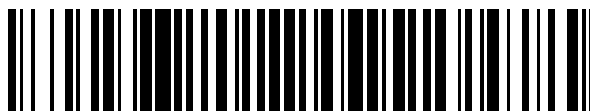


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 190**

51 Int. Cl.:

G01N 1/31 (2006.01)

G01N 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008** **E 08860811 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2235496**

54 Título: **Aparato de procesamiento de tejido**

30 Prioridad:

10.12.2007 US 12481 P

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

04.12.2015

73 Titular/es:

**DAKO DENMARK A/S (100.0%)
PRODUKTIONSVEJ 42
2600 GLOSTRUP, DK**

72 Inventor/es:

**POULSEN, TIM SVENSTRUP y
MATTHIESEN, STEEN HAUGE**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 553 190 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 de procesamiento de tejido

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al procesamiento de una muestra biológica para, por ejemplo, examen histológico y citológico. Especialmente, la presente invención se refiere al procesamiento de una muestra biológica, por ejemplo una sección de tejido delgada, usando una pequeña cantidad de un líquido de procesamiento.

Antecedentes de la invención

- 10 El procesamiento de muestras en aplicaciones inmunohistoquímicas ("IHC"), por ejemplo, y en otros análisis químicos y biológicos puede implicar una o varias secuencias de procesamiento o protocolos de tratamiento como parte de un análisis de una o más muestras. Normalmente, tales protocolos de tratamiento se definen por organizaciones o individuos que solicitan el análisis, tales como patólogos o histólogos adjuntos de un hospital, y pueden estar definidos además por los dictados de un análisis particular que va a realizarse.

- 15 Un procedimiento de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) es tradicionalmente un procedimiento manual que dura dos días. Se han realizado intentos para automatizar partes del procedimiento con el fin de acortar el procedimiento de procesamiento y reducir el número de etapas manuales. Por ejemplo, se ha automatizado el procedimiento de pretratamiento del primer día con un instrumento VP2000™ (Vysis, Abbott Molecular), instrumento en el que un robot mueve portaobjetos de un recipiente a otro. Sin embargo, hasta la fecha el problema ha sido combinar las etapas de pretratamiento del primer día y las etapas de lavado del segundo día con los estrictos requisitos físicos y ambientales de las etapas de desnaturalización e hibridación intermedias. En estas etapas, se prefiere usar pequeños volúmenes de líquidos de procesamiento y proporcionar un control preciso de la humedad en la cámara de procesamiento que rodea la sección de tejido procesada, y proporcionar un calentamiento y enfriamiento controlados con el fin de obtener resultados sistemáticos de FISH.

- 25 Se han introducido instrumentos de tinción para IHC e ISH automatizados por Ventana Medical Systems Inc. (BenchMark™ y Discovery™) y VisionBiosystem (Bond™). Un inconveniente de estos instrumentos es que sólo proporcionan un volumen de procesamiento fijo, es decir la cámara de procesamiento es de un volumen fijo. El volumen de la cámara de procesamiento en el instrumento es de al menos 100 microlitros.

- 30 El instrumento BenchMark™, que tiene una capacidad para procesar 30 portaobjetos, necesita cubrir la sección de tejido que va a procesarse y el líquido de procesamiento aplicado con aceite para reducir la evaporación del líquido de procesamiento. Si no se cubre con aceite, la evaporación de líquido de procesamiento deteriorará el resultado del procesamiento.

- El instrumento Bond™, que tiene una capacidad para procesar 30 portaobjetos, tiene una pequeña cámara de procesamiento que se sujeta sobre cada sección de tejido y cada portamuestras. Sujetando la cámara de procesamiento sobre cada portamuestras, se crea una cavidad de tinción individual.

- 35 El documento WO 2006/116035 se refiere a un método y aparato de casete de efecto mecha para la inmunohistoquímica rápida y automatizada. El documento US 5.958.760 se refiere a un dispositivo de procesamiento de muestras con un elemento de formación de cámara. El documento WO 88/07679 se refiere a un aparato de ensayo para su uso en la detección de un analito inmovilizado o una sustancia que puede unirse al analito. El documento US 5.451.500 se refiere a un dispositivo para procesar muestras biológicas para el análisis de ácidos nucleicos. El documento WO 2005/066327 se refiere al campo de los sistemas de procesamiento de muestras y los métodos de procesamiento de muestras. El documento WO 2007/122265 se refiere a un dispositivo de manipulación de muestras para y a un método de manipulación de una muestra. El documento US 2006/0239858 se refiere a un dispositivo y a un método para humedecer objetos con un líquido. El documento US 2005/0270642 se refiere a una cubierta para un sustrato, y en una forma, una cubierta para su uso con un portaobjetos de microscopio.

- 45 Algunos de los inconvenientes de los instrumentos de la técnica anterior son que requieren volúmenes relativamente grandes, de aproximadamente 150 - 200 microlitros, de líquido de procesamiento, que no proporcionan resultados tan buenos como el procesamiento manual, y que no proporcionan un volumen variable del líquido de procesamiento que va a usarse proporcionando una cámara de procesamiento que tiene un volumen variable.

- 50 Un objetivo de la presente invención es resolver estos y otros problemas e inconvenientes del sistema de la técnica anterior.

Por ejemplo, un objeto de la presente invención es proporcionar el procesamiento de una muestra biológica dispuesta sobre un portamuestras usando una pequeña cantidad de líquido de procesamiento.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el procesamiento de una muestra biológica dispuesta sobre un portamuestras no horizontal.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un aparato de procesamiento para el procesamiento de una muestra biológica dispuesta sobre un portamuestras, estando el aparato de procesamiento configurado para proporcionar un volumen variable para el líquido de procesamiento.

- 5 Otro objeto es proporcionar el procesamiento automatizado de una muestra biológica dispuesta sobre un portamuestras usando una pequeña cantidad de líquido de procesamiento.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención se refiere a la patología molecular, es decir el examen a nivel molecular del ADN; ARNm y proteínas que provocan o están asociados de otro modo con enfermedad. La presente invención se refiere al procesamiento de una muestra biológica para, por ejemplo, examen histológico y citológico. Especialmente la presente invención se refiere al procesamiento de una muestra biológica delgada, por ejemplo una sección de tejido, usando una pequeña cantidad de un líquido de procesamiento.

En particular, la invención se refiere al procesamiento, tratamiento y/o tinción de al menos una muestra biológica, por ejemplo una sección de tejido, alojada en un portamuestras así como al control de la humedad y temperatura durante el procesamiento y/o tratamiento y/o tinción.

- 15 Debe entenderse que la presente invención puede usarse en los campos de la citología e histología, biología molecular, bioquímica, inmunología, microbiología y biología celular. En particular, la invención se refiere a los campos de la citogenética molecular e inmunohistoquímica, para el procesamiento de muestras biológicas en aplicaciones de inmunohistoquímica (IHC), hibridación *in situ* (ISH), hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación cromogénica *in situ* (CISH), tinciones especiales (SS), hibridación con plata *in situ* (SISH), microalineamientos (tejido, proteína, ARN, ADN, PNA, LNA, etc.) así como otras aplicaciones químicas y/o biológicas.

El aparato de procesamiento de la invención proporciona un volumen de procesamiento variable, mediante lo cual pueden procesarse diferentes muestras biológicas usando diferentes volúmenes de líquidos de procesamiento, por ejemplo pueden usarse diferentes volúmenes de reactivo para diferentes muestras biológicas.

25 Ventajas de realizaciones de la presente invención

Realizaciones de la presente invención comprenden una o más de las siguientes características:

Característica	Ventajas	Explicación/comentario	
Ángulo A (diferente de la horizontal)	drenaje pasivo	gravedad	
	recipiente físico	Líquido contenido	
	volumen variable	Pueden usarse diferentes volúmenes de líquido de procesamiento	Pueden usarse un ángulo y la gravedad combinados para mantener el líquido contenido en el sistema de "cámara abierta"
	menor superficie ocupada del aparato	En comparación con la posición horizontal del portaobjetos	
	Secado más rápido	El líquido se seca más rápido al discurrir por un portaobjetos con un ángulo durante el secado, durante el calentamiento	
	Sin efecto de anillo de café	Debido al ángulo	
	Se minimizan las burbujas de aire	El aire puede alejarse más fácilmente debido al ángulo	
	Se minimiza la evaporación	El mayor ángulo combinado con el área de los bloques reduce la superficie desde la que puede producirse evaporación	
	depósito de líquido/humedad	Un ángulo puede mantener por gravedad el líquido para un control	

		de la humedad separado de los reactivos de manera sencilla	
Geometría del bloque	Pistón de forma redonda	El fondo de un pistón puede conformarse de tal manera que se adapte a un portaobjetos. También puede cubrir una parte de un portaobjetos o la totalidad del portaobjetos	
	Bloque de dos lados para dos portaobjetos o más	Obsérvese que el ángulo en el que se hace descender el bloque no es perpendicular como el de un bloque de deslizamiento	
	Cuadrado	Cubre una parte del portaobjetos o cubre la totalidad del portaobjetos	
	Rectangular	Cubre una parte del portaobjetos o cubre la totalidad del portaobjetos	
	Rombo	Como modo discontinuo y/o individual	
	Geometría del sistema de bloque(s)	Pueden colocarse, por ejemplo, en carrusel, de forma lineal, en espiral, etc.	
Bloque	Volumen variable	Proporcionan un intervalo de un factor mínimo o 1000 en volumen, por ejemplo, desde 20 microlitros hasta 20 mililitros o incluso más	
	Extensión de reactivo	El fondo puede ser plano o modificarse para adaptarse como un "cubreobjetos" para, por ejemplo, una parte del área superficial del portaobjetos	
	Volúmenes diferentes controlados	Moviendo el bloque en dirección unidimensional pueden variarse los volúmenes desde, por ejemplo, 10 microlitros hasta 100 mililitros	
	Mezclado eficaz	Aumentar la velocidad cinética, mezclar diferentes reactivos bajo/en/sobre/ el portaobjetos	
	sin cubreobjetos	El bloque también puede contener la función de un cubreobjetos tradicional	
	sin sellador de cubreobjetos		
	modo discontinuo	Un bloque compuesto de tal manera que cubra múltiples portaobjetos, por ejemplo, 12	
	modo individual	Un bloque compuesto de tal manera que cubra un portaobjetos	
	Depósito de "humedad"	Por ejemplo en el bloque y/o en la cámara	

	procesamiento múltiple rápido		
	Diseño sencillo		
	Posición del portaobjetos	Bloque o platina o ambos	
	Entorno controlado (humedad/temp.)		
	Sin ser necesario aceite o equivalente para el sellado		
	Rápido aumento de temperatura en rampa debido a pequeños volúmenes		
	Muchas posibilidad de adición de reactivos	sobre, a través del lado de pared, a través de la platina, fuerzas capilares, a través del bloque, fuera del bloque (tirando del portaobjetos hacia fuera)	
	Depósito de líquido	Puede incorporarse en el bloque, la pared o la platina	
	Recipiente semicerrado cambiado a abierto retirando el bloque		
	El bloque puede moverse mediante movimientos unidimensionales		
	Movimiento automatizado del bloque	Fácilmente automatizado	
	Barrera acústica	Podría tener forma de junta tórica para ayudar al sellado (no requerido hasta ahora)	
	Un ladrillo puede realizar en principio todos los tipos de procedimientos. Sin embargo, podría preferirse optimizar el bloque para diferentes tipos de procedimientos tales como, por ejemplo, IHC y FISH especialmente en vista del posible largo tiempo de hibridación (14-20h).		
	Compuesto por un mal conductor del calor	Rápidos tiempos en rampa de pequeños volúmenes de líquido	
Posición del portaobjetos	En la platina (placa de fondo)	Bajo la superficie, en la superficie o sobre la superficie de la platina	
	En el bloque	Bajo la superficie, en la superficie o sobre la superficie de la platina	
	Portaobjetos orientado hacia abajo	El reactivo, por ejemplo, a través de la platina puede precalentarse por la platina	
	Dos portaobjetos al mismo tiempo (mismo reactivo, por ejemplo, Her2)	Usa menos reactivo, instrumento más pequeño	
	El portaobjetos puede estar "inclinado"	Dimensión X, Y, Z	
	Todas las etapas mientras el portaobjetos está en una posición	Puede realizar todas las etapas de procesamiento de reactivos	
	Volumen variable en modo discontinuo	Instrumento discontinuo	
	ISH, FISH, CISH, SISH, SS, IHC, etc.		

	Modo discontinuo e individual combinados	El bloque puede estar diseñado para realizar ambos	Por ejemplo, incorporándolo en una pared pequeña, yendo en el bloque, entre las posiciones del portaobjetos pueden combinarse ambos modos discontinuo e individual
	Sistema múltiple flexible	Puede ejecutarse potencialmente con o sin una gradilla que contenga los portaobjetos	
Mezclado	En la cámara moviendo el bloque, por ejemplo, 1 mm hacia arriba y hacia abajo		
	Incorporado en la estación de mezclado de reactivos en la cámara		
	Velocidad de reacción aumentada en el portaobjetos con mezclado activo y control de temperatura		
	Mezclar concentrado de, por ejemplo, Ac para RTU en el lado, de diversos concentrados de tampón para RTU, etc. (RTU, <i>Ready-to-use</i> = líquido listo para usar)		
	Mezclado durante la incubación	Puede disminuir potencialmente los tiempos de incubación y hacer posible que se usen volúmenes más pequeños que en una incubación estática.	
	Mezclado de volúmenes grandes y pequeños	Moviendo el ladrillo puede realizarse un mezclado muy eficaz.	Al tener un ángulo no habrá un punto “muerto” en el mezclado de volúmenes pequeños ya que la gravedad junto con las fuerzas capilares hacen que el líquido se mueva hasta la parte de fondo del portaobjetos y garantice de ese modo un mezclado (y lavado) homogéneo a diferencia de estar horizontal.
	Volúmenes de lavado grandes, por ejemplo de 4 ml	Toda la cámara está en uso	El movimiento del ladrillo aumentará la eficacia de lavado
	Volúmenes de lavado pequeños, por ejemplo de 150 ul	El “cubreobjetos” del ladrillo está en uso	El pequeño movimiento del ladrillo aumentará la eficacia de lavado
	Circulación de líquido	La circulación de líquido puede realizarse, por ejemplo, mediante la salida a través del drenaje de rebosamiento y de vuelta de nuevo a través de la entrada de fondo.	
Entrada / salida de reactivos	Ayuda a liberar el portaobjetos tras, por ejemplo, hibridación durante la noche mediante la entrada de tampón de lavado a través del fondo antes de elevar el bloque		

	Posibilidad de volúmenes pequeños con la posición del bloque semicerrada (léase cerrada)		
	Canal de entrada a través de la pared de cámara		
Cámara	Drenaje de rebosamiento	Puede usarse, por ejemplo, para separar desechos orgánicos, asegurar frente al rebosamiento, usarse en etapas de lavado, etc.	
	Entrada		
	Salida		
	Carril guía para el bloque		
	Sellador de cámara, por ejemplo mediante juntas tóricas	Alrededor de la cámara y/o el bloque	Garantiza el movimiento libre con posible dilatación o contracción del material a diversas temperaturas
	Depósito para líquido para garantizar alta humedad relativa		

La presente invención se refiere a un aparato (100) para el procesamiento de una muestra biológica (101), que comprende:

- una cámara de procesamiento que tiene

5 - una primera estructura configurada para soportar un portamuestras (103) que tiene una primera superficie plana (102), disponiéndose dicha muestra biológica (101) sobre la primera superficie plana (102) del portamuestras (103), y

- una segunda estructura que tiene una superficie que constituye una segunda superficie plana (104); y

- un suministro de líquido para suministrar una cantidad de un líquido que va a aplicarse a dicha muestra biológica (101);

10 en el que dicha primera superficie plana (102) y dicha segunda superficie plana (104) pueden moverse entre una posición superior en la que la segunda superficie plana (104) está a una primera distancia de dicha primera superficie plana (102), y una posición de procesamiento en la que la segunda superficie plana (104) está a una segunda distancia diferente de dicha primera superficie plana (102);

15 siendo dicha segunda distancia tal que dicha cantidad suministrada de líquido se distribuye por dicha muestra biológica (101) cuando dicha primera superficie plana (102) y dicha segunda superficie plana (104) se mueven hasta dicha posición de procesamiento;

caracterizado porque

20 - la primera estructura está configurada como un recipiente (109) que tiene una placa de fondo (111) y paredes (112a, 112b, 112c) que definen una abertura, en el que la placa de fondo (111) está configurada para soportar el portamuestras (103) de tal manera que la primera superficie plana (102) está dispuesta formando un ángulo (A) mayor de cero grados con respecto al plano horizontal (HP)

- la segunda estructura está configurada como un bloque (110) que tiene una superficie que constituye la segunda superficie plana (104), en el que el bloque (110) se dimensiona para caber en la abertura; y

25 - en el que dicha primera superficie plana (102) y dicha segunda superficie plana (104) están configuradas para disponerse de manera sustancialmente paralela entre sí en ambas posiciones.

