezcla de la muestra fluida y el agente de normalización de la tensión superficial, teniendo
la mezcla una tensión superficial normalizada; y
5 usar la mezcla para el ensayo en el analizador clínico.

El procedimiento de la presente invención supera los problemas anteriores de los analizadores previos, sin adulterar la muestra fluida original y sin ralentizar sustancialmente la capacidad de procesamiento del analizador. Las características y ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción que sigue, cuando se consideran junto con las figuras adjuntas.

10 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un diagrama de bloques operativo de un analizador clínico húmedo/seco combinado, que incluye una pluralidad de estaciones que interaccionan con un sistema de dosificación;

La Figura 2 es una vista en perspectiva superior del manipulador de alícuotas de muestra de la Figura 1;

15 La Figura 3 es una vista en perspectiva superior, parcialmente despiezada, del manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1 y 2;

La Figura 4 es una vista inferior del manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1-3;

La Figura 5 es una vista en planta superior del manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1-4;

La Figura 6 es una vista en perspectiva superior, despiezada, de un sellador de punta usado en conexión con el manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1-5;

20 La Figura 7 es una vista en perspectiva superior, parcial, de la cubierta del manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1-6, que muestra una vista despiezada de un descargador de punta;

La Figura 8 es una vista en perspectiva superior, parcialmente ampliada, del manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1-7, que muestra la retirada de una punta de dosificación sellada desde el manipulador hasta una estación de descarga;

25 Las Figuras 9 y 10 son vistas en alzado lateral, parciales, que ilustran una estación de lectura de la integridad de la muestra para el manipulador de alícuotas de muestra de las Figuras 1-8;

La Figura 11 es una vista en perspectiva de un sistema de dosificación para el analizador de la Figura 1, que muestra un dispensador y un carro;

30 La Figura 12 es una vista en perspectiva de una bomba para el dispensador y un mecanismo de impulsión para el carro, conectado operativamente a un sistema de control para realizar un procedimiento de calibración y alineación automática; y

La Figura 13 es una vista en alzado lateral de un par de puntas desechables, una punta de dosificación y una micro-punta, usadas conjuntamente con el analizador químico de las Figuras 1-12.

Descripción detallada de la invención

35 La siguiente descripción se refiere a un analizador clínico combinado (es decir, húmedo/seco) que se usa para el ensayo de muestras biológicas, tales como orina, sangre completa, suero, o plasma, preferentemente muestras de pacientes humanos. La invención se describe entonces en el contexto de este analizador particular. Resultará fácilmente evidente para los especialistas en la técnica que el procedimiento de la presente invención puede realizarse de forma práctica, también, en analizadores de otras configuraciones, que pueden adaptarse fácilmente
40 al procedimiento descrito en el presente documento. Por ejemplo, el analizador podría incluir un par de sistemas químicos húmedos o solo un sistema químico húmedo.

Por "combinado" se entiende que el analizador incluye, al menos, dos sistemas químicos que pueden abarcar cualquier combinación de sistemas químicos "secos" y/o "húmedos".

45 Resumiendo, en un sistema químico "seco" típico, una muestra del paciente y/u otros fluidos se aspira desde un suministro de fluido y se depositada en un portaobjetos seco, tal como aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 3.992.158 de Przyblyowicz et al. El portaobjetos seco se incuba y se determina la cantidad o presencia de al menos un analito en la muestra dosificada en el elemento, tal como mediante el uso de un electrómetro, reflectómetro u otro dispositivo de ensayo adecuado.

Un sistema químico "húmedo" para los fines de la descripción que sigue incluye un recipiente de reacción que recibe cantidades volumétricas predeterminadas de muestra, reactivo, y otros fluidos que se dosifican apropiadamente en el recipiente de reacción para realizar una prueba o pruebas. La prueba se incubaba a medida que los fluidos se añaden a la prueba o pruebas y se realiza un análisis específico, tal como mediante luminiscencia, transmisividad de luz, detección de fotones, y similares, usando un aparato de ensayo adecuado.

Se usan otros varios términos a lo largo de este análisis incluyen las expresiones "puntas de dosificación" y "micro-puntas". Para los fines de esta descripción, una punta de dosificación se refiere a un miembro de aspiración/dispensación de fluido que puede fijarse a una proboscis, como se usa en un mecanismo de dosificación. La punta incluye un extremo superior abierto y un extremo de dispensación inferior, y es capaz de retener una cantidad volumétrica de fluido. Las puntas de dosificación se conocen bien por sí mismas en el campo. Una "micro-punta" para los fines de este análisis se refiere a una punta de dosificación que se ajusta a los requisitos de definición expuestos anteriormente. Además, esta punta está dimensionada para retener un menor (micro) volumen de fluido. Además, la micro-punta puede estar ajustada dentro de los confines de la punta de dosificación para ventajas que resultarán evidentes más adelante.

Haciendo referencia a la Figura 1, se muestra un analizador clínico 10, combinado y automatizado, que tiene un número de sistemas constitutivos que se analizan brevemente proporcionando unos antecedentes adecuados para la invención. El analizador 10 incluye un manipulador de muestra primario 14 que retiene una pluralidad de recipientes primarios 18 para muestra, un mecanismo de dosificación primario 22 que incluye un carril de transporte de dosificación 26 y un transportador de dosificación 30 que puede moverse a lo largo del carril de transporte entre un número de estaciones. Entre las estaciones dispuestas a lo largo de la trayectoria de desplazamiento del mecanismo de dosificación 22 hay una estación de dosificación 68 para un primer conjunto de incubadora 34. En la estación de dosificación 68, puede depositarse una cantidad de muestra sobre un portaobjetos seco, que después se traslada al conjunto de incubadora 34. El conjunto de incubadora 34 incluye, al menos, una estación de lectura, que incluye un dispositivo de ensayo para la detección correlacionada de analito, tal como un reflectómetro (no mostrado) o un electrómetro (no mostrado). Cada uno de los componentes anteriores comprende un sistema químico seco para el analizador combinado automatizado 10 descrito en el presente documento.

Haciendo referencia aún a la Figura 1, el analizador 10 incluye adicionalmente un mecanismo de dosificación secundario 42 que incluye un transportador de dosificación 44 que también puede moverse a lo largo del carril de transporte de dosificación 26, una rueda de reactivos 52 que incluye una pluralidad de recipientes de al menos un reactivo fluido, un segundo conjunto de incubadora 56, un suministro de micro-punta 58, y un transportador del recipiente de reacción 60 que lleva una pluralidad de recipientes de reacción 64. Estos componentes simplemente se han enumerado en esta parte del análisis. Los detalles relacionados con sus características se suministrarán adicionalmente en una parte posterior del análisis. Para los fines de esta descripción, sin embargo, cada uno de los componentes indicados anteriormente define un sistema químico húmedo para el analizador combinado 10 descrito en el presente documento.

Como se ha introducido anteriormente, el mecanismo de dosificación primario 22 y el mecanismo de dosificación secundario 42 se mueven a través de un número de estaciones del analizador 10. Cada una de estas estaciones está definida como un punto de detención de la dosificación para el transportador de dosificación 30 y 44, respectivamente. A modo de ejemplo, y sin un orden de significado o prioridad particular, estos puntos de detención de la dosificación incluyen, por ejemplo: un punto de dosificación primario (P1) para la aspiración inicial de la muestra por el mecanismo de dosificación primario 22; un punto de reflexión de la dosificación (P2) donde pueden tener lugar aspirados adicionales de la muestra, si fuera necesario, es decir, para fines de dilución, etc.; un punto de manipulación de la prioridad o punto de dosificación STAT (P3) para introducir prioridad/muestras STAT; un punto de dosificación de película fina (P4) donde el portaobjetos 36 se salpica con muestra fluida; un punto de sellado de la punta (P5) para sellar un extremo inferior 105 de una punta de dosificación 102 (véase la Figura 10) al sellador de punta 142 para formar una cubeta ("cubepunta"); un primer punto de recogida de punta (P6) donde el mecanismo de dosificación primario 22 obtiene una nueva punta de dosificación 102; un primer punto de eyección de punta (P7) donde el mecanismo de dosificación primario 22 suelta una punta de dosificación 102 usada o una punta 102 sellada después de haberse completado el ensayo; un segundo punto de dosificación de cubeta (P8) donde el mecanismo de dosificación secundario 42 dosifica muestras desde una cubepunta; un segundo punto de recogida de punta (P9) donde el mecanismo de dosificación primario 22 obtiene otra nueva punta de dosificación 102; un punto de dosificación de cubeta (P10) donde el sistema de dosificación secundario dosifica en una cubeta húmeda (tipo tradicional); un punto de recogida de micro-punta (P11) donde el mecanismo de dosificación secundario 42 recoge nuevas micro-puntas 107; un segundo punto de eyección de punta (P12) donde el mecanismo de dosificación secundario 42 deposita las micro-puntas usadas; y un punto de dosificación de reactivo húmedo (P13) donde el mecanismo de dosificación secundario 42 aspira el reactivo húmedo en la rueda de reactivos 52.

Como se describirá con mayor detalle posteriormente en la divulgación, estas estaciones o puntos (P1-P13) son ilustrativos de los diversos puntos que interaccionan con los mecanismos de dosificación 22 y 42, respectivamente.

Haciendo referencia aún a la Figura 1, un aparato manipulador de alícuotas de muestra 40 está dispuesto en relación espaciada entre el primer conjunto de incubadora 34 del sistema químico seco y el segundo conjunto de incubadora 56 del sistema químico húmedo del analizador 10 descrito anteriormente. El siguiente análisis se refiere a una descripción específica del manipulador de alícuotas de muestra 40 seguido de los detalles operativos del manipulador de muestras junto con los sistemas químicos húmedo y seco del analizador combinado 10 descrito en el presente documento.

En primer lugar, y como se muestra en las Figuras 1-3 y 5, el manipulador de alícuotas de muestra 40 incluye una carcasa cilíndrica circular 80 que tiene una cubierta 84. La carcasa está definida por un interior dimensionado para contener un número de componentes retenidos que incluyen un conjunto de rotor interno 88 (no mostrado en la Figura 2), un par de detectores de posición 126, 128, y un conjunto de retirada de punta 122. Cada uno de los componentes indicados anteriormente está fijado a una superficie orientada hacia el interior de una placa de montaje inferior 138 de la carcasa 80. Además, un conjunto de rotor externo 92 está soportado en la parte superior de la carcasa 80, estando dispuesto el conjunto de rotor externo fuera de la periferia de la cubierta 84.

