

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 942**

51 Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2009** E 09251218 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** EP 2124054

54 Título: **Aparato de pruebas inmunodiagnósticas que tiene por lo menos un generador de imágenes para proporcionar evaluaciones de aglutinación avanzadas durante el ciclo de centrifugación**

30 Prioridad:

30.04.2008 US 112343

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

30.01.2018

73 Titular/es:

**ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS INC. (100.0%)
100 INDIGO CREEK DRIVE
ROCHESTER, NEW YORK 14626-5101, US**

72 Inventor/es:

**JAKUBOWICZ, RAYMOND F.;
MORAN, DONALD J.;
DEE, MICHAEL L.;
CHIAPPERI, JOSEPH M. y
SAWCZUK, MARK**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 651 942 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).

Aparato de pruebas inmunodiagnósticas que tiene por lo menos un generador de imágenes para proporcionar evaluaciones de aglutinación avanzadas durante el ciclo de centrifugación**Descripción**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La solicitud se refiere al campo de pruebas inmunodiagnósticas y más particularmente a un aparato de pruebas automatizado que tiene por lo menos un generador de imágenes dispuesto en proximidad relativa a una centrífuga usada para sostener por lo menos una muestra de prueba. El por lo menos un generador de imágenes está configurado para proporcionar imágenes de las muestras de prueba para permitir el procesamiento mejorado antes de un ciclo de centrifugación totalmente completado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Las reacciones de aglutinación inmunológicas se usan para identificar varias clases de tipos sanguíneos así como para detectar varias clases de anticuerpos y antígenos en muestras sanguíneas y otras soluciones acuosas. En tales procedimientos, una muestra de glóbulos rojos se mezcla con suero o plasma en o tubos en ensayo o microplacas, en donde la mezcla se incuba y luego se centrifuga. Tienen lugar luego o no varias reacciones dependiendo de, por ejemplo, los tipos sanguíneos de los glóbulos rojos o si están presentes ciertos anticuerpos dentro de la muestra sanguínea. Estas reacciones se manifiestan como grupos de células o como partículas con antígenos o anticuerpos en sus superficies, referidas como aglutinados. El hecho de que no aparezca ningún aglutinado indica que no ha tenido lugar ninguna reacción, mientras que la presencia de aglutinados, dependiendo del tamaño y la cantidad de los grupos formados, indica la presencia de una reacción y el nivel de concentración en la muestra y la fuerza de la reacción.

25

En lugar de usar microplacas o tubos de ensayo, se ha utilizado más recientemente otra forma de método de prueba de aglutinación como se describe en la Patente U.S. Nº 5.512.432 de LaPierre et al. De acuerdo con este método, se contienen micropartículas de perlas de gel o vidrio dentro de una columna pequeña, referida como una microcolumna o microtubo. Se dispensa un reactivo, como un anticuerpo para detectar el antígeno "A", en un diluyente en la microcolumna y se colocan glóbulos rojos de prueba, que pueden contener o no el antígeno "A", en la cámara de reacción encima de la columna. La columna, que es típicamente una pluralidad de columnas formadas en una tarjeta o casete transparente, se centrifuga luego. La centrifugación acelera la reacción, si la hay, entre los glóbulos rojos y el reactivo, y también empuja cualquier célula hacia la parte inferior de la columna. Mientras tanto, las perlas de vidrio o el material de gel actúa como un filtro, y resiste o impide el movimiento hacia abajo de las partículas en la columna. Como resultado, la naturaleza y distribución de las partículas en la microcolumna proporciona una indicación visual de si ha tenido lugar alguna reacción de aglutinación, y si ha tenido lugar tal reacción, la fuerza de la reacción en base a la posición relativa de los aglutinados en la columna.

30

35

Si no ha tenido lugar ninguna reacción de aglutinación, entonces todos o virtualmente todos los glóbulos rojos en la columna pasarán hacia abajo durante el procedimiento de centrifugación, a la parte inferior de la columna en la forma de un pellet. A la inversa, y si no hay una reacción fuerte entre el reactivo y los glóbulos rojos, entonces virtualmente todos los glóbulos rojos se aglutinarán, y se formarán agrupaciones grandes en la parte superior del microtubo por encima de la matriz de gel o perlas en el sentido de que la matriz está dimensionada para dejar que estos grupos pasen a través de ella. Las reacciones que caen dentro de estos dos últimos extremos son posibles pero en algunas no se aglutinarán todos los glóbulos rojos. El porcentaje de glóbulos que se aglutinan y el tamaño de las partículas aglutinadas tienen cada uno una relación con la fuerza de la reacción. Tras el proceso de centrifugación y después de que se hayan completado todos los pasos de procesamiento, el microtubo se examina visualmente por o un operario humano o por visión artificial y se clasifica entonces la reacción entre los glóbulos rojos y el reactivo. La reacción se clasifica o como positiva o negativa, y si es positiva, la reacción se clasifica típicamente adicionalmente en uno de cuatro clases dependiendo de la fuerza de la reacción.

40

45

50

Se han diseñado aparatos y sistemas de pruebas inmunodiagnósticas automatizados que se usan para el manejo, prueba y evaluación de "tarjetas de gel", "casetes de perlas" u otras formas de elementos de prueba como se describen anteriormente que emplean tecnología de aglutinación en columna. En un aparato automatizado típico, se usa un módulo o estación de control que tiene por lo menos un generador de imágenes y un procesador conectado para evaluar los resultados de las pruebas tras la finalización del ciclo de centrifugación, este ciclo durando típicamente entre aproximadamente 10 y 30 minutos. Tras la centrifugación en aparatos convencionalmente conocidos, deben retirarse primero los elementos de prueba de la centrífuga y luego relocalizarse dentro de la estación de control del aparato o el elemento de prueba puede retirarse de la centrífuga y evaluarse manualmente para determinar la extensión de la reacción de aglutinación, si la hay.

55

60

Un problema general y continuo en el campo de las pruebas inmunodiagnósticas es el de mejorar la producción y el tiempo de procesamiento, particularmente con sistemas o aparatos de análisis automatizados. Además y por razones similares, es deseable terminar la prueba si, por ejemplo, tiene lugar un modo de fallo que

65

produciría un resultado obviamente incorrecto y haría perder un tiempo considerable, si la centrifugación fuese a proceder durante su ciclo temporal típico completo. Se cree que hay métodos para determinar o predecir ciertos resultados de la prueba (por ejemplo, reacciones positivas fuertes o negativas fuertes) antes de un ciclo de centrifugación completo.

5 La EP1526370 enseña un aparato para clasificar una muestra de paciente líquida que incluye por lo menos un contenedor de la muestra que tiene una cantidad de una muestra sobre la que se actúa agresivamente para crear un campo de flujo.

10 La JP03110468 enseña un aparato que permite la detección de patrones de aglutinación mientras se gira una microplaca circular.

La EP1450159 enseña un aparato para la detección de aglutinación de ensayos.