La segunda superficie plana está dispuesta sustancialmente paralela a dicha primera superficie plana y a una primera distancia de dicha primera superficie plana, estando dicha primera superficie plana y dicha segunda superficie plana dispuestas formando un ángulo (A) mayor de cero grados con respecto al plano horizontal (HP).

30 Es necesaria una construcción sencilla para mover la segunda superficie plana desde la primera posición hasta la segunda posición cuando las superficies primera y segunda son paralelas en ambas posiciones.

El portamuestras está dispuesto formando un ángulo A con respecto al plano horizontal, mediante lo cual se proporciona el drenaje pasivo de líquido de la muestra. El drenaje pasivo se debe a la gravedad y/o fuerzas capilares. Una ventaja mediante una disposición de este tipo es que durante el secado/deshidratación/cocción de la

muestra, se retira líquido más rápido debido al efecto combinado del calentamiento y el drenaje pasivo que comparado con los aparatos de procesamiento de muestras que tienen portamuestras dispuestos paralelos al plano horizontal.

5 Disponer el portamuestras formando un ángulo A también proporciona que puedan usarse diferentes volúmenes de líquido de procesamiento. El líquido puede mantenerse en un campo capilar cuando se usa un pequeño volumen y cuando se usa un volumen más grande, las paredes de cámara y el bloque actúan como cámara y retienen el líquido. Una cámara de procesamiento de este tipo puede funcionar de manera adecuada como cámara de humedad.

10 Aún otra ventaja de proporcionar el portamuestras formando un ángulo A es que puede lograrse una superficie ocupada más pequeña del aparato que si el portamuestras se dispusiera paralelo al plano horizontal.

Otra ventaja es que las burbujas de aire atrapadas en el líquido de procesamiento entre el portamuestras y el bloque pueden escapar más fácilmente del líquido de procesamiento que si el portamuestras se dispusiera paralelo al plano horizontal.

15 Aún otra ventaja es que el ángulo A en combinación con el área del bloque reduce la superficie desde la que puede producirse evaporación, mediante lo cual pueden usarse volúmenes de líquido de procesamiento más pequeños que si la superficie de evaporación fuese más grande.

20 Una ventaja adicional es que el ángulo A y la gravedad pueden mantener el líquido para control de humedad separado de los reactivos y la muestra de manera sencilla drenando el líquido condensado de vuelta a un depósito de humedad. De ese modo, se reduce el riesgo de mezclar el reactivo usado en el procesamiento de muestras con el líquido usado para el control de la humedad.

En realizaciones de la invención, el bloque puede estar configurado como un pistón de forma redonda. El fondo del pistón puede conformarse de tal manera que se adapte a una muestra dispuesta sobre el portamuestras. El fondo del pistón puede estar diseñado para cubrir una parte de un portamuestras o la totalidad del portamuestras.

25 En realizaciones, el bloque es un bloque de dos lados, estando cada uno de los lados configurado para adaptarse a un portamuestras, mediante lo cual pueden procesarse potencialmente dos muestras simultáneamente.

En realizaciones que tienen un bloque con, por ejemplo, una forma cuadrada o rectangular, el bloque debe estar diseñado para cubrir una parte del portamuestras o para cubrir todo el portamuestras. Realizaciones con un bloque en forma de rombo proporcionan un funcionamiento en modo discontinuo y/o individual.

30 Sin embargo, debe entenderse que el bloque puede tener otro diseño y dimensiones adecuados diferentes a los descritos en el presente documento.

Realizaciones de la invención también pueden comprender uno o más bloques dispuestos en una disposición en carrusel, una disposición lineal o una disposición en espiral, etc. En algunas realizaciones pueden apilarse una o más de las disposiciones.

35 Una ventaja del uso de un bloque es que puede proporcionarse un volumen de procesamiento variable. Por ejemplo, es posible proporcionar un intervalo de un factor mínimo de 1000 en volumen, por ejemplo de desde 20 microlitros hasta 20 mililitros, o incluso más. Además, moviendo el bloque, por ejemplo, en una dirección unidimensional, el volumen de procesamiento puede variar desde, por ejemplo, 10 microlitros hasta 100 mililitros. Además, por medio del bloque, el líquido de procesamiento, por ejemplo reactivos, puede extenderse sobre la muestra que va a procesarse. El fondo del bloque puede ser plano o modificarse para adaptarse como "cubreobjetos" sobre, por
40 ejemplo, una parte del área superficial del portamuestras.

Aún otra ventaja de un bloque móvil es que puede proporcionarse un mezclado eficaz de fluidos de procesamiento moviendo el bloque y proporcionando de ese modo un movimiento de mezclado en los fluidos.

45 Aún otra ventaja con el bloque es que puede no necesitarse cubreobjetos, el bloque también puede contener la función de un cubreobjetos tradicional. Una ventaja adicional del bloque de la presente invención es que no se requiere sellador de cubreobjetos. Además, dependiendo del diseño del bloque, pueden procesarse muestras en modo discontinuo mediante un bloque que cubre múltiples muestras o en modo individual mediante un bloque que cubre una muestra individual únicamente. Otra ventaja es que el bloque puede estar configurado para comprender un depósito de humedad, mediante lo cual puede proporcionarse una humedad relativa deseada en la muestra que va a procesarse. El depósito de humedad también puede colocarse en la platina.

50 En realizaciones, el bloque proporciona un entorno controlado, es decir una humedad controlada y/o una temperatura controlada.

En realizaciones, puede no ser necesario aceite o equivalente para el sellado.

Realizaciones de la invención proporcionan un rápido aumento de temperatura en rampa debido a los pequeños

volúmenes de los líquidos de procesamiento usados.

Realizaciones de la invención también pueden proporcionar diferentes posibilidades para el suministro de reactivos. El reactivo puede suministrarse, por ejemplo, desde abajo, a través del lateral de pared, a través de la platina, por medio de fuerzas capilares, a través del bloque, desde el exterior del bloque tirando del portaobjetos hacia fuera del aparato, etc.

Realizaciones de la invención también pueden proporcionar un depósito de líquido, que puede estar dispuesto en el bloque, la pared o la platina (la placa de fondo de la cámara de procesamiento).

En realizaciones, el aparato de procesamiento está configurado con una cámara semicerrada que es una cámara cerrada cuando el bloque está en una posición de procesamiento.

En realizaciones, el bloque puede moverse mediante movimientos unidimensionales.

En realizaciones, el bloque puede moverse mediante movimientos bidimensionales.

Algunas realizaciones proporcionan el movimiento automatizado del bloque.

En realizaciones, el aparato y el bloque pueden estar configurados para realizar todos los tipos de procesamiento de muestras. Sin embargo, podría preferirse optimizar el bloque para diferentes tipos de procesamiento de muestras, tales como por ejemplo IHC y ISH, o etapas de procesamiento, tales como cocción, recuperación objetivo, desparafinado, lavado riguroso, aplicación de cubreobjetos, tinción, tratamiento enzimático, etc. En el contexto de la presente invención, el procesamiento de muestras ha de entenderse como el proceso activo de cualificar o cuantificar la presencia de un compuesto específico.

En realizaciones, el bloque está configurado de un material mal conductor del calor, mediante lo cual el bloque no conduce, o lo hace en un grado limitado, el calor suministrado al líquido de procesamiento. Por tanto, la temperatura del líquido de procesamiento puede cambiarse rápidamente en el plazo de un corto tiempo en rampa.

En realizaciones de la presente invención, la muestra puede estar dispuesta en la placa de fondo de la cámara de procesamiento. Además, la muestra puede estar dispuesta por debajo de la superficie de, en la superficie de o por encima de la superficie de la placa de fondo.

En otras realizaciones, la muestra está dispuesta en el bloque. Además, la muestra puede estar dispuesta por debajo de la superficie de, en la superficie o por encima de la superficie del bloque.

En algunas realizaciones, la muestra sobre el portamuestras está orientada hacia abajo, es decir la muestra está dispuesta en el bloque orientada hacia la placa de fondo de la cámara de procesamiento, mediante lo cual puede precalentarse el líquido de procesamiento, por ejemplo un reactivo, suministrado a través de la placa de fondo, por la placa de fondo sin precalentarse la muestra por la placa de fondo.

En algunas realizaciones, se procesan dos portaobjetos al mismo tiempo usando el mismo líquido de procesamiento, por ejemplo un reactivo de Her2, mediante lo cual puede usarse menos líquido de procesamiento que si las muestras se procesasen secuencialmente.

Además, el portamuestras puede estar dispuesto en una posición "inclinada", por ejemplo el portamuestras puede inclinarse en la dirección X, Y o Z. Si el portamuestras está dispuesto formando un ángulo A con respecto al plano horizontal, la superficie ocupada del aparato puede ser menor que si el portamuestras se dispusiera paralelo al plano horizontal.

En realizaciones, todas las etapas de procesamiento se logran mientras el portamuestras está en una posición.

En realizaciones de la invención, uno o más portamuestras están dispuestos en una gradilla, mediante lo cual el uno o más portamuestras se manipulan por medio de la gradilla, es decir el uno o más portamuestras pueden insertarse en o retirarse del aparato de procesamiento de muestras insertando o retirando la gradilla en o del aparato de procesamiento.

En realizaciones de la invención, se proporciona mezclado en la cámara de procesamiento moviendo el bloque, por ejemplo, aproximadamente 1 mm hacia arriba y hacia abajo. Realizaciones también pueden comprender una estación de mezclado incorporada para el líquido de procesamiento, por ejemplo una estación de mezclado de reactivos en el aparato, por ejemplo en la cámara de procesamiento. Por medio de mezclado activo y un posible control de temperatura, se proporciona una velocidad de reacción aumentada con la muestra.

Realizaciones pueden comprender el mezclado de concentrados, por ejemplo, anticuerpos (Ac) para reactivos listos para usar (RTU, *ready-to-use*) *in situ* o mezclado de diferentes concentrados de tampón para líquidos RTU, etc.

Realizaciones pueden proporcionar el mezclado durante incubación, mediante lo cual pueden disminuirse los tiempos de incubación y pueden usarse volúmenes más pequeños de líquidos de procesamiento, por ejemplo

reactivos, en comparación con el caso de la incubación estática.

5 Realizaciones pueden proporcionar el mezclado de volúmenes grandes y pequeños de líquido. Moviendo el bloque, por ejemplo hacia arriba y hacia abajo, puede realizarse un mezclado muy eficaz. Teniendo el portamuestras dispuesto formando un ángulo con respecto al plano horizontal no habrá un punto “muerto” cuando se mezclan pequeños volúmenes puesto que la gravedad junto con fuerzas capilares proporcionan que el líquido se mueva hasta la parte de fondo del portamuestras y garantizan de ese modo un mezclado (y lavado) homogéneo a diferencia del caso en el que el portamuestras está dispuesto paralelo al plano horizontal.

Realizaciones de la invención que proporcionan el movimiento del bloque también pueden proporcionar un lavado eficaz.

10 En realizaciones de la invención, se hace circular líquido de procesamiento a través de la cámara de procesamiento. Por ejemplo, la circulación de líquido puede realizarse haciendo circular el líquido hacia fuera de una salida de cámara, por ejemplo, a través de un drenaje de rebosamiento y de vuelta de nuevo a través de una entrada, por ejemplo una entrada de fondo, de la cámara de procesamiento.

15 En realizaciones, la invención puede usarse para crear un campo capilar. Por ejemplo, el llenado de la cámara/el portamuestras parcial o totalmente con líquido con el bloque en una primera posición, seguido por el movimiento del bloque hasta una segunda posición crea un campo capilar cuando se retira el líquido unido no capilar de la cámara mediante, por ejemplo, una salida de reactivo. Otra manera es purgar el líquido a través de la cámara cuando el bloque está en la segunda posición, creando un campo capilar.

20 En realizaciones, la cámara de procesamiento está dotada de un drenaje de rebosamiento que puede usarse, por ejemplo, para separar desechos orgánicos, asegurar frente al rebosamiento, usarse en etapas de lavado, etc. La cámara de procesamiento también puede estar dotada de una entrada y una salida. Además, en realizaciones, la cámara puede estar dotada de un carril guía para el bloque. En realizaciones, la cámara puede estar dotada de un sellador de cámara, por ejemplo una o más juntas tóricas. El sellador de cámara puede estar dispuesto alrededor de la cámara y/o el bloque. En realizaciones, se proporciona el movimiento libre seguro del bloque teniendo en cuenta la posible dilatación o contracción del material a diversas temperaturas.

En realizaciones, la cámara de procesamiento comprende un depósito para líquido para garantizar una alta humedad relativa dentro de la cámara de procesamiento.

30 En realizaciones, el bloque puede estar diseñado para proporcionar tanto un modo discontinuo como un modo individual de funcionamiento. Por ejemplo, en tales realizaciones, el bloque puede estar dotado de uno o más salientes, por ejemplo secciones de pared paralelas, que separan uno o más portamuestras unos de otros cuando el bloque está dispuesto en una posición de procesamiento.

Realizaciones adicionales incluyen:

35 Un aparato en el que dicho medio de suministro está configurado para suministrar dicha cantidad de dicho líquido a una primera parte de dicha muestra biológica cuando dicha segunda superficie plana está a dicha primera distancia de dicha primera superficie plana, y en el que dicha cantidad aplicada de líquido se distribuye por una segunda parte de dicha muestra biológica cuando dicha primera superficie plana y dicha segunda superficie plana se llevan a dicha segunda distancia entre sí, teniendo dicha segunda parte de dicha muestra biológica un área superficial más grande que dicha primera parte de dicha muestra biológica.

40 Un aparato en el que dicho medio de suministro está configurado para suministrar dicha cantidad de dicho líquido a dicha primera superficie plana o a una primera parte de dicha muestra biológica cuando dicha segunda superficie plana está a dicha segunda distancia de dicha primera superficie plana, y en el que dicha cantidad aplicada de líquido se distribuye por dicha muestra biológica debido a la acción capilar.

45 Un aparato en el que dicho medio de suministro está configurado para suministrar dicha cantidad de dicho líquido a dicha segunda superficie plana, y en el que dicha cantidad suministrada de líquido se distribuye por dicha muestra biológica cuando dicha primera superficie plana y dicha segunda superficie plana están a dicha segunda distancia entre sí.

50 Un aparato que comprende una cámara de procesamiento que tiene una primera estructura configurada como un recipiente que tiene una placa de fondo y paredes y una segunda estructura configurada como un bloque, en el que dicho bloque se dimensiona para caber en la abertura del recipiente. Una cámara de procesamiento de este tipo puede funcionar de manera adecuada como cámara de humedad.

Un aparato en el que dicha placa de fondo de dicha primera estructura está configurada para soportar dicho portamuestras que tiene dicha primera superficie plana.

Un aparato en el que dicha segunda estructura está conformada como un bloque que tiene una superficie que constituye dicha segunda superficie plana.