Un par de puntales 90, se extiende, también desde la superficie orientada hacia el interior de la placa de montaje 138, que ayudan a soportar la cubierta 84 que cubre el conjunto de rotor interno 88. La cubierta 84 incluye adicionalmente un mango central 86, así como un par de sujeciones de torsión 87 opuestas, que se engranan con las aberturas correspondientes provistas en los puntales 90. La cubierta 84 también incluye un conjunto de desmontaje de punta 154 que se describe con mayor detalle más adelante. Lo siguiente se refiere a un análisis más detallado de los conjuntos de rotor interno y externo 88, 92. Haciendo referencia a las Figuras 3, 5, y 8, el conjunto de rotor interno 88 incluye un miembro de anillo circular rotatorio 96, que está accionado rotatoriamente alrededor de un eje central de rotación mediante un mecanismo de transmisión. El mecanismo de impulsión incluye un motor que tiene una parte de engranaje rotatoria 130, que se extiende por encima de la superficie orientada hacia el interior de la placa de montaje 138. Se proporciona un conjunto de dientes de engranaje lineales 134 sobre un borde interno del miembro anular 96 que se engrana con la parte de engranaje 130. El miembro anular 96 del conjunto de rotor interno 88 incluye adicionalmente una pluralidad de estaciones de suministro de recipientes para muestra 100, estando dispuesta cada una de las estaciones circunferencialmente alrededor de la periferia del miembro anular. Cada una de las estaciones de suministro de recipientes para muestra 100 está definida por una abertura externa ranurada 104 que está unida a una abertura interna 108 radialmente adyacente y contigua. El tamaño de la abertura interna 108 es mucho mayor que el es de la abertura externa ranurada 104 por razones que resultarán evidentes más adelante. De acuerdo con esta realización específica, se proporcionan (30) treinta estaciones de suministro de recipientes para muestra 100 en el miembro anular interno 96, aunque es fácilmente evidente que este parámetro puede variarse fácilmente.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 2, 3, 5, y 8 y, como se ha indicado anteriormente, el conjunto de rotor externo 92 del manipulador de alícuotas de muestra 40 se extiende fuera de la periferia de la cubierta 84. Este conjunto está compuesto por un anillo de soporte circular 114, que tiene una pluralidad de estaciones de suministro de punta 118 circulares, dispuestas circunferencialmente, que están espaciadas equitativamente alrededor de la periferia del anillo. Como el conjunto de rotor interno 88, se usa un mecanismo de transmisión para dirigir rotatoriamente el anillo. Un conjunto de dientes de engranaje lineales 146 provisto sobre un borde externo del anillo de soporte 114 están engranados mediante la parte de engranaje (no mostrada) de un motor (no mostrado) para provocar la rotación del anillo de soporte 114. Debería señalarse que los mecanismos de transmisión descritos anteriormente son ejemplares. Es decir, pueden emplearse otros mecanismos de impulsión para provocar el movimiento rotacional de cualquiera del anillo de soporte 114 o el miembro anular 96.

El anillo de soporte 114 y el miembro anular 96 del conjunto de rotor externo 92 y el conjunto de rotor interno 88, respectivamente, son concéntricos, estando accionados los componentes rotatorios de cada conjunto, independientemente, por sus mecanismos de transmisión respectivos alrededor de un eje de rotación común.

De acuerdo con esta realización, el anillo de soporte 114 del conjunto de rotor externo 92 incluye adicionalmente una serie de ranuras 120 espaciadas circunferencialmente, Figura 8, dispuestas sobre una periferia externa del anillo para ayudar en la colocación angular inicial del anillo durante el ensamblaje.

Haciendo referencia aún a las Figuras 2, 3, 5 y 8, cada de la estaciones de suministro de punta 118 del anillo de soporte 114 del conjunto de rotor externo 92 son aberturas circulares que están dimensionadas para recibir una punta de dosificación 102, Figuras 9, 10, desde un una suministro de punta (no mostrado) hasta una estación de depósito de punta 150 proporcionada como una abertura en una cubierta adyacente 166 que cubre el motor de transmisión (no mostrado) para el anillo de soporte rotatorio 114 del conjunto de rotor externo 92. De acuerdo con esta realización, se proporciona un total de sesenta (60) estaciones de suministro de punta 118 espaciadas equitativamente, aunque debería ser evidente, como se ha indicado anteriormente, que este parámetro puede variarse adecuadamente.

De acuerdo con esta realización específica, cada una de las estaciones de suministro de recipientes para muestra

100 y la estaciones de suministro de punta 118 de los conjuntos de rotor interno y rotor externo 88, 92, respectivamente, están dimensionadas para recibir un miembro de aspiración/dispensación de fluido. De acuerdo con esta realización, el miembro de aspiración/dispensación de fluido es una punta de dosificación 102, mostrada en las Figuras 9 y 10, que incluye un extremo superior abierto 103 y un extremo de dispensación inferior 105 a través del cual puede dispensarse un líquido. Más específicamente, la punta de dosificación descrita en el presente documento es un miembro de plástico desechable fabricado de polipropileno u otro material moldeable de plástico, tal como la punta de dosificación fabricada por la Johnson & Johnson Company con el nombre comercial de Vitros™, aunque resultará evidente que pueden sustituirse por otros miembros de dispensación/aspiración de fluido.

Haciendo referencia a las Figuras 2-6, el manipulador de alícuotas de muestra 40 incluye un sellador de punta 142 que está montado por medios convencionales, tales como sujeciones roscadas, al exterior de la carcasa 80.

Haciendo referencia más particularmente a la Figura 6, el sellador de punta 142 incluye una carcasa 170 que está montada en el exterior de la carcasa del manipulador 80. En la Figura 3, la carcasa tiene un interior 174 definido y una cubierta 178 que cubre el extremo superior de la carcasa mantenida en su sitio por la sujeción 202.

Un número de componentes están contenidos dentro de la carcasa del sellador 170, incluyendo un soporte cilíndrico 194, y un conjunto de elemento calefactor 190, que está situado en un rebaje del soporte dentro de una parte inferior de un yunque 186. El conjunto de elemento calefactor 190 incluye un calentador de tipo resistivo y un termistor de control. La cubierta 178 incluye una abertura central 182 que está dimensionada para permitir el paso de una punta de dosificación 102, Figura 9, de manera que la abertura del extremo de dispensación 105 de la punta puede sellarse por engranaje con el yunque calentado 186. Un termostato de seguridad 198 fijado al fondo de la carcasa 170 cierra automáticamente el sellador de punta 142 si se alcanza una temperatura predeterminada, para evitar el sobrecalentamiento. Los detalles adicionales relacionados con el sellado de las puntas de dosificación, de esta manera, se describen en la Patente de Estados Unidos de cesión común N° 6.797.518, expedida el 28 de septiembre de 2004, de Jacobs et al., titulada ANALYSIS METHOD WITH SAMPLE QUALITY MEASUREMENT, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento por referencia.

Haciendo referencia a la Figura 7, el manipulador de alícuotas de muestra 40 incluye adicionalmente un conjunto de desmontaje de punta 154 que está provisto dentro de una parte rebajada 210 del fondo de la cubierta 84. Un par de bloques en V 214 se mantienen desviados en una primera posición o de "inicio" mediante un par de resortes de compresión 218 dentro de las regiones ranuradas 215 respectivas. Los bloques en V 214 están desviados para crear un hueco predeterminado entre un par de superficies ahusadas 220. La cubierta 84 incluye una abertura 162 dentro de una parte elevada 206, que está alineada con el hueco de los bloques en V 214, para permitir el paso a través de los mismos de una punta de dosificación 102, Figura 9. Una placa de retención 222 usada para soportar los componentes del conjunto de desmontaje de punta 154 está asegurada al fondo de la cubierta 84 usando sujeciones 226 (solo se muestra una en la Figura 7) que se extiende a través de los orificios 232 correspondientes formados en la placa de retención. El orificio 230 permite que la punta de dosificación 102 caiga en una posición de suministro 100 de un recipiente para muestra vacío del anillo circular 96 del conjunto de rotor interno 88.

Haciendo referencia a las Figuras 9 y 10, una estación de lectura de la integridad de la muestra 234 incluye una carcasa de la estación 240 y un dispositivo óptico de lectura, tal como un espectrofotómetro que incluye elementos ópticos de recepción y transmisión 236, 238 dispuestos en lados opuestos de una ranura o cavidad de ensayo 239.

Un accionador lineal 244 está dispuesto en la parte inferior de la carcasa de la estación 240, teniendo el accionador un miembro de engranaje 248 fijado al mismo, que puede moverse verticalmente e incluye una cavidad receptora de punta 250 y una marca 252 que se extiende verticalmente. El accionador 244 y el miembro de engranaje 248 forman juntos un mecanismo de elevación que alinea los contenidos fluidos de una punta de dosificación 102 retenida con los elementos ópticos de recepción y transmisión 236, 238 del espectrofotómetro. La carcasa 240 de la estación de lectura de la integridad de la muestra 234 está situada estacionariamente respecto a la placa de montaje 138 por debajo de una posición angular predeterminada del anillo circular 96, y la cavidad 239 está alineada con las estaciones de suministro de recipientes para muestra 100, Figura 5. Como se describe más adelante, la estación de lectura de la integridad de la muestra 234 proporciona un análisis espectrofotométrico de los contenidos de la muestra de una punta de dosificación 102 sellada para determinar la presencia de ciertos componentes del suero, tales como hemoglobina, albúmina, lipoproteínas etc.

Haciendo referencia a la Figura 1, y con respecto a los restantes componentes del presente analizador 10, el segundo conjunto de incubadora 56 está situado adyacente al aparato manipulador de alícuotas de muestra 40. El segundo conjunto de incubadora 56 está dimensionado para recibir al menos un recipiente de reacción 64 e incluye una estación de lectura (no mostrada) que incluye un dispositivo de ensayo, tal como un espectrofotómetro, para detectar la presencia o cantidad de un analito en una muestra.

Cada recipiente de reacción 64 se transporta respecto al segundo conjunto de incubadora 56 y una estación de dosificación para recibir la muestra desde las puntas de dosificación 102 selladas dentro del aparato manipulador

de alícuotas de muestra 40 y al menos un reactivo desde la rueda de reactivos 52.

El suministro de micro-punta 58 transporta una pluralidad de micro-puntas de plástico 107 desechables, Figura 13, en el que cada una de las puntas son más pequeñas que las puntas de dosificación 102 que contienen muestra, selladas, que se retienen dentro del aparato manipulador de alícuotas de muestra 40, como se muestra en las Figuras 2 y 3. Las micro-puntas 107 se retienen en paquetes que se transportan a una estación de recogida que está alineada con el transportador de dosificación 44 del sistema químico húmedo del analizador 10 descrito en el presente documento.

Cada uno de los recipientes de reacción 64 incluye una pluralidad de cámaras de reacción espaciadas para realizar una prueba en húmedo. Una versión preferida se describe en Publicación de Patente de Estados Unidos de cesión común N° US 2003/0003591 de LaCourt et al. titulada "Reaction Vessel", cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia. Las cámaras de reacción pueden proporcionarse para un solo uso (desechables) así como para múltiples usos, de acuerdo con la presente invención. Los recipientes 64 de la presente realización incluyen adicionalmente ventanas (no mostradas) en lados opuestos de cada cámara de reacción que permitir ensayar los contenidos mediante un dispositivo de ensayo, tal como un espectrofotómetro (no mostrado) que está incluido en una cámara de ensayo que está dispuesta adyacente al segundo conjunto de incubadora 56. Resultará evidente, sin embargo, que pueden sustituirse por otras formas de dispositivos de contención de reacción, tales como pocillos de reacción, cubetas, tubos de ensayo, e incluso portaobjetos de película fina o secos.

La rueda de reactivos rotatoria 52 incluye una pluralidad de recipientes o envases para reactivo 54, cada uno de los cuales está dispuesto dentro de partes ranuradas apropiadamente dimensionadas de un componente de anillo rotatorio. Cada uno de los envases para reactivo 54 contiene al menos uno y, preferentemente dos, reactivos alojados por separado dentro de una estructura moldeada por inyección, estando impulsados los envases por un mecanismo de impulsión adecuado a lo largo de una trayectoria circular en la que los envases se almacenan hasta que se accede a los mismos, y se hacen girar a una posición apropiada para aspiración. Los envases para reactivo 54 pueden cargarse individualmente a través de una ranura (no mostrada) en una cubierta (no mostrada) de la rueda de reactivos, incluyendo la rueda, adicionalmente, un enfriador (no mostrado) que mantiene los reactivos a una temperatura y humedad apropiadas.