15 La US4297104(A) se refiere a un método para detectar o identificar antígenos de virus o eritrocitos o antígenos o anticuerpos celulares en un medio biológico.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 De acuerdo con un aspecto, se divulga un aparato de pruebas inmunodiagnósticas que comprende:

una carcasa;
un controlador (280);

25 un elemento de prueba (60) que comprende por lo menos una tarjeta de gel o un casete de perlas;
una centrifuga (224) dispuesta dentro de dicha carcasa, dicha centrifuga incluyendo un miembro de brazo rotatorio (228) que tiene un par de extremos opuestos (232, 236) que se extienden radialmente hacia afuera desde un cubo central (240) en donde cada uno de los extremos (232, 236) del miembro de brazo rotatorio (228) está configurado para sostener por lo menos un elemento de prueba (60) sobre él para la centrifugación durante un periodo de tiempo predeterminado como se controla por dicho controlador (280);

30 un montaje de generación de imágenes (250) dispuesto en proximidad a dicha centrifuga (224) de tal manera que se puede capturar por lo menos una imagen de por lo menos un elemento de prueba (60) antes de la finalización de dicho periodo de tiempo de centrifugación predeterminado en donde dicho elemento de prueba es capaz de producir una reacción de aglutinación perceptible que puede graduarse, dicha reacción siendo acelerada por centrifugación; y

35 una fuente de iluminación (272) dispuesta en relación a dicho montaje de generación de imágenes, en donde dicho montaje de generación de imágenes (250), y dicha fuente de iluminación se sincronizan por dicho controlador (280) con dicha centrifuga (224) para proporcionar imágenes in situ de dicho por lo menos un elemento de prueba (60);

40 en el que por lo menos una imagen capturada de dicho elemento de prueba tomada antes de la finalización de dicho periodo de tiempo de centrifugación predeterminado incluye datos predictivos, dichos datos predictivos siendo indicativos de si la prueba puede pararse antes de la finalización del periodo de tiempo de centrifugación y en donde el controlador 280 está configurado para detener el motor 244 de la centrifuga 224 cuando el grado de la reacción de aglutinación es predictivo.

45 El elemento de prueba es capaz de producir una reacción de aglutinación predecible que puede graduarse, en donde la reacción de aglutinación se acelera por centrifugación y en donde se toma por lo menos una imagen capturada de dicho elemento de prueba antes de la finalización de un periodo de centrifugación predeterminado y se usa por medio del aparato para el procesamiento de por lo menos un elemento de prueba.

50 En una versión, el generador de imágenes puede capturar una imagen individual o múltiples imágenes de por lo menos un elemento de prueba durante el curso de un proceso de centrifugación de tal manera que se puede obtener un valor previsto de una reacción de aglutinación graduable. Si se pueden obtener datos predictivos adecuados, el proceso de centrifugación puede detenerse antes del tiempo de finalización de un periodo de centrifugación típico. En una versión, puede detectarse una velocidad de cambio en la reacción por inspección de imágenes capturadas, ya sea secuencialmente o en comparación con una imagen estándar. Por ejemplo y de acuerdo con una versión, puede determinarse una velocidad de cambio ya sea en base a la distancia recorrida en el tiempo para predecir un punto final de la reacción. Alternativamente, la por lo menos una imagen capturada puede usarse para determinar si existe un modo de fallo, por ejemplo, ya sea en el elemento de prueba o en el mismo proceso. Se proporciona una fuente de iluminación que puede activarse con el propósito de generación de imágenes, como una lámpara estroboscópica u otra fuente de luz controlable. En una versión, una lámpara estroboscópica y un generador de imágenes están cada uno sincronizados con la rotación de la proximidad entre ellos.

65 El generador de imágenes funciona dinámicamente; es decir "sobre la marcha", para proporcionar datos

mientras la centrífuga está todavía en funcionamiento.

Se divulga un método para realizar pruebas inmunodiagnósticas, dicho método incluye los pasos de: añadir la muestra del paciente a un elemento de prueba con el propósito de crear una reacción de aglutinación que pueda graduarse, dicho elemento de prueba incluyendo por lo menos una columna que retiene un material de prueba inerte, un reactivo, y una cantidad de dicha muestra del paciente en donde el material de prueba es capaz de producir una reacción de aglutinación; colocar dicho elemento de prueba dentro de una centrífuga; centrifugar dicho elemento de prueba para acelerar la reacción de aglutinación; y generar imágenes de dicho elemento de prueba antes de la finalización de un ciclo de centrifugación completo para obtener datos de prueba predictivos.

El método incluye además los pasos de predecir el grado de una reacción de aglutinación formada dentro del elemento de prueba antes de la finalización del ciclo de centrifugación y finalizar el paso de centrifugación en base a los datos predictivos obtenidos. De acuerdo con este método, pueden obtenerse imágenes in-situ ya sean individuales y/o múltiples en las que el paso de generación de imágenes pueden realizarse dinámicamente mientras la centrífuga está todavía funcionando o estáticamente en un punto intermedio en el ciclo de prueba con el elemento de prueba ya sea en la centrífuga o retirarse de manera separada para evaluación.

De acuerdo con otra versión, se describe un aparato de pruebas inmunodiagnósticas que comprende una centrífuga, por lo menos un generador de imágenes dispuesto en proximidad a dicha centrífuga de tal manera que se puede capturar por lo menos una imagen de por lo menos un elemento de prueba que es capaz de producir una reacción de aglutinación perceptible que puede graduarse. El por lo menos un generador de imágenes está dispuesto para capturar dicha por lo menos una imagen mientras dicho por lo menos un elemento de prueba está en la centrífuga y en el que dicha por lo menos una imagen capturada se captura antes de la finalización de un periodo de tiempo de centrifugación predeterminado.

Una ventaja que se obtiene usando el aparato y método como se describen en la presente es que es posible extraer más datos relacionados con aspectos de una prueba inmunodiagnóstica y también determinar un resultado más temprano que con los aparatos de prueba actualmente conocidos. También es ventajoso en que se pueden también identificar modos de fallo en un punto anterior del proceso, proporcionando de este modo ahorros de tiempo significativos y proporcionando oportunidades de planificación adicionales.

Además, proporcionar generación de imágenes in situ de los elementos de prueba proporcionar mejoras drásticas en la gestión del tiempo usando aparatos de prueba en que los elementos de prueba inmunodiagnóstica no requieren más una operación separada para transportarlos a una cola de lectura, simplificando y optimizando de este modo el diseño y espacio de tal aparato, a la vez que se mejora significativamente la producción.

Estas y otras características y ventajas serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente Descripción Detallada, que debe leerse en conjunción con los dibujos acompañantes.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

- La Fig. 1 es una vista en planta superior de un aparato de análisis de sangre automatizado del estado de la técnica;
- La Fig. 2 es una vista frontal simplificada de un aparato de análisis de sangre automatizado de la Fig. 1;
- Las Figs. 3 y 4 son vistas frontales de un elemento de pruebas inmunodiagnósticas del estado de la técnica, en las que la Fig. 3 representa el elemento de prueba antes de la prueba y la Fig. 4 representa el elemento de prueba tras la prueba y después de que hayan tenido lugar las reacciones de aglutinación dentro de las columnas del elemento de prueba;
- La Fig. 5 representa una vista parcial de una porción de un aparato automatizado que incluye un sistema de centrifugación/generación de imágenes automatizado;
- La Fig. 6 es un diagrama de bloques esquemático de un aparato de pruebas inmunodiagnósticas automatizado que incluye el sistema integrado de la Fig. 5; y
- La Fig. 7 es un diagrama de flujo de un procedimiento de prueba que emplea el aparato de las Figs. 5 y 6.

DESCRIPCION DETALLADA

Lo siguiente se refiere al aparato y métodos relacionados para pruebas inmunodiagnósticas de por lo menos un elemento de prueba ejemplar, en este ejemplo, una "tarjeta de gel" o "casete de perlas". Será evidente que pueden incorporarse otras formas de aparatos así como otras formas de elementos de prueba, como microplacas y similares que aplican los mismos aspectos inventivos. Además y para proporcionar un marco de referencia adecuado con respecto a los dibujos acompañantes, se usan ciertos términos en todo el documento. No se pretende que estos términos sean limitativos del alcance de los conceptos inventivos descritos en la presente, excepto en situaciones donde se indica específicamente.

