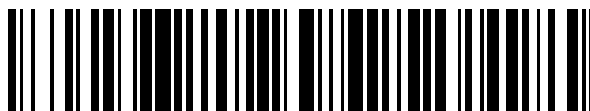


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 864**

51 Int. Cl.:

**B01L 9/00** (2006.01)

**G01N 1/31** (2006.01)

**G01N 1/36** (2006.01)

**G01N 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2005 E 05018517 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 1717571**

54 Título: **Sistema de procesamiento automatizado de gran volumen de portaobjetos**

30 Prioridad:

**27.04.2005 US 116676**

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

**07.03.2018**

73 Titular/es:

**VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC. (100.0%)  
1910 E. INNOVATION PARK DRIVE  
TUCSON, ARIZONA 85755, US**

72 Inventor/es:

**GRIEBEL, RICK;  
ASHBY, AUSTIN;  
BORCHERT, CHRIS;  
CAMPBELL, DEVON C.;  
WARD, GLEN;  
HOLUBEC, MIREK;  
RICHARDS, WILLIAM L.;  
GHUSSON, ANDREW;  
CHRISTENSEN, KIMBERLY;  
RIZZO, VINCENT R.;  
SHOWALTER, WAYNE;  
REINHARDT, KURT;  
LEMME, CHARLES D.;  
FREEMAN, MATTHEW;  
AMBLER, BRANDON;  
HENDRICK, KENDALL B. y  
MEHTA, PARULA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 657 864 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

Sistema de procesamiento automatizado de gran volumen de portaobjetos

5 Antecedentes de la invención

1. Campo

10 La presente invención se refiere a un equipo para preparar muestras para análisis. En particular, se proporciona un equipo para la tinción automática de muestras biológicas, en portaobjetos de microscopio.

2. Antecedentes

15 Muchos tejidos no retienen suficiente color después de su procesamiento, de modo que sus componentes sean visibles con un microscopio de campo brillante. En consecuencia, es habitual agregar color y contraste a los componentes del tejido, mediante la tinción del mismo con diversos reactivos. En el pasado, las etapas de tinción de una muestra de tejido para su análisis histológico o citológico se efectuaban manualmente, lo que suponía un proceso inherentemente inconsistente. Una tinción inconsistente hace que sea difícil para un histólogo, u otro personal médico, interpretar los portaobjetos y hacer comparaciones entre diferentes muestras. Así, se han dado a conocer una serie de dispositivos y métodos que sirven para automatizar el proceso de tinción, y para reducir la inconsistencia de la tinción. Los costos laborales y la creciente demanda de servicios de patología anatómica también están impulsando una mayor automatización del proceso de tinción.

25 Los dispositivos para tinción automática de la técnica anterior, especialmente para tinción de alto volumen con reactivos tradicionales, tales como hematoxilina y eosina (H&E), son principalmente de tipo "inmersión y enjuague", en los se sumergen soportes de portaobjetos en una serie de baños de reactivo y se sacan de los mismos, de manera automática. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 4.911.098, de Tabata, describe un aparato de tinción automatizada, en el que los portaobjetos de microscopio que contienen muestras de tejido se sumergen secuencialmente en una gran cantidad de contenedores de solución química. Los portaobjetos se montan verticalmente en una cesta para portaobjetos, y se utiliza una pinza que engancha y desengancha la cesta para desplazar los portaobjetos, de solución a solución. La pinza puede incluir un mecanismo para inclinar la cesta, lo que ayuda a eliminar el exceso de solución antes de sumergir la cesta en la siguiente solución. Se describen dispositivos de tinción automatizada adicionales de tipo "inmersión y enjuague" en la Patente de Estados Unidos n.º 5.573.727 de Keefe, en la Patente de Estados Unidos n.º 6.080.363 de Takahasi y col., en la Patente de Estados Unidos n.º 6.436.348 de Ljungmann y col., y en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2001/0019703, en la que Thiem y col. figuran como inventores.

40 Un problema común de los dispositivos de tinción automatizada de tipo "inmersión y enjuague" es la posibilidad de contaminación cruzada de las muestras, que se introducen simultánea o secuencialmente en los mismos baños de solución. Por ejemplo, las células que se desprenden de un portaobjetos pueden asentarse en otros portaobjetos que se introduzcan en el mismo baño. Otro problema inherente a estos diseños es que, a medida que se transfieren las cestas de portaobjetos de un baño a otro, las soluciones utilizadas en etapas posteriores del proceso de tinción se contaminarán con cantidades residuales de soluciones utilizadas anteriormente en el proceso. Adicionalmente, la degradación (tal como la oxidación) de los componentes de la solución puede conllevar con el tiempo una tinción inconsistente, a menos que se rellenen o intercambien regularmente las soluciones, lo cual es un proceso largo y costoso que habitualmente interrumpe el flujo funcional en estos dispositivos de tinción automatizada de tipo "inmersión y enjuague".

50 Otro tipo de aparato de tinción automatizada suministra reactivos frescos directamente a los portaobjetos individuales. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.387.326 de Edwards y col. describe un aparato para teñir portaobjetos en el que los portaobjetos se expulsan desde un dispositivo de almacenamiento de portaobjetos, de uno en uno, y se tratan individualmente en diversas estaciones de tinción a medida que se desplazan a lo largo de un aparato de transporte, de tipo cinta transportadora. Algunos dispositivos adicionales para teñir de manera automatizada portaobjetos individuales se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.180.061 de Bogen y col., en la Publicación PCT WO 03/045560, en la que figuran Tseung y col. como inventores, y en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US2004/0052685, en la que figuran Richards y col. como inventores. Si bien tales dispositivos pueden minimizar con éxito la contaminación cruzada de los portaobjetos, y ayudar a garantizar que las muestras se traten de manera consistente con un nuevo reactivo, el tratamiento individual de los portaobjetos reduce el rendimiento. Por lo tanto, el rendimiento de estos dispositivos individuales de tinción de portaobjetos puede resultar problemático para aplicaciones de tinción primaria (tal como la tinción de H&E), pues el número de muestras procesadas en un laboratorio de histología puede alcanzar los cientos o incluso los miles por día.

65 La solicitud internacional WO 03/089140 A1 da a conocer un sistema de tinción automatizada de portaobjetos de alto volumen. El sistema incluye múltiples estaciones de trabajo dispuestas en una pila, y un transportador/elevador para

transportar portaobjetos entre las diversas estaciones de trabajo. En particular, el sistema sirve para desparafinar, teñir y cubrir múltiples portaobjetos de muestras biológicas, en un sistema totalmente automatizado e integrado.

Adicionalmente, la solicitud de patente de Estados Unidos US 2005/0053526 A1 da a conocer un aparato de tinción y de recuperación antigénica inducida por calor, in situ, para tratar múltiples portaobjetos de microscopio. El proceso de recuperación antigénica inducida por calor y el proceso de tinción de la muestra biológica en el portaobjetos de microscopio se efectúan en el mismo aparato, no siendo necesario retirar de un aparato físicamente los portaobjetos de microscopio para ponerlos en otro. Cada etapa del tratamiento se produce dentro del mismo compartimento de reacción. Encima de cada compartimento de reacción está posicionado un soporte de tira dispensadora de reactivos, para sujetar y guiar una tira dispensadora de reactivos. Cada tira dispensadora de reactivos tiene múltiples cápsulas fabricadas con un material plástico plegable, e incluyen una o más cápsulas múltiples. El tamaño de cada cápsula o cápsula múltiple se ajusta, para dar cabida a la cantidad de reactivo que se desee aplicar en un portaobjetos de microscopio.

La solicitud internacional de patente WO 95/10035 A2 da a conocer un aparato de tinción automatizada de portaobjetos de microscopio, que comprende un armazón de soporte; un brazo movable en tres dimensiones, unido al armazón; medios para desplazar el brazo; un cabezal de punta hueca, ubicada en el brazo; medios para suministrar al cabezal de punta hueca una presión positiva o negativa de gas, de manera alternativa; una punta de lavado/soplado extraíble, que tiene una hendidura de salida; un soporte de punta de lavado/soplado, en una primera ubicación fija del armazón; un soporte de punta de aplicación de reactivo, en una segunda ubicación fija del armazón, para sujetar una punta de aplicación de reactivo; un soporte de contenedores de reactivo, en una tercera ubicación fija del armazón; un soporte para portaobjetos de microscopio, en una cuarta ubicación fija en el armazón; y un medio de control para controlar el movimiento del brazo entre las ubicaciones, de modo que el cabezal de punta recoja la punta de lavado/soplado o la punta de aplicación de reactivo en respuesta al movimiento del brazo, controlado por el medio de control, y se desplace a una o más de las ubicaciones para recoger un reactivo del contenedor de reactivo, o para dispensar el reactivo en el portaobjetos, o para dispensar sobre el portaobjetos un gas a través de la punta de lavado/soplado.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 6 045 759 A da a conocer un aparato automatizado de reacción biológica, que incluye un carrusel de soporte de portaobjetos.

Por lo tanto, se necesita un aparato para la tinción consistente y de alto rendimiento de portaobjetos de microscopio, que también minimice el potencial de contaminación cruzada entre los portaobjetos. Adicionalmente, resulta deseable un aparato que pueda reponerse con reactivos frescos sin interrumpir el flujo funcional.

#### Sumario de la invención

Se proporciona un sistema automatizado de acuerdo con la reivindicación 1 para llevar a cabo operaciones de procesamiento de portaobjetos, sobre portaobjetos que soporten muestras biológicas. El sistema permite un alto rendimiento de muestras y una mayor consistencia de la tinción, al tiempo que minimiza el potencial de contaminación cruzada de los portaobjetos.

En un aspecto del sistema dado a conocer, una estación de trabajo para llevar a cabo una etapa de un protocolo de tinción no es un baño que contenga un reactivo, en el que se sumergen simultáneamente varios portaobjetos. Por el contrario, de acuerdo con este aspecto, la estación de trabajo del sistema dispensa un reactivo a múltiples portaobjetos de microscopio, con una transferencia mínima del reactivo (y de los contaminantes del mismo) entre los portaobjetos individuales. Así, la estación de trabajo de acuerdo con el presente aspecto minimiza o elimina sustancialmente este tipo de contaminación cruzada de los portaobjetos, que se produce en los sistemas de tinción automatizada de portaobjetos del tipo "inmersión y enjuague" de la técnica anterior, en los que pueden transferirse contaminantes tales como células desprendidas a través del baño de reactivo, de un portaobjetos a otro.

El sistema dado a conocer incluye una bandeja de portaobjetos, que contiene múltiples portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal, y una estación de trabajo que recibe la bandeja de portaobjetos. En una realización particular, la estación de trabajo suministra un reactivo a las superficies del portaobjetos sin que se produzca una transferencia sustancial del reactivo (y de los contaminantes contenidos en el mismo, tales como células desprendidas) de un portaobjetos a otro. En otra realización particular, la bandeja de portaobjetos que contiene los múltiples portaobjetos sujeta dos o más filas o series de portaobjetos, por ejemplo dos filas de 4-10 portaobjetos cada una.

En una realización más particular, los portaobjetos se sujetan en una bandeja de portaobjetos rectangular, en dos filas, de manera que sus dimensiones largas queden dispuestas hacia fuera, desde el eje largo central de la bandeja hacia los bordes largos de la bandeja. Se coloca un dispensador de reactivo de una estación de trabajo sobre uno o más pares de portaobjetos, de las filas opuestas, y suministra un reactivo a uno o más portaobjetos de una u otra de las dos filas, por ejemplo, a un par de portaobjetos que estén situados mutuamente opuestos en las dos filas. Si el dispensador de reactivo queda posicionado por encima de un número total de portaobjetos que sea inferior al número que contenga la bandeja, el dispensador de reactivo puede desplazarse para dispensar reactivo a otros

5 portaobjetos de cada fila de portaobjetos, y/o puede desplazarse la bandeja de portaobjetos para posicionar portaobjetos adicionales para la dispensación del reactivo. Alternativamente, pueden incluirse en la estación de trabajo dos o más dispensadores de reactivo estacionarios o móviles, o pueden posicionarse uno o más colectores de boquillas dispensadoras por encima de las dos filas de portaobjetos, por ejemplo a lo largo del eje central y alargado de la bandeja. Las boquillas de un dispensador de reactivo pueden dirigir el reactivo hacia abajo y/o hacia arriba, hacia las superficies de los portaobjetos.

10 En otra realización particular, una estación de trabajo incluye dos o más conjuntos de boquillas, que están formadas en un bloque móvil, o se insertan en el mismo, que puede desplazarse a lo largo del eje largo central de la bandeja para dispensar reactivos a uno o más portaobjetos, por ejemplo un par de portaobjetos que estén dispuestos hacia lados opuestos de la bandeja. Dado que los portaobjetos se sujetan en la bandeja de portaobjetos de manera que no se toquen entre sí, y los portaobjetos se sujetan paralelos entre sí en la dirección en que el reactivo se dispensa desde las boquillas, la posibilidad de que el reactivo aplicado en un portaobjetos llegue a otro portaobjeto, y se produzca la contaminación cruzada de los portaobjetos, será mínima o sustancialmente existente.

15 En otro aspecto, el sistema dado a conocer puede incluir una o más estaciones de trabajo en las que pueden someterse las muestras biológicas de los portaobjetos a diversos tratamientos, que incluyen secado, horneado, desparafinado, preparación previa a la tinción, tinción, cubrimiento y sellado, y combinaciones de los mismos. También se incluye un transportador para desplazar una bandeja de portaobjetos, que transporte múltiples portaobjetos, entre las múltiples estaciones de trabajo. Puede incluirse un módulo fluidoico, un módulo neumático, y un módulo de control para suministrar reactivos, suministrar un vacío y/o un gas presurizado, y coordinar la función de los componentes del sistema, respectivamente.

20 En una realización operativa particular, el sistema dado a conocer incluye múltiples estaciones de trabajo que están dispuestas en una pila vertical, y un transportador que comprende un elevador configurado para desplazar una bandeja de portaobjetos, entre las estaciones de trabajo dispuestas verticalmente, y una mesa de transferencia en X-Y configurada para desplazar horizontalmente una bandeja de portaobjetos, es decir dentro y fuera de una estación de trabajo, dentro y fuera del propio sistema, o dentro y fuera de un depósito de espera. Algunos ejemplos particulares de estaciones de trabajo que pueden incluirse en el sistema son una estación de horneado o de secado, una estación de eliminación de cera o de parafina, una o más estaciones de tinción, y una estación de montaje de cubreobjetos. En una realización más particular, se proporciona una estación de trabajo que puede llevar a cabo dos o más acciones de entre desparafinado, tinción e intercambio de disolventes. En realizaciones incluso más particulares, dicha estación de trabajo tiene un conjunto de boquilla móvil configurado para suministrar reactivos a portaobjetos individuales, contenidos en una bandeja de portaobjetos. Las estaciones de trabajo de acuerdo con la divulgación pueden ser modulares e incluyen interfaces eléctricas, neumáticas e fluidoicas comunes, de manera que pueda montarse o desmontarse la estación de trabajo fácilmente en cualquiera de varias ubicaciones dentro de un sistema de procesamiento de portaobjetos.

25 En otro aspecto, se describe un módulo fluidoico para el manejo automatizado de reactivos, que puede suministrar reactivos a una estación de trabajo en una concentración envasada o en una concentración diluida, sin la necesidad de interrumpir el suministro de tales reactivos por parte de la estación de trabajo mientras se reemplazan o reponen los reactivos del sistema. En realizaciones más particulares, el módulo de manejo de fluidos incluye una bomba de fluido de doble cámara. La bomba de fluido de doble cámara incluye una cámara de bomba y una cámara de dispensación, estando configurada la cámara de bomba para alternar entre vacío y presión. Las dos cámaras, y un conjunto de válvulas, permiten que la cámara de dispensación se mantenga a una presión constante para dispensar un reactivo a los portaobjetos, incluso cuando se añada un reactivo adicional a la cámara de dispensación desde la cámara de bomba. Alternativamente, una cámara de bomba que suministre a una cámara de dispensación puede funcionar adicionalmente como una cámara de dilución, y puede añadirse una cámara de bomba de concentrados para proporcionar soluciones concentradas a la cámara de dilución.

30 El sistema dado a conocer es capaz de una tinción de alto rendimiento de muestras biológicas contenidas en portaobjetos, sin las deficiencias de los sistemas de inmersión y enjuague convencionales, en particular al eliminar los convencionales baños de desparafinado y/o tinción de tipo inmersión y enjuague, que tienden a degradarse por oxidación y/o contaminación por células biológicas desprendidas durante el proceso de desparafinado. En cambio, el sistema dado a conocer puede emplear reactivos limpios y nuevos, minimizando así la posibilidad de transferencia de células entre un portaobjetos y otro. Adicionalmente, el sistema dado a conocer proporciona por primera vez un sistema de alto rendimiento para teñir portaobjetos, totalmente integrado desde la etapa de horneado hasta la etapa de montaje de cubreobjetos, un proceso que hasta la fecha no ha llevado a cabo ningún otro sistema comercializado.

35 Otros aspectos, características y ventajas de las realizaciones dadas a conocer resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención, que procede con referencia a los siguientes dibujos.

Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1 es un diagrama esquemático de una realización del sistema dado a conocer.
- La FIG. 2 es un diagrama esquemático de una realización operativa del sistema dado a conocer.
- 5 La FIG. 3 es una vista en perspectiva, que muestra una realización operativa del sistema dado a conocer.
- La FIG. 4 es una serie de dibujos esquemáticos que muestran varias disposiciones diferentes de bandeja de portaobjetos, que pueden utilizarse en el sistema dado a conocer.
- La FIG. 5 es una vista en perspectiva que muestra una realización de una bandeja de portaobjetos, que sujeta los portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal.
- 10 La FIG. 6 es una vista en perspectiva que muestra otra realización de una bandeja de portaobjetos, que sujeta los portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal.
- La FIG. 7 es una vista en perspectiva, que muestra la parte inferior de la bandeja de portaobjetos de la FIG. 6.
- Las FIGS. 8 A-E son una serie de vistas en perspectiva, de varias realizaciones de componentes de sujeción de portaobjetos de una bandeja de portaobjetos.
- 15 La FIG. 9 es un par de vistas en perspectiva que muestran dos realizaciones diferentes de una estación de trabajo, de tipo horno de secado, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- La FIG. 10 es una vista en perspectiva que muestra una realización de una estación de trabajo, de desparafinado, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- 20 La FIG. 11 es un diagrama que muestra consideraciones geométricas que se utilizan para determinar un perfil térmico para un calentador radiante, que calienta portaobjetos de una bandeja de portaobjetos de manera sustancialmente uniforme, y una vista en perspectiva que muestra un perfil térmico que puede configurarse en un calentador radiante, para proporcionar un calentamiento sustancialmente uniforme de los portaobjetos de una bandeja rectangular de portaobjetos, tal como la bandeja de portaobjetos de la FIG. 6.
- La FIG. 12 es una vista en perspectiva que muestra una realización de una estación de trabajo, de tinción, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- 25 La FIG. 13 es una vista en perspectiva inferior que muestra una realización de una estación de trabajo combinada, de desparafinado/tinción, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- La FIG. 14 es una vista en alzado de una realización de un colector de boquilla, que puede utilizarse en la estación de trabajo combinada de desparafinado/tinción de la FIG. 13.
- 30 La FIG. 15 es un diagrama esquemático que muestra una realización de un sistema fluídico, que suministra reactivos al colector de boquilla de la FIG. 14.
- La FIG. 16 es una vista en perspectiva que muestra los componentes de una realización de un intercambiador de disolventes, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- 35 La FIG. 17 es una serie de diagramas que muestran una realización de una boquilla de soplado, que también puede utilizarse como cepillo de aire.
- La FIG. 18 es una vista en perspectiva que muestra una realización de un montador de cubreobjetos, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- La FIG. 19 es una vista en perspectiva que muestra una realización de un cabezal de montador de cubreobjetos.
- 40 La FIG. 20 una vista en perspectiva, que muestra una realización de un miembro de sellado de un cabezal de montador de cubreobjetos.
- La FIG. 21 es una vista en perspectiva que muestra una realización de una mesa de transferencia en X-Y, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- Las FIGS. 22 A-B son un par de vistas en perspectiva, que muestran una realización de un transportador en X-Y-Z que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- 45 La FIG. 23 es una vista en perspectiva que muestra una realización de un conjunto lector de código de barras, que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- La FIG. 24 es un diagrama de flujo, que muestra un esquema de secuencia de la bandeja de portaobjetos.
- La FIG. 25 es una vista en perspectiva despiezada, que muestra una realización de una bomba de reactivos de doble cámara.
- 50 La FIG. 26 es un diagrama de flujo, que ilustra un método para hacer funcionar la bomba de la FIG. 25 de manera que permita el suministro ininterrumpido de reactivos a los componentes del sistema, incluso mientras se reponen los reactivos en el sistema.
- La FIG. 27 es una vista en perspectiva despiezada, que muestra una realización de una bomba de dispensación y dilución de doble cámara.
- 55 La FIG. 28 es una vista en perspectiva despiezada, que muestra una realización de una bomba de concentrados de cámara única.
- La FIG. 29 es una vista en perspectiva, que muestra una gaveta de reactivos que puede incluirse en el sistema dado a conocer.
- La FIG. 30 es una vista en perspectiva despiezada de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer.
- 60 Las FIGS. 31 A-B son vistas en perspectiva de una bolsa plegable de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer, en sus estados vacío y lleno.
- La FIG. 32 es una vista en perspectiva de un accesorio de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer.
- 65 La FIG. 33 es una vista en perspectiva de un sello elastomérico de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer.

Las FIGS. 34 A-B son vistas en perspectiva superior e inferior, respectivamente, de una cubierta de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer.

Las FIGS. 35 A-B son una vista en perspectiva y en corte de una combinación alternativa de diafragma/accesorio, para su uso en un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer.

La FIG. 36 es una vista en perspectiva de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer, en su estado ensamblado.

Las FIGS. 37 A-B son, respectivamente, una vista en perspectiva que muestra un tubo perforante y una vista en perspectiva que muestra un tubo perforante, dentro de un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer.

La FIG. 38 es una vista en perspectiva que muestra un contenedor de suministro de reactivos dado a conocer, montado en una gaveta de reactivo del sistema dado a conocer.

La FIG. 39 es un diagrama esquemático de una realización de un esquema de emulsión de residuos.

La FIG. 40 es un diagrama en perspectiva, que muestra una realización de un aparato y un método para eliminar reactivos de los portaobjetos de una bandeja de portaobjetos.

Las FIGS. 41 A-B son diagramas, que ilustran un aparato alternativo y un método para eliminar reactivos de los portaobjetos de una bandeja de portaobjetos.

La FIG. 42 es un diagrama esquemático, que muestra las conexiones eléctricas y de comunicación de una realización operativa del aparato de procesamiento de portaobjetos dado a conocer.

#### Descripción detallada de varias realizaciones ilustrativas

La siguiente descripción de varias realizaciones describe ejemplos no limitantes del sistema y métodos dados a conocer, para ilustrar la invención. Adicionalmente, ninguno de los títulos de las secciones contenidas en el presente documento deberá interpretarse como limitante de la invención, incluyendo los que han aparecido anteriormente, sino que se proporcionan los mismos para estructurar la descripción ilustrativa de la invención proporcionada por la memoria. Además, para facilitar la comprensión de las diversas realizaciones, se proporcionan las siguientes explicaciones de los términos.

#### *I. Términos:*

Las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una estación de trabajo" se refiere a una o más estaciones de trabajo, tal como 2 o más estaciones de trabajo, 3 o más estaciones de trabajo, o 4 o más estaciones de trabajo.

El término "aparato de reacción biológica" se refiere a cualquier dispositivo en el que un reactivo se mezcle con una muestra biológica, o se aplique a la misma, y más en particular a cualquier dispositivo automatizado que lleve a cabo una o más operaciones en una muestra biológica.

El término "muestra biológica" se refiere a cualquier muestra que incluya biomoléculas (tales como proteínas, péptidos, ácidos nucleicos, lípidos, carbohidratos, y combinaciones de los mismos), que se obtenga de (o incluya) cualquier organismo que incluya virus. Las muestras biológicas incluyen muestras de tejido (tales como secciones de tejido), muestras de células (por ejemplo, frotis citológicos tales como frotis de Pap o de sangre, o muestras de células obtenidas por micro disección), muestras de organismos completos (tales como muestras de levadura o de bacterias), o fracciones de células, fragmentos u orgánulos (tales como los obtenidos por lisis de células y la separación de sus componentes, por centrifugación u otros). Otros ejemplos de muestras biológicas incluyen sangre, suero, orina, semen, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, líquido intersticial, mucosa, lágrimas, sudor, pus, tejido biopsias (por ejemplo, obtenidas por biopsia quirúrgica o biopsia con aguja), fluidos tomados del pezón, leche, fluido vaginal, saliva, hisopos (tales como hisopos bucales), o cualquier material que contenga biomoléculas derivadas de los mismos.

El término "código" se refiere a cualquier tipo de simbología óptica, patrón magnético, o señal electromagnética o electrostática que contenga información. Un "lector de códigos" es cualquier tipo de dispositivo que pueda descifrar la información contenida en un código. Algunos ejemplos de simbologías ópticas incluyen caracteres, códigos de barras, y gráficos de datos. Algunos ejemplos particulares de códigos de barras incluyen códigos de barras lineales (tales como EAN.UPC, EAN-128, ITF-14 y el código 39), códigos de barras multidimensionales tales como simbologías apiladas en 2D y simbologías de matriz en 2D, y códigos de barras compuestos tales como simbologías de espacio reducido. Algunos ejemplos aún más particulares de simbologías ópticas en 2D incluyen código (.p, q), PDF417, una matriz de datos, maxicode, vericode, codablock, código azteca, código 16K, y código QR. Los lectores de códigos de barras para estas y cualquier cantidad de otras simbologías ópticas son bien conocidos. Cuando el código comprenda caracteres (tales como caracteres alfanuméricos como texto en inglés y números arábigos), el lector de códigos podrá ser un lector de caracteres ópticos (OCR). Las rayas magnéticas son solo un ejemplo de un dispositivo que puede almacenar información en forma de un patrón magnético. Un ejemplo de un código electromagnético es una etiqueta de RFID. Las etiquetas de RFID generalmente incluyen una pequeña antena metálica y un chip de silicio, y pueden ser activas o pasivas. Los lectores de códigos de RFID son bien conocidos, y habitualmente incluyen una antena y un transceptor que recibe información desde la etiqueta de RFID. El contenido de información de una etiqueta de RFID puede ser fijo o modificable. En otra realización, el lector de códigos

comprende una cámara CCD, y la cámara CCD puede utilizarse para la detección de portaobjetos simultáneamente con la lectura de un código de barras o caracteres.

5 El término "disolvente orgánico compatible con cubreobjetos" se refiere a un disolvente no acuoso (o una mezcla de tales disolventes) que pueda disolver un pegamento (por ejemplo en un cubreobjetos previamente encogido), que se utilice para fijar un cubreobjetos en un portaobjetos. Algunos ejemplos de dichos disolventes incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos, que incluyen alcanos (tales como alcanos C6-C12 de cadena ramificada o lineal), terpenos (tales como limoneno) y derivados del benceno (tales como tolueno y xileno).

10 El término "múltiples" se refiere a dos o más, por ejemplo 3 o más, 4 o más, 5 o más, 10 o más, o incluso 20 o más.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "reactivo" se refiere a cualquier líquido o composición líquida que se utilice en una operación de procesamiento de portaobjetos, que implique añadir un líquido o composición líquida a un portaobjetos. Los reactivos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones y disolventes (puros o mezclas de los mismos). Los reactivos pueden ser acuosos o no acuosos. Algunos ejemplos de reactivos incluyen soluciones o suspensiones de anticuerpos, soluciones o suspensiones de sondas de ácido nucleico, y soluciones o suspensiones de moléculas de colorante o de tinción (tales como soluciones de tinción de H&E y soluciones de tinción de Pap). Otros ejemplos de reactivos incluyen disolventes y/o soluciones para el desparafinado de muestras biológicas embebidas en parafina, tales como limoneno, soluciones acuosas de detergentes, e hidrocarburos (por ejemplo, alcanos, isoalcanos y compuestos aromáticos tales como xileno). Algunos ejemplos adicionales de reactivos incluyen disolventes (y mezclas de los mismos) que puedan utilizarse para deshidratar o rehidratar muestras biológicas, tales como etanol, agua y mezclas de los mismos.

25 El término "portaobjetos" se refiere a cualquier sustrato (tal como vidrio, cuarzo, plástico o silicio) de cualquier dimensión, sobre el que se coloque una muestra biológica para su análisis, y más en particular a un "portaobjetos de microscopio" tal como un portaobjetos de vidrio estándar de 7,62 x 2,54 cm, o un portaobjetos de vidrio estándar de 75 mm x 25 mm. Algunos ejemplos de muestras biológicas que pueden emplazarse en un portaobjetos incluyen un frotis citológico, una sección delgada de tejido (tal como una biopsia) o, alternativamente, puede ser un conjunto de muestras biológicas, por ejemplo un conjunto de tejidos, un conjunto de ADN, un conjunto de ARN, un conjunto de proteínas, o cualquier combinación de los mismos. Así, en una realización se emplazan secciones de tejido, muestras de ADN, muestras de ARN y/o proteínas en un portaobjetos, en ubicaciones particulares.

35 El término "operación de procesamiento de portaobjetos" se refiere a cualquier tratamiento o manipulación de un portaobjetos, con o sin muestra biológica ya emplazada sobre el mismo, o a cualquier tratamiento de una muestra biológica emplazada sobre un portaobjetos. Algunos ejemplos de operaciones de procesamiento de portaobjetos incluyen, sin limitación, limpieza, calentamiento, enfriamiento, secado, horneado, etiquetado, indexado, eliminación de depósitos de mercurio, rehidratación, deshidratación, fijación, desparafinado, descalcificación, azulado, digestión, preservación, preparación previa a la tinción, intercambio de disolventes, montaje, tinción y montaje de cubreobjetos, y combinaciones de los mismos.

40 En el presente documento el término "tinción" se utiliza para referirse a cualquier tratamiento de una muestra biológica (tal como un frotis celular o una sección de tejido), que detecte y/o diferencie la presencia, ubicación y/o cantidad (tal como la concentración) de una molécula particular (tal como un lípido, proteína o ácido nucleico) o de una estructura particular (tal como una célula normal o maligna, citosol, núcleo, aparato de Golgi, o citoesqueleto) en la muestra biológica. Por ejemplo, la tinción puede proporcionar un contraste entre una molécula particular o una estructura celular particular y las porciones circundantes de una muestra biológica, y la intensidad de la tinción puede proporcionar una medida de la cantidad de dicha molécula particular en la muestra. La tinción puede utilizarse para ayudar a visualizar moléculas, estructuras celulares y organismos, no solo con microscopios de campo brillante sino también con otras herramientas de visualización, tales como microscopios de contraste de fase, microscopios electrónicos y microscopios de fluorescencia. Algunos métodos de tinción pueden utilizarse para visualizar el contorno de una celda. Otros métodos de tinción dependen de que ciertos componentes celulares (tales como moléculas o estructuras) se tiñan sin manchar el resto de una célula. Algunos ejemplos de tipos de método de tinción incluyen métodos histoquímicos, métodos inmunohistoquímicos, y otros métodos que se basen en las reacciones entre moléculas (que incluyen interacciones de unión no covalentes), por ejemplo reacciones de hibridación entre moléculas de ácido nucleico. Algunos métodos de tinción particulares incluyen, pero sin limitación, métodos de tinción primaria tales como tinción con hematoxilina y eosina (H&E) y tinción de Pap, métodos inmunohistoquímicos ligados a enzimas, y métodos de hibridación *in situ* de ARN y ADN tales como hibridación por fluorescencia *in situ* (FISH). Pueden encontrarse ejemplos particulares adicionales de métodos de tinción, por ejemplo, en "Conn's biological stains: a handbook of dyes, stains and fluorochromes for use in biology and medicine", de Horobin y Kiernan, 10ª edición, Oxford: BIOS, ISBN 1859960995, 2002, y "Inmunocytochemistry and in situ hybridization in the biomedical sciences", de Beesley, Boston: Birkhauser, ISBN 3764340657, 2002.

65 El término "sustancialmente horizontal" generalmente se refiere a un ángulo dentro de aproximadamente +/-2 grados de la horizontal, por ejemplo, dentro de aproximadamente +/-1 grado de la horizontal tal como dentro de aproximadamente +/-0,8 grados de la horizontal. Sustancialmente horizontal también se refiere a intervalos de ángulos pequeños con respecto a la horizontal, por ejemplo ángulos entre aproximadamente 0,1 grados y 1,8 grados

con respecto a la horizontal, tales como ángulos entre aproximadamente 0,2 grados y aproximadamente 1,2 grados, por ejemplo ángulos entre aproximadamente 0,3 grados y aproximadamente 0,8 grados. Un portaobjetos que sujete sustancialmente horizontal tendrá una orientación tal que sus superficies grandes estén generalmente hacia arriba y hacia abajo. En realizaciones particulares, un portaobjetos rectangular tal como un portaobjetos de microscopio, que se sujete sustancialmente horizontal, tendrá un ángulo con respecto a la horizontal de entre aproximadamente 0,0 grados y aproximadamente 2,0 grados a lo largo de su eje corto, y un ángulo con respecto a la horizontal de entre aproximadamente 0,0 grados y 2,0 grados a lo largo de su eje largo, de nuevo con sus superficies grandes generalmente hacia arriba y hacia abajo. Normalmente, si un portaobjetos tiene un código de barras pegado a un extremo y se sujeta el mismo en una posición sustancialmente horizontal, presentará una pendiente hacia abajo desde el código de barras, a lo largo de su eje largo.

El término "miembro con efecto mecha" se refiere a cualquier estructura (fabricada con cualquier material, por ejemplo, metal, plástico o vidrio) que pueda romper la tensión superficial de un líquido contenido sobre una superficie o en un contenedor, y facilitar el movimiento del líquido fuera de la superficie o desde el contenedor. Por ejemplo, un miembro con efecto de mecha, tal como una fibra de pequeño diámetro, puede entrar en contacto con el borde de un portaobjetos, y facilitar el movimiento de un líquido desde una superficie del portaobjetos. Un miembro con efecto de mecha, tal como una placa con efecto de mecha, también puede hacer contacto con el borde de una superficie de una bandeja de portaobjetos (tal como un borde de la pared inferior o lateral de una bandeja de portaobjetos) para facilitar la extracción de un líquido, acumulado en la bandeja de portaobjetos. Ventajosamente, un miembro con efecto de mecha se utiliza en combinación con un basculador, que eleve una superficie en sentido opuesto a la horizontal, de manera que la superficie se incline hacia el miembro con efecto de mecha. La combinación de un miembro con efecto de mecha y un basculador puede aumentar sustancialmente la eficacia con la que puede eliminarse un líquido de la superficie o del contenedor.