Como se describirá más claramente, el manipulador de alícuotas de muestra 40 descrito anteriormente se usa para relacionar de manera asíncrona los sistemas químicos secos y húmedos del analizador clínico combinado 10. Habiendo completado la descripción de las características y subconjuntos individuales del analizador clínico 10, se proporcionan ahora detalles relacionados con el funcionamiento del analizador clínico.

Inicialmente, una pluralidad de puntas de dosificación 102 no selladas se cargan de una en una, como suministradas desde un suministro de punta (no mostrado) a través de la abertura que define la estación de depósito de punta 150 y se dejan caer en estaciones de suministro de punta 118 vacías proporcionadas sobre el anillo de soporte 114 del conjunto de rotor externo 92. El anillo de soporte 114 se hace girar gradualmente mediante el mecanismo de transmisión (no mostrado) para alinear las estaciones de suministro de punta 118 vacías en la alineación apropiada con la estación de depósito de punta 150.

Como se ha indicado previamente, el manipulador de muestra primario 14 contiene una pluralidad de recipientes para muestra de paciente 18 que están dispuestos de forma móvil sobre bandejas de muestra rotatorias 16. Los detalles relacionados con el manipulador de muestra primario 14 y el movimiento de los recipientes para muestra 18 los conocen normalmente los especialistas en el campo y no forman una parte esencial de la invención. Brevemente, los recipientes para muestra 18 generalmente son de forma tubular y están dispuestos en bandejas de muestra rotatorias 16 dispuestas en una cinta transportadora u otro soporte. Las bandejas de muestra 16 son típicamente carruseles que retienen una pluralidad de los recipientes para muestra tubulares 18, incrementando las bandejas alrededor de un surco con forma elíptica mediante un mecanismo de impulsión (no mostrado) tal como un impulsor magnético, cinta, u otros medios conocidos para la alineación con el carril de transporte de dosificación 26.

Como se ha indicado anteriormente, el carril de transporte de dosificación 26 está alineado con el manipulador de muestra primario 14 y el manipulador de muestras auxiliar 40, de manera que una punta de dosificación 102, Figura 9, puede fijarse sobre una proboscis (no mostrada) del transportador de dosificación móvil 30 del mecanismo de dosificación primario 22 desde una estación de suministro de punta 118 predeterminada.

El transportador de dosificación 30 se traslada después a lo largo del carril de transporte 26 hasta el manipulador de muestra primario 14 y un volumen de muestra se extrae al vacío y se aspira desde uno de los recipientes para muestra de paciente 18 en la punta de dosificación 102, Figuras 9 y 10. Los detalles específicos relacionados con la fijación de una punta de dosificación a una proboscis, así como los detalles relacionados con la aspiración y dosificación de muestra y otros fluidos los conocen normalmente los especialistas en el campo. Se proporciona un ejemplo, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 4.340.390 de Collins et al., cuyos contenidos completos

se incorporan en el presente documento por referencia.

Con referencia a la Figura 11, el transportador de dosificación 30, 44 comprende un dispensador 340 y un medio para colocar el dispensador 340, que incluye un carro 342 para mover el dispensador 340 lateralmente a través de una pluralidad de estaciones (P1 a P13, como se muestra en la Figura 1) en el analizador 10, y un impulsor vertical 344 para subir y bajar el dispensador 340 en cada una de las estaciones P1 a P13. El dispensador 340 comprende un cabezal del dispensador 346 que está adaptado para recibir la punta de dosificación 102 desechable, y está conectado mediante una línea 350 a una bomba 352 (Figura 12) de tipo de desplazamiento positivo. La bomba 352 comprende un pistón, no mostrado, que está impulsado por un motor gradual 354 bi-direccional. El motor gradual 354 está conectado operativamente a y controlado por un sistema de control 410.

Cuando el motor 354 es accionado por el sistema de control 410 en una dirección, se crea un vacío parcial en la línea 350 mediante la bomba 352, y el fluido se arrastra al interior de la punta 102 hasta que la punta está parcialmente llena. El motor 354 se acciona en una dirección opuesta para dosificar el fluido desde la punta 102. En la operación de dosificación, el motor 354 activa la bomba 352 durante un periodo preseleccionado durante el cual la presión en la línea 350 y la punta 102 se eleva suficientemente para forzar aproximadamente 10 ul de fluido sobre un portaobjetos de análisis. En ciertas condiciones operativas, dependiendo de la cantidad de fluido aspirado en la punta 102, puede ser deseable purgar la línea 350 antes de dispensar el fluido sobre un portaobjetos de análisis. Un transductor de presión 356 está conectado operativamente a y controlado por el sistema de control 410 y controla de cerca la presión en la línea 350 para fines que se explicarán con más detalle posteriormente en el presente documento.

El carro 342 está montado para moverse horizontalmente sobre el carril de transporte de dosificación 26. El carril 26 está soportado por una torre de conducción 343 fijada al marco del analizador, no mostrado. Un medio impulsor para el carro 342 incluye un motor gradual 372 bi-direccional (Figura 12) que está conectado a un impulsor de cabestrante 374. El impulsor 374 comprende un tambor 376; un cable 378 llevado en el tambor 376 está soportado sobre poleas de guía 380 y conectado al carro 342. El motor gradual 372 está conectado operativamente a y controlado por el controlador 410. Se verá, a partir de las Figuras 11 y 12, que cuando se acciona el motor 372, por ejemplo, en una dirección contraria a la de las agujas del reloj, como se ve en la Figura 12, el carro 342 se moverá hacia la derecha (Figura 11). El carro 342 debe cargarse a lo largo de una línea en múltiples puntos o estaciones que incluyen, por ejemplo, estaciones en las posiciones P1 a P13. Los detectores de posición horizontal 386 de tipo fotoeléctrico cooperan con una marca 387 del carro, sobre el carro 342, para colocar con precisión el carro 342 en cada una de estas estaciones P1 a P13.

El impulsor vertical 344 comprende una rejilla 390 que está fijada al cabezal del dispensador 346. La rejilla 390 sube y baja mediante un piñón 392 impulsado por un motor gradual 394 montado en un carro 342. Los detectores de posición vertical 396 cooperan con una marca 398 de la rejilla, sobre la rejilla 390, para determinar con precisión la posición vertical del cabezal del dispensador 346. La energía de una fuente de energía, no mostrada, se suministra a los detectores 396 y al motor 394 a través de un cable enrollado 400. Los detectores 396 y el motor 394 están conectados operativamente a y controlados por el controlador 410 a través del cable enrollado 400.

Cuando se usa el mecanismo de dosificación 22 y 42 desvelado con el analizador clínico 10 de alta capacidad de procesamiento, como se muestra en la Figura 1, tiene lugar una operación de dosificación aproximadamente cada nueve (9) segundos. De esta manera, se verá que cada una de las etapas en el ciclo de dosificación debe controlarse y monitorizarse cuidadosamente mediante el sistema de control 410, y el aparato de dosificación 30 y 44 debe funcionar en relación temporal con otros elementos del analizador 10. El transductor de presión 356 se usa para controlar el rendimiento del aparato 30 y 44. La presión se detecta en la línea 350, y si hay presentes condiciones tales como una punta 102 introducida, no hay fluido en el recipiente para muestra 18, o hay una separación de la corriente de fluido entre la punta 102 y el portaobjetos 36, o si la punta 102 está cerca de una superficie, se detectarán por el transductor de presión 356. El sistema de control 410 para el aparato de dosificación 30 y 44 incluye uno o más ordenadores que pueden tomar cualquiera de las diversas formas conocidas en la técnica, que incluyen microordenadores programables. En general, las instrucciones y el procedimiento de programación de dichos ordenadores se conocen bien en la técnica y, por lo tanto, no se considera necesaria una explicación adicional.

El transportador de dosificación 30 que lleva la punta de dosificación 102 no sellada con muestra aspirada se traslada a lo largo del carril de transporte 26 desde el manipulador de muestra primario 14 hasta la estación de dosificación 68. En la estación de dosificación 68, una parte volumétrica de muestra del paciente contenida dentro de la punta de dosificación 102 se dispensa sobre un portaobjetos seco, mostrado gráficamente como 36 en la Figura 1, que está dispuesto para cargarlo usando medios convencionales, tales como una paleta empujadora oscilante 39, mostrada también gráficamente en la Figura 1, en el primer conjunto de incubadora 34. La muestra que se dosifica se usa después junto con el sistema químico seco del analizador combinado 10 descrito en el presente documento. La muestra se dosifica, por ejemplo, en un portaobjetos colorimétrico o potenciométrico que se incubaba, analizándose la muestra en una estación de lectura para detección correlacionada del analito. Los

detalles relacionados con la incubación y ensayo de portaobjetos secos se conoce en el campo como se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 4.296.069 titulada: *Apparatus for Processing an Analysis Slide* y, por lo tanto, no requiere un análisis adicional.

Después de la etapa de dosificación descrita anteriormente, la punta de dosificación 102 se traslada después adicionalmente mediante el transportador de dosificación 30 hacia el manipulador de alícuotas de muestra 40 y, más específicamente, al sellador de punta 142. En el sellador de punta 142, la punta de dosificación 102 está situada dentro de la abertura 182 de la carcasa del sellador 174 y se baja hasta que la punta está situada respecto al yunque 186. El calor del elemento calefactor 190 se aplica a través del yunque 186 al extremo de dispensación 105 de la punta 102, mientras la punta está aún fijada a la proboscis (no mostrada) del transportador de dosificación 30. El fluido dentro de la punta 102 se aspira adicionalmente lejos del extremo de dispensación 105 y se forma una burbuja que evita los efectos de la temperatura al fluido, así como que retira el fluido del área a sellar. Como se ha indicado anteriormente, los detalles adicionales relacionados con la operación de sellado indicada anteriormente se proporcionan en la Patente de Estados Unidos de cesión común N° 6.797.518 incorporada previamente, expedida el 28 de septiembre de 2004, de Jacobs et al., titulada ANALYSIS METHOD WITH SAMPLE QUALITY MEASUREMENT.

La operación de sellado anterior sella el extremo de dispensación 105 de la punta de dosificación 102, Figura 9, 10 y, por lo tanto, crea un suministro de recipiente para muestra para su uso por el sistema químico húmedo del presente analizador combinado 10 como se describirá más adelante.

Después de las etapas de sellado anteriores, la proboscis (no mostrada) se sube de manera convencional, retirando la punta de dosificación 102 del sellador de punta 142. La punta de dosificación 102 se traslada después a lo largo del carril de transporte 26 mediante el transportador de dosificación 30 al conjunto de desmontaje de punta 154, que está provisto sobre la cubierta 84 del manipulador de alícuotas de muestra 40. La abertura 162 del conjunto de desmontaje de punta 154 está alineada con el carril de transporte 26 y, más específicamente, la trayectoria de desplazamiento del transportador de dosificación 30. La proboscis (no mostrada) se baja junto con la punta de dosificación 102 fijada, Figura 9, al interior de la abertura 162 de la parte elevada 206 de la cubierta 84. Inicialmente, el extremo de dispensación 105 de la punta de dosificación 102 sellada, Figura 9, 10, se engrana con las superficies inclinadas 220 de los bloques en V 214. A medida que la proboscis se sigue bajando, la fuerza descendente aplicada por la punta 102 contra las superficies inclinadas 220 provoca que el hueco entre los bloques en V se ensanche, y permite que toda la punta de dosificación 102 pase a través del hueco ampliado. Cuando la parte superior del extremo superior 103 de la punta de dosificación 102 ha pasado a través de los bloques en V 214, se provoca que los bloques en V se cierren hacia dentro debido a la fuerza de desviación aplicada por cada uno de los resortes de compresión 218 hacia el cuerpo de la proboscis, por encima de la parte superior de la punta de dosificación 102. El movimiento hacia arriba de la proboscis, por lo tanto, provoca el engranaje contra el saliente del extremo superior abierto 103 de la punta de dosificación 102, provocando que la punta se separe de la proboscis y caiga en una posición de suministro 100 de un recipiente para muestra vacío del anillo circular 96 del conjunto de rotor interno 88.