En referencia a las Figs. 1-2, se muestra un aparato de pruebas inmunodiagnósticas del estado de la técnica. De acuerdo con este ejemplo específico, el aparato es un aparato de diagnóstico AutoVue® fabricado por Ortho-Clinical Diagnostics, Inc, que está marcado generalmente en la presente con el número de referencia 100. Este aparato de pruebas 100, como se describe con más detalle en la Patente U.S. de titularidad compartida 5.578.269 de Yaremko et al., se define de manera general por un marco 114 que aloja una pluralidad de módulos o montajes individuales, incluyendo un suministro de mantenimiento de muestras y reactivos, una estación de la incubadora 117, una centrifuga 118, una estación de análisis 124 y un montaje de cajón 127, cada uno mostrado en la Fig. 1.

Más particularmente, el suministro de mantenimiento de muestras y reactivos 115 de acuerdo con este aparato 100 específico incluye una pluralidad de frascos del paciente que están dispuestos en una gradilla de muestras 116, así como los reactivos que están dispuestos de manera separada en frascos mantenidos dentro de una gradilla de reactivos 120. También se proporciona un lector de códigos de barras 119 para identificar la muestra que se está probando en donde los frascos incluyen etiquetas (no mostradas) con simbología codificada como el número de lote, fecha de caducidad y otra información pertinente. Un mecanismo de accionamiento 135, mostrado en la Fig. 2, se usa para rotar el suministro en donde está incluido adicionalmente un aparato de sujeción del tubo 136. La estación de la incubadora 117 incluye una gradilla de casetes 129 que incluye respectivamente la primera y la segunda estaciones 131, 133, así como un mecanismo de accionamiento que incluye un motor 137. La centrifuga 118 incluye un motor 139 y un rotor 141. La estación de análisis 124 incluye el medio de mantenimiento 143, el montaje de iluminación 145, un subsistema de generación de imágenes 147, un subsistema de procesamiento 148 conectado con el subsistema de generación de imágenes, un subsistema de transporte 149, una gradilla de almacenamiento 151, un lector de código de barras 153, y un receptáculo de desechos 155. En referencia a las Figs. 1 y 2, el montaje de cajón 127 incluye un cajón 157, una bandeja deslizante 159, un área de mantenimiento 160, un motor 161, una barra de sensores 163 y un lector de códigos de barras 165. Un montaje de transporte 167 del aparato 100 incluye un brazo robótico 169 y un dispositivo de agarre 171. Un montaje de pipetas 173 incluye una pipeta 175 unida al brazo robótico 177, este montaje incluye además áreas de lavado superficial y profundo 179, así como paquetes de dilución celular 181.

Antes de describir el funcionamiento del aparato 100 y en referencia a la Fig. 3, se muestra un elemento de prueba ejemplar 60 que puede usarse con el aparato de pruebas inmunodiagnósticas automatizado 100 de las Figs. 1-2. Este elemento de prueba 60 se define por un sustrato plano 64 hecho de plástico u otro material adecuado que incluye un lado superior 66 y un lado inferior opuesto 67. Una pluralidad de microtubos transparentes 68 están sostenidos por el sustrato plano 64, cada uno de los microtubos estando dispuesto verticalmente y separados entre sí. Cada microtubo 68, como se proporciona en el elemento de prueba 60 descrito en la presente, incluye una porción superior 69 que tiene un extremo abierto que está dispuesto de manera coplanaria con el lado superior 66 del elemento. Cada porción superior 69 se extiende en una porción inferior 70, la porción inferior teniendo un diámetro más pequeño que el de la porción superior y en el que las porciones superior e inferior están separadas por una porción ahusada transicional hacia adentro 73. Cada microtubo 68 contiene una cantidad de un material inerte 72, como una matriz de partículas de gel o una pluralidad de perlas de vidrio, que puede estar recubierto con un antígeno o anticuerpo para formar un medio o suspensión acuosa. Una envoltura de aluminio perforable 76 está asegurada al lado superior 66 del elemento de prueba 60 que cubre y cierra las partes superiores de cada uno de los microtubos 68, sellando los mismos y en donde los antígenos y anticuerpos se han añadido antes de la adición del sellado con lámina en el momento de la fabricación. Cada elemento de prueba 60 incluye además una etiqueta 80 así como un código de barras 82, cada uno identificando varios datos relativos al elemento, incluyendo el tipo de elemento de prueba, fecha de fabricación, y fecha de caducidad recomendada del elemento de prueba y sus contenidos. Este código de barras 82 puede incluir otros datos, como el fabricante del elemento de prueba, así como el momento y lugar de fabricación, número de lote u otra información.

En referencia a las Figs. 1-3 y al funcionamiento general del aparato de pruebas 100, se cargan inicialmente una pluralidad de elementos de prueba 60 en el aparato de pruebas a través del montaje de cajón 127 a una posición en la que el dispositivo de agarre 171 del montaje de transporte 167 tiene acceso. Un elemento de prueba 60 se coge luego por el dispositivo de agarre 171 y se mueve al lector del código de barras 165 del montaje de cajón 127 en donde la información del elemento de prueba se lee y verifica. Tras la lectura, los elementos de prueba 60 se cargan en la incubadora 117 por medio del dispositivo de agarre 171, y más específicamente la gradilla de casetes 129, en relación con un montaje de perforación 183. El montaje de perforación 183 del aparato de pruebas 100 descrito en la presente se usa para perforar aberturas en la envoltura de aluminio 76 del elemento de prueba 60 por medio de una pluralidad de elementos de perforación (no mostrados) dispuestos en un montaje rotatorio (no mostrado). Alternativamente, podría usarse la pipeta 175 u otro medio de perforación para esta función. Los elementos de perforación se accionan por medio de solenoides u otro medio similar de manera recíproca. La incubadora 117 mueve luego el elemento de pruebas 60 a una posición que permite que la pipeta 175 dispense una cantidad de la muestra del paciente a las columnas. La pipeta 175 se maneja para extraer fluidos desde las gradillas de reactivos y muestras 116, 120 del suministro de muestras y reactivos 115. Tras perforar o retirar la envoltura de aluminio 76, una cantidad predeterminada de la muestra del paciente (en la forma de glóbulos rojos (RBCs) y sueros desde el suministro de muestras 115 se añade a la porción inferior 70 de cada microtubo 68 a través del montaje de pipeta 127 y luego se incuba el elemento de prueba 60. El elemento de prueba 60 puede ser agarrado y transportado a la centrifuga 118 por medio del dispositivo de agarre 171 del montaje de transporte 167.

Posteriormente, el elemento de prueba se centrifuga en orden de acuerdo con un protocolo predeterminado para acelerar la reacción de aglutinación (si la hay) entre el reactivo y la muestra que puede graduarse, por ejemplo, para agrupamiento sanguíneo.

5 En términos de procesamiento, un ciclo de centrifugación típico puede extenderse durante 10-20 minutos o más, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica que se va a realizar por el aparato. Para evaluar la reacción resultante, si la hay, los elementos de prueba 60 se retiran de la centrífuga 118 del aparato de pruebas 100 por medio del dispositivo de agarre 171 y el elemento de prueba se transfiere a la gradilla de almacenamiento 151 de la estación de análisis 124. Esta gradilla 151 rota luego en orden a la posición del elemento de prueba 60
10 inmediatamente adyacente al soporte de elementos de prueba 143. El subsistema de transporte 149 de la estación de análisis 124 posteriormente transfiere el elemento de prueba 60 desde la gradilla de almacenamiento 151 al soporte de elementos 143 y se obtiene una imagen digitalizada del elemento de prueba, o porciones pertinentes del mismo, usando el subsistema de generación de imágenes 147 en combinación con el montaje de iluminación 145. Los datos digitalizados del elemento de prueba 60 se utilizan entonces por el subsistema de procesamiento conectado 148 para determinar si ha tenido lugar una reacción en el elemento de prueba y si ha sido así, la clasificación de la reacción. Esta determinación puede hacerse también en base a las imágenes usando visión artificial.