El término "estación de trabajo" se refiere a una posición o ubicación en un sistema dado a conocer, en el que se lleve a cabo al menos una operación de procesamiento de portaobjetos, y más en particular a una unidad modular dentro de la cual se lleven a cabo una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos, sobre múltiples portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos (por ejemplo, múltiples portaobjetos sujetos en una posición sustancialmente horizontal en una bandeja de portaobjetos). Una estación de trabajo puede recibir una bandeja de portaobjetos sustancialmente en una única posición, de modo que los componentes móviles de la estación de trabajo puedan ubicar portaobjetos individuales dentro de la bandeja de portaobjetos y efectuar con precisión una operación de procesamiento de portaobjetos, sobre uno o más portaobjetos de la bandeja (tal como suministrar un reactivo a un portaobjetos particular o a una porción del mismo). Algunos ejemplos de operaciones de procesamiento de portaobjetos que pueden efectuarse con una estación de trabajo incluyen calentamiento, secado, desparafinado, preparación previa a la tinción, enjuague, intercambio de disolventes, tinción y montaje de cubreobjetos, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una estación de trabajo dispensa dos o más reactivos a un portaobjetos sin tener que desplazar los portaobjetos desde una estación de trabajo a otra, durante una operación u operaciones de procesamiento de portaobjetos tales como desparafinado, tinción y/o intercambio de disolventes. Así, en una realización, una estación de trabajo incluye un medio de suministro de reactivos, tal como una boquilla o un colector de boquillas, a través del cual se suministran reactivos a portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos, pudiendo ser dicho medio de suministro móvil o bien estar fijo en una posición dentro de la estación de trabajo. Así, a diferencia de algunas "estaciones de trabajo" de la técnica anterior, que son meramente contenedores que contienen un reactivo en el que se sumergen portaobjetos, una estación de trabajo de acuerdo con la divulgación puede ser un dispositivo mecánico activo, que suministre reactivos (tal como dos o más reactivos) a grupos de portaobjetos que se sujeten juntos en una bandeja de portaobjetos. Así, en un aspecto, una estación de trabajo no es un baño de reactivo en el que se sumerjan los portaobjetos. En otras realizaciones, una estación de trabajo puede incluir un elemento de calentamiento, y puede incluir adicionalmente un elemento de direccionamiento de calor. Un elemento de direccionamiento de calor puede ayudar a extender el calor de forma más uniforme entre los portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos. Una estación de trabajo también puede incluir uno o más calentadores radiantes. Una estación de trabajo también puede incluir un basculador de bandeja (tal como una cuba basculante) para levantar un extremo de una bandeja de portaobjetos, para ayudar a extraer el líquido de la bandeja. Alternativamente, una estación de trabajo puede incluir un mecanismo para inclinar uno o más portaobjetos individuales de una bandeja de portaobjetos, en sentido opuesto a una posición horizontal. Las estaciones de trabajo pueden incluir adicionalmente varios componentes que muevan o controlen otros componentes de la estación de trabajo, tales como motores de velocidad gradual, transmisión de husillo, y microprocesadores. Otros componentes que pueden incluirse en una estación de trabajo incluyen mangueras, correas, pistas, conexiones fluidicas, bombas dosificadoras, válvulas dosificadoras, conexiones eléctricas, sensores, y similares. En otra realización, una estación de trabajo es una unidad modular que puede intercambiarse entre dos o más posiciones, dentro de un sistema dado a conocer, y conectada eléctrica y fluidicamente al sistema a través de una tarjeta madre posterior electrónica común, y a un colector fluidico común. En otra realización más, una estación de trabajo puede incluir una fuente de luz, tal como una fuente de luz UV, para curar un adhesivo para sujetar un cubreobjetos en su sitio sobre un portaobjetos.

Adicionalmente, unos sensores ubicados en o cerca de los dispositivos de suministro de reactivos para una estación de trabajo (o en o cerca de bombas que suministren reactivos a una estación de trabajo) pueden monitorear los volúmenes de reactivo en el sistema, y alertar al usuario sobre un bajo nivel del reactivo. Adicionalmente, también



pueden utilizarse sensores (tales como antenas de RFID) para rastrear datos de reactivos, tales como la identidad, las cantidades y las fechas de caducidad del reactivo, para ayudar a garantizar el uso preciso y consistente del reactivo en el sistema. También pueden monitorearse con sensores las condiciones de desbordamiento de las estaciones de trabajo, y/o de un sistema de manipulación de residuos.

5

## *II. Visión de conjunto:*

El sistema de tinción dado a conocer puede efectuar todas las etapas de procesamiento, tinción y montaje de cubreobjetos sobre muestras biológicas montadas en portaobjetos, en una operación eficiente a alta velocidad (horneado a través del cubreobjetos). En una realización particular, se colocan portaobjetos que llevan muestras biológicas en una bandeja de portaobjetos, y se carga en el sistema la bandeja que soporta los portaobjetos de muestra. Luego, se detectan e indexan los portaobjetos situados en la bandeja de portaobjetos, y se hacen pasar a través de una secuencia de operaciones de procesamiento de portaobjetos, por ejemplo, horneado, desecado, tinción, montaje de cubreobjetos y secado.

15

En un aspecto, el sistema dado a conocer es un sistema de procesamiento automatizado de portaobjetos que incluye una bandeja de portaobjetos, que contiene múltiples portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal (por ejemplo, en dos filas en las que se sujeten los portaobjetos en un ángulo entre aproximadamente 0,2 grados y aproximadamente 1,2 grados con respecto a la horizontal) y una o más estaciones de trabajo (por ejemplo, dispuestas en una pila vertical), que reciben la bandeja de portaobjetos y llevan a cabo una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos, en portaobjetos situados en la bandeja de portaobjetos. La estación de trabajo puede llevar a cabo una operación de procesamiento de portaobjetos en uno o más portaobjetos individuales situados en una bandeja de portaobjetos, por ejemplo, al menos dos o cuatro portaobjetos situados en una bandeja portaobjetos, o puede llevar a cabo simultáneamente una operación de portaobjetos en todos los portaobjetos situados en una bandeja de portaobjetos. En realizaciones particulares, una o más estaciones de trabajo dispensan un reactivo a los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos sin que una cantidad sustancial del reactivo, que haga contacto con un primer portaobjetos, entre en contacto con un segundo portaobjetos, minimizando así la contaminación cruzada entre portaobjetos. Dichas estaciones de trabajo pueden incluir una o más boquillas direccionales que dispensen el reactivo sobre los portaobjetos, por ejemplo, la una o más boquillas direccionales pueden incluir un par de boquillas direccionales que dispensen el reactivo en direcciones opuestas a través de una superficie de un portaobjetos. En realizaciones más particulares, la una o más boquillas direccionales pueden incluir adicionalmente una boquilla direccional que dispense el reactivo hacia una superficie inferior de un portaobjetos. En otras realizaciones particulares, la una o más estaciones de trabajo pueden dispensar simultáneamente un reactivo (por ejemplo, el mismo reactivo) a al menos dos portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos, dentro de una estación de trabajo determinada, o la una o más estaciones de trabajo pueden dispensar simultáneamente un reactivo (tal como el mismo reactivo) a todos los portaobjetos que se encuentren en la bandeja de portaobjetos, dentro de una estación de trabajo determinada.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

intercambiador de disolventes, un montador de cubreobjetos, un calentador radiante, y combinaciones de los mismos. El calentador radiante puede tener un perfil térmico que proporcione un calentamiento sustancialmente uniforme a los portaobjetos sujetos en la bandeja de portaobjetos.

5 En otro aspecto, se proporciona un aparato de procesamiento automatizado de portaobjetos que incluye múltiples estaciones de trabajo, que incluyen un dispositivo combinado de desparafinado/tinción, un intercambiador de disolventes, y un montador de cubreobjetos; una bandeja de portaobjetos que contiene múltiples portaobjetos; y un transportador. Los portaobjetos pueden sujetarse de manera sustancialmente horizontal en la bandeja, y las estaciones de trabajo pueden disponerse en una pila vertical, tal como una pila vertical en la que múltiples estaciones de trabajo estén dispuestas de modo que queden situadas esencialmente por encima, o por debajo, de otras estaciones de trabajo de la pila. En una realización particular, el dispositivo combinado de desparafinado/tinción y el intercambiador de disolventes dispensan un reactivo a los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos, sin que una cantidad sustancial del reactivo que haga contacto con un primer portaobjetos entre en contacto con un segundo portaobjetos, minimizando así la contaminación cruzada entre portaobjetos. En realizaciones más particulares, cada uno del dispositivo combinado de desparafinado/tinción y el intercambiador de disolventes puede incluir un conjunto de boquillas móviles, que puede colocarse para dispensar un reactivo (tal como el mismo reactivo) a uno o más de los múltiples portaobjetos (ya sea uno a la vez, en serie, o simultáneamente a cualquier número inferior al número total de portaobjetos situados en la bandeja), o cada uno del dispositivo combinado de desparafinado/tinción y el intercambiador de disolventes puede dispensar simultáneamente un reactivo (tal como el mismo reactivo) a uno o más (por ejemplo, a todos) de los múltiples portaobjetos a través de un colector de boquillas estacionario. En este aspecto, el aparato puede incluir adicionalmente un calentador radiante y/o un horno de secado, en el que el horno de secado puede ser un horno de convección, tal como un horno de convección que incluya un elemento calentador y un soplador, para distribuir el calor generado por el elemento de calentamiento a través de los portaobjetos sujetos en la bandeja de portaobjetos. También puede incluirse en el sistema un deshumidificador, para reducir la humedad dentro de un chasis que encierre al menos una porción del sistema. Adicionalmente, puede incluirse en el sistema un sensor, tal como un lector de códigos para identificar portaobjetos individuales en la bandeja de portaobjetos, en el que uno o más portaobjetos estén marcados con un código. Algunos ejemplos de códigos que pueden utilizarse para marcar portaobjetos incluyen códigos de barras unidimensionales, códigos de barras multidimensionales, glifos tales como glifos de datos, etiquetas de RFID y bandas magnéticas. Pueden incluirse en el sistema uno o más sensores (tales como sensores ópticos) para detectar la presencia de portaobjetos individuales (con o sin código), en posiciones particulares dentro de una bandeja de portaobjetos, y pueden incluirse uno o más sensores (tales como combinaciones de imanes/sensores de efecto Hall) para detectar la presencia de una bandeja de portaobjetos en posiciones particulares dentro del sistema.

35 Pueden utilizarse sensores para detectar portaobjetos individuales en una bandeja de portaobjetos, para garantizar que los reactivos no se dispensen a las posiciones de una bandeja de portaobjetos en las que no se haya colocado portaobjetos alguno, lo que reduce un consumo innecesario de reactivo en el sistema. En una realización operativa, se utiliza un detector de reflectancia óptica para detectar portaobjetos en la bandeja de portaobjetos, y, si se detecta un portaobjeto, se utiliza un lector de código de barras para leer un código de barras emplazado en un portaobjeto.

40 En una realización operativa del aparato, el transportador comprende un mecanismo de transporte en X-Y-Z, que puede ser una mesa de transferencia en X-Y soportada en un elevador. Puede fijarse un contrapeso a la mesa de transferencia con un cable. El contrapeso puede accionarse mediante un husillo y un motor de velocidad gradual, o bien puede accionarse la bandeja de portaobjetos con un husillo y un motor de velocidad gradual. En una realización operativa más particular, el cable el contrapeso está suspendido por el cable sustancialmente en su centro de gravedad y la mesa de transferencia también está suspendida por el cable sustancialmente en su centro de gravedad, reduciendo así los movimientos de frenado durante los desplazamientos. Pueden utilizarse un sensor (tal como un sensor óptico o magnético) en el motor de velocidad gradual del elevador (tal como un codificador de accionamiento) y/o uno o más sensores, en las estaciones de trabajo, para detectar una ubicación del elevador con respecto a una de las múltiples estaciones de trabajo. Dentro de una o más estaciones de trabajo, puede incluirse un sensor de desbordamiento (tal como un termistor) para detectar un estado de desbordamiento de fluido.

55 En una realización particular, el intercambiador de disolventes puede incluir una boquilla de superficie superior que se dirija a una superficie superior de un portaobjetos, durante al menos parte de una operación de procesamiento de portaobjetos. También puede incluir una boquilla de superficie inferior, dirigida hacia una superficie inferior de un portaobjetos durante al menos parte de una operación de procesamiento de portaobjetos. También puede incluirse un mezclador en línea en el intercambiador de disolventes, así como una o más boquillas de soplado que pueden utilizarse para eliminar disolventes de los portaobjetos y/o dispersarlos sobre los mismos, respectivamente. También puede incluirse una bomba dosificadora, de manera que se aplique una cantidad controlada de un fluido reactivo en una superficie de un portaobjetos.

60 Una realización operativa del sistema dado a conocer también incluye un chasis y un escape energizado, para expulsar los humos del chasis. También se incluye un calentador radiante, en el que el calentador radiante proporciona un perfil de calentamiento sustancialmente uniforme a través de los portaobjetos sujetos en la bandeja de portaobjetos. En la realización operativa también se proporciona un portal formado en una pared del chasis, para

cargar y descargar bandejas para portaobjetos, y se añade adicionalmente un deshumidificador para disminuir la humedad dentro del chasis.

5 Cualquier estación de trabajo incluida en el sistema dado a conocer puede incluir adicionalmente una cuba que forme una pared inferior de la misma. La cuba puede tener adicionalmente un drenaje por gravedad formado en la misma, y/o un sensor de desbordamiento fijado a la misma, tal como un termistor para detectar un estado de desbordamiento en la bandeja.

10 En una realización particular de una bandeja de portaobjetos de acuerdo con la divulgación, los portaobjetos individuales se sujetan en la bandeja de portaobjetos separados entre sí en dos filas, y, por ejemplo, se sujetan sustancialmente horizontales. Como tal, en algunas realizaciones un lector de códigos está posicionado para poder leer los códigos de los portaobjetos de una fila de la bandeja de portaobjetos, cuando la bandeja de portaobjetos y/o el lector de códigos se desplacen en una dirección mutuamente correspondiente, y el lector de código se reubicará para leer los códigos de los portaobjetos de la otra fila cuando la bandeja y/o el lector de códigos de barras se desplacen en una dirección opuesta la una con respecto al otro.

15 Dado que resulta deseable ubicar con precisión las posiciones de los portaobjetos individuales mediante piezas móviles dentro de una estación de trabajo, para llevar a cabo con precisión las operaciones de procesamiento de portaobjetos, una estación de trabajo (tal como un dispositivo combinado de desparafinado/tinción, un intercambiador de disolventes, o un montador de cubreobjetos) solo podrá recibir una bandeja de portaobjetos en una única posición. Por lo tanto, una estación de trabajo puede incluir un mecanismo para sujetar una bandeja de portaobjetos sustancialmente en una única posición, pudiendo utilizarse por ejemplo uno o más resortes para sujetar la bandeja de portaobjetos sustancialmente en la posición única.

20 Una estación de trabajo de acuerdo con la divulgación (tal como un intercambiador de disolventes, un dispositivo combinado de desparafinado/tinción, o una estación de trabajo que funcione como intercambiador de disolventes, dispositivo de desparafinado y dispositivo de tinción) puede incluir una o más boquillas que dispensen un reactivo a una superficie superior y/o inferior de un portaobjetos, sujeto en una bandeja de portaobjetos. En algunas realizaciones, la una o más boquillas incluyen una o más boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior, una o más boquillas de enjuague de superficie inferior, una o más boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior, una o más boquillas dispensadoras, y una o más boquillas de drenaje de chorro. La una o más boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior, y la una o más boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior, pueden estar posicionadas para suministrar un reactivo sustancialmente en la misma área de un portaobjetos. Las boquillas pueden estar fijas en su posición dentro de la estación de trabajo, o pueden desplazarse dentro de la estación de trabajo, por ejemplo en un conjunto de boquillas móviles. En realizaciones particulares, las boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior y las boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior están posicionadas para suministrar el reactivo con un ángulo de entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 50 grados con respecto a la superficie superior de un portaobjetos, y de entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 35 grados con respecto a la superficie superior del portaobjetos, respectivamente. En una estación de trabajo pueden incluirse un chorro o chorros de aire, que puedan utilizarse para mezclar reactivos dispensados en una superficie del portaobjetos (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.650.327), un cepillo de aire y/o una boquilla de soplado. Por ejemplo, un conjunto de boquillas móviles puede incluir una o más boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior, una o más boquillas de enjuague de superficie inferior, una o más boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior, una o más boquillas dispensadoras, una o más boquillas de drenaje de chorro, uno o más chorros de aire, uno o más cepillos de aire, y/o una o más boquillas de riel.

25 Un montador de cubreobjetos de acuerdo con la divulgación puede incluir un cabezal móvil de montaje de cubreobjetos, y el cabezal móvil de montaje de cubreobjetos puede incluir adicionalmente un cepillo de aire. El cabezal de montaje de cubreobjetos también puede incluir uno o más pasadores móviles, que sujeten un cubreobjetos en posición sobre un portaobjetos mientras se retira un gancho sujeto al cabezal, que está reteniendo el cubreobjetos. En una realización, un montador de cubreobjetos incluye un cabezal móvil de montaje de cubreobjetos, en el que el cabezal de montaje de cubreobjetos comprende una pinza de agarre de cubreobjetos que incluye una placa de soporte flexible, y un miembro de sellado conectado o integral con la parte inferior de la placa de soporte flexible; el montador de cubreobjetos comprende adicionalmente una fuente de vacío que se comunica con la pinza, y un mecanismo para desplazar el cabezal de montaje de cubreobjetos entre una fuente de cubreobjetos y una posición de dispensación, en la que se aplica un cubreobjetos sobre un portaobjetos. Puede incluirse adicionalmente un casete para contener cubreobjetos individuales, para su recogida por parte de la pinza, y en realizaciones particulares, el casete está enchavetado para evitar su carga incorrecta en el aparato. El montador de cubreobjetos también puede incluir una antena de RFID, conectada a un lector de etiquetas de RFID (por ejemplo, ubicado en otra parte del sistema), y puede incluirse una etiqueta de RFID en el casete.

30 Las operaciones de procesamiento de portaobjetos llevadas a cabo por el sistema dado a conocer, y el seguimiento de consumibles dentro del sistema, pueden controlarse mediante un ordenador que puede ser parte física del módulo de control del sistema, o estar conectado al módulo de control del sistema desde otra ubicación. En

realizaciones particulares, el sistema dado a conocer puede emplear dos o más capas distintas de hardware electrónico de ordenador/microordenador (véase, por ejemplo, la FIG. 42).