Un detector de presencia de punta, localizado en una posición de descarga del manipulador de alícuotas de muestra 40, indica si una estación de suministro 100 de recipiente para muestra está vacía o no antes de cargar la punta de dosificación 102 sellada, confirmando el detector adicionalmente la presencia de una nueva punta que se ha cargado.

Las etapas indicadas anteriormente se repiten para que una pluralidad de puntas de dosificación 102 selladas se añadan individualmente al manipulador de alícuotas de muestra 40 y, más específicamente, a estaciones de suministro de recipientes para muestra 100 del conjunto de rotor interno 88. El anillo rotatorio 96 del conjunto de rotor interno 88 se impulsa alrededor de su eje de rotación mediante el engranaje de la parte de engranaje 130 del motor de transmisión y los dientes de engranaje 134 proporcionados sobre el anillo 96, gradualmente o según se requiera. Los recipientes para muestra retenidos (puntas de dosificación 102 selladas) se impulsan respecto a una estación de aspiración 158 y una estación de lectura de la integridad de la muestra 234. De acuerdo con la presente realización, la estación de lectura de la integridad de la muestra está dispuesta angularmente entre el conjunto de desmontaje de punta 154 y la estación de aspiración 158. Las localizaciones de cada una de las estaciones 158, 234 anteriores, por supuesto, pueden variarse adecuadamente. Lo que debería observarse es que la disposición de la estación de lectura de la integridad de la muestra 234 dentro de la carcasa del manipulador de alícuotas de muestra 40 permite realizar lecturas en un tiempo que no afecta a la capacidad de procesamiento del analizador 10.

Como se muestra más claramente en las Figuras 9 y 10, una punta de dosificación 102 sellada se hace avanzar por el conjunto de rotor interno 88, Figura 3, hasta la estación de lectura de la integridad de la muestras 234. Como se ha indicado previamente, la estación de lectura de la integridad de la muestra 234 está situada en una posición circunferencial predeterminada respecto a las posiciones de suministro de recipiente para muestra 100 del anillo rotatorio 96. En esta estación 234 y, de acuerdo con esta realización, la punta de dosificación 102 sellada está más o menos alineada angularmente con la cavidad de ensayo 239 y, además, está más o menos alineada

verticalmente con los elementos ópticos de recepción y transmisión 236, 238 del dispositivo óptico de ensayo en la posición que se muestra en la Figura 10.

El aparato óptico de lectura de acuerdo con esta realización, es un espectrofotómetro que realiza mediciones de transmisión de la absorbancia de la luz de una muestra retenida dentro de la punta de dosificación 102 sellada, desechable. La punta de dosificación 102 sellada, hecha de un material plástico transparente, por lo tanto, permite realizar el ensayo óptico sobre los contenidos fluidos. Los detalles relacionados con la lectura óptica de los contenidos fluidos de la muestra se conocen, como se proporciona en las Patentes de Estados Unidos N° 6.013.528 y 5.846.492, de Jacobs et al.

De acuerdo con esta realización, el mecanismo de elevación se usa para alinear mejor, o de forma repetible, cada punta de dosificación 102 sellada a los elementos ópticos de recepción y transmisión 236, 238 del aparato óptico de ensayo. El accionador 244 se engrana inicialmente y la cavidad receptora de punta 250 del miembro de engranaje 248 del accionador lineal 244, dimensionada para recibir el extremo de dispensación 105 de la punta 102, provoca que la punta se mueva hacia arriba respecto a su posición dentro del anillo 96 (el anillo no se muestra en las Figuras 9 y 10). El movimiento ascendente de la punta de dosificación sellada sitúa la parte inferior de la punta que contiene la alícuota de muestra fluida en la alineación apropiada entre las partes de recepción y transmisión 236, 238 del dispositivo óptico de ensayo antes de obtener lecturas de la alícuota de muestra contenida. La marca 252 proporciona en el miembro de engranaje 248 se usa para realizar una lectura en negro del aparato óptico de lectura antes de levantar la punta de dosificación 102, como se describe mejor en las patentes de Jacobs incorporadas anteriormente.

Tras completarse la lectura, el miembro de engranaje 248 se baja y la punta de dosificación se baja de nuevo para que se engrane dentro de la abertura ranurada externa 104 de la posición de suministro de recipiente para muestra 100 correspondiente. El anillo 96 del conjunto de rotor interno 88 reanuda el movimiento rotacional mediante su mecanismo de transmisión, hasta que la punta de dosificación 102 está alineada con la abertura que representa la estación de aspiración 158. Si se requiere muestra, el sistema de dosificación secundario 42 se usa para llevar una micro-punta (no mostrada) desde el cargador de micro-punta 58, usando una proboscis (no mostrada), que se extiende hacia abajo desde el transportador de dosificación móvil 44, que se mueve a su posición usando el carril de transporte de dosificación 26. La operación del mecanismo de dosificación secundario en términos de fijación de una punta a la proboscis (no mostrada), la subida y bajada de la proboscis respecto al transportador de dosificación 44, el movimiento del transportador de dosificación a lo largo del carril de transporte 26 y la aspiración y dispensación de fluido usando la micro-punta son literalmente idénticos a los del mecanismo de dosificación primario 22, Figura 1 y los detalles del mismo, por lo que no requiere un análisis adicional. Como se ha definido previamente, sin embargo, la micro-punta 107 es un miembro de dispensación de fluido que puede ajustarse dentro de los confines de una punta de dosificación 102 sellada, permitiendo la aspiración a través de la misma.

La micro-punta 107 está situada dentro de los confines de la punta de dosificación 102 sellada para aspirar un volumen predeterminado de líquido desde la punta sellada para usar el líquido para realizar una prueba en húmedo o dilución. El transportador de dosificación 44 mueve entonces la micro-punta hasta que se alinea con un recipiente de reacción 64 y dispensa el fluido aspirado. Después se suministra la muestra del paciente aspirada desde el recipiente para muestra secundario, la micro-punta se desecha dejando caer la micro-punta usada en una estación de descarga (no mostrada) del analizador 10.

En un analizador clínico, los reactivos se llevan también al recipiente de reacción 64 desde un recipiente para reactivo 54 que se hace girar hasta una posición de aspiración mediante la rueda de reactivos 52. En un aspecto, una punta de dosificación 102 central es recogida en primer lugar por el transportador de dosificación 44 desde el anillo externo del aparato manipulador de alícuotas de muestra 40 y se traslada después a la posición de aspiración de la rueda de reactivos 52. El fluido reactivo se aspira después desde el recipiente para reactivo 54 a la punta de dosificación 102 fijada. La punta de dosificación 102 usada se traslada después a lo largo del carril de dosificación 26 hasta la posición de dosificación y el reactivo se dispensa directamente en la cámara de reacción del recipiente de reacción 64. Preferentemente, la cámara de reacción del recipiente 64 está dimensionada para recibir la punta 102, cuyo extremo de dispensación 105 puede situarse dentro de los confines del recipiente de reacción y, más particularmente, situarse en contacto directo con la muestra/reactivo ya retenido. A medida que se dispensa el reactivo, los fluidos se "mezclan con agitación", proporcionando una ventaja sobre los sistemas de dosificación que requieren una paleta u otro aparato para la mezcla.

Después de la etapa de dispensación anterior, esta punta 102 se sella también y se desecha en la estación de descarga. Preferentemente, la coordinación del ensayo de prueba en húmedo utiliza el aparato manipulador de alícuotas de muestra 40 como parte de la planificación para utilizar eficazmente la capacidad de procesamiento. Pueden obtenerse cantidades adicionales de un segundo reactivo y/o muestra u otras sustancias, tales como un líquido de calibración, análogamente usando una punta de dosificación no utilizada, que es recogida por el transportador 44 móvil del sistema de dosificación secundario 42 trasladado a una estación de aspiración para la aspiración de un líquido apropiado y, después, la dispensación del líquido en el recipiente de reacción. Como tal, no

hay necesidad de lavar la proboscis de reactivo, puesto que el líquido es retenido por la punta de dosificación. En este analizador, el uso de puntas de dosificación desechables reemplaza eficazmente al aparato de lavado asociado normalmente con los denominados sistemas químicos húmedos. Debe observarse que la secuencia de los fluidos (muestra seguida del primer reactivo, seguido del segundo reactivo) puede no ser esencial respecto al funcionamiento del analizador. Es decir, y en la mayoría de las pruebas en húmedo, el primer reactivo se dosifica en primer lugar en el recipiente de reacción 64 antes de la dispensación de la muestra.

Los detalles relacionados con el funcionamiento de la parte de química en húmedo del analizador descrito en el presente documento se proporcionan en la Solicitud de Patente de Estados Unidos de cesión común N° 10/185.613, publicada como Pub. N° US 2003/0022380 el 30 de enero de 2003, de Jakubowicz et al. titulada "Chemistry System for a Clinical Analyzer" y la Solicitud de Patente de Estados Unidos de cesión común N° 09/910.399, publicada como Pub. N° US 2003/0026733 el 6 de febrero de 2003, de LaCourt et al. titulada "Auxiliary Sample Supply for a Clinical Analyzer".

Una vez que la punta de dosificación 102 sellada se ha usado de acuerdo con todos los ensayos/pruebas que pueden requerirse en base a la planificación del analizador combinado 10, el anillo 96 del conjunto de rotor interno 88 se hace girar para alinearse con el conjunto de retirada de punta 122. En esta localización, una paleta con gancho accionable 124, que se mueve hacia fuera mediante el conjunto, se engrana con el extremo superior 103 sobresaliente y el cuerpo de la punta de dosificación 102 y tira de la punta desde la abertura externa ranurada 104 de la estación de suministro 100 hasta la abertura interna 108 de mayor diámetro. La abertura interna 108 de las estaciones de suministro de recipientes para muestra 100 tiene un diámetro que es mayor que el del extremo superior 103 de la punta de dosificación 102 ahusada, provocando de esta manera que la punta caiga a través de la abertura y en una estación de descarga (no mostrada) localizada por debajo del anillo 96. Un detector de posición 128 detecta la posición de la paleta con gancho respecto al conjunto de rotor interno 88.

Procedimiento para Normalizar la Tensión Superficial

La descripción anterior describe un analizador clínico combinado que tiene un sistema químico seco y uno húmedo. El procedimiento de la presente invención se refiere al sistema químico húmedo de este o un analizador similar. En particular, el procedimiento proporciona el tratamiento de la muestra fluida con un agente de normalización de la tensión superficial sin adulterar toda la muestra fluida y sin reducir sustancialmente la capacidad de procesamiento del analizador. Esto se consigue mediante los siguientes componentes/etapas, que se incorporan en el analizador/procedimiento como se ha descrito anteriormente.

Una punta de dosificación 102 aspira 180 µl de muestra fluida desde un recipiente para muestra 18. La punta de dosificación 102 está situada y se mueve mediante el mecanismo de dosificación primario 22. Como se ha analizado anteriormente, la punta de dosificación 102 se traslada después al sellador de punta 142. Una vez sellada, la punta de dosificación 102 forma una cubeta o cubepunta que contiene la alícuota o parte de la muestra fluida. Esta punta de dosificación 102 sellada se pone en una posición de suministro 100 de un recipiente para muestra vacío del manipulador de alícuotas de muestra 40. El mecanismo de dosificación secundario 42 recoge después una micro-punta 107 y avanza hacia la rueda de reactivos 52 donde un recipiente para reactivo 54 contiene el agente de normalización de la tensión superficial. La micro-punta 107 se "reviste" o pre-trata con el agente de normalización de la tensión superficial aspirando 120 µl del agente en la micro-punta, y la dosificación o dispensación de 100 µl de vuelta fuera de la micro-punta. Los 20 µl restantes del agente de normalización de la tensión superficial se transportan después a la punta de dosificación 102, que se ha sellado previamente, situada en el manipulador de alícuotas de muestra 40, y que contiene la alícuota o parte de la muestra fluida. El mecanismo de dosificación secundario 42 dosifica los 20 µl de agente en la punta de dosificación 102, después avanza y aspira 120 µl de la mezcla resultante en la micro-punta 107 y después dosifica 120 µl fuera de la micro-punta 107, repitiendo esta etapa de aspiración/dosificación tres veces. La mezcla resultante en la punta de dosificación 102 es una mezcla homogénea de muestra fluida y agente de normalización de la tensión superficial, que tiene una tensión superficial normalizada. Esta mezcla se usa después para el ensayo en el analizador clínico, en particular el sistema químico húmedo. Como tal, se usa una segunda micro-punta 107 para aspirar una alícuota o parte de la mezcla, y esa alícuota o parte de la mezcla se transporta mediante un mecanismo de dosificación al recipiente de reacción 64 donde la mezcla se analiza según se requiera.

Este procedimiento es particularmente útil cuando la muestra fluida contiene analitos de interés que son hidrófobos. Dichos analitos se pegan al material de plástico del que están construidas las puntas, provocando resultados imprecisos en la medición del analito. La mezcla del agente de normalización de la tensión superficial con la muestra fluida, usando la mezcla resultante para el análisis, bloquea esta adhesión del analito al material de plástico, permitiendo una medición precisa y verdadera del analito presente en la muestra fluida. La mezcla mejora también el rendimiento de dosificación del analizador clínico.

El procedimiento de la presente invención permite el uso de puntas de plástico desechables con analitos "pegajosos" y el uso de volúmenes de muestra extremadamente pequeños, en los que una dosificación precisa

puede ser un problema. Esto se consigue tratando solo una parte o alícuota de la muestra fluida original, dejando la muestra fluida original para otros ensayos en otros analizadores, como se requiere a menudo en el campo. Adicionalmente, la adición del agente de normalización de la tensión superficial se consigue de una manera automatizada usando los componentes existentes del analizador sin disminución sustancial en la capacidad de procesamiento del analizador. Esta es otra ventaja en el campo.

De esta manera, la invención proporciona un procedimiento de normalización de la tensión superficial de una muestra fluida en un analizador clínico, comprendiendo el procedimiento:

aspirar una parte de una muestra fluida en una punta de dosificación, teniendo la punta de dosificación un extremo inferior a través del cual se aspira la muestra fluida, y un extremo superior;
 sellar el extremo inferior de la punta de dosificación, formando una cubeta para la parte de la muestra fluida;
 pre-tratar una micro-punta con un agente de normalización de la tensión superficial y, después, dispensar el agente de normalización de la tensión superficial en la muestra fluida en la cubeta;
 mezclar el agente de normalización de la tensión superficial y la muestra fluida en la cubeta usando la micro-punta para crear una mezcla de la muestra fluida y el agente de normalización de la tensión superficial, teniendo la mezcla una tensión superficial normalizada; y
 usar la mezcla para el ensayo en el analizador clínico.

Preferentemente, el agente de normalización de la tensión superficial es un tensioactivo, tal como un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen copolímeros de bloques de poli(oxialquileño) de fórmula $(PO)_Y(EO)_X(PO)_Y$, en la que PO es óxido de polipropileno, EO es óxido de polietileno, y $X < Y$.

Un copolímero de bloques de poli(oxialquileño) preferido es Pluronic 25R2® en el que X es 14 e Y es 22. Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcanoles polialcoxilados. Un alcohol polialcoxilado preferido es cetareth 55, comercializado por BASF con el nombre Plurafac A39®. Una realización actualmente preferida es una mezcla de Pluronic 25R2® y Plurafac A39®. Los tensioactivos no iónicos adecuados también incluyen P-1,1,3,3-tetrametilbutilfenil éter de polietilenglicol (conocido habitualmente como TX-100®).

La Tabla 1 muestra los diversos tensioactivos/compuestos que se ensayaron para la capacidad de normalizar la tensión superficial y/o bloquear la adhesión de los analitos a las micro-puntas de plástico, incluyendo diversas combinaciones de los mismos.

En los análisis para drogas de abuso (DAT), la muestra es preferentemente orina. En dicho caso, el procedimiento de la presente invención es particularmente útil en el análisis para una molécula hidrófoba, tal como un tetrahidrocannabinóide o un metabolito de tetrahidrocannabinóide, o metadona.

Tabla 1

Tensioactivos/ Componentes Ensayados	Clasificación	HLB ¹	Concentración de Tensioactivo (final)	% Recuperación ² (MC707)
Tensioactivos				
Nada Añadido	NA		NA	58
Agua	NA		0,074%	53
N-lauroil sarcosina	aniónico		0,074%	77
LADO (óxido de laurildimetilamina)	zwitteriónico		0,074%	65
SDS	aniónico		0,074%	74
C12APS (Zwittergent 3-12)	zwitteriónico		0,074%	77
Zwittergent 3-16	zwitteriónico		0,074%	70
Sulfato de condroitina	proteoglicano		0,074%	
TX-100	no iónico	13,5	0,074%	78
Tween 20	no iónico	16,7	0,074%	72
C16 TAB	catiónico		0,074%	57
Brij 35	no iónico	16,9	0,074%	60

(continuación)

Tensioactivos/ Componentes Ensayados	Clasificación	HLB¹	Concentración de Tensioactivo (final)	% Recuperación² (MC707)
Plurafac A39	no iónico	24	0,100%	Nota 3
Pluronic 25R2	no iónico	6	0,100%	Nota 4
Plurafac A39/Pluronic 25R2 (PA39/P25R2)	no iónico/ no iónico		0,074% total (proporción 2:3)	74
Tensioactivos y Disolventes				
5% DMSO, 0,045% NaCl	disolvente/sal		NA	49,5
5% EtOH	disolvente		NA	49,2
5% DMSO, 0,045% NaCl, 0,1% TX-100	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	78,7
5% DMSO, 0,045% NaCl, 0,1% PA39/P25R2	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	88,1
5% EtOH, 0,045% NaCl, 0,1% TX-100	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	86,1
5% EtOH, 0,045% NaCl, 0,1% PA39/P25R2	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	85,4
5% MeOH, 0,045% NaCl, 0,1% TX-100	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	83,9
5% MeOH, 0,045% NaCl, 0,1% PA39/P25R2	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	78,1
5% IPA, 0,045% NaCl, 0,1% TX-100	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	86,6
5% IPA, 0,045% NaCl, 0,1% PA39/P25R2	disolvente/sal/ no iónico		0,100%	86,4
Parche Final				
TX-100			0,074%	71,8
TX-100			0,100%	78,2
TX-100			0,200%	73,1
TX-100			0,250%	83,4
PA39/P25R2			0,074%	81,1
PA39/P25R2			0,100%	82,4
PA39/P25R2			0,200%	77,5
PA39/P25R2			0,250%	83,2

¹ HLB = equilibrio hidrófilo/lipófilo. Este número se usa frecuentemente para caracterizar polioxietilenos no iónicos.

² El % recuperación se calcula suponiendo una concentración nominal de 100 ng/ml para BCD control MC707.

³ No funciona tan bien solo como junto con P25R2

⁴ No funciona tan bien solo como junto con PA39

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de normalización de la tensión superficial de una muestra fluida en un analizador clínico, comprendiendo el procedimiento:

5 aspirar una parte de una muestra fluida en una punta de dosificación, teniendo la punta de dosificación un extremo inferior a través del cual se aspira la muestra fluida y un extremo superior;
 sellar el extremo inferior de la punta de dosificación, formando una cubeta para la parte de la muestra fluida;
 pre-tratar una micro-punta con un agente de normalización de la tensión superficial y, después, dispensar el agente de normalización de la tensión superficial en la muestra fluida en la cubeta;
 10 mezclar el agente de normalización de la tensión superficial y la muestra fluida en la cubeta, usando la micro-punta para crear una mezcla de la muestra fluida y el agente de normalización de la tensión superficial, teniendo la mezcla una tensión superficial normalizada; y
 usar la mezcla para el ensayo en el analizador clínico.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que partes de la mezcla para el ensayo se aspiran de la cubeta a un recipiente de reacción usando una segunda micro-punta y en el que el agente de normalización de la tensión superficial bloquea la adhesión de los analitos presentes en la mezcla a la segunda micro-punta.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que normalizar la tensión superficial se selecciona para mejorar el rendimiento de dosificación del analizador clínico.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de normalización de la tensión superficial es un tensioactivo.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el tensioactivo no iónico es un copolímero de bloques de poli(oxialquileno) de fórmula $(PO)_Y(EO)_X(PO)_Y$, en la que PO es óxido de polipropileno, EO es óxido de polietileno, y $X < Y$.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el copolímero de bloques de poli(oxialquileno) tiene $X = 14$ e $Y = 22$.

8. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el tensioactivo no iónico es un alcohol polialcoxilado.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el alcohol polialcoxilado es cetareth 55.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de normalización de la tensión superficial es una mezcla del copolímero de bloques de poli(oxialquileno) de la reivindicación 7 y cetareth 55.

11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de normalización de la tensión superficial es P-1,1,3,3-tetrametilbutilfenil éter de polietilenglicol.

12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la muestra es orina.

13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la muestra fluida se está analizando para una molécula hidrófoba.

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la molécula hidrófoba es un tetrahidrocannabinóide o un metabolito de tetrahidrocannabinóide.

15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la molécula hidrófoba es metadona.

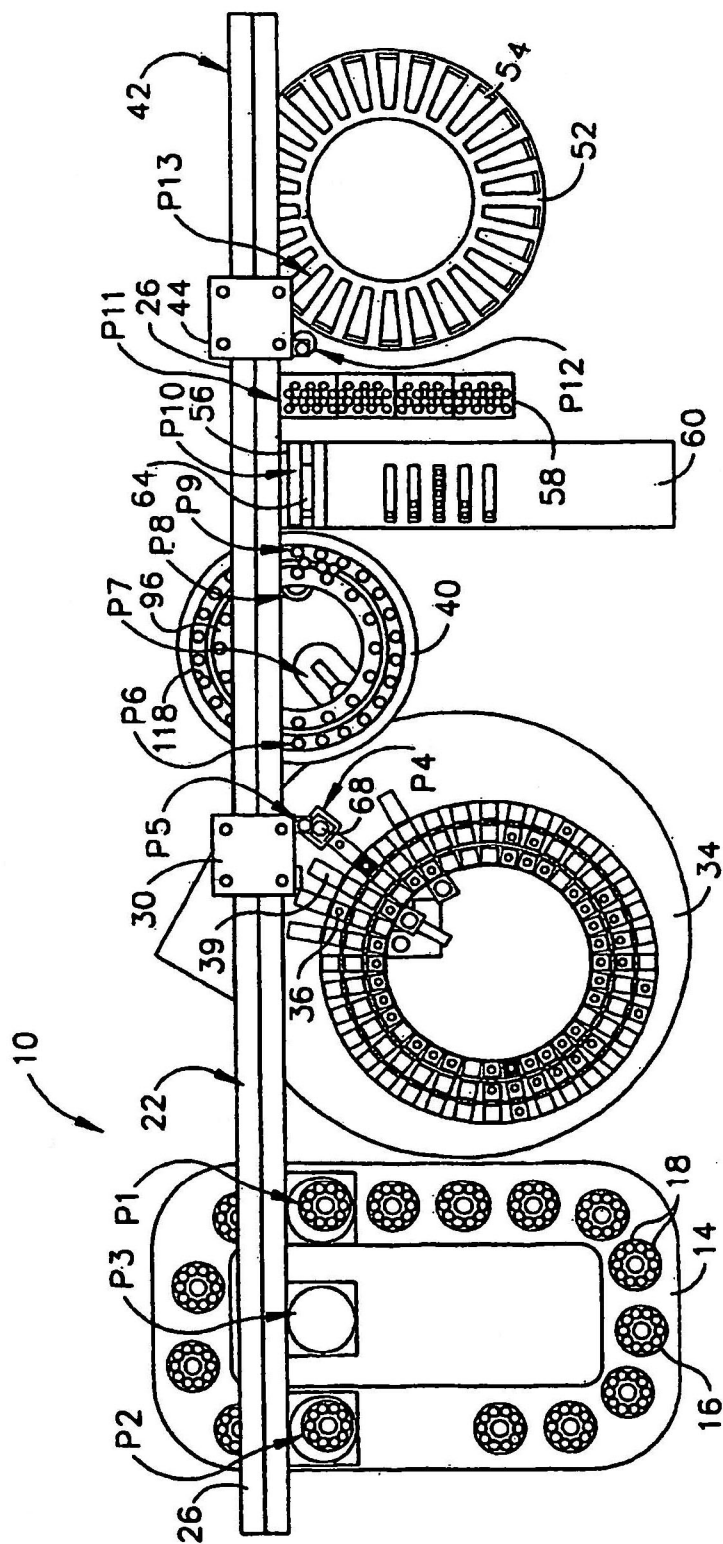


FIG. 1

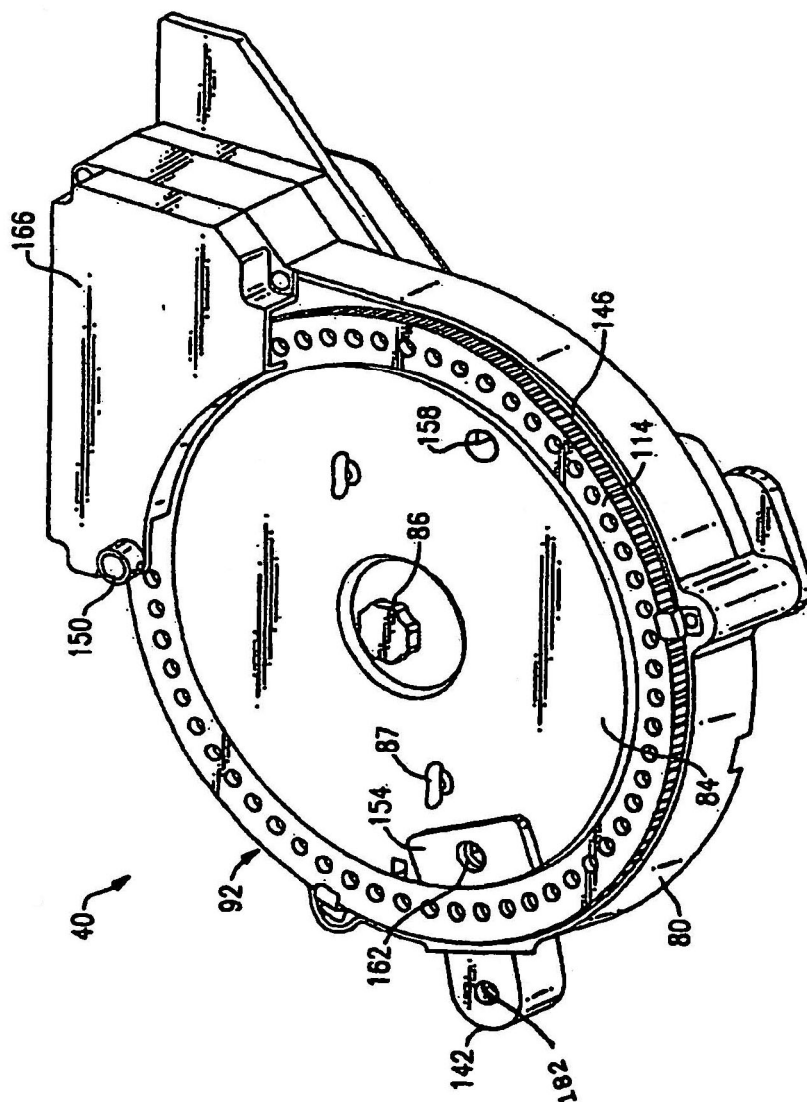


FIG. 2

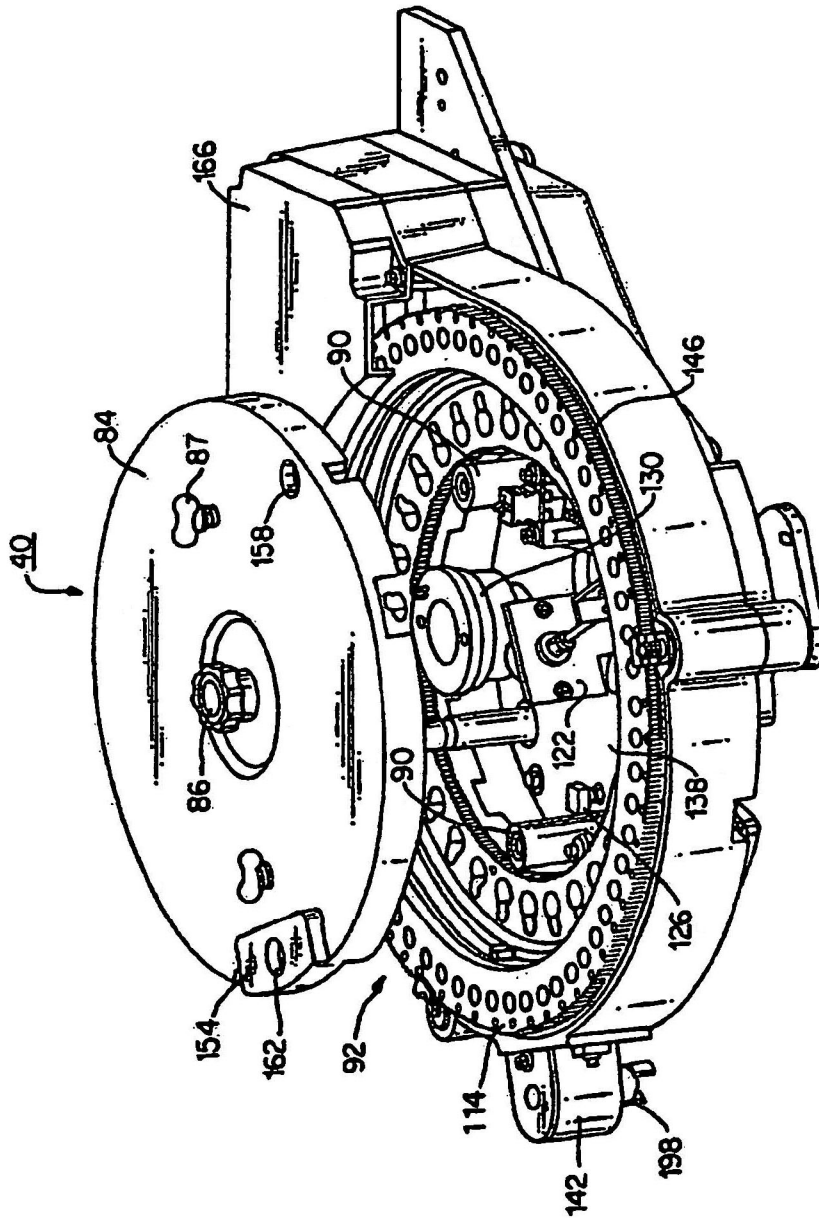


FIG. 3

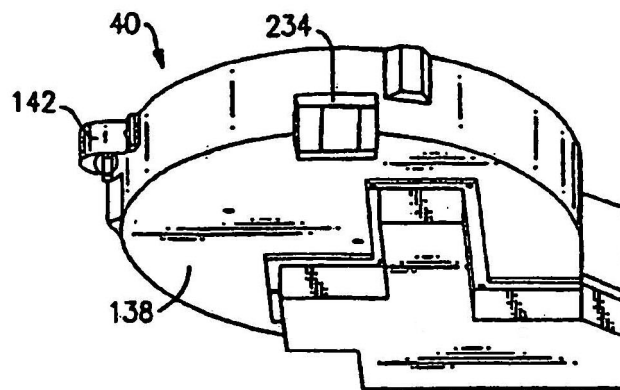


FIG. 4