20 Un elemento de prueba ejemplar 60 se muestra en la Fig. 4 tras la centrifugación, y en el que han tenido lugar reacciones variables en los microtubos sostenidos 68 del mismo. El principio de los microtubos 68 del elemento de prueba 60 es que el reactivo recubierto sobre el material inerte 72 puede reaccionar con los glóbulos rojos de la muestra del paciente y formar grupos (aglutinados) en los que el filtrado evita que pasen a través de él grupos grandes indicativos de una reacción fuertemente positiva. En esta situación, se formará una capa de partículas aglutinadas 190 por encima del gel o de la matriz perlitica, proporcionando una indicación visual de la reacción fuertemente positiva. A la inversa y en ausencia de cualquier reacción, un pellet de glóbulos rojos 196 pasará a través del material inerte 72 y se establecerá en la parte inferior del microtubo 68, indicando una reacción negativa. También pueden ser posibles grados variables de reacción entre estos dos extremos en donde los aglutinados 198 se disponen a lo largo de la columna. Alternativamente, los elementos de prueba 60 pueden inspeccionarse visualmente tras la retirada de la centrífuga 118.

30 Con lo anterior sirviendo como antecedente y en referencia a la Fig. 5, se muestra una cámara o módulo de centrífuga 222 de un aparato de pruebas 200 de acuerdo con una realización de la invención. El aparato de pruebas 200 descrito en la presente se muestra meramente esquemáticamente e incluye un suministro del paciente y reactivo 204, una incubadora 208 y un montaje de transporte 210.

35 La cámara o módulo de la centrífuga 222 del aparato descrito en la presente se define por una carcasa (no mostrada) que retiene la centrífuga 224. La centrífuga 224 de acuerdo con esta realización incluye un miembro de brazo rotatorio 228 que tiene un par de extremos opuestos 232, 236 que se extienden radialmente hacia afuera desde un cubo central 240. Cada uno de los extremos 232, 236 del miembro de brazo rotatorio 228 están configurados para sostener por lo menos un elemento de prueba 60 sobre él, como el elemento ejemplar descrito anteriormente con respecto a la Fig. 3. De acuerdo con la presente realización, se sostiene un elemento de prueba 60 por una abrazadera en cada extremo del brazo 232, 236 con el extremo superior 66, Fig. 3, del elemento estando sostenido de tal manera que la pluralidad de microtubos 68 se disponen horizontalmente, como se muestra en la Fig. 6.

45 En referencia a las Figs. 5 y 6, el miembro de brazo rotatorio 228 está asegurado de manera fija al cubo central 240, en donde el cubo y por lo tanto el miembro de brazo se hacen girar cada uno sobre un eje 247 dispuesto verticalmente por medio de un mecanismo de accionamiento que incluye un motor, mostrado aquí esquemáticamente en la Fig. 5 por el número de referencia 244.

50 De acuerdo con una versión preferida, un montaje de generación de imágenes 250 está dispuesto dentro de la cámara de la centrífuga 222 del aparato de pruebas 220 se monta preferiblemente en una localización fija dentro de la carcasa de tal manera que los extremos 232, 236 del miembro de brazo rotatorio 228 de la centrífuga 224 pasen en relación al mismo. Debe señalarse de paso que pueden proporcionarse esquemas de montaje alternativos. Por ejemplo, puede proporcionar una centrífuga tipo balde en la que una porción de la centrífuga que sostiene el por lo menos un elemento de prueba puede pivotar hacia afuera lejos del cubo central bajo la influencia de la fuerza centrífuga. En esta situación, el montaje de generación de imágenes puede posicionarse alternativamente para acceder al por lo menos un elemento de prueba desde arriba. Son posibles otras configuraciones similares.

60 El montaje de generación de imágenes 250 de acuerdo con esta realización incluye por lo menos un generador de imágenes electrónico, como un generador de imágenes tipo CCD o CMOS que tiene una matriz de píxeles que está dispuesto dentro de una carcasa 260 que tiene una abertura 264 que permite que se capture una imagen del miembro de brazo rotatorio 228, y en particular un elemento de prueba 60 retenido. Alternativamente, pueden utilizarse otros medios de generación de imágenes, como una cámara convencional. Un montaje de
65

iluminación 272 está dispuesto en relación con el montaje de generación de imágenes 250 e incluye una fuente de luz como una lámpara estroboscópica, al menos un LED, lámpara incandescente, u otras fuente adecuada capaz de emitir luz. El montaje de iluminación puede disponerse de manera separada en relación al montaje del generador de imágenes 250 o puede integrarse directamente en el mismo, como un montaje de flash de una cámara convencional de 35 mm, a modo de ejemplo.

En referencia a la Fig. 5 y de acuerdo con una versión, el control del montaje de generación de imágenes 250 y el montaje de iluminación 272 se sincroniza por un controlador, mostrado esquemáticamente en la presente como 280, con la posición rotacional del miembro de brazo 228 de la centrífuga 224 para capturar al menos una imagen del elemento de prueba 60 durante el proceso de centrifugación en un punto intermedio durante el ciclo. Pueden obtenerse in-situ por lo tanto múltiples imágenes o una secuencia de imágenes, mostrada esquemáticamente como 285 en la Fig. 6 por control adecuado del tiempo de integración del generador de imágenes electrónico en conjunción con la velocidad rotacional de la centrífuga 224. Las imágenes resultantes se transmiten al controlador 280, que de acuerdo con esta realización incluye medios de procesamiento para proporcionar una imagen digitalizada in-situ. Usando al menos una imagen in-situ, es posible proporcionar graduaciones predictivas de una reacción de aglutinación resultante (o falta de reacción) al usuario del aparato 200. En otra versión, la velocidad de cambio de aglutinados que se desplazan a través de la matriz inerte puede determinarse algorítmicamente en base a el avance capturado de un ciclo de centrifugación completo. Alternativamente, los resultados de las imágenes puede dirigirse al usuario para mostrarse in situ en donde el usuario puede elegir finalizar el proceso de centrifugación antes de un ciclo completado. Como tal, el tiempo de procesamiento para las pruebas inmunodiagnósticas puede reducirse efectiva y significativamente.

También se divulga una versión alternativa en la que, en lugar de usar el generador de imágenes "sobre la marcha", la centrífuga 222 puede detenerse en un punto intermedio en el ciclo y el montaje de generación de imágenes 250 puede usarse para capturar al menos una imagen del elemento de prueba 60, y particularmente el de los microtubos transparentes 68. Alternativamente, la centrífuga 222 puede detenerse y el por lo menos un elemento de prueba 60 sostenido puede retirarse por medio de un dispositivo de agarre u otro medio usando un montaje de transferencia del aparato o de otra manera a un punto intermedio predeterminado en el ciclo del tiempo de centrifugación antes de la finalización. El elemento(s) de prueba puede transferirse a la estación de análisis del aparato de pruebas, como se ha descrito anteriormente con respecto a las Figs. 2 y 3, y puede capturarse por lo menos una imagen de por lo menos una columna para evaluación usando un montaje de generación de imágenes contenido. La imagen(es) resultante(s), como las de predicción, pueden usarse para hacer la finalización predictiva del grado de la reacción resultante, si la hay, o para identificar un modo de fallo del proceso o un elemento de prueba por adelantado de un ciclo de centrifugación completo. Debe señalarse además que la forma de centrífuga empleada no es necesariamente crítica para los trabajos de la invención siempre que el generador de imágenes, si se usa dentro del módulo de la centrífuga, puede acceder adecuadamente a un elemento(s) de prueba retenido y por lo tanto el que se describe se pretende que sea meramente ejemplar.