5 En algunas realizaciones del sistema dado a conocer, por ejemplo en sistemas que tengan un único dispositivo combinado de desparafinado/tinción, el sistema puede procesar hasta aproximadamente 100 portaobjetos por hora.

10 En otras realizaciones, tales como realizaciones que cuenten con dos o tres dispositivos combinados de desparafinado/tinción, o dos o tres estaciones de trabajo configuradas para llevar a cabo etapas de desparafinado, intercambio de disolventes y tinción, el sistema puede procesar 150 o 200 o más portaobjetos por hora, respectivamente. En algunas realizaciones, también se incluyen en el sistema dos o más hornos de secado y dos o más calentadores radiantes, para aumentar el rendimiento.

15 Una realización operativa particular del aparato de procesamiento automatizado de portaobjetos dado a conocer incluye una bandeja de portaobjetos, que contiene múltiples portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal; múltiples estaciones de trabajo dispuestas en una pila vertical, en el que las múltiples estaciones de trabajo incluyen un lector de código de barras, un dispositivo combinado de desparafinado/tinción; un intercambiador de disolventes; un horno de secado y un montador de cubreobjetos; un transportador, en el que el transportador incluye un mecanismo en X-Y-Z, en el que el mecanismo en X-Y-Z incluye una mesa de transferencia en X-Y y un elevador, en un espacio de elevación; un depósito adyacente al espacio de elevación para almacenar la bandeja de portaobjetos; un calentador radiante, ubicado encima de la estación de espera más elevada del depósito; un chasis que encierra las múltiples estaciones de trabajo, un deshumidificador para reducir la humedad dentro del chasis; y un portal a través del cual se introduce la bandeja de portaobjetos en el aparato o se saca del mismo. En una realización operativa más particular, el dispositivo combinado de desparafinado/tinción y el intercambiador de disolventes dispensan un reactivo a los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos, sin que una cantidad sustancial del reactivo que haga contacto con un primer portaobjetos entre en contacto con un segundo portaobjetos, minimizando así la contaminación cruzada entre portaobjetos.

20

25

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona un módulo fluídico que puede incluirse en el sistema de procesamiento de portaobjetos dado a conocer, en el que el módulo fluídico está configurado para permitir la reposición de las soluciones de reactivo en el sistema, sin interrumpir el flujo funcional del sistema. En una realización, el módulo fluídico incluye una o más bombas de reactivo de cámara doble, una o más bombas de dilución y dosificación de cámara doble, y/o una o más bombas de concentrados de cámara única. Las configuraciones de bomba dadas a conocer, que se utilizan en los métodos de operación dados a conocer, pueden permitir el suministro ininterrumpido de reactivos a las estaciones de trabajo del sistema, incluso durante el reabastecimiento de los reactivos en el sistema.

35

40 En otra realización, se proporcionan en paquetes separados dos o más consumibles utilizados por el aparato durante la operación, en la que los paquetes separados están codificados (por ejemplo, por colores, por clave mecánica, por clave óptica y/o por clave electrónica) para ayudar a evitar la carga incorrecta de los paquetes en el aparato. Adicionalmente, los paquetes separados utilizados en el sistema pueden incluir un código (tal como una etiqueta de RFID), y el aparato puede incluir adicionalmente lectores de códigos (tales como un lector y antenas de RFID) situados adyacentes a las ubicaciones de instalación de los paquetes. En una realización más particular, se proporciona un contenedor de reactivo para contener un reactivo (tal como un tinte biológico), para su uso en un aparato de reacción biológica tal como el sistema dado a conocer. El contenedor dado a conocer incluye una carcasa que tiene un fondo, paredes laterales y una cubierta, y una bolsa plegable compatible con un reactivo a contener en el mismo, retenida dentro de la carcasa. La bolsa plegable incluye un fondo, paredes laterales y una pared superior, configuradas y dimensionadas para llenar sustancialmente la carcasa cuando se expanda la bolsa (por ejemplo cuando se llene completamente con un reactivo). La bolsa plegable también tiene un tubo sellado a la pared superior de la bolsa, y que se extiende hacia el interior de la bolsa. La pared superior de la carcasa está enchavetada para coincidir con una correspondiente chaveta en el aparato de reacción biológica. En realizaciones particulares, la bolsa plegable está formada por un polímero flexible, tal como un material laminado, por ejemplo un laminado de tres capas. En otras realizaciones particulares, el tubo está sellado a la pared superior de la carcasa y, habitualmente, un extremo del tubo se extiende hasta el fondo de la bolsa o cerca del mismo. Puede fijarse un accesorio a un extremo distal del tubo, que, en una realización particular, incluye un sello elastomérico. El elastómero habitualmente incluye un material delgado (o diafragma) que se perfora fácilmente, mediante la inserción de un tubo perforante montado en el aparato. El accesorio puede colocarse de manera fija debajo de la cubierta de la carcasa, o en la misma, y la cubierta de la carcasa puede incluir un recorte para proporcionar acceso al accesorio.

45

50

55

60 Puede colocarse una cinta de sellado despegable sobre el recorte. En realizaciones más particulares, la chaveta puede incluir un código de color y/o un ajuste de interferencia. También puede colocarse un código de barras y/o una etiqueta de RFID en una pared exterior del contenedor para proporcionar, por ejemplo, información sobre el contenido del contenedor.

65 Otro aspecto de la divulgación es un método de procesamiento automatizado de múltiples muestras biológicas situadas en portaobjetos, en el que se sujetan los portaobjetos en posiciones sustancialmente horizontales en una bandeja de portaobjetos. En una realización, las muestras biológicas comprenden muestras biológicas embebidas

en parafina. El método incluye desplazar la bandeja de portaobjetos a una primera estación de trabajo, y teñir automáticamente las muestras en la primera estación de trabajo, y/o desparafinar automáticamente los portaobjetos de muestras en la primera estación de trabajo, y/o intercambiar automáticamente las muestras en disolventes en la primera estación de trabajo. El método puede incluir adicionalmente desplazar la bandeja de portaobjetos a una posición situada debajo de un calentador radiante, y fundir la parafina de las muestras biológicas antes de desplazar la bandeja de portaobjetos a la primera estación de trabajo. Adicionalmente, el método puede incluir desplazar la bandeja de portaobjetos a una segunda estación de trabajo, e intercambiar de manera automática las muestras a través de una serie de dos o más disolventes diferentes en la segunda estación de trabajo. El método también puede incluir adicionalmente desplazar la bandeja de portaobjetos a una estación de trabajo de montaje de cubreobjetos, y montar cubreobjetos en los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos, en la estación de trabajo de montaje de cubreobjetos. Una realización alternativa del método incluye desplazar la bandeja de portaobjetos a la primera estación de trabajo, desparafinar las muestras en la primera estación de trabajo, teñir las muestras en la primera estación de trabajo y también intercambiar las muestras a través de una serie de dos o más disolventes diferentes en la primera estación de trabajo. En realizaciones más particulares, la tinción comprende tinción con H&E o tinción de Pap. En una realización aún más particular, la tinción incluye dispensar una solución de hematoxilina y una solución de eosina en las muestras. En otra realización aún más particular, la tinción incluye dispensar una solución de hematoxilina, una solución de naranja-G y una solución de azul de Eosina en las muestras. El método puede incluir además enjuagar las muestras (una o más veces con una solución o disolvente, tal como una solución de un tensioactivo y/o un tampón, una solución de alcohol/agua, o un disolvente alcohólico. El método también puede incluir adicionalmente azular las muestras.

### III. Sistema de procesamiento de portaobjetos

En la FIG. 1 se muestra un diagrama esquemático de una realización del sistema de procesamiento de portaobjetos dado a conocer. El sistema 2 de la presente realización incluye múltiples estaciones de trabajo 4, 6, 8 y 10, un transportador 12, un alimentador 14 de fluidos, un módulo neumático 16, un ordenador 18, y una segunda serie opcional de estaciones de trabajo 20. Un transportador 12 desplaza entre las estaciones de trabajo una bandeja de portaobjetos, que soporta múltiples portaobjetos (no mostrados), y el transportador y las estaciones de trabajo están bajo el control del ordenador 18, que puede ser parte de un mayor sistema de manipulación de información de laboratorio que pueda conectarse, por ejemplo, a sistemas de tinción automatizada adicionales (véanse, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 10/893.725, presentada el 16 de julio de 2004, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 11/032.324, presentada el 10 de enero de 2005). Puede darse cualquier cantidad de las estaciones de trabajo 4, 6, 8 y 10, y pueden disponerse las mismas en cualquier configuración en relación mutua. Por ejemplo, las estaciones de trabajo pueden disponerse una al lado de la otra en una configuración horizontal, en una pila vertical en la que las estaciones de trabajo estén situadas las unas sustancialmente directamente encima y debajo de las otras, o en una pila vertical inclinada en la que las estaciones de trabajo puedan estar unas al lado de las otras en cualquier nivel intermedio de la pila inclinada. Algunos ejemplos de estaciones de trabajo que pueden incluirse en el sistema dado a conocer incluyen, pero sin limitación, un calentador radiante, un lector de códigos, un dispositivo de tinción, un dispositivo de desparafinado, un intercambiador de disolventes, un montador de cubreobjetos, un horno de horneado (horno de calor radiante u horno de convección), un dispositivo combinado de horno de horneado y de desparafinado, un dispositivo combinado de desparafinado/tinción, un dispositivo combinado de desparafinado/tinción/intercambio de disolventes, y otros tipos de estaciones de trabajo que puedan llevar a cabo una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos (tal como dos o más) en una sola estación de trabajo. A medida que el sistema 2 procesa una bandeja de portaobjetos, se suministran fluidos a una o más de las estaciones de trabajo mediante el alimentador 14 de fluidos, y se suministra neumática (gas a presión y vacío) a una o más de las estaciones de trabajo mediante un módulo neumático 16. Pueden agregarse estaciones de trabajo 20 adicionales al sistema, para proporcionar cualquier cantidad de funcionalidades para el procesamiento de portaobjetos.

En una realización particular del sistema mostrado en la FIG. 1, los portaobjetos se sujetan en una posición sustancialmente horizontal en la bandeja de portaobjetos, a la que el transportador 12 desplaza entre estación de trabajo y estación de trabajo. En una realización más particular, la estación de trabajo 4 comprende un dispositivo combinado de desparafinado/tinción, la estación de trabajo 6 comprende un intercambiador de disolventes, la estación de trabajo 8 comprende un horno de secado de la bandeja de portaobjetos, y la estación de trabajo 10 comprende un montador de cubreobjetos. En otra realización particular más, las estaciones de trabajo están dispuestas en una pila vertical, y el transportador 12 también comprende un elevador.

En la FIG. 2 se muestra un diagrama esquemático de otra realización del sistema 2. En esta realización las estaciones de trabajo incluyen un lector 22 de códigos (que no es necesario para el funcionamiento del sistema, pero ofrece ciertas ventajas para el seguimiento de las muestras), un dispositivo combinado 24 de desparafinado/tinción, un segundo dispositivo combinado 26 de desparafinado/tinción opcional, un intercambiador 28 de disolventes, un horno de secado 30 de la bandeja de portaobjetos, y un montador 32 de cubreobjetos. Una o más de las estaciones de trabajo (por ejemplo, el/los dispositivo/s combinado/s 24, 26 de desparafinado/tinción y el intercambiador 28 de disolventes) están conectados a un colector fluido 34, que suministra reactivos tales como agua, disolventes (como alcohol y limoneno) y soluciones de tinción (tales como soluciones de hematoxilina y soluciones de eosina) a las estaciones de trabajo. Un distribuidor electrónico (no mostrado) vincula las estaciones de

trabajo al módulo de control 48, para proporcionar energía a las estaciones de trabajo y control sobre las mismas. En una realización particular, las estaciones de trabajo individuales están conectadas al colector fluido y al distribuidor eléctrico a través de interfaces y enchufes comunes, respectivamente. La capacidad de intercambio que ofrece el uso de interfaces y enchufes comunes hace que sea posible agregar y eliminar estaciones de trabajo de forma rápida y sencilla, lo que facilita la reconfiguración y la reparación del sistema.

Algunos componentes adicionales de la realización de la FIG. 2 incluyen un calentador radiante 36, que puede utilizarse para cocer especímenes biológicos situados sobre portaobjetos de microscopio y para facilitar el desparafinado de la muestra, como parte de un método dado a conocer. En la realización particular ilustrada en la FIG. 2, el calentador radiante 36 está ubicado sobre un depósito 62 (véase su análisis a continuación) que se encuentra junto al transportador/elevador 38. El transportador/elevador 38 incluye una mesa 40 para bandejas, que mueve las bandejas de portaobjetos dentro del sistema, por ejemplo dentro y fuera de las estaciones de trabajo, y dentro y fuera del portal 46 de interfaz de usuario. La mesa 40 para bandejas incluye dos correderas 42 y 44 para bandeja, que pueden enganchar una bandeja de portaobjetos y desplazarla sobre y fuera de la mesa 40 para bandejas, ya sea de lado a lado (44) o de delante hacia atrás (42) por el interior del sistema, y luego liberar la bandeja una vez que se haya colocado en una ubicación fuera de mesa para bandejas. El portal 46 de interfaz de usuario puede tener cualquier diseño, pero en una realización particular se cierra selectivamente mediante una puerta eléctrica, articulada en una pared frontal de modo que pueda oscilar hacia dentro, y está conectada mediante un brazo de pivote y un seguidor de leva a un motor eléctrico o válvula de aire (no se muestran en su totalidad). La puerta eléctrica puede ser similar a una puerta de carga y descarga convencional de un reproductor de video (VCR), como se describe por ejemplo en la patente de Estados Unidos 5.917.675.

El módulo 48 de control de la FIG. 2 distribuye energía eléctrica a los componentes del sistema, e incluye al menos un microprocesador o microcontrolador que controla uno o más aspectos del funcionamiento del sistema. El módulo neumático 50 suministra aire a presión y vacío para diversas operaciones de procesamiento de portaobjetos, y para desplazar fluidos por dentro del sistema. Unos contenedores 52 y 54 de reactivo a granel, los cuales puede rellenar un usuario, proporcionan aquellos reactivos que el sistema utiliza en mayores volúmenes (por ejemplo, limoneno y etanol). Unos contenedores 56 de reactivo proporcionan aquellos fluidos y soluciones que el sistema utiliza en menores volúmenes (tales como soluciones colorantes, por ejemplo, soluciones de hematoxilina y eosina). En una realización particular, los contenedores 56 de reactivo son contenedores de tipo bolsa en caja que solo pueden colocarse en posiciones particulares en el sistema. El movimiento de los fluidos hacia el interior, fuera y por dentro del sistema está controlado por el módulo fluido 58, que incluye, por ejemplo, bombas y válvulas que suministran reactivos a los componentes del sistema.

El chasis 60 de la FIG. 2 incluye múltiples estaciones 62 de espera de bandejas, ubicadas adyacentes al transportador, que colectivamente en el presente documento se denominan "depósito". Las estaciones 62 de espera de bandejas pueden utilizarse para almacenar bandejas antes, durante o después del procesamiento en una o más estaciones de trabajo. Dentro del chasis 60 se incluye también un deshumidificador 64. Una entrada 66 de agua desionizada y una salida 68 de desechos son también componentes de la realización operativa de la FIG. 2. En la FIG. 2 se muestran bandejas 70 de portaobjetos en varias posiciones (por ejemplo dentro de estaciones de trabajo individuales), para ilustrar cómo pueden procesarse múltiples bandejas de portaobjetos en las estaciones de trabajo y almacenarse en el sistema simultáneamente. Por ejemplo, la FIG. 2 muestra una bandeja de portaobjetos en el portal 46 de interfaz de usuario, que es donde un usuario agrega o retira las bandejas de portaobjetos del sistema. Otra bandeja de portaobjetos se muestra parcialmente dentro del lector 22 de códigos, para ilustrar un método por el cual los portaobjetos de una bandeja de portaobjetos son detectados por sensores, y/o el lector de códigos puede leer los códigos de portaobjetos individuales. A saber, la bandeja de portaobjetos puede desplazarse dentro y fuera de una estación de trabajo utilizando el transportador, de modo que los sensores (tales como sensores ópticos reflectores) ubicados en la partición entre la estación de trabajo y el espacio de elevación puedan detectar la presencia de portaobjetos, en posiciones particulares en la bandeja de portaobjetos, y el sistema pueda utilizar dicha información para aplicar selectivamente reactivos en aquellas posiciones en las que estén situados los portaobjetos en una bandeja de portaobjetos determinada. Adicionalmente, el movimiento de la bandeja de portaobjetos dentro y fuera de una estación de trabajo de lector de códigos permite que los códigos de los portaobjetos pasen por el componente del lector 22 de códigos que detecta los códigos (tal como un lector de códigos de barras), lo que simplifica el funcionamiento de la estación de trabajo de lector de códigos al eliminar la necesidad de desplazar el componente de lectura de códigos de la estación de trabajo. Se muestra otra bandeja de portaobjetos más en una estación 62 de espera del depósito. En una realización particular, la bandeja 70 de portaobjetos sujeta múltiples portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal.

En la FIG. 3 se muestra un diagrama en perspectiva de una realización operativa del sistema dado a conocer. El sistema 2 incluye una pila vertical de estaciones de trabajo que incluye, de arriba a abajo, un lector 100 de código de barras, un dispositivo combinado 102 de desparafinado/tinción, un intercambiador 104 de disolventes, un horno 106 de convección, y un montador 108 de cubreobjetos. En esta realización, las estaciones de trabajo están conectadas a una placa electrónica posterior 110 (que puede observarse en la parte posterior del compartimento de la estación de trabajo que está desocupada, y que puede proporcionar energía y un enlace de datos al ordenador de un sistema). El dispositivo combinado 102 de desparafinado/tinción, el intercambiador 104 de disolventes y el montador

108 de cubreobjetos también están conectados a un desagüe 112 de residuos, que es parte de un colector flúidico que suministra reactivos a las estaciones de trabajo y que drena de las estaciones de trabajo los reactivos utilizados.