- Un aparato en el que dicha primera estructura comprende dicha segunda superficie plana.
- Un aparato en el que dicha segunda estructura está configurada para mantener dicho portamuestras que tiene dicha primera superficie plana.
- 5 Un aparato en el que dicha segunda superficie plana comprende una elevación plana dispuesta para cubrir al menos una parte de dicha muestra biológica cuando dicha segunda superficie plana está a dicha segunda distancia de dicha primera superficie plana.
- Un aparato en el que dicha elevación tiene la forma de un cubreobjetos.
- 10 Un aparato en el que está dispuesto un sellado en el límite exterior de dicha elevación plana, mediante lo cual dicha cantidad aplicada de líquido se retiene dentro de un espacio definido por dicho sellado, dicha elevación plana y dicha parte de dicha muestra biológica.
- Un aparato que comprende una unidad de control configurada para controlar el suministro de líquido desde dicho medio de suministro.
- Un aparato que comprende un medio de cambio de distancia para cambiar la distancia entre dicha primera superficie plana de dicho portamuestras y dicha segunda superficie plana.
- 15 Un aparato en el que dicho medio de cambio de distancia es un medio de cambio de distancia automático para cambiar automáticamente la distancia entre dicha primera superficie plana de dicho portamuestras y dicha segunda superficie plana.
- Un aparato que comprende una unidad de control configurada para controlar dicho medio de cambio de distancia.
- 20 Un aparato en el que dicho portamuestras que tiene dicha primera superficie plana es un portaobjetos de microscopio.
- Un aparato en el que dicho ángulo (A) es mayor de 0 grados y menor de o igual a 90 grados.
- Un aparato en el que dicho ángulo (A) es de entre 30 grados y 60 grados,
- Un aparato en el que dicho ángulo (A) es de aproximadamente 45 grados.
- Un aparato en el que dicho líquido es un reactivo o una disolución tampón.
- 25 Un aparato que comprende una tapa configurada para disponerse en dicha primera estructura para encerrar dicho portamuestras y dicha segunda estructura durante el procesamiento de dicha muestra biológica dispuesta sobre dicha primera superficie plana.
- Un aparato que comprende un depósito dispuesto en la superficie de dicha tapa que está orientado hacia dicha segunda estructura, estando dicho depósito configurado para controlar la humedad dentro de la cámara de procesamiento durante el procesamiento de dicha muestra biológica.
- 30 Un aparato en el que dicho depósito está configurado como un depósito alargado que comprende un material absorbente.
- Una cámara de procesamiento para el procesamiento de una muestra biológica dispuesta sobre una primera superficie plana de un portamuestras, comprendiendo dicha cámara de procesamiento:
- 35 - una segunda superficie plana dispuesta sustancialmente paralela a dicha primera superficie plana y a una primera distancia de dicha primera superficie plana, estando dicha primera superficie plana y dicha segunda superficie plana dispuestas formando un ángulo (A) con respecto a un plano horizontal (HP) durante el procesamiento de dicha muestra biológica.
- Pueden realizarse uno o más de los siguientes métodos y etapas usando el aparato de la invención;
- 40 - Cocción de, por ejemplo, tejido embebido en parafina fijado con formaldehído
- Sin cambio de formato, es decir, no es necesario mover los portamuestras entre etapas de procesamiento, misma posición
- Fijación
- 45 - Deshidratación, por ejemplo mediante calor tras lavado/enjuagado con, por ejemplo, agua o deshidratación con etanol
- Desparafinado

- Recuperación objetivo/pretratamiento
 - Etapas de lavado, estático (líquido añadido, sin movimiento del ladrillo) o dinámico (movimiento del ladrillo o flujo de líquido) y purgado
 - 5 - Tratamiento digestivo, temperatura controlada por bajo volumen potencial y entorno controlado (humedad) garantiza una digestión más normalizada
 - Desnaturalización
 - Hibridación
 - Lavado riguroso
 - Montaje y aplicación de cubreobjetos
 - 10 - Tinción con H&E
 - Tinciones especiales
 - Tinción para IHC
 - ISH (hibridación *in situ*)
 - Contratinción
 - 15 **Breve descripción de los dibujos**
- Los objetos, ventajas y efectos así como características de la presente invención se entenderán más fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones de la invención, cuando se lean junto con los dibujos adjuntos, en los que:
- 20 las figuras 1a y 1b muestran esquemáticamente una realización de un aparato para el procesamiento de una muestra biológica según la invención;
 - la figura 2 muestra esquemáticamente una vista en sección transversal de una realización de un aparato para el procesamiento de una muestra biológica según la invención;
 - las figuras 3a y 3b muestran esquemáticamente una realización de un aparato para el procesamiento de una muestra biológica, comprendiendo el aparato una tapa;
 - 25 la figura 4 muestra esquemáticamente una realización de un portamuestras para una muestra biológica que va a procesarse;
 - las figuras 5a y 5b muestran esquemáticamente una realización de un portamuestras para una muestra biológica con una cantidad de un líquido de procesamiento aplicada;
 - 30 las figuras 6a - 6d muestran esquemáticamente diferentes realizaciones de un bloque para un aparato de procesamiento según la invención;
 - la figura 7 muestra esquemáticamente una realización del aparato de procesamiento según la invención;
 - la figura 8 muestra esquemáticamente una realización del aparato de procesamiento según la invención;
 - las figuras 8a, 8b, 8c y 8d muestran esquemáticamente cómo puede suministrarse líquido de procesamiento en realizaciones del aparato de procesamiento según la invención;
 - 35 la figura 9 muestra esquemáticamente una realización del aparato de procesamiento según la invención;
 - las figuras 10a y 10b muestran esquemáticamente una realización de un aparato de procesamiento para el procesamiento de dos muestras biológicas dispuestas sobre dos portamuestras;
 - las figuras 11a - 11c muestran esquemáticamente realizaciones de aparatos de procesamiento múltiple para el procesamiento de varias muestras biológicas dispuestas sobre varios portamuestras;
 - 40 la figura 12 muestra esquemáticamente partes de una realización del aparato de procesamiento según la invención;
 - las figuras 13 - 15 muestran esquemáticamente partes de una realización del aparato de procesamiento según la invención;
 - la figura 16 muestra esquemáticamente una realización de un bloque;

la figura 17 muestra esquemáticamente una realización de un sistema de la invención;

las figuras 18a, 18b y 18c muestran esquemáticamente realizaciones de un bloque;

la figura 19 muestra esquemáticamente una realización de un aparato para el procesamiento de una muestra biológica según la invención, retirándose en la realización una de las paredes laterales.

5 Descripción detallada de la invención

10 Aunque la invención cubre diversas modificaciones y métodos, aparatos y sistemas alternativos, se muestran realizaciones de la invención en los dibujos y se describirán en detalle a continuación en el presente documento. Sin embargo, ha de entenderse que la descripción específica y los dibujos no pretenden limitar la invención a las formas específicas dadas a conocer. Por el contrario, el alcance de la invención reivindicada pretende incluir todas las modificaciones y construcciones alternativas de la misma que se encuentren dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se expresa en las reivindicaciones adjuntas para todo el conjunto de sus equivalentes.

Las figuras 1a y 1b ilustran esquemáticamente una realización de un aparato 100 para el procesamiento de una muestra biológica 101 montada sobre una primera superficie plana 102 de un portamuestras 103.

15 La muestra biológica 101 es preferiblemente una sección de tejido delgada de una muestra de tejido, por ejemplo una muestra de tejido humano.

El portamuestras 103 puede ser, por ejemplo, un portaobjetos de microscopio 103 tal como se ilustra, por ejemplo, en las figuras 1a y 4, pero debe entenderse que el portamuestras puede tener otra forma distinta a la rectangular. El portamuestras 103 comprende una primera superficie plana 102 que porta la muestra biológica 101. El portamuestras 103 comprende además un área 115 para información. Por ejemplo, el área 115 puede ser un área de lectura y/o escritura para información de lectura y/o escritura. El área 115 puede portar, por ejemplo, una etiqueta de identificación, tal como una etiqueta de código de barras, que identifica la muestra biológica 101. El área 115 también puede portar información relativa al procesamiento de la muestra biológica 101, que puede leerse mediante un lector (no mostrado) tal como un lector de código de barras.

25 El área 115 está dispuesta preferiblemente en una parte superior 103U del portamuestras 103. La parte superior 103U del portamuestras 103 es una parte superior del portamuestras 103 cuando el portamuestras está en una posición inclinada, tal como se ilustra en las figuras 1 y 2. En esta posición inclinada, una parte inferior 103L del portamuestras 103 está dispuesta en una parte inferior del aparato cuando el portamuestras está en la posición inclinada.

30 El portamuestras 103, una placa de fondo 111 configurada para soportar el portamuestras 103 y/o el bloque 110 pueden comprender una muesca (no mostrada) configurada para adaptarse a la yema de un dedo para facilitar la retirada del portamuestras tras haber finalizado el procedimiento de procesamiento. Alternativamente, una parte del portamuestras que comprende el área 115 podría sobresalir de la cámara de procesamiento tal como se muestra en la figura 2. En realizaciones, esta parte del portamuestras que sobresale de la cámara de procesamiento puede unirse de manera retirable a una gradilla de portamuestras para facilitar la retirada del portamuestras de la cámara de procesamiento y para facilitar el procesamiento adicional. En realizaciones que proporcionan el procesamiento de múltiples muestras biológicas dispuestas sobre múltiples portamuestras, es especialmente ventajosa una gradilla de múltiples portamuestras.

40 Tal como se ilustra en las figuras 1a y 1b, el aparato de procesamiento 100 comprende una cámara de procesamiento 108 que comprende una primera estructura 109 y una segunda estructura 110. La primera estructura 109 comprende una placa de fondo 111 y paredes laterales 112a, 112b, 112c, y la segunda estructura 110 comprende un bloque 110.

45 En las figuras 1a y 2, la primera estructura 109 y la segunda estructura 110 se ilustran como que tienen una sección transversal triangular. Sin embargo, debe entenderse que esto es sólo con fines ilustrativos y que la primera estructura 109 y la segunda estructura 110 pueden adoptar otras formas, mostrándose algunas de esas formas en las figuras 6a-6d. En algunas realizaciones, está definido un pequeño volumen confinado 120 en la muestra biológica 101 para proporcionar un uso mínimo de líquidos de procedimiento.

En la realización mostrada en las figuras 1a y 2, el volumen confinado 120 está definido por la muestra biológica 101 sobre la primera superficie plana 102 del portamuestras 103, los lados interiores de las paredes 112a, 112b, 112c, y por una segunda superficie plana 104 del bloque 110.

50 Sin embargo, debe entenderse que el volumen confinado 120 puede estar definido por la muestra biológica 101 sobre la primera superficie plana 102 del portamuestras 103, estando el portamuestras 103 montado sobre la segunda estructura 110 también denominada bloque, los lados interiores de las paredes 112a, 112b, 112c y la placa de fondo 111.

Los componentes y las partes de la presente invención que definen el compartimento que tiene el volumen

confinado 120 pueden controlarse con una precisión muy alta, mediante lo cual la muestra biológica 101 puede estar rodeada por una cantidad deseada de líquido, por ejemplo líquido de procesamiento, durante el procesamiento de la misma.

5 La figura 2 ilustra una vista en sección transversal de una realización del aparato de procesamiento 100 cuando el bloque 110 está en una posición de procesamiento, es decir cuando el bloque 110 está en su posición más inferior. Esto también podría explicarse como que el bloque 110 está en una posición en la que la distancia entre la muestra biológica 101 sobre la primera superficie plana 102 del portamuestras 103 y la segunda superficie plana 104 del bloque 110 es tan pequeña como sea posible, es decir la muestra biológica 101 está tocando o casi tocando la segunda superficie plana 104 del bloque 110.

10 Tal como se ilustra en las figuras 1 y 2, la segunda superficie plana 104 está dispuesta sustancialmente paralela a dicha primera superficie plana 102. Además, la primera superficie plana 102 y la segunda superficie plana 104 están dispuestas formando un ángulo A con respecto al plano horizontal HP. El ángulo A es preferiblemente mayor de cero grados, de entre 5 y 90 grados, o más preferiblemente de entre 30 y 90 grados. En realizaciones, el ángulo A es de 45 grados y en algunas realizaciones el ángulo es de aproximadamente 20 grados.

15 Debe entenderse que el ángulo A podría definirse como mayor de cero grados en el plano x, y o z. Cero grados está definido como el ángulo A que el portamuestras tiene con respecto al plano horizontal (plano x) HP cuando el portamuestras es paralelo al plano horizontal HP.

Además, el ángulo A de la placa de fondo y del portamuestras proporciona una retirada rápida y fácil de líquidos de procesamiento. Debe entenderse que líquidos de procesamiento puede referirse a todos los líquidos aplicados a la muestra biológica y el portamuestras, tales como disolución/disoluciones de lavado, tampón/tampones, reactivo(s) de detección, reactivo(s) de desparafinado, reactivo(s) de tinciones especiales, reactivo(s) de sonda, reactivo(s) de anticuerpo, etc. conocidos por un experto en la técnica.

En realizaciones de la invención, puede proporcionarse un sello, por ejemplo, un sello de caucho tal como una junta tórica para sellar la cámara de procesamiento.

25 Tal como se ilustra en las figuras 6a - 6d, el bloque 110 puede tener diferentes formas. Por ejemplo, puede ser de forma rectangular, triangular, poligonal, convexa, en forma de V, en forma de \ o en forma de rombo. El bloque puede ser macizo y puede estar compuesto por una combinación de diferentes materiales.

30 Para garantizar una alta humedad relativa dentro de la cámara de procesamiento 108 durante, por ejemplo, una etapa de hibridación y evitar de ese modo que se seque la muestra biológica 101, realizaciones de la invención están configuradas para retener un pequeño volumen de líquido en el fondo de la cámara de procesamiento 108.

35 En realizaciones, el aparato 100 puede estar diseñado para proporcionar un depósito 121, es decir una cámara de humedad 121, para el control de la humedad. El bloque 110 puede comprender un rebaje (véanse las figuras 14 y 16) para proporcionar dicho depósito 121. El depósito también puede colocarse en la placa de fondo o las paredes (véase la figura 7). La cámara de humedad 121 está configurada para controlar la humedad relativa dentro de la cámara de procesamiento 108 durante el procesamiento de la muestra biológica 101.

40 El líquido de procesamiento puede retirarse del fondo de la cámara de procesamiento 108 por medio de una salida, por ejemplo un drenaje 122, dispuesta en una parte de fondo. El drenaje 122 está controlado por medio de una válvula 123, por ejemplo, una válvula magnética. Cuando la válvula magnética está cerrada, el fondo de la cámara de procesamiento 108 se sella. El drenaje de líquido de procesamiento puede lograrse mediante la fuerza gravitatoria y/o fuerza capilar que actúa sobre el líquido de procesamiento. Esto puede observarse en la figura 7.

45 En realizaciones, la cámara de procesamiento 108 está dotada de uno o más picos 127 en una parte de fondo de la misma, por ejemplo en una salida de líquido. Por ejemplo, los picos 127 pueden estar dispuestos en una parte de fondo del bloque, véase la figura 14, y/o en la placa de fondo 111, véase la figura 1. El pico 127 está configurado para destruir y retirar posibles burbujas de líquido que se producen cuando se retira el líquido de la muestra y el portamuestras.

50 En la realización mostrada en la figura 1, la placa de fondo 111 comprende un rebaje o una muesca 113 para soportar el portamuestras 103. El rebaje 113 está diseñado para adaptarse a las dimensiones del portamuestras 103. Sin embargo, debe entenderse que la placa de fondo 111 puede comprender una elevación 116 que comprende dicho rebaje 113. Además, debe entenderse que la placa de fondo 111 puede soportar el portamuestras 103 sin que comprenda un rebaje o una muesca 113. Además, la placa de fondo 111 puede comprender una elevación 116 para soportar el portamuestras 103.

55 La placa de fondo, a veces también denominada platina, 111 debe ser de un material conductor térmico eficaz cuando comprende un(os) elemento(s) de calentamiento y/o enfriamiento 124, véase la figura 8. La temperatura de la muestra biológica 101 sobre el portamuestras 103 puede de ese modo controlarse fácil y eficazmente proporcionando o bien calentamiento o bien enfriamiento por medio de un elemento de calentamiento y/o enfriamiento 124 dispuesto en la placa de fondo 111.