En referencia a la Fig. 7, se muestra un diagrama de flujo 300 que representa un proceso empleando metodológicamente las configuraciones mostradas en las Figs. 5 y 6, y con propósito de descripción usando los elementos de prueba 60, las Figs. 3 y 4, u otros elementos que son capaces de producir una reacción de aglutinación visualmente aceptable. Siguiendo el diagrama de flujo de la Fig. 7, pero en referencia a las figuras restantes y de acuerdo con el paso 304, los elementos de prueba 60 se cargan en la centrífuga 222 por medio del montaje de transporte 210 tras la incubación y antes de los pasos de procesamiento, como se describe en el paso 302 precedente. Antes de esta carga y aunque no se indica en el diagrama de flujo, podría capturarse una primera imagen del elemento de prueba 60 ya sea en la estación de análisis o de otra manera, para proporcionar una imagen estándar antes de la carga de la muestra del paciente o antes de la carga en la centrífuga 222. De acuerdo con una versión, la centrífuga 222 está típicamente programada para funcionar durante un periodo o ciclo predeterminado (por ejemplo, 10-30 minutos), que se inicia por el paso 306, usando el controlador 280. De acuerdo con esta versión, sin embargo, el montaje de generación de imágenes 250 se utiliza para capturar imágenes in-situ de los elementos de prueba 60 durante el ciclo de centrifugación, ya sea finalizando la centrífuga y capturando una imagen, finalizando la centrífuga y retirando el elemento de prueba para obtener una imagen o capturando al menos una imagen dinámicamente, o sobre la marcha, en base a la posición del miembro de brazo rotatorio 228, paso 310, y para determinar en base a los resultados de la por lo menos una imagen capturada si hay suficiente información para predecir por adelantado si ha tenido lugar una reacción, paso 310, y si es así, el grado de la reacción, paso 312, (es decir, fuertemente positiva o fuertemente negativa) o si ha tenido lugar un modo de fallo, paso 313. En el caso en el que se captura primero una imagen estándar y revela, por ejemplo, un defecto (por ejemplo, un arañazo) en el elemento de prueba, esta característica podría sustraerse de las imágenes resultantes para no sesgar el resultado.

Esencial para las enseñanzas descritas aquí y en cualquier situación; es decir, si el montaje del generador de imágenes está localizado dentro de la centrífuga para la activación del montaje de generación de imágenes 250 o se captura una imagen estáticamente dentro o en otra parte del aparato de pruebas, la por lo menos una imagen se captura en un punto intermedio en el ciclo de centrifugación, pero antes de la finalización del mismo. Si los resultados indican que puede hacerse un grado predictivo de la reacción (por ejemplo, sin reacción o reacción fuerte)

o que existe un modo de fallo entonces, de acuerdo con el paso 314, el controlador 280 o provoca que el motor 244 detenga la centrífuga 222 antes de la finalización del ciclo de centrifugación y el elemento de prueba 60 se retira en el caso de un generador de imágenes incorporado o el elemento de prueba no se coloca de vuelta en la centrífuga en la situación en la que un elemento de prueba se retira primero antes de capturar la por lo menos una imagen. Si no puede hacerse un grado predictivo o si no se puede identificar un modo de fallo, la centrifugación procede, paso 5 316, en donde otra imagen, pasos 320, 322 puede tomarse antes de la finalización del tiempo del ciclo y los pasos precedentes se repiten. En una versión, pueden tomarse múltiples imágenes de manera intermedia en el ciclo de centrifugación para determinar la velocidad de cambio de la reacción (es decir, el movimiento de los aglutinados en la distancia medido a lo largo del tiempo), si lo hay, y el punto final del proceso, por ejemplo por medio de un vector de velocidad de los aglutinados a través de la matriz inerte de la columna como se determina algorítmicamente en base a las imágenes capturadas. EN la situación en la que la por lo menos una imagen se toma fuera de la centrífuga, el elemento de prueba se dirige de vuelta a la centrífuga por el montaje de transporte del aparato y se reanuda el ciclo de centrifugación.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un aparato de pruebas inmunodiagnósticas, dicho aparato comprendiendo:

5 una carcasa;
un controlador (280);
un elemento de prueba (60) que comprende por lo menos una tarjeta de gel o un casete de perlas;
una centrífuga (224) dispuesta dentro de dicha carcasa, dicha centrífuga incluyendo un miembro de brazo
10 rotatorio (228) que tiene un par de extremos opuestos (232, 236) que se extienden radialmente hacia afuera
desde un cubo central (240) en donde cada uno de los extremos (232, 236) del miembro de brazo rotatorio
(228) está configurado para sostener por lo menos un elemento de prueba (60) sobre él para la centrifugación
durante un periodo de tiempo predeterminado como se controla por dicho controlador (280);
un montaje de generación de imágenes (250) dispuesto en proximidad a dicha centrífuga (224) de tal manera
15 que se puede capturar por lo menos una imagen de por lo menos un elemento de prueba (60) antes de la
finalización de dicho periodo de tiempo de centrifugación predeterminado en donde dicho elemento de prueba
es capaz de producir una reacción de aglutinación perceptible que puede graduarse, dicha reacción siendo
acelerada por centrifugación; y
una fuente de iluminación (272) dispuesta en relación a dicho montaje de generación de imágenes, en donde
20 dicho montaje de generación de imágenes (250), y dicha fuente de iluminación se sincronizan por dicho
controlador (280) con dicha centrífuga (224) para proporcionar imágenes in situ de dicho por lo menos un
elemento de prueba (60);
en el que dicha por lo menos una imagen capturada de dicho elemento de prueba tomada antes de la
finalización de dicho periodo de tiempo de centrifugación predeterminado incluye datos predictivos, dichos
25 datos predictivos siendo indicativos de si la prueba puede pararse antes de la finalización del periodo de
tiempo de centrifugación y en donde el controlador 280 está configurado para detener el motor 244 de la
centrífuga 224 cuando el grado de la reacción de aglutinación es predictivo.

2. Un aparato de pruebas como se expone en la Reivindicación 1, en el que dicha por lo menos una fuente de
iluminación es una lámpara estroboscópica.

3. Un aparato de pruebas como se expone en la Reivindicación 1, en el que dicho montaje de generación de
imágenes (250) se mantiene en relación fija con dicha centrífuga (224).

4. Un aparato de pruebas como se expone en la Reivindicación 1, en el que dicho montaje de generación de
imágenes (250) incluye un generador de imágenes electrónico.

5. Un aparato de pruebas como se expone en la Reivindicación 1, en el que el elemento de prueba comprende una
pluralidad de microtubos transparentes.

6. Un método para predecir la extensión de una reacción de aglutinación de por lo menos un elemento de prueba
(60) en un aparato de pruebas, dicho por lo menos un elemento de prueba siendo capaz de producir una reacción de
aglutinación perceptible, dicho aparato de pruebas incluyendo una centrífuga (224) y un controlador (280)
configurado para detener el motor (244) de la centrífuga (224) cuando el grado de la reacción de aglutinación es
predictivo, dicho método comprendiendo los pasos de:

45 colocar el por lo menos un elemento de prueba (60) capaz de producir una reacción de aglutinación
perceptible dentro de dicha centrífuga (224), en donde el elemento de prueba (60) comprende al menos uno
de una tarjeta de gel o un casete de perlas;
centrifugar dichos elementos de prueba (60) para acelerar dicha reacción de aglutinación;
50 generar imágenes de al menos un elemento de prueba (60) en un punto intermedio en el ciclo de
centrifugación, pero antes de la finalización del mismo, en donde dicho paso de generación de imágenes
tiene lugar dinámicamente capturando por lo menos una imagen de dicho elemento de prueba mientras se
hace funcionar dicha centrífuga (224);
detener dicho paso de centrifugación antes de un periodo de tiempo predeterminado en base a datos
55 predictivos obtenidos de imágenes obtenidas de dicho paso de generación de imágenes; y
retirar por lo menos un elemento de prueba (60) cuyos datos predictivos son suficientes para predecir el
resultado de la reacción.