5 La posición de las estaciones de trabajo puede intercambiarse, dado que en esta realización se proporcionan conexiones comunes en las placas posteriores eléctrica y flúidica en varios de los compartimentos. Adicionalmente, esta configuración permite la rápida retirada y reemplazo de estaciones de trabajo individuales, para ayudar a reconfigurar (por ejemplo, agregar un segundo dispositivo combinado de desparafinado/tinción para aumentar el rendimiento potencial del sistema) y reparar (en caso de fallo de una estación de trabajo, o bien si la misma necesita un mantenimiento programado). En otras realizaciones, pueden hacerse funcionar uno o más dispositivos  
10 combinados de desparafinado/tinción a modo de dispositivo combinado de desparafinado/tinción/intercambiador de disolventes, y no incluir entonces el intercambiador de disolventes. En tales otras realizaciones, el montador 108 de cubreobjetos puede incluir adicionalmente calentadores para ayudar a secar las bandejas de portaobjetos, por ejemplo mediante el precalentamiento de las bandejas de portaobjetos antes de transportar las mismas al horno 106 de convección.

15 En la realización de la FIG. 3 también se incluye un deshumidificador 114. El deshumidificador puede reducir los niveles de humedad dentro del sistema, para minimizar la absorción de humedad por parte de los reactivos y reducir la condensación dentro del sistema. Adyacente a la pila vertical de estaciones de trabajo, y a la izquierda de la misma, se encuentra un conjunto 116 de transportador/elevador que ocupa un espacio de elevación. Como puede observarse en el compartimento vacío de la pila vertical de estaciones de trabajo, se proporcionan unas aberturas de acceso a través de las cuales pueden transportarse las bandejas de portaobjetos, desde el espacio de elevación a las estaciones de trabajo individuales de la pila vertical. El conjunto 116 de transportador/elevador incluye una mesa  
20 118 de transferencia en X-Y, y la combinación del elevador y la mesa de transferencia comprende una realización particular de un mecanismo de transporte en X-Y-Z (X- izquierda a derecha; Y- de delante hacia atrás; Z- hacia arriba y hacia abajo). Aunque en la FIG. 3 no se muestra en detalle, la mesa 118 de transferencia está suspendida de un cable que está conectado a un contrapeso 120. En una realización particular, el contrapeso 120 se eleva y desciende mediante un husillo de accionamiento que, a su vez, está accionado por un motor de velocidad gradual. Pueden colocarse sensores (no mostrados) junto al espacio de elevación para detectar la posición de la mesa de transferencia, y la indexación de la mesa de transferencia en las ubicaciones de los sensores proporciona un control  
25 preciso sobre la posición del elevador, utilizando motores de velocidad gradual.

30 Adyacente a y frente al conjunto 118 de transportador/elevador de la Fig. 3 se encuentra un depósito 122. En la presente realización, sobre el depósito 122 está situado un calentador radiante 124. La estación de espera más elevada del depósito comprende una estación de horneado 126. En la estación de horneado 126 puede colocarse una bandeja de portaobjetos, debajo del calentador radiante 124, para hornear muestras biológicas situadas sobre portaobjetos sujetos en la bandeja de portaobjetos. En una realización particular, el calentador radiante 124 tiene un perfil térmico que proporciona un calentamiento sustancialmente uniforme a los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos. Las diferencias en la potencia de generación térmica/área de unidad a través del calentador radiante 124 compensan las diferencias en la distancia de un portaobjetos particular, con respecto al borde de la  
35 bandeja de portaobjetos. De lo contrario, los portaobjetos que se encuentren en el borde de la bandeja de portaobjetos no se calentarán en la misma medida que los portaobjetos cercanos al centro de la bandeja, debido a las mayores tasas de pérdida de calor en los portaobjetos situados en los bordes de la bandeja y a las mayores tasas de calentamiento en los portaobjetos situados en el centro de la bandeja. Debajo del depósito 122 está ubicado un conjunto de entrada 128, a través del cual pueden introducirse las bandejas de portaobjetos en el sistema y recuperarse desde el mismo.

40 Debajo del depósito, así como del conjunto de elevador/transportador y de la pila vertical de estaciones de trabajo de la FIG. 3, se encuentran diversos componentes que proporcionan energía, control y reactivos al sistema. En particular, una placa de circuito impreso 130 que incluye un microprocesador que controla, por ejemplo, el suministro de reactivos a las estaciones de trabajo y las funciones de las estaciones de trabajo. El sistema está controlado adicionalmente por placas de circuito impreso adicionales que incluyen microprocesadores (no mostrados), en estaciones de trabajo individuales y en el conjunto de elevador/transportador. Una unidad 132 de suministro de limoneno (que se muestra sin el contenedor de limoneno extraíble) incluye una antena de RFID y sensores, para detectar un nivel de fluido en un contenedor extraíble. Una fuente de alimentación 134 y un alimentador neumático 136 proporcionan energía y presión/vacío, respectivamente. También se muestra un alimentador 138 de alcohol a granel.

45 Debajo del depósito, así como del conjunto de elevador/transportador y de la pila vertical de estaciones de trabajo de la FIG. 3, se encuentran diversos componentes que proporcionan energía, control y reactivos al sistema. En particular, una placa de circuito impreso 130 que incluye un microprocesador que controla, por ejemplo, el suministro de reactivos a las estaciones de trabajo y las funciones de las estaciones de trabajo. El sistema está controlado adicionalmente por placas de circuito impreso adicionales que incluyen microprocesadores (no mostrados), en estaciones de trabajo individuales y en el conjunto de elevador/transportador. Una unidad 132 de suministro de limoneno (que se muestra sin el contenedor de limoneno extraíble) incluye una antena de RFID y sensores, para detectar un nivel de fluido en un contenedor extraíble. Una fuente de alimentación 134 y un alimentador neumático 136 proporcionan energía y presión/vacío, respectivamente. También se muestra un alimentador 138 de alcohol a granel.

50 En el lado derecho de la porción inferior del sistema mostrado en la FIG. 3 están situadas 3 gavetas de componentes que, juntas, comprenden un módulo flúidico para suministrar reactivos al sistema. Cada una de estas gavetas puede deslizarse hacia la parte frontal del sistema, para permitir el acceso a componentes adicionales situados en la parte posterior del sistema, que están ocultos en la vista de la FIG. 3. Cada una de dos gavetas de reactivos, la gaveta superior 140 de reactivos y la gaveta inferior 142 de reactivos, incluye unas ranuras 144 para contenedor de reactivos para contener múltiples contenedores de reactivos (tales como contenedores enchavetados de tipo "bolsa en caja", que se describen a continuación), y un panel posterior 146 que puede incluir múltiples  
55 antenas de RFID que pueden leer etiquetas de RFID, asociadas con los contenedores de reactivos, que, por ejemplo, codifiquen la identidad y la fecha de caducidad de un reactivo particular. La gaveta superior 140 de

reactivos y la gaveta inferior 142 de reactivos incluyen también bombas neumáticas de reactivo, válvulas y tubos (no mostrados), para suministrar reactivos a una o más estaciones de trabajo de la mencionada pila vertical. Debajo de las dos gavetas de reactivos está situada una gaveta fluidica 148, que incluye múltiples bombas neumáticas 150 de reactivo. Los componentes del sistema de la FIG. 3 están contenidos en un chasis modular 152.

En funcionamiento, el sistema 2 de la FIG. 3 puede procesar simultáneamente varias bandejas de portaobjetos, cada una de las cuales soporta múltiples portaobjetos (tales como múltiples portaobjetos sujetos en una posición sustancialmente horizontal). Un usuario carga una bandeja de portaobjetos en el sistema a través del conjunto de entrada 128. El elevador/transportador recupera entonces del conjunto de entrada 128 la bandeja de portaobjetos. Una vez que se ha sacado del conjunto de entrada 128 la bandeja de portaobjetos y situado sobre la mesa 118 de transferencia en X-Y, puede desplazarse la bandeja de portaobjetos a cualquiera de las estaciones de trabajo o bien colocarla en una estación de espera del depósito, en espera a que se recupere la misma en otro momento.

Aunque puede procesarse una bandeja de portaobjetos particular de acuerdo con cualquier conjunto de operaciones arbitrario definido o predefinido por el usuario, una secuencia particular de operaciones incluye llevar primero una bandeja de portaobjetos hasta el lector 100 de código de barras, en donde los portaobjetos de la bandeja serán detectadas por unos sensores ópticos situados en una partición entre el espacio de transporte y el lector de códigos, y el lector de códigos leerá cualquier código de barras de los portaobjetos detectados. La bandeja de portaobjetos se mueve entonces a la estación de horneado 126, en donde se calientan las muestras biológicas de los portaobjetos con un calentador radiante 124. La etapa de horneado puede utilizarse, por ejemplo, para adherir las muestras a los portaobjetos y/o para fundir un material de incrustación en la muestra. Sorprendentemente, se ha observado que hornear los portaobjetos con un calentador radiante 124 ayuda mucho a eliminar la parafina de las muestras de tejido embebidas en parafina, ya que tiende a derretir y extender la parafina de la muestra a través de la superficie del portaobjetos. La delgada capa de parafina, que presenta una mayor área superficial ahora que se ha extendido a través del portaobjetos, puede eliminarse más fácilmente con un disolvente que disuelva parafina, tal como el limoneno, lo que permite eliminar la parafina con el disolvente sin tener que calentar el mismo, ni antes de su aplicación en el portaobjetos ni después de haberlo aplicado en el portaobjetos. Una vez que se han horneado los portaobjetos, se desplaza la bandeja de portaobjetos a un dispositivo combinado 102 de desparafinado/tinción, en donde se eliminará la parafina de las muestras biológicas situadas en los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos, si fuera necesario, y se teñirán las mismas. Dado que muchos protocolos de tinción hacen uso de disolventes con base acuosa, y el montaje de cubreobjetos en una muestra se logra mejor una vez que se ha eliminado el agua de la misma, se mueve entonces la bandeja de portaobjetos al intercambiador 104 de disolventes, en donde se trata la muestra con una serie de disolventes para eliminar el agua y preparar los portaobjetos para el montaje de cubreobjetos en los mismos. En una realización alternativa, el intercambio de disolventes también se lleva a cabo en la estación de trabajo 102, que puede funcionar para desparafinar, teñir e intercambiar las muestras en diversos disolventes.

También se ha observado, sorprendentemente, que es posible aplicar en el intercambiador 104 de disolventes una cantidad controlada de un disolvente que sea compatible con el montaje de cubreobjetos (tal como el limoneno), y utilizar dicho disolvente en una operación de montaje cubreobjetos una vez que se haya desplazado la bandeja de portaobjetos al montador 108 de cubreobjetos, reduciendo de este modo la complejidad del sistema en una realización particular, dado que puede operarse el montador 108 de cubreobjetos sin la necesidad de suministrarle fluidos. Así, en esta realización particular, se desplaza la bandeja de portaobjetos desde el intercambiador 104 de disolventes (con una cantidad de un disolvente compatible con el montaje de cubreobjetos en su superficie superior) al montador 108 de cubreobjetos. Una vez que se han colocado los cubreobjetos en los portaobjetos, en el montador 108 de cubreobjetos, puede desplazarse la bandeja de portaobjetos al horno de convección 106 para curar el cubreobjetos sobre los portaobjetos (al menos parcialmente), y también para secar la propia bandeja (al menos parcialmente). Una ventaja particular de un sistema y un método dados a conocer, en los que se curan los portaobjetos en un horno tras el montaje de cubreobjetos (por ejemplo, en un horno de convección o un horno radiante) es que, incluso si no se elimina por completo el disolvente para montaje de cubreobjetos situado debajo de un cubreobjetos, se formará alrededor del cubreobjetos una capa de pegamento que sujetará el cubreobjetos en su sitio, durante el posterior manejo por parte de un profesional de la salud, tal como un patólogo. El procesamiento de portaobjetos sujetos en una posición sustancialmente horizontal ayuda al curado, ya que la gran área superficial expuesta de los portaobjetos facilita la eliminación rápida y eficiente de los disolventes de las superficies del portaobjetos. Una vez que los portaobjetos se han curado y la bandeja está seca, puede desplazarse nuevamente la bandeja de portaobjetos al conjunto de entrada 128, para su recuperación por parte de un usuario. Puede utilizarse el depósito de espera 122 para almacenar bandejas de portaobjetos en cualquier momento de la serie de operaciones de procesamiento de portaobjetos, y, tal como se describe a continuación, el control informático de la secuencia de movimientos/operaciones puede maximizar el flujo operativo al garantizar que las estaciones de trabajo no estén inactivas debido a la ausencia de una bandeja de portaobjetos que procesar.

Como se describió previamente, en una bandeja de portaobjetos pueden sujetarse múltiples portaobjetos (por ejemplo en posiciones sustancialmente horizontales). La bandeja de portaobjetos puede tener cualquier forma, y los portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos pueden organizarse de cualquier manera. Adicionalmente, la bandeja de portaobjetos puede configurarse para que contenga cualquier cantidad de portaobjetos, por ejemplo 5 o más portaobjetos, 10 o más portaobjetos, 20 o más portaobjetos, o incluso 30 o más portaobjetos. En las FIGS. 4A a



4F se muestran varios ejemplos de bandejas para portaobjetos con diferentes formas, que sujetan portaobjetos en diversas disposiciones. La FIG. 4A muestra una bandeja rectangular que sujeta dos filas de portaobjetos, que están sujetos unos al lado de los otros a ambos lados del eje largo central de la bandeja de portaobjetos, de modo que las dimensiones largas de los portaobjetos están dispuestas hacia fuera desde el eje largo central de la bandeja. La FIG. 4B muestra una bandeja de portaobjetos circular, con portaobjetos sujetos en posiciones radiales con sus dimensiones largas dispuestas hacia dentro desde el borde exterior de la bandeja, hacia el centro de la bandeja. La FIG. 4C muestra otra bandeja rectangular que sujeta dos filas de portaobjetos, que están sujetos unos al lado de los otros a ambos lados del eje largo central de la bandeja de portaobjetos. La FIG. 4D muestra una bandeja cuadrada que sujeta dos filas de portaobjetos. FIG. 4E muestra una bandeja rectangular que sujeta tres filas de portaobjetos, en la que los portaobjetos están sujetos de modo que sus dimensiones largas queden paralelas al eje largo de la bandeja. La FIG. 4F muestra una bandeja rectangular más grande que sujeta 4 filas de bandejas, con los portaobjetos sujetos unos al lado de los otros en las cuatro filas, de modo que las dimensiones largas de los portaobjetos queden dispuestas en la dirección del eje corto de la bandeja.

#### 15 *IV Componentes del Sistema/Operación del Sistema*

##### *A. Bandeja de Portaobjetos*

En la FIG. 5 se muestra una realización particular de una bandeja de portaobjetos que puede utilizarse en el sistema dado a conocer. La bandeja 200 de portaobjetos rectangular, que tiene unas paredes laterales 202, 204 e inferior 206, incluye un bastidor 208 de soporte de portaobjetos de muestras, para sujetar múltiples portaobjetos 210 de muestras en una posición sustancialmente horizontal, en el mismo plano. El hecho de sujetar todos los portaobjetos separados, y esencialmente en el mismo plano sustancialmente horizontal, facilita el horneado y el secado y puede evitar la contaminación cruzada de los portaobjetos durante el desparafinado, la tinción, el lavado y el intercambio de disolventes, y otras etapas que impliquen la dispensación de reactivos en superficies de portaobjetos. El bastidor 208 incluye múltiples soportes elásticos 212 de portaobjetos, que limitan el movimiento axial, lateral y vertical de los portaobjetos 210 una vez colocados en la bandeja de portaobjetos. El bastidor 208 encaja a presión en unas pestañas 214, y está soportado sobre la parte inferior 206 de la bandeja a una altura suficiente como para minimizar o evitar la formación de películas, o burbujas, entre el fondo del portaobjetos de muestras y la parte inferior de la bandeja. Los soportes elásticos 212 de portaobjetos sujetan los portaobjetos de muestras individuales en su posición, al ejercer una fuerza sobre lados opuestos de los portaobjetos 210 de muestras. La base 206 de la bandeja de portaobjetos está inclinada hacia su punto bajo 216, en el centro de la bandeja. Los reactivos utilizados que se han dispensado en los portaobjetos se acumulan en el punto bajo 216, y pueden entonces aspirarse de la bandeja como se describirá en detalle a continuación, con referencia a la descripción de realizaciones particulares de las estaciones de trabajo del sistema. Puede añadirse un protector 218 contra salpicaduras opcional, para inhibir adicionalmente la transferencia de los reactivos entre un portaobjetos y otro. La bandeja 200 puede utilizarse para la manipulación automatizada de múltiples portaobjetos a través de las etapas de secado/horneado, eliminación de parafina, tinción y montaje de cubreobjetos, utilizando las estaciones de trabajo configuradas para tratar los portaobjetos mientras los mismos están sujetos en la configuración particular de la bandeja. En la realización de la FIG. 5, la bandeja 200 de portaobjetos está configurada para dar cabida a 16 portaobjetos de muestras, dispuestos en una rejilla generalmente horizontal de dos filas de portaobjetos, cada una de las cuales contiene ocho portaobjetos.