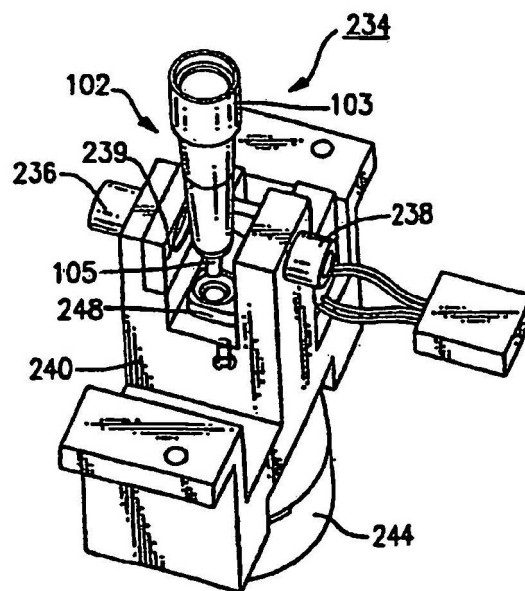


FIG. 9

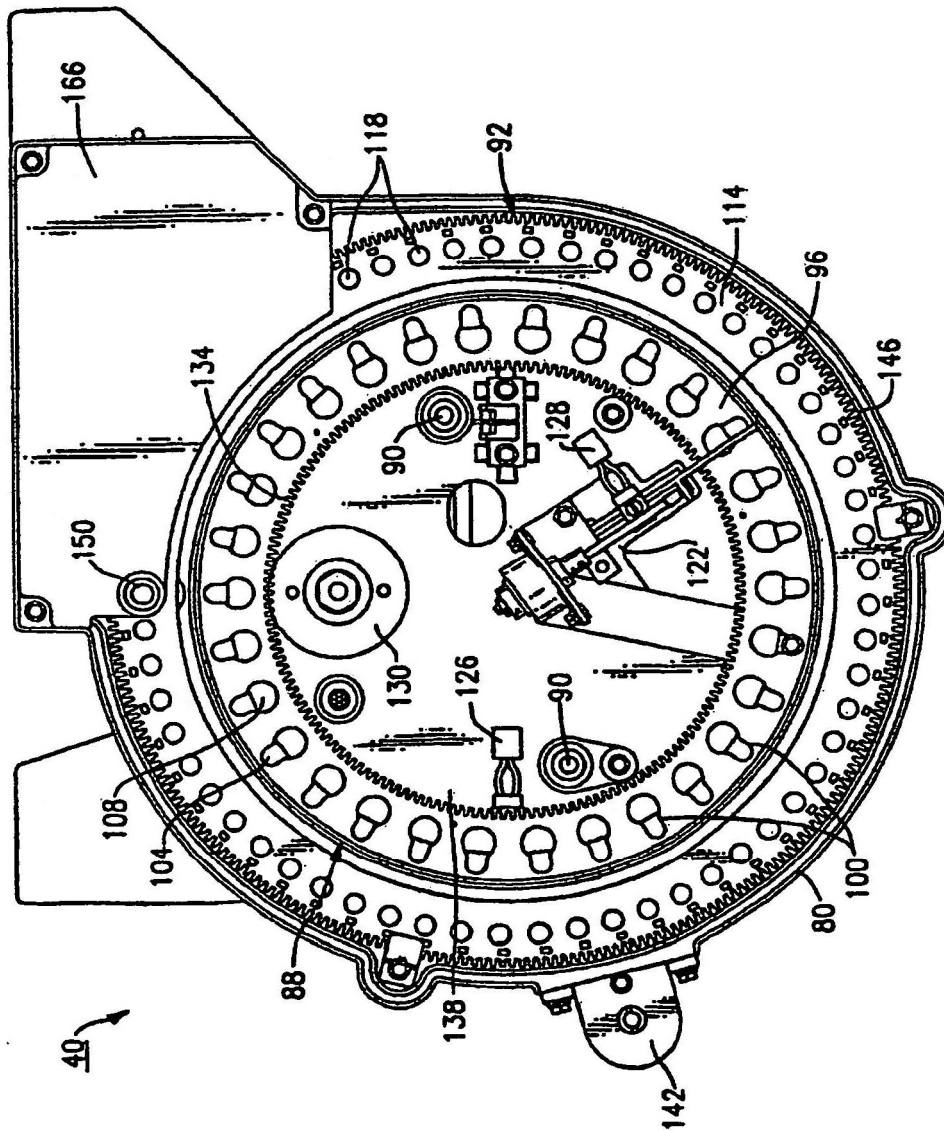


FIG. 5

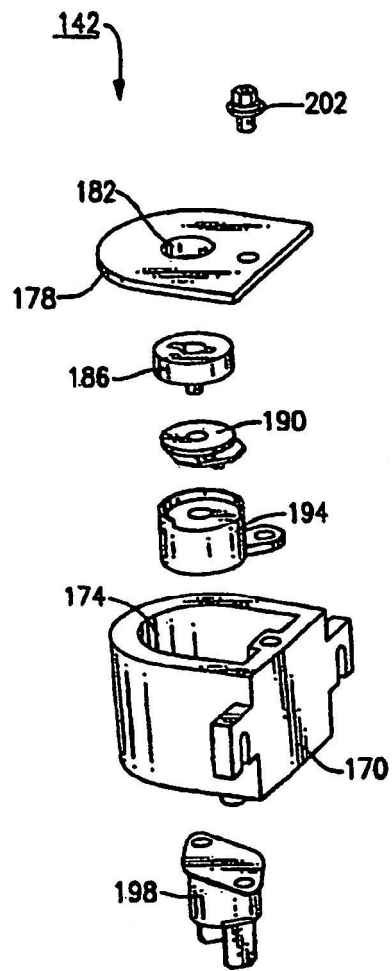


FIG. 6

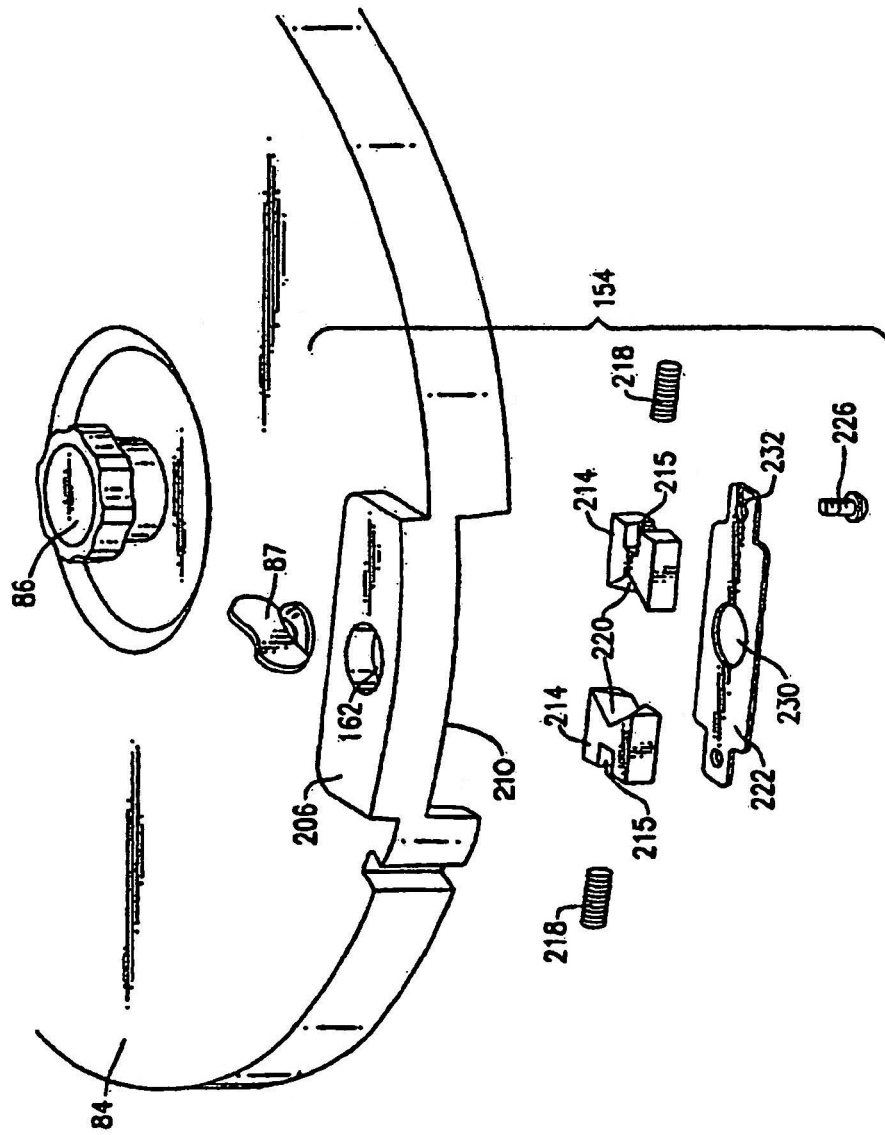


FIG. 7

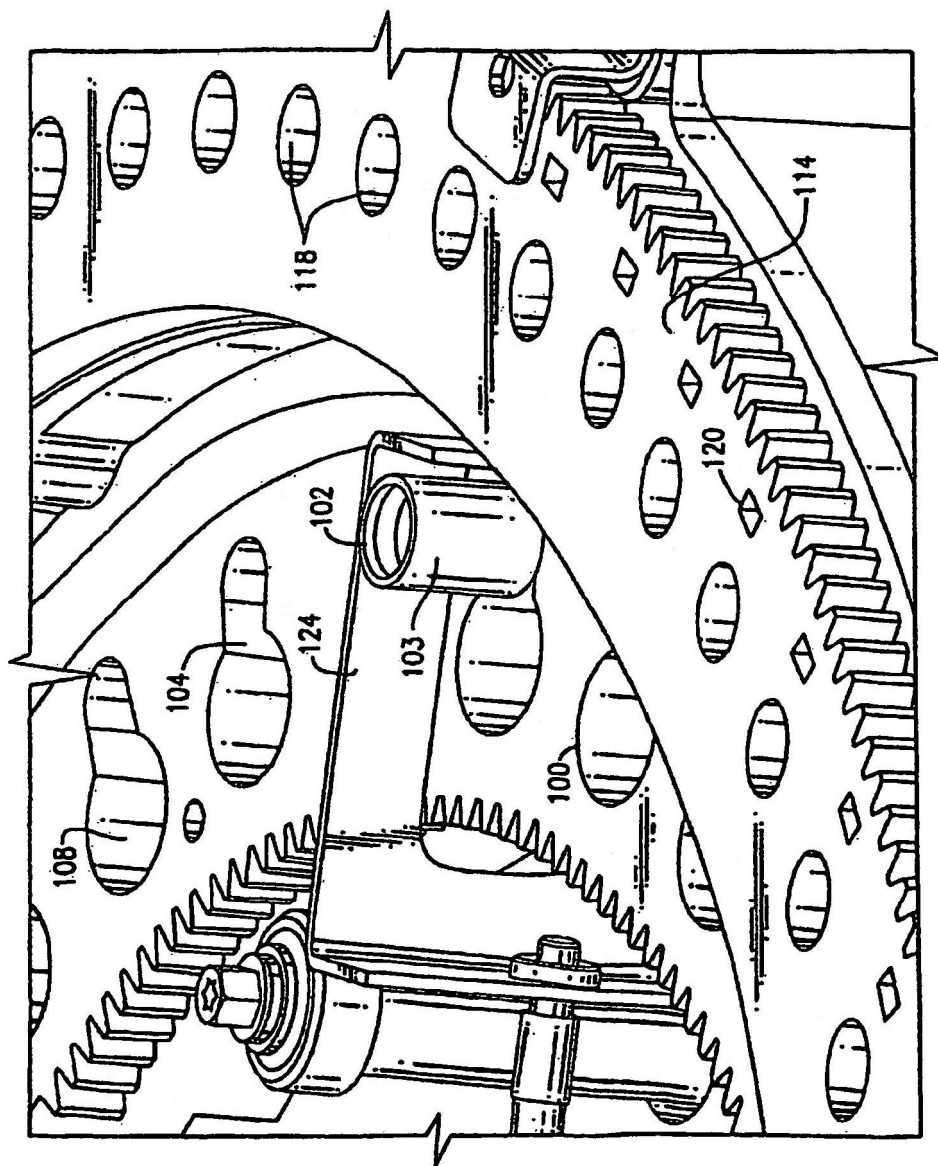