7. Un método como se expone en la Reivindicación 6, que incluye el paso de añadir la muestra del paciente a dicho
elemento de prueba antes de dicho paso de colocación, dicho elemento de prueba incluyendo al menos una
columna (66) que retiene un material de prueba inerte y un reactivo capaz de producir una reacción de aglutinación
perceptible con dicha muestra.

8. Un método como se expone en la Reivindicación 6, en el que dichos datos predictivos son indicativos de al menos
un modo de fallo de dicho aparato.

9. Un método como se expone en la Reivindicación 6, en el que el elemento de prueba comprende una pluralidad de microtubos transparentes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

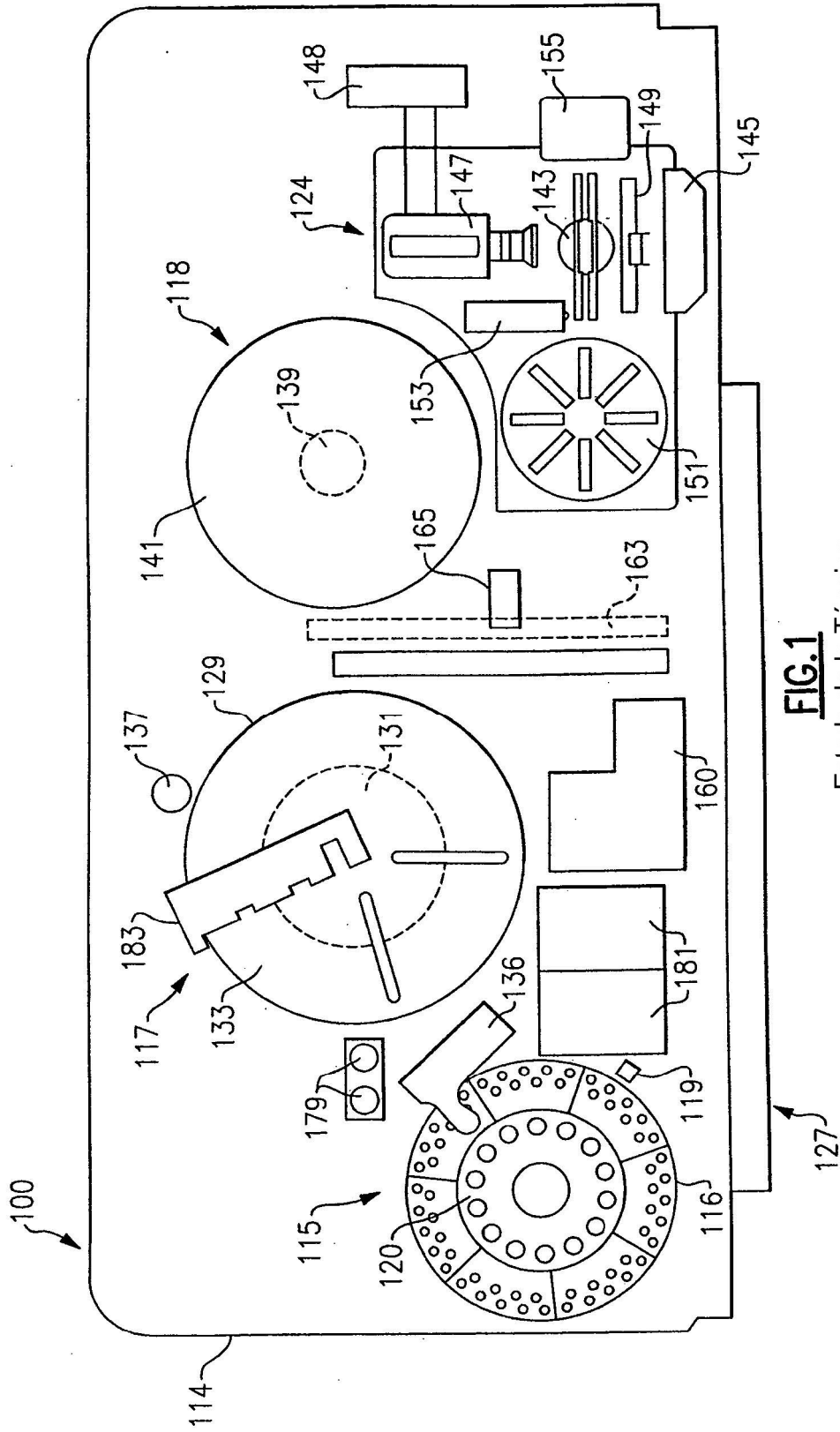


