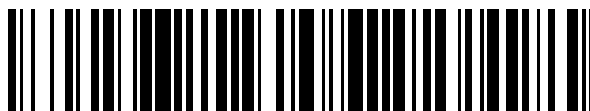


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 875**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 9/06 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10163856 .7**

96 Fecha de presentación: **02.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **2223745**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **MÉTODO DE CARGA DE UN REACTIVO EN UN DISPOSITIVO DE MANIPULACIÓN DE
ESPECÍMENES DE UN DISPOSITIVO DE ENSAYO AUTOMÁTICO.**

30 Prioridad:
03.07.2002 US 393827 P
07.02.2003 US 360956

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES
DEPARTMENT D377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK
ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6008, US

72 Inventor/es:
Safar, Scott y
Herchenbach, Stephen

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 875 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

Método de carga de un reactivo en un dispositivo de manipulación de especímenes de un dispositivo de ensayo automático

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere al ensayo de especímenes, y particularmente a un aparato y un método para añadir apropiadamente líquidos tales como reactivos durante el procesamiento de especímenes para su ensayo.

El ensayo de especímenes biológicos de muestra se realiza comúnmente, por ejemplo, para verificar la presencia de un elemento de interés, cuyo elemento puede ser o incluir toda o porciones de una región específica de ADN, ARN, o fragmentos de los mismos, complementos, péptidos, polipéptidos, enzimas, priones, proteínas, ARN mensajero, ARN de transferencia, ARN o ADN mitocondrial, anticuerpos, antígenos, alérgenos, partes de entidades biológicas tales como células, viriones o similares, proteínas de superficie, equivalentes funcionales de los anteriores, etc. Especímenes tales como fluidos corporales de pacientes (p. ej., suero, sangre completa, orina, frotis, plasma, fluido cerebro-espinal, fluidos linfáticos, sólidos tisulares) se pueden analizar utilizando varios ensayos diferentes para proporcionar información a cerca de la salud de los pacientes.

En tal ensayo, es imperativo que los especímenes sean manipulados de manera que se evite la introducción de los contaminantes en los especímenes, ya sea desde el entorno exterior o entre especímenes. Por ejemplo, cuando se permite inadvertidamente que el virus del VIH de un espécimen contamine el espécimen de un paciente diferente, el ensayo falso positivo resultante podría tener potencialmente un efecto psicológico catastrófico sobre el paciente, incluso si un ensayo posterior descubriera el error. Por otra parte, puesto que tal ensayo es altamente sensible, incluso las cantidades de contaminación más pequeñas pueden ocasionar resultados de ensayo erróneos. En pocas palabras, es imperativo que los especímenes sean manipulados apropiadamente.

En tal ensayo sofisticado, también es imperativo que los diversos reactivos que se puedan utilizar en el ensayo se manipulen también apropiadamente, no solo para evitar los contaminantes sino también para asegurarse de que se utiliza el reactivo apropiado en las cantidades apropiadas en los momentos apropiados.

Comúnmente, tal ensayo se completa utilizando dispositivos automáticos que manipulan especímenes y fluidos múltiples (típicamente, reactivos). Tales dispositivos automáticos utilizarán por lo general conjuntos de pipetas para mover varios fluidos entre sus recipientes originales (usualmente receptáculos tales como tubos con la parte superior abierta) y recipientes en los que se van a procesar los especímenes. Por ejemplo, un conjunto de 8 especímenes puede estar contenido en 8 tubos u otros receptáculos cargados en una gradilla en el dispositivo, y un cabezal que porta 8 pipetas moverá a través de movimiento programado las pipetas en esos 8 tubos, en los que aplicará un vacío para extraer una cantidad seleccionada de cada espécimen de su tubo en las pipetas. El cabezal retraerá después las pipetas de los tubos y se moverá sobre otro conjunto de tubos localizado en una estación de procesamiento, depositando las cantidades extraídas de cada espécimen de las pipetas en conjuntos de tubos de ensayo.

En la estación de procesamiento de tales dispositivos automáticos, los especímenes se manipulan de forma muy diversa de acuerdo con el propósito del ensayo (p. ej., incubados, preparados, lisados, eluidos, analizados, leídos, etc.). Por ejemplo, los especímenes se pueden preparar para su análisis, por ejemplo separando ADN o ARN del espécimen. Los especímenes también se pueden analizar alternativamente. Comúnmente, tales procedimientos implican la adición de varios líquidos (por lo general reactivos) al espécimen en cada tubo. Por ejemplo, en una primera etapa, se puede añadir un reactivo a cada uno de los tubos para lavar los especímenes, y se pueden añadir un segundo y un tercer (y más) reactivos a los especímenes en el curso de la realización de otros procedimientos para, por ejemplo, desunir y/o separar el ADN o ARN de interés de manera que pueda ser extraído del espécimen en cada tubo en el posterior ensayo. También se pueden producir procedimientos similares, en los que se añaden los mismos o diferentes reactivos a los tubos, después de haber preparado el espécimen como parte del análisis de los especímenes preparados.

La manipulación de los reactivos y otros fluidos puede, con tales dispositivos automáticos, ser problemática. Aunque los reactivos se pueden mover automáticamente desde los receptáculos a los tubos que contienen el espécimen en la estación de procesamiento por medio del uso del cabezal y de las pipetas como se ha observado, es necesario en primer lugar cargar el reactivo apropiado en el receptáculo apropiado del dispositivo con el fin de asegurarse de que el cabezal y las pipetas están añadiendo el reactivo apropiado al tubo que contiene el espécimen apropiado en el momento apropiado en el procedimiento. Adicionalmente, se debe advertir que es necesario que los receptáculos se limpien rápidamente, ya sea para eliminar los posibles contaminantes o para permitir el uso de diferentes fluidos en relación con los diferentes procedimientos. Como resultado de tales requerimientos, los receptáculos son por lo general fácilmente separables del aparato para tal acción.

Hasta ahora, la carga del reactivo apropiado en el receptáculo apropiado se ha completado de varias maneras diferentes. En uno de tales procedimientos, el individuo que está controlando el dispositivo manualmente mide y añade los reactivos a los receptáculos, y a continuación coloca esos receptáculos en el dispositivo. En otro de tales

procedimientos, la carga de reactivos es completada automáticamente por el propio dispositivo, que utiliza algún aparato de transferencia (tal como un cabezal y una o varias pipetas como se ha descrito previamente) para mover los reactivos desde los suministros a granel de los reactivos proporcionados con el dispositivo.

- 5 El documento US 5788928 describe un sistema de manipulación de reactivos y un paquete de reactivos para su uso en él.

No obstante, como ya se ha observado, cualquiera de los procedimientos anteriores puede ser problemático. Por ejemplo, añadir manualmente los reactivos puede introducir un error humano, ya sea preparando erróneamente el reactivo, añadiendo reactivos a receptáculos equivocados, o incluso montando el receptáculo incorrectamente en el dispositivo. En el último caso, incluso si los reactivos correctos se cargan en las cantidades correctas, estos estarán en una localización equivocada en el dispositivo de manera que cuando el cabezal y las pipetas retiran automáticamente un reactivo para su uso en una cierta etapa del procedimiento, éste puede bien ser un reactivo equivocado, o podría no haber reactivo de ningún tipo cuando el cabezal y las pipetas vayan a extraerlo. Adicionalmente, si bien tales errores se pueden reducir utilizando el segundo procedimiento (en el que el propio dispositivo carga los reactivos desde los suministros a granel), los propios suministros a granel pueden ocupar más espacio del que sería deseable para el dispositivo. Adicionalmente, permitiendo que este procedimiento sea completado por el dispositivo, naturalmente, se ajustará el dispositivo mientras se llevan a cabo esas etapas. El ajuste del dispositivo puede reducir la cantidad de ensayos que se realizan durante un día dado, y de ese modo o se retrasa la finalización de los ensayos o se requiere inversión significativa adicional de capital para dispositivos adicionales para permitir un nivel de capacidad de ensayo deseado.

La presente invención está dirigida a superar uno o más de los problemas como se ha mostrado anteriormente.

25 **Compendio de la Invención**

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de carga del reactivo en un dispositivo de manipulación del espécimen de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se describen por medio de las reivindicaciones dependientes.

30 Un dispositivo para la manipulación del espécimen puede incluir una plataforma con una pluralidad de posiciones definidas al respecto, una pluralidad de bandejas cada una de las cuales es sujetable de manera separable solo en una posición específica de las posiciones de la plataforma, y al menos un receptáculo para el reactivo sobre cada una de la pluralidad de bandejas, donde cada uno de los receptáculos para los reactivos está adaptado para 35 contener un reactivo seleccionado.

Se pueden proporcionar parejas de miembros de montaje sobre las bandejas y la plataforma, respectivamente, donde el miembro de montaje de cada bandeja se acopla solo a uno de los miembros de montaje en la plataforma, y el miembro de montaje en la plataforma está en la posición específica de las posiciones de la plataforma a la que se 40 sujeta de manera separable la bandeja con el miembro de montaje de acoplamiento.

Un dispositivo de manipulación del espécimen puede incluir una plataforma con una pluralidad de posiciones definidas al respecto, una pluralidad de bandejas, cada una de las cuales es sujetable de manera separable a una posición específica de las posiciones de la plataforma e incluye un identificador legible ópticamente, y al menos 45 un receptáculo para el reactivo sobre cada una de la pluralidad de bandejas con cada uno de los receptáculos adaptados para contener un reactivo seleccionado.