En la vista en perspectiva superior de la FIG. 6 se muestra una segunda realización de la bandeja 200 de portaobjetos. En esta realización, la bandeja de portaobjetos rectangular, que tiene unas paredes laterales 240 y unas paredes terminales 242, incluye adicionalmente unos ganchos terminales 244 y un gancho lateral 246, con los que puede enganchar un transportador a medida que la bandeja de portaobjetos se desplaza dentro del sistema dado a conocer. Los portaobjetos 248 se sujetan en la bandeja mediante unos puntales 250 de tipo clip para portaobjetos y se soportan mediante unos puntales 252 de soporte de portaobjetos. En la FIG. 6 también se muestran unas pestañas 254 de soporte de extremo de portaobjetos opcionales. La parte inferior 256 está inclinada desde las paredes laterales 240, hacia el centro de la bandeja. Se proporciona una abertura 258 en una pared terminal 242, y en esta abertura un miembro con efecto de mecha puede entrar en contacto con la parte inferior 256, para romper la tensión superficial de cualquier líquido recogido en la bandeja de portaobjetos, lo que facilita el drenaje de dicho líquido de la bandeja de portaobjetos, en especial si se inclina la bandeja de portaobjetos en la dirección de la abertura 258. En una realización particular, los portaobjetos 248 quedan sujetos sustancialmente horizontales en la bandeja (cuando la propia bandeja está situada en una superficie horizontal), y, en realizaciones más particulares, los portaobjetos quedan ligeramente inclinados hacia abajo (declive) desde los puntales 250 de tipo clip para portaobjetos hasta los puntales 252 de soporte de portaobjetos, por ejemplo en un ángulo entre aproximadamente 0,2 grados y 0,8 grados con respecto a la horizontal, tal como un ángulo entre aproximadamente 0,3 grados y aproximadamente 0,7 grados, por ejemplo un ángulo entre aproximadamente 0,4 grados y aproximadamente 0,6 grados. Un pequeño ángulo de declive hacia los lados de la bandeja resulta sorprendentemente útil para eliminar reactivos de las superficies de los portaobjetos, durante ciertas operaciones de procesamiento de portaobjetos, pero no impide una distribución sustancialmente uniforme de los reactivos a través de las superficies superiores de los portaobjetos. Las paredes laterales y terminales de una bandeja pueden alzarse hasta un nivel por debajo del nivel de los portaobjetos colocados en la bandeja, pueden alzarse al mismo nivel que los portaobjetos colocados en la bandeja, o pueden alzarse por encima del nivel de los portaobjetos sujetos en la

bandeja. Las paredes laterales y terminales que se alcen por encima del nivel de los portaobjetos sujetos en la bandeja pueden tener la ventaja de reducir las salpicaduras de reactivos, sobre los laterales de la bandeja, y pueden eliminar la necesidad de protectores contra salpicaduras adicionales dentro de una estación de trabajo, tales como los protectores contra salpicaduras opcionales que se analizan a continuación con respecto al colector de boquilla de la FIG. 14.

En la FIG. 7 se muestra una vista en perspectiva inferior de la bandeja de portaobjetos de la FIG. 6, para ilustrar adicionalmente las características de esta realización particular de la bandeja 200 de portaobjetos. La pendiente de la parte inferior 256 hacia la línea central de la bandeja de portaobjetos es claramente visible en la FIG. 7. También se muestran un gancho terminal 244 y un gancho lateral 246. Algunas características adicionales de la bandeja 200 de portaobjetos que no se muestran en la FIG. 6 incluyen un imán 260, que puede utilizarse junto con uno o más sensores de efecto Hall situados en una o más ubicaciones (tal como en una o más estaciones de trabajo) del sistema dado a conocer, para detectar cuándo la bandeja de portaobjetos está situada en tales ubicaciones. Unas pestañas 262 y unas muescas 264, situadas en las esquinas (no se muestran todas ellas) de la bandeja, pueden utilizarse para apilar varias bandejas unas encima de otras, sin que los portaobjetos se toquen, de modo que puedan almacenarse las bandejas sin que ocupen más espacio de lo necesario en el laboratorio. La bandeja 200 de portaobjetos puede construirse con cualquier material, incluyendo un metal (tal como aluminio, magnesio o una aleación de metal ligero) o un plástico (tal como ABS o un termoplástico), y puede formarse, por ejemplo, mediante mecanizado, colada o moldeo. En una realización particular, se moldean bandejas de portaobjetos ligeras en magnesio y luego se recubren con un revestimiento antiadherente de tetrafluoretileno. Los puntales 250 de tipo clip para portaobjetos, los puntales 252 de soporte de portaobjetos y las pestañas 254 de soporte de portaobjetos pueden formarse al mismo tiempo que la bandeja (por ejemplo, cuando se cuele la bandeja) o añadirse más tarde, por ejemplo, pegándolas en su sitio.

La FIG. 8 muestra varias realizaciones diferentes de puntal 250 de tipo clip para portaobjetos, y un primer plano de una realización particular de un puntal 252 de soporte de portaobjetos. La FIG. 8A muestra un puntal 250 de tipo clip para portaobjetos que tiene un clip de resorte 270, que se sujeta al puntal de tipo clip para portaobjetos con un tornillo 274. Como se muestra en la FIG. 6, cada portaobjetos está soportado en un extremo por dos puntales de tipo clip para portaobjetos, uno a cada lado del portaobjetos. El clip de resorte 270 sujeta un borde de un portaobjetos contra un asiento 272 de soporte de portaobjetos. Los portaobjetos se cargan en la bandeja deslizando los mismos desde el lateral de la bandeja y debajo de los clips de resorte, en puntales adyacentes de tipo clip para portaobjetos. La realización alternativa de puntal 270 de tipo clip de portaobjetos que se muestra en la FIG. 8B es un tipo de puntal de clip para portaobjetos de carga superior por parte de un usuario. En esta realización alternativa, se empuja un portaobjetos más allá del extremo superior del clip de resorte 270, para que descansa sobre los asientos 272 de soporte de portaobjetos y quede sujeto en los mismos por el clip de resorte. Nuevamente, el clip de resorte 270 está fijado al puntal mediante un tornillo 274. En la FIG. 8C se muestra otra realización de un puntal 250 de clip de resorte, de carga lateral por parte de un usuario. En esta realización particular, el clip 270 para portaobjetos incluye una porción superior rígida 276 y una porción inferior flexible 278, estando fijado el clip para portaobjetos en su sitio en el puntal nuevamente por un tornillo 274. A medida que se introduce un portaobjetos en el clip 270 para portaobjetos, la porción inferior flexible 278 se desvía hacia el soporte 273 de clip de resorte. La tensión del resorte sujeta firmemente el portaobjetos debajo de la porción superior rígida 276. En la FIG. 8D se muestra otra realización de un puntal de clip para portaobjetos, de carga lateral, que tiene un clip 270 para portaobjetos con una porción superior rígida 276 y una porción inferior flexible 278. En esta realización, a medida que se introduce un portaobjetos, una vez más la porción inferior flexible se deforma, pero la desviación no está limitada por el contacto con el soporte 273 de clip de resorte, como en la realización anterior. La tensión del resorte sujeta el portaobjetos firmemente debajo de la porción superior rígida 276. Puede utilizarse un tornillo 274 para asegurar el clip a la porción del puntal. La FIG. 8D también muestra cómo una porción superior rígida 276 puede tener una curva ascendente, en la dirección desde la cual se introduce un portaobjetos en el clip, que dirija un portaobjetos hacia la porción inferior flexible 278, ayudando de este modo a la flexión y carga de la tensión del resorte del clip.

En la FIG. 8E se muestra un primer plano del puntal 252 de soporte de portaobjetos. El portaobjetos 248 se apoya sobre una superficie 280 de soporte. La distancia desde la superficie de soporte a la parte superior del puntal puede ser tal que la superficie superior del portaobjetos 248 quede por encima (como se muestra) del puntal 252 de soporte de portaobjetos, y no esté en contacto directo con el mismo. Esta disposición resulta ventajosa ya que ayuda a evitar el efecto mecha de los reactivos desde la superficie superior del portaobjetos. De nuevo, como se muestra en la FIG. 6, cada portaobjetos está soportado por dos puntales de soporte de portaobjetos, uno a cada lado del portaobjetos. En otra realización que no está ilustrada, puede colocarse un único puntal de soporte para portaobjetos debajo del portaobjetos, con la misma ventaja de que no se crea una ruta de efecto mecha desde la superficie superior del portaobjetos. En la Solicitud de Patente n.º 10/621.761, presentada el 16 de julio de 2003, se describen realizaciones adicionales de bandejas para portaobjetos que pueden utilizarse en el sistema dado a conocer.

#### *B. Horno de Secado*

Puede utilizarse un horno de secado, que incluya un compartimento aislado térmicamente y una fuente de calor, para curar portaobjetos tras el montaje de cubreobjetos (para fijar los cubreobjetos en su sitio y evitar así su desprendimiento inadvertido durante su manipulación, por parte de un usuario) y para secar las bandejas de

portaobjetos, antes de que un usuario las retire del sistema dado a conocer. En una realización, como se muestra en la FIG. 9A, un horno de secado 300 incluye una porción superior 302 y una porción inferior 304 que forman un compartimento, que recibe una bandeja de portaobjetos. Una fuente 306 de calor de convección (que incluye uno o más elementos de calentamiento y uno o más sopladores), configurada para soplar aire caliente a través de los portaobjetos, está situada en la parte posterior del compartimento de recepción de bandejas de portaobjetos. Puede incluirse una capa aislante 308 para reducir la pérdida de calor de la estación de horno de secado, aumentando así su eficiencia térmica.

En la FIG. 9B se muestra una segunda realización del horno de secado 300, y de nuevo incluye una porción superior 302 y una porción inferior 304 que, juntas, forman un compartimento que recibe una bandeja de portaobjetos. En esta realización, la fuente de calor de convección está posicionada por encima del compartimento de bandejas de portaobjetos, en lugar de en la parte trasera de la estación de trabajo como en la realización de la FIG. 9A. La fuente de calor de convección incluye soplador 309, una pantalla 310 de direccionamiento de calor (configurada para hacer circular el aire caliente de manera uniforme a través de los portaobjetos situados en una bandeja de portaobjetos) y un elemento calefactor 312. Un conjunto de cuba basculante 314 para bandeja de portaobjetos recibe la bandeja de portaobjetos en el compartimento del horno de secado, y puede sujetar la bandeja de portaobjetos firmemente en su posición, por ejemplo con uno o más muelles que agarren el lateral de la bandeja de portaobjetos mientras un transportador la empuja hacia el horno de secado. En una realización particular, el conjunto de cuba basculante 314 para bandeja de portaobjetos incluye un miembro con efecto de mecha (no se muestra en su totalidad) que hace contacto con un borde de la parte inferior de una bandeja de portaobjetos, en una abertura de una pared terminal, y un mecanismo de basculación (no mostrado) que bascula el conjunto de cuba basculante para drenar la bandeja de portaobjetos hacia la parte trasera de la estación de trabajo. El drenaje de la bandeja de portaobjetos reduce el volumen de fluido que la estación de trabajo deberá evaporar. Así, se proporciona una cuba 316 para aceptar cualquier líquido, tal como los reactivos residuales, que se drene de una bandeja de portaobjetos a medida que se vuelca la misma en la estación de trabajo. La cuba puede incluir un tubo de drenaje (no mostrado) para transportar líquidos fuera de la estación de trabajo, y un sensor 318 de estado de desbordamiento, tal como un termistor, para detectar un estado de desbordamiento en la estación de trabajo que podría producirse, por ejemplo, en caso de obstrucción del tubo de drenaje. Adicionalmente, el horno de secado 300 puede incluir además un sensor, tal como un sensor óptico o de efecto Hall, que detecte la presencia de una bandeja en la estación de trabajo. Una ventaja de la presentación horizontal de los portaobjetos en una bandeja de portaobjetos es que el secado por convección resulta particularmente eficiente, ya que los líquidos tienden a extenderse a través de los portaobjetos y la mayor área superficial del líquido ayuda a su evaporación. También puede incluirse un sensor de calor, y utilizarse en un bucle de control de realimentación con el elemento de calentamiento, para mantener una temperatura particular dentro del horno de secado, por ejemplo para evitar un calentamiento excesivo de los portaobjetos que podría dañar las muestras biológicas soportadas por los mismos.

Como se analizó con respecto a las FIGS. 2 y 3, las estaciones de trabajo del sistema dado a conocer pueden incluir puertos de datos y de alimentación estandarizados, que se acoplen con los correspondientes puertos de un distribuidor electrónico, de forma que pueda intercambiarse la posición de las estaciones de trabajo individuales dentro del sistema. En la realización de la FIG. 9B se muestra un puerto 320 de alimentación y de datos estandarizado de este tipo. En algunas realizaciones, un horno de secado por convección puede funcionar también como estación de horneado para portaobjetos, en una operación de horneado inicial en un conjunto de operaciones de procesamiento automatizado de portaobjetos.

#### *C. Dispositivo de Desparafinado/Dispositivo Combinado de Horno de Cocción y de Desparafinado*

La FIG. 10 muestra una realización particular de una estación de desparafinado, que puede configurarse opcionalmente para que funcione también como estación de horneado, por ejemplo para ayudar a desparafinar los especímenes biológicos de los portaobjetos. La estación de desparafinado 400 comprende un compartimento que tiene una porción superior 402 y una porción inferior 404, que puede recibir una bandeja 406 de portaobjetos que contenga múltiples portaobjetos, y dentro de la cual pueden llevarse a cabo una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos. En esta realización, un colector dispensador 408, que tiene múltiples boquillas dispensadoras 410, está situado encima de una bandeja de portaobjetos acoplada a la estación de trabajo. Las boquillas dispensadoras 410 están configuradas para dispensar reactivos sobre y a lo largo de las superficies superiores de los portaobjetos, hacia los lados de la bandeja de portaobjetos, minimizando así la posibilidad de que el reactivo que alcance un portaobjetos haga contacto posterior con otro portaobjetos. En la realización ilustrada también se incluyen unos colectores 412 de enjuague doble, que incluyen unas boquillas de enjuague colocadas para dispensar otro reactivo, tal como agua desionizada. En funcionamiento, se dispensa un reactivo desparafinado a los portaobjetos de la bandeja de portaobjetos, que se acumula en el fondo de la bandeja 406 de portaobjetos. Puede colocarse un aspirador 414, para eliminar de la bandeja de portaobjetos el reactivo acumulado.

En una realización opcional particular, una bomba 416 hace recircular el reactivo desparafinado aspirado, que se calienta en unos calentadores 418 antes de volver a dispensarlo desde las boquillas dispensadoras 410 del colector 408. Puede utilizarse un filtro 420 para eliminar cualesquiera células que hayan podido desprenderse de las muestras biológicas de los portaobjetos, antes de volver a aplicar el reactivo a los portaobjetos, minimizando así el

potencial de contaminación cruzada entre portaobjetos. Sin embargo, debe comprenderse que el enfoque óptimo es el uso de un nuevo reactivo cada vez que se aplique reactivo a un portaobjetos.

5 En una realización más particular, en la estación de trabajo se incluyen también unos bancos calentadores radiantes 422 opcionales, y estos bancos calentadores pueden utilizarse para calentar los portaobjetos que se encuentran debajo de los mismos, cuando una bandeja de portaobjetos esté acoplada en la estación de trabajo. Como tal, la estación de trabajo se convierte en un dispositivo combinado de desparafinado y estación de horneado. Como se mencionó anteriormente, una estación de horneado puede derretir y extender la parafina de una muestra biológica sobre una mayor área superficial, facilitando así su eliminación. Los bancos calentadores radiantes 422  
10 pueden utilizarse solos, o en combinación con recirculación y calentamiento mediante unos calentadores 418. Si se desea, puede eliminarse del fluido recirculante la parafina acumulada en la corriente de reactivo, por ejemplo rozando la parafina de la parte superior o inferior del fluido, dependiendo de si el reactivo desparafinado es más o menos denso, respectivamente, que la parafina licuada.

15 El precalentamiento de los portaobjetos, es decir para ablandar la parafina, mejora la eficacia de la etapa de desparafinado. Dependiendo de las condiciones ambientales y de la cantidad y el tipo de cera, puede ser suficiente aplicar el fluido de desparafinado en los portaobjetos precalentados, dejar que el fluido funcione durante unos segundos o minutos, y luego lavar el fluido y la cera del portaobjetos utilizando, por ejemplo, agua desionizada dispensada desde las boquillas 412 de enjuague. Si es necesario, antes de lavar los portaobjetos cubiertos de parafina, pueden hornearse los mismos durante varios minutos o más, por ejemplo, aproximadamente 5 minutos. Así, se mejora el proceso de desparafinado. Adicionalmente, puede utilizarse menos fluido de desparafinado, y puede no ser necesario filtrar y reciclar el fluido de desparafinado. Por el contrario, puede drenarse directamente el fluido de desparafinado usado, o puede filtrarse y luego drenarse.

25 En la estación de trabajo pueden utilizarse diversos agentes de desparafinado, y pueden comprender, por ejemplo, fluidos acuosos tales como los dados a conocer en las Patentes de Estados Unidos n.º 6,544,798 y 6,855,559, incluyendo agua desionizada, tampón de citrato (pH 6,0 – 8,0), tampón tris-HCl (pH 6 - 10), tampón fosfato (pH 6,0 – 8,0), tampón FSC, APK wash®, tampones o soluciones ácidos (pH 1 – 6,9), y soluciones o tampones básicos (pH 7,1 - 14). Si se desea, el fluido de base acuosa también puede contener uno o más tensioactivos iónicos o no iónicos, tales como Triton X-100®, Tween®, Brij, saponina y dodecilsulfato de sodio. El fluido de desparafinado puede calentarse, sin embargo esto es opcional, en especial si se incluyen los calentadores radiantes 422 en la estación de trabajo y se emplean en el proceso de eliminación de parafina. Por ejemplo, si el medio de embebimiento es parafina, que tiene un punto de fusión entre 50 - 57 °C, el fluido podrá calentarse a una temperatura mayor que el punto de fusión de la parafina, por ejemplo entre 60 - 70 °C. Habitualmente, el fluido se calienta en el suministro de fluidos. El uso de fluidos acuosos de desparafinado calentados se describe con más detalle en la Patente de Estados Unidos n.º 6.544.798.