FIG. 8

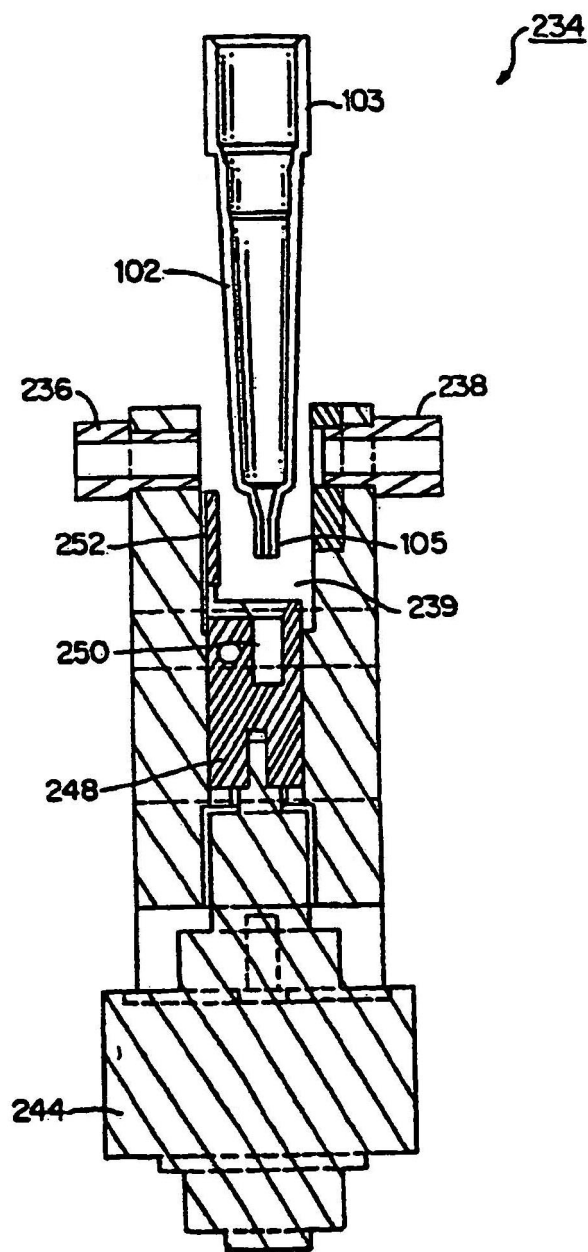


FIG. 10

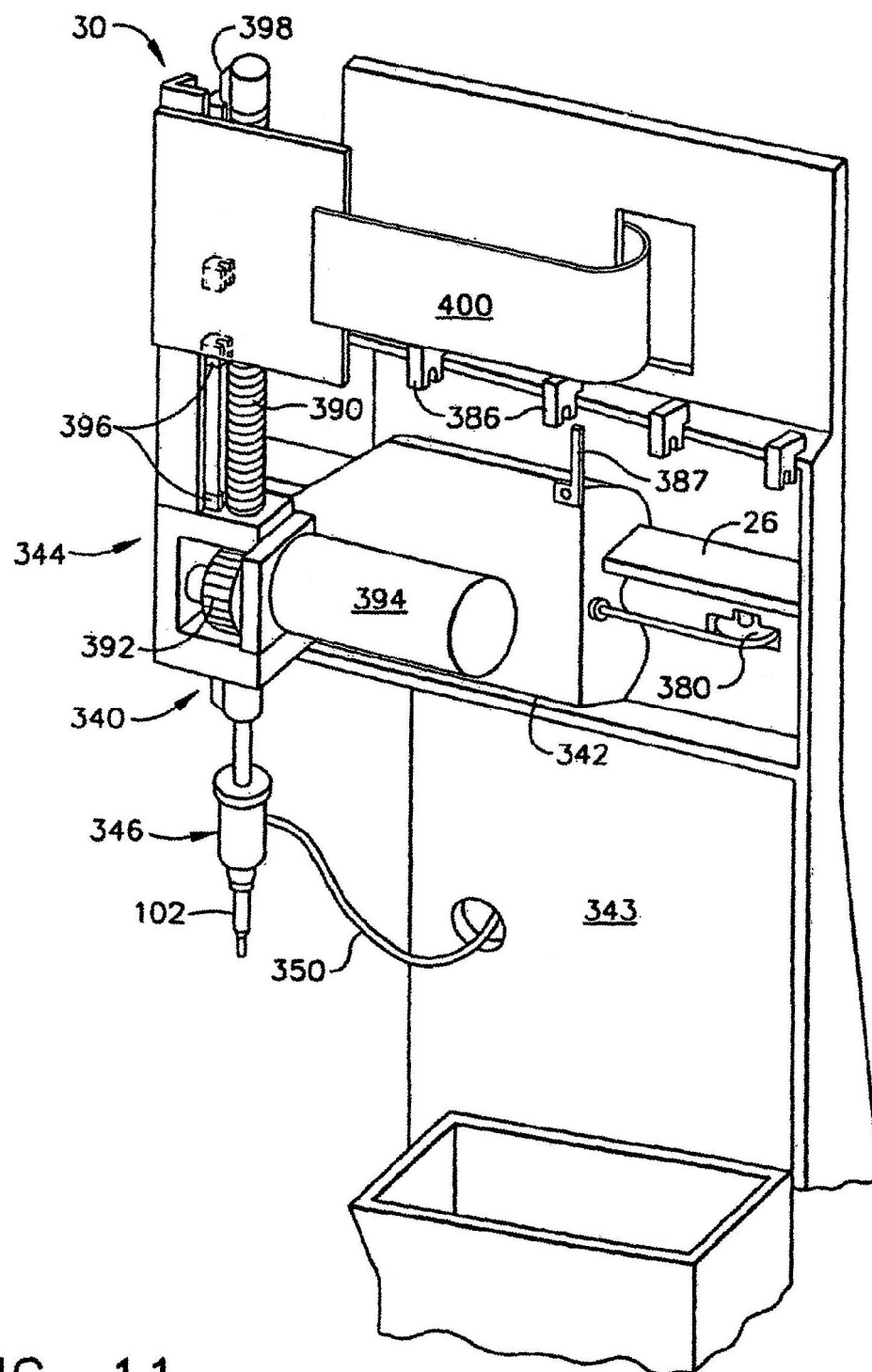


FIG. 11

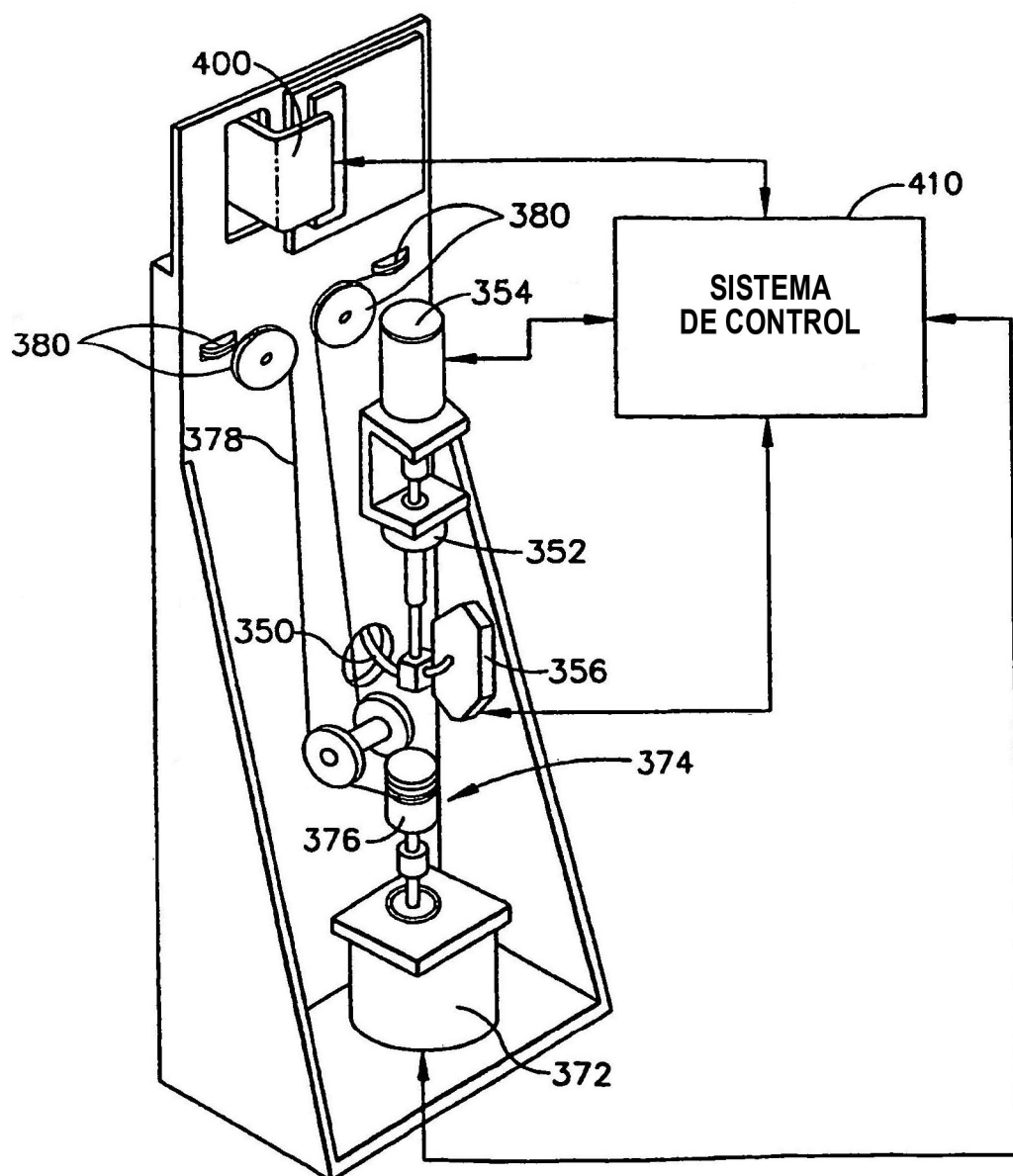


FIG. 12

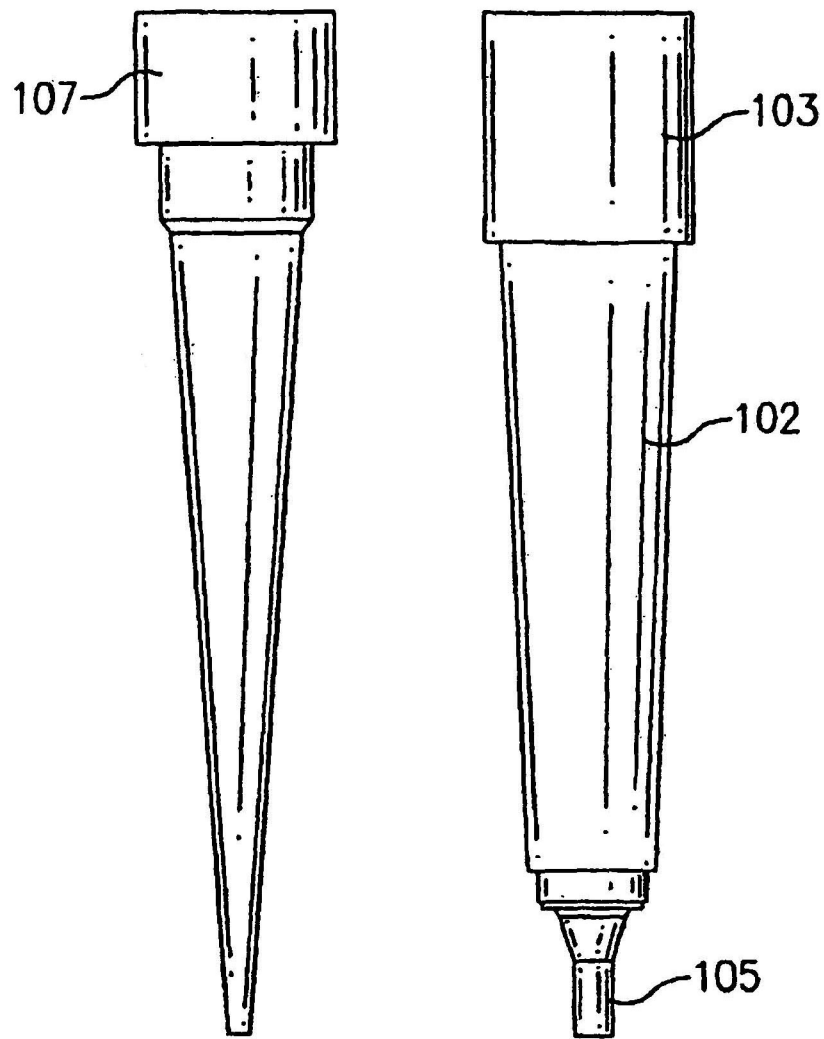


FIG. 13