FIG. 1

Estado de la Técnica

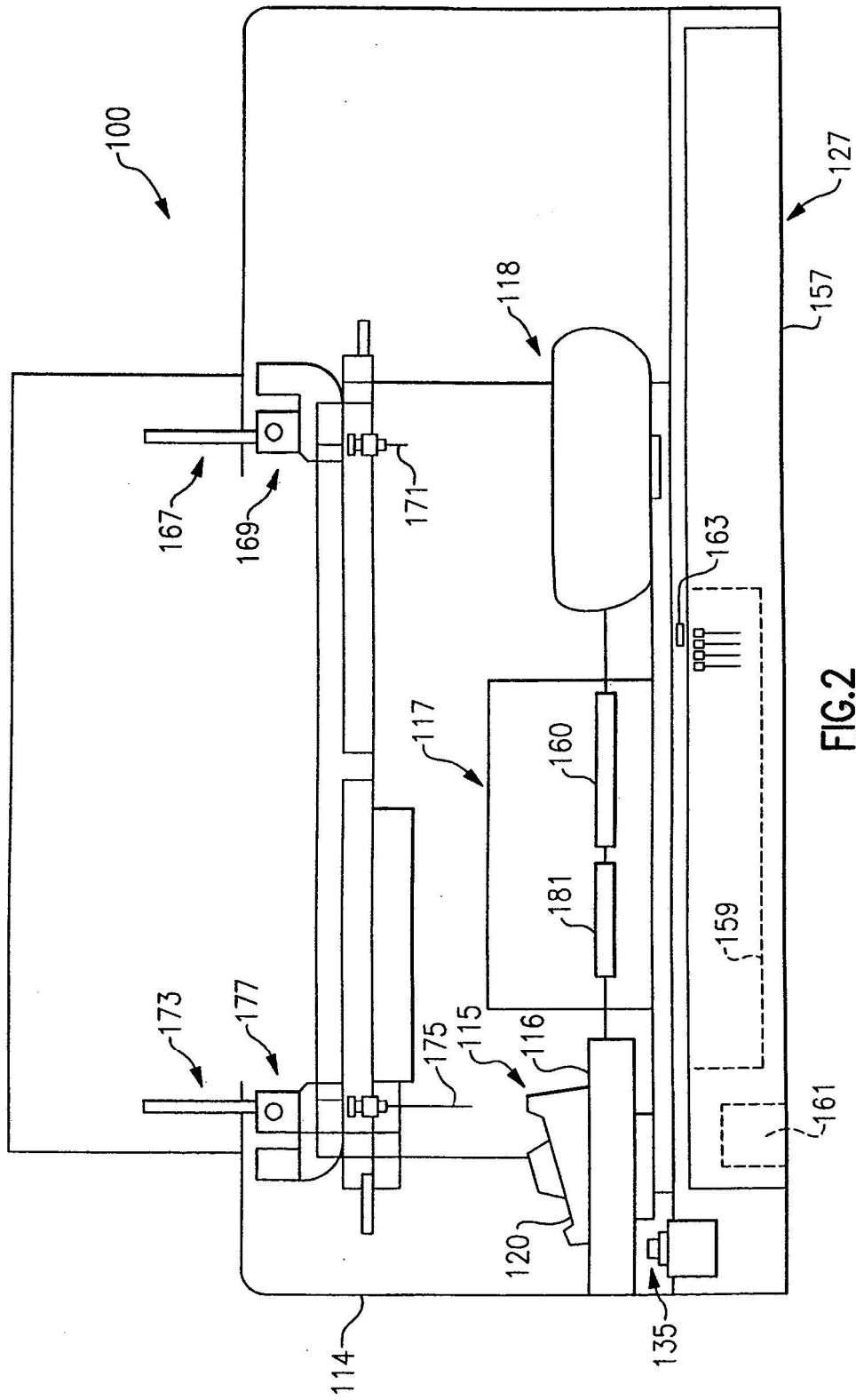


FIG. 2

Estado de la Técnica

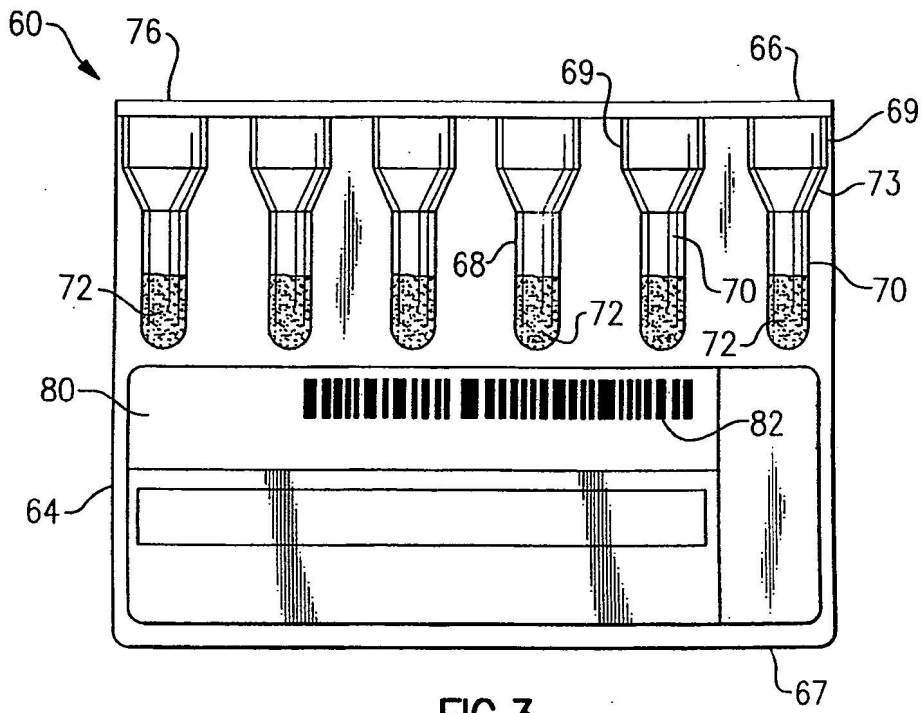


FIG. 3

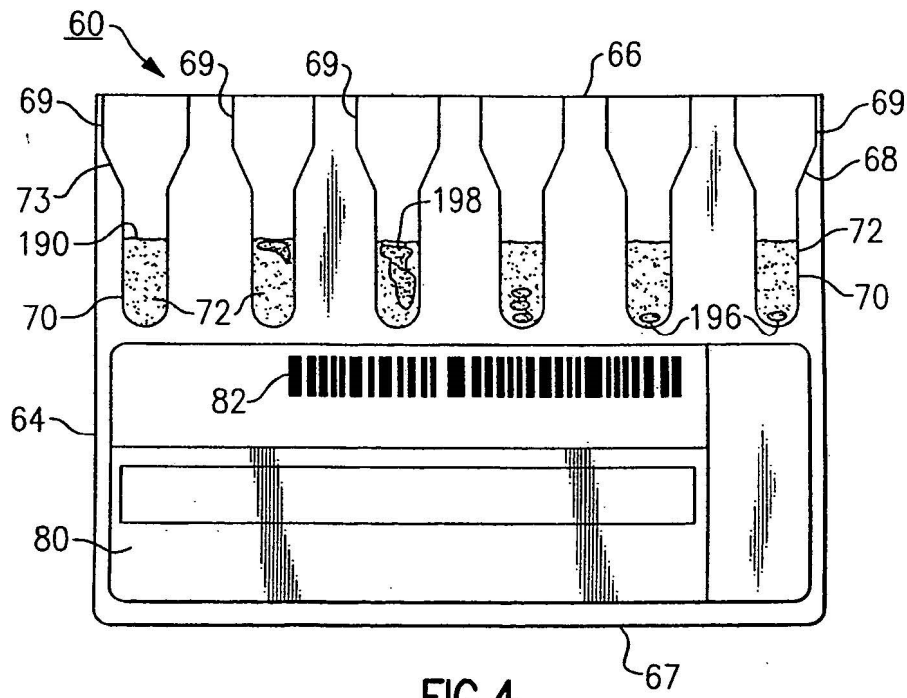


FIG. 4

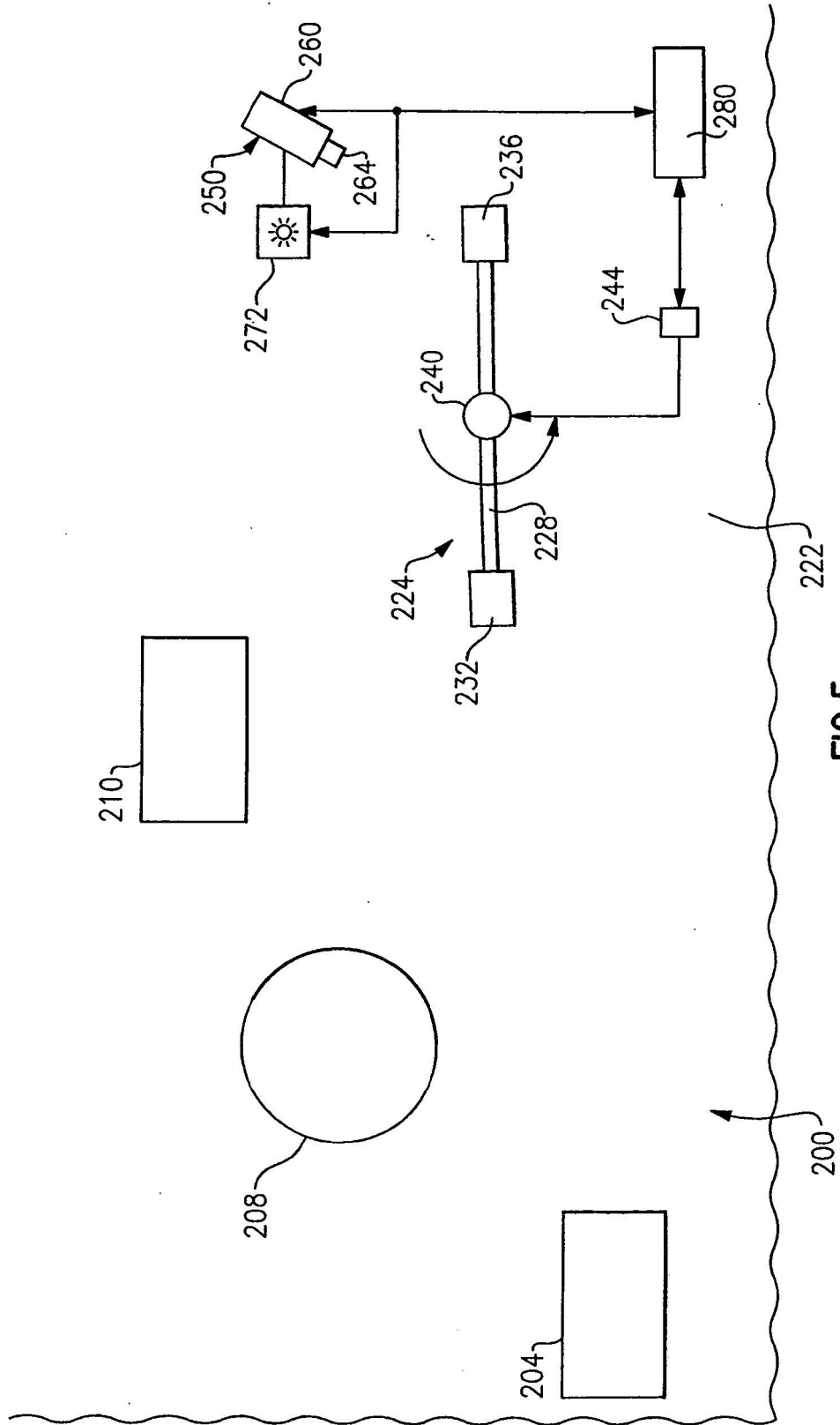


FIG. 5

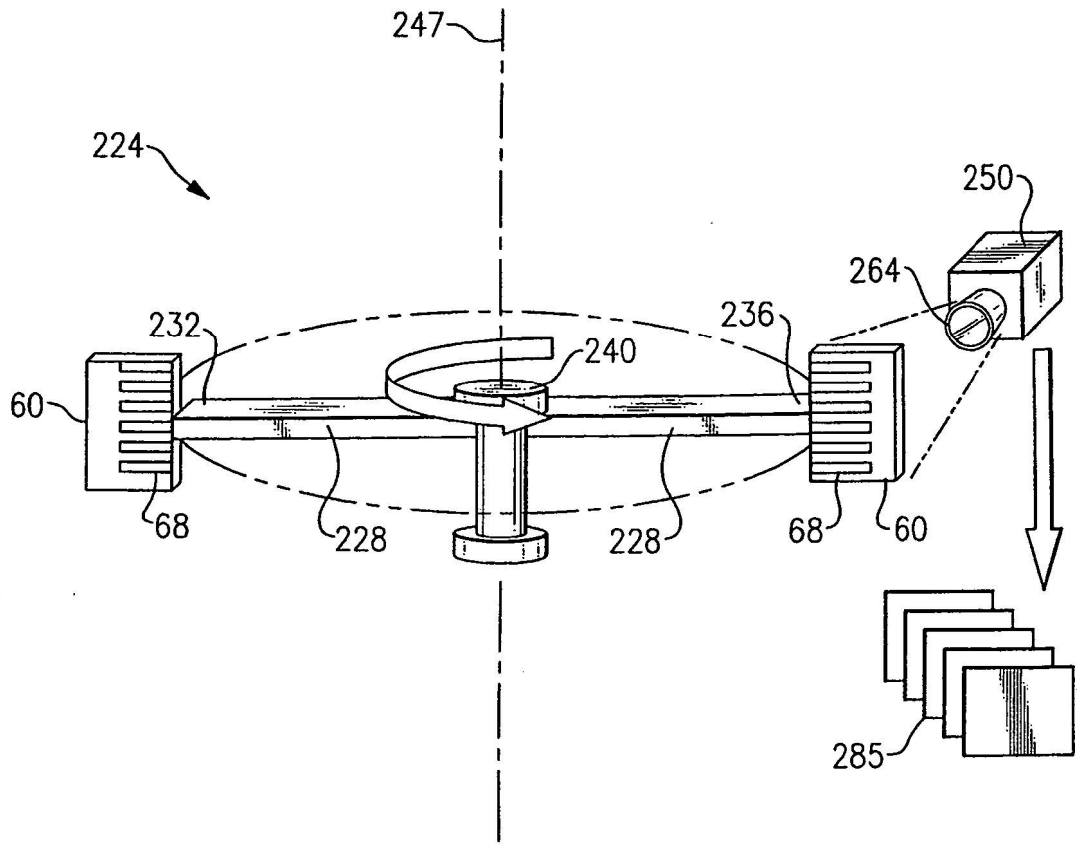


FIG.6

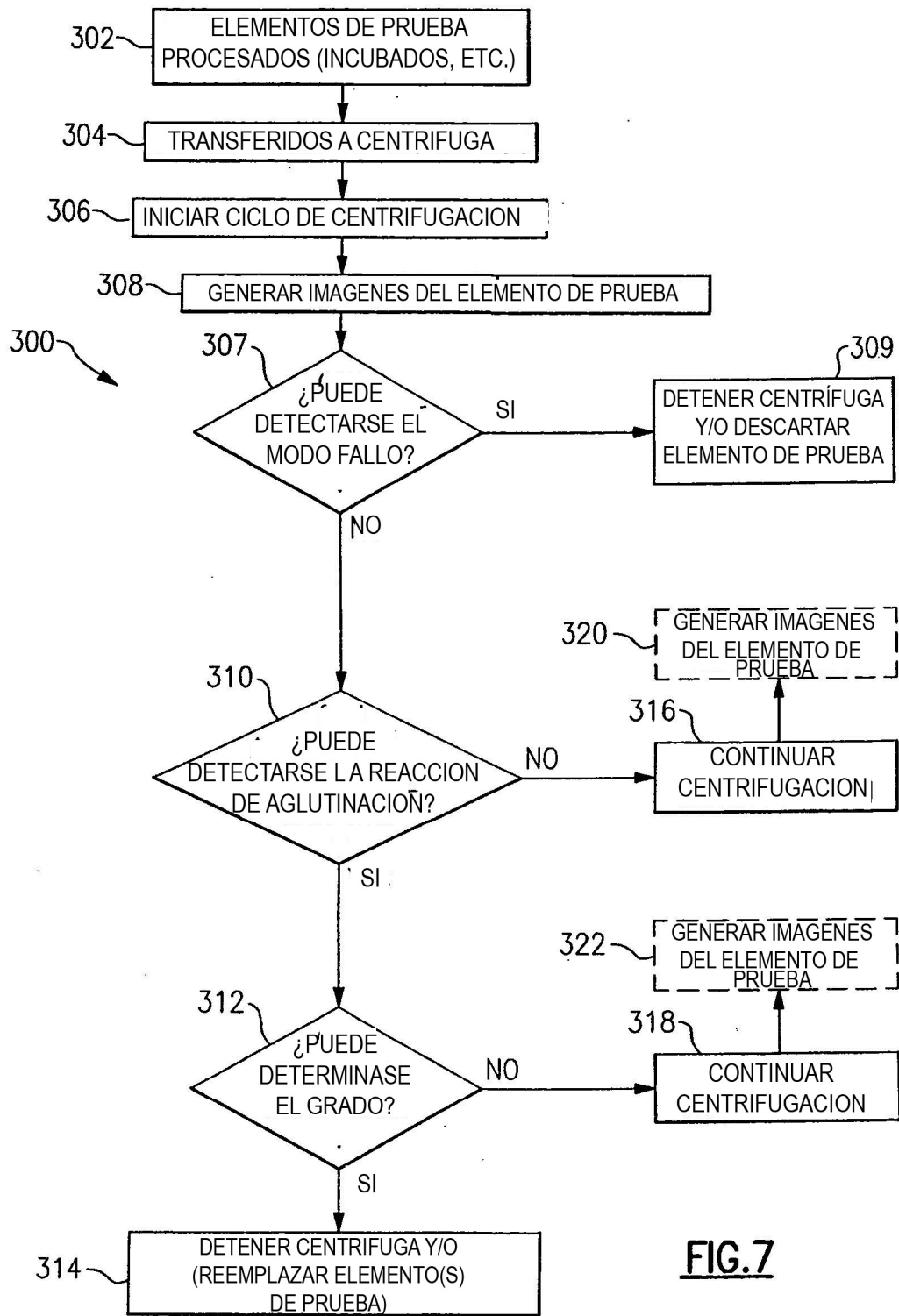


FIG.7