40 Alternativamente, puede utilizarse cualquier fluido de desparafinado no acuoso tal como limoneno, xileno o un fluido a base de alcano (tal como un n-alcano o isoalcano, o una mezcla de los mismos, véase por ejemplo la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 60/640.477, presentada el 30 de diciembre de 2004), o una combinación de los mismos. Aunque puede utilizarse un fluido de desparafinado convencional tal como xileno, un fluido de desparafinado particular que se ha utilizado en una realización operativa del sistema dado a conocer es D-limoneno, que es un hidrocarburo del grupo monoterpeno con la fórmula molecular  $C_{10}H_{16}$ . El D-limoneno, que se ha utilizado en la industria alimentaria y cosmética durante muchos años, no es tóxico y se ha convertido en el sustituto preferido del xileno en los laboratorios de patología. El D-limoneno está disponible a partir de varias fuentes bajo diversos nombres, incluyendo Safsolvent (Ajax Chemicals, Auburn, NSW, Australia), Hemo-De (PMP Medical Industries, Los Angeles, CA), Histo-clear (National Diagnostics, Manville, NJ), sustituto de xileno BDH (BDH Chemicals Ltd., Toronto, Ontario, Canadá) y AmeriClear (Baxter Health Care Diagnostics Inc., McGraw Park, IL). El D-limoneno funciona bien como disolvente de parafina y agente de limpieza, y también puede presentar un menor riesgo de incendio en comparación con el xileno.

#### *D. Calentador Radiante/Estación de Horneado*

55 Como se mencionó anteriormente, puede utilizarse un calentador radiante para cocer muestras biológicas situadas en portaobjetos y/o para ablandar y esparcir la parafina en especímenes de tejido embebidos en parafina, como ayuda para la eliminación de la parafina. Aunque una estación de horneado puede estar ubicada en cualquier parte del sistema dado a conocer (por ejemplo, a modo de estación de trabajo discreta en una pila vertical de estaciones de trabajo), en las realizaciones particulares de las FIGS. 2 y 3 un calentador radiante está situado encima de la estación de espera más elevada, en la porción de depósito del sistema, y esta estación de espera funciona de este modo como estación de horneado. Cuando la estación de horneado está ubicada en el depósito adyacente al lector de códigos, ayuda a minimizar la manipulación de la bandeja por parte del transportador y también ayuda a minimizar la cantidad de humedad que se acumula en el sistema, a medida que se expulsa el agua de las muestras biológicas. La temperatura en una estación de horneado puede controlarse midiendo la temperatura con una sonda de temperatura, tal como un termopar, que puede proporcionar un control de información de retorno de la cantidad de calor generado por el calentador radiante.

En una realización más particular, el calentador radiante está configurado para proporcionar un calentamiento sustancialmente uniforme de los portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos. A continuación se analiza un método general, mediante el cual puede configurarse el perfil de calentamiento de un calentador radiante, utilizando el ejemplo particular de una bandeja de portaobjetos rectangular que sujeta múltiples portaobjetos en una posición sustancialmente horizontal.

En general, para calentar de forma radiante una bandeja llena de portaobjetos, de manera sustancialmente uniforme con un calentador radiante de tamaño finito, la temperatura del calentador radiante deberá ser más alta alrededor de los bordes que en el centro, ya que la pérdida de calor desde los bordes del calentador se produce a una velocidad mayor que en el centro del calentador radiante, y debido a que los portaobjetos del centro reciben calor de ambos lados mientras que los portaobjetos cercanos a los bordes solo obtienen calor desde un lado. La FIG. 11A ilustra los parámetros relevantes que se utilizan para determinar un perfil térmico de un calentador radiante 440, que calentará los portaobjetos 442 de manera sustancialmente uniforme.

Ventajosamente, el calentador está dimensionado de modo que quede superpuesto a los bordes exteriores de los portaobjetos tanto como sea posible, en este caso una cantidad "a". La placa calentadora está desplazada por la distancia "c" por encima de los portaobjetos. Resulta deseable una distribución de la temperatura en función de X, a lo largo de la placa calentadora, que produzca un flujo de calor radiante uniforme en función de Y.

El área efectiva de una tira estrecha dY del portaobjetos, vista desde X, es dY cos(θ), por lo que la energía térmica radiante que incide sobre un portaobjetos en Y, sobre una tira de anchura dY, desde una tira de anchura dX situada en X sobre el calentador, es:

$$dq = I dX r d\theta \cos(\theta)$$

donde dq = energía que incide sobre la tira de anchura dY procedente de dX, I = intensidad de radiación (e  $I = k T^4$ ), donde T es la temperatura absoluta en grados Kelvin.

Por geometría esto puede reducirse a:

$$dq = k T^4 dX dY c^2 / [(X-Y)^2 + c^2]$$

Para un valor fijo de Y sobre el portaobjetos, dq(Y) se calcula como una integral sobre toda la X del calentador (desde -a hasta X máx).

$$dq(Y) = k \int_{-a}^{X \text{ máx}} T_x^4 \left[ c^2 / \{ (Y - X) + c^2 \} \right] dX$$

Es deseable una distribución de Tx tal que dq(Y) sea igual para toda la Y, es decir, la cantidad de calor que incida sobre cualquier parte de cualquier portaobjetos debería ser sustancialmente la misma. Puede encontrarse una solución si se asume alguna distribución de temperatura, permitiendo así integrar numéricamente la anterior ecuación. Una distribución de temperatura que sirve para resolver la ecuación es una función de error en la que la temperatura sea máxima en "-a" y se aproxime asintóticamente a un valor constante en algún sitio interior al borde del primer portaobjetos. Después se hace un análisis similar para encontrar la distribución de calor requerida en el calentador para producir la distribución deseada de temperatura. Esta es también una función de error, pero, sorprendentemente, puede aproximarse por una carga térmica linealmente decreciente. La FIG. 11B muestra una distribución de calor (Z representa la magnitud de la producción de calor desde el calentador radiante) de un calentador aproximadamente rectangular utilizado en una realización operativa del sistema dado a conocer. La producción de calor es uniforme sobre la región central 444, luego aumenta linealmente cerca de los bordes hasta un valor máximo 446, según se indica. En las esquinas, el calor aumenta linealmente en ambas direcciones, dando lugar a picos en las esquinas 448. Tal como estaban situadas en una realización operativa del sistema, las esquinas del calentador, por otra parte rectangular, tuvieron que ser recortadas para que el calentador encajase dentro del bastidor del chasis del sistema, dando lugar a las esquinas truncadas 450 del perfil térmico. Sin embargo, las esquinas cortadas sobresalían de la bandeja de portaobjetos de la estación de horneado una distancia suficiente para que la menor producción de calor en estas esquinas no afectase significativamente a la uniformidad de calentamiento, a través de los portaobjetos. Ensayos experimentales del calentador mostraron que la temperatura de los portaobjetos era uniforme dentro de 2 K aproximadamente (tal como dentro de 1 K), sobre todos los portaobjetos de una bandeja ubicada debajo del calentador radiante.

*E. Dispositivo de tinción/Dispositivo combinado de desparafinado y tinción/Dispositivo combinado de tinción, desparafinado e intercambiador de disolventes.*

Se proporciona una estación de trabajo que puede utilizarse para aplicar uno o más reactivos en portaobjetos, durante una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos. Dado que la estación de trabajo habitualmente incluye una o más boquillas y más habitualmente una o más series de boquillas, la estación de trabajo de hecho una estación de trabajo altamente versátil, que puede funcionar no solo como estación de trabajo para aplicar reactivos de tinción en portaobjetos sino también para aplicar reactivos de desparafinado, de lavado, de intercambio de disolventes, o cualquier otro tipo de reactivo que se utilice en una operación particular de procesamiento de portaobjetos. Así, la estación de trabajo también puede utilizarse como estación de trabajo de desparafinado y/o estación de trabajo de intercambio de disolventes. En una realización operativa del sistema dado a conocer, una única estación de trabajo funciona como dispositivo combinado de desparafinado/tinción, y en otra realización operativa, una única estación de trabajo funciona como dispositivo combinado de desparafinado/tinción/intercambiador de disolventes. Al llevar a cabo cada una de estas funciones, pueden aplicarse múltiples reactivos en cualquier serie particular a portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos, sin tener que desplazar los portaobjetos a otra estación de trabajo.

La FIG. 12 muestra una realización particular de un dispositivo de tinción 500, que incluye una porción superior 502 y una porción inferior 504 que forman un compartimento, que aloja un colector 506 de boquillas (que incluye una o más boquillas o series de boquillas, tal como al menos dos series de boquillas, para agregar reactivos simultáneamente a un par de portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos) que está montado sobre un riel 508, y accionado hacia delante y hacia atrás a lo largo del riel 508 por una combinación de husillo motriz (no mostrado) y un motor 510 de velocidad gradual, de modo que pueda hacerse regresar el mismo a su posición sobre un par de portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos, como la ilustrada en las FIGS. 5 y 6. Una válvula monobloque 512 está conectada al colector 506 de boquillas, y funciona para controlar el tipo de reactivo que se dispensa desde el colector de boquillas. En esta realización, el exceso de reactivo que se acumula en la bandeja 200 de portaobjetos se elimina de la misma mediante un aspirador 514, que incluye un extremo distal 516 que está sumergido en la parte inferior de la bandeja de portaobjetos. Una bomba 518 elimina entonces de la bandeja el reactivo utilizado, a través del aspirador 514.

La FIG. 13 muestra una realización operativa de la estación de trabajo que puede utilizarse como dispositivo combinado de desparafinado/tinción, o puede utilizarse para desparafinar, teñir y hacer el intercambio de disolventes. La FIG. 13 muestra dicha estación de trabajo desde una vista en perspectiva inferior. La estación de trabajo 501 incluye una porción superior 502 y una porción inferior 504 que forman un compartimento, que aloja un riel 508 a lo largo del cual se conduce un colector de boquillas (no se muestra en la FIG. 13, véase la FIG. 14), que está montado en un carro 520 de boquillas, hacia delante y hacia atrás dentro del compartimento de la estación de trabajo, por medio de un husillo motriz 509 y un motor 510 de velocidad gradual. Las válvulas 512 conmutan la corriente de reactivo que se aplica a los portaobjetos, a través de la boquilla de tinción, entre diferentes reactivos y aire durante la operación. Aunque en la FIG. 13 no se muestran las conexiones fluidicas (tales como mangueras), estas conexiones pueden hacerse a través de una cadena energética 522 que está fijada al carro 520 de boquillas. Unida a la parte inferior 504 del dispositivo combinado de desparafinado/tinción se encuentra una cuba 524 de drenaje, que está conectada al tubo 526 de drenaje, que puede utilizarse para transportar los reactivos utilizados fuera de la estación de trabajo. También puede incluirse un sensor 528 de desbordamiento, tal como un termistor, que puede detectar un estado de desbordamiento dentro de la cuba de drenaje.

Como se analizó con referencia a las FIGS. 2 y 3, pueden configurarse las estaciones de trabajo para que incluyan conexiones electrónicas y conexiones fluidicas comunes, de manera que pueda intercambiarse la posición de las estaciones de trabajo o reemplazarse rápida y fácilmente las mismas. La estación de trabajo de la FIG. 13 incluye un puerto 530 de datos y de alimentación, configurado para su conexión a un distribuidor electrónico y a una interfaz fluidica 532 que incluye múltiples conectores, que se acoplan con los correspondientes conectores de un colector fluidico. En una realización particular, los conectores de la estación de trabajo son conectores macho que pueden insertarse firmemente en un correspondiente conjunto de conectores hembra de un colector fluidico, utilizando unos tornillos 534, proporcionando así un sello hermético entre la interfaz fluidica 532 y diversos fluidos.

La FIG. 14 muestra una vista en perspectiva inferior de una realización operativa de un colector 506 de boquillas, que puede utilizarse para aplicar reactivos/aire presurizado a pares de portaobjetos sujetos en cada una de dos filas en una bandeja de portaobjetos, como la que se muestra en la FIG. 6. El colector 506 de boquillas incluye boquillas dispensadoras 550, boquillas 552 de enjuague hacia delante de superficie superior, boquillas 554 de enjuague hacia atrás de superficie superior, boquillas 556 de drenaje de chorro (véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos n.º 6472217), boquillas 558 de enjuague de superficie inferior y protectores 560 contra salpicaduras. En funcionamiento, el colector 506 de boquillas está fijado al carro 520 de boquillas de la FIG. 13, y el motor de velocidad gradual 510 desplaza el mismo sobre pares de portaobjetos situados en una bandeja de portaobjetos, a lo largo del riel 508. Pueden utilizarse boquillas dispensadoras 550 para depositar soluciones de reactivo sobre la parte superior de los portaobjetos, y puede expulsar aire por las mismas para distribuir el reactivo a través del portaobjetos, o incluso expulsar por soplado parte del reactivo de un portaobjetos. Las boquillas 552 de enjuague hacia delante de superficie superior pueden utilizarse para aplicar reactivos en portaobjetos, por ejemplo agua

desionizada u otros disolventes, y también puede forzarse aire a través de estas boquillas para ayudar a extender los reactivos a través de la superficie de un portaobjetos, para ayudar a eliminar líquidos del portaobjetos, o para eliminar los reactivos de las líneas que conducen a las boquillas. En una realización particular, el ángulo de las boquillas 552 de enjuague hacia delante de superficie superior es tal que las corrientes de reactivo, que salen de estas boquillas, impactarán sobre la superficie superior de un portaobjetos en un ángulo de entre aproximadamente 20 grados y 30 grados con respecto a la superficie del portaobjetos, por ejemplo con un ángulo de entre aproximadamente 22 grados y aproximadamente 28 grados, tal como un ángulo de entre aproximadamente 24 grados y aproximadamente 26 grados. Tales ángulos de incidencia resultan ventajosos para reducir la omisión de reactivos en porciones de la superficie de portaobjetos, y para reducir las salpicaduras de reactivos desde la superficie del portaobjetos (lo que podría causar, por ejemplo, contaminación cruzada de los portaobjetos). Las boquillas 554 de enjuague hacia atrás de superficie superior pueden utilizarse, por ejemplo, para enjuagar los reactivos de una porción de etiqueta de un portaobjetos. También puede dirigirse aire a través de estas boquillas para ayudar a eliminar el reactivo, o para eliminar cualquier reactivo en las líneas que conducen a las boquillas. En una realización particular, las boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior están configuradas para suministrar los reactivos de modo que incidan, sobre la superficie superior, en un ángulo de entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 50 grados con respecto a la superficie del portaobjetos, por ejemplo un ángulo de entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 45 grados, tal como un ángulo de entre aproximadamente 30 grados y aproximadamente 40 grados. Una vez más, tales ángulos resultan ventajosos. En una realización particular, las corrientes de reactivo de las boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior se utilizan en combinación con corrientes de reactivo de las boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior, para producir "paredes" de solución de reactivo que se desplacen por el portaobjetos y enjuaguen de manera muy eficaz la superficie del portaobjetos. En esta realización particular, las boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior y las boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior pueden configurarse para que apliquen reactivos, al portaobjetos, sustancialmente en la misma posición sobre el portaobjetos. Al hacer fluir de manera continua el reactivo (tal como agua desionizada) desde la boquilla de enjuague hacia delante de superficie superior, y emitir impulsos de reactivo desde la boquilla de enjuague hacia atrás de superficie superior, puede formarse una "pared" móvil de reactivo. La "pared" se forma durante el tiempo en que ambos conjuntos de boquillas están activos, y como resultado de las direcciones opuestas del flujo en su intersección. Cuando se cortan los impulsos de las boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior, la pared de reactivo se desplaza hacia abajo en la dirección de avance. Las boquillas 556 de drenaje de chorro, que dirigen corrientes de reactivo (tal como agua desionizada) hacia un portaobjetos cerca de su borde, por ejemplo dentro de unos 0,508 mm del borde de un portaobjetos, pueden romper la tensión superficial de los líquidos en el portaobjetos y ayudar a extraer dichos líquidos del portaobjetos (por ejemplo, fuera de los bordes cortos de los portaobjetos cerca de las paredes laterales de la bandeja de portaobjetos, como se muestra en la FIG. 6). Por lo general, las boquillas 556 de drenaje de chorro se dirigen hacia la superficie de un portaobjetos en su borde, con un ángulo inferior a 90 grados, por ejemplo con un ángulo inferior a 45 grados, tal como un ángulo de aproximadamente 20 grados. En una realización particular, las boquillas 556 de drenaje de chorro pueden emitir impulsos que coincidan con la llegada de la "pared" al borde del portaobjetos. Las boquillas 558 de enjuague de parte inferior pueden utilizarse para eliminar los reactivos (tales como reactivos de tinción) que se adhieran a la superficie inferior de un portaobjetos, durante las operaciones de procesamiento de portaobjetos, y permiten un método de enjuague de la parte inferior de un portaobjetos durante una operación de procesamiento de portaobjetos. Los protectores 560 contra salpicaduras funcionan para ayudar a evitar que los reactivos salpiquen, desde la bandeja de portaobjetos hacia la estación de trabajo. También pueden servir para reducir o minimizar el potencial de contaminación cruzada entre los portaobjetos de una bandeja de portaobjetos. Aunque en la realización ilustrada la boquilla está diseñada para que se desplace a su posición por encima de un par de portaobjetos (o a una posición sobre porciones particulares de un par de portaobjetos), retenidos en una bandeja de portaobjetos, debe comprenderse que se contempla un conjunto de boquillas móviles más pequeño que se desplace a varias posiciones sobre portaobjetos individuales, o bien un conjunto de boquillas móviles más grande que se desplace a posiciones sobre grupos más grandes de portaobjetos (tales como 3, 4, 5, 6 o más portaobjetos).