En realizaciones que proporcionan calentamiento y/o enfriamiento de la placa de fondo 111, el bloque 110 puede comprender un material conductor del calor ineficaz. El material puede recubrirse de Teflon™ para repeler el líquido de procesamiento aplicado y para ayudar a extender el líquido de procesamiento aplicado.

5 Debe entenderse que el elemento de calentamiento y/o enfriamiento, en realizaciones, puede estar dispuesto para suministrar calentamiento y/o enfriamiento del lado orientado hacia la muestra biológica solo o en combinación con el calentamiento y/o enfriamiento del lado orientado hacia el portamuestras.

En realizaciones que proporcionan calentamiento y/o enfriamiento del lado orientado hacia la muestra biológica, el elemento de calentamiento y/o enfriamiento puede estar dispuesto en el bloque.

10 En realizaciones, el elemento de calentamiento 124 comprende cables de calentamiento o un elemento de Peltier o un elemento de microondas que suministra de manera controlada el calor requerido para el procesamiento. En los procedimientos de ISH, IHC y tinciones especiales actuales, la temperatura tiene que variarse considerablemente, por ejemplo entre la temperatura ambiental y 99 grados centígrados.

15 En realizaciones que comprenden un elemento de enfriamiento, por ejemplo, en la placa de fondo 111, un canal (no mostrado) puede estar dispuesto, por ejemplo, en la placa de fondo 111 para proporcionar un enfriamiento eficaz del portamuestras 103 y la muestra biológica 101 mediante ventilación por medio de un ventilador (no mostrado). El ventilador puede usar el aire ambiental para enfriar la sección de tejido y el portamuestras de una alta temperatura a una temperatura menor. En realizaciones, esto puede realizarse dejando que pase aire ambiental por las nervaduras de enfriamiento (no mostradas) para enfriar la placa de fondo y de ese modo también el portamuestras 103, la sección de tejido 101 y el líquido de procesamiento aplicado. De manera similar, puede realizarse el enfriamiento usando agua o un refrigerante en vez de aire. Debido a la posibilidad de volúmenes muy pequeños de líquido para líquidos aplicados a la muestra biológica, pueden realizarse rápidos cambios de temperatura.

Las figuras 8a, 8b, 8c y 8d muestran esquemáticamente el suministro de líquido de procesamiento a una o más muestras según las realizaciones del aparato de procesamiento de la invención.

25 La figura 8a muestra que puede suministrarse líquido de procesamiento, ilustrado como una gota 105, por medio de un medio de suministro 131 dispuesto en el bloque 110, en una parte superior 103U del portamuestras 103, y/o puede suministrarse por medio de una entrada 122 dispuesta en la parte de fondo del aparato de procesamiento. Dicha entrada 122 también puede funcionar como drenaje. Según realizaciones, el bloque 110 está en una posición inferior, por ejemplo en una posición de procesamiento, cuando se suministra el líquido de procesamiento.

30 La figura 8b muestra que puede suministrarse líquido de procesamiento a la muestra por medio de un medio de suministro 131 cuando el bloque 110 está en una posición superior.

La figura 8c muestra una realización en la que se suministra líquido de procesamiento por medio de un medio de suministro 131 dispuesto en la placa de fondo 111 del aparato de procesamiento.

35 La figura 8d muestra una realización en la que se suministra líquido de procesamiento por medio de un medio de suministro 131 dispuesto en una pared lateral del aparato de procesamiento, por ejemplo la pared lateral 112b de la primera estructura 109. Debe entenderse que, en realizaciones, el suministro a través de la pared lateral puede lograrse en una parte superior, una parte central y/o una parte inferior del aparato de procesamiento.

40 La figura 9 muestra una realización del aparato de procesamiento que comprende tubos 134, 128 que conectan una fuente de líquido 126 y un desecho de líquido 125 a la cámara de procesamiento 108. En la realización, los tubos se conectan a una entrada/salida 122 dispuesta en la parte de fondo de la cámara de procesamiento 108. La entrada/salida 122 podría ser el drenaje 122 mencionado anteriormente.

La figura 2 muestra un mecanismo de empuje y tracción 117 opcional para empujar y tirar del bloque 110 en los sentidos indicados por la flecha. Este mecanismo de empuje y tracción 117 puede controlarse por medio de un controlador para proporcionar el movimiento automático del bloque.

45 El movimiento del bloque puede controlarse mecánicamente por medio del mecanismo de empuje y tracción 117. En una realización alternativa, el bloque podría estar dispuesto para flotar sobre el líquido de procesamiento aplicado, es decir el bloque puede estar configurado de un material seleccionado de modo que el bloque pueda flotar sobre el líquido de procesamiento aplicado. En una realización de este tipo, el bloque podría mantenerse en su posición mediante, por ejemplo, dos vástagos verticales que garantizan un movimiento unidimensional a lo largo del eje z para un portamuestras en el plano x/y y que proporciona una altura de flotación máxima correspondiente a dicha segunda posición, es decir de por ejemplo 3 mm.

50 En realizaciones, el bloque está tocando o muy próximo a tocar la superficie del portamuestras que mantiene la sección de tejido cuando el bloque está en una posición de procesamiento. De ese modo, se extenderá el líquido de procesamiento, por ejemplo reactivo o tampón de sonda, aplicado a la muestra biológica mediante la estrecha proximidad física entre el bloque y el portamuestras.

En realizaciones, la superficie del bloque que extiende el líquido de procesamiento aplicado es una superficie homogénea y regular. Puede proporcionarse una textura con patrón de la superficie del bloque. El material de la superficie del bloque puede ser Teflon™, mediante lo cual el pequeño volumen de líquido de procesamiento aplicado se extiende más fácilmente sobre la muestra biológica.

- 5 En una primera distancia, el bloque estará a una distancia del portamuestras. En realizaciones, la distancia puede ser de 1 - 3 mm o más. En esta posición, pueden realizarse etapas de procedimiento tales como lavado, pretratamiento térmico, digestión potencial, lavado riguroso y otras etapas de incubación. La distancia relativamente corta entre el bloque y el portamuestras cuando el bloque está a una segunda distancia da como resultado un rápido calentamiento y/o enfriamiento del líquido de procesamiento aplicado hasta las temperaturas especificadas en diferentes etapas de procesamiento, evita problemas con gradientes de temperatura, y garantiza el uso de pequeños volúmenes de líquidos de procesamiento.

El bloque también puede estar a una tercera distancia o distancia(s) adicional(es), dependiendo del volumen de líquido requerido para la etapa de procesamiento específico. Esto proporciona al aparato según la invención gran flexibilidad.

- 15 Puede obtenerse un mezclado eficaz de líquidos aplicados al portamuestras repitiendo uno o más de los movimientos en x/y/z varias veces. Tal mezclado puede aumentar la velocidad de reacción al proporcionar el movimiento activo de componentes líquidos aplicados a la muestra. Debe entenderse que el mezclado puede ser un denominado mezclado en cámara independiente del portamuestras o un micromezclado en portamuestras.

- 20 También pueden aplicarse más de un líquido de procesamiento al portamuestras o bloque y mezclarse posteriormente en el aparato. Según una realización, los líquidos pueden mezclarse en el fondo de la cámara, es decir no en contacto directo con la muestra, en la que tras un movimiento del bloque hasta una primera posición de procesamiento se extiende el líquido mezclado sobre la muestra biológica creando una película delgada.

- 25 Las figuras 3a y 3b ilustran esquemáticamente una realización del aparato 100 que comprende una tapa 114. La tapa 114 está configurada para disponerse en dicha primera estructura 109 para encerrar dicho portamuestras 103 y dicha segunda estructura 110 durante el procesamiento de dicha muestra biológica 101 dispuesta sobre dicha primera superficie plana 102.

- 30 Tal como se ilustra en las figuras 3a y 3b, la realización del aparato 100 puede comprender un depósito 118 dispuesto en una superficie 119 de dicha tapa 114 que está orientado hacia dicha segunda estructura 110. El depósito 118 puede ser para controlar la humedad dentro de la cámara de procesamiento 108 durante el procesamiento de dicha muestra biológica 101. El depósito 118 puede estar configurado como un depósito alargado 118 que comprende un material absorbente.

También puede controlarse la humedad proporcionando un depósito de humedad, por ejemplo un depósito en uno o más del bloque, la platina o la pared.

- 35 La figura 10a muestra una realización de un aparato de procesamiento 100' para el procesamiento de dos muestras biológicas dispuestas sobre dos portamuestras 103, 103'. Tal como se muestra en la figura, el bloque 110' tiene dos superficies planas 104, 104'. También se muestra una entrada/salida 122'.

- 40 En la figura 10b, se muestra que puede aplicarse una cantidad de líquido de procesamiento 105, 105' a las superficies planas 104, 104' del bloque 110', cuando el bloque está en la posición superior y que tiene las superficies planas 104, 104' orientadas en sentido opuesto a la primera estructura 109, 109'. En la figura, también se muestra, cuando el bloque 110' está en una posición de procesamiento, es decir cuando se le ha dado la vuelta al bloque 110' a una posición en la que las superficies planas 104, 104' están orientadas hacia la primera estructura 109, 109' y los portamuestras 103, 103' y cuando el bloque 110' se ha insertado en la primera estructura 109, 109'.

- 45 La figura 11a muestra un aparato de procesamiento múltiple 129 que comprende 12 cámaras de procesamiento 108 que tienen primeras estructuras 109 y bloques 110, y 12 portamuestras 103. La figura muestra 12 bloques 110 pero debe entenderse que un bloque podría estar diseñado para cubrir los 12 portamuestras o que un bloque podría estar diseñado para cubrir un número predeterminado de portamuestras.

- 50 Las figuras 11b y 11c muestran una realización de un aparato de procesamiento múltiple 129. En esta realización, los portamuestras 103 están montados sobre un soporte de portamuestras 130, por ejemplo una gradilla 130, mediante lo cual todos los portamuestras 103 pueden moverse simultáneamente. Los portamuestras 103 pueden moverse en los sentidos de la flecha. La figura 11c muestra el suministro de una cantidad de líquido de procesamiento 105 a cada portamuestras 103, por medio de un medio de suministro 131 conectado a una fuente de líquido de procesamiento (no mostrada). En realizaciones, el número de medios de suministro 131 corresponde al número de los portamuestras 103, pero debe entenderse que un medio de suministro podría estar configurado para suministrar líquido a todos los portamuestras. En tales realizaciones, el medio de suministro podría formar parte de un medio robótico móvil.

La figura 12 muestra parte de una realización de un aparato de procesamiento para el procesamiento de dos

muestras biológicas dispuestas sobre los portamuestras 103, 103'. En este caso, las dos secciones de tejido están orientadas entre sí y están en contacto con el mismo líquido durante el procesamiento. Esto podría ser ventajoso, por ejemplo, cuando uno de los portaobjetos es un portaobjetos de control. En otras realizaciones, los portamuestras comprenden muestras biológicas que van a procesarse mediante el mismo líquido de procesamiento. En aún otras realizaciones, uno de los portamuestras es de blanco, es decir no contiene una muestra, mediante lo cual el portamuestras de blanco cuando está dispuesto en la placa de fondo inferior 111 o el bloque 110 puede servir para proteger la placa de fondo inferior 111 o el bloque 110, respectivamente, frente a que se contamine con líquido de procesamiento. En la realización mostrada, la placa de fondo inferior 111 comprende un elemento de calentamiento inferior 124 y el bloque 110 comprende un elemento de calentamiento superior 124'.

Las figuras 13 - 15 muestran esquemáticamente partes de una realización del aparato de procesamiento según la invención.

La figura 13 muestra esquemáticamente en perspectiva una vista lateral de un portamuestras 103 con una muestra biológica 101 y un bloque 110. Tal como se ilustra en la figura, el bloque 110 comprende una superficie plana 104 también denominada un lado de muestra o segunda superficie plana, un lado superior 140, un lado izquierdo 142, un lado derecho 144, un lado posterior 146. Un mango 148 puede estar dispuesto en una parte superior del bloque 110. El bloque 110 comprende además bordes laterales 150a, 150b, 150c, 150d, y un borde inferior 152.

La figura 14 muestra esquemáticamente una vista lateral del portamuestras 103 y el bloque 110. Tal como se muestra, la superficie plana 104 comprende una elevación plana 104a dispuesta para cubrir al menos una parte de la muestra 103. La superficie plana 104 también puede comprender una segunda elevación 104b configurada para funcionar como sellado entre el bloque 110 y el portamuestras 103 cuando el bloque 110 está dispuesto en una posición de procesamiento. Tal como se ilustra en la figura 14, el bloque 110 puede comprender en una parte inferior un rebaje configurado para proporcionar un depósito 121 cuando el bloque 110 está dispuesto en una posición de procesamiento.

La figura 15 muestra esquemáticamente una sección transversal de la primera estructura 109 y la placa de fondo 111. La primera estructura 109 comprende un lado posterior 112a, una pared lateral izquierda 112b y una pared lateral derecha 112c. La placa de fondo 111 puede comprender un rebaje 113 configurado para portar el portamuestras 103. El rebaje y la placa de fondo pueden comprender un fondo de aluminio. Realizaciones pueden estar dotadas de un sellado 133 dispuesto entre la primera estructura 109 y la placa de fondo 111. El sellado 133 puede ser una tira de caucho o similar. La figura 15 también muestra una pared interna inferior/de fondo 154 de la cámara de procesamiento, un tornillo posterior 156 configurado para fijar el bloque a una primera posición y un medio de sujeción 158 tal como un gancho o similar. Por medio de ese medio de sujeción 158, la cámara de procesamiento puede sujetarse de manera retirable en el aparato de procesamiento.

La figura 16 muestra una realización de un bloque 110. El bloque 110 comprende una segunda superficie plana 104 que comprende una elevación plana 104a dispuesta para cubrir al menos una parte de una muestra biológica 101 durante el procesamiento cuando dicha segunda superficie plana 104 está a dicha segunda distancia de dicha primera superficie plana 101. La elevación 104a puede tener la forma de un cubreobjetos y al menos tiene una forma tal que cubre sustancialmente el área objetivo. La segunda superficie plana 104 también puede estar dotada de una segunda elevación 104b en una parte frontal de la misma. La segunda elevación 104b puede ser plana y puede estar dispuesta para funcionar como sellado o barrera.

Un sellado 133 puede estar dispuesto en el límite exterior de dicha elevación plana 104a. El sellado 133, por ejemplo una tira de caucho, garantiza que la cantidad aplicada de líquido se retiene dentro de un espacio definido por dicho sellado 133, dicha elevación plana 104a y dicha parte de dicha muestra biológica 101. Fuera del espacio definido por el sellado 133, dicha elevación plana 104a y dicha parte de dicha muestra biológica 101 es un canal de humedad hasta el depósito de líquido 121, mediante lo cual puede proporcionarse una alta humedad relativa durante el procesamiento.

La figura 17 muestra esquemáticamente una realización de un sistema de la invención. El sistema comprende un aparato de procesamiento 100. Una unidad de control 200 puede estar configurada para controlar el funcionamiento de componentes del sistema. Por ejemplo, la unidad de control 200 puede estar configurada para controlar medios de bombeo 230, tales como una bomba, y medios robóticos 220 para suministrar un líquido de procesamiento desde una fuente de líquido 126. Además, la unidad de control controla el funcionamiento del aparato de procesamiento 100 y puede interactuar con una interfaz de entrada/salida 210, tal como una pantalla.

Las figuras 18a, 18b y 18c muestran esquemáticamente realizaciones de un bloque 110. Tal como se ilustra, el bloque comprende una elevación plana 104a en la superficie plana 104. Realizaciones del bloque pueden comprender un soporte frontal 160 y un soporte posterior 162 dispuestos para proporcionar un canal de humedad 132 alrededor de la muestra biológica cuando el bloque 110 está en una posición de procesamiento. Los soportes 160, 162 pueden estar dispuestos para proporcionar una distancia de, por ejemplo, 1 mm entre la superficie plana 104 y el portamuestras cuando el bloque está en la posición de procesamiento. Los soportes 160, 162 también pueden colocarse de manera adecuada sobre la superficie plana 104 de tal manera que descansarán sobre la superficie de la primera superficie plana, por ejemplo un portaobjetos.

Cuando un bloque según la realización mostrada en la figura 18a está en una posición de procesamiento, el canal de humedad 132 se abrirá en la parte frontal debido al rebaje 166 entre los soportes frontales 160 y la elevación 104a.

- 5 Por otra parte, cuando un bloque según la realización mostrada en la figura 18c está en una posición de procesamiento, el canal de humedad 132 se cerrará, lo que reducirá la evaporación de líquido de procesamiento. Una realización del bloque según la figura 18b proporcionará un canal de humedad semiabierto (o semicerrado) 132.

En una parte frontal del bloque, el bloque está dotado de un rebaje 164 para el suministro de líquido de procesamiento. El rebaje 164 puede tener diferente forma y tamaño, pero debe estar diseñado para facilitar el suministro de líquido de procesamiento cuando el bloque está en la posición de procesamiento.

- 10 La figura 19 muestra esquemáticamente una realización de un aparato para el procesamiento de una muestra biológica según la invención, en la realización se retira la pared lateral 112c. El bloque 110 en la figura 19 corresponde al bloque 110 mostrado en la figura 18a, pero debe entenderse que el bloque podría ser de otro tipo o tener otro diseño.

- 15 Tal como se ilustra en la figura 19, la placa de fondo 111 puede estar dotada de un canal 168 que rodea la parte de la placa de fondo 111 que soporta el portamuestras 103. Tal como se ilustra, el canal 168 puede estar en comunicación de fluido con la entrada/salida 122, pudiendo por medio de esa entrada/salida 122 suministrarse o retirarse líquido del canal 168. Además, el canal 168 puede tener una o más paredes laterales inclinadas 169.

Debe entenderse que el canal 168 puede estar dispuesto en el bloque 110 y/o en la placa de fondo 111 tal como se describe con referencia a la figura 19.

- 20 Una realización del método para el procesamiento de muestras biológicas comprende las etapas de:

- elevar un bloque de una cámara de procesamiento hasta una posición superior;
- añadir una cantidad de un líquido de procesamiento, por ejemplo un tampón de sonda, o bien manualmente o bien automáticamente, a la muestra biológica que va a tratarse. Esto puede realizarse tras un procedimiento de pretratamiento;
- 25 - mover el bloque hasta una posición de procesamiento, mediante lo cual el líquido de procesamiento aplicado se distribuye por la muestra biológica; y
- procesar la muestra biológica durante un periodo de tiempo predefinido durante un calentamiento y/o enfriamiento opcional.

Otra realización del método para el procesamiento de muestras biológicas comprende las etapas de:

- 30 - elevar el bloque de una cámara de procesamiento hasta una posición superior;
- rotar el bloque;
 - añadir una cantidad de un líquido de procesamiento, por ejemplo un tampón de sonda, o bien manualmente o bien automáticamente, al bloque para la aplicación adicional a la muestra biológica. Esto puede realizarse tras un procedimiento de pretratamiento;
 - 35 - rotar el bloque de vuelta;
 - mover el bloque hasta una posición de procesamiento, mediante lo cual el líquido de procesamiento aplicado se distribuye por la muestra biológica; y
 - procesar la muestra biológica durante un periodo de tiempo predefinido durante un procedimiento de calentamiento y/o enfriamiento opcional.

- 40 Otra realización del método para el procesamiento de muestras biológicas comprende las etapas de:

- hacer descender un bloque hasta la posición de procesamiento más inferior;
- añadir una cantidad de un líquido de procesamiento, por ejemplo un tampón de sonda, o bien manualmente o bien automáticamente, a la muestra biológica que va a tratarse. El líquido de procesamiento se distribuye por gravedad y/o fuerzas capilares. Esto puede realizarse tras un procedimiento de pretratamiento; y

- 45 - procesar la muestra biológica durante un periodo de tiempo predefinido durante un procedimiento de calentamiento y/o enfriamiento opcional.

Lo siguiente es un ejemplo de procedimientos de IHC y FISH realizados usando la presente invención que proporcionan buenos resultados. El aparato de la invención se usa desde las etapas de cocción del procedimiento

hasta la aplicación de cubreobjetos sobre tejidos embebidos en parafina. Se han fijado los tejidos examinados en formaldehído tamponado neutro desde 6 hasta 72 horas. Los tejidos consisten en: amígdala, hígado, carcinoma de mama, cáncer de tiroides medular, cáncer de colon, metástasis de melanoma, colon, próstata, cerebelo, riñón y páncreas.

- 5 Para el IHC, se usaron volúmenes de 10 ml en las etapas de procedimiento de desparafinado/recuperación objetivo, tampón de lavado y H₂O. Para reactivos tales como peroxidasa, anticuerpos, sistema de detección, hematoxilina, se usaron volúmenes de 50 µl. La temperatura de procedimiento es de 37°C a menos que se especifique de otro modo.

Se obtuvieron resultados iguales o similares con volúmenes de 20 µl, 30 µl, 40 µl y mayores.

- 10 Se realizó la cocción a 60°C, 10 min; desparafinado y recuperación objetivo combinados (S1700, Dako) a 95°C, 10 min; lavado (tampón de lavado 1X, S3306, Dako) durante 5 min; bloque de peroxidasa (S2023, Dako) 5 min; lavado 5 min; anticuerpo monoclonal de ratón anti-citoqueratina humana (M3515, Dako) 10 min; lavado 5 min; detección (K5007); enjuagado (tampón de lavado); lavado 5 min; cromógeno DAB+ (K3468, Dako) 2x5 min; lavado 5 min; contratinción con hematoxilina (S3301) durante 5 min; enjuagado con tampón de lavado; enjuagado con H₂O. El tiempo de procedimiento fue de aproximadamente 90 minutos. Entonces se realizó el montaje en medio de montaje Faramount (S3025, Dako).

15 Para FISH, se usaron volúmenes de 9 ml (ladrillo elevado 3 mm) en las etapas de procesamiento de desparafinado/pretratamiento, tampón de lavado, tampón riguroso y H₂O. Para el tampón de sonda, se usó un volumen de 30 µl (ladrillo en la posición a 0 mm). En las etapas de cocción y secado, se elevó el ladrillo 10 mm. La temperatura de procedimiento era de 37°C a menos que se especificase de otro modo.

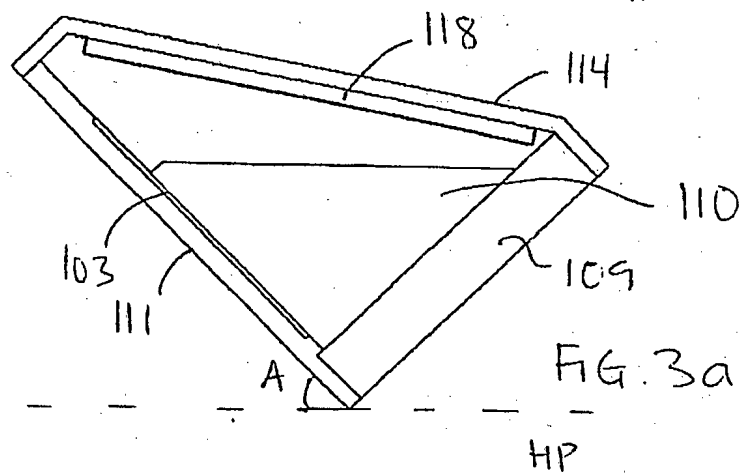
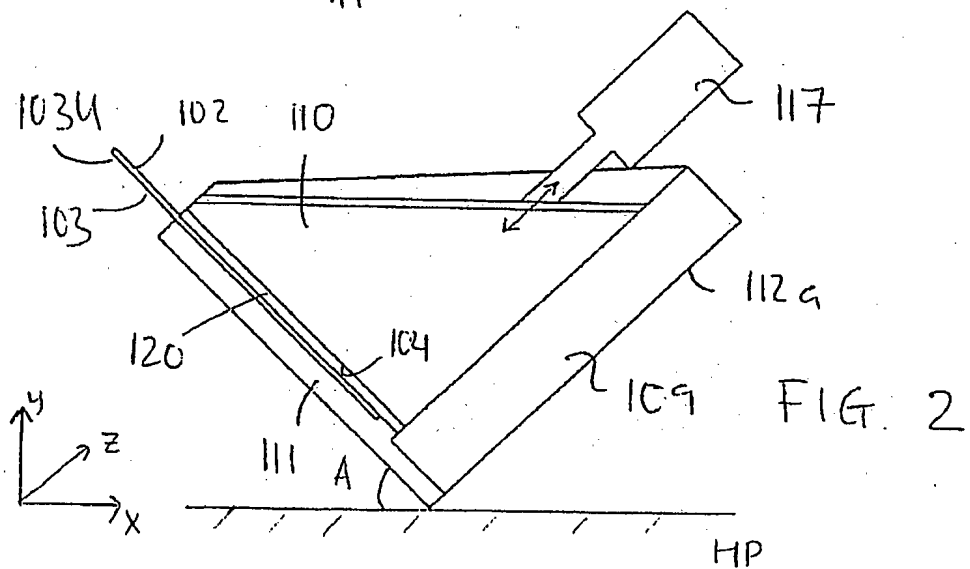
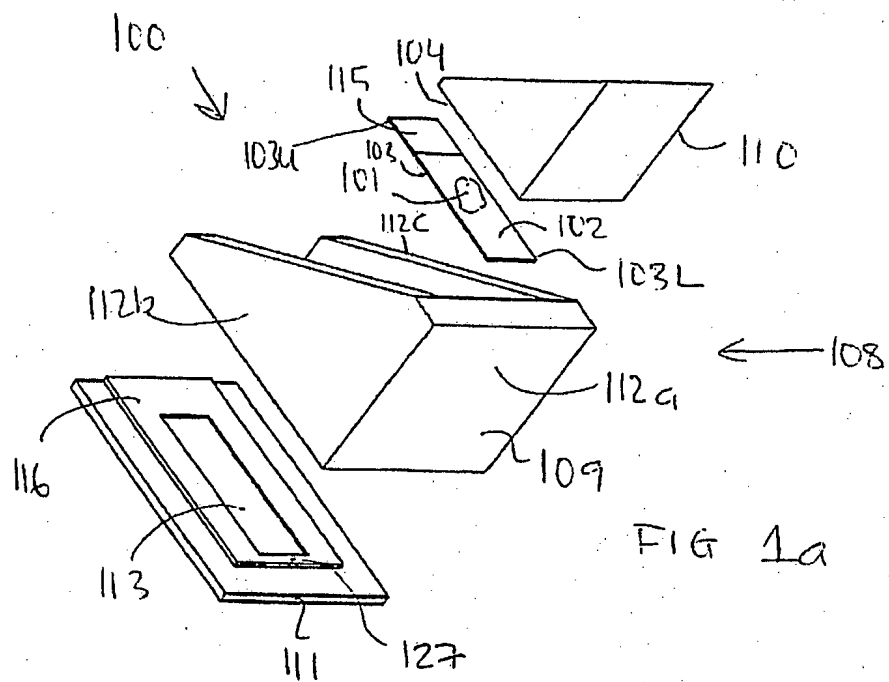
- 20 Se obtuvieron resultados iguales o similares con volúmenes de 20 µl, 30 µl, 40 µl y mayores.

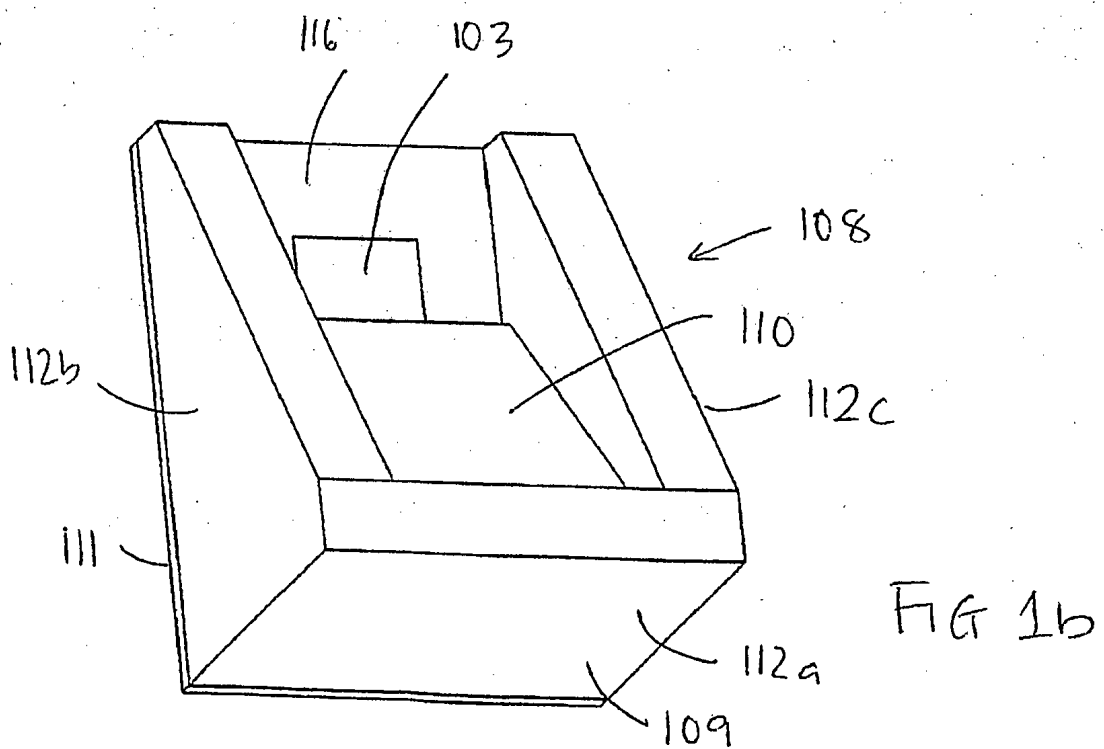
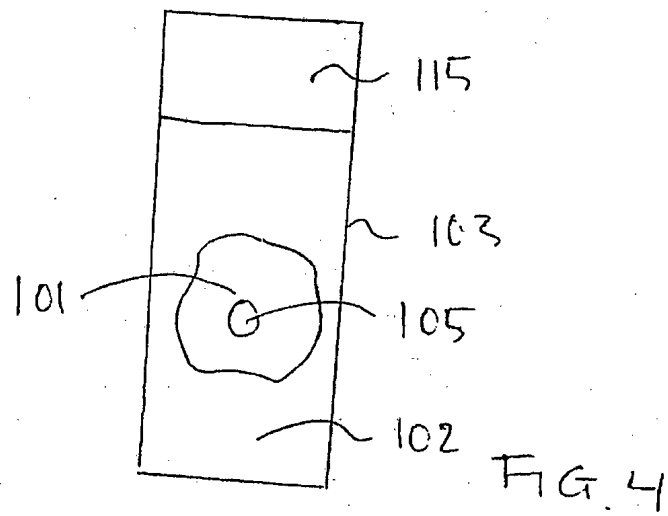
- 25 Se realizó la cocción a 60°C 10 min; desparafinado y recuperación objetivo combinados (S1700, Dako) a 95°C, 10 min; lavado (tampón de lavado 1X, S3306, Dako) durante 5 min; lavado 5 min (tampón de lavado 1x, K5331, Dako); pepsina RTU (K5331, Dako) 4 min; lavado 5 min (tampón de lavado 1x, K5331, Dako); lavado con H₂O 2 min; secado (deshidratación) 5 min; 400 µl de H₂O al depósito de líquido; 30 µl de sonda de FISH de HER2 (K5331, Dako) a 82°C, 5 min y a 45°C durante la noche (aproximadamente 16 h); lavado riguroso (K5331, Dako) 65°C, 10 min; lavado 5 min; lavado con H₂O 2 min, secado (deshidratación) 5 min. El tiempo de procedimiento hasta la etapa de hibridación fue de aproximadamente 60 minutos y se detuvo el tiempo de procedimiento desde la hibridación hasta el montaje durante aproximadamente 30 min. Entonces se realizó el montaje en 15 µl de medio de montaje Antifade (K5331, Dako).

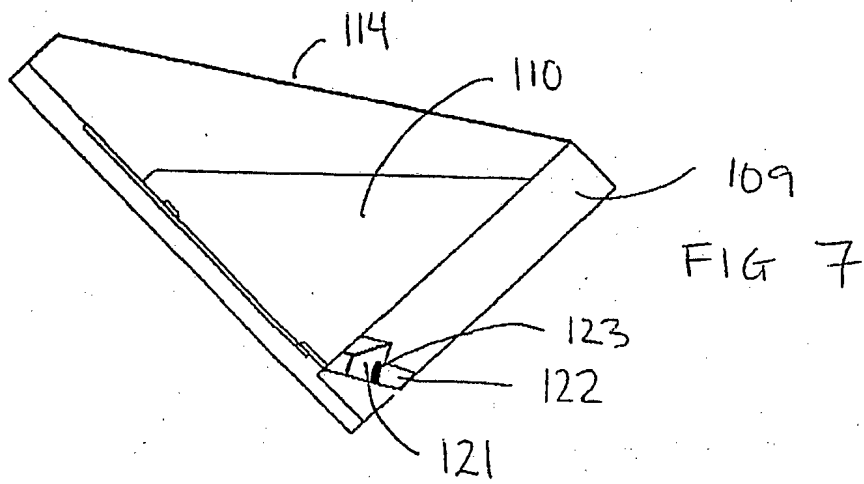
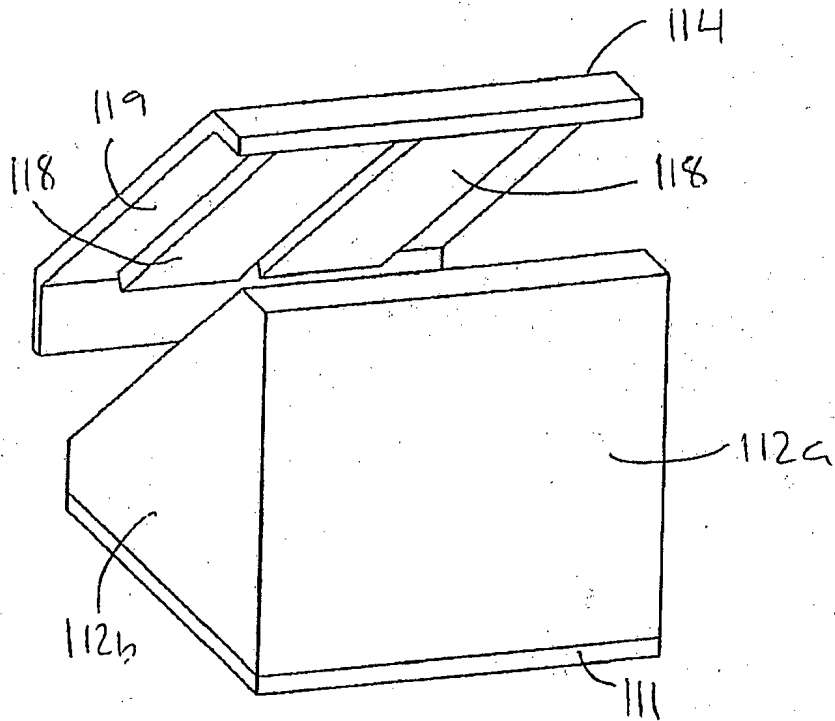
30

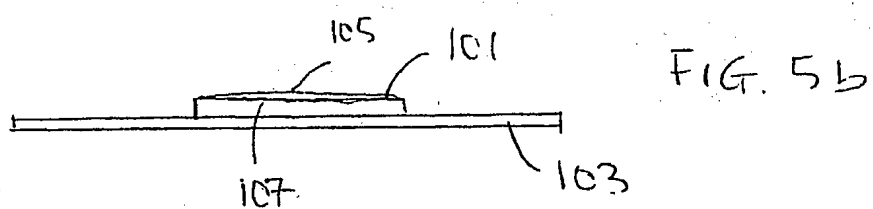
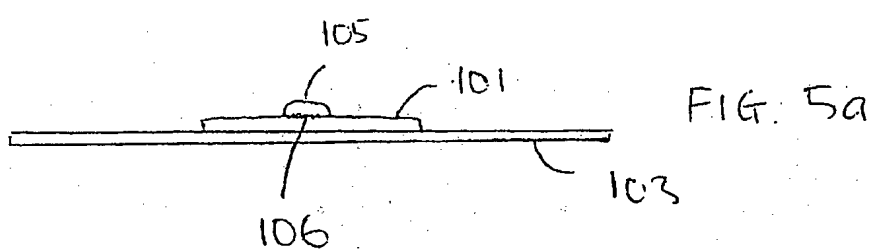
REIVINDICACIONES

1. Aparato (100) para el procesamiento de una muestra biológica (101), que comprende:
 - una cámara de procesamiento que tiene
 - una primera estructura configurada para soportar un portamuestras (103) que tiene una primera superficie plana (102), disponiéndose dicha muestra biológica (101) sobre la primera superficie plana (102) del portamuestras (103), y
 - una segunda estructura que tiene una superficie que constituye una segunda superficie plana (104); y
 - un suministro de líquido para suministrar una cantidad de un líquido que va a aplicarse a dicha muestra biológica (101);
- 10 en el que dicha primera superficie plana (102) y dicha segunda superficie plana (104) pueden moverse entre una posición superior en la que la segunda superficie plana (104) está a una primera distancia de dicha primera superficie plana (102), y una posición de procesamiento en la que la segunda superficie plana (104) está a una segunda distancia, diferente de dicha primera superficie plana (102);
- 15 siendo dicha segunda distancia tal que dicha cantidad suministrada de líquido se distribuye por dicha muestra biológica (101) cuando dicha primera superficie plana (102) y dicha segunda superficie plana (104) se mueven hasta dicha posición de procesamiento;
- caracterizado por que
 - la primera estructura está configurada como un recipiente (109) que tiene una placa de fondo (111) y paredes (112a, 112b, 112c) que definen una abertura, en el que la placa de fondo (111) está configurada para soportar el portamuestras (103) de tal manera que la primera superficie plana (102) está dispuesta en un ángulo (A) mayor de cero grados con respecto al plano horizontal (HP);
 - la segunda estructura está configurada como un bloque (110) que tiene una superficie que constituye la segunda superficie plana (104), en el que el bloque (110) se dimensiona para caber en la abertura; y
 - en el que dicha primera superficie plana (102) y dicha segunda superficie plana (104) están configuradas para disponerse de manera sustancialmente paralela entre sí en ambas posiciones.
2. Aparato (100) según la reivindicación 1, en el que dicha segunda superficie plana (104) comprende una elevación plana dispuesta para cubrir al menos una parte de dicha muestra biológica (101) cuando dicha segunda superficie plana (104) está a dicha segunda distancia de dicha primera superficie plana (102).
3. Aparato (100) según la reivindicación 2, en el que está dispuesto un sellado en el límite exterior de dicha elevación plana, mediante lo cual dicha cantidad aplicada de líquido se retiene dentro de un espacio definido por dicho sellado, dicha elevación plana y dicha parte de dicha muestra biológica (101).
4. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una unidad de control configurada para controlar el suministro de líquido desde dicho medio de suministro.
5. Aparato (100) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un medio de cambio de distancia automático para cambiar automáticamente la distancia entre dicha primera superficie plana (102) de dicho portamuestras (103) y dicha segunda superficie plana (104).
6. Aparato (100) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho ángulo (A) es de entre 30 grados y 60 grados, de manera preferible de aproximadamente 45 grados.
7. Aparato (100) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además una tapa (114) configurada para disponerse en dicha primera estructura para encerrar dicho portamuestras (103) y dicha segunda estructura durante el procesamiento de dicha muestra biológica (101) dispuesta sobre dicha primera superficie plana (102).
8. Aparato (100) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un depósito dispuesto en la superficie de dicha tapa que está orientado hacia dicha segunda estructura, estando dicho depósito configurado para controlar la humedad dentro de la cámara de procesamiento durante el procesamiento de dicha muestra biológica (101), en el que dicho depósito está configurado como un depósito alargado que comprende un material absorbente.









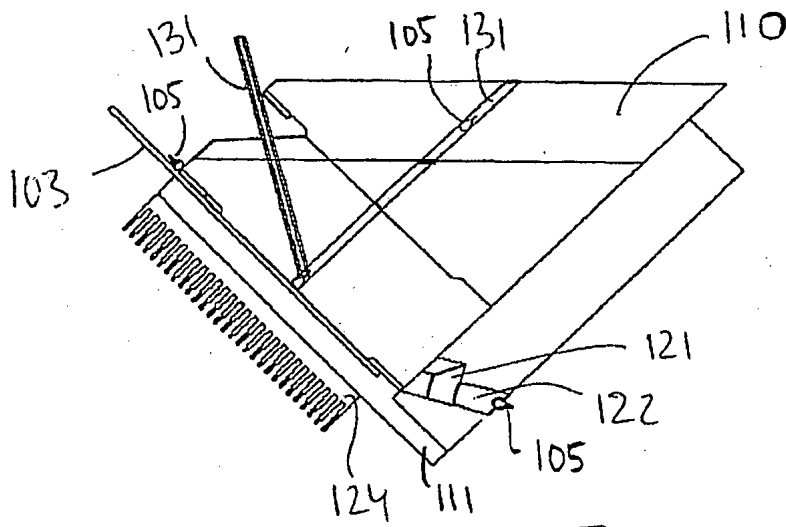


FIG 8

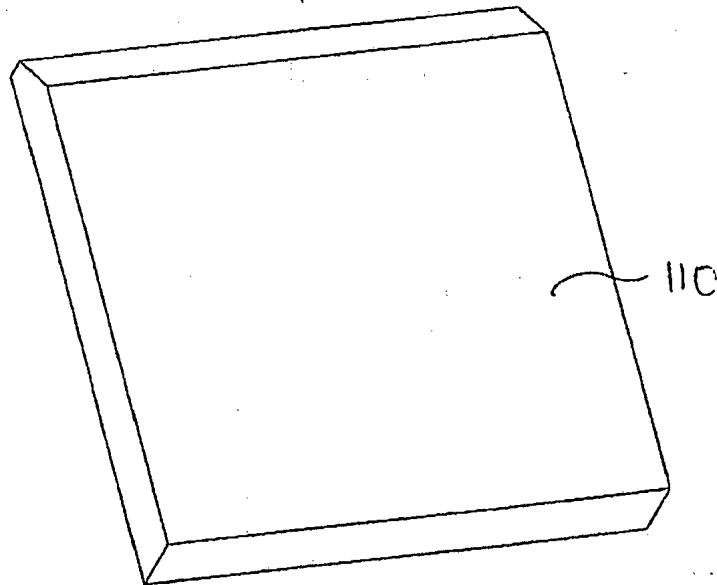


FIG 6a

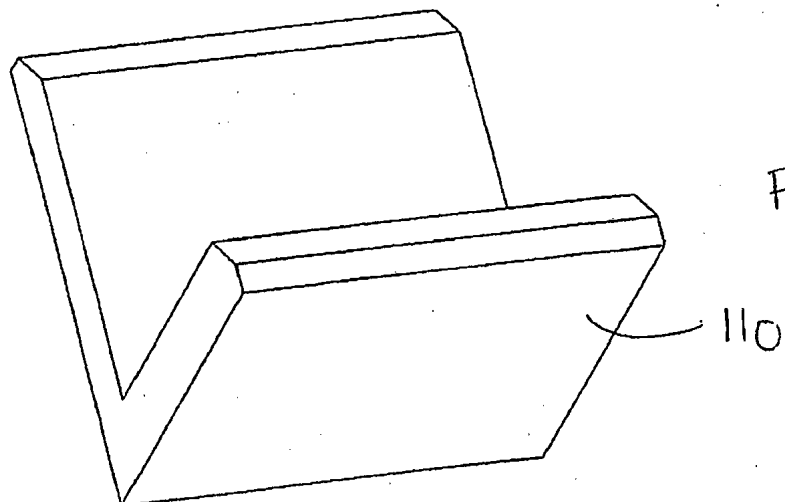


FIG. 6b

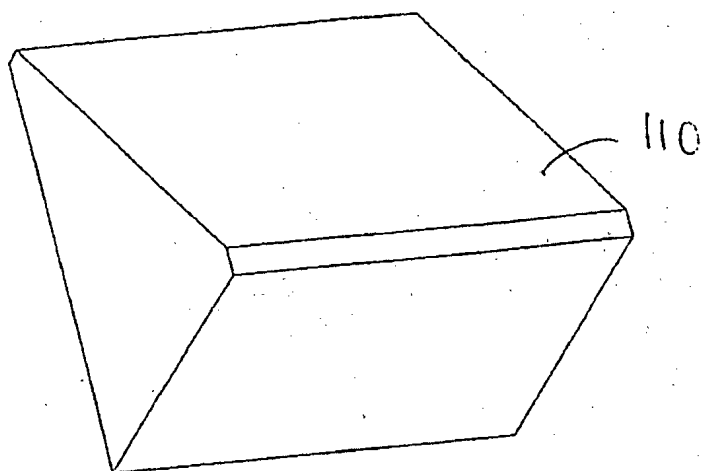


FIG 6c

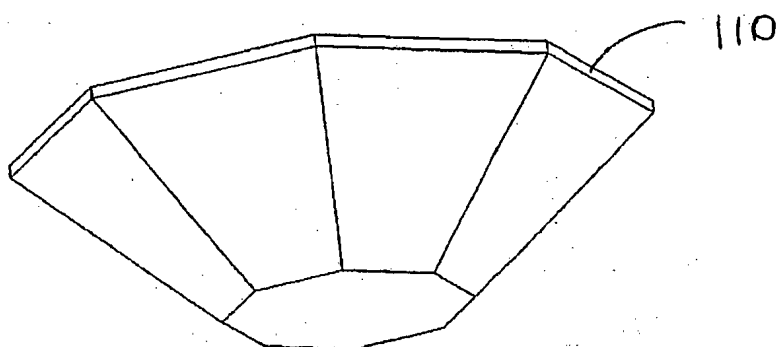


FIG 6d

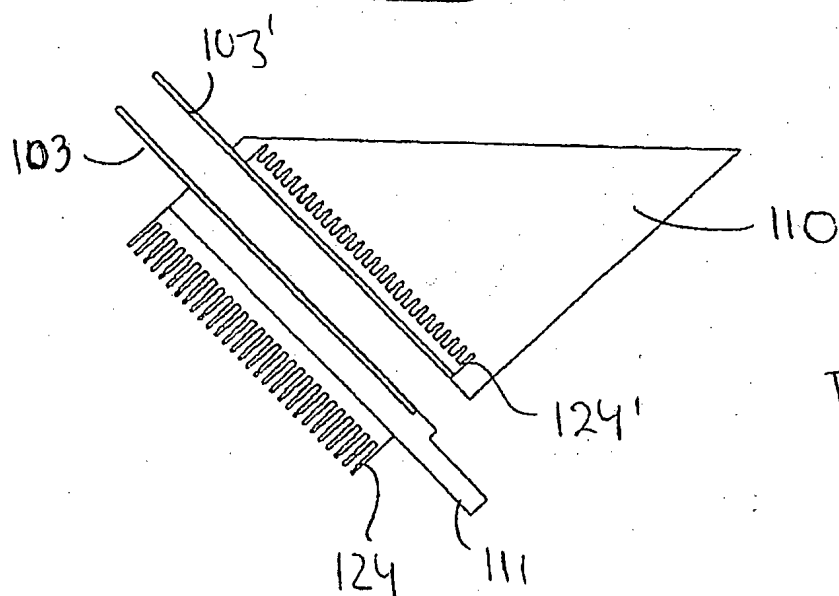
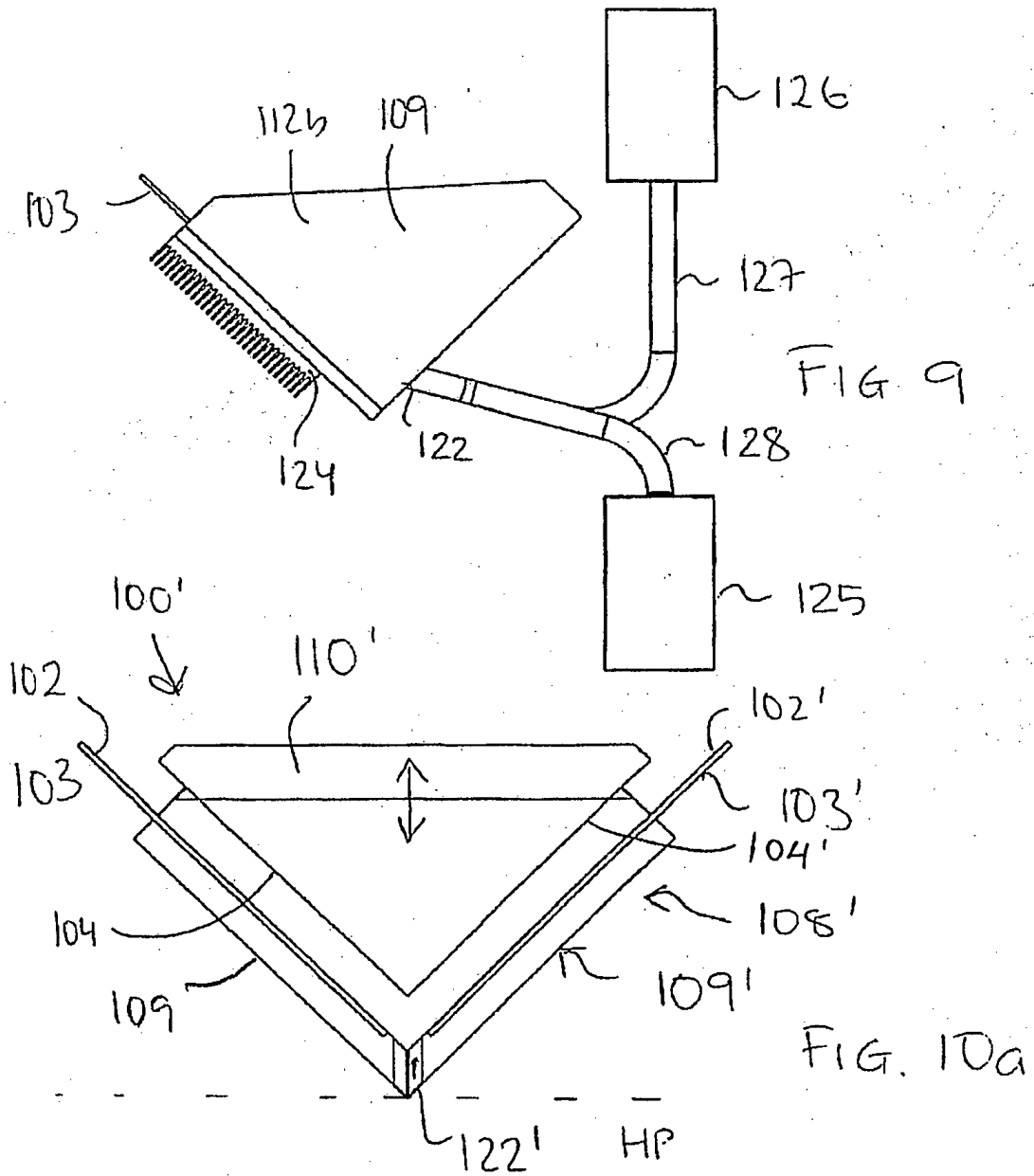
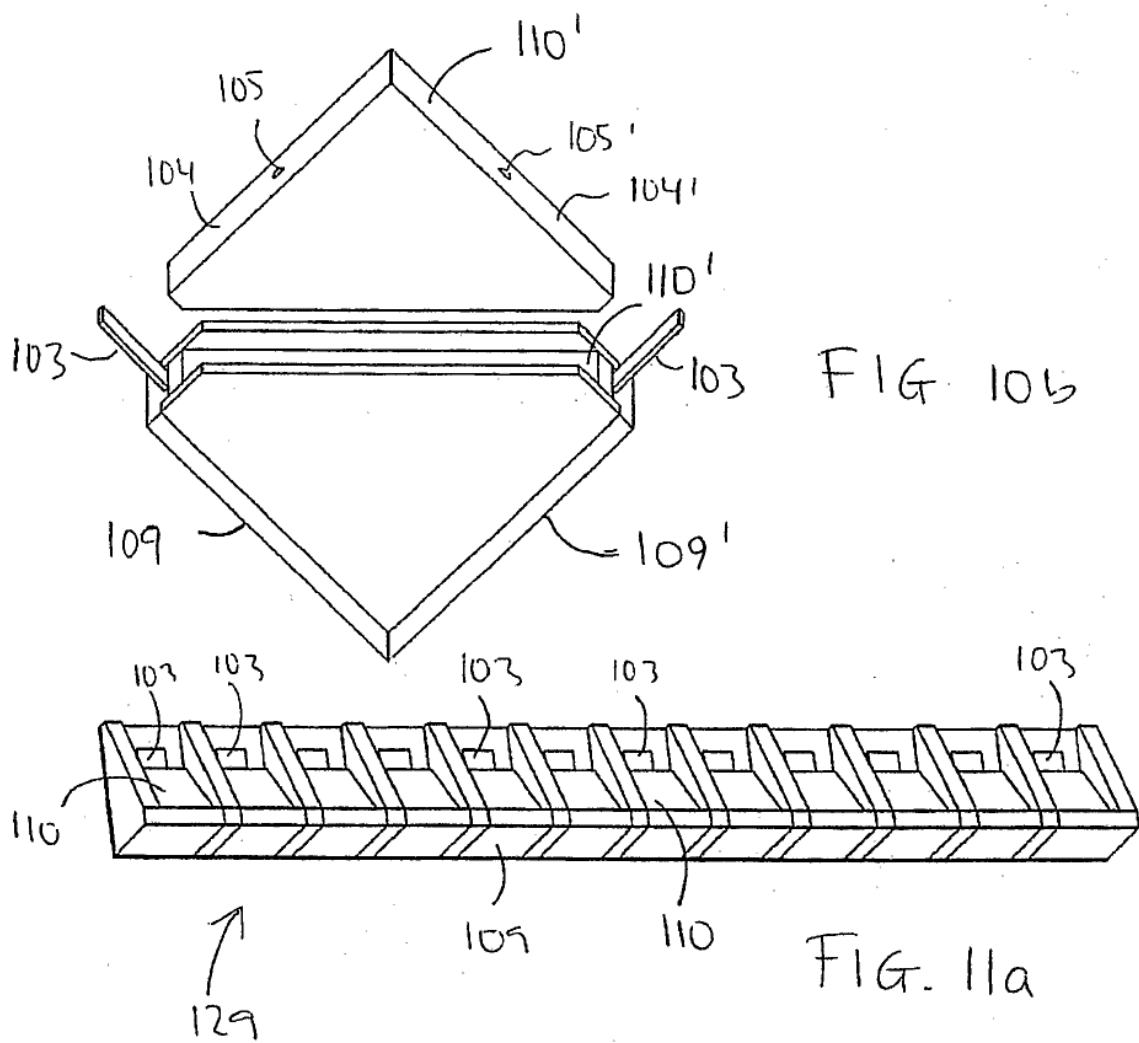
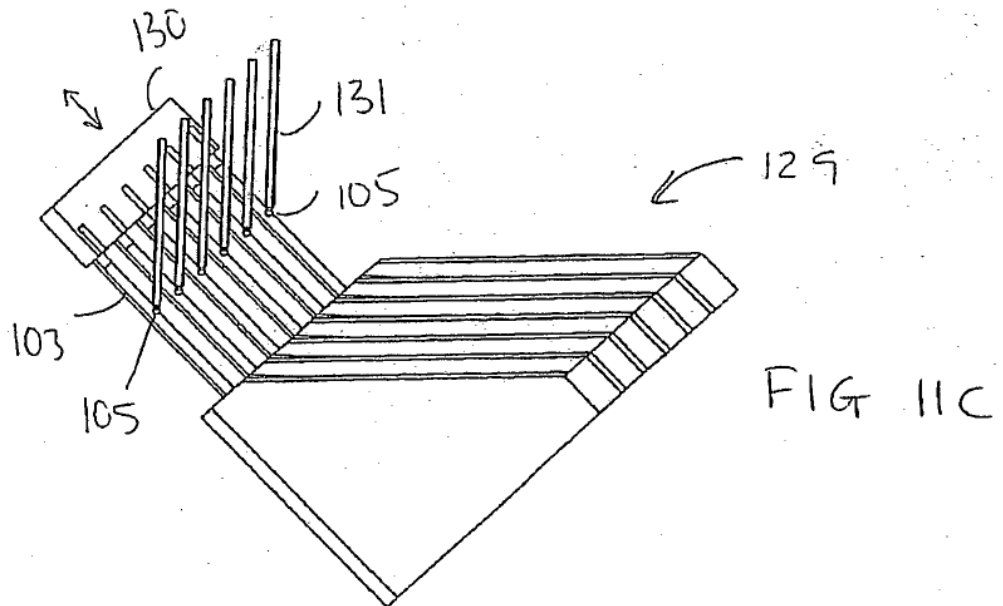
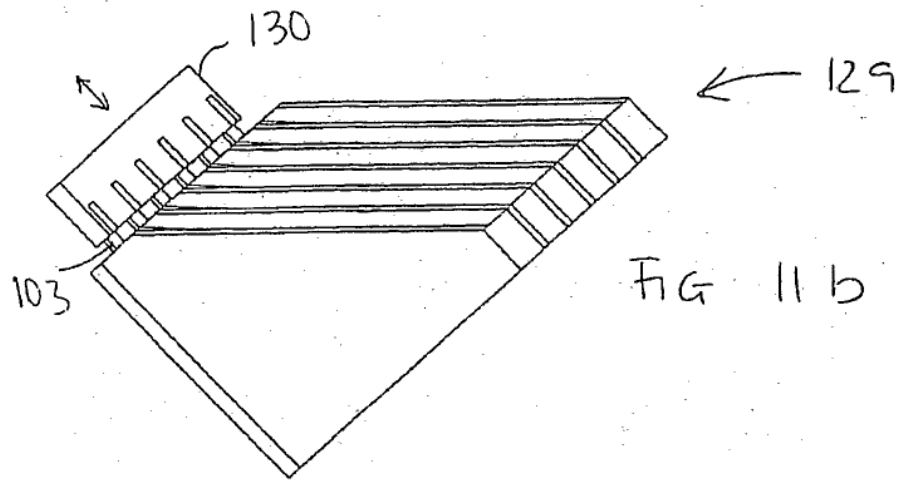


FIG 12







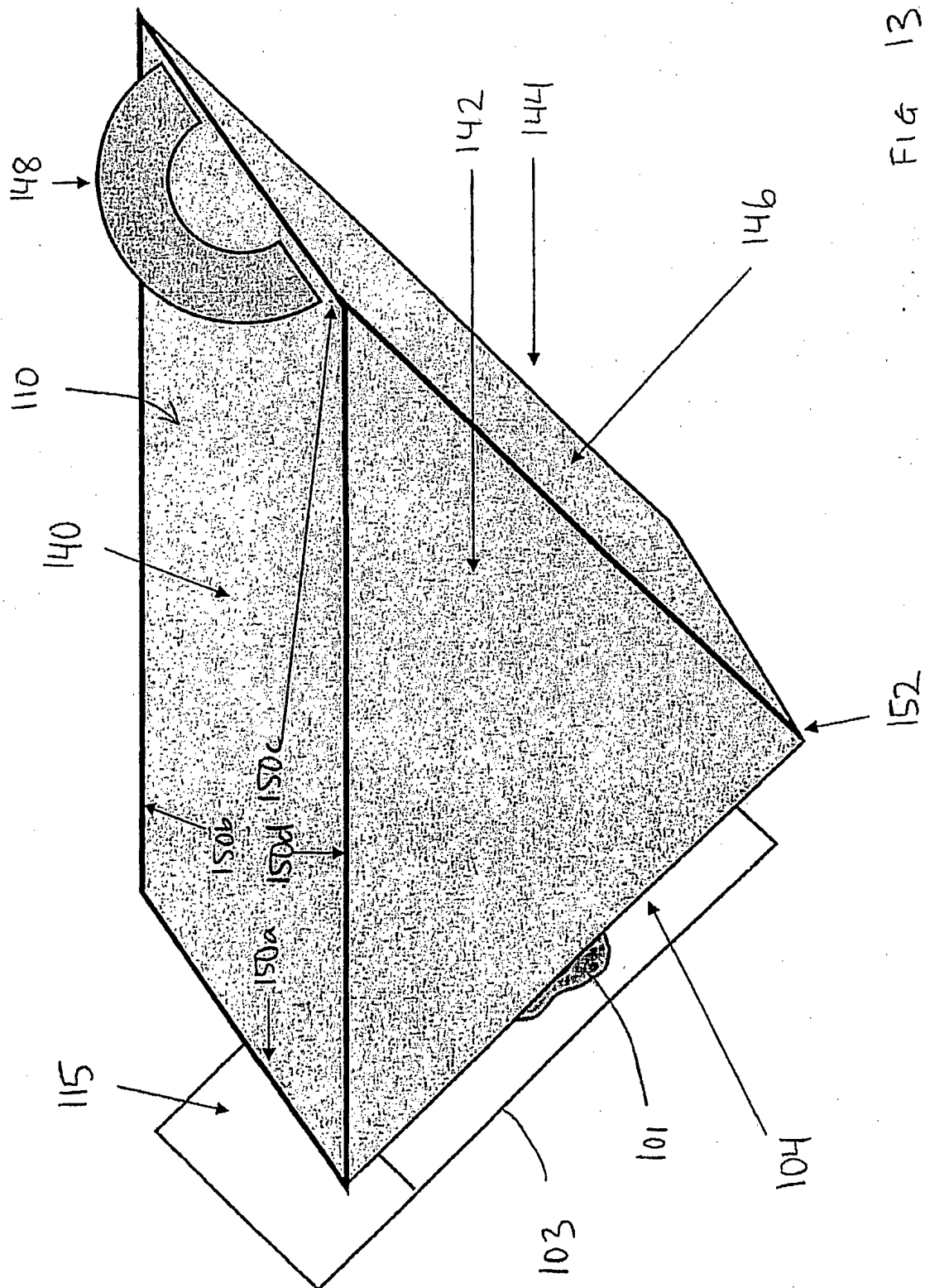
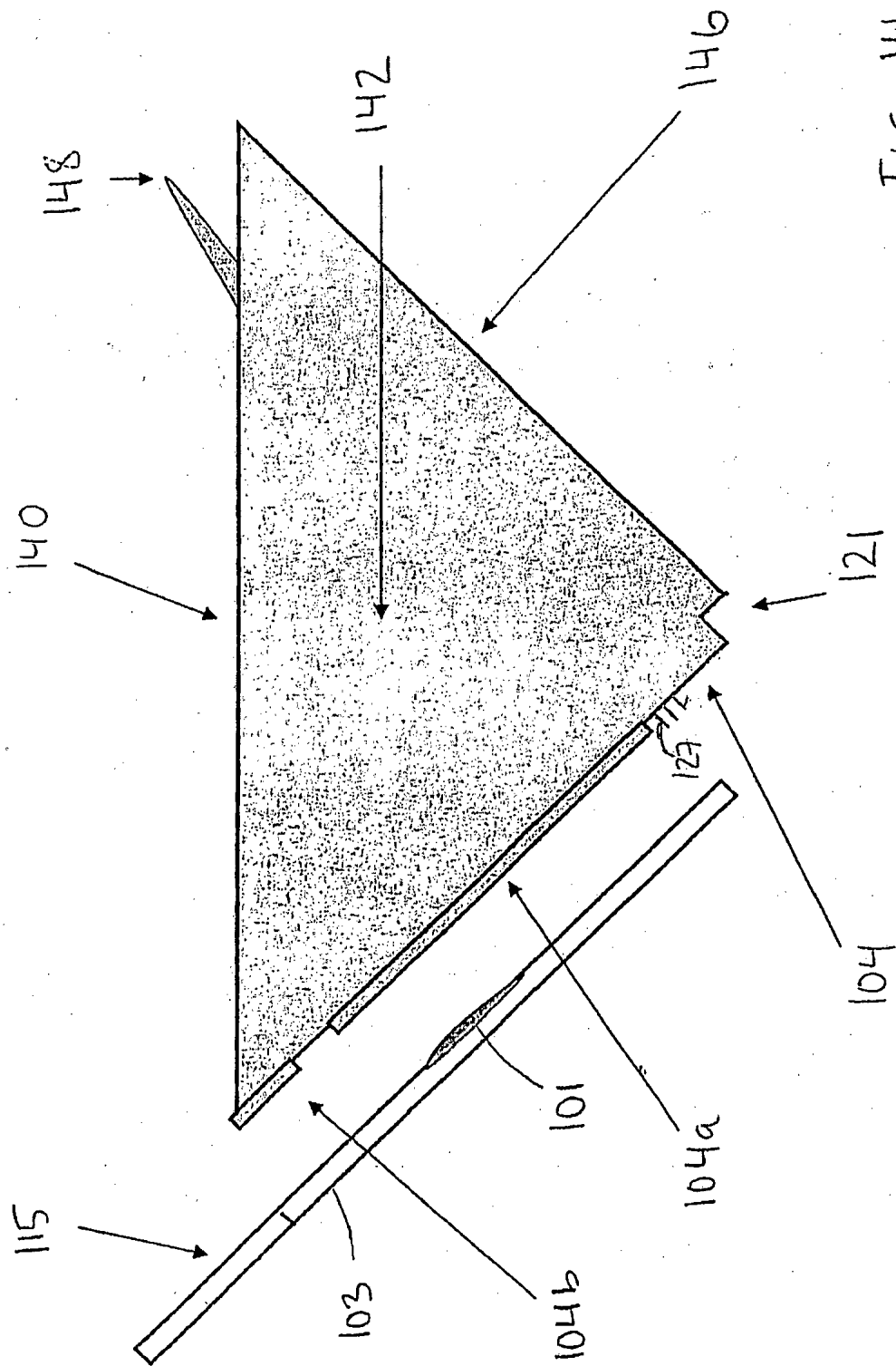


FIG 13



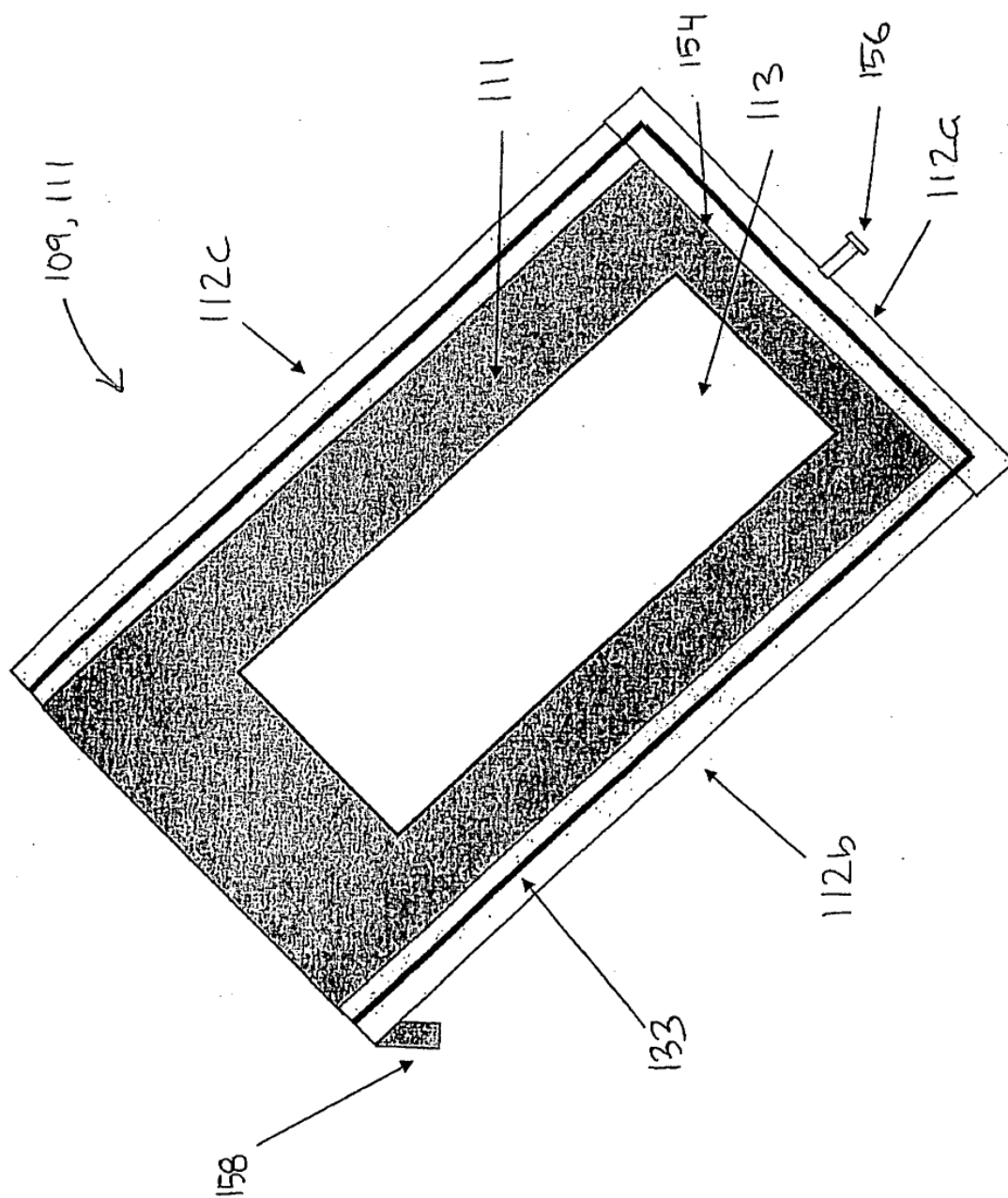


FIG 15

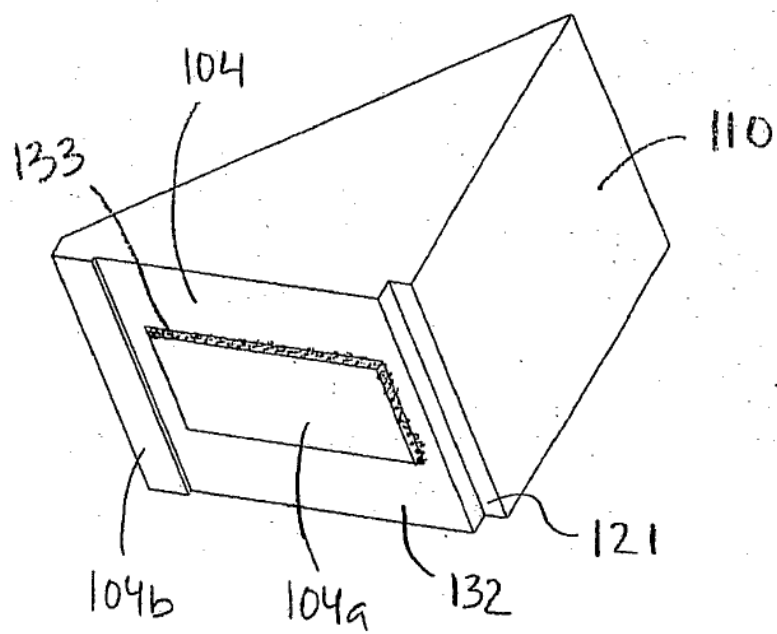


FIG. 16

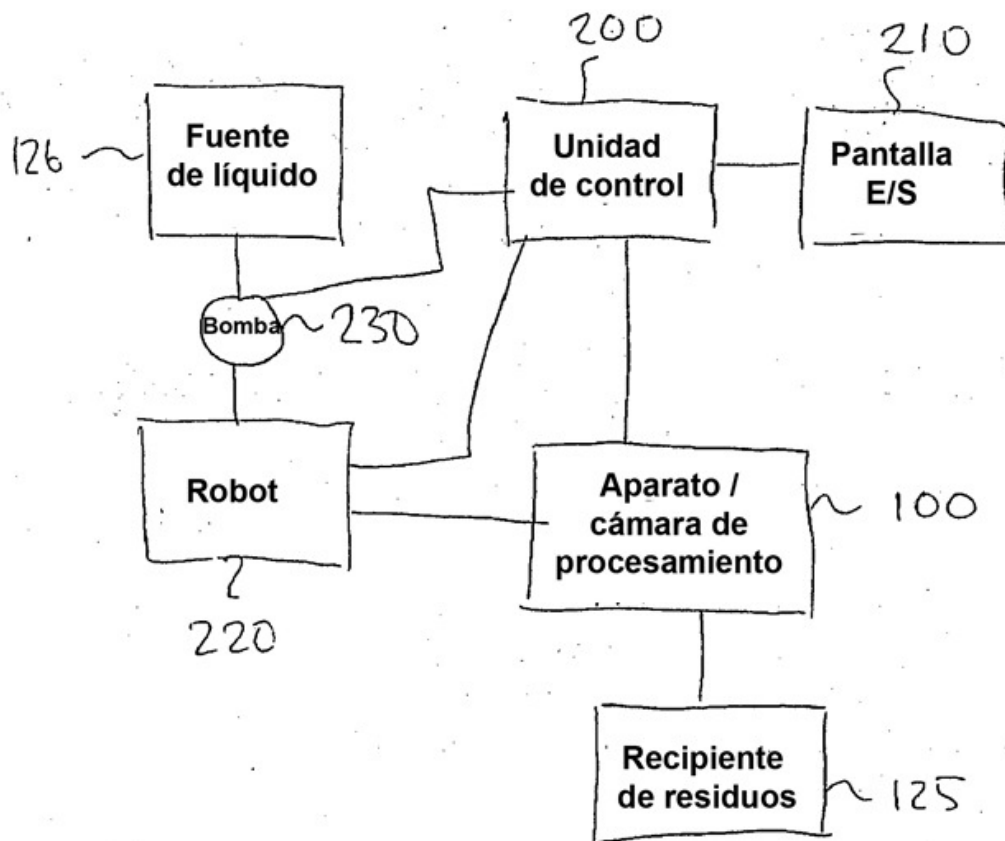


FIG 17

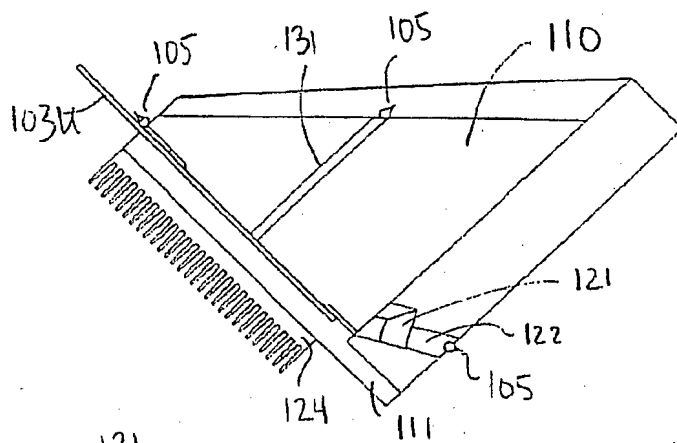


FIG. 8a

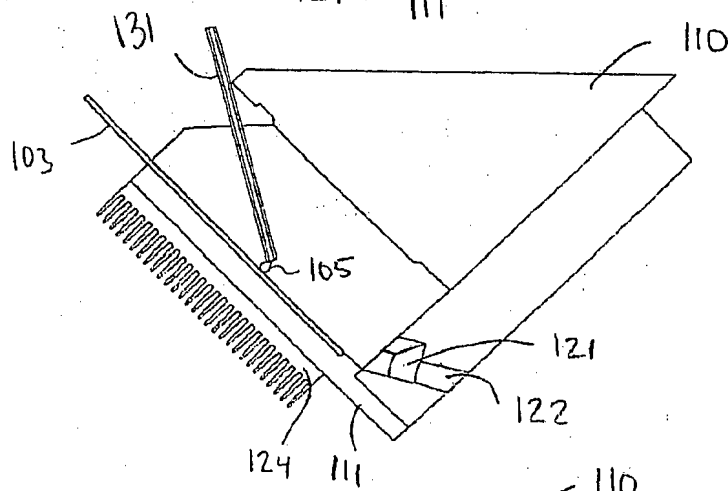


FIG. 8b

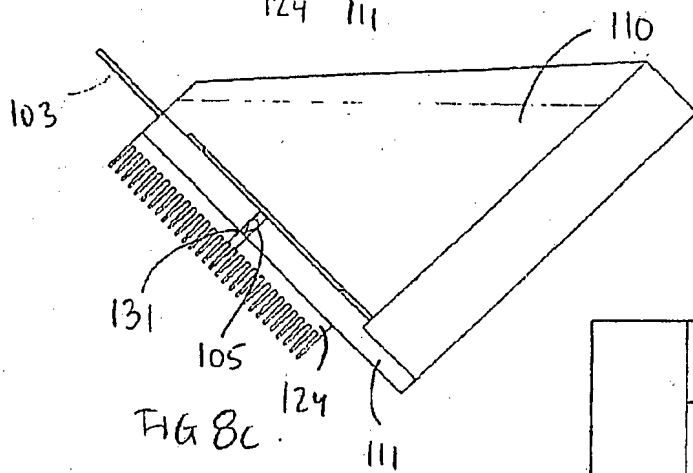


FIG. 8c

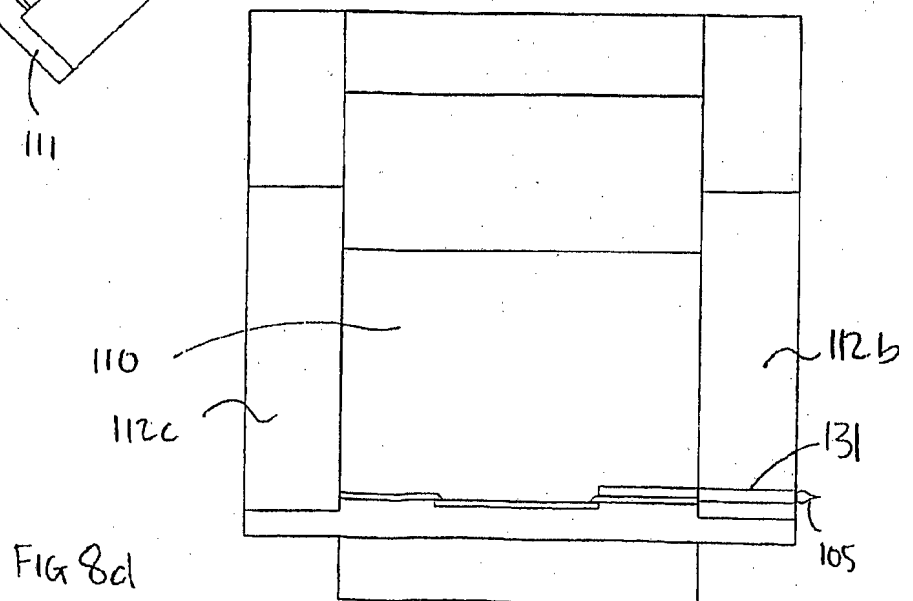


FIG. 8d