Cada identificador legible ópticamente es un icono definido de una primera serie de iconos, y cada icono definido de una primera serie de iconos también marca visualmente la posición específica de las posiciones de la plataforma a la 50 que la bandeja que incluye el icono definido de una primera serie de iconos es sujetable de manera separable.

Cada identificador legible ópticamente puede ser un código de barras definido, con un lector de códigos de barras adaptado para leer el código de barras de las bandejas cuando se sujetan a una de las posiciones, y un controlador para el dispositivo de manipulación del espécimen indicando un error si el lector de código de barras lee un código 55 de barras de una bandeja en una posición específica de las posiciones que no está asociado a la bandeja sujetable a la posición específica.

Se puede proporcionar un dispositivo de manipulación del espécimen con una plataforma con una pluralidad de posiciones definidas al respecto y cada una de las posiciones se marca visualmente con un icono definido de una 60 primera serie de iconos, y una pluralidad de bandejas, cada una de las cuales es sujetable de manera separable a una posición seleccionada de las posiciones de la plataforma e incluye el icono definido de un primer conjunto de iconos que marca visualmente la posición seleccionada de las posiciones. Al menos un receptáculo para el reactivo se encuentra sobre cada una de la pluralidad de bandejas, estando cada uno de los receptáculos para los reactivos marcado visualmente con un icono definido de un segundo conjunto de iconos. De acuerdo con el método de la 65 invención, se proporciona un kit que incluye una pluralidad de recipientes con reactivos seleccionados en el mismo, estando marcados visualmente cada uno de los recipientes por el mismo icono definido del segundo conjunto de

iconos que marca visualmente un receptáculo seleccionado del receptáculo para los reactivos en el que se va a verter el reactivo seleccionado en el recipiente.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es una vista parcial en perspectiva de un dispositivo de ensayo automático utilizable en el método de la presente invención;
 Las Figuras 2-5 son vistas en perspectiva de los recipientes de reactivo y las bandejas utilizados con el dispositivo de ensayo de la Fig. 1;
 La Figura 6 es una vista en perspectiva de un kit de reactivos utilizable con las bandejas de las Figs. 2-5;
 La Figura 7 es una vista en planta simplificada de la plataforma del dispositivo de ensayo de la Fig. 1;
 La Figura 8 es una vista en sección transversal simplificada que ilustra una capota utilizable con una estación de procesamiento del dispositivo de ensayo de la Fig. 1 de acuerdo con la presente invención;
 La Figura 9 es una vista parcial de la plataforma y las bandejas de una realización alternativa de un dispositivo de ensayo automático que incorpora la presente invención; y
 Las Figuras 10a-10b son un diagrama de flujo de un procedimiento para la utilización de un dispositivo de ensayo automático que incorpora la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

Un dispositivo de ensayo automático 20 utilizable en el método de la invención descrito en la presente memoria se ilustra en la Fig. 1. Para simplificar la explicación de la invención, muchos de los componentes del dispositivo de ensayo 20 no se muestran (y no necesitan ser mostrados) en las Figuras. El dispositivo de ensayo automático se puede adaptar al aislamiento sustancial de ácidos nucleicos de muestras biológicas, incluyendo el aislamiento y ensayo de ácidos nucleicos de muestras biológicas. En ese contexto, la Fig. 1 ilustra generalmente una plataforma 22 del dispositivo de ensayo 20 sobre la cual se puede realizar el ensayo de las muestras de los especímenes. En el dispositivo de ensayo 20 como se ha comentado en la presente memoria, los especímenes se pueden cargar sobre la plataforma 22 del dispositivo 20 junto con otros elementos necesarios para en ensayo deseado, tales como reactivos y pipetas. También se muestra generalmente una capota 26 en la Fig. 1 para proteger de la contaminación del entorno en el que está localizado el dispositivo 20. La capota 26 puede ser cualquier recinto adecuado para evitar que los contaminantes externos entren en el mismo como es conocido en la técnica, y la capota concreta 26 utilizada no es significativa para la presente invención salvo en la medida que se pueda abrir para permitir que el operario del dispositivo acceda a la plataforma 22 como es normal. Si bien no se muestra, el dispositivo de ensayo automático puede incluir también ventajosamente una o más de las siguientes características: (1) dos elementos calefactores, cada uno capaz de calentar controlablemente volúmenes de hasta 168 mililitros (48 tubos x 3,5 mililitros por tubo) al menos a 50°C y más preferiblemente al menos a 75°C, (2) un receptáculo para albergar y separar las muestras y los reactivos utilizados de las puntas de las pipetas de manera que se minimice la contaminación de las puntas utilizadas, (3) dispositivos de control de aerosol, por ejemplo sin limitación, (a) un aislante del tubo de muestras o del tubo de reactivos, (b) electrodos para el tratamiento de superficies y/o de líquidos con corriente eléctrica capaz de modificar los ácidos nucleicos, (c) una fuente de luz ultravioleta capaz de degradar o modificar los ácidos nucleicos, (d) un aparato para causar un flujo de aire laminar en o alrededor del dispositivo de ensayo automático, (4) un controlador de temperatura capaz de producir ciclos de temperaturas de las muestras y/o los reactivos de una manera adecuada para la PCR, (5) imanes para su uso combinado con un pipeteador u otro sistema de aspiración capaz de separar sustancialmente las partículas magnéticas de los líquidos en los cuales pueden estar suspendidas, y (6) un detector óptico (p. ej., un fluorómetro) para medir la absorbancia de luz o la fluorescencia de las muestras procesadas.

En el interior de la capota 26 y situado sobre la plataforma 22 se encuentra un cabezal 30 que incluye una disposición lineal de pipeteadores 32 adaptada adecuadamente a pipetas desechables sujetadas de manera liberable a la misma como es conocido. La disposición de los pipeteadores 32 se puede organizar ventajosamente con un espaciamiento uniforme seleccionado para los fines que se harán evidentes. Por otra parte, el cabezal 30 puede sujetar adecuadamente los pipeteadores 32 de manera que se pueda ajustar selectivamente el espacio uniforme entre los mismos. Se proporcionan un accionador y un controlador adecuados con el dispositivo 20 para controlar el movimiento del cabezal 30 y los pipeteadores 32.

Se proporcionan las gradillas 34 adecuadas para sostener en ellas los tubos 36 con especímenes, estando las gradillas 34 sujetas de manera separable a la plataforma 22 tal como se detalla adicionalmente a continuación.

Una estación de procesamiento 40 está localizada sobre la plataforma 22, en la cual se pueden procesar las muestras de los especímenes. En la presente descripción, el procesamiento es para aislar un analito de interés del espécimen (p. ej., ADN o ARN), después de cuyo procesamiento el analito aislado se puede someter a ensayo adicionalmente de acuerdo con un protocolo apropiado. No obstante, se debe entender que la presente invención no está limitada de ningún modo a tal procesamiento, y se podría utilizar tan fácilmente con un dispositivo en el cual se lleven a cabo diferentes procesamientos o protocolos.

En el ejemplo descrito, la estación de procesamiento 40 incluye cuatro estaciones 40a-d, en las que las muestras de los especímenes de los tubos 36 en las gradillas 34 se pueden procesar de acuerdo con los requerimientos de ensayo. Los tubos de ensayo o las vasijas de reacción 42 en un pie de apoyo 44 se pueden mover adecuadamente entre las estaciones 40a-d, por ejemplo por medio de brazos de transferencia 46 controlados y guiados adecuadamente para recoger y mover el pie de apoyo en la capota 26 según se desee. Por ejemplo, si bien el pie 44 se muestra en la estación 40b en la Fig. 1, durante el comienzo del procesamiento, el pie 44 puede encontrarse en la estación 40a, en la que las muestras de los especímenes se cargan inicialmente en los tubos de ensayo 42 sostenidos. Como se describe con más detalle más abajo, algunos procesamiento pueden ocurrir en la estación 40a, tal como el lavado de las muestras de espécimen, después de lo cual los brazos de transferencia 46 mueven el pie de soporte 44 a una segunda estación 40b, en la que pueden ocurrir diferentes procesamiento (p. ej., lisis). Se pueden proporcionar diferentes condiciones a las diferentes estaciones 40a-d (p. ej., calentamiento, refrigeración, campos magnéticos) de acuerdo con los protocolos para el procesamiento que se esté realizando. Según se describe también con más detalle más adelante, se pueden introducir diferentes reactivos en los tubos de ensayo 42 en cada estación.

Si bien se pueden utilizar diferentes reactivos dentro del alcance de la invención (siendo dependientes los reactivos principalmente del procesamiento deseado de las muestras de especímenes), cuando el procesamiento es una preparación de la muestra en la que un elemento biológico concreto de interés que se va a analizar, el reactivo puede incluir ventajosamente partículas que tienen una afinidad por esos analitos biológicos de interés. Las partículas que tienen afinidad por los analitos biológicos de interés que son útiles en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, partículas que tienen superficies de vidrio, sílice u óxidos metálicos. De un modo similar, se puede construir un dispositivo de ensayo automático con el fin de que resista los efectos corrosivos de las bases fuertes (p. ej. hidróxido de potasio) y reactivos que comprenden elevadas concentraciones de caotropos utilizados comúnmente en el aislamiento de ácidos nucleicos (p. ej. isotiocianato de guanidinio 4,5 M (o superior) o urea 5 M (o superior)).

También se proporcionan una pluralidad de bandejas 50a-d que tienen receptáculos 52 para diferentes reactivos, estando las bandejas 50a-d aseguradas de manera separable a la plataforma 22 tal como se detalla más adelante. Adicionalmente, también se asegura a la plataforma 22 una estación de suministro de pipetas 60, estando cargada la estación de suministro de pipetas 60 con los suministros de pipetas desechables de diferentes tamaños 62 para su uso en el dispositivo 20.

También se sujetan a la plataforma 22 las gradillas 66 que sostienen tubos 68 para las muestras de especímenes procesadas de manera separable. En la realización ilustrada, por ejemplo, el ADN aislado en la estación de procesamiento 40 puede ser retirado de los tubos de ensayo 42 y transferido por el cabezal 30, los pipeteadores 32 y pipetas adecuadas 62 a los tubos 68 de las gradillas 66. El procesamiento adicional del ADN aislado puede ser realizado después por separado de acuerdo con el protocolo apropiado para analizar, por ejemplo, una región específica del ADN. Se puede incluir un equipamiento adicional en el dispositivo 20 si fuera necesario para dicho protocolo. De nuevo, se debe observar que la presente invención se puede utilizar virtualmente con cualquier tipo de procesamiento, en particular cuando se utilizan diferentes fluidos, tales como reactivos, en el procesamiento. Las gradillas 66 se pueden sujetar de forma separable a la plataforma 22 para permitir el lavado y la descontaminación de las gradillas 66.

Las Figs. 2-5 ilustran las cuatro bandejas 50a-d junto con los recipientes o envases pre-mezclados y medidos 70, 72, 74, 76, 78. Los recipientes 70-78 se proporcionan en un kit 80 (véase la Fig. 6) que, en la realización ilustrada, contiene cinco recipientes diferentes 70-78 todos para uso en el procesamiento de un número específico de muestras de especímenes, teniendo el kit 80 cuatro grupos de esos recipientes 70-78.

El kit 80 puede ser envasado de cualquier manera adecuada, incluyendo el ilustrado en la Fig. 6 en la que se proporciona una única caja 82 con dos cajas 84, 86 en ella, incluyendo cada caja interior 84, 86 un separador 88 en ella que separa dos grupos diferentes de recipientes 70-78. El kit también puede contener opcionalmente instrucciones referentes al uso del kit para la preparación de ácidos nucleicos y/o el uso de tales ácidos nucleicos preparados en la diagnosis de una enfermedad o afección.

En la realización ilustrada, como ejemplo, se debe apreciar que se pueden procesar hasta 96 especímenes de una vez. De este modo, los tubos de ensayo 36 se disponen en seis hileras de ocho por el pie de apoyo 44, donde se pueden utilizar dos pies de apoyo 44 diferentes y desplazarlos entre diferentes estaciones de una vez. De un modo similar, hasta cuatro gradillas 34 pueden sujetar cada una veinticuatro tubos 36 de especímenes en una hilera, como pueden hasta cuatro gradillas 66 sujetar cada una veinticuatro tubos 68 para las muestras de especímenes procesadas. Cada uno de los cuatro grupos de recipientes 70-78 del kit 80 contiene cantidades medidas de reactivos requeridos para procesar veinticuatro muestras de especímenes. Si bien tales números de especímenes y cantidades son convenientes (p. ej., un cabezal 30 que porta ocho pipetas 62 puede mover convenientemente cantidades de muestras y reactivos entre tales disposiciones de tubos), se debe comprender que la presente invención está claramente no limitada a un dispositivo 20 en el que se utilizan tales disposiciones en tales números.

En referencia de nuevo a las Figs. 2-5, se puede observar que cada bandeja 50a-d incluye receptáculos con la parte

superior abierta 52a-j que están marcados por iconos 90, 92, 94, 96, 98 representativos de un reactivo concreto que se va a utilizar en el procesamiento. Por ejemplo, los iconos 94 y 96 pueden representar un fluido de lavado. No obstante, la representación gráfica concreta incluida en el icono 90-98 puede ser cualquiera, incluyendo números o letras u otros símbolos, colores o combinaciones de los mismos, siendo un aspecto importante que el icono utilizado en el receptáculo concreto 52 coincida con el icono del recipiente 70-78 que contiene el reactivo que se va a verter en él.

Adicionalmente, los receptáculos 52a-j pueden estar marcados con una indicación de cómo muchos recipientes de reactivos 70-78 del kit 80 deben ser vertidos en el receptáculo dependiendo del número de muestras de especímenes que estén siendo procesadas. Por ejemplo, el operario entenderá que se debe utilizar un grupo de recipientes 70-78 si se van a procesar 1-24 muestras, dos grupos si se van a procesar 25-48 muestras, tres grupos si se van a procesar 49-72 muestras, y los cuatro grupos si se van a procesar 73-96 muestras.

Cuando el receptáculo 80-88 para un reactivo dado tiene un tamaño adecuado para contener todo el reactivo necesario incluso para todo el ensayo (p. ej., para noventa y seis muestras), el número apropiado de tales recipientes 70-78 se debe verter en ese receptáculo 52a-j dependiendo del número de muestras que esté siendo sometido a ensayo.

Para los reactivos que se utilizan en cantidades relativas más pequeñas, tales como los reactivos de los recipientes 70 (Fig. 2) y 78 (Fig. 5), se puede verter la totalidad de cada reactivo en un receptáculo. De este modo, cuando se procesa la capacidad completa de las noventa y seis muestras, se verterían cuatro recipientes 70, 78 respectivamente de esos reactivos en los receptáculos 52a, 52h marcados con el correspondiente icono 90, 98. Como otro ejemplo, cuando se procesan solamente 25-48 muestras, solamente se añadirían dos recipientes 70, 78 de cada reactivo en los respectivos receptáculos 52a, 52h.

Cuando se utiliza una cantidad mayor de un reactivo concreto de la que puede ser contenida por un receptáculo concreto 52, se utilizan múltiples receptáculos 52b-g, 52i-j para ese reactivo, con una marca proporcionada en los receptáculos 52b-g, 52i-j para indicar cuál rellenar basándose en el número de muestras que están siendo procesadas. De este modo, por ejemplo, en referencia a las Figs. 2-3 en las que se puede observar que se podrían utilizar cantidades relativamente mayores del reactivo del recipiente 72, se podría verter el recipiente 72 en el receptáculo 52b (marcado con A1-24") para el procesamiento de 1-24 muestras, adicionalmente se podría verter un segundo recipiente 72 en el receptáculo 52c (marcado con A25-48", aunque no se observa en la Figura) para el procesamiento de 25-48 muestras, un tercer recipiente 72 se vertería adicionalmente en el receptáculo 52d (marcado con A49-72") para el procesamiento de 49-72 muestras, y un cuarto recipiente 72 se vertería adicionalmente en el receptáculo 52e (marcado con A73-96", aunque no se observa en la Figura) para el procesamiento de 73-96 muestras. Dicho marcaje ayuda de ese modo a asegurarse de que se utiliza el reactivo apropiado cuando se están procesando menos de 73 (en el presente ejemplo) muestras (p. ej., el cabezal 30 será controlado para que vaya solamente a los receptáculos 52b-d para 72 muestras, y se produciría un error si uno de los tres recipientes 72 con ese reactivo se vertiera en el receptáculo 52e, dejando uno de los receptáculos 52b-d vacío).

De un modo similar, para los reactivos utilizados en cantidades intermedias (tales como en los recipientes 74 y 76), se pueden utilizar dos receptáculos (52f-g y 52i-j, respectivamente), vertiendo los primeros dos recipientes (74 o 76) de un reactivo concreto en un primer receptáculo marcado con A1-48" (52f o 52i, respectivamente), y recipientes adicionales del reactivo vertido en un segundo receptáculo (52g o 52j, respectivamente) marcado con A49-96" donde están siendo procesadas más de 48 muestras. Los métodos alternativos para verter cantidades de un reactivo concreto en múltiples receptáculos, estarían, no obstante, dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

Por tanto se puede apreciar que a través del uso del kit 80 y las bandejas 50a-d con receptáculos 52a-j e iconos 90-98, un operario individual del dispositivo 20 podría proporcionar fácilmente y de forma fiable la cantidad y la mezcla de reactivos apropiadas para ser utilizadas por la máquina, con un riesgo mínimo de error del operario al realizarlo. Adicionalmente, esta operación también se puede completar sin requerir que el propio dispositivo sea programado para hacerlo, sea fijado al hacerlo, o sea necesario contener cantidades a granel al hacerlo. Además, el uso de tales reactivos preparados en recipientes específicos 70-78 permite fácilmente añadir precisa y fiablemente una cantidad preseleccionada de partículas de control interno a los reactivos para permitir ventajosamente una última estimación de cuán eficazmente se aísla el analito de interés (p. ej., ADN) mediante el procesamiento. Dichas partículas de control interno pueden ser fácilmente medidas en una cantidad específica conocida para su uso con la cantidad de reactivo convencional conocida en el recipiente concreto 70-78, de manera que se puede proporcionar una mezcla fluida apropiada para el procesamiento de la muestra deseada.

Como también se muestra en las Figs. 2-5, además del uso de los iconos 90-98 para asegurarse de que se utilizan las cantidades apropiadas de los reactivos apropiados para el procesamiento, también se utiliza un segundo conjunto de iconos 100, 102, 104, 106 en el extremo de las bandejas 50a-d junto con los iconos de emparejamiento 100-106 sobre la plataforma 22 para asegurarse de que el operario pueda localizar fácilmente y fiablemente cada bandeja 50a-d en la localización apropiada de la plataforma 22. Estos iconos 100-106, también, pueden ser

cualquier elemento, incluyendo números o letras u otros símbolos, colores o combinaciones de los mismos. Este uso de estos iconos 100-106 asegura adicionalmente de este modo que las bandejas 50a-d y los receptáculos 52a-j están situados apropiadamente sobre la plataforma 22, de manera que el cabezal 30 recogerá los reactivos apropiados cuando éste continúe de acuerdo con su funcionamiento programado hasta una localización concreta en la cual se supone que está localizado el receptáculo para ese reactivo.

A continuación se hará referencia a la Fig. 7 para explicar generalmente una operación en la que se van a procesar 96 muestras. Si bien en cabezal 30 no se muestra en esta vista, se debe entender que se desplazará sobre los componentes ilustrados y las pipetas inferiores 62 en los tubos 36, 42, 68 y los receptáculos 52a-j para recoger los fluidos (esto es, muestras de especímenes y reactivos) y después se moverá sobre la plataforma 22 a una localización diferente sobre los diferentes tubos 42, 68 en los cuales se descargará el fluido recogido.

Por ejemplo, el cabezal 30 se movería inicialmente sobre la estaciones de suministro de pipetas 60 para recoger un conjunto de ocho pipetas 62 del tamaño apropiado, y después se movería hacia la primera hilera 120 de tubos de espécimen para recoger ocho muestras de espécimen (p. ej., los últimos ocho tubos [aquellos de la parte superior de la Fig. 7] de la hilera 120), y después se movería a los ocho tubos de ensayo 42 localizados en la hilera 140a en la estación 40a, donde descarga esas muestras de espécimen. Por lo general, algunas (p. ej. seis) de las ocho primeras muestras de espécimen contendrían materiales conocidos de manera que los resultados del análisis, cuando el procesamiento se ha completado, pueden ser verificados para determinar su precisión.

El cabezal 30 se movería después sobre una rampa de descarga 146, donde caerían las pipetas contaminadas 62 (con la rampa 146 abierta a un receptáculo de basura más allá de la plataforma 22), y después continuaría hacia la estación de suministro de pipetas 60 para nuevas pipetas 62, que después se utilizaría para recoger ocho muestras de especímenes (p. ej., de los otros ocho tubos de la hilera 120) para transferir los ocho tubos de ensayo 42 localizados en la hilera 40b en la estación 40a. Este procedimiento se repetiría para cada conjunto de ocho especímenes hasta que se hayan proporcionado los noventa y seis tubos de ensayo 42 (en seis hileras 120, 122, 124, 126, 128, 130) con las muestras de especímenes.

En este punto, el cabezal 30 se utilizaría para recoger un reactivo apropiado del receptáculo apropiado 52a-j como el requerido para la primera etapa de procesamiento, y después descargaría ese reactivo en cada uno de los diferentes tubos de ensayo 42. Con un cabezal 30 que tiene ocho pipetas 62, dicho procedimiento podría implicar hasta doce etapas para recoger el primer reactivo.

Después de eso se produce el procesamiento apropiado en la estación de procesamiento 40. Esto podría implicar, por ejemplo, la utilización de brazos de transferencia 46 para mover los pies de apoyos 44 entre las diferentes estaciones 40a-d para diferentes etapas del proceso, con diferentes reactivos adicionales añadidos en esas diferentes etapas desde los diversos receptáculos 52a-j. Una vez completado este procesamiento, el elemento de interés (p. ej., el ADN aislado) sería transferido mediante el uso del cabezal 30 y las pipetas 62 a los tubos 68 en las bandejas 66 de las hileras (150, 152, 154, 156, 158, 160) que corresponden a los tubos 36 de las hileras 120-130 que contenían inicialmente los especímenes.

En cuanto a las bandejas 50a-d para los receptáculos 52a-j, las gradillas 34, 66 para los especímenes también pueden ser proporcionadas ventajosamente con los iconos en ellas coincidiendo con los iconos sobre la plataforma 22 para asegurarse de que las gradillas 34, 66 están localizadas apropiadamente sobre la plataforma 22. Esto permite al operario emparejar de manera fiable la muestra de espécimen procesada de los tubos 68 en las gradillas 66 con los especímenes de los tubos 36 en las gradillas 34 y, en esencia, permite al operario indicar de manera fiable qué muestra procesada está relacionada con qué espécimen.

También se debe observar que en la operación anterior, el movimiento del cabezal 30 podría ser controlado ventajosamente de manera que éste mueva las pipetas 62 sobre y entre los diferentes tubos 36, 42 para minimizar la posibilidad de contaminación de las muestras de especímenes. Esto es, sujetando las pipetas 62 sobre el cabezal 30 con espaciamiento seleccionado que coincida con el de las hileras de tubos, el cabezal 30 puede ser controlado para que se mueva de manera que cuando las pipetas 62 pasan sobre una hilera de tubos 36, 42, estos estarán entre los tubos 36, 42 cuando hagan lo mismo. Por otra parte, con el espaciamiento del pipeteador ajustable como se ha indicado previamente, dicha ventaja se puede obtener mientras se permite al mismo tiempo la presentación compacta de varios componentes. Por ejemplo, como se puede observar en la Fig. 7, los receptáculos 52a-j y la estación de suministro de pipetas 60 se pueden disponer en longitudes de hileras significativamente más cortas que los tubos de ensayo 42, permitiendo de ese modo que cada componente sea proporcionado con el fin de ocupar un espacio mínimo en la plataforma 22 a pesar de los requerimientos de espacios relativamente grandes para otros componentes. Por ejemplo, un tubo de ensayo 42 puede requerir más espacio que un montón de pipetas no solamente porque es relativamente mayor, sino también porque el procesamiento en la plataforma 22 requiere cierto espaciamiento entre los tubos 42 que no se requiere para otros componentes (p. ej., el calentamiento uniforme fiablemente de todos los tubos en una disposición de tubos puede requerir que se proporcionen fuentes de calor adecuadas [y espacio para esas fuentes de calor] por toda la disposición de tubos, y de un modo similar se pueden requerir componentes de procesamiento de la muestra, tales como imanes, para dispersarlos en toda la disposición de tubos). El espaciamiento de los pipeteadores 32 se puede ajustar de este modo ventajosamente a diferentes

cantidades uniformes, dependiendo del componente sobre el cual esté pasando, para permitir que las pipetas sujetas pasen sobre y entre los componentes, cualquiera que sea el espaciamiento uniforme de los componentes, y de ese modo minimizar el riesgo de contaminación.

La Fig. 8 ilustra un ejemplo alternativo que se puede utilizar por separado, o junto con, la operación descrita más arriba en la que las pipetas 62 se mueven entre los tubos 36, 42 a medida que pasan sobre ellos para evitar la contaminación. Específicamente, una cubierta solapante 170 se puede proporcionar por encima de los tubos en la estación de procesamiento 40, donde los paneles 172, 174, 176 de la cubierta 170 se pueden mover en la dirección de las flechas a las posiciones solapantes para descubrir una hilera particular de tubos 42 en la cual las pipetas 62 son para descargar un fluido (muestra o reactivo), mientras mantienen los tubos restantes 42 cubiertos y protegidos de ese modo de una posible contaminación.

La Fig. 9 ilustra otro ejemplo alternativo más que se puede utilizar por separado o junto con, la estructura descrita más arriba utilizando iconos 100-106 para asegurar una colocación apropiada de las bandejas 50a-d sobre la plataforma 22. En esta alternativa, se proporciona la plataforma 22 con clavijas de conformación única 180a-d que se proyectan desde allí en cada localización en la que se van a situar las bandejas 50a-d. Las bandejas 50a-d también se proporcionan con ranuras de formas coincidentes 182a-d en las partes inferiores de las mismas por medio de las cuales cada bandeja 50a-d solamente puede ser sujeta en una posición sobre la plataforma 22.

Adicionalmente, como también se ilustra en la Fig. 9, cada bandeja 50a-d se puede proporcionar asimismo con un indicador legible de la máquina adecuado 186a-d (tal como un código de barras) único para cada bandeja 50a-d, con un lector adecuado 188 proporcionado con el dispositivo 20, donde el lector 188 escanea los indicadores 186a-d para verificar el posicionamiento apropiado. La verificación del lector 188 se podría utilizar o bien para alertar al operario de un error en la carga de las bandejas 50a-d, o bien se podría utilizar para ajustar el controlador para el cabezal 30 para asegurarse de que el cabezal 30 se dirige a los receptáculos apropiados 52a-j en el momento apropiado durante el procesamiento. Se debe entender que mientras la descripción anterior de la Fig. 9 se ha realizado en referencia a las bandejas 50a-d que tienen los receptáculos de reactivos 52a-j, también se podría utilizar la misma estructura para asegurar un posicionamiento apropiado de las gradillas de las muestras del espécimen y procesadas 34, 66.

Las Figs. 10a-10b ilustran el proceso de funcionamiento del dispositivo 20 tal como se ha descrito previamente, pero utilizando un lector de códigos de barras 188 tal como se ilustra en la Fig. 9. Antes del inicio 200, el operario ya ha vertido los diferentes reactivos de los recipientes 70-78 del kit 80 en los diferentes receptáculos 52a-j, de acuerdo con el número de muestras de especímenes que están siendo procesadas, las bandejas de reactivos 50a-d y las gradillas con las muestras de especímenes y procesadas 34, 66 han sido colocadas sobre la plataforma 22 junto con un suministro adecuado de pipetas.

Una vez que el operario indica adecuadamente al dispositivo 20 que puede comenzar, el lector 188 a 202 lee los indicadores 186a-d (p. ej., códigos de barras) de las bandejas 50a-d (y las gradillas 34, 66). Si detecta en 204 que las bandejas 50a-d (y las gradillas 34, 66) no están situadas apropiadamente, envía un mensaje de error 206 al operario y detiene la operación 208 hasta que el operario ubica de nuevo las bandejas y las gradillas en la posición apropiada y comienza de nuevo. Si detecta en 204 que todo está situado apropiadamente, la operación continúa con el cabezal 30 moviéndose a 210 para recoger ocho pipetas 62, moviendo después las pipetas a 212 para recoger un reactivo de un receptáculo apropiado 52a-j. El reactivo recogido es liberado después en 214 en los tubos de ensayo 42.

Las pipetas 62 pueden ser descartadas en 216 solamente después de un uso si hay un problema de contaminación en ese punto, en cuyo caso se repiten las etapas 210-216 según sea necesario, como se indica en 218, hasta que el primer reactivo ha sido cargado en todos los tubos de ensayo 42 que recibirán las muestras de especímenes que se vayan a procesar. Alternativamente, si el reactivo se va a añadir a más de ocho tubos de ensayo 42 (p. ej., a cuarenta y ocho tubos de ensayo 42) en los que la contaminación con otros materiales no es un problema durante esa etapa, se puede saltar la 210 y repetir las etapas 212-216 hasta que se determina que las nuevas pipetas pueden/deben ser desechadas, tal como puede ocurrir cuando el primer reactivo ha sido añadido a todos los tubos 42 para ser procesado (p. ej., seis veces para cuarenta y ocho tubos de ensayo 42).

Una vez que el primer reactivo se ha cargado en todos los tubos de ensayo 42, se pueden repetir adicionalmente las etapas 210-216 (como también se indicaba en 218) para añadir reactivos adicionales a los tubos de ensayo 42 según se desee. Por ejemplo, se pueden añadir primero μ Partículas a los tubos 42, y después se puede añadir Tampón de lisis. Por supuesto, los reactivos utilizados pueden variar dependiendo del procesamiento deseado, y la presente invención no está limitada al uso de ningún reactivo concreto.

Si se van a añadir muestras, como se determina en 219, se repite después un proceso similar en 220-228 donde las muestras se mueven de los ocho tubos que contienen la muestra 36 a los ocho de los tubos de ensayo 42 para la primera etapa del procesamiento de las muestras, repitiendo esas etapas en 228 hasta que todas las muestras de los especímenes que se vayan a someter a ensayo hayan sido colocadas en los tubos de ensayo 42. Si bien se requiere que las pipetas utilizadas para liberar las muestras de especímenes sean descartadas por lo general

después de su uso en 226 para evitar la contaminación, estaría dentro del alcance de la presente invención reutilizar las pipetas si la contaminación no necesitara el uso de nuevas pipetas (tal como podría ocurrir, p. ej., si se fueran a liberar cantidades adicionales de las mismas muestras de especímenes en los tubos 42 en más de una etapa).

5 Si se requieren reactivos adicionales después de haber liberado las muestras de especímenes en los tubos de ensayo 42 como se determina en 230, la operación vuelve a recoger las pipetas en 210 para la repetición de las etapas 210-218 según sea necesario. Una vez que se han añadido reactivos suficientes, la operación salta después en 219 (puesto que las muestras ya han sido añadidas en las etapas 220-228 y de este modo no es necesario añadirlas) a la etapa 234 para determinar si se debe producir el procesamiento.

10 Si el procesamiento de la muestra ya está listo para realizarse en 234, continúa el procesamiento de la muestra en 236. Se puede realizar cualquiera de una variedad de etapas del proceso en esta fase, incluyendo lavado, incubación y lisado, aunque de nuevo se debe entender que la presente invención se puede utilizar ventajosamente con independencia del procesamiento concreto que se esté realizando en las muestras.

15 Si se requiere un procesamiento adicional de la muestra en 238 utilizando reactivos adicionales, se repiten las etapas 210-236 para añadir aquellos reactivos y procesar las muestras.

20 Una vez que se ha completado el procesamiento de las muestras como se determina en 234, en 240 se utilizan las pipetas 62 para liberar las muestras procesadas en los tubos 68 de las gradillas 68, en cuyo momento (en 242) termina esta fase del procesamiento.

25 Añadiendo los reactivos a los tubos de ensayo 42 antes de las muestras como se describe en la operación anterior, el riesgo de contaminación entre muestras se puede minimizar. Sin embargo, se debe entender que la operación anterior es simplemente un ejemplo en el que se puede utilizar la presente invención como se describe en la presente memoria, y que esas variaciones en el funcionamiento pueden ser utilizadas dentro del alcance de la invención definido en las reivindicaciones. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención podría ser utilizada ventajosamente, por ejemplo, con un orden diferente de adición de reactivos y muestras (p. ej., se podrían añadir las muestras a los tubos de ensayo 42 antes de añadir los reactivos).

30 Debe ser evidente ahora que la presente invención se puede utilizar para asegurarse de que las muestras y los reactivos pueden ser manipulados apropiadamente por un operario del dispositivo de ensayo 20 con un riesgo mínimo de error del operario, y también pueden ser procesados sin un riesgo grave de contaminación de las muestras.

35

REIVINDICACIONES

1. Un método para cargar un reactivo en un dispositivo de manipulación del espécimen de un dispositivo de ensayo automático (20), que comprende:

- proporcionar un kit (80) que tiene una pluralidad de recipientes (70, 72, 74, 76, 78) con reactivos seleccionados en el mismo;
- proporcionar una pluralidad de bandejas (50a, 50b, 50c, 50d) teniendo cada una al menos un receptáculo para el reactivo (52a-j), donde cada uno de dichos recipientes (70, 72, 74, 76, 78) está marcado visualmente con un icono definido de un conjunto de iconos (90, 92, 94, 96, 98) y cada uno de dichos receptáculos para los reactivos (52a-j) está marcado visualmente por un icono seleccionado de dicho conjunto de iconos (90, 92, 94, 96, 98);
- vaciar el reactivo de al menos alguno de dichos recipientes (70, 72, 74, 76, 78), en el receptáculo para los reactivos (52a-j) que están marcados visualmente con el icono definido de dicho conjunto de iconos (90, 92, 94, 96, 98) que marca visualmente dicho recipiente del cual se vacía el reactivo;
- marcar las posiciones seleccionadas en dicho dispositivo de manipulación del espécimen y las bandejas (50a, 50b, 50c, 50d) con iconos (100, 102, 104, 106),
- montar dichas bandejas (50a, 50b, 50c, 50d) en las posiciones seleccionadas en dicho dispositivo de manipulación del espécimen de manera que cada una de dichas bandejas (50a, 50b, 50c, 50d) se marque con el mismo icono que el icono marcado sobre dicha posición seleccionada en la que está montada dicha bandeja (50a, 50b, 50c, 50d); y
- descargar automáticamente los reactivos apropiados de los receptáculos (52a-j) apropiados a los especímenes individuales sobre el dispositivo de manipulación del espécimen (20).

2. El método de la reivindicación 1, donde:

- dicho kit (80) se proporciona con una pluralidad de subconjuntos de recipientes, conteniendo cada subconjunto cada uno de dichos reactivos seleccionados en una cantidad suficiente para su uso con un número seleccionado X de especímenes;
- dicha etapa de vaciado del reactivo comprende vaciar los subconjuntos Y de dichos recipientes, donde $YD = \lceil \text{número de especímenes que se van a manipular} / X \rceil$ e Y es el número entero de $YD = \text{redondeado}$.

3. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente el procesamiento de dichos especímenes de acuerdo con los requerimientos de ensayo en dicho dispositivo de ensayo automático (20).

4. El método de las reivindicaciones 2 y 3, donde: dicho dispositivo de ensayo (20) es capaz de manipular $Y \times X$ especímenes, donde Y es un número entero mayor que o igual a dos.

5. El método de la reivindicación 2, donde $X = 24$ e $Y = 4$.

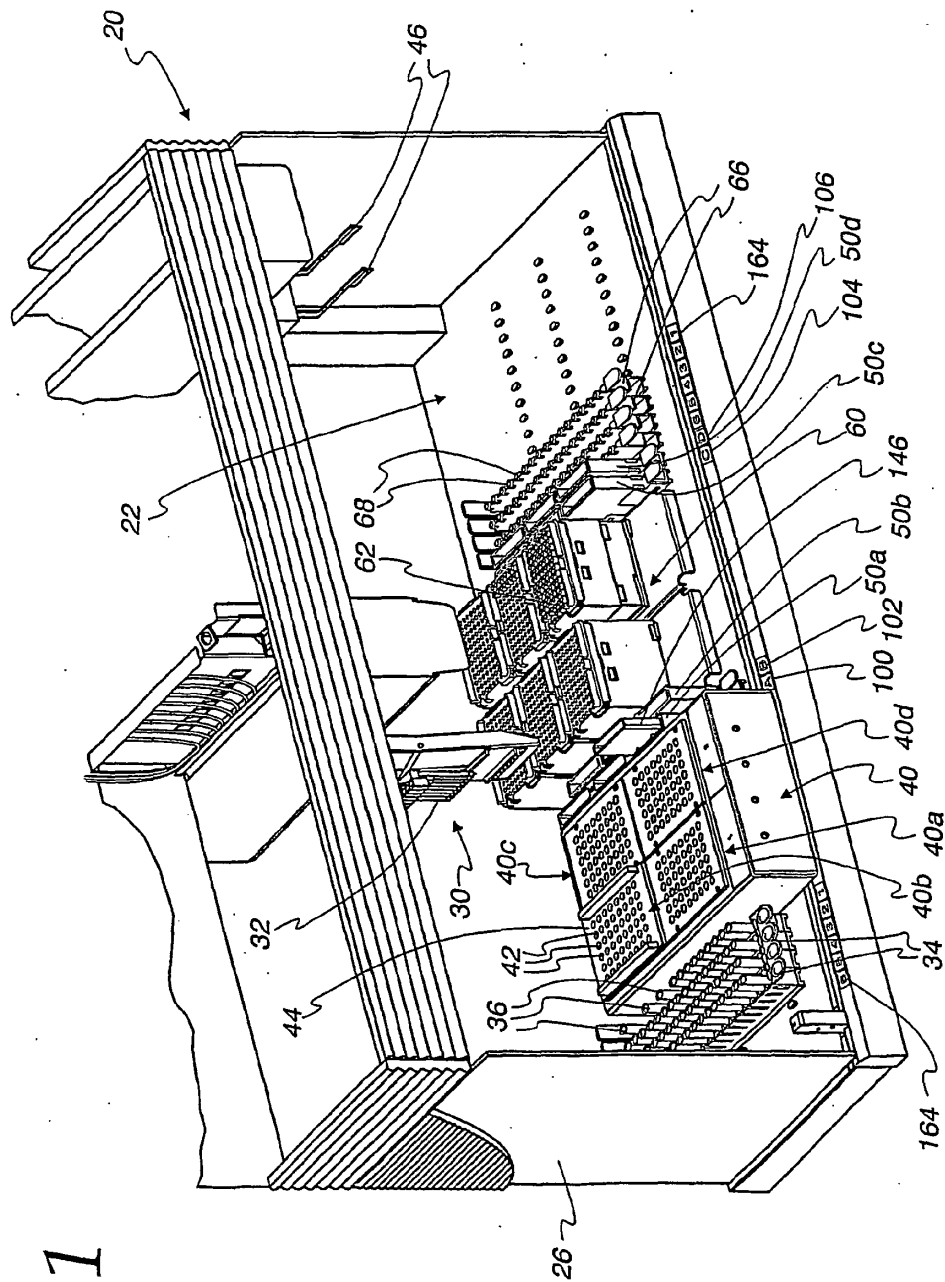


Fig. 1

Fig. 2

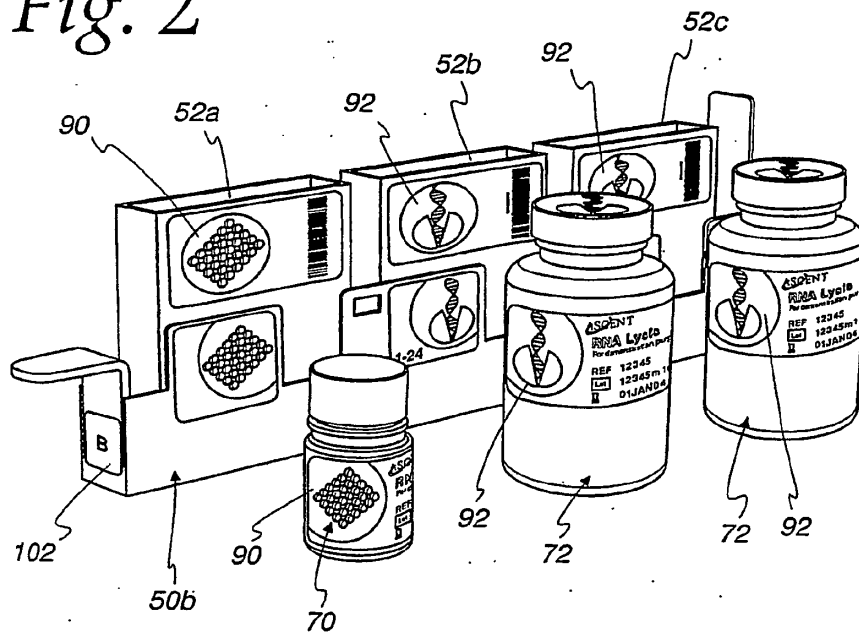


Fig. 3

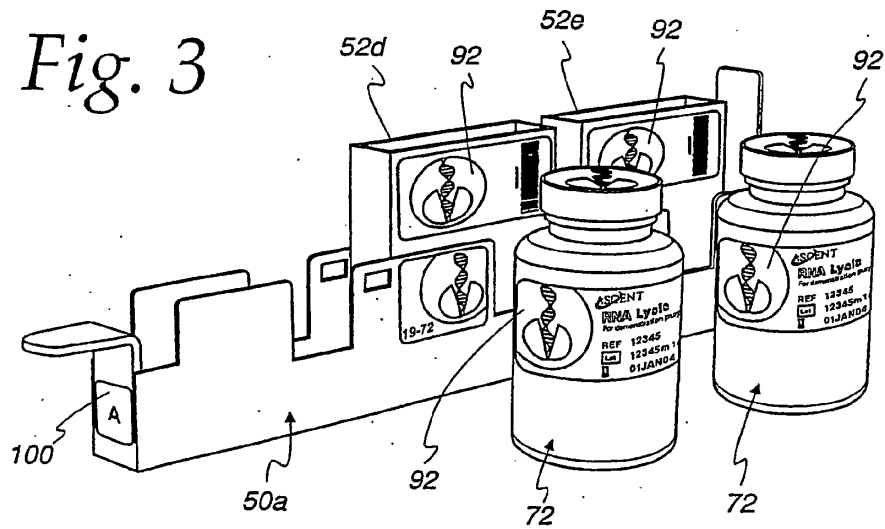


Fig. 4

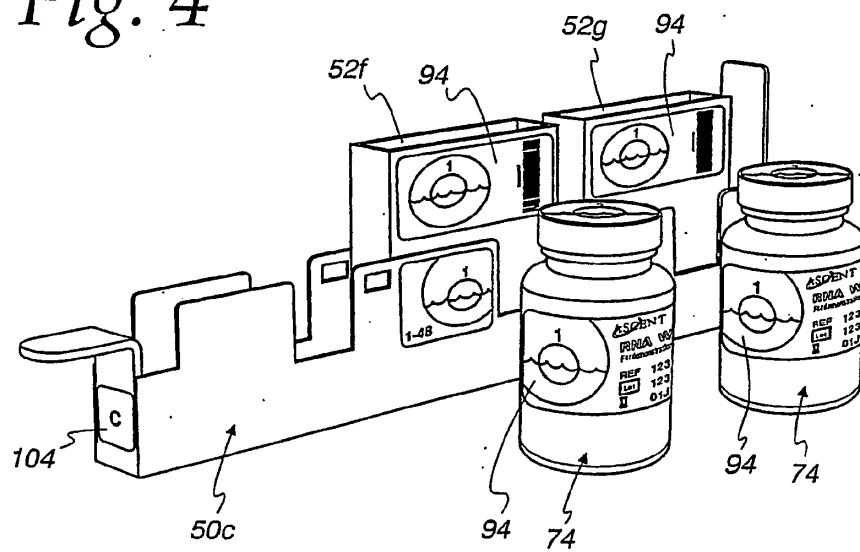


Fig. 5

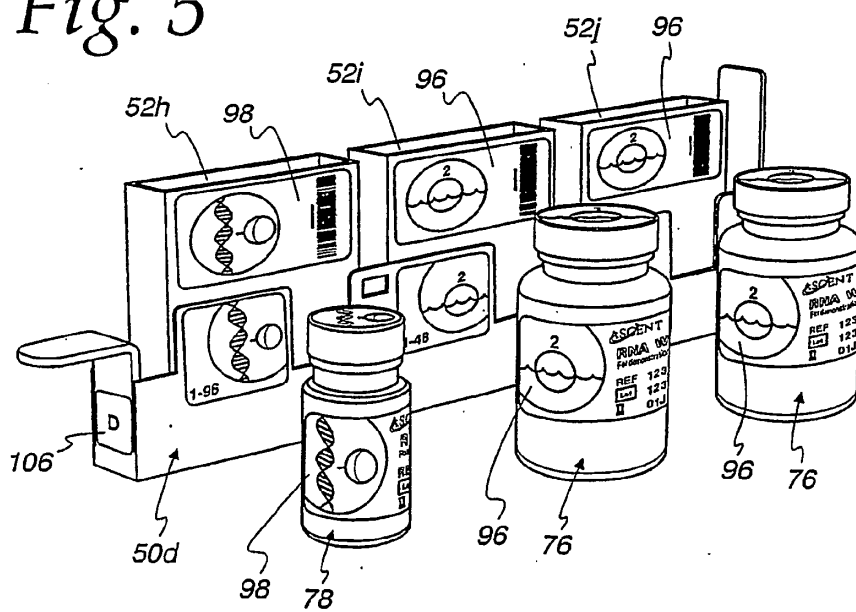


Fig. 6

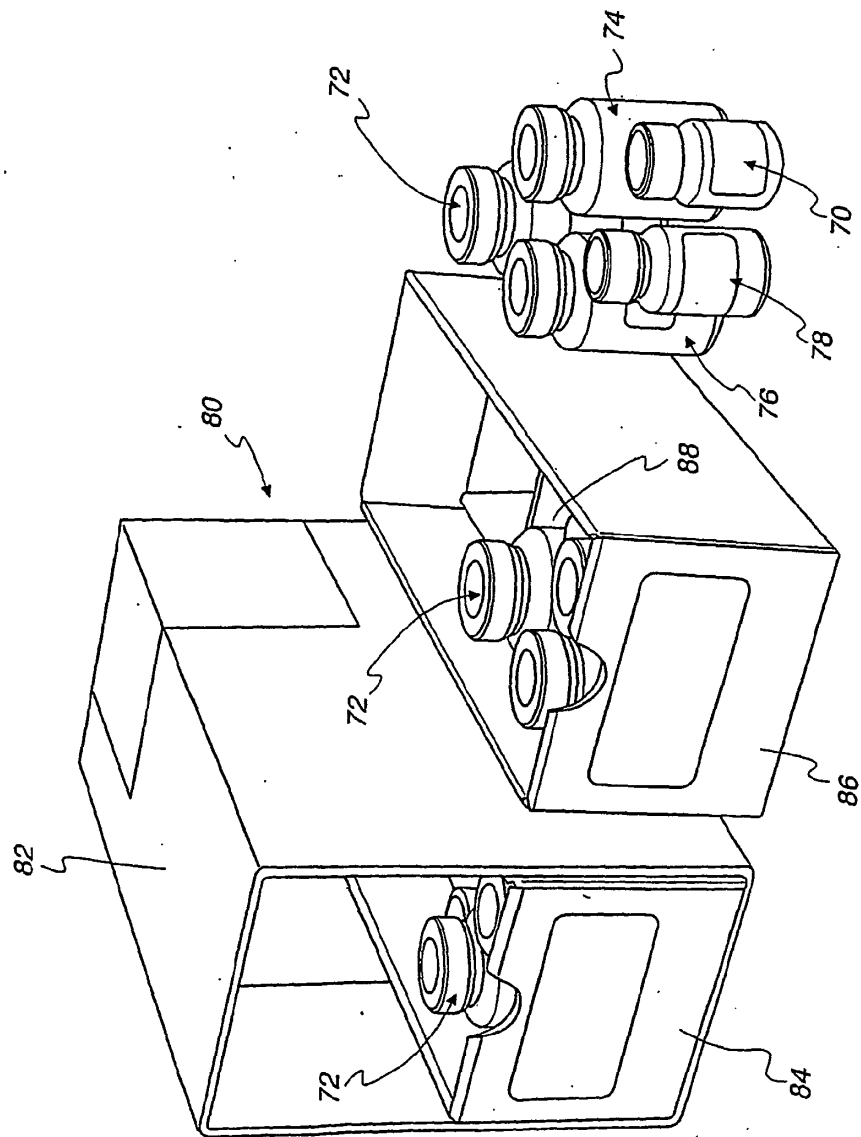
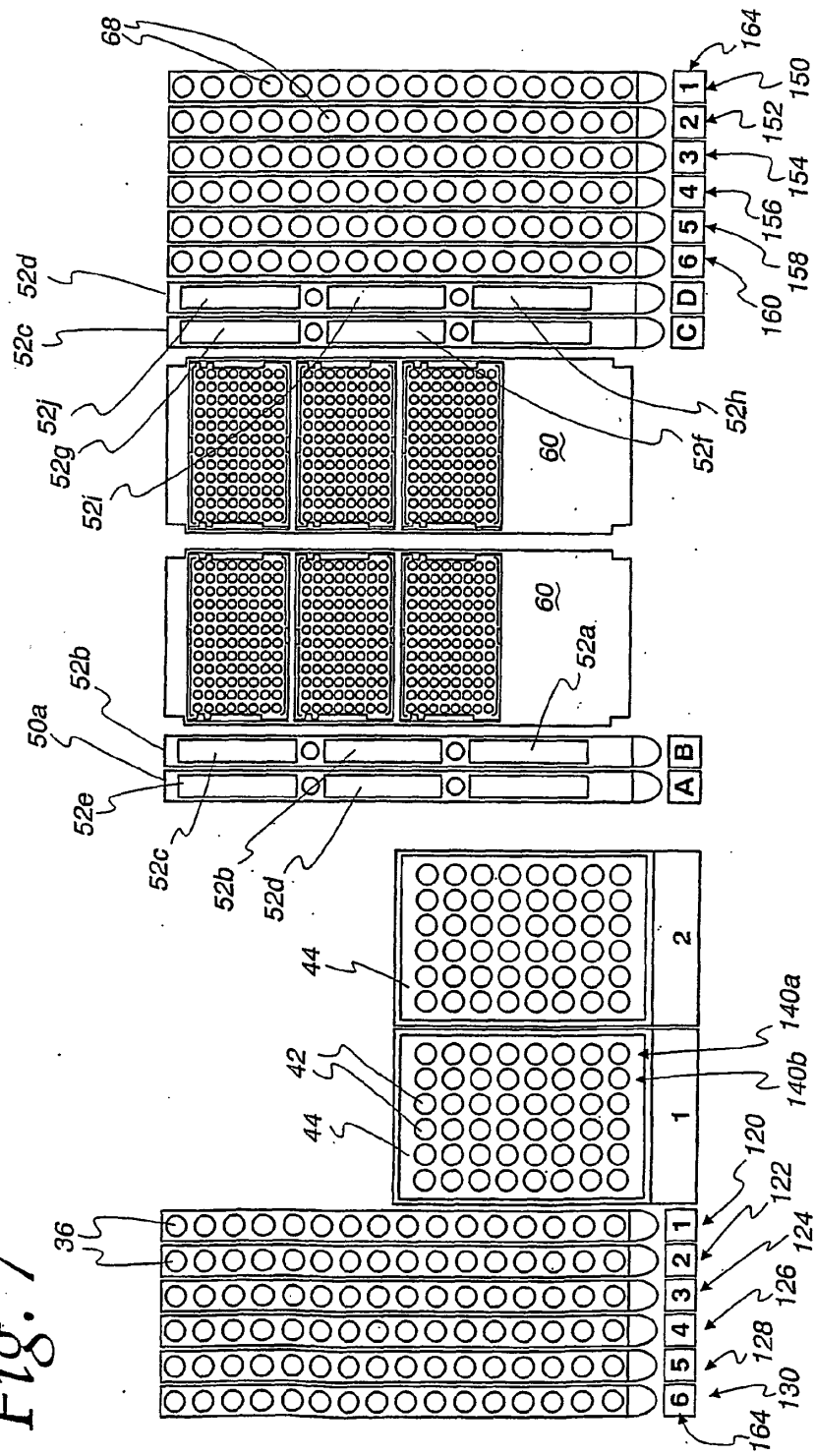


Fig. 7



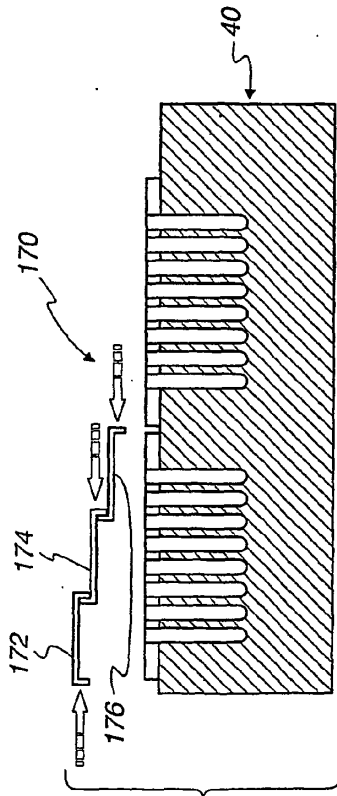


Fig. 8

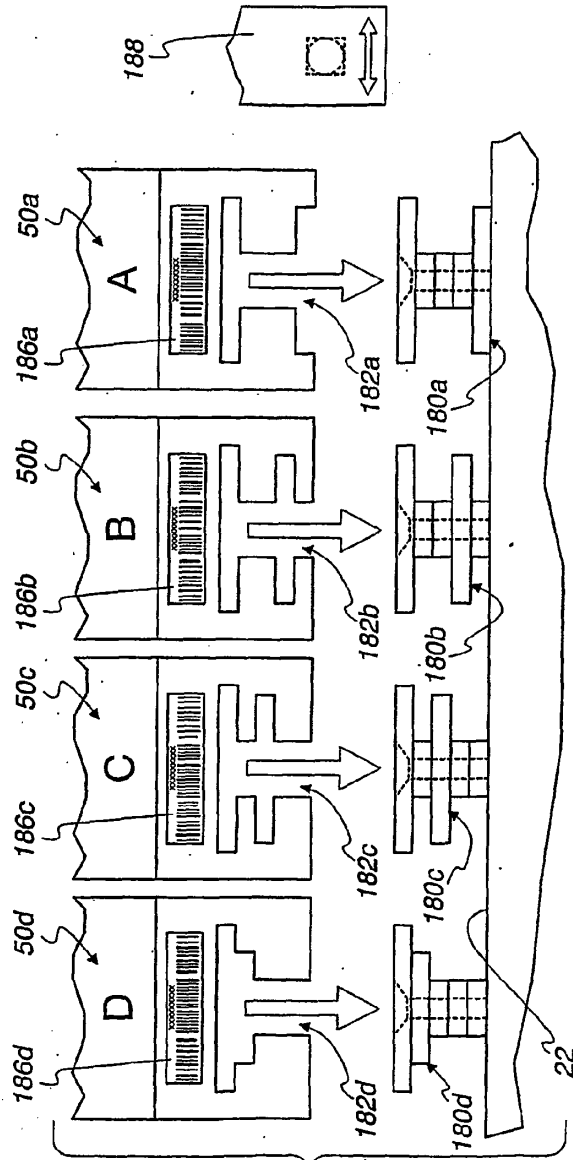
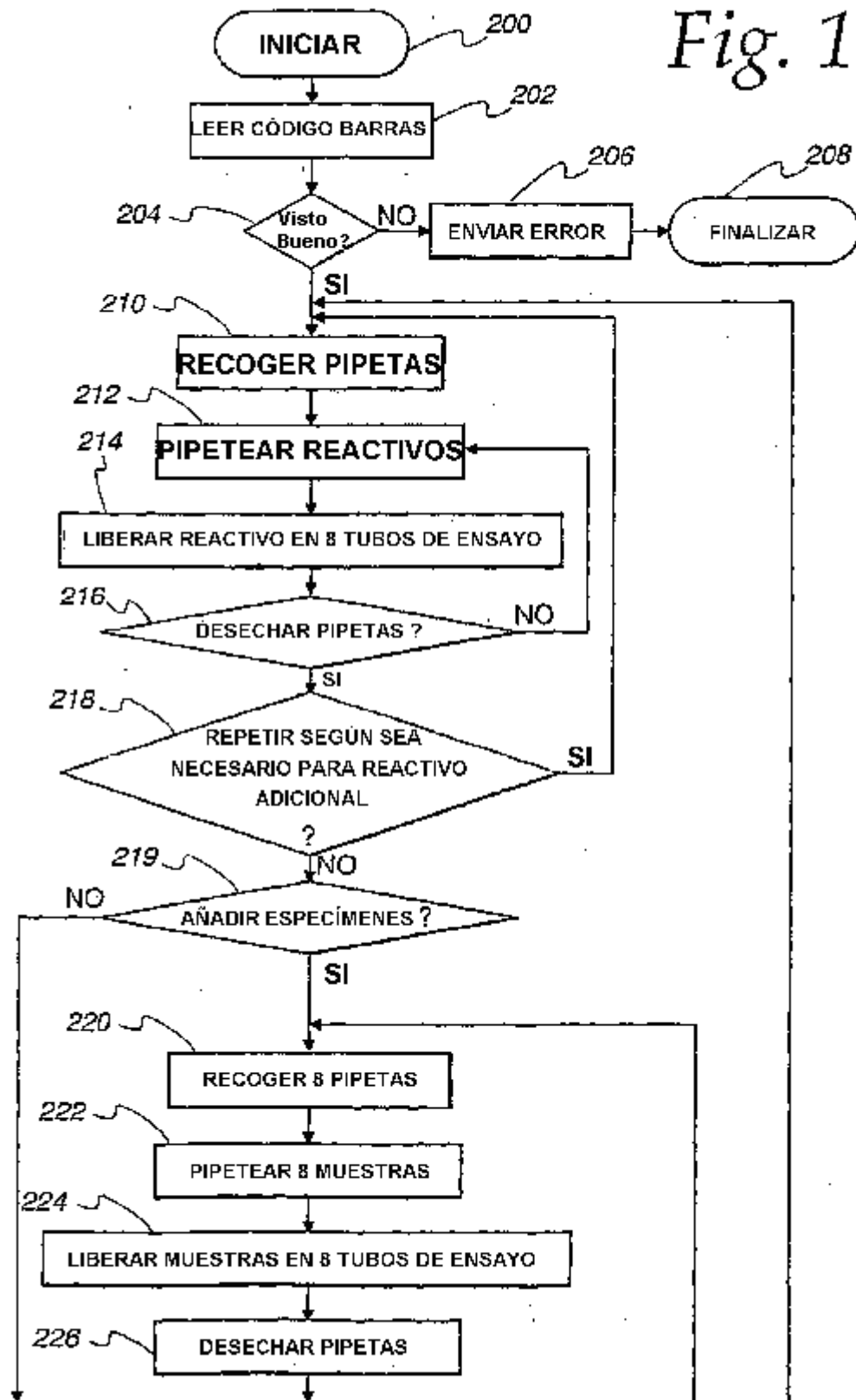


Fig. 9

Fig. 10a



+

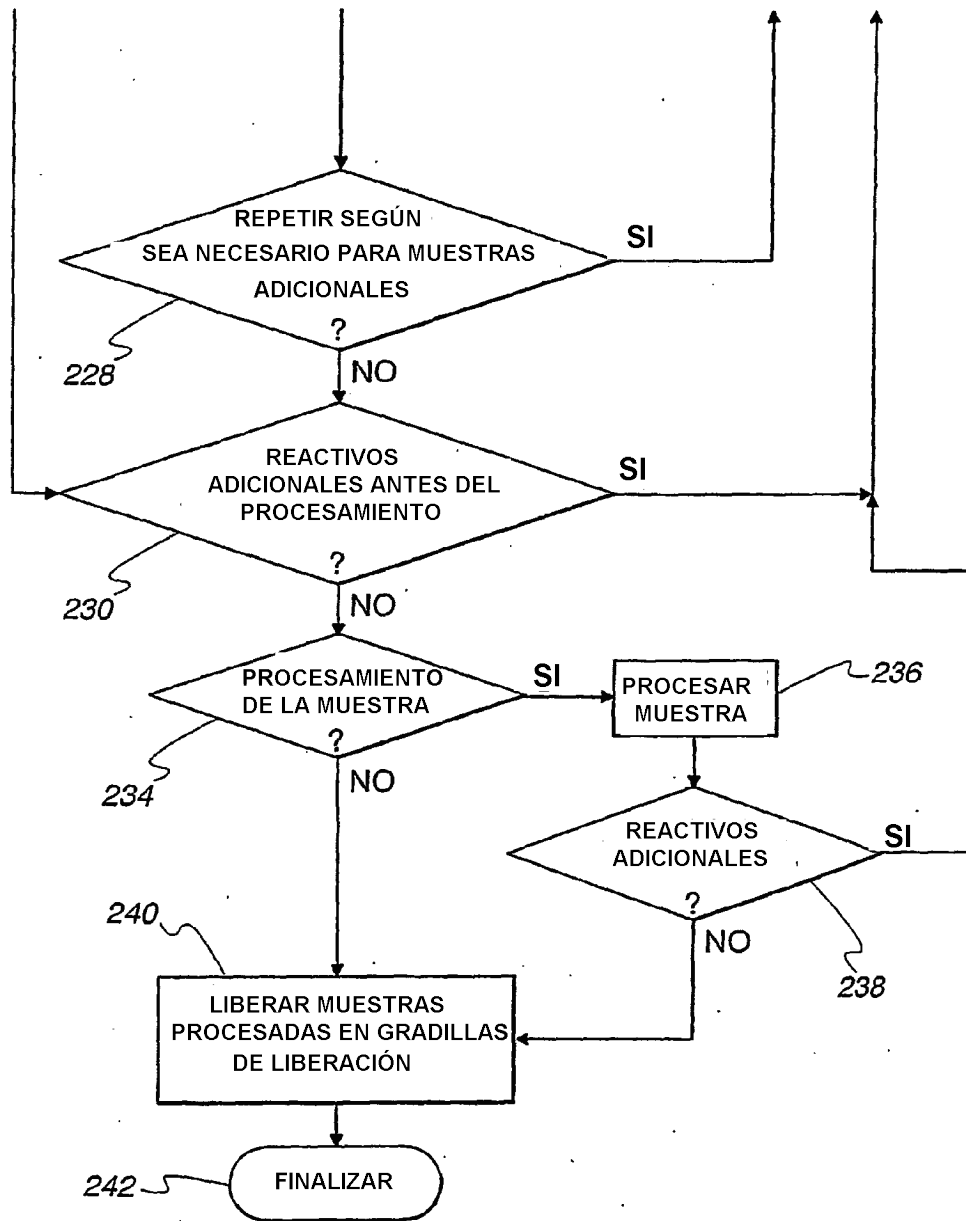


Fig. 10b

Fig. 10a

Fig. 10b