La FIG. 15 muestra un esquema representativo de un sistema fluídico que puede suministrar reactivos y aire presurizado al colector de boquillas de la FIG. 14, para el desparafinado y la tinción con H&E (y en algunos casos el intercambio de disolventes) automatizados de muestras biológicas situadas en portaobjetos de microscopio. El alimentador 570 de reactivos/aire (que incluye por ejemplo el módulo fluídico analizado en detalle a continuación) incluye un alimentador 572 de aire presurizado, un alimentador 574 de agua desionizada, un alimentador 576 de solución de enjuague (por ejemplo, un alimentador de una solución de agente tensioactivo, tal como una solución de Tween 20 al 0,1 %), un primer alimentador 577 de solución de hematoxilina concentrada, un alimentador 578 de alcohol (habitualmente etanol), un alimentador 580 de solución de eosina, un segundo alimentador 582 de solución de hematoxilina concentrada, un alimentador 584 de solución de azulado, un alimentador 586 de limoneno (o un alimentador de cualquier otro reactivo de desparafinado, como los que se mencionaron anteriormente), y un alimentador 588 de solución ácida. Los diversos alimentadores de reactivos individuales y el alimentador de aire incluidos en el alimentador 570 de reactivos/aire pueden estar conectados, tal como se muestra, a uno o más de un colector dispensador 590, una válvula 591 de selección de hematoxilina y un colector 592 de enjuague. La selección de reactivos/aire para su suministro a los portaobjetos se lleva a cabo utilizando válvulas del colector dispensador 590, la válvula 591 de selección de hematoxilina, y válvulas del colector 592 de enjuague. La selección puede llevarse a cabo mediante control informático. En algunas circunstancias, puede introducirse más de un

reactivo en la misma línea (continuamente o en pulsos) para proporcionar mezclas de reactivos, por ejemplo mezclas de agua desionizada/alcohol, y también pueden incluirse cámaras de mezclado (tales como cámaras de mezclado en línea). Cabe observar que al menos algunas de las boquillas, situadas en los dos lados del conjunto de boquillas, cuentan con instalaciones separadas, lo que permite aplicar un reactivo a un único portaobjetos de un par de portaobjetos, situados en lados opuestos de una bandeja de portaobjetos. Así, puede aplicarse un reactivo a dos portaobjetos de un par opuesto ya sea en serie o simultáneamente. O bien, en caso de no detectar un portaobjetos en una posición en una bandeja, no será necesario aplicar el reactivo en dicha posición, mientras que sí puede tratarse un portaobjetos situado en la posición opuesta. En otras realizaciones, cada tipo diferente de boquilla de un conjunto de boquillas puede contar con una instalación separada, o bien todas las boquillas de un tipo particular pueden estar conectadas entre sí.

Los reactivos/aire se suministran a boquillas o conjuntos de boquillas particulares del colector 506 de boquillas (véase el análisis de la FIG. 14), como se muestra en la FIG. 15. Los reactivos se suministran a las boquillas de drenaje de chorro a través de unas entradas 593 de boquilla de drenaje de chorro, a las boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior a través de unas entradas 594 de boquilla de enjuague hacia atrás de superficie superior, las boquillas dispensadoras a través de unas entradas 595 de boquilla dispensadora, a las boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior a través de unas entradas 597 de boquilla de enjuague hacia delante de superficie superior, y a las boquillas de enjuague de superficie inferior a través de unas entradas 599 de boquilla de enjuague de superficie inferior.

#### F. Intercambiador de Disolventes

La mayoría de las tinciones biológicas que se usan comúnmente son de base acuosa o acuosa/alcohólica. Así, las muestras biológicas tales como muestras de tejido embebidas en parafina se desparafinan y se hidratan primero, antes de la tinción, ya que las tinciones de base acuosa no pueden penetrar en la parafina y teñir los componentes del tejido. Por el contrario, los fluidos utilizados para disolver adhesivos de cubreobjetos, y para montar cubreobjetos en portaobjetos de microscopio, son generalmente inmiscibles en agua. Por lo tanto, después de teñir una muestra biológica, se reemplaza primero el agua que permanezca en la muestra con un fluido no acuoso, compatible con el montaje de cubreobjetos, antes de montar un cubreobjetos en la muestra. Esta función puede llevarse a cabo en una estación de trabajo con intercambiador de disolventes.

En la FIG. 16 se muestra una realización operativa de un intercambiador de disolventes. Sin embargo, debe comprenderse que una estación de trabajo de este tipo también puede llevar a cabo operaciones adicionales de procesamiento de portaobjetos, por ejemplo tinción o desparafinado, ya sea como se muestra o con alguna modificación. El intercambiador 600 de disolventes de la FIG. 16 incluye una porción superior (no mostrada por mayor claridad) y una porción inferior 602 que forman un compartimento, que recibe una bandeja de portaobjetos y está configurado para llevar a cabo una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos. Un colector 604 de boquillas (que incluye una o más boquillas o series de boquillas, por ejemplo boquillas dispensadoras como en la realización de la FIG. 14), incluye adicionalmente un par de boquillas 606 de soplado. El colector 604 de boquillas está unido al carro 608 de boquillas, que a su vez está fijado al riel 610 (que puede estar fijado directamente a la porción superior invisible). El colector 604 de boquillas es desplazado, fijado al carro 608 de boquillas, a lo largo del riel 610 por dentro de la estación de trabajo por el motor 612 de velocidad gradual, acoplado al husillo motriz 613 por un acoplamiento de accionamiento 614. Los reactivos se suministran al colector 604 de boquillas a través de tubos (no se muestran) que están dirigidos a través de cadenas energéticas 616, de modo que los tubos no interfieran con el movimiento del colector 604 de boquillas sobre los sucesivos pares de portaobjetos, situados en la bandeja 618 de portaobjetos.

Como se muestra en la FIG. 16, la bandeja 618 de portaobjetos se sujeta en la estación de trabajo en una cuba basculante 620. Un sensor 622 de efecto Hall está montado en la porción inferior 602 de la estación de trabajo, para detectar la presencia de una bandeja 618 de portaobjetos en su posición correcta en la estación de trabajo (que puede utilizarse para alertar al ordenador del sistema para que comience una operación de procesamiento de portaobjetos, si la bandeja de portaobjetos está colocada correctamente, o para que suspenda la operación de procesamiento de portaobjetos, si la bandeja de portaobjetos no se ha recibido correctamente en la estación de trabajo). El sensor 622 de efecto Hall detecta la bandeja en la estación de trabajo al detectar la presencia de un imán 624, que está montado en un rebaje en el lateral de la bandeja 618 de portaobjetos. La cuba basculante 620 incluye una placa 626 con efecto de mecha, que entra en contacto con la abertura en la pared terminal de la bandeja 618 de portaobjetos, que ayuda a eliminar de la bandeja 618 de portaobjetos los reactivos ya usados. Una bisagra flexible 628 está configurada para permitir la rotación de la cuba basculante 620 alrededor de un solo eje, de tal manera que el extremo de la bandeja 618 de portaobjetos adyacente a la placa 626 con efecto de mecha pueda descender, y el extremo de la bandeja de portaobjetos distal a la placa con efecto de mecha pueda elevarse, sin que se produzca un movimiento de torsión sustancial alrededor del eje largo de la cuba basculante. En funcionamiento, puede girarse la cuba basculante 620 y guiar los reactivos gastados fuera de la bandeja 618 de portaobjetos, a lo largo de la placa 626 con efecto de mecha y al interior de la cuba 630. Debe comprenderse que otros tipos de estaciones de trabajo que reciban bandejas para portaobjetos, en el sistema dado a conocer, también pueden incluir un sensor de efecto Hall para detectar la presencia de una bandeja en la estación de trabajo, y/o una bandeja



basculante, y un miembro con efecto de mecha (tal como una placa con efecto de mecha) como se ilustra en la FIG. 16.

Como se mencionó anteriormente, el intercambiador 600 de disolventes puede utilizarse para intercambiar fluidos acuosos residuales, de una etapa de tinción previa, por un fluido no acuoso que sea compatible con un proceso de montaje de portaobjetos posterior. Así, además de los componentes ya mencionados anteriormente, el intercambiador de disolventes puede incluir una válvula de mezclado en línea (no mostrada) que puede utilizarse para suministrar una serie de soluciones de reactivos, en una transición gradual de agua a alcohol a un fluido no acuoso, tal como D-Limoneno. En una realización operativa, se suministran agua desionizada (que puede incluir un tensioactivo, tal como Tween 20), alcohol y D-limoneno a granel (o desde un desionizador de agua de laboratorio, en el caso de agua desionizada) y se mezclan en la válvula mezcladora en línea, para proporcionar tales soluciones de transición. En una realización particular, el mezclado se lleva a cabo bajo control informático.

Una sucesión habitual de soluciones que pueden deshidratar una muestra biológica, y dejar un disolvente que sea compatible con el montaje de cubreobjetos en un portaobjetos, es la siguiente:

- 1) 100 % de agua;
- 2) 75 % de agua/25 % de etanol;
- 3) 50 % de agua/50 % de etanol;
- 4) 25 % de agua/75 % de etanol;
- 5) 100 % de etanol;
- 6) Etanol al 75 %/D-limoneno al 25 %;
- 7) 50 % de etanol/50 % de D-limoneno;
- 8) 25 % de etanol/75 % de D-limoneno;
- 9) 100 % D-limoneno.

En una realización particular, a modo de última operación de procesamiento de portaobjetos efectuada en el intercambiador de disolventes, se limpian los portaobjetos por soplado usando unas boquillas de soplado 606, y luego se dispensa una cantidad controlada de D-limoneno a los portaobjetos de una bandeja de portaobjetos. A continuación se transporta la bandeja de portaobjetos al montador de cubreobjetos, mediante un transportador, sin eliminar el D-limoneno de los portaobjetos, y se utiliza el D-limoneno dispensado en el intercambiador de disolventes como disolvente de montaje de cubreobjetos en el portaobjetos. Esta realización se analizará con más detalle a continuación.

Como se muestra en la FIG. 16, el intercambiador de disolventes también puede incluir una o más boquillas de soplado 606. Las boquillas de soplado se transportan a lo largo del riel sobre el carro 608 de boquillas, y se utilizan para eliminar por soplado el exceso de fluidos de los portaobjetos, entre sucesivas soluciones cada vez menos acuosas, y/o para ayudar a extender los fluidos a través de un portaobjetos, para ayudar a garantizar el contacto uniforme de un espécimen biológico con cada fluido sucesivo. En la FIG. 17 se muestran varias vistas más detalladas de la boquilla de soplado, una de las cuales muestra también un chorro de aire formado por la boquilla de soplado, que puede utilizarse para empujar fluidos a través y/o fuera de un portaobjetos. En la FIG. 17A se muestra una vista despiezada de una realización particular de la boquilla de soplado 606. La boquilla de soplado 606 incluye un cuerpo 650 de boquilla, que incluye un impelente 652 que alimenta el gas presurizado (habitualmente aire) desde la entrada 654 a la boquilla. La boquilla está formada por el espacio en un espaciador 660 de boquilla, que está fijado a la superficie inferior 658 del cuerpo 650 de boquilla por una placa inferior 662 de boquilla. En esta realización, la placa inferior de boquilla está fijada en su sitio por unos tornillos hexagonales 664. La FIG. 17B muestra una sección transversal de un orificio 668 de boquilla, formado por el cuerpo 650 de boquilla, el espaciador 660 de boquilla y placa inferior 662 de boquilla. La FIG. 17C muestra la boquilla de soplado 606 y un chorro 670 de aire, que se forma al hacer pasar aire presurizado, por ejemplo, a través de la boquilla. Este chorro de aire puede hacerse pasar a través de un portaobjetos 672, para extender un reactivo 676. La fuerza ejercida por el chorro de aire puede ajustarse mediante la alteración de la presión del gas introducido en la entrada 654, y/o mediante el ajuste del ancho del orificio 668 de boquilla al utilizar un grosor diferente para el espaciador 660 de boquilla. El ángulo del chorro de aire, con respecto a la superficie del portaobjetos, puede ajustarse alterando el ángulo de la superficie inferior 658 del cuerpo 650 de boquilla, o bien montando toda la boquilla de soplado en un ángulo diferente. En general, el ángulo con el que el chorro de aire incide sobre una superficie de un portaobjetos podrá ajustarse entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 60 grados, por ejemplo a un ángulo de entre aproximadamente 30 grados y aproximadamente 40 grados, tal como un ángulo de entre aproximadamente 34 grados y aproximadamente 36 grados. Un ángulo de aproximadamente 35 grados resulta particularmente eficiente, y permite utilizar una presión de aire más baja al tiempo que se logra un volumen residual bajo, en un portaobjetos, después de un pase de eliminación de reactivos.

Una boquilla de soplado como la ilustrada en la FIG. 17 puede incluirse en una o más estaciones de trabajo, de un sistema dado a conocer, por ejemplo en una estación de intercambiador de disolventes, así como en una estación de montaje de cubreobjetos. Por ejemplo, una realización operativa del sistema dado a conocer incluye 2 boquillas de soplado en un intercambiador de disolventes, y 2 boquillas de soplado en un montador de cubreobjetos. Cada par

de boquillas de soplado de las dos estaciones de trabajo de la realización operativa pueden utilizarse para llevar a cabo, simultáneamente, una operación de procesamiento de portaobjetos en un par de portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos. En estas realizaciones particulares, las boquillas de soplado se utilizan para desplazar los reactivos a través de la anchura (2,52 cm) de un portaobjetos, en lugar de a lo largo (7,62 cm) del portaobjetos.

5

### G. Montador de Cubreobjetos

El sistema dado a conocer también puede incluir una estación de montaje de cubreobjetos, que reciba una bandeja de portaobjetos que contenga múltiples portaobjetos, por ejemplo en una posición sustancialmente horizontal, y lleve a cabo una operación de montaje de cubreobjetos en la que se añadan cubreobjetos sobre portaobjetos sujetos en la bandeja. En una realización operativa del sistema dado a conocer, el montador de cubreobjetos es sustancialmente como el descrito en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0092024A1. Sin embargo, en una realización operativa del sistema dado a conocer se implementaron modificaciones del montador de cubreobjetos dado a conocer en la aplicación anterior, y de su funcionamiento, para aumentar la precisión del montador de cubreobjetos, disminuir la complejidad del montador de cubreobjetos, y aumentar el rendimiento del sistema.

La FIG. 18 muestra una vista en perspectiva de un montador de cubreobjetos tal como el descrito en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0092024A1. En pocas palabras, el montador 700 de cubreobjetos incluye una porción de cabezal 702 a la que un motor 706 de velocidad gradual desplaza a lo largo de un riel (no se muestra, pero similar a otros rieles previamente mencionados para otros tipos de estaciones de trabajo), que se encuentra encima de un conjunto de acoplamiento 704 de bandejas de portaobjetos. Los cubreobjetos para portaobjetos, de un cartucho 710 de cubreobjetos enchavetado (puede añadirse al sistema en una sola orientación), se introducen en el montador de cubreobjetos a través de un portal 712 de cartuchos a lo largo de una primera cinta transportadora (no mostrada). En una realización particular el cartucho de cubreobjetos incluye una etiqueta de RFID, que se lee/escrbe en el interior del montador de cubreobjetos mediante una antena de RFID, que transmite información del cartucho (tal como el número de lote, la cantidad de cubreobjetos retirados del cartucho, etc.). Los cartuchos gastados y los cubreobjetos rotos se retiran del montador de cubreobjetos mediante una segunda cinta transportadora 714, y caen en una bandeja 716 de captura de cartuchos. Las piezas de los cubreobjetos rotos deslizan a través de una ranura estrecha, en la parte frontal de la bandeja 716 de captura de cartuchos, hacia dentro de una bandeja 718 de captura de cubreobjetos. A medida que se agregan cartuchos gastados a la bandeja 716 de captura de cartuchos, un pistón 720 activado por presión de aire aleja los mismos del extremo de la segunda cinta transportadora 714, para poder expulsar los cartuchos adicionales. Cuando la bandeja 716 de captura de cartuchos está llena de cartuchos gastados, puede utilizarse el sensor 722 para alertar a un usuario de que debe vaciar la bandeja de captura. Pueden encontrarse detalles adicionales sobre el diseño y el funcionamiento del montador de cubreobjetos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0092024A1.

La FIG. 19 muestra la porción de cabezal 702 del cubreobjetos con más detalle, y en particular muestra modificaciones que pueden llevarse a cabo en la porción de cabezal para mejorar la precisión del montador de cubreobjetos, reducir la complejidad del montador de cubreobjetos, y aumentar el rendimiento del sistema. En particular, la porción de cabezal 702 comprende unidades en tándem, cada una de las cuales puede incluir uno o más pasadores 730 con resorte (que se muestran en la unidad derecha) que pasan a través de los orificios de un miembro de sellado 732 (que se muestra en la unidad izquierda), que se utiliza para sujetar cubreobjetos individuales cuando se aplica un vacío al cabezal. Los pasadores 730 normalmente están desviados por resortes de modo que se extiendan ligeramente más allá de la superficie del miembro de sellado 732, pero se ven forzados detrás de la superficie del miembro de sellado cuando se atrae un cubreobjetos por contacto con el miembro de sellado, al aplicar el vacío. Tras anular el vacío, los pasadores 730 se ven empujados más allá de la superficie del miembro de sellado 732, y de este modo ayudan a separar los cubreobjetos de la porción de cabezal. Los pasadores 730 también sirven para sujetar un cubreobjetos en su sitio sobre una superficie de portaobjetos, a medida que se retiran unos ganchos 734 durante una operación de montaje de portaobjetos, tal como la operación descrita en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0092024A1. Los pasadores sirven para aumentar la precisión del montador de cubreobjetos, al sujetar el cubreobjetos en su sitio durante la retirada de los ganchos, pues de lo contrario podría producirse el desplazamiento del cubreobjetos hacia un lado del portaobjetos.

En la FIG. 19 también se muestran unas boquillas de soplado 736, que pueden tener esencialmente el mismo diseño que las boquillas de soplado descritas anteriormente y mostradas en la FIG. 17, pero posiblemente modificado con respecto a las presiones de aire utilizadas y al tamaño de orificio de las boquillas. Aunque estas boquillas pueden utilizarse para limpiar las superficies de un portaobjetos, antes de dispensar un disolvente compatible con el montaje de cubreobjetos (tal como tolueno, xileno o D-limoneno) sobre una superficie del portaobjetos desde las boquillas dispