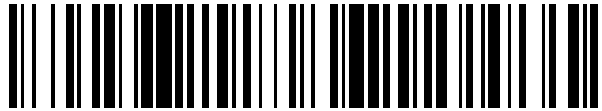


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 666**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2008** **E 11004066 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2362228**

54 Título: **Aparato y método para el tratamiento de muestras biológicas**

30 Prioridad:

10.07.2007 US 958916 P

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

20.12.2013

73 Titular/es:

**VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC. (100.0%)
1910 E. Innovation Park Drive
Tucson, Arizona 85755**

72 Inventor/es:

**LEMME, CHARLES D.;
RICHARDS, WILLIAM;
WARD, GLEN;
ASHBY, AUSTIN;
GHUSSON, ANDREW;
JENSEN-LONG, LISA;
KNAPP, KEVIN;
KUGIZAKI, RODNEY;
LARSON, ALAIN;
RICHARDS, PAUL;
SHOWALTER, WAYNE y
WILKINSON, CHAD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 435 666 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

Aparato y método para el tratamiento de muestras biológicas

5 *Antecedentes de la invención*

1. *Campo*

10 La presente invención se refiere a un equipo y a métodos para la preparación de muestras para su análisis. En particular, la invención se refiere a un equipo y a métodos para el tratamiento o procesamiento automatizado de muestras biológicas sobre sustratos.

2. *Antecedentes*

15 Se usan tinción primaria, tinción especial, análisis inmunoquímico y análisis de hibridación *in situ* (ISH) para analizar una diversidad de muestras biológicas, incluyendo muestras de microarreglos, muestras de tejidos y muestras de arreglos de tejidos. Estas técnicas son inherentemente inconsistentes cuando se realizan manualmente, especialmente por múltiples personas diferentes. Una tinción inconsistente dificulta la interpretación de las muestras y la realización de comparaciones entre muestras diferentes, por parte de un patólogo u otro personal médico. De esta manera, se han descrito una serie de dispositivos y métodos que sirven para automatizar el procedimiento de tinción y reducir la inconsistencia de la tinción. Los costos laborales y la demanda creciente de servicios de patología anatómica, tanto para el mercado clínico como para el mercado de la investigación, están impulsando una mayor automatización del procedimiento de tratamiento de muestras.

25 En sintonía con la automatización, las mejoras en el flujo de trabajo en el laboratorio (véase, por ejemplo, la solicitud de patente US No. 11/639,586, que se incorpora a la presente memoria, por referencia) puede disminuir el tiempo de tratamiento o procesamiento de las muestras. Sin embargo, las restricciones impuestas por los procesadores de muestras disponibles en la actualidad y, en particular, los procesadores de muestras por lotes, reducen el grado en el que estos métodos "optimizados" pueden aumentar el flujo de trabajo.

30 El documento WO 93/20440 A1 describe un sistema analítico de acceso continuo y aleatorio, automatizado, que tiene un aparato y una metodología capaz de realizar simultáneamente múltiples ensayos de muestras líquidas utilizando diferentes metodologías de ensayo, y facilitar acceso continuo y aleatorio mientras se realiza una pluralidad de diferentes ensayos en la misma o diferentes muestras durante el mismo periodo de tiempo. Se describe también un método de funcionamiento de un sistema analítico de acceso continuo y aleatorio automatizado capaz de efectuar simultáneamente múltiples ensayos de una pluralidad de muestras líquidas en el que la programación o planificación de varios ensayos de la pluralidad de muestras líquidas es seguida al crear una dosis de unidad desechable y transferir separadamente una primera muestra líquida y reactivos a un recipiente de reacción sin la iniciación de una secuencia de reacción de ensayo, seguido por la transferencia física de la dosis de unidad desechable hasta un puesto de trabajo del proceso, por lo que se obtiene una mezcla de muestras y reactivos desechables de dosis de unidad durante la incubación. El sistema es capaz de realizar más de una prueba planificada o programada en cualquiera orden, y los ensayos en donde más de tales pruebas programada son presentadas. El sistema analítico de acceso continuo y aleatorio, automatizado es también capaz de analizar las mezclas de reacción incubadas de manera independiente e individual mediante al menos dos procedimientos de ensayo.

45 El documento US 2002/116132 A1 describe un aparato de tinción automática que comprende un dispositivo de tinción electromecánico automático que está acoplado a un sistema informático personal que utiliza una tarjeta de interfaz. Un programa de control de auto-tinción se ejecuta en el sistema informático personal. El programa de control de auto-tinción permite a un usuario programar de manera sencilla el aparato de auto-tinción automático utilizando comandos sencillos introducidos en la interfaz gráfica del usuario. El programa de control de auto-tinción incluye varias características que simplifican la programación o planificación de manera que salvaguarda el asegurar que los reactivos compatibles están siendo utilizados: la calculadora de requisitos de soluciones intermedias automáticas, y la capacidad para determinar el procedimiento óptimo de tinción. El dispositivo de tinción electromecánico automático incluye características tales como recipientes duales de residuos para el almacenamiento de residuos peligrosos y no peligrosos, un sistema de limpieza de dispensadores automáticos, y un clip de deslizamiento único que minimiza el efecto de capilaridad.

55 El documento US 5 314 825 A describe un analizador químico automático que incluye una placa giratoria adaptada para sostener una pluralidad de cubetas desechables. Un sistema óptico adyacente a la placa giratoria puede realizar pruebas de absorbencia o fluorescencia analítica en los contenidos de cada cubeta cuando giran en la placa giratoria. Una bandeja de muestras/reactivos es montada de manera giratoria sobre un eje paralelo al eje de la placa giratoria. Un brazo de sonda común pivotado alrededor de un tercer eje paralelo monta una pipeta que puede moverse a lo largo de una trayectoria arqueada que intersecta una estación de acceso de cubeta en la bandeja de muestra/reactivo para transferir líquidos cuando son requeridos para procedimientos de pruebas específicas. Se proporciona un puerto de entrada de tubo de muestra para soportar tubos de extracción individuales que son suministrados manualmente al analizador en una estación

de acceso de muestras y para facilitar la retirada de muestras por la pipeta sin que el operario se exponga al contacto accidental con los materiales líquidos del tubo de extracción.

Sumario

5 La presente invención se refiere a un método para controlar el funcionamiento de un sistema de tratamiento de muestras biológicas para proporcionar las oportunidades de rellenar o cambiar los reactivos en el sistema, un sistema para procesar muestras biológicas y un dispositivo de almacenamiento de programas tal como se define en el juego de reivindicaciones.

10 Se describe un aparato de tratamiento o procesamiento de muestras biológicas. En una realización, el aparato incluye una pluralidad de soportes de sustratos, en donde cada soporte de sustrato se puede mover, de manera automática e independiente, entre una posición de tratamiento o procesamiento diferente y una posición de acceso diferente, y un procesador de muestras móvil configurado para procesar simultáneamente dos o más sustratos soportados sobre dos o más soportes de sustratos en sus diferentes posiciones de tratamiento o procesamiento. En realizaciones particulares, el aparato está configurado para procesar, de manera independiente, cada una de entre la pluralidad de muestras en una
15 manera que permite que las muestras sean añadidas o retiradas, de manera individual, del sistema sin interrumpir el tratamiento o procesamiento de otras muestras en el aparato. Una ventaja particular del sistema descrito es su compatibilidad con los procedimientos de flujo de trabajo optimizados para el tratamiento o procesamiento de muestras, tal como ajustando el ritmo de tratamiento o procesamiento de muestras con la preparación de muestras.

20 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de una vista superior de una realización de una parte de tratamiento o procesamiento de sustratos descrita de un aparato automatizado de tratamiento o procesamiento de soportes.

25 La Figura 2 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de una parte de tratamiento o procesamiento de sustratos descrita de un aparato automatizado de tratamiento o procesamiento de sustratos, visto desde arriba.

La Figura 3 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de una parte de tratamiento o procesamiento de sustratos descrita de un aparato automatizado de tratamiento o procesamiento de sustratos, visto desde abajo.

30 La Figura 4 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de una placa de boquillas que incluye una diversidad de boquillas posicionadas a lo largo de un arco de la placa.

La Figura 5 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de un soporte de sustratos montado en un carril de muestras para permitir el movimiento entre una posición de tratamiento o procesamiento y una posición de acceso.

35 La Figura 6 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de un soporte de sustratos montado en un carril de muestras, que incluye un cilindro neumático que mueve el soporte de sustratos desde una posición de tratamiento o procesamiento y una posición de acceso. En la Figura 6 se muestran, también, protectores contra salpicaduras y conductos de aire ambiental utilizados en algunas realizaciones para ayudar a aislar térmicamente diferentes soportes de sustratos.

40 La Figura 7 es un diagrama de una vista lateral de una realización de un soporte de sustratos que ilustra cómo un flujo de gas desde un colector de gas se hace fluir pasando por un soporte de sustratos en una posición de tratamiento o procesamiento, para mejorar el aislamiento térmico entre los diferentes soportes de sustratos del aparato descrito.

45 La Figura 8 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de un soporte de sustratos, que incluye un sensor en su superficie exterior y, en esta realización particular, se muestran también una pluralidad de indicadores de estado debajo de una capa de recubrimiento.

La Figura 9 es un diagrama de una vista en perspectiva de una placa de circuito impreso (PCB) subyacente a la capa de recubrimiento ilustrada en la Figura 8, que incluye un sensor táctil y una serie de luces LED de estado de una pluralidad de colores, donde cada color o combinación de colores alertan a un usuario acerca de una condición particular.

50 La Figura 10 es un diagrama esquemático que ilustra una realización de una pluralidad de boquillas dispuestas a lo largo de un arco de la placa en un segundo extremo de una placa alargada de boquillas que ilustra los tipos de conexiones de fluido típicas realizadas para proporcionar diferentes tipos de boquillas para realizar una pluralidad de operaciones de tratamiento o procesamiento de soportes.

55 La Figura 11 es un diagrama esquemático que ilustra una realización de la transmisión de electricidad y de datos para procesar, de manera independiente, una pluralidad de muestras soportadas sobre un sustrato.

La Figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra una realización de un esquema de lógica de ordenador para un tratamiento o procesamiento, sustancialmente continuo y simultáneo, de una pluralidad de muestras según diferentes protocolos de tratamiento o procesamiento.

60 La Figura 13 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de un aspirador de muestras sobre carriles, en la que el "carril" comprende que el aspirador se mueva a lo largo de un borde del sustrato.

La Figura 14 es un diagrama de una vista en perspectiva que muestra una realización de un aspirador de sustratos

movible, montado en una placa de boquillas, donde el aspirador de sustratos está posicionado sobre un sustrato particular retenido en un soporte de sustratos particular.

La Figura 15 es un diagrama de una vista en corte de una configuración de boquillas en una realización de un aspirador de sustratos, que muestra una configuración de arco de una superficie inferior del aspirador de sustratos en contacto con un borde de un sustrato, de manera que el borde del sustrato funciona como un carril sobre el cual se mueve el aspirador.

La Figura 16 es un diagrama de una vista en perspectiva de una realización de una unidad de control térmico, por radiación, de un soporte de sustratos con un sustrato colocado en su lugar y un sensor, sin contacto, que apunta a la superficie del sustrato para medir la temperatura de la superficie.

La Figura 17 es un diagrama en perspectiva de la parte inferior de una unidad de control térmico, por radiación, de un soporte de sustratos que ilustra la cavidad que forma un espacio de aire entre la superficie inferior calentada y un sustrato colocado en la unidad de control térmico.

La Figura 18 es un diagrama de flujo para controlar el tratamiento o procesamiento de muestras en diferentes celdas de muestras.

La Figura 19 es un diagrama de flujo que muestra una realización de la presente invención.

La Figura 20 es un esquema de tratamiento o procesamiento que ilustra la determinación de una zona de aterrizaje.

La Figura 21 es una pantalla o pantallazo de la interfaz gráfica de un usuario.

La Figura 22 es una pantalla o pantallazo de la interfaz gráfica de un usuario.

Descripción detallada de varias realizaciones ilustrativas

La siguiente descripción de varias realizaciones describe ejemplos no limitativos que ilustran adicionalmente la invención. Todos los títulos de las secciones contenidas en la presente memoria, incluyendo los anteriores, no deben interpretarse como limitaciones de la invención, sino que se proporcionan para estructurar la descripción ilustrativa de la invención que se proporciona en la especificación. Además, con el fin de ayudar al lector en la comprensión de las diversas realizaciones ilustradas, se proporcionan explicaciones de los términos después de una revisión general de las realizaciones de la invención.

I. Visión general

En una realización que no forma parte de la presente invención, se describe un aparato automatizado de tratamiento o procesamiento de muestras biológicas que incluye una pluralidad de soportes de sustratos, en el que cada soporte de sustratos puede ser movido, de manera automática e independiente, entre una posición de tratamiento o procesamiento diferente y una posición de acceso diferente. Por ejemplo, la posición de tratamiento o procesamiento puede ser una posición en el interior del aparato donde se procesa una muestra biológica, y la posición de acceso puede ser una posición en la que un usuario puede colocar una muestra soportada en un sustrato sobre un soporte de sustrato, sin interferir con el tratamiento o procesamiento de otras muestras en el aparato. El aparato incluye también un procesador de sustratos movible configurado para procesar simultáneamente dos o más sustratos soportados en dos o más soportes de sustratos en sus diferentes posiciones de tratamiento o procesamiento, por ejemplo, dos o más sustratos en soportes de sustratos contiguos. El aparato puede ser operado, además, en una manera que permita el acceso al usuario para reponer los reactivos necesarios para el tratamiento o procesamiento de muestras con una mínima interrupción del tratamiento o procesamiento de las muestras y, también, en la que el acceso del usuario está disponible para las muestras que han completado el tratamiento o procesamiento antes de completarse el tratamiento o procesamiento de otras muestras. Además, el tratamiento o procesamiento de muestras adicionales individuales puede iniciarse mientras otras muestras están siendo tratadas por el aparato. Todas estas características, y otras descritas en la presente memoria, proporcionan al personal de laboratorio la flexibilidad que necesitan para mejorar el flujo de trabajo en vista de los niveles de inconsistencia del tratamiento o procesamiento de muestras a lo largo del tiempo.

El aparato descrito que no forma parte de la presente invención, puede incluir una pluralidad de soportes de sustratos que incluyen unidades de control térmico independientes que permiten la programación, de manera independiente, de la temperatura de cada uno de entre la pluralidad de soportes de sustratos y, de esta manera, de las muestras retenidas sobre los sustratos colocados sobre los mismos. En una realización, las unidades de control térmico independientes incluyen plataformas de calentamiento por conducción en las que el sustrato es calentado por medio de un contacto directo con una superficie calentada. En otra realización, las unidades de control térmico independientes incluyen plataformas de calentamiento por radiación en las que el sustrato es calentado por radiación y, posiblemente, por convección, a través de un espacio de aire sobre una superficie calentada que emite radiación infrarroja. En todavía otra realización, las unidades de control térmico independientes incluyen plataformas de calentamiento y refrigeración, tales como dispositivos Peltier. Por supuesto, cualquier combinación de plataformas de calentamiento por conducción, calentamiento por radiación, plataformas de calentamiento y refrigeración, puede ser incluida en la pluralidad de soportes de sustratos.

En una realización particular que no forma parte de la presente invención, el aparato descrito incluye un sensor de

temperatura, sin contacto, posicionado para medir una temperatura de al menos una superficie superior de un sustrato, una muestra biológica sobre la superficie superior del sustrato y un volumen de líquido que cubre al menos una parte de la superficie superior del sustrato. En una realización más particular, el sensor de temperatura, sin contacto, está conectado en un bucle de retroalimentación con una fuente de alimentación para la unidad de control térmico, de manera que la unidad puede mantener un líquido o una muestra de sustrato a una temperatura predeterminada.

En otras realizaciones particulares que no forman parte de la presente invención, las unidades de control térmico independientes comprenden una fuente de flujo de aire que pasa a través de uno o más de los soportes de sustratos, por ejemplo, cada uno de entre la pluralidad de soportes de sustratos puede tener una fuente de flujo de aire separada, y el flujo de aire que pasa a través de cada uno de los soportes de sustratos puede ser separado. En una realización más particular, el flujo de aire que pasa a través de cada uno de los soportes de sustratos es dirigido hacia un punto común, a una distancia más allá de los soportes de sustratos.

En otra realización del aparato descrito que no forma parte de la presente invención, la pluralidad de soportes de sustratos, en sus posiciones de tratamiento o procesamiento diferentes, están dispuestos sustancialmente en el mismo plano y sustancialmente a lo largo de un arco menor (una parte de un círculo de menos de 180 grados) que tiene un radio de arco menor, y el procesador de sustratos está montado, de manera giratoria, (tal como en un cojinete), en un centro del arco menor y se mueve a lo largo de una trayectoria paralela al arco menor y en un plano sobre el arco menor. En una realización particular que no forma parte de la presente invención, el procesador de sustratos puede ser una placa alargada de boquillas que tiene un primer extremo en el que está montado y un segundo extremo, en el que el segundo extremo está localizado a lo largo de una longitud de la placa de boquillas hacia el arco menor de los soportes de sustratos. En el segundo extremo de la placa de boquillas puede haber una pluralidad de boquillas dispuestas en un arco de la placa, teniendo el arco de la placa sustancialmente el mismo radio que el arco menor a lo largo del cual están dispuestos los soportes de sustratos. En una realización más particular, el arco de la placa de boquillas tiene una longitud menor que el arco menor a lo largo del cual están dispuestos los soportes de sustratos. Las boquillas montadas en el segundo extremo de la placa de boquillas pueden incluir dos o más de entre una boquilla mezcladora vorticial, una boquilla dispensadora de reactivo a granel, una boquilla de chorro de drenaje y una boquilla de lavado (véase, por ejemplo, la patente US No. 6.943.029, que se incorpora a la presente memoria, por referencia), y un aspirador con carriles, tal como se describe en el Ejemplo 3, más adelante.

En otra realización particular que no forma parte de la presente invención, una placa de boquillas puede incluir además un carrusel de reactivos, montado de manera giratoria en la placa de boquillas. Y, por ejemplo, una pluralidad de dispositivos dispensadores pueden estar dispuestos alrededor del perfil circular de un carrusel de reactivos cilíndrico, montado con su eje perpendicular a la placa de boquillas (véase, por ejemplo, las patentes US Nos. 6.943.029, 6.945.128, 6.416.713, 6.192.945 y 6.045.759, incorporándose cada una de dichas patentes a la presente memoria, por referencia).

En otra realización que no forma parte de la presente invención, el aparato incluye además una cubierta que aloja los soportes de sustratos en las diferentes posiciones de tratamiento o procesamiento, desde cuya cubierta los soportes de sustratos se extienden fuera de la cubierta a las diferentes posiciones de acceso. En todavía otra realización, el tratamiento o procesamiento de muestras biológicas retenidas en uno o más soportes de sustratos en diferentes posiciones de tratamiento o procesamiento, continúa, de manera automática, mientras uno o más de los soportes de muestras se encuentran en posiciones de acceso diferentes.

En todavía otra realización particular que no forma parte de la presente invención, se describe un aparato automatizado de tratamiento o procesamiento de muestras biológicas que incluye una pluralidad de soportes de sustratos dispuestos sustancialmente en el mismo plano a lo largo de un arco menor de un círculo, teniendo el círculo un primer radio. Una placa alargada de boquillas está montada, de manera giratoria, en el centro del círculo y se extiende hacia el arco menor, pero en un plano sobre la pluralidad de soportes de sustratos, y a lo largo de una línea radial del arco menor. Un carrusel dispensador de reactivos cilíndrico está montado, de manera giratoria, en la placa alargada de boquillas, teniendo el carrusel cilíndrico un eje y un segundo radio, siendo el segundo radio más pequeño que el primer radio. El carrusel cilíndrico está montado en la placa alargada de boquillas de manera que un dispensador de reactivos en el carrusel puede ser posicionado sobre un soporte de sustratos a lo largo del arco menor a través de una combinación de movimiento de rotación de la placa de boquillas alrededor del centro del círculo y un movimiento de rotación del carrusel alrededor de su eje. En una realización más particular, cada uno de entre la pluralidad de soportes de sustratos es extensible, independientemente, hacia fuera desde el arco menor a lo largo de líneas radiales separadas del arco menor a un segundo arco menor. En otra realización más particular, el aire ambiental es dirigido a lo largo de las líneas radiales del arco menor pasando por dos o más de los soportes de sustratos e, incluso de manera más particular, el aire ambiental puede ser dirigido pasando por los soportes de sustratos hacia el centro del círculo del cual forma parte el arco menor. El aire ambiental dirigido pasando por un primer soporte de sustratos puede ser separado sustancialmente del aire ambiental dirigido pasando por un segundo soporte de sustrato.

- En otro aspecto, se describe un método que no forma parte de la presente invención, para un tratamiento o procesamiento de acceso continuo de una pluralidad de muestras biológicas soportadas en sustrato en un aparato automatizado de tratamiento o procesamiento biológico, en el que el aparato tiene una pluralidad de unidades de soporte de sustratos separadas que son, cada una de ellas, movibles, de manera automática e independiente, entre una posición de tratamiento o procesamiento separada y una posición de acceso separada. En una realización, el método incluye la colocación de una muestra soportada en un sustrato en una unidad de soporte de sustratos en una posición de acceso, moviendo la unidad de soporte de sustratos, de manera automática, a la posición de tratamiento o procesamiento en respuesta a una orden de usuario, detectando automáticamente la muestra soportada en sustrato desplazada a la posición de tratamiento o procesamiento en la unidad de soporte de sustratos, e iniciando el tratamiento o procesamiento de la muestra detectada en un orden de etapas predeterminado. Las etapas en un orden predeterminado pueden llevarse a cabo independientemente de las etapas de tratamiento o procesamiento en curso sobre otras muestras que ya están siendo procesadas por el aparato, e independientemente de las etapas de tratamiento o procesamiento iniciadas para muestras adicionales añadidas posteriormente al sistema.
- En una realización particular, el método que no forma parte de la presente invención incluye alertar automáticamente a un usuario cuando se ha completado el tratamiento o procesamiento de una muestra. En otra realización particular, una muestra es un miembro de un grupo de muestras preseleccionado y el método incluye además alertar automáticamente a un usuario cuando se ha completado el tratamiento o procesamiento de las muestras en el grupo de muestras preseleccionado. Los grupos de muestras preseleccionados pueden incluir dos o más de entre una muestra tratada con una tinción histoquímica, una muestra tratada con un reactivo inmunoquímico y una muestra tratada con un reactivo de hibridación *in situ*. Los ejemplos de grupos preseleccionados incluyen dos o más muestras obtenidas del mismo sujeto o paciente, y dos o más muestras ordenadas por un único profesional médico, tal como un patólogo durante la revisión del caso de un paciente particular.
- En una realización particular que no forma parte de la presente invención, la orden de usuario que inicia el movimiento de un soporte de muestras desde la posición de acceso a la posición de tratamiento o procesamiento comprende una orden táctil ejecutada a través de un sensor situado en una parte exterior de la unidad de soporte de sustratos. También puede solicitarse a un usuario que introduzca un comando que haga que una muestra completada sea movida, en una unidad de soporte de sustratos, a la posición de acceso para la recuperación de la muestra completada del aparato. La orden que hace que la muestra completada sea trasladada a la posición de acceso para la recuperación, también puede ser una orden táctil ejecutada a través de un sensor situado en una parte exterior de la unidad de soporte de sustratos. En una realización más particular, la posición de tratamiento o procesamiento separada y la posición de acceso separada de cada una de entre la pluralidad de unidades de soporte de sustratos se encuentran a lo largo de diferentes líneas radiales de un arco menor de un círculo.
- En otra realización del método que no forma parte de la presente invención, la etapa de inicio de tratamiento o procesamiento de la muestra en el orden de etapas predeterminado comprende iniciar el tratamiento o procesamiento según un orden de etapas codificado por un código legible por máquina, asociado con la muestra soportada en un sustrato.
- En todavía otra realización que no forma parte de la presente invención, el método puede incluir "zonas de aterrizaje", que son puntos temporales calculados para proporcionar una pausa coordinada de todas las muestras que se están siendo procesadas actualmente en un estado en el que pueden permanecer, de manera segura, (por ejemplo, sin secarse o extender la exposición a reactivos que deberían ser eliminados dentro de un marco temporal determinado) de manera que un usuario pueda tener acceso a los recipientes de reactivos en el interior del instrumento y reponer los reactivos o cambiar los reactivos. Dichas zonas de aterrizaje son ventajosas para proporcionar puntos temporales (que pueden ser indicados por una alarma para alertar al personal de laboratorio) cuando los reactivos necesarios para la realización de ensayos particulares sobre muestras recién añadidas pueden ser añadidos con una mínima interrupción del tratamiento o procesamiento de las muestras que ya se están siendo procesadas en el momento en el que se establece la zona de aterrizaje.
- También se describe un método que no forma parte de la presente invención, para mejorar la coordinación del tratamiento o procesamiento de muestras biológicas con la preparación de muestras biológicas. El método incluye cortar una sección de tejido (tal como una muestra de tejido incluida en parafina, fijada en formalina, una muestra de tejido fresco congelado o una muestra de un arreglo de tejidos); colocar la sección de tejido sobre un sustrato, incluyendo el sustrato un código legible por máquina que especifica un conjunto predeterminado de etapas de tratamiento o procesamiento de muestras para la sección de tejido; colocar la sección de tejido sobre el sustrato en una unidad de soporte de sustratos desocupada de un aparato de tratamiento o procesamiento de muestras biológicas, teniendo el aparato una pluralidad de unidades de soporte de sustratos separadas, en las que cada una de las unidades de soporte de sustratos puede moverse, de manera automática e independiente, entre una posición de tratamiento o procesamiento separada y una posición de acceso separada; la unidad de soporte de sustratos, desocupada, retenida en la posición de acceso para recibir el sustrato; hacer

que la unidad de soporte de sustratos se mueva a la posición de tratamiento o procesamiento; e iniciar el tratamiento o procesamiento de la muestra sin interrumpir el tratamiento o procesamiento de otras muestras que ya están siendo procesadas por el aparato. El método puede incluir, además, alertar a un usuario de que una unidad de soporte de sustratos del aparato está desocupada y lista para recibir un sustrato que soporta una muestra de tejido, o alertar al usuario de que un sustrato que soporta una muestra de tejido, cuyo tratamiento o procesamiento se ha completado, puede ser recuperada del aparato para proporcionar la unidad de soporte de sustratos desocupada.

También se describen, un método, un sistema y un dispositivo de almacenamiento de programas para controlar el funcionamiento de un sistema de tratamiento de muestras biológicas que ofrece la oportunidad de reponer o cambiar los reactivos en el sistema, particularmente en el que cada una de entre una pluralidad de muestras está siendo procesada, de manera independiente, por el sistema. El método incluye determinar las etapas de punto de pausa para cada muestra de entre la pluralidad de muestras; calcular una zona de aterrizaje alineando los puntos de pausa para la totalidad de la pluralidad de muestras; y detener automáticamente el tratamiento o procesamiento de muestras en la zona de aterrizaje y proporcionar, de manera automática, el acceso a una pluralidad de recipientes de reactivos retenidos en el sistema, de manera que los recipientes de reactivos pueden ser cambiados.

Estos y otros aspectos de la descripción se harán más evidentes a través de la descripción de términos y los ejemplos siguientes.

II. Términos:

Mientras no se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados que los entendidos, comúnmente, por una persona con conocimientos en la materia a la que pertenece la invención descrita.

Las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "un reactivo" se refiere a uno o más reactivos, tal como dos o más reactivos, 3 o más reactivos o 4 o más reactivos.

La expresión "muestra biológica" se refiere a cualquier muestra que incluya una biomolécula (tal como una proteína, un péptido, un ácido nucleico, un lípido, un carbohidrato o una combinación de los mismos) que se obtiene a partir de, o que incluye, cualquier organismo, incluyendo virus. Otros ejemplos de organismos incluyen mamíferos (tales como seres humanos, animales veterinarios, tales como gatos, perros, caballos, vacas y cerdos; y animales de laboratorio, tales como ratones, ratas y primates), insectos, anélidos, arácnidos, marsupiales, reptiles, anfibios, bacterias y hongos. Las muestras biológicas incluyen muestras de tejido (tales como secciones de tejido y biopsias con aguja de tejidos), muestras celulares (por ejemplo, frotis citológico, tales como frotis Papanicolau o de sangre o muestras de células obtenidas por microdissección), muestras de organismos completos (tales como muestras de levaduras o bacterias) o fracciones, fragmentos u orgánulos celulares (tales como las obtenidas sometiendo a lisis las células y separando sus componentes mediante centrifugación o mediante otro procedimiento). Otros ejemplos de muestras biológicas incluyen sangre, suero, orina, semen, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, líquido intersticial, mucosas, lágrimas, sudor, pus, tejido biopsiado (por ejemplo, obtenido mediante una biopsia quirúrgica o una biopsia con aguja), aspirados de pezón, leche, fluido vaginal, saliva, hisopos (tales como hisopos bucales), o cualquier material que contenga biomoléculas derivadas de una primera muestra biológica.

La expresión "código legible por máquina" se refiere a cualquier tipo de simbología óptica, patrón magnético o señal electromagnética o electrostática que tiene un contenido de información. Por ejemplo, el contenido de información relativa a la identidad de la muestra, el origen de la muestra, la cadena de custodia de la muestra, las instrucciones para el tratamiento o procesamiento de una muestra, la información relacionada con las características de una muestra, los resultados de ensayo para una muestra, las imágenes de la muestra y similares. Un "lector de códigos" es cualquier tipo de máquina que puede descifrar, traducir o interpretar la información contenida en un código legible por máquina, por ejemplo, un dispositivo que convierte el código en órdenes para realizar un procedimiento automatizado o presenta la información en una forma legible por un ser humano o de manera interpretable por un ser humano. Un lector de códigos puede ser compatible con uno o más tipos diferentes de códigos legibles por seres humanos. Los ejemplos de simbologías ópticas incluyen caracteres, códigos de barras y glifos de datos. Los ejemplos particulares de códigos de barras incluyen códigos de barras lineales (tales como EAN.UPC, EAN-128, ITF-14 y el código 39), códigos de barras multi-dimensionales, tales como simbologías 2D apiladas y simbologías 2D de matriz y códigos de barras compuestos, tales como las simbologías espacio-reducidas. Los ejemplos de simbologías ópticas 2D, aún más particulares, incluyen código (p, q), PDF417, matriz de datos, maxiCode, vericode, codablock, código azteca, código 16K y código QR. Los lectores de códigos de barras para estas y cualquier número de otras simbologías ópticas son bien conocidos. Cuando el código legible por máquina comprende caracteres (tales como caracteres alfanuméricos, tales como texto inglés y números arábigos), el lector de códigos puede ser un lector óptico de caracteres (OCR). Las bandas magnéticas son sólo un ejemplo de un dispositivo que puede almacenar información en forma de un patrón magnético. Un ejemplo de un código

electromagnético es una etiqueta RFID. Las etiquetas RFID incluyen, típicamente, una pequeña antena metálica y un chip de silicio, y pueden ser activas o pasivas. Los lectores de códigos RFID son bien conocidos y, típicamente, incluyen una antena y un transceptor que recibe la información desde la etiqueta RFID. El contenido de información de una etiqueta RFID puede ser fijo o variable. En otra realización, el lector de códigos comprende una cámara CCD y la cámara CCD puede ser usada para la detección simultánea de muestras y la lectura de un código de barras o caracteres. Otros ejemplos de códigos legibles por máquina que pueden ser usados incluyen rejillas de difracción de Bragg y micro o nano-códigos de barras (tales como patrones espaciales y espectrales de partículas fluorescentes o patrones espaciales de partículas magnéticas).

10 Un "pluralidad" se refiere a dos o más, por ejemplo, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 10 o más o incluso 20 o más.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "reactivo", se refiere a cualquier líquido o composición líquida usado en una operación de tratamiento o procesamiento de muestras que implica añadir un líquido o una composición líquida a una muestra. Los reactivos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones y solventes (puros o sus mezclas). Los reactivos pueden ser acuosos o no acuosos. Los ejemplos de reactivos incluyen soluciones o suspensiones de anticuerpos, soluciones o suspensiones de sondas de ácidos nucleicos, y soluciones o suspensiones de moléculas de colorante o tinte (tales como soluciones de tinción H&E y soluciones de tinción Papanicolaou). Los ejemplos adicionales de reactivos incluyen solventes y/o soluciones de desparafinación de muestras biológicas incluidas en parafina, tal como limoneno, soluciones acuosas de detergentes e hidrocarburos (por ejemplo, alcanos, isoalcanos y compuestos aromáticos, tales como xileno). Los ejemplos adicionales de reactivos incluyen solventes (y sus mezclas) que pueden ser usados para deshidratar o rehidratar muestras biológicas, tales como etanol, agua y sus mezclas.

El término "sustrato" se refiere a cualquier sustrato (tal como vidrio, cuarzo, plástico o silicio) de cualquier dimensión, sobre el cual se coloca una muestra biológica para su análisis y, más particularmente, a un "portaobjetos de microscopio", tal como un portaobjetos de vidrio estándar "3 X 1" o un portaobjetos de vidrio estándar de 75 mm X 25 mm. Los ejemplos de muestras biológicas que pueden ser colocadas en un sustrato incluyen un frotis citológico, una sección delgada de tejido (tal como de una biopsia) o, alternativamente, la muestra puede ser un arreglo de muestras biológicas, por ejemplo, un arreglo de tejidos, un arreglo de ADN, un arreglo de ARN, un arreglo de proteínas o cualquier combinación de los mismos. De esta manera, en una realización, secciones de tejidos, muestras de ADN, muestras de ARN y/o proteínas son colocadas sobre un sustrato en posiciones determinadas. Los ejemplos adicionales de sustratos incluyen sustratos usados para ayudar en el análisis de una muestra, tales como chips SELDI y MALDI.

La expresión "operación de tratamiento o procesamiento de sustrato" se refiere a cualquier tratamiento o manipulación de un sustrato, tal como un portaobjetos de microscopio, con o sin una muestra biológica ya colocada en el mismo, o cualquier tratamiento de una muestra biológica colocada sobre un sustrato. Los ejemplos de operaciones de tratamiento o procesamiento de sustratos incluyen, pero no se limitan a, limpieza, calentamiento, refrigeración, secado, horneado, etiquetado, indexación, eliminación de depósitos de mercurio, rehidratación, deshidratación, fijación, desparafinación, descalcificación, azulado, digestión, conservación, preparación de pre-tinción, intercambio de solvente, montaje, tinción y posicionamiento en cubreobjetos y sus combinaciones.

El término "tinción" es usado, en la presente memoria, para hacer referencia a cualquier tratamiento de una muestra biológica (tal como un frotis celular o una sección de tejido) que detecta y/o diferencia la presencia, localización y/o la cantidad (tal como concentración) de una molécula particular (tal como un lípido, una proteína o un ácido nucleico) o una estructura particular (tal como una célula normal o maligna, citosol, núcleo, aparato de Golgi, o citoesqueleto) en la muestra biológica. Por ejemplo, la tinción puede proporcionar un contraste entre una molécula particular o una estructura celular particular y las partes circundantes de una muestra biológica, y la intensidad de la tinción puede proporcionar una medida de la cantidad de una molécula particular en la muestra. La tinción puede ser usada para ayudar en la visualización de moléculas, estructuras celulares y organismos, no sólo con microscopios de campo claro, sino también con otras herramientas de visualización, tales como microscopios de contraste de fase, microscopios electrónicos y microscopios de fluorescencia. Algunos métodos de tinción pueden ser usados para visualizar un contorno de una célula. Otros métodos de tinción se basan en ciertos componentes de las células (tales como moléculas o estructuras) que son tintadas sin tinter el resto de la célula. Los ejemplos de tipos de métodos de tinción incluyen métodos histoquímicos, métodos inmunohistoquímicos y otros métodos basados en reacciones entre moléculas (incluyendo interacciones de uniones no covalentes), por ejemplo, reacciones de hibridación entre moléculas de ácido nucleico. Los métodos de tinción particulares incluyen, pero no se limitan a, métodos de tinción primaria, tales como tinción hematoxilina y eosina (H&E) y tinción Papanicolaou, métodos inmunohistoquímicos ligados a enzimas y métodos de hibridación de ARN y ADN *in situ*, tales como métodos de hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH), hibridación cromogénica *in situ* (CISH) e hibridación de plata *in situ* (SISH). Pueden encontrarse ejemplos particulares adicionales de métodos de tinción, por ejemplo, en Horobin and Kiernan, "Conn's biological stains: a handbook of dyes, stains and fluorochromes for use in biology and medicine", 10^a ed., Oxford; BIOS, ISBN 1859960995, 2002, y en Beesley, "Immunocytochemistry and *in situ* hybridization in the biomedical sciences", Boston; Birkhauser, ISBN 3764340657, 2002.

III. Ejemplos

Ejemplo 1 - Unidad de Tratamiento o procesamiento de Muestras Biológicas

5 Varios instrumentos de tinción anteriores han tenido una arquitectura por lotes, en la que un lote de portaobjetos de microscopio es procesado conjuntamente. El tamaño de lote puede variar, pero todos los portaobjetos en un lote son procesados como un grupo y, más particularmente, como un grupo que tiene etapas de tratamiento o procesamiento comunes que son compartidas entre el lote de portaobjetos. Un instrumento por lotes tiene varias desventajas relacionadas con la forma en que interrumpe el flujo de trabajo a través de un laboratorio. Por ejemplo, el instrumento no puede ser iniciado hasta que un lote completo de portaobjetos similares esté disponible, de lo contrario, el tratamiento o procesamiento de un lote incompleto sacrifica la capacidad del instrumento. Esto significa que los portaobjetos que están listos para ser tintados a primera hora del día deben esperar hasta que haya suficientes portaobjetos disponibles para hacer que el tratamiento o procesamiento sea eficiente, retrasando los resultados de los pacientes, que son tan importantes cuando un paciente sabe que puede tener una afección médica grave. Otra desventaja de los lotes es resultado del hecho de que el tiempo para terminar diferentes protocolos de tratamiento varía considerablemente. Por ejemplo, un simple protocolo IHC podría ser terminado en menos de dos horas, mientras que un protocolo ISH más complicado podría requerir cinco o más horas. Cuando se procesan conjuntamente como un lote, las muestras sometidas al protocolo más corto, que son procesadas más rápidamente, son retenidas, como rehenes de los protocolos más lentos, que terminan en un momento posterior. Ninguna de las muestras terminadas más rápidamente puede ser retirada del instrumento hasta que el protocolo más largo está completado, y hacer esto es difícil sin interrumpir y posiblemente comprometer la integridad de los resultados para los protocolos más largos. Todavía una deficiencia adicional de los instrumentos por lotes, es que las muestras procedentes del mismo paciente o del mismo profesional de atención médica tienden a ser repartidas entre varios lotes, de manera que deben ser ordenados manualmente después de ser retirados del instrumento.

25 La realización particular del aparato expuesto, descrito en este Ejemplo, supera los defectos de los instrumentos por lotes anteriores. En esta realización, cada posición de sustrato (tal como un portaobjetos de microscopio) en el aparato es su propia plataforma de tinción, totalmente independiente de las otras posiciones. La configuración permite la adición de un nuevo sustrato cada vez que se libera una posición de tratamiento o procesamiento, independientemente del estado de otros sustratos que están siendo procesados en otras posiciones. Y, además, la configuración permite a un usuario retirar una muestra procesada tan pronto como se haya completado. En una realización particular, las muestras soportadas en sustratos pueden ser ordenadas automáticamente durante la retirada desde el aparato según cualquier agrupación pre-seleccionada. Por ejemplo, los sustratos pueden ser agrupados según cualquier tipo de información asociada con el sustrato, tal como según el paciente, el patólogo, la clínica, el tipo de tinción, etc. Además de proporcionar estos atributos de flujo de trabajo mejorado, el aparato descrito en este ejemplo puede llevar a cabo múltiples protocolos IHC e ISH, en cualquier combinación, y en cualquier orden, sin aumentar el tiempo que dichos protocolos requerirían, de otra manera, en un lote dedicado solo a uno de dichos protocolos.

40 La ubicación de cada posición de sustrato en su propia plataforma de tratamiento independiente se consigue, en la realización de este Ejemplo, a través de soportes de sustratos independientes, cada soporte de sustratos formando parte de una "celda" de tinción, alojando cada celda un único sustrato. Cada celda es independiente de las otras celdas, tanto térmica como fluidamente. Específicamente, cada sustrato puede ser controlado a cualquier temperatura que se necesite para realizar una etapa de tratamiento o procesamiento de sustrato particular, y es tratado con cualquier reactivo que sea necesario en una etapa de tratamiento o procesamiento particular, y es aclarado según sea necesario independientemente de la temperatura, los fluidos o el estado de aclarado de los otros sustratos. Cada celda puede ser cargada o descargada según las necesidades de su programa de tratamiento o procesamiento, sin influir en el estado de otras celdas. Esto se consigue en el aparato de este Ejemplo con una plataforma de calentamiento sobre la que es procesado un sustrato, que se puede mover desde una posición de tratamiento o procesamiento a una posición de acceso y, en particular, una plataforma de calentamiento en un sistema de desplazamiento lineal combinada con unos medios para alejar la plataforma de calentamiento de una posición de tratamiento o procesamiento cercana a un procesador de sustratos a una posición en la que la plataforma de calentamiento puede ser accedida por un operario para cargar sustratos en la plataforma de calentamiento y descargar sustratos desde de la plataforma de calentamiento.

55 Las celdas pueden estar dispuestas en cualquier patrón geométrico que permita que un sustrato sobre un soporte de sustratos (tal como una plataforma de calentamiento) sea ubicado cerca de diversos dispositivos usados durante las etapas de tratamiento o procesamiento de sustrato (tales como una boquilla, un lector de códigos de barras u otro lector de códigos, un sensor de muestra y un dispensador de reactivo) en la posición de tratamiento o procesamiento y sea alejado de dichos dispositivos en la posición de acceso. En esta realización, los diversos dispositivos de tratamiento o procesamiento de sustratos están fijados a una placa de boquillas que se mueve, secuencialmente, de una celda a la siguiente, llevando los diversos dispositivos a cada celda, por turnos, y, más concretamente, llevando dos o más dispositivos diferentes a dos o más celdas, simultáneamente.

Una posible disposición consiste en alinear las celdas contiguas, unas a las otras, de manera lineal y mover la placa de boquillas sobre una unidad de accionamiento lineal, de manera que los dispositivos en la placa de boquillas son movidos, secuencialmente, pasando por cada celda y son utilizados, según sea necesario, para llevar a cabo una secuencia

5 predeterminada de etapas de tratamiento o procesamiento de sustrato sobre los sustratos que están siendo tratados en una celda particular. Cuando el último dispositivo a lo largo de la placa de boquillas, que es necesario para llevar a cabo una etapa de tratamiento o procesamiento predeterminada, se encuentra en el sustrato más lejano para el cual se debe realizar una etapa de tratamiento o procesamiento, la placa de boquillas retorna rápidamente al otro extremo y repite el trayecto en vacío pasando por la celdas en la extensión necesaria. Los reactivos fluidos a granel (tales como reactivos de

10 lavado, desparafinación y acondicionamiento de celdas, comunes a una pluralidad de protocolos) y aire son enviados a las boquillas en la placa de boquillas y reactivos particulares (tales como anticuerpos particulares, sondas de ácidos nucleicos particulares y sustancias químicas de detección particulares) son dispensados desde un carrusel de reactivos que está fijado a la placa de boquillas y gira sobre las muestras. Como alternativa, los reactivos pueden ser dispensados usando un sistema de bomba de jeringa que está fijado a la placa de boquillas. Una desventaja de esta geometría es la longitud especialmente larga del instrumento, que puede ser un problema en un espacio de laboratorio pequeño.

Una disposición que consigue la misma función, usando menos espacio en el piso, se describe ahora, con referencia a las figuras. Tal como se muestra en la Figura 1, en una vista superior, cada "celda" **18** en una posición de tratamiento o procesamiento del conjunto **10** de tratamiento o procesamiento de sustratos funciona como un soporte de sustratos que puede ser movido a una posición **20** de acceso, y en la realización ilustrada, cada celda **18** está conformada como un pequeño segmento de una corona circular, de aproximadamente 5° de extensión. Las celdas **18** están dispuestas en un arco que tiene un radio exterior de aproximadamente 53,34 centímetros, de manera que treinta celdas toman aproximadamente 155° de arco (parte exterior a parte exterior de los segmentos) y el instrumento es de aproximadamente 106,68 centímetros de ancho y 76,2 centímetros de profundidad. Con las celdas dispuestas en una forma arqueada, la

20 placa **14** de boquillas gira desde el centro del arco de celdas, de manera que su borde exterior, en el que hay fijados una serie de dispositivos de tratamiento o procesamiento de sustrato, permanece a una distancia radial constante del centro del arco, y situado sobre las celdas.

El conjunto **10** de tratamiento o procesamiento de soporte, mostrado en una vista superior en la Figura 1, incluye también una placa **12** base (que puede ser realizada, por ejemplo, en una placa de herramientas de aluminio de 1,59 cm de espesor, tal como MIC-6) a través de la cual está montada, de manera giratoria, la placa **14** de boquillas. El carrusel **16** de reactivos está montado, de manera giratoria, sobre la placa **14** de boquillas, e incluye una pluralidad de dispensadores **22** de reactivos y un brazo **24** martillo dispensador. Alrededor del arco del conjunto **10** de tratamiento o procesamiento de sustrato hay un conducto **26** de gas conectado a ventiladores **28** para suministrar aire ambiental que puede hacerse fluir pasando por cada soporte de sustratos en ciertas realizaciones. El uso de válvulas **30** proporciona fuentes independientes de aire comprimido a cilindros **38** neumáticos, y el aire comprimido es usado para mover las celdas **18** en sus posiciones de tratamiento o procesamiento a su posición **20** de acceso y, a continuación, de nuevo a la posición de tratamiento o procesamiento. También se muestran en la Figura 1 conexiones **32** y **34** de conductos de fluido que son usados para retener un conducto flexible a través del cual los fluidos (y también el aire comprimido y/o vacío) pueden ser suministrados a las boquillas (no mostradas) en la placa **14** de boquillas desde un módulo de suministro de fluidos (no mostrado). Una bandeja **36** se extiende alrededor del arco de los soportes de sustratos por debajo de las celdas **18** para recoger los fluidos de desecho que son dirigidos a un módulo de recogida de residuos (no mostrado).

30

35

40

La Figura 2 proporciona una vista en perspectiva del conjunto **10** de tratamiento o procesamiento de sustratos que ilustra muchas de las características de la Figura 1 (que tiene los mismos números de referencia), y proporciona también una vista de una parte **38** exterior de las celdas **18** que puede incluir una pluralidad de indicadores luminosos diferentes (tales como luces LED de colores diferentes) y un sensor táctil para activar el movimiento de una celda desde una posición de tratamiento o procesamiento a una posición de acceso, o viceversa. En la Figura 2 se muestra también un elemento **40** antisalpicaduras que ayuda a prevenir que un reactivo aplicado a un sustrato en una celda salpique a una celda contigua. El martillo **42** dispensador funciona para presionar los dispensadores **22** y expulsar un reactivo sobre un sustrato cuando un dispensador está ubicado debajo del brazo **24** martillo dispensador.

45

50

La Figura 3 proporciona una vista en perspectiva de la parte inferior de la placa **14** de boquillas y el carrusel **16** de reactivos montado, de manera giratoria, a la placa de boquillas. Además de las características descritas en relación a las Figuras 1 y 2, la Figura 3 muestra también un pivote **44** de la placa **14** de boquillas, un cojinete **46** que soporta la placa de boquillas en el aparato, y una polea **48** que es usada para transferir un par de torsión que hace girar la placa **14** de boquillas pasando por las celdas de tratamiento o procesamiento de sustratos dispuestas en un arco en la superficie superior del conjunto **10** de tratamiento o procesamiento de sustratos. La Figura 3 ilustra también la forma alargada de una placa **14** de boquillas que tiene, en un extremo, el pivote **44** alrededor del cual gira y un segundo extremo que soporta una pluralidad de boquillas y otros dispositivos, que incluyen, en esta realización, un sensor **50** de detección de sustrato, un par de boquillas **52** duales de aclarado, apiladas, (que pueden ser subidas y bajadas para proporcionar conjuntos

55

60

alternativos de chorros de lavado), un conjunto de boquillas **54** dispensadoras y una boquilla **56** de mezclado vorticial.

La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de una placa **14** de boquillas, vista desde arriba, con el carrusel de reactivos eliminado y que muestra el pivote **44** alrededor del cual se hace girar la placa de boquillas. Fijados a la placa de boquillas en el segundo extremo, cuyo segundo extremo tiene un arco de menor longitud pero el mismo radio que el arco en el cual están dispuestas las celdas del aparato, hay una pluralidad de boquillas y dispositivos que son movidos pasando por los sustratos retenidos en sus soportes de sustratos. Incluido en esta pluralidad de boquillas y dispositivos hay un sensor **50** de detección de sustratos, un par de boquillas **52** duales, de aclarado, apiladas, un conjunto de seis boquillas **54** dispensadoras de reactivos, cuatro boquillas **56** de aclarado vorticial y un lector **58** de códigos. Una boquilla adicional, no etiquetada, es mostrada entre una boquilla **52** dual, de aclarado, y las boquillas **54** dispensadoras, para un total de 9 dispositivos o boquillas que pueden ser pasadas sobre los sustratos y usadas según sea necesario para llevar a cabo las operaciones de tratamiento o procesamiento de sustrato programadas. En una realización, dos o más sustratos son procesados, simultáneamente, usando dos o más de los dispositivos/boquillas sobre la placa de boquillas. Dispositivos y tipos de boquillas adicionales pueden ser añadidos a una placa de boquillas, o sustituidos por los mostrados (por ejemplo, un aspirador sobre carriles, tal como se describe en el Ejemplo 3 o un calentador por radiación que puede ser usado para hornear una muestra sobre un sustrato).

La Figura 5 muestra una única celda **18** en una vista en perspectiva. En esta realización, un portaobjetos **60** de microscopio, que tiene un código de barras en un extremo, es retenido en la plataforma **62** de calentamiento. El conjunto **64** está fijado, de manera deslizante, al portaobjetos **66**. Un punto **68** de conexión es dónde un cilindro neumático puede ser fijado, pudiendo ser usado dicho cilindro neumático para mover la celda desde una posición de tratamiento o procesamiento a una posición de acceso. El portaobjetos **66** está fijado a la base **72** que aloja un cable **70** flexible cuando la celda está en una posición de tratamiento o procesamiento y desde la cual se despliega el cable flexible conforme la celda es movida a una posición de acceso (tal como se muestra). El cable **70** flexible proporciona una conexión eléctrica a la plataforma **62** de calentamiento y otros dispositivos electrónicos que forman parte de la celda móvil.

La Figura 6 muestra, en una vista en perspectiva, una única celda **18** en una posición de tratamiento o procesamiento en el exterior del aparato. Además de las características mostradas en la Figura 5, la Figura 6 ilustra también, en una vista en corte, una sección del conducto **26** de gas que tiene un orificio **74** (que es uno de los muchos orificios que conforman un colector de dichos orificios que se originan en el conducto **26** de gas) situado sobre un conducto **76** de gas secundario que dirige un gas, tal como el aire ambiental, a través de un sustrato **60** retenido en una plataforma **62** de calentamiento. Se muestra también, en una vista en corte, una bandeja **36** bajo la plataforma **62** de calentamiento. Una placa **80** de circuito impreso a través de la cual se proporcionan energía y órdenes eléctricas a la celda. Se ilustra también un cilindro **38** de gas, que es usado para mover la celda desde una posición de tratamiento o procesamiento (tal como se muestra) a una posición de acceso (tal como se muestra en la Figura 6).

La Figura 7 muestra una única celda en sección transversal. Las características adicionales de la celda ilustrada en esta figura son una segunda placa **82** de circuito impreso, situada justo detrás de la parte **38** exterior que está conectada a una placa **80** de circuito impreso a través del cable **70** flexible.

La Figura 8 muestra una única celda en perspectiva, según se observa desde el exterior del aparato. Situados bajo la parte **38** exterior (que puede ser una cubierta flexible) hay LEDs **90**, **92**, **94** y **98** luminosos. También bajo la parte **38** exterior hay un sensor **96** táctil. En una realización, el LED **90** superior es verde y cuando está encendido, de manera continua, indica que la celda está vacía. Cuando parpadea, indica que la celda contiene una muestra acabada. El segundo LED **92**, es de color ámbar y cuando está encendido, de manera continua, indica que la celda está procesando una muestra. El tercer LED **94** es de color rojo, y cuando parpadea, indica una condición de error. El LED **98** inferior es azul, y es usado para indicar una celda que contiene una muestra solicitada por alguien particular (tal como por un paciente). El sensor **96** puede ser un interruptor táctil momentáneo que es usado para abrir o cerrar una celda. En una realización particular, la parte **38** exterior es una lámina de cubierta de Mylar que recubre la superficie exterior y tiene orificios (o partes transparentes) que coinciden con la posición de los LEDs que permiten que la luz de los LEDs brille a través de la cubierta de Mylar.

La Figura 9 muestra la segunda placa **82** de circuito impreso, con su cubierta retirada, a cuya placa de circuito impreso están conectados los LEDs **90**, **92**, **94** y **98** y el sensor **96**, en este caso un sensor táctil para activar una orden táctil para mover la celda entre una posición de tratamiento o procesamiento y una posición de acceso.

La Figura 10 ilustra una realización de la manera en la que las boquillas en una placa **14** de boquillas pueden ser conectadas a fuentes de fluido de tratamiento o procesamiento de sustratos a granel y a una fuente de aire comprimido. En esta realización, la fuente **100** de aire comprimido es usada para mover los fluidos desde grandes recipientes **102**, **104** y **106** de reactivos a granel a depósitos **110**, **112** y **114**, más pequeños. En una realización alternativa, se usa una bomba peristáltica para mover los fluidos desde los grandes recipientes a los pequeños depósitos. Aunque no se muestran, pueden incluirse sensores de nivel en cada uno de los depósitos, y debido a que hay depósitos grandes y más pequeños,

separados, los reactivos pueden ser añadidos al aparato "sobre la marcha" a los grandes depósitos cuando están vacíos, mientras los sustratos son procesados usando el reactivo que queda en los depósitos más pequeños. Una pluralidad de válvulas **120**, **122**, **124** y **126**, que pueden incluir, ellas mismas, una pluralidad de disposiciones de válvulas separadas en diferentes configuraciones, son usadas para dirigir el aire comprimido y los reactivos hacia las boquillas **130**, **132**, **134**, **136**, **138**, **140** y **142** apropiadas en los momentos apropiados, por ejemplo, bajo el control de un ordenador/microprocesador.

La Figura 11 muestra un esquema de las conexiones eléctricas/conexiones de datos de una realización del aparato descrito. Además de las conexiones ilustradas, el aparato descrito puede estar conectado a través de su PCB de control a dispositivos adicionales (tales como aparatos de tratamiento de sustratos adicionales, estaciones de visualización de imágenes, estaciones de acceso, estaciones de corte, otros ordenadores, bases de datos, servidores, etc.), tal como se describe en las solicitudes de patente en trámite US Nos. 11/032.324 y 11/818.223, tituladas "Laboratory Instrumentation Information Management and Control Network", presentadas conjuntamente, cuyas solicitudes se incorporan a la presente memoria, por referencia.

La Figura 12 muestra un diagrama de flujo que ilustra una realización de un método para procesar, simultáneamente, una pluralidad de muestras en el aparato descrito. Conforme la placa de boquillas es movida pasando por las celdas de tratamiento o procesamiento de sustratos, se detectan sustratos (tales como portaobjetos), se valora su estado de tratamiento o procesamiento, y las boquillas/dispositivos apropiados son movidos a su lugar, según sea necesario. Una vez que la placa de boquillas ha pasado por todas las muestras que están siendo procesadas en un momento particular, la placa de boquillas es girada de nuevo hacia una primera muestra en el arco y se reanuda el procedimiento de mover la placa de boquillas pasando por las celdas.

En una realización, todos los protocolos de tratamiento de sustratos tienen múltiples "puntos de pausa", definidos, en los que no hay reacciones/tratamientos activos. En estos puntos en un protocolo, un sustrato puede ser cubierto con un tampón neutro, no reactivo, mientras la secuencia de tinción está pausada. Si todas las muestras están pausadas al mismo tiempo, la operación de tinción puede ser detenida y nuevos dispensadores o viales pueden ser añadidos al carrusel de reactivos o eliminados del carrusel de reactivos, por ejemplo.

Estos puntos de pausa se denominan "zonas de aterrizaje". Sin embargo, el uso de una zona de aterrizaje para añadir o eliminar reactivos hace que aumente el tiempo total para el tratamiento de sustrato, de manera que, típicamente, se minimiza su uso.

Además de los dispositivos ilustrados en las figuras expuestas anteriormente, también es posible añadir una cámara para visualizar imágenes de los sustratos antes, durante y/o después de un tratamiento o procesamiento. La visualización de imágenes puede ser utilizada para realizar un control de calidad o para la transmisión real de una imagen a un profesional de la salud o a un investigador para su interpretación.

Ejemplo 2 - Unidad de aspiración de muestras sobre carriles

En una realización, una unidad de aspiración de muestras es utilizada para eliminar los reactivos residuales de un sustrato. La unidad de aspiración, sobre carriles, puede incluir carriles discretos (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente US 2006/0019303, que se incorpora a la presente memoria, por referencia) y puede incluir además medios de dispensación de reactivos. Sin embargo, en la realización particular descrita en este Ejemplo, se describe una mejora en dicho sistema que permite que el cabezal de aspiración use el sustrato como una superficie de referencia para controlar, con precisión, la distancia entre el cabezal y la superficie superior del sustrato, sin alterar una muestra en la superficie superior del sustrato. Una segunda mejora es tener dos conjuntos de orificios de vacío, uno para recuperar líquido desde el pequeño espacio que se forma entre la parte inferior del cabezal de vacío y la parte superior del sustrato, y el otro conjunto para recuperar líquido desde la parte superior del charco que se forma frente al cabezal que avanza conforme se mueve sobre el sustrato. El segundo conjunto superior de orificios recoge los líquidos de menor densidad que podrían estar flotando sobre el charco acuoso, impidiendo que hagan contacto y, posiblemente, dañen la muestra.

La Figura 13 muestra una vista en perspectiva de un cabezal **200** de aspiración y de los medios asociados para mover el cabezal a través de un sustrato, y para suministrar un vacío y reactivos al cabezal. El cabezal **200** de aspiración incluye orificios **204** de aspiración externos, una superficie **206** guía, orificios **208** de aspiración inferiores, una superficie **210** inferior, una superficie **212** de succión superior y orificios **214** de succión superiores. El cabezal **200** de aspiración está fijado a un colector **216** de boquillas de dispensación que está fijado a un resorte **218** de boquilla de dispensación que funciona para empujar el cabezal **200** de aspiración contra un sustrato. Incluidas en el colector **216** de boquillas de dispensación hay boquillas **220** de dispensación. El resorte **218** de boquilla de dispensación está conectado al conjunto **222** actuador a través de un soporte **224**. Una parte **226** actuador extendido incluye carriles a lo largo de los cuales puede moverse un conjunto **222** actuador. La línea **228** proporciona un primer fluido de lavado al colector **216** de boquillas de dispensación, y la línea **230** proporciona un segundo fluido de lavado al colector **216** de boquillas de dispensación. La línea

232 de vacío proporciona una conexión de vacío a los diversos orificios de succión. Las líneas **228**, **230** y **232** pueden pasar a través de una cadena de energía, no mostrada, a continuación, a unas válvulas, no mostradas. Las válvulas pueden ser secuenciadas automáticamente bajo el control de un ordenador para abrirse y cerrarse en los momentos apropiados. Una línea puede estar conectada permanentemente a un líquido de lavado a través de una válvula de dos vías, o a una válvula de distribución que puede conectar cualquiera de entre varios fluidos. A continuación, los fluidos de lavado pueden ser cambiados fácilmente, simplemente accionando la válvula para el fluido siguiente.

La Figura 14 muestra un cabezal **200** de aspiración posicionado sobre un sustrato **202** en un aparato de tratamiento o procesamiento de sustratos descrito (la separación de celdas eliminada para una mayor claridad). Además de las características descritas con respecto a la Figura 13, la Figura 14 muestra un soporte **234**, una base **236** de calentamiento, moldeada, una etiqueta **238** (tal como una etiqueta de código de barras) en el sustrato **202**, pernos **240** de localización de sustrato en una base **236** de calentamiento, moldeada, un soporte **242** de punta de sustrato, conector **244** de caucho, una placa **246** de calentamiento, de acero inoxidable, y una rampa **248**, cuya rampa funciona para facilitar el movimiento del cabezal de aspiración a la superficie de un sustrato desde el suelo **252**. Un cabezal de aspiración retraído es mostrado como **250**.

La Figura 15 es un diagrama de una sección transversal que muestra una superficie **210** inferior de un cabezal de aspiración en contacto con el sustrato **202** en una esquina **266** superior del sustrato, pero retenido, de otra manera, sobre la superficie superior del sustrato **264**. También se ilustra (además de otras características ya indicadas anteriormente) una superficie **260** inclinada de la parte inferior del cabezal de aspiración, y una superficie **262** guía que puede ser usada para levantar el cabezal de aspiración de un sustrato. Tal como puede observarse en la Figura 15, hay un hueco **268** entre la parte inferior del aspirador **210** y la parte superior del sustrato **264**, que varía como consecuencia de la superficie **260** inclinada.

La técnica para eliminar reactivos del sustrato habilitado por el aspirador descrito incluye la aspiración de los líquidos residuales por medio de un cabezal de vacío que tiene una superficie inferior que es paralela a la parte superior de un sustrato y está desplazado hacia arriba desde la misma por una pequeña separación de aproximadamente 130 micrómetros. Hay una serie de pequeños orificios en esta superficie inferior que están conectados a una fuente de vacío para extraer líquido desde la parte superior del sustrato. La mejora consiste en que la superficie inferior es mantenida a una distancia fija, pero pequeña, sobre el sustrato por medio de una superficie ligeramente inclinada del cabezal de vacío que está sobre los bordes del sustrato. Esta superficie ligeramente inclinada contacta con las esquinas superiores exteriores del sustrato, cuyas esquinas superiores funcionan como un "carril". Es decir, el cabezal de vacío hace contacto con el sustrato y lo traslada a lo largo del mismo pero no hace contacto con una parte sustancial de la superficie superior del sustrato en el que está colocada la muestra. Sólo hace contacto con las esquinas superiores del sustrato. A un ángulo de tres grados, se eleva a cinco micrómetros de altura (espesor de tejido típico), a sólo 57 micrómetros del borde, por lo tanto, como mucho, 57 micrómetros de una muestra pueden verse afectados por la traslación de este cabezal de vacío a lo largo de la longitud del sustrato. Esto es menos del 0,5% de la anchura total del sustrato. Debido al pequeño ángulo (3°) de la pendiente en el cabezal de vacío donde toca el sustrato, la variación en la anchura de los sustratos produce una pequeña variación en la altura entre el sustrato y el cabezal. Para todo el rango de sustratos de portaobjetos de microscopios usados en todo el mundo, la variación de altura es de ± 30 micrómetros desde un valor nominal de 130 micrómetros. Esto cubre portaobjetos de microscopio tan delgados como 24,8 mm (EE.UU.) y tan anchos como 26,1 mm (Japón). Esta variación de hueco de 100 a 160 micrómetros es tolerable para el funcionamiento apropiado del cabezal de vacío.

Cuando está retraído, el cabezal de vacío está radialmente hacia el interior del extremo activo del sustrato. Para aspirar el reactivo, el cabezal de vacío es extendido radialmente hacia fuera, sobre el sustrato, hasta el final, aspirando el reactivo conforme se mueve, dejando muy poco líquido residual. Hay un par de boquillas de dispensación, una a cada lado de la línea central del sustrato, que están posicionadas radialmente hacia dentro desde el cabezal de vacío. El líquido de aclarado puede ser dispensado sobre el sustrato a través de este par de boquillas que siguen al cabezal de vacío conforme el cabezal se está moviendo radialmente hacia el exterior, mojando, de esta manera, el sustrato aspirado recientemente, unos pocos milisegundos después de que el cabezal haya pasado. A continuación, el cabezal de vacío es retraído, radialmente hacia el interior, mezclando el líquido de aclarado que se acaba de aplicar con la pequeña cantidad residual que permanece después de la primera pasada de aspiración. El líquido residual dejado sobre el sustrato después de la succión es del orden de diez μl . El volumen de aclarado añadido puede ser, por ejemplo, 300 μl . Con cuatro ciclos de aspiración, la dilución es $(10/310)^4 = 10^{-6}$.

Ejemplo 3 - Unidad de control térmico por radiación

Ciertas etapas de tratamiento o procesamiento de sustratos utilizadas en análisis inmunohistoquímico (IHC) e hibridación *in situ* (ISH), (por ejemplo, acondicionamiento de células, recuperación de antígeno, recuperación de diana, desnaturalización de ácidos nucleicos, hibridación de ácidos nucleicos, etc.) han aumentado la conveniencia de conseguir temperaturas de muestras más altas y más precisas. El calentamiento por conducción adolece de varios inconvenientes cuando se intenta elevar la temperatura de un sustrato y una muestra sobre el mismo, particularmente cuando se intenta

elevar la temperatura por encima de aproximadamente 80° C. Y, más particularmente, por encima de 100° C. Idealmente, la temperatura del calentador y la temperatura de un sustrato que está en contacto con el calentador son idénticas, pero cualquier hueco entre la superficie del calentador y el sustrato presenta resistencia al flujo de calor y hace que las diferentes partes del sustrato tengan diferentes temperaturas. La resistencia térmica a través de un sustrato depende de la planitud del calentador y del sustrato y de si cualquier hueco entre el calentador y el sustrato está relleno con líquido o aire. Además, el requisito de planitud pone un límite sobre la delgadez con la que puede construirse una placa de calentamiento. Cuanto mayor sea el grado de planitud necesario, más gruesa debe ser la placa, y cuanto más gruesa sea la placa, mayor será su masa térmica, lo que limita la velocidad a la que la temperatura puede ser cambiada.

5

10

15

20

Si, por el contrario, se usa un espacio de aire entre un calentador y un sustrato, de manera que el calentador y el sustrato no se tocan en absoluto, la planitud de la placa de calentamiento ya no es un factor tan importante en la determinación de la homogeneidad del perfil de temperatura a través de un sustrato. En este caso, la transferencia de calor es principalmente por radiación y no por conducción. En dicha configuración, habrá una diferencia de temperatura considerable entre el calentador y el sustrato, pero la transferencia de calor es más uniforme a lo largo del sustrato. Es posible predecir la temperatura del sustrato para una temperatura determinada del calentador, pero una solución más efectiva es utilizar un sensor de infrarrojos que mide directamente la temperatura del sustrato, sin necesidad de contacto del sensor con el calentador o el sustrato. Además, un sensor de infrarrojos permite no sólo la medición directa de la temperatura del sustrato, sino también la temperatura de la muestra y la temperatura de un líquido retenido sobre un sustrato (de manera que cubre una muestra). Los sensores de temperatura por infrarrojos, sin contacto, están disponibles, por ejemplo, en Exergen, Inc. (Watertown, MA), Perkin Elmer (Waltham, MA), Raytek (Santa Cruz, CA) y Mikron (Oakland, NJ).

25

30

35

La ubicación relativa del calentador por radiación, del sustrato y del sensor de infrarrojos puede afectar a la uniformidad de la temperatura del sustrato que se puede conseguir. En algunas realizaciones, el calentador por radiación es posicionado debajo del sustrato, dejando un espacio de aire sustancialmente uniforme entre el calentador y el sustrato de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 3,0 mm, por ejemplo, un espacio de aire sustancialmente uniforme de aproximadamente 1,0 mm. La ubicación del calentador debajo del sustrato y del sensor sobre el sustrato elimina la posibilidad de que el calentador y el sensor interfieran, uno con el otro. Aunque es posible colocar tanto el calentador como el sensor en el mismo lado del sustrato, esta configuración requiere un orificio en el calentador, a través del cual el sensor pueda detectar la temperatura del sustrato. El orificio en el calentador dificultará el mantenimiento de la uniformidad de la temperatura del sustrato y no facilita la medición de la temperatura de una superficie superior del sustrato, la temperatura de una muestra en la superficie superior del sustrato o la temperatura de un líquido sobre la superficie superior de un sustrato. Si el sensor está colocado entre el sustrato y el calentador, el sensor bloqueará el flujo de calor por radiación, provocando, una vez más, una uniformidad de la temperatura del sustrato.

40

45

Tal como se ha sugerido anteriormente, otro beneficio de no tener el calentador en contacto con el sustrato es que la planitud del calentador no es tan importante para la uniformidad de la temperatura del sustrato. Como consecuencia, el calentador puede hacerse muy delgado, reduciendo, de esta manera, la inercia térmica del calentador, y permitiendo mayores tasas de cambio de temperatura del sustrato, tanto superiores como inferiores.

Una realización de una configuración calentador por radiación y sensor de infrarrojos se muestra en la Figura 16. En esta figura, un sustrato **302** es colocado sobre una unidad **300** de control térmico. El sensor **304** de infrarrojos es posicionado sobre el sustrato **302** de manera que su campo de visión coincida con una o más de las superficies superiores del sustrato, una muestra sobre la superficie superior del sustrato y un líquido sobre la superficie superior del sustrato. Los cables **306** eléctricos a la unidad **300** de control térmico y los cables **308** del sensor pueden ser parte de la electrónica de circuito cerrado (no mostrada) que trabajan para mantener una temperatura de referencia preseleccionada de una o más de entre la superficie superior del sustrato, una muestra sobre la superficie superior del sustrato y un líquido sobre la superficie superior del sustrato.

50

La Figura 17 ilustra la unidad **300** de control térmico con el sustrato eliminado para revelar, en esta realización, un calentador **312** por radiación situado debajo de la parte superior de la unidad. También se muestran en la Figura 17 elementos de referencia **310** que retienen un sustrato en su lugar.

55

60

Ejemplo 4 - Control de los instrumentos

Un aparato, y un medio legible por máquina, que almacena en el mismo las instrucciones para controlar el tratamiento o procesamiento de muestras de diferentes celdas de muestras, fueron creados para acomodar todo el conjunto de transiciones de estado desde el Inicio a En Ejecución y, de nuevo, a un estado en el que el instrumento puede ser cargado con nuevas muestras, que es un modo denominado "Acceso en Ejecución". También se describe una implementación de las Zonas de Aterrizaje, que permite al usuario añadir/cambiar reactivos en el instrumento, con una mínima interrupción del tratamiento o procesamiento de las muestras que se están procesando en la actualidad.

En una realización (tal como se indica en el diagrama de flujo de la Figura 18), la máquina en estado de inicio de funcionamiento requiere que un usuario presione el botón "on" (referido también, en la presente memoria, como el botón "Bug") en el panel de acceso de muestra, para colocar el instrumento de tinción en el modo de acceso. El modo de acceso permite que el compresor se ponga en marcha, proporcionando, de esta manera, la presión que permite el acceso a las cámaras de muestra. Durante este modo, la campana de reactivos puede ser accedida para cargar y descargar los reactivos. Las muestras pueden ser añadidas a las cámaras de muestra sin desencadenar un movimiento de la placa de boquillas para la detección de muestras y lectura de códigos de barras. Con el fin de avanzar al siguiente estado, el usuario tendrá que seleccionar el botón Ejecución desde la aplicación "de servidor". Cuando se selecciona el botón Ejecución, la máquina de estados se mueve al Modo de Inicio de Ejecución. Este modo:

- bloqueará la campana de reactivos,
- cebará y purgará los líquidos a granel,
- devolverá a su posición inicial el carrusel de reactivos,
- y devolverá a su posición inicial la placa de boquillas.

Una vez completadas estas actividades, la máquina de estados se mueve al Modo de Espera en Ejecución por Lotes.

Lectura del código de barras

Durante el Modo de Espera en Ejecución por Lotes, los reactivos en el carrusel de reactivos son leídos y se realiza una solicitud desde la aplicación de servidor para recuperar los datos de códigos de barras para la lectura.

- Leer los códigos de barras de reactivos desde la posición 1 a la posición 35
- El software remoto almacena los datos de cada código de barras de reactivo leído
- El software de servidor solicita que los datos del código de barras del reactivo sean devueltos a la aplicación de servidor a través de una orden de servidor y recibe una respuesta apropiada.
- La aplicación de servidor califica los reactivos cargados en el carrusel de reactivos en base a
 - El producto está registrado en la base de datos
 - Tipo de instrumento correcto
 - Suficientes pruebas restantes
 - Fecha de caducidad válida
 - Estado reactivo activo
 - Posicionamiento en el carrusel (ciertos reactivos deben estar uno al lado del otro)

Un fallo en la calificación de cualquiera de los reactivos devolverá la máquina de estados al Modo de Acceso. La campana de reactivo será desbloqueada para permitir el acceso a los reactivos responsables.

A continuación, la placa de boquillas empieza a moverse de muestra a muestra para realizar la detección de la muestra en cada una de las cámaras de muestras que se abrieron en el Modo de Acceso. Cuando una muestra es detectada, el lector de códigos de barras de muestras leerá los datos del código de barras. La aplicación de servidor solicitará una recuperación de los datos del código de barras de la muestra.

- Mover a la primera posición en la que se abrió un cajón de muestras, detectar y leer el código de barras de la muestra, si hay una muestra en la posición
- Mover a la siguiente posición de muestra, detectar y leer el código de barras de muestra, repetir hasta que se leen todas las muestras
- El software remoto almacena los datos de cada código de barras de muestra leído
- El software de servidor solicita que los datos del código de barras de muestra sean devueltos a la aplicación de servidor a través de una orden de servidor
- El software remoto envía la información del código de barras a la aplicación de servidor en un mensaje de respuesta
- La aplicación de servidor califica el protocolo asignado a la muestra en cuestión en base a
 - El protocolo está en la base de datos
 - Tipo de instrumento correcto
 - Etapas de protocolo coincidentes con etapas del procedimiento de tinción
 - Los reactivos necesarios requeridos para realizar el procedimiento de tinción están cargados en el carrusel de reactivos

Un fallo en la calificación de cualquiera de los protocolos devolverá la máquina de estados al Modo de Acceso. La

campana de reactivos se desbloqueará para permitir el acceso a los reactivos y los cajones de muestras.

Una vez completada la lectura del código de barras y calificados los protocolos y los reactivos, la máquina de estados se moverá al Modo de Espera en Ejecución. La aplicación de servidor compilará y descargará las macro etapas para cada posición de la muestra al software remoto. Una vez completada la descarga, la máquina de estados se moverá a Modo En Ejecución.

En Ejecución

Las muestras son procesadas, de manera inflexible, durante el Modo En Ejecución. Cualquier muestra añadida durante este modo será detectada, de manera inflexible, con las muestras que están siendo procesadas en la actualidad. La muestra será detectada y leída conforme la placa de boquillas continúa moviéndose, paso a paso, pasando por la nueva muestra. La aplicación de servidor

- solicitará los datos de códigos de barras,
- calificará el protocolo,
- calificará si los reactivos están disponibles,
- compilará las macro etapas
- descargará las macros al software remoto
- iniciará el procedimiento de tinción para las muestras añadidas

Esta actividad ocurre sin que el procedimiento de tinción tenga ningún impacto sobre las muestras en ejecución.

Estado de muestras completadas

Cuando todas las muestras han completado sus procedimientos de tinción respectivos, la máquina de estados se mueve al Modo de Espera en Ejecución. Mientras está en este modo, la campana de reactivos está bloqueada y no es accesible para añadir/retirar reactivos. El indicador interno de campana de reactivos será inicializado a FALSE y no puede ser cambiado.

Una vez que el cajón de muestras es abierto y cerrado, la placa de boquillas es devuelta a su posición inicial y empiezan los procedimientos de detección de muestra, lectura de código de barras, compilación y descarga y, finalmente, empieza a moverse de nuevo a través de la máquina de estados. En la realización de la Figura 18, actualmente no hay capacidad para que el usuario devuelva la máquina de estados al Modo de Acceso para permitir el acceso a los reactivos.

Una segunda realización, que incluye Zonas de Aterrizaje para permitir el acceso a los reactivos, mientras las muestras están siendo procesadas, es mostrada en el diagrama de flujo de la Figura 19. En condiciones normales de ejecución, las muestras ejecutan contra etapas "macro cero" individuales para realizar sus procedimientos de tinción. Bajo estas condiciones óptimas, las muestras son procesadas sin tener en cuenta los problemas exteriores, tales como otras muestras que están siendo procesadas, intervenciones del usuario, pausas del instrumento, etc. Aunque estas pueden ser condiciones óptimas para las muestras individuales, esto no es lo óptimo para los técnicos de laboratorio que trabajan con el instrumento, ya que el rendimiento puede verse afectado negativamente cuando se agotan los reactivos o los mismos deben ser cambiados.

Para aumentar la facilidad de uso del instrumento en el entorno de laboratorio, el aparato y el sistema pueden incorporar "puntos de pausa" en la mayoría de los procedimientos de muestra, que son puntos potenciales en los procedimientos de tratamiento o procesamiento de muestras en los que una muestra puede ser pausada, de manera segura, durante un corto período de tiempo, sin efectos adversos para la tinción de muestras. Puede ordenarse al instrumento que pause las muestras que están siendo procesadas, informando al instrumento en qué etapa macro cero detener cada muestra. Esto declara una "zona de aterrizaje" para el instrumento, en su conjunto, y afecta al tratamiento o procesamiento de las muestras actualmente en ejecución.

Cuando se ordena al instrumento que haga una pausa en una zona de aterrizaje, la etapa macro cero para pausar cada muestra en ejecución que es pasada al mismo desde el software de servidor, según es generada a partir de los puntos de pausa definidos en los procedimientos de muestras. Se realiza una comprobación para cada muestra en tratamiento o procesamiento, comparando el número de etapa que se está procesando actualmente con la etapa de pausa solicitada. Todas las etapas de pausa deben ser mayores que las etapas procesadas actualmente, o el instrumento denegará la solicitud para pausar todas las muestras y continuará con el tratamiento o procesamiento normal.

Tras aceptar la orden para pausar en una zona de aterrizaje, el modo del instrumento es cambiado a Pausando Ejecución, y cada muestra en proceso cambia sucesivamente su estado a Pausando Ejecución, hasta que todas se detienen. En otras palabras, el tratamiento o procesamiento subsiguiente de las muestras continúa, pero sólo hasta que cada muestra alcanza una etapa macro cero de punto de pausa. Una vez realizado el tratamiento o procesamiento de una muestra

particular en la etapa macro cero del punto de pausa solicitado, el estado de la muestra es cambiado a Ejecución Pausada. La posición de la placa de boquillas en el punto en el que la muestra entra en el estado Ejecución Pausada es registrada. Durante el estado Ejecución Pausada, no se realiza ningún trabajo macro cero sobre la muestra. Una vez que todas las muestras activas han alcanzado el estado Ejecución Pausada, el modo del instrumento será cambiado a Ejecución Pausada, y el instrumento ha alcanzado la zona de aterrizaje.

Una vez alcanzada la zona de aterrizaje, la placa de boquillas es movida a la posición central, después de lo cual los pares de torsión del motor de la bandeja de reactivos y la placa de boquillas se eliminan, facilitando tanto como sea posible que el operario pueda moverlos para acceder a los reactivos en el instrumento. Una vez completados los movimientos del motor, el cierre de la tapa de la cubierta es desactivado y el interruptor de la tapa de la cubierta es supervisado para detectar si un operario abre la tapa. Sonará una alarma para informar al operario de que el instrumento está preparado para el acceso a los reactivos según sea necesario. Por último, el instrumento comenzará a cronometrar cuánto tiempo ha estado en la zona de aterrizaje, para su posterior consideración.

Las acciones normales, tomadas mientras se encuentra en una zona de aterrizaje, incluyen la apertura de la tapa de la cubierta por parte del operario, el cambio de algunos reactivos y el cierre de la tapa. En tal caso, los reactivos deben ser leídos de nuevo y el servidor debe confirmar que los reactivos están disponibles para procesar las muestras en el instrumento. Los detalles de este escenario se describen, de manera más completa, a continuación. Otro posible escenario es uno en el que el operario no abre la tapa de la cubierta en la cantidad de tiempo definida en la zona de aterrizaje. En este escenario, la zona de aterrizaje es completada sin intervención del operario, la tapa de la cubierta está bloqueada y la placa de boquillas y la bandeja de reactivos vuelven a su posición inicial. Después de completarse la zona de aterrizaje, mediante uno de los escenarios anteriores, y de que la tapa de la cubierta ha sido bloqueada y los motores están de nuevo en posición de ejecución, el modo del instrumento es cambiado a En Ejecución, y el estado de cada muestra activa cambiará a Reanudación de Ejecución. La placa de boquillas iniciará la marcha regular, cada 6 segundos. Cuando la placa de boquillas ha llegado a la posición previamente salvada para cada muestra, el estado de la muestra será cambiado a En ejecución, y se reanudará el tratamiento o procesamiento normal de macro cero. De esta manera, en resumen y con referencia a la Figura 20:

- Las zonas de aterrizaje son oportunidades para que el usuario acceda al carrusel dispensador para reponer el inventario de reactivos disponibles, mientras el instrumento está procesando muestras.
- Las zonas de aterrizaje están definidas por etapas de puntos de pausa discretas codificadas en los procedimientos de tinción de las muestras que se están procesando actualmente en el instrumento.
- Los escritores del procedimiento insertan etapas de puntos de pausa con tanta frecuencia como sea necesario a lo largo de las zonas no críticas del procedimiento de tinción en las que la muestra puede permanecer sin vigilancia durante un período de tiempo prolongado.
- Las zonas de aterrizaje se calculan, de manera dinámica, alineando los puntos de pausa disponibles a través de todos los procedimientos de tinción de muestras que están siendo procesadas (véase la Figura 20).
- Las zonas de aterrizaje son oportunidades de acceso al carrusel de reactivos, de manera que si nunca son usadas por el usuario, las zonas de aterrizaje no tienen ningún efecto sobre la temporización o el resultado de las muestras que están siendo procesadas.
- Si el usuario opta por la utilización de una zona de aterrizaje particular, el servidor instruye al instrumento para que pause el procedimiento de tinción de cada muestra en el punto de pausa designado.
- El instrumento detendrá la ejecución de las muestras, una muestra cada vez, una vez que la muestra alcanza el punto de pausa designado.

A continuación, se proporcionan detalles adicionales en relación a los esquemas de las Figuras 19 y 20. En una segunda realización del inicio de ejecución de la máquina de estados, el instrumento es capaz de re-iniciar automáticamente el tratamiento o procesamiento de nuevas muestras, teniendo en cuenta un período de inactividad que se produce después de completar otras muestras. Se describe una máquina de estados diferente que materializa esta naturaleza cíclica. Este procedimiento de inicio puede ser iniciado a través de muchas secuencias de estados diferentes, por ejemplo:

1. Desde el modo de inactividad (por ejemplo, después de un ciclo de energía), el usuario pulsa el botón Ejecución en la interfaz de usuario (UI), que ceba/purga el instrumento (Modo de Inicio de Ejecución) y envía un mensaje para entrar al Modo de Acceso en Ejecución.
2. Desde el Modo de Acceso, el usuario carga las muestras, presiona el botón Ejecución en la interfaz de usuario, que purga el instrumento (Modo de Inicio de Ejecución) y envía un mensaje para entrar al Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución (saltándose, de manera efectiva, el Modo de Acceso en Ejecución, en el que no había trabajo que realizar).
3. Desde el Modo En Ejecución, la última muestra activa es completada y el software remoto pasa, él mismo, a Modo de Acceso en Ejecución.
4. Después de conseguirse una zona de aterrizaje, el software remoto pasa, él mismo, al Modo de Acceso en

Ejecución en Pausa. Este modo está más restringido en relación a lo que el usuario puede hacer (no pueden abrirse cajones de muestras, pero los reactivos pueden ser cambiados/repuestos).

Tanto el servidor como el instrumento son capaces de cambiar los estados del instrumento. Esto se indica tanto en el texto como en el diagrama lógico cuando el servidor o el instrumento tiene la responsabilidad de realizar la transición de estado (véase la Figura 19).

Temporizadores

Cada temporizador es configurable. En el momento de la inicialización, el servidor envía los valores de estos temporizadores al instrumento. Los valores son almacenados en una tabla ARGUMENTOS del software de servidor.

Estos temporizadores son:

- Tiempo límite de cajón de muestras cargado, por ejemplo, establecido en 30 segundos.
- Tiempo límite de campana de reactivos abierta, por ejemplo, establecido en 2 segundos.

Indicadores

Los indicadores incluyen:

- Indicador de Tapa de Cubierta (específicamente, "TapaCubiertaHaSidoLevantada")
 - Este indicador indica que los contenidos del carrusel de reactivos han sido modificados por el usuario desde la última vez que los códigos de barras fueron escaneados.
 - El indicador es desactivado (false) cuando se inician los escaneos de los reactivos.
 - El indicador es activado (true) cuando se abre la puerta de los reactivos.
 - El indicador es activado (true) si el servidor no puede calificar todos los reactivos y el usuario debe tomar una medida correctiva.
 - El indicador es usado para determinar si vuelve a leer los reactivos cuando el servidor establece el modo a "Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución".
 - El indicador (cuando está activo) es usado para acusar recibo/NAK de los 2 mensajes de servidor que establecen los datos de ID del reactivo.
 - Como regla general, cualquier transición de estado desde el Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución, que no pasa a los modos Modo de Inicio de Ejecución, Modo de Reanudación de Ejecución o Modo de Lectura de Muestras en Ejecución, desactivará también el indicador. Esto cubre los casos de fallo de lectura del código de barras del reactivo.
- Estado actual de la tapa de la cubierta
 - Este indicador indica el estado actual de la puerta/cubierta de reactivos, abierta o cerrada.
 - Un evento de cambio de estado causa también un cambio de modo a "Modo de Acceso en Ejecución", si está realizando una lectura de códigos de barras.
- Indicador de zona de aterrizaje
 - Este indicador indica que el instrumento está funcionando en una Zona de Aterrizaje.
 - El indicador es activado cuando el "Modo Pausando Ejecución" pasa al "Modo de Acceso en Ejecución en Pausa"
 - El indicador es desactivado cuando el "Modo de Reanudación de Ejecución" pasa al "Modo En Ejecución"

Modo de Acceso en Ejecución

El instrumento entra en este modo cuando se han completado todas las muestras o cuando se ha producido un error durante los procedimientos que conducen al inicio de las ejecuciones. La apertura de la campana de reactivos cuando está desbloqueada (durante los modos de lectura de los códigos de barras) cambiará el instrumento de nuevo a uno de los Modos de Acceso en Ejecución (hay 2!). También, un fallo de lectura de un reactivo, un fallo de lectura de una muestra o un fallo en la ejecución de una compilación conduce al servidor a cambiar el modo del instrumento de nuevo al Modo de Acceso en Ejecución. Aquí, el usuario puede descargar muestras, cambiar reactivos o solucionar el problema de ejecución de compilación en el servidor. A continuación, el servidor enviará otra orden de cambio de modo para entrar al Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución.

Durante el Modo de Acceso en Ejecución, la campana de reactivos y las cámaras de muestras están accesibles. Se crea un temporizador para supervisar el interruptor de la campana y la actividad de la cámara de muestras. El temporizador comienza una cuenta atrás para pasar al siguiente modo dentro de la máquina de estados. El temporizador está

desactivado mientras la campana de reactivos está abierta. Una vez cerrada la campana de reactivos, se reinicializa el temporizador y se inicia la cuenta atrás. Cada vez que se abre un cajón de muestras, se inicializa el temporizador y se reinicializa la cuenta atrás. El temporizador se desactiva también cuando no hay muestras en el estado ssCargado.

- 5
- Para salir del modo, una orden Establecer Modo Operativo es enviada como resultado de una acción del usuario para corregir un error en el servidor (tal como en el registro de reactivo, código de barras de una muestra o el protocolo).
 - El cambio de modo no será reconocido (NAK) si la campana de reactivos está abierta.

10 Modo de Acceso en Ejecución en Pausa

Este modo es similar al Modo de Acceso en Ejecución, excepto que se prohíbe el acceso a la muestra. Este es el Modo de Acceso en Ejecución usado para las Zonas de Aterrizaje. El instrumento entra en este modo desde un Modo Pausando Ejecución exitoso, en el que el usuario puede abrir, a continuación, la campana de reactivos para mezclar/cargar/descargar reactivos, según se desee. Se establece un indicador para indicar que esta es una Zona de Aterrizaje, en la transición desde el Modo Pausando Ejecución al Modo de Acceso en Ejecución en Pausa. Aquí:

- 15
- El servidor puede enviar la orden Reanudar para salir del modo.
 - La orden Reanudar puede especificar datos de producto reactivo/número de serie/cebado e información de reubicación, pero será ignorada.
- 20
- Se entrará al Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución con conocimiento de si los reactivos deben ser escaneados o no (Indicador de Tapa de Cubierta).
 - La orden Reanudar no será reconocida (NAK) si la campana de reactivos está abierta.

25 Carga de muestras durante el modo de inactividad o de acceso

En los casos en los que el usuario arranca en Modo de Inactividad o de Acceso, puede afectar a la ruta a través de la máquina de estados si las muestras son cargadas antes de llegar al Modo de Acceso en Ejecución. En el modo de inactividad, el usuario puede pulsar el botón "Ejecución" en el PC para poner el instrumento en Inicio de Ejecución (a través de un mensaje del servidor), a continuación, Modo de Acceso en Ejecución (el instrumento cambia él mismo de estado). Los estados de las muestras están establecidos a ssVacío, ya que el supuesto principal es que el usuario sólo ha descargado muestras.

30

Si el instrumento está en modo de inactividad y tiene presión suficiente para abrir/cerrar los cajones de muestras, el usuario descargará y podría también cargar muestras antes de pulsar el botón Ejecución. Si esto ocurre, el instrumento podría permanecer en Modo de Acceso en Ejecución, sin saber que las muestras están cargadas y no hay temporizadores accionados todavía, por lo tanto, la apertura y el cierre de un cajón (celda) de muestras pondrá el instrumento en acción. Esta muestra empezará a procesarse. Cualquier otra muestra cargada cuando estaba en estado inactivo, será detectada automáticamente e iniciada, una vez que el instrumento está procesando muestras normalmente en el modo imEnEjecución.

40

En el Modo de Acceso, el instrumento es presurizado y las muestras pueden ser cargadas/descargadas más fácilmente. Las posiciones de las muestras cargadas no pueden ser determinadas todavía, así, todos los estados de las muestras son cambiados automáticamente a ssCargado cuando el usuario presiona la tecla "Ejecución" en el PC. El instrumento pasará a Inicio de Ejecución (a través de un mensaje del servidor) y, a continuación, se saltará el Modo de Acceso en Ejecución y pasará directamente al Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución. Todas las posiciones de las muestras son detectadas y leídas una vez alcanzado el Modo de Lectura de Muestras en Ejecución.

45

Además, si el usuario ha abierto cualquier cajón de muestras en cualquiera de estos modos y lo ha dejado abierto y, a continuación, presiona el botón de Ejecución, se pedirá al usuario que cierre primero los cajones de muestras.

50 Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución

El instrumento entra en este modo desde cualquiera de entre el Modo de Inicio de Ejecución, Modo de Acceso en Ejecución o Modo de Acceso en Ejecución en Pausa.

- 55
- El estado de la tapa de la cubierta debe estar cerrado para entrar en este modo.
 - El solenoide de la tapa de cubierta no está bloqueado en este modo.
 - Si el Indicador de Tapa de Cubierta está desactivado (false) cuando se entra al modo, se salta la lectura de reactivos.
 - Si el Indicador de Tapa de Cubierta está activado (true) cuando se entra al modo, se realiza una lectura completa de reactivos.
- 60
- El Indicador de Tapa de Cubierta es desactivado tras la entrada a este modo.
 - El Indicador de Tapa de Cubierta es activado si el servidor determina que hay un error de lectura o un código de

barras inválido.

- Los cajones de muestras están accesibles en este modo. Un cajón de muestras abierto y cerrado pasará al estado ssCargado.

5 A continuación, el procedimiento de lectura de código de barras de reactivos comprende:

- La placa de boquillas busca la posición "centro del instrumento".
- Retorno a la posición inicial del carrusel de reactivos.
- Lectura de los códigos de barras de reactivos, empezando en la posición 1 a la posición 35.
- 10 • El software remoto almacenará los datos de cada lectura de código de barras de reactivo.
- El software de servidor solicitará que los datos de código de barras del reactivo sean devueltos a la aplicación del servidor a través de una orden del servidor, con una respuesta apropiada.
- La aplicación de servidor calificará los reactivos cargados en el carrusel de reactivos en base a:
 - 15 ○ El producto está registrado en la base de datos.
 - Tipo de instrumento correcto.
 - Fecha de caducidad válida.
 - Estado reactivo activo.
- 20 • Si la lectura de reactivo se produce en una secuencia de Zona de Aterrizaje, los reactivos pueden ser calificados adicionalmente para conocer:
 - Si el posicionamiento en el carrusel es válido (se requiere que ciertos reactivos estén uno al lado del otro).
 - 25 ○ Si hay suficientes ensayos para completar los procedimientos de tinción.

Si el usuario abre la campana durante la lectura de los reactivos, la lectura se detendrá y el instrumento pasará, por sí mismo, de nuevo al Modo de Acceso en Ejecución.

30 Una vez completada la lectura de reactivos (realizando una lectura completa o saltándose la lectura) el software remoto permanece en el Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución, establece el modo secundario a "Lectura de Reactivos Realizada" y, a continuación, espera. A continuación, si el Indicador de Zona de Aterrizaje no está activado:

- Si los datos de los reactivos son válidos,
 - 35 ○ Los identificadores de los reactivos son descargados por el servidor.
 - El servidor enviará un mensaje de cambio de modo para pasar al Modo de Lectura de Muestras en Ejecución.
 - Una vez conseguido el cambio al Modo de Lectura de Muestras en Ejecución, el solenoide de la tapa cubierta es bloqueado.
 - 40
- Si los datos de los reactivos no son válidos,
 - 45 ○ El servidor enviará un mensaje de cambio de modo para pasar al Modo de Acceso en Ejecución.
 - El Indicador de Tapa de Cubierta es activado.
- Si la tapa de la cubierta es abierta en cualquier momento, en este modo,
 - 50 ○ Se detiene las lecturas de los reactivos.
 - Se activa el Indicador de Tapa de Cubierta.
 - El modo es cambiado de nuevo al Modo de Acceso en Ejecución.

O si el Indicador de Zona de Aterrizaje está activado:

- Si un mensaje de Reanudación es enviado mientras la puerta está todavía abierta, no será reconocido (NAK).
- 55 • Si los datos de los reactivos son válidos,
 - El servidor enviará un mensaje de Reanudación, que debe especificar los datos del producto reactivo/número de serie/cebado y la información de reubicación.
 - La orden de Reanudación causará una transición al Modo de Reanudación de Ejecución.
 - 60 ○ Una vez conseguido el cambio al Modo de Reanudación de Ejecución, el solenoide de la tapa de la cubierta es bloqueado.

- Si los datos de los reactivos no son válidos,
 - El servidor enviará un mensaje de cambio de modo al Modo de Acceso en Ejecución en Pausa.
 - Se activa el Indicador de Tapa de Cubierta.

5

- Si la tapa de la cubierta es abierta en cualquier momento, en este modo,
 - Se detienen las lecturas de reactivos.
 - Se activa el Indicador de Tapa de Cubierta.
 - El modo es cambiado al Modo de Acceso en Ejecución en Pausa.

10

Modo de Lectura de Muestras en Ejecución

El instrumento entra a este modo desde el Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución, y el solenoide de la tapa de la cubierta es bloqueado cuando el instrumento está en este modo.

15

El software remoto es puesto en este modo por el servidor para una secuencia de la Zona de no Aterrizaje. El software remoto comprueba los estados de las muestras para determinar si hay necesidad de leer los códigos de barras de las muestras en una posición específica (estado ssCargado).

20

Si cualquier muestra está en el estado ssCargado, se llevarán a cabo las etapas siguientes para leer las muestras:

- La apertura del cajón de muestras es inhibida en este modo.
- Retorno a la posición inicial de la placa de boquillas.
- Avanzar la estación de detección de muestras a la primera muestra que necesita inspección.
- Detectar la presencia de la muestra.
- Dependiendo de cual está más cerca, mover la estación de detección de muestras a la siguiente muestra que necesita inspección, O mover la estación de lector de códigos de barras a la siguiente muestra que ha sido detectada con éxito.
- Repetir hasta que todas las muestras en el estado ssCargado sean detectadas y escaneadas por el lector de códigos de barras (si está presente).
- El software remoto almacenará los datos de cada lectura de códigos de barras de muestras.
- El software de servidor solicitará que los datos de códigos de barras de muestras sean devueltos a la aplicación de servidor a través de una orden de servidor con una respuesta apropiada.
- La aplicación de servidor calificará el protocolo asignado a la muestra en cuestión, en base a
 - El protocolo o la clave de código está en la base de datos.
 - Tipo de instrumento correcto.
 - Las etapas del protocolo coinciden con las etapas del procedimiento de tinción.
 - Los reactivos necesarios requeridos para realizar el procedimiento de tinción son cargados en el carrusel de reactivos.

25

30

35

40

- Si la lectura de reactivos anterior NO fue para una secuencia de Zona de Aterrizaje, los reactivos pueden ser calificados ahora para conocer:

45

- Si el posicionamiento en el carrusel es válido (ciertos reactivos deben estar uno al lado del otro).
- Si hay ensayos suficientes para completar los procedimientos de tinción.

Si el usuario abre la campana durante la lectura de las muestras, la lectura se detendrá y el instrumento pasará, por sí mismo, de nuevo al Modo de Acceso en Ejecución.

50

Una vez completada la lectura de muestras para 0 o más muestras, el software remoto permanece en el Modo de Lectura de Muestras en Ejecución, y establece el modo secundario a "Lectura de Muestra Realizada".

55

- Si los datos son válidos, el servidor enviará mensajes de cambio de modo para pasar al Modo de Inicio de Ejecución.
- Si los datos no son válidos, el servidor enviará un mensaje de cambio de modo para pasar al Modo de Acceso en Ejecución.

Modo de Inicio de Ejecución

En este modo, la aplicación de servidor compila y descarga las etapas macro para cada posición de muestra al software

60

remoto. Cuando la primera descarga de ejecución de tinción es completada (habrá una para cada muestra, que llegan en serie), el software remoto pasa automáticamente al Modo En Ejecución.

Modo En Ejecución

5 Las muestras (tales como muestras activas) son procesadas, de manera inflexible, en el Modo En Ejecución. Cualquier muestra añadida durante este modo es detectada, de manera inflexible, con las muestras en tratamiento o procesamiento. La muestra será detectada y, a continuación, será leída conforme la placa de boquillas continúa paso a paso. La aplicación de servidor:

- 10
- Solicitará los datos de códigos de barras.
 - Calificará el protocolo.
 - Calificará si los reactivos están disponibles con ensayos suficientes, y están ordenados correctamente en el carrusel (requisito de estar situados uno al lado del otro).
 - Compilará las etapas macro.
- 15
- Descargará las macros al software remoto.
 - Iniciará el procedimiento de tinción para las muestras que han sido añadidas.
- Esta actividad ocurre sin afectar al procedimiento de tinción sobre las muestras que se están procesando actualmente.

Modo Pausando Ejecución

El instrumento entrará en este modo desde el Modo En Ejecución.

- Una orden de reanudación será enviada aquí cuando el usuario decida no pausar el instrumento, y volver al Modo En Ejecución.
- 25
- La orden de reanudación puede especificar datos de un producto reactivo/número de serie/cebado e información de reubicación, pero será ignorada.
 - Cualquier posición de muestra ya pausada será re-inicializada.
 - A continuación, se entrará al Modo En Ejecución.

Muestras completadas

30 Cuando todas las muestras han completado el procedimiento de tinción, el software remoto pasará, por sí mismo, de nuevo al Modo de Acceso en Ejecución. Mientras está en este modo, la campana de reactivos estará desbloqueada y accesible para añadir/retirar reactivos.

35 Tal como se ha descrito anteriormente en el Modo de Acceso en Ejecución, el temporizador interno para el acceso al calón de muestras estará desactivado hasta que un cajón de muestras se abra y cierre para poner una muestra en el estado ssCargado. Una vez cerrado el cajón de muestras, el temporizador interno inicia la cuenta atrás. Cada apertura y cierre subsiguiente del cajón de muestras re-inicializa el temporizador. Una vez que el temporizador ha llegado al final y la campana de reactivos está en la posición cerrada, la placa de boquillas es devuelta a su posición inicial y se inicia el procedimiento de detección de muestras y, a continuación, continúa a través de la máquina de estados, de nuevo al Modo En Ejecución.

40

Ejemplo 5 - Zonas de Aterrizaje - Consideraciones sobre el diseño del software empotrado

Parámetros de la zona de aterrizaje:

Se proporcionan una serie de parámetros configurables con el fin de acomodar, de manera exacta, el cálculo de las zonas de aterrizaje, algunos de cuyos parámetros se ilustran en la Figura 20.

Tiempo límite total de la zona de aterrizaje asignada

- 50
- El máximo número de segundos que cualquier muestra puede permanecer en un estado de pausa. Esto incluye el tiempo necesario para que todas las posiciones de muestras en tratamiento o procesamiento lleguen al punto de pausa, el tiempo requerido por el usuario para cambiar los dispensadores deseados junto con el tiempo para que el instrumento vuelva a escanear todos los códigos de barras de reactivos.
- 55
- El instrumento hará sonar una alarma principal **Tiempo límite de aviso de campana** segundos antes de que llegue ese tiempo.
 - Cada muestra tiene una temporización separada desde cuando fue pausa en realidad.
 - Una vez expirado este tiempo límite para una muestra, el instrumento generará una excepción de nivel de muestra, que será registrada en el informe de ejecución de la muestra.
- 60
- El software, por defecto, de cuatro horas (14.400 segundos)
 - Configurable a través de un argumento de opción del servidor (tipo de datos 23)

○ *Máxima cantidad de segundos de la zona de aterrizaje*

■ **Tiempo límite de aviso de campana**

- 5 • Este valor representa la cantidad de tiempo óptima que necesitaría un operario para cambiar el 80% de los dispensadores del carrusel de reactivos.
- Una vez que la campana de reactivos ha sido abierta por el usuario en una Zona de Aterrizaje, este tiempo límite es usado para activar una alarma, de tipo repetición, ("snooze") de error menor.
- 10 • Cuando la campana se mantiene abierta durante más tiempo que este valor de tiempo límite, el instrumento hará sonar una alarma con un fallo de error menor.
- Una vez que la campana es cerrada, la alarma es silenciada.
- Si la campana se vuelve a abrir, el procedimiento es repetido que se alcanza el valor **Tiempo límite total de la zona de aterrizaje asignada**.
- 15 • Por defecto, es de diez minutos (600 segundos)
- Configurable a través de un argumento de una opción del servidor (tipo de datos 23)

○ *Cantidad de segundos de aviso de campana para zona de aterrizaje*

■ **Tiempo límite de auto-reanudación**

- 20 • La cantidad de tiempo que esperará el instrumento, después de que todas las muestras han sido pausadas y la campana de reactivos permanece sin ser abierta, antes de reanudar automáticamente el tratamiento o procesamiento de muestras.
- 25 • Por defecto, es de diez minutos (600 segundos)
- Configurable a través de un argumento de una opción del servidor (tipo de datos 23)

○ *Cantidad de segundos de auto-reanudación en zona de aterrizaje*

■ **Tiempo límite de reanudación manual**

- 30 • La cantidad de tiempo que esperará el instrumento, después de que la campana de reactivos es cerrada durante una zona de aterrizaje, antes de avanzar automáticamente a un Modo de Lectura de Reactivos en Ejecución y comenzar a escanear códigos de barras de los reactivos.
- 35 • Por defecto, es de dos segundos (2 segundos)
- Codificado en el firmware del módulo de tinción remoto.

Algoritmos de zona de aterrizaje:

- 40 • El cálculo exacto de las zonas de aterrizaje depende del cálculo exacto de los tiempos de ejecución.
- Una vez que se ha establecido cuánto tiempo tardará en ejecutarse cada etapa de procedimiento individual de cada protocolo de tinción que se está procesando actualmente en el instrumento, puede determinarse el tiempo entre los puntos de pausa.
- 45 • Con el protocolo y el tiempo de inicio de cada tratamiento o procesamiento de muestras, se identifica el primer conjunto de puntos de pausa disponibles para establecer una zona de aterrizaje válida. Una vez que la primera zona de aterrizaje ha sido determinada, se repite el procedimiento, estableciendo zonas de aterrizaje sucesivas hasta que se agotan todos los puntos de pausa para todas las muestras.
- Algunos puntos de pausa de algunas muestras pueden ser pasados por alto para optimizar el rendimiento del tratamiento o procesamiento de muestras y para prevenir daños en los tejidos, al no violar el tiempo de pausa máximo, pero aún así proporcionando un tiempo libre suficiente para que un usuario cambie los dispensadores de reactivos necesarios y para escanear de nuevo los códigos de barras.

Normas y consideraciones:

- 55 • Después de que el instrumento ha sido instruido para hacer una pausa y mientras está en el procedimiento de ejecutar la pausa de la tinción de cada muestra, el usuario tiene la oportunidad de cancelar la instrucción zona de aterrizaje y reanudar el tratamiento o procesamiento.
- El instrumento dispone de hasta **Tiempo límite total de zona de aterrizaje asignada** menos 2 veces el **Tiempo límite de aviso de campana** para llegar a los puntos de pausa designados.
- El usuario tiene la opción de cancelar la zona de aterrizaje seleccionada mientras el instrumento está en pausa.
- 60 • Si la zona de aterrizaje es cancelada, pero las muestras no han llegado todavía a sus puntos de pausa, la zona de aterrizaje se mantiene como una opción después de que es cancelada. Sin embargo, si cualquiera de las

muestras llega a un punto de pausa designado antes de que la zona de aterrizaje ha sido cancelada, dichas muestras pausadas reanudan el tratamiento o procesamiento y esa zona de aterrizaje particular ya no estará disponible para el usuario.

- 5 • Una vez que todas las muestras han sido pausadas, el instrumento reanudará automáticamente en las muestras pausadas después de esperar el **Tiempo límite de auto reanudación** si el sello de la campana de reactivos no ha sido roto por el usuario.
- Después de que el usuario abra la campana de reactivos, sonará una alarma después de una cantidad de segundos igual al **Tiempo límite de aviso de campana**, para advertir al usuario para que cierre la campana de reactivos.
- 10 • Si el **Tiempo límite total de zona de aterrizaje asignada** ha expirado, cada muestra que ha estado depositada durante un tiempo superior a la ventana temporal asignada, recibirá un error en el informe de ejecución, en los siguientes términos:

12-65: *Zona de aterrizaje sin vigilancia. La muestra superó el tiempo de pausa asignado.*

- 15 • Después de que el usuario satisfice las necesidades de inventario del dispensador y cierra la campana de reactivos durante una cantidad de segundos igual a **Tiempo límite de reanudación manual**, el instrumento comenzará automáticamente a leer los códigos de barras de los reactivos.
- Mientras el instrumento está leyendo los códigos de barras de los reactivos, el usuario puede volver a abrir la campana de reactivos para devolver el instrumento de nuevo a la zona de aterrizaje.
- 20 • Todos los reactivos actualmente "En uso" por las muestras pausadas deben estar en el carrusel de reactivos, aunque se permite cierta reconfiguración.
- Una vez que la información de posicionamiento del nuevo dispensador es descargada al instrumento, los dispensadores no cebados son cebados y se permite que la ejecución se reanude sobre todas las muestras pausadas.
- 25 • Si los dispensadores necesarios no se encuentran en el carrusel de reactivos o si se encuentra cualquier otra infracción relacionada con el dispensador, el instrumento hará sonar la alarma de la zona de aterrizaje y el instrumento permanece en la zona de aterrizaje.

Otras infracciones relacionadas con el dispensador:

- 30 • Producto no registrado
- Producto caducado
- Producto agotado
- Producto no registrado
- Producto ausente en la tabla de argumentos
- 35 • Componente requerido del kit ausente
- Los dispensadores deben estar uno junto al otro

Lista de elección de reactivos:

40 Después de que una zona de aterrizaje ha sido seleccionada por el usuario, una Lista de Selección de Reactivos está disponible para proporcionar una lista de reactivos a añadir o retirar del instrumento durante la zona de aterrizaje seleccionada.

- 45 • El informe puede incluir el nombre del reactivo, el tipo de producto, el código de producto y el ensayo necesario para procesar todas las muestras que están actualmente en un estado de error de compilador (es decir, muestras que no se han podido iniciar porque los reactivos que necesitan no estaban en el instrumento) que tienen un protocolo válido.
- El informe puede incluir también todos los dispensadores que están actualmente en el carrusel de reactivos, que han caducado o que se han agotado, o que ya no están siendo usados por un procedimiento de muestra. Este informe incluye la posición del carrusel de reactivos, el nombre del reactivo, el tipo de producto, la fecha de caducidad y el número de ensayos restantes de cada dispensador que debería ser retirado del instrumento en la zona de aterrizaje seleccionada.
- 50

Ejemplo 6 - Interfaz gráfica de usuario

55 En las Figuras 21 y 22 se muestran ejemplos de capturas de pantalla de visualizaciones de la interfaz gráfica de usuario que transmiten información importante a un usuario. En la Figura 21, el gráfico de barras en el centro de la pantalla transmite el progreso de cada una de entre diversas muestras que están siendo procesadas simultáneamente. Las celdas de muestras ocupadas están indicadas en el arco de posiciones numeradas, y el progreso relativo de cada una de las muestras en esas celdas se indica en el gráfico de barras en el centro.

60 En la Figura 22, la pantalla muestra tanto el estado de las celdas de muestras como el estado de los reactivos retenidos en un carrusel de reactivos, y los niveles de líquidos a granel (tales como fluidos de acondicionamiento celular, tampones,

5 soluciones de aclarado, aceite mineral (usado para crear un "cubreobjetos" sobre un líquido acuoso colocado sobre unas muestras retenidas en un sustrato). También se muestra el nivel de residuos en los recipientes de residuos. Todas estas características mostradas en la interfaz gráfica de usuario permiten una supervisión en tiempo real del tratamiento o procesamiento de muestras, y ayuda a alertar a los usuarios de condiciones que previenen que las muestras sean procesadas adicionalmente.

10 Aunque se han descrito, en detalle, realizaciones ilustrativas, debe entenderse que la invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas en la especificación y que pueden realizarse muchos cambios sin alejarse del verdadero alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones siguientes. Por ejemplo, se contemplan otras configuraciones de unidades de soporte de sustratos móviles, de manera independiente, que permiten una adición y recuperación, continuas o casi continuas, de muestras desde el aparato descrito, tales como estructuras de tipo torre que tienen pilas de unidades de soporte de sustratos accedidas por un procesador de muestras en una cuadrícula vertical o un arco vertical, y configuraciones lineales en donde las unidades de soporte de sustratos están en una línea y son procesados utilizando un procesador de sustratos que se mueve en una trayectoria paralela a la línea de las unidades de soporte de sustratos.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar el funcionamiento de un sistema (10) de tratamiento de muestras biológicas para proporcionar las oportunidades de rellenar o cambiar los reactivos en el sistema, en el que cada una de una pluralidad de muestras está siendo procesada o tratada de manera independiente por el sistema (10), que comprende:
- determinar puntos de pausa para cada muestra de la pluralidad de muestras, en donde los puntos de pausa son lugares en un protocolo de tratamiento de sustratos en donde ningún tratamiento/reacción está activo, de manera que los puntos de pausa son puntos potenciales en los procedimientos de tratamiento o procesamiento de muestras en donde una muestra puede ser pausada de manera segura, durante una corta cantidad de tiempo, sin efectos adversos para el tratamiento o procesamiento de las muestras:
- calcular una zona de aterrizaje, que es un punto en el tiempo calculado para proporcionar una pausa coordinada de todas las muestras que actualmente están siendo procesadas o tratadas en un estado donde ellas pueden permanecer de forma segura, alineando los puntos de pausa para todas las de la pluralidad de muestras; y
- parar automáticamente el procesamiento o tratamiento de muestras en la zona de aterrizaje y automáticamente proporcionar el acceso a una pluralidad de recipientes (102, 104, 106) de reactivos guardados en el sistema (10) de manera que los recipientes (102, 104, 106) de reactivos puedan ser cambiados, en el que dicha etapa de parar automáticamente el tratamiento o procesamiento de muestras en la zona de aterrizaje comprende cambiar sucesivamente el estado de cada muestra que está siendo procesada a un estado de pausa hasta que todas las muestras en el sistema estén pausadas.
2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha etapa de determinar las etapas de puntos de pausa para cada muestra de la pluralidad de muestras comprende una etapa de determinar para cada una de dicha pluralidad de muestras, una etapa cuya duración puede extenderse sin efectos adversos en el procesamiento o tratamiento.
3. El método de la reivindicación 2, que comprende codificar dicha etapa cuya duración puede extenderse en un procedimiento para procesar o tratar una muestra.
4. El método de la reivindicación 1, en el que dicha etapa de calcular una zona de aterrizaje alineando los puntos de pausa de toda la pluralidad de muestras comprende la etapa de informar al sistema (10) de tratamiento de muestras biológicas, respecto a cada una de dicha pluralidad de muestras, de la etapa en la cual parar el tratamiento de dicha muestra.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el sistema (10) de tratamiento de muestras biológicas comprende un instrumento que ejecuta una pluralidad de procedimientos de procesamiento o tratamiento para las respectivos de dicha pluralidad de muestras y en el que el software anfitrión pasa dicha etapa en la cual parar el tratamiento a dicho instrumento.
6. El método de la reivindicación 1, en el que dicha etapa de alinear los puntos de pausa para toda la pluralidad de muestras comprende, para cada muestra que se ejecute, comparar el número de etapas de la etapa de procesamiento o tratamiento que actualmente está siendo realizado en esa muestra con el número de etapa de la etapa en la cual el sistema es informado de parar el tratamiento de una muestra y, solamente si el anterior no es más grande que el último citado, pausar el procesamiento o tratamiento de esa muestra, y de lo contrario, continuar el tratamiento o procesamiento de dicha muestra.
7. El método de la reivindicación 6, que comprende cambiar sucesivamente el estado de cada una de dicha muestras que son procesadas a un estado de pausa hasta que todos los ejemplos en el sistema (10) estén pausados.
8. El método de la reivindicación 1, en el que dicha etapa de proporcionar automáticamente el acceso a una pluralidad de recipientes (102, 104, 106) de reactivos guardados en el sistema (10) incluye, si un usuario cambia o añade dichos recipientes (102, 104, 106) de reactivos mientras se proporciona el acceso durante dicha zona de aterrizaje, confirmar que los contenidos de dichos recipientes (102, 104, 106) de reactivos cambiados o añadidos están disponibles para procesar las muestras, y de lo contrario, después de cesar de proporcionar acceso, resumir el procesamiento o tratamiento.
9. Un sistema para procesar o tratar muestras biológicas, el sistema comprendiendo:
- un sistema (10) de tratamiento o procesamiento de muestras biológicas para procesar o tratar de manera independiente una pluralidad de muestras acopladas a un ordenador; e
- instrucciones para llevar a cabo el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 almacenadas en el ordenador.

10. Un dispositivo de almacenamiento de programas legible mediante una máquina que incorpora tangiblemente un programa de instrucciones legible mediante la máquina para llevar a cabo el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

5

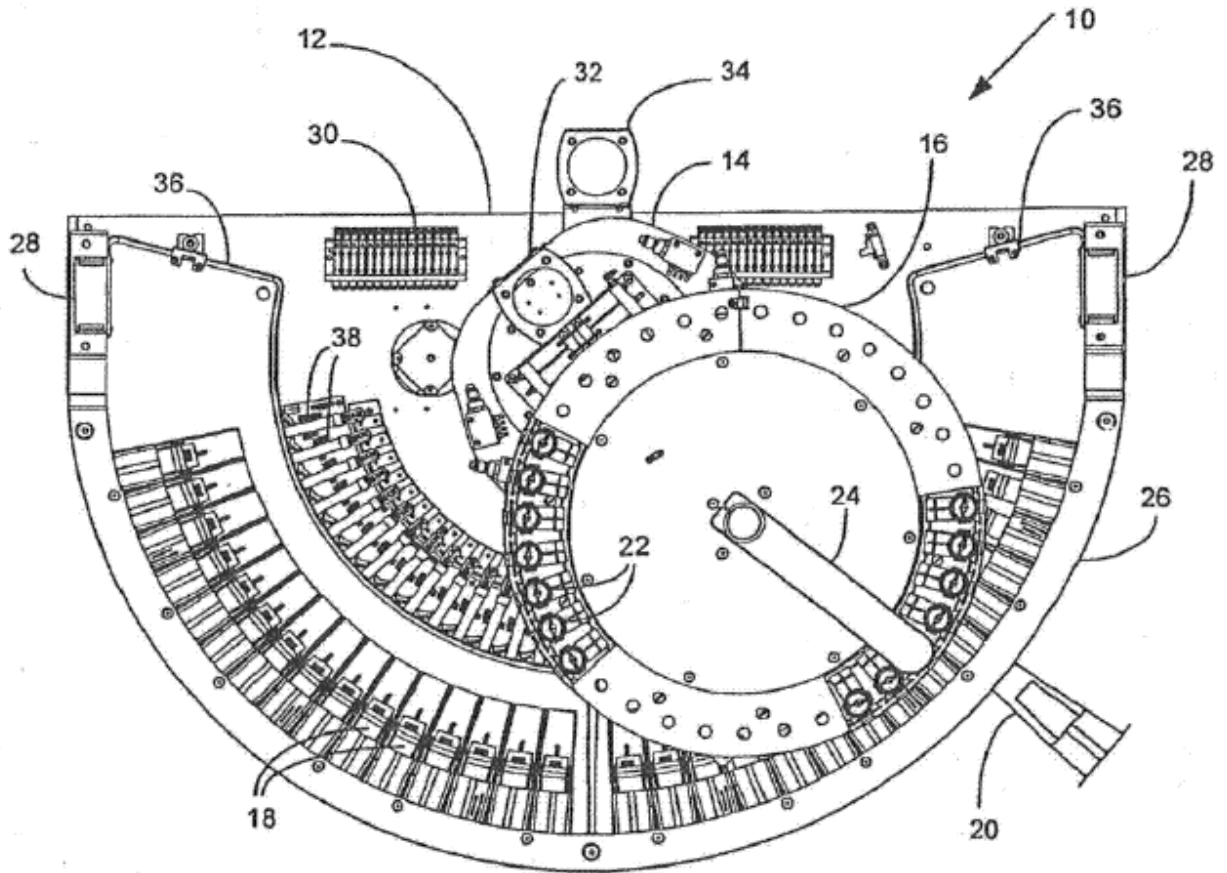


FIG. 1

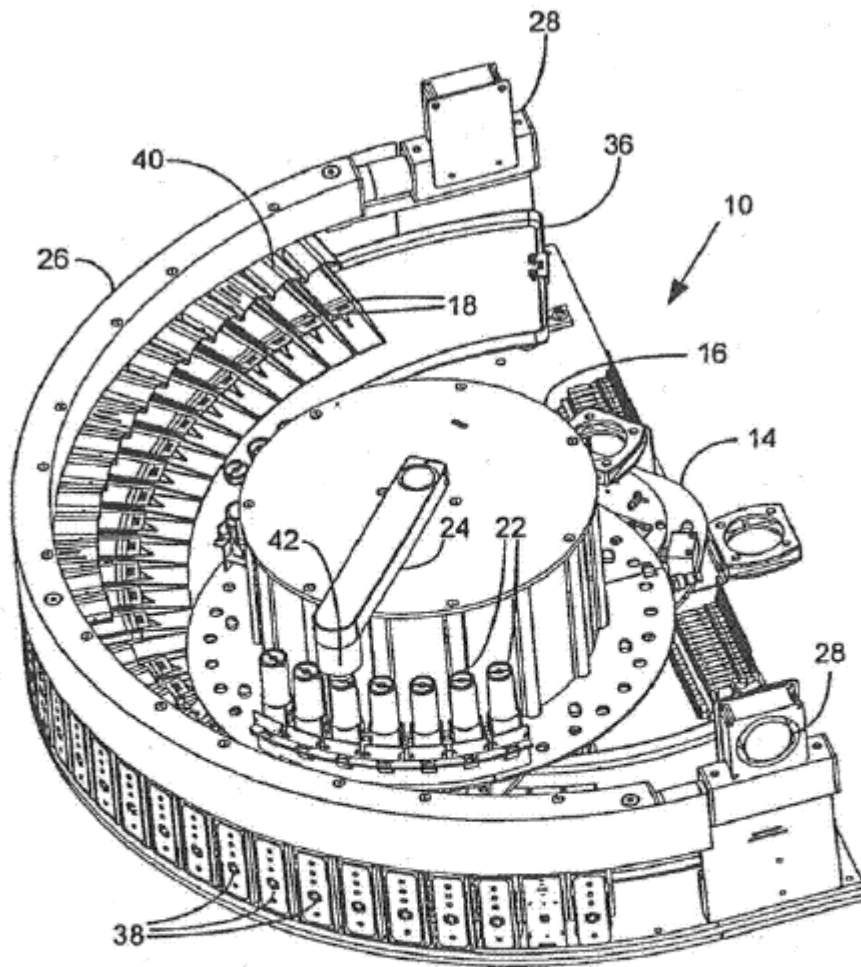


FIG. 2

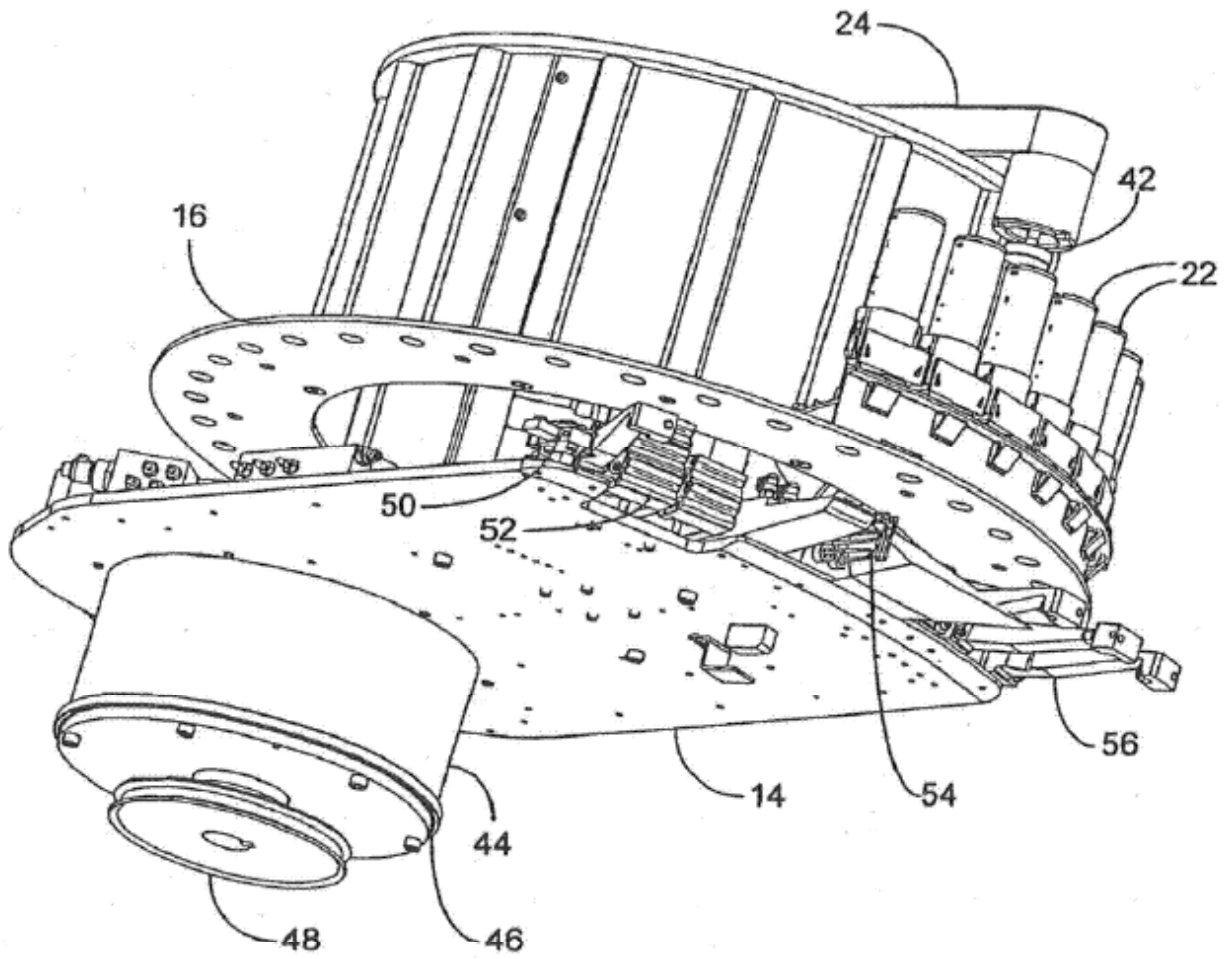


FIG. 3

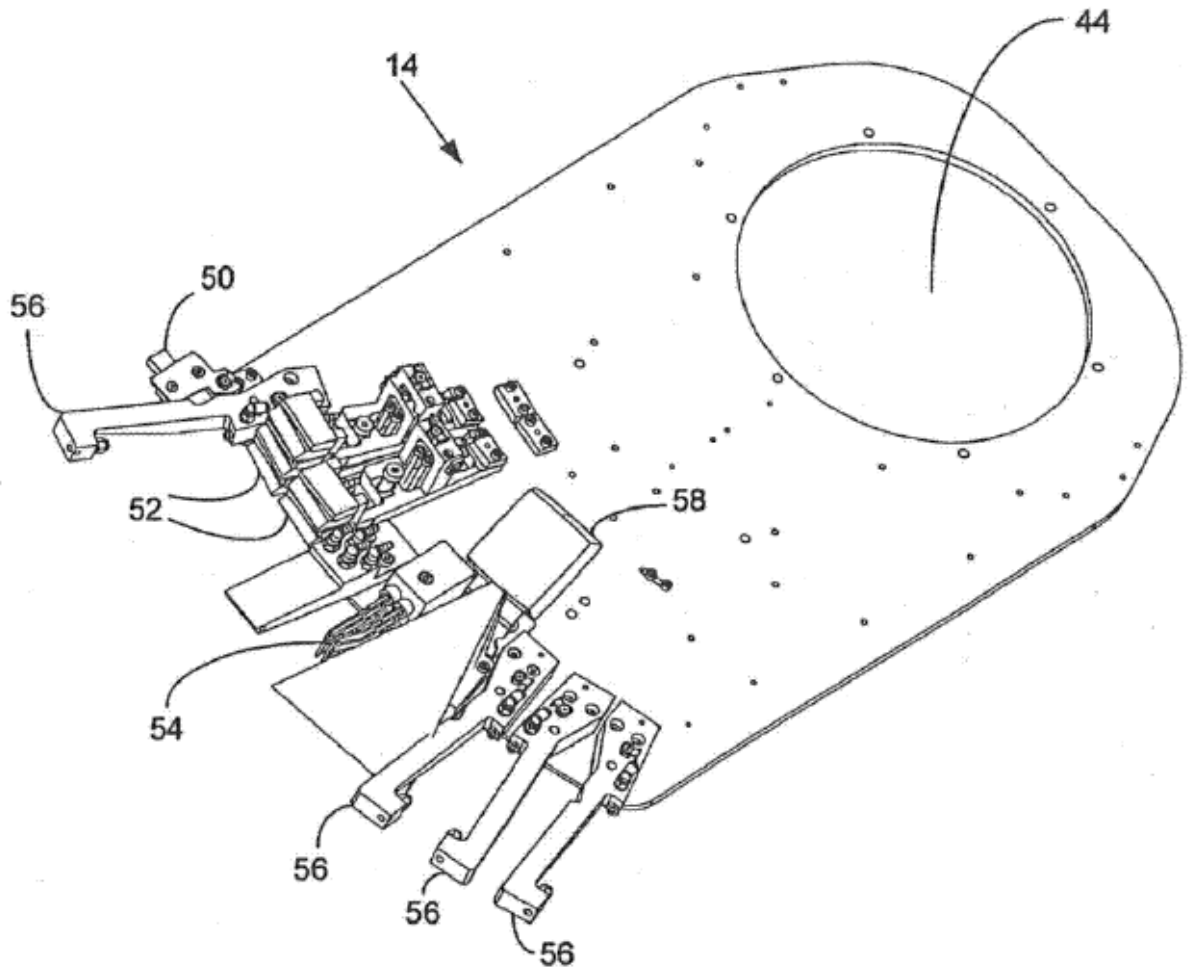


FIG. 4

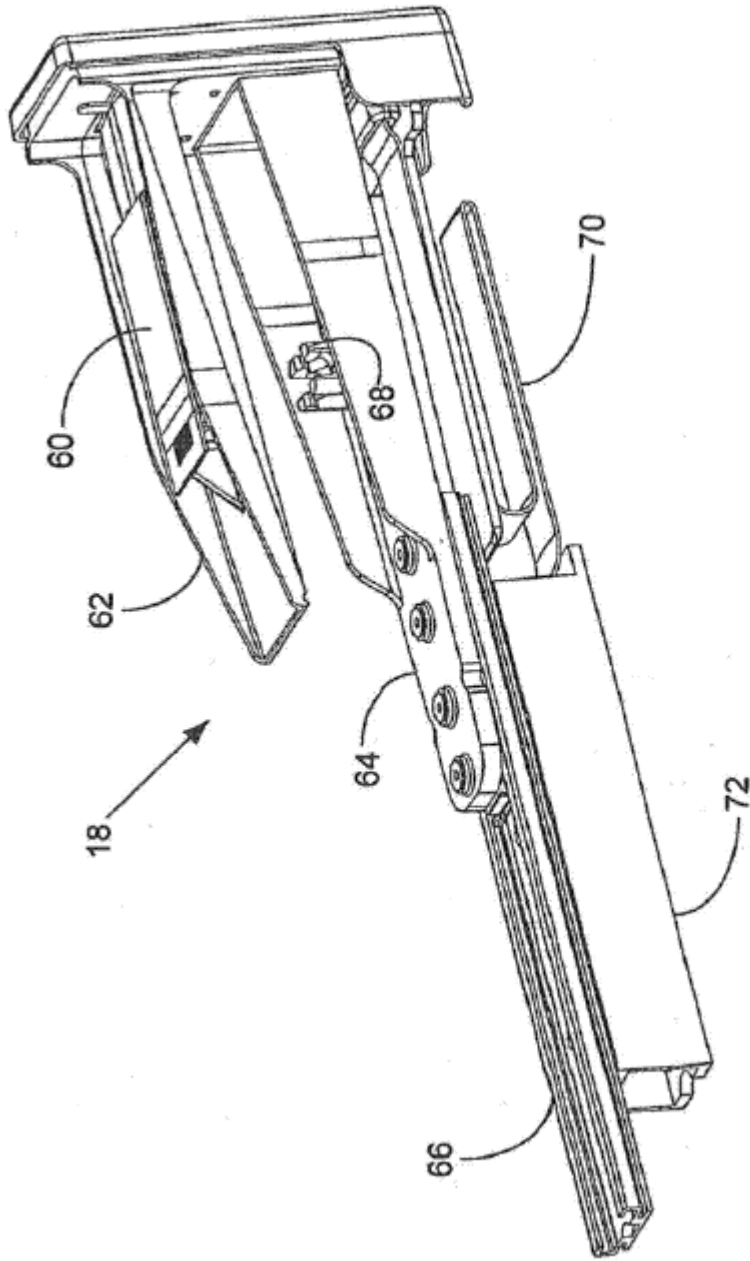


FIG. 5

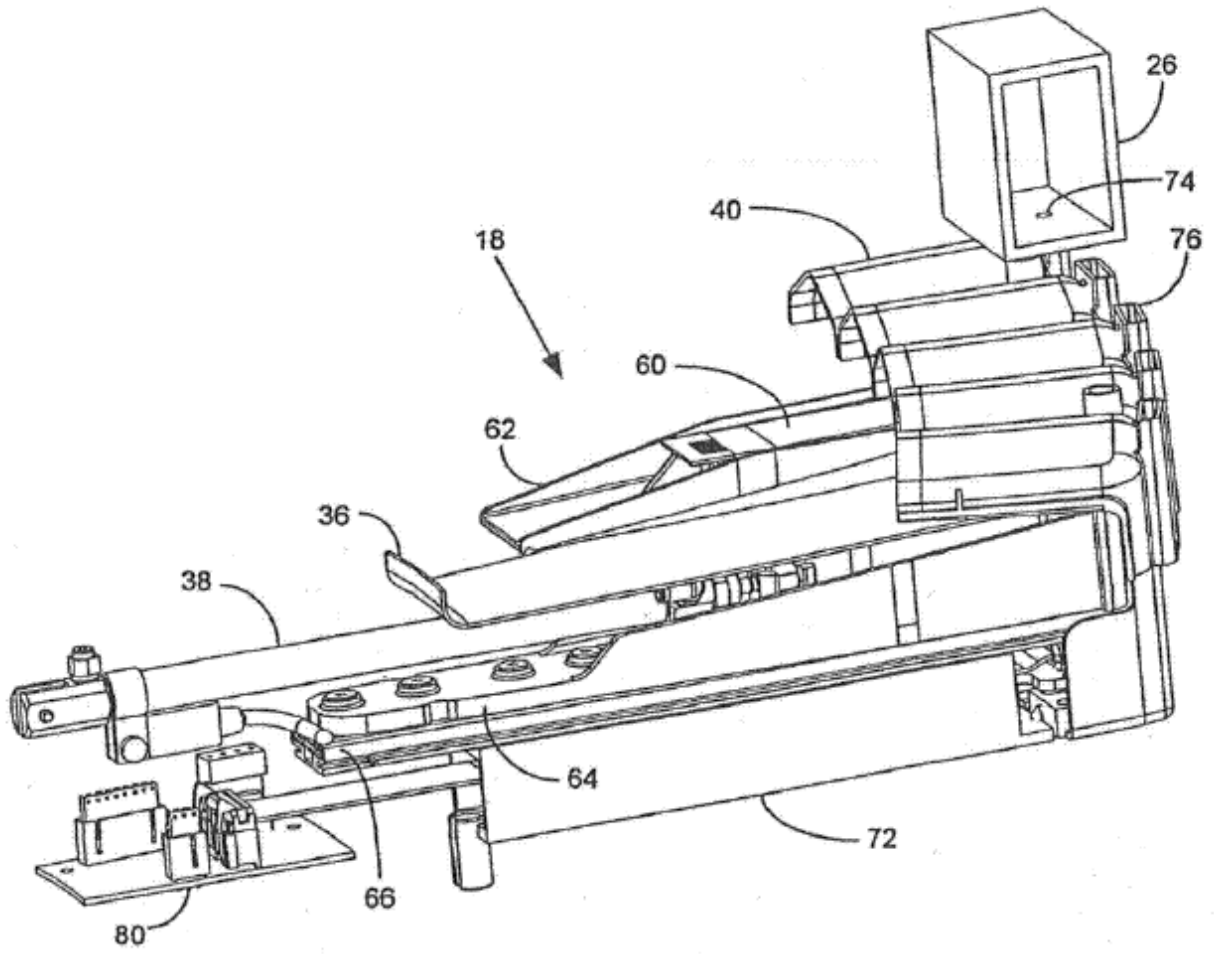


FIG. 6

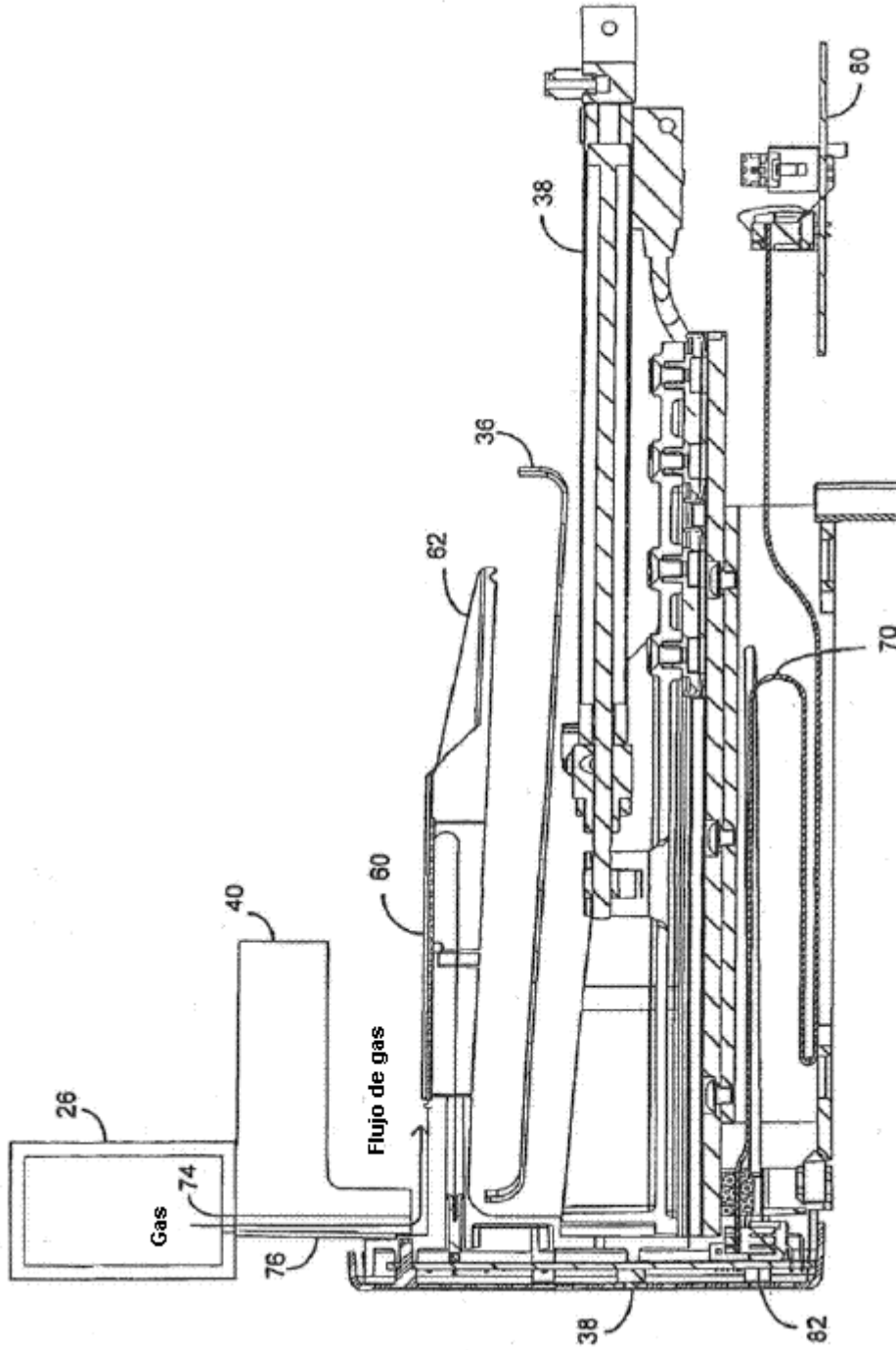


FIG. 7

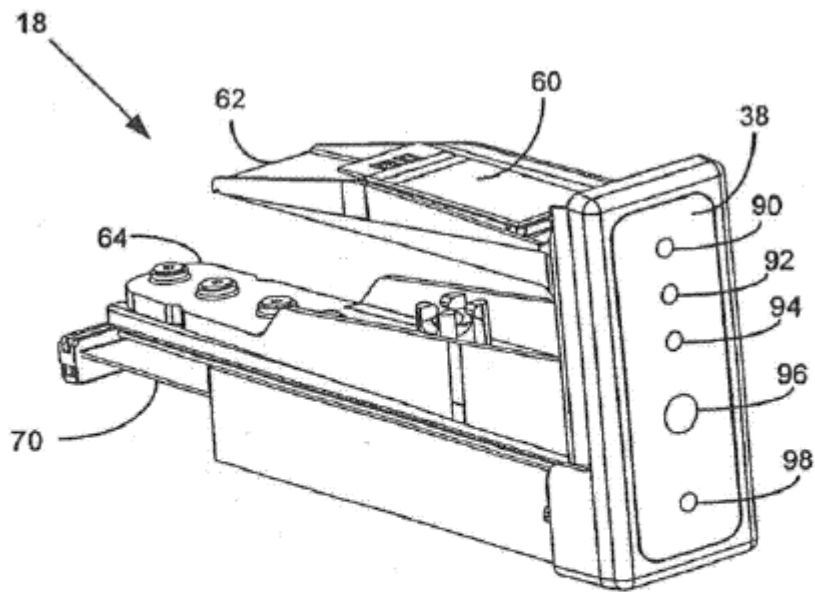


FIG. 8

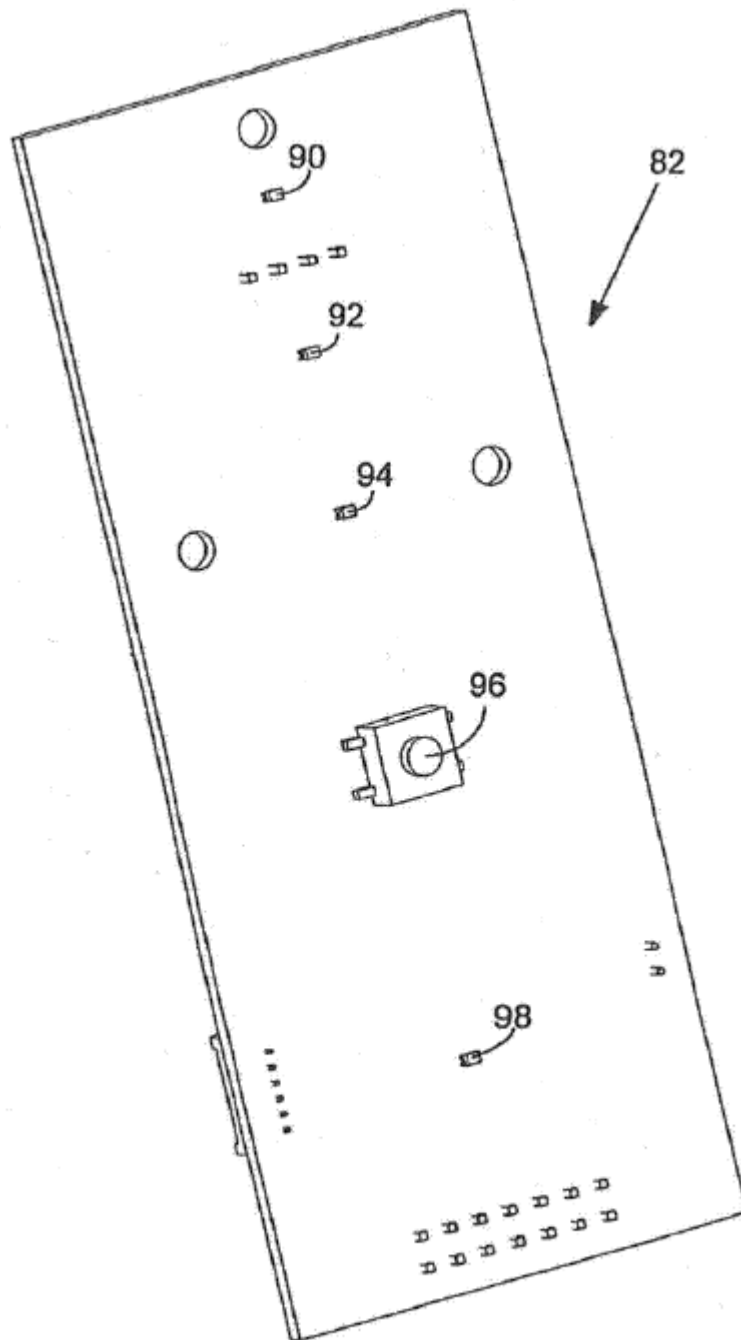


FIG. 9

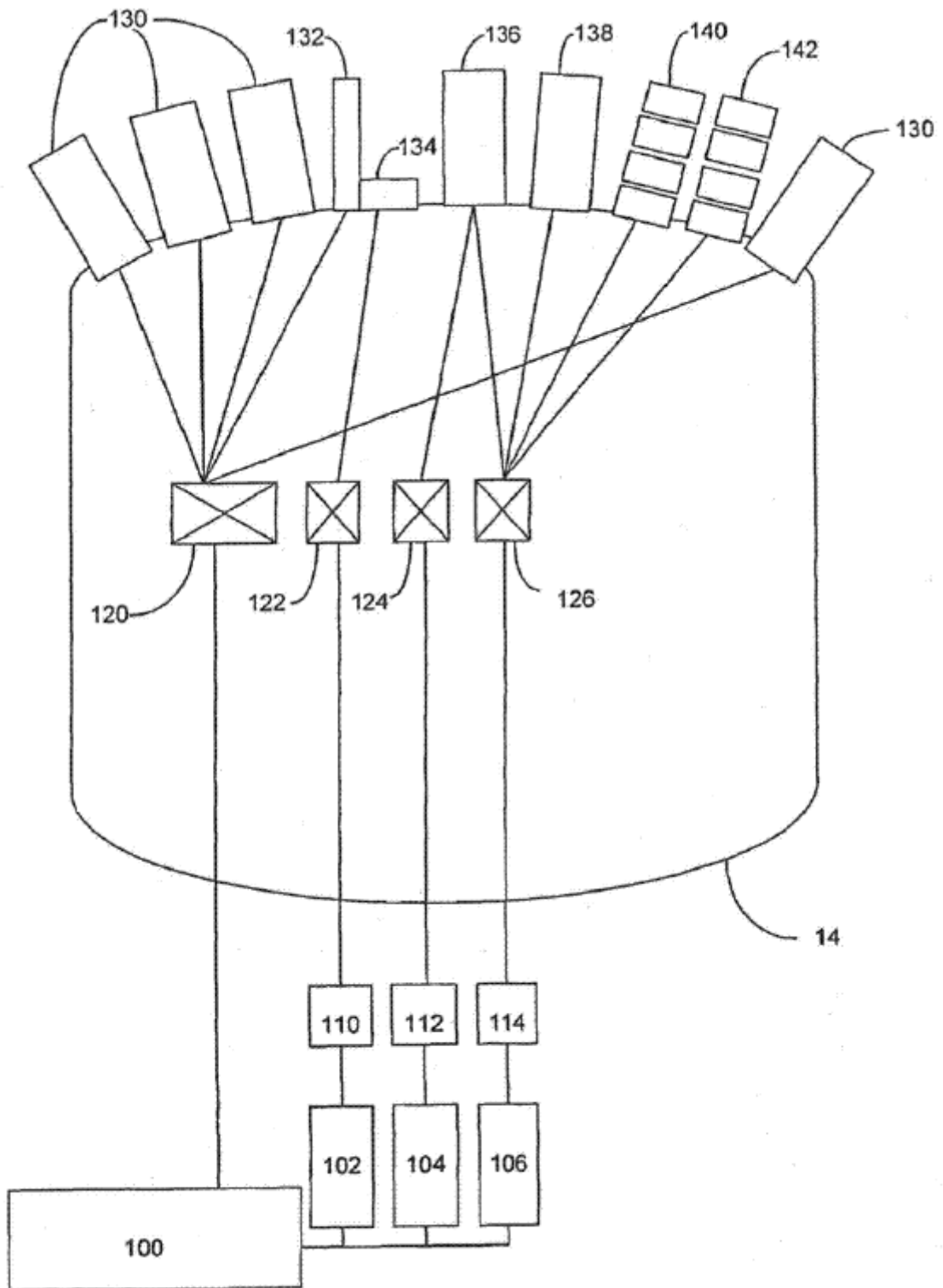


FIG. 10

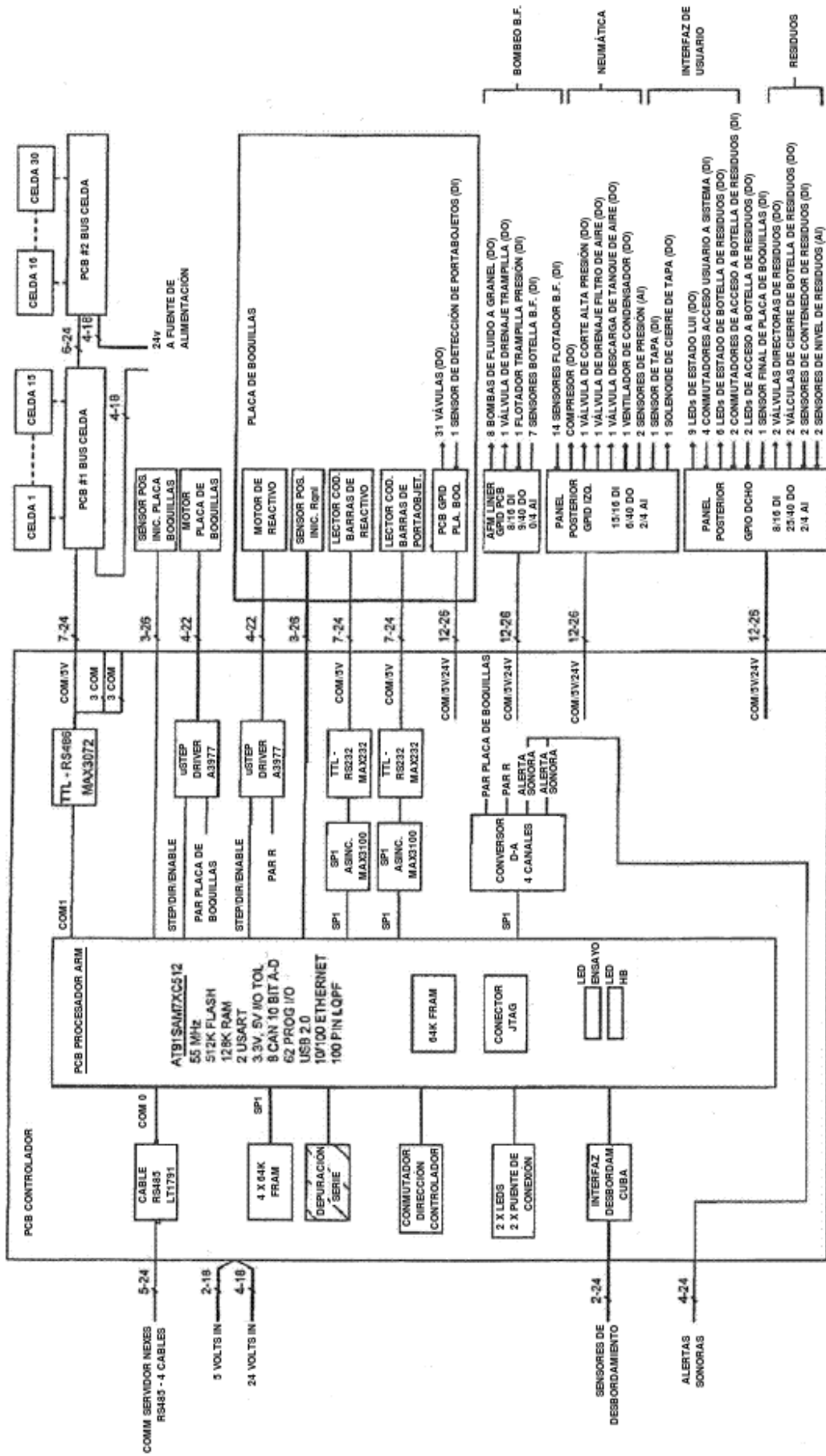


FIG. 11

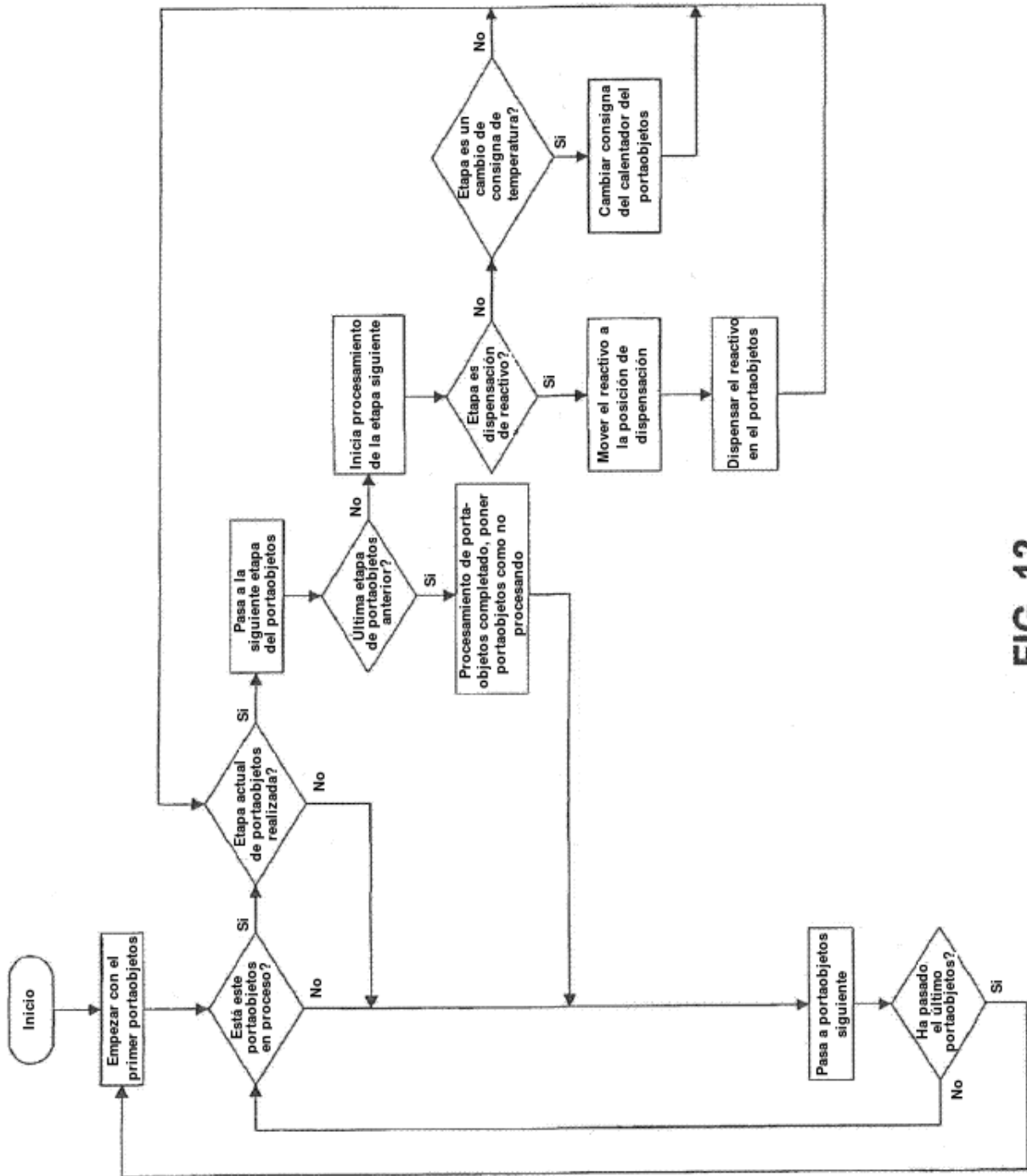


FIG. 12

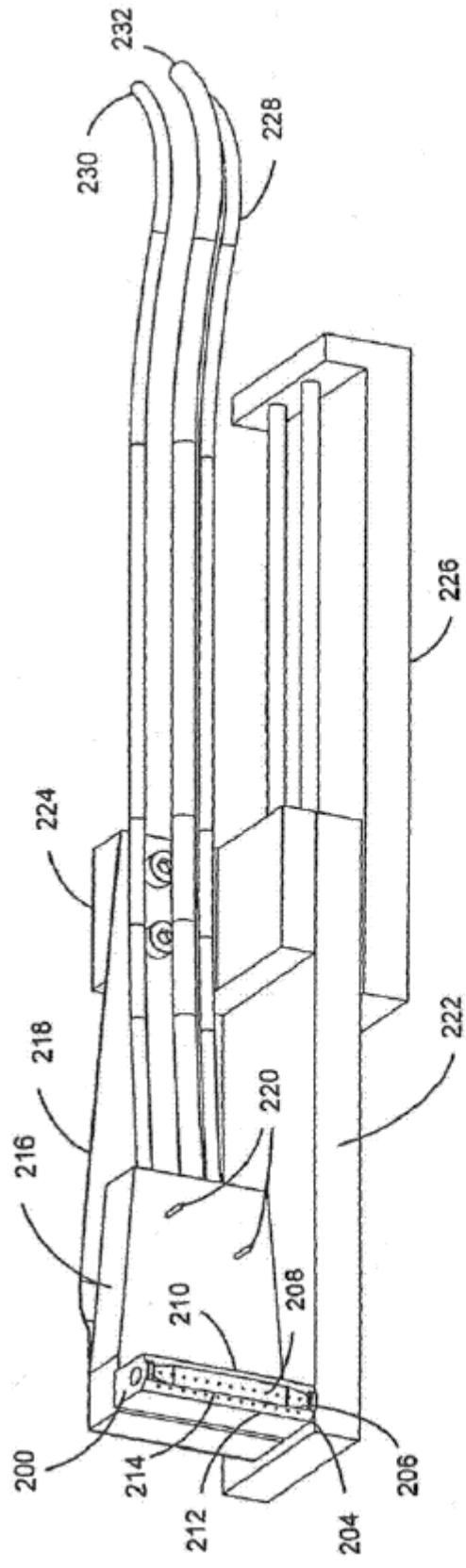


FIG. 13

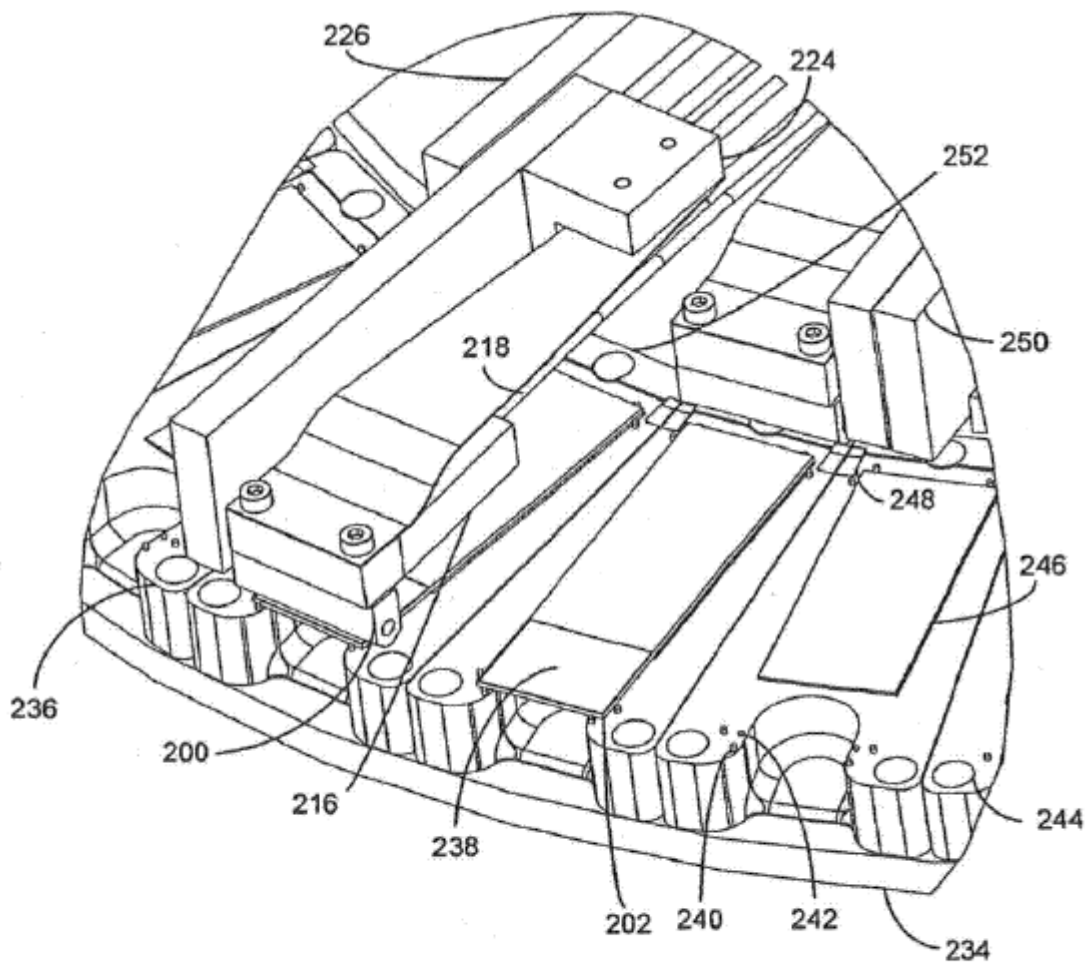


FIG. 14

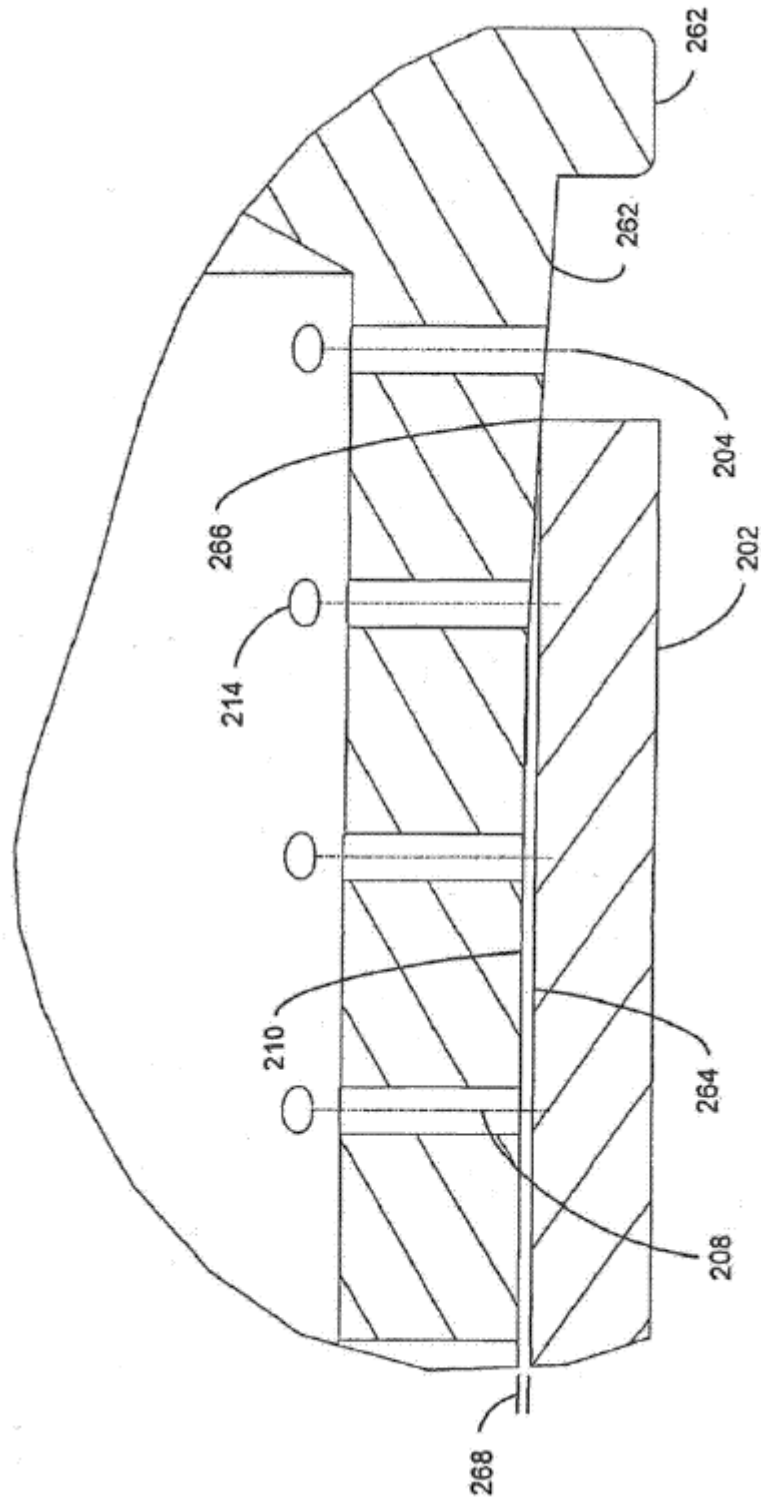


FIG. 15

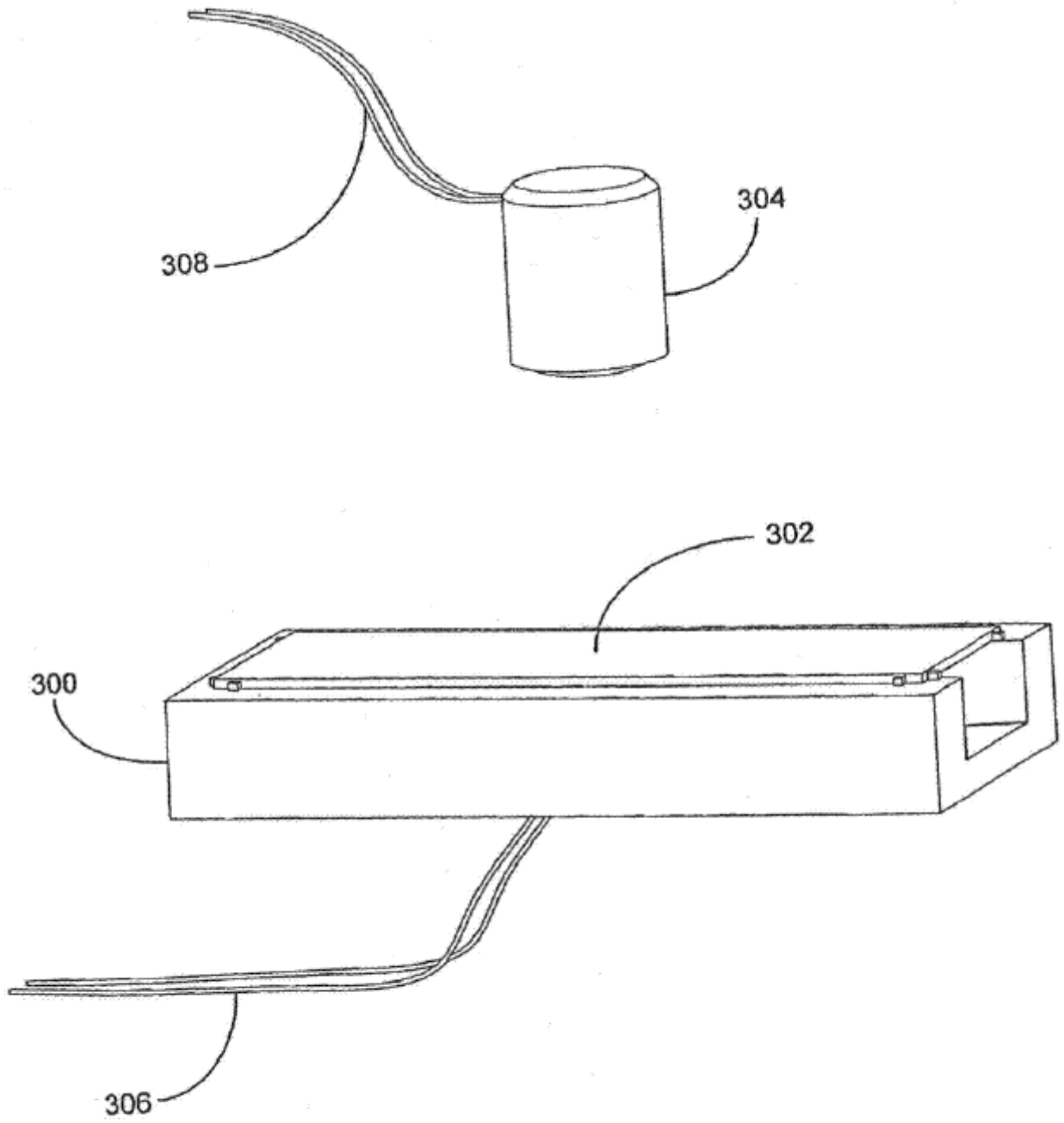


FIG. 16

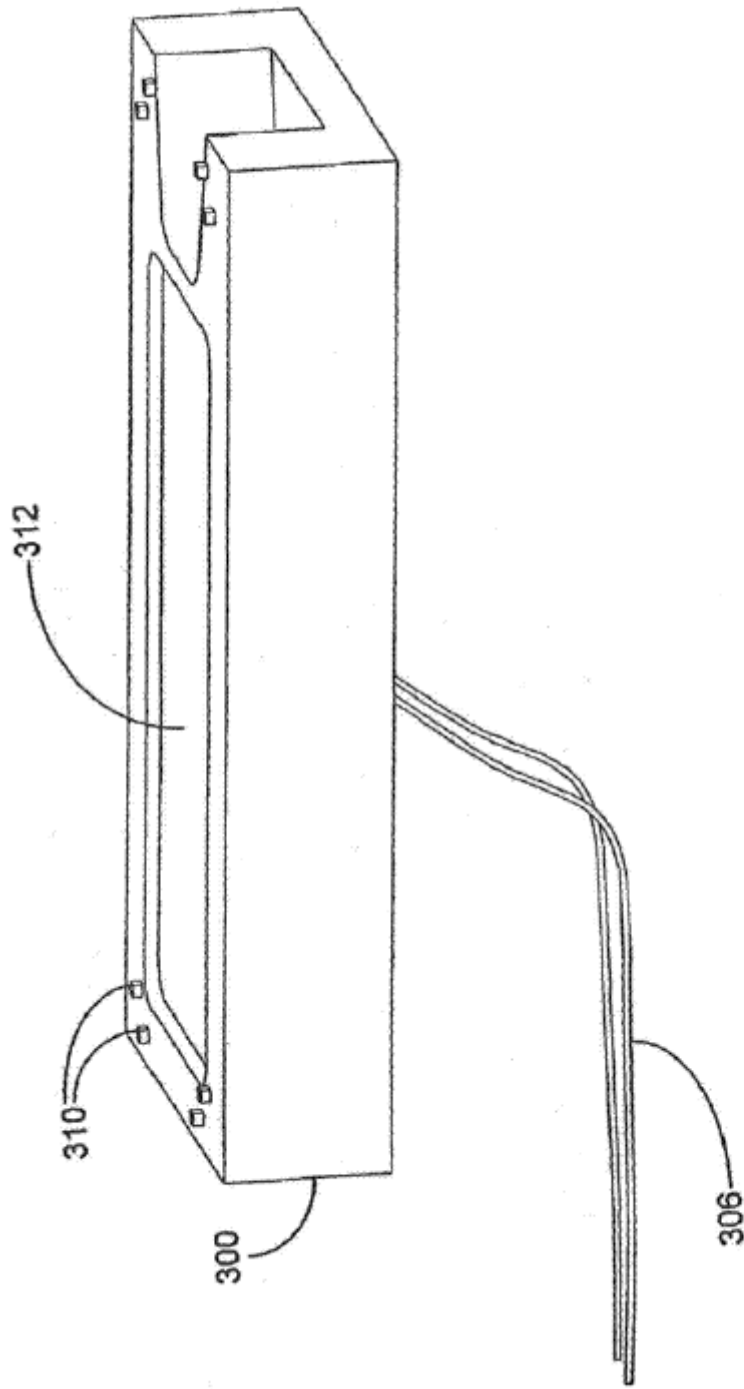


FIG. 17

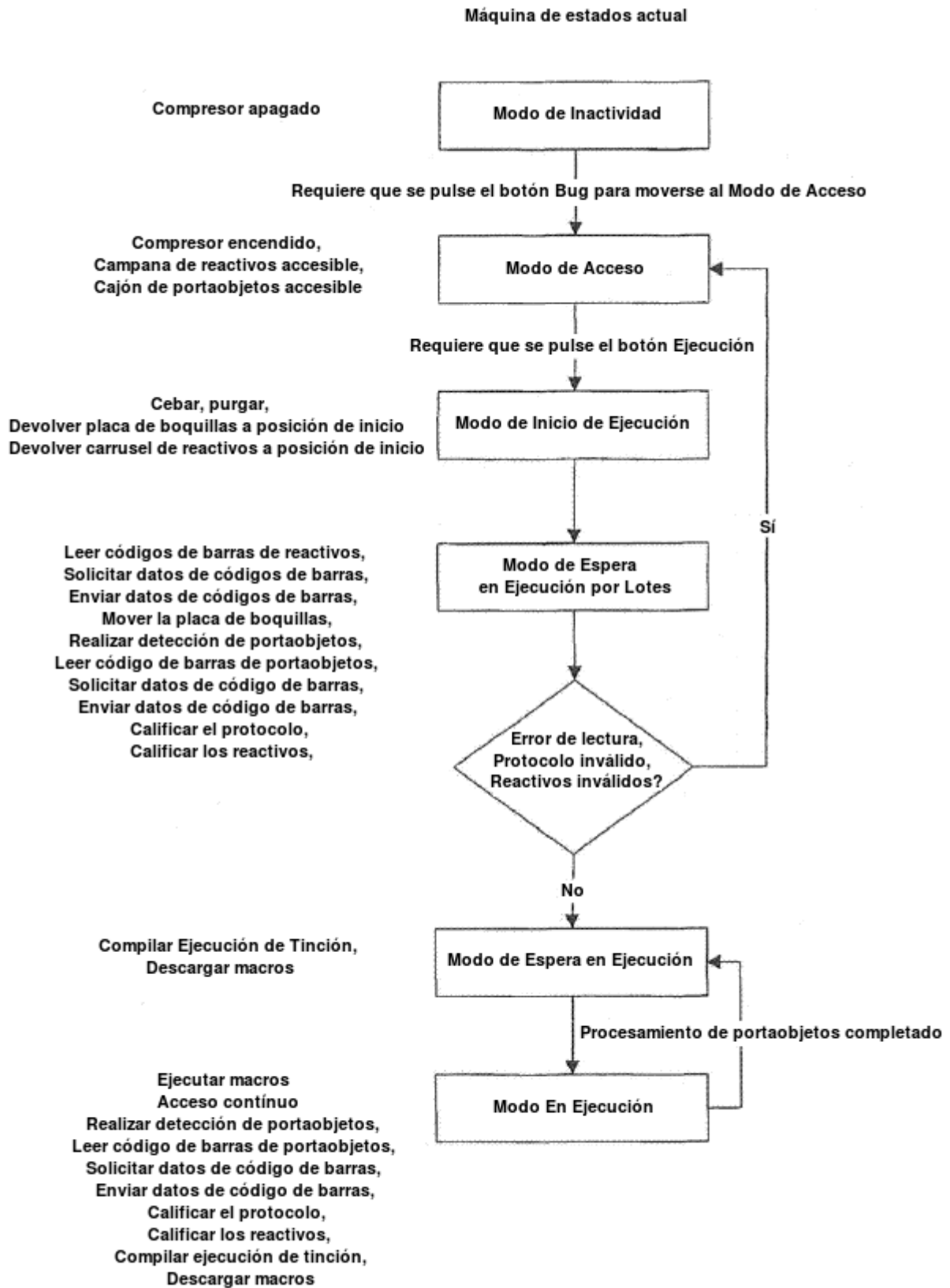


FIG. 18

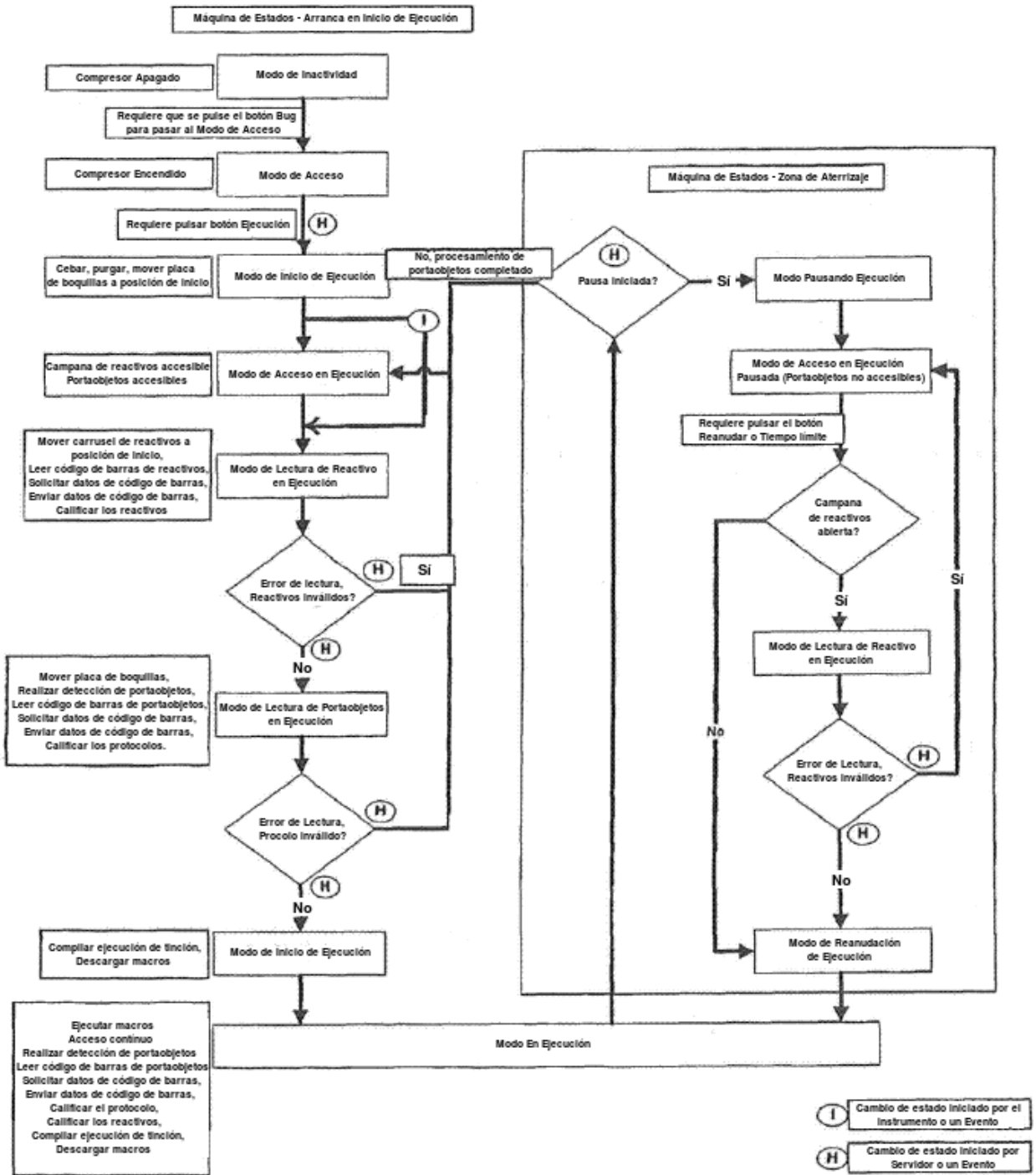


FIG. 19

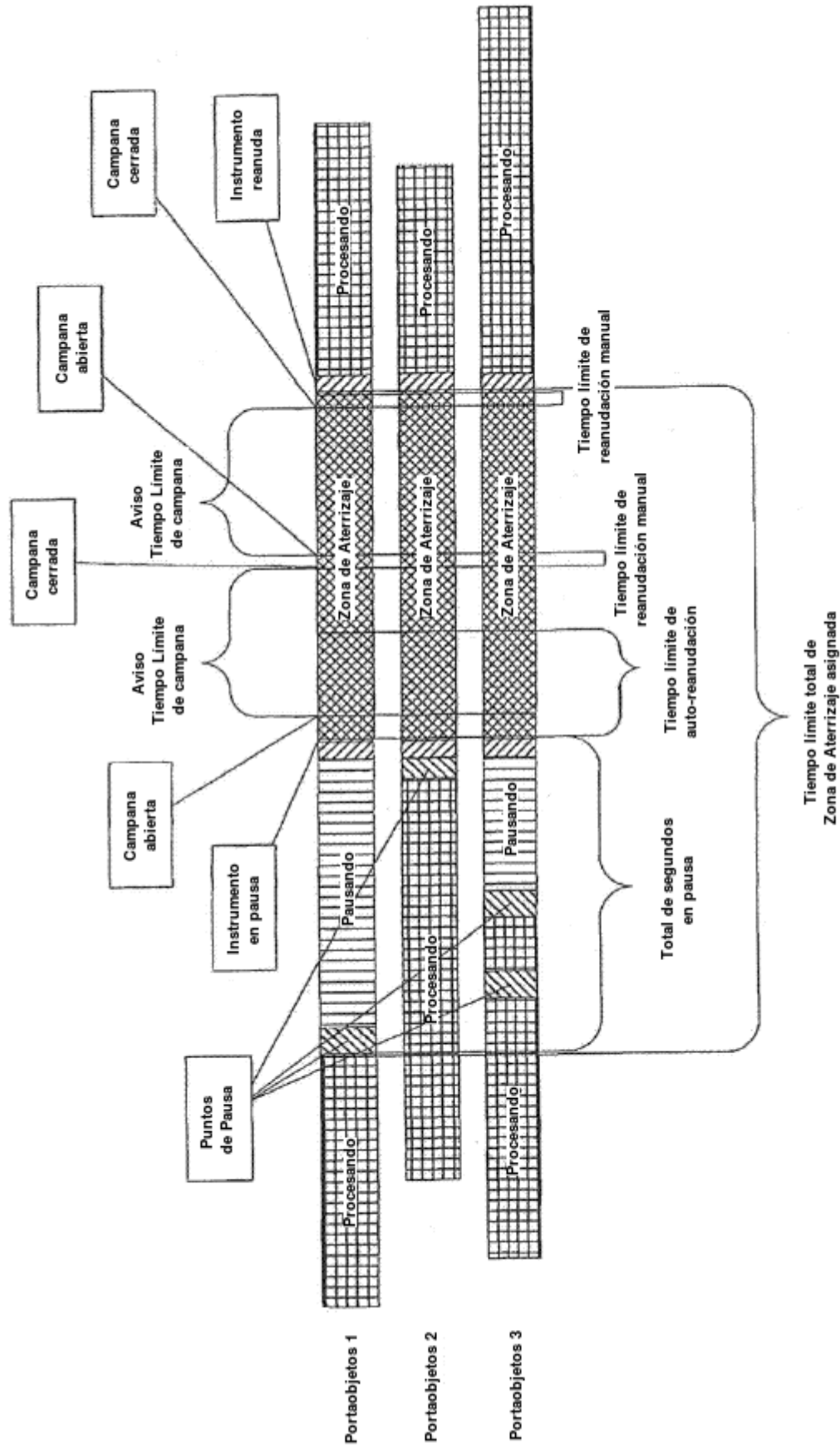


FIG. 20

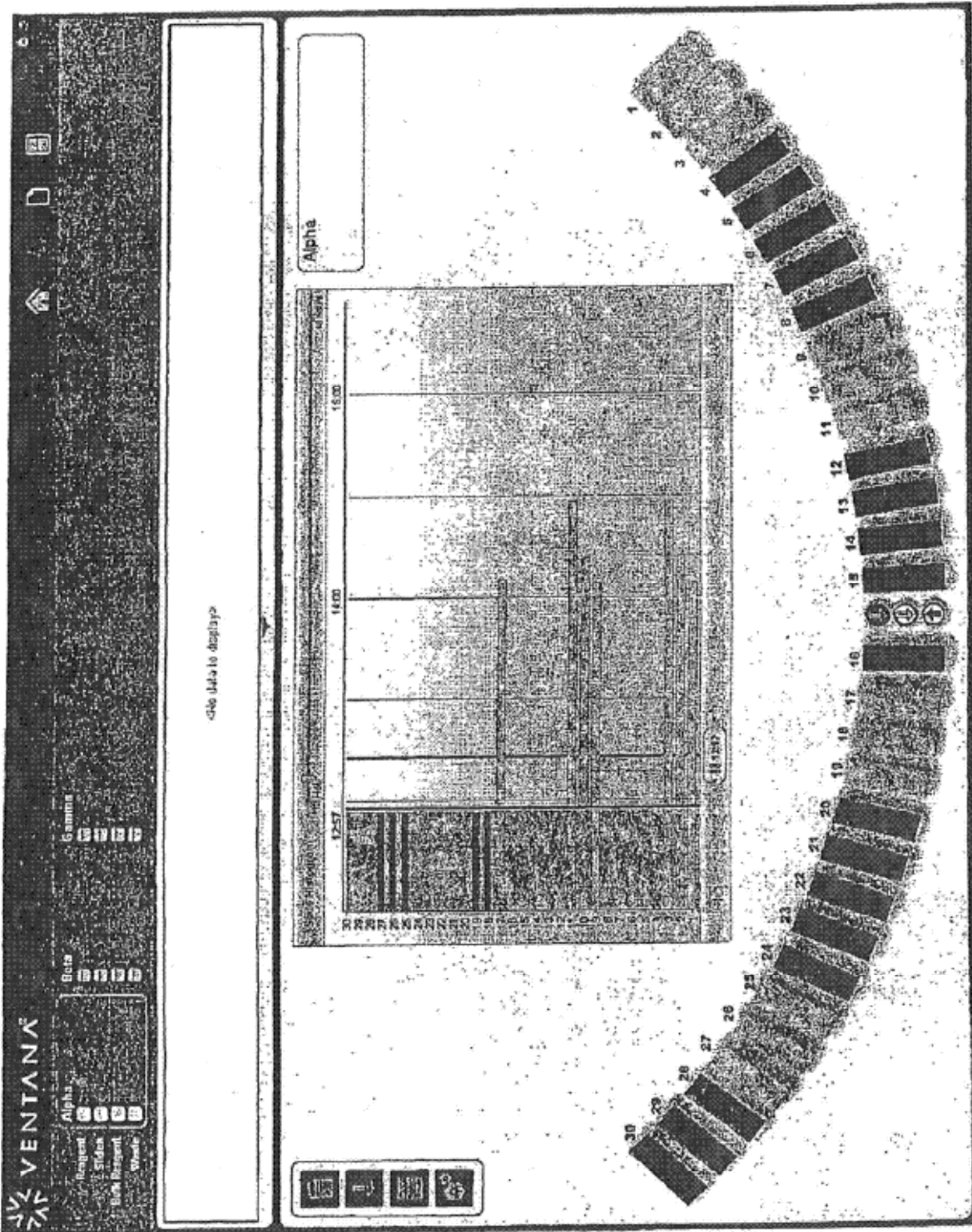


FIG. 21

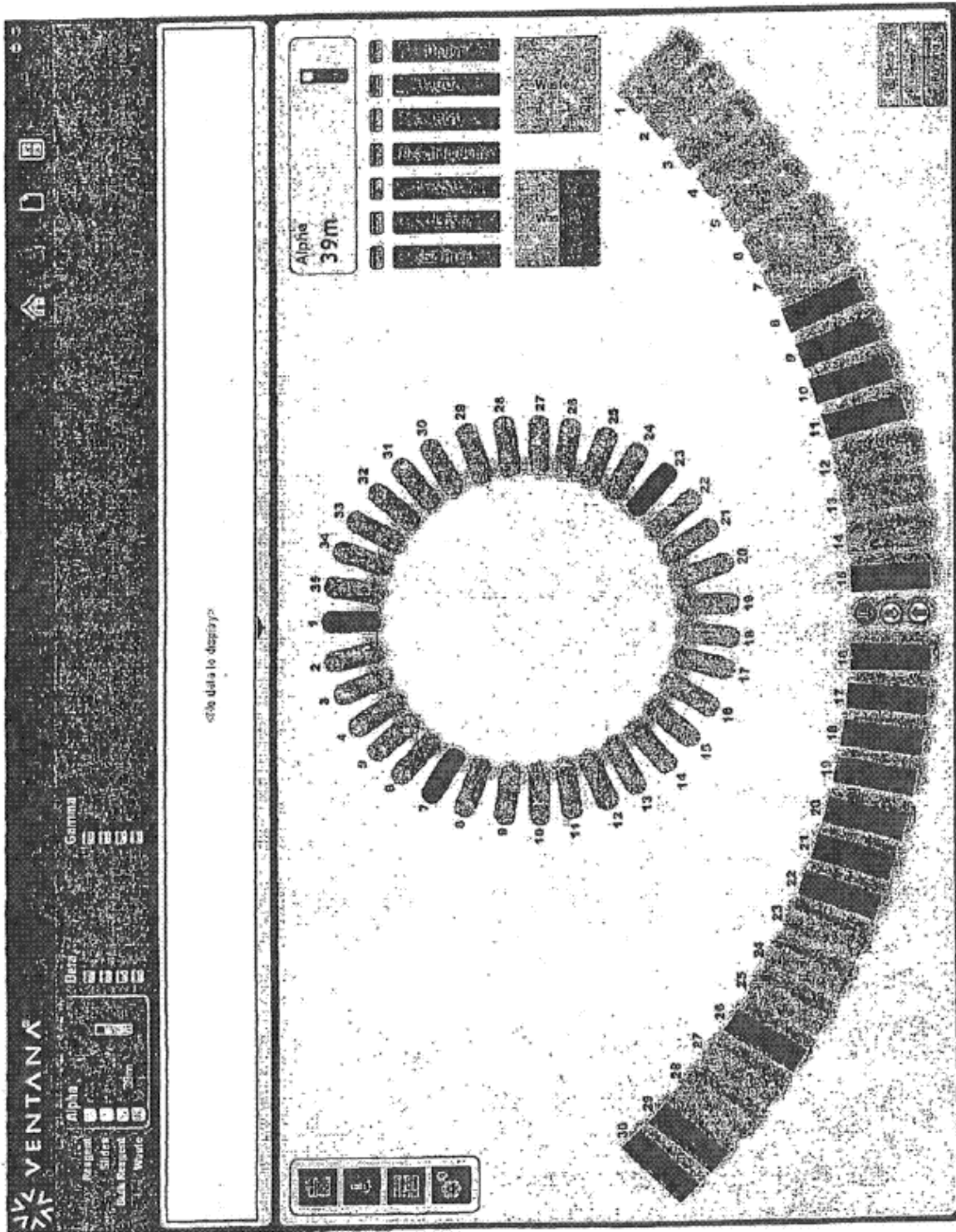


FIG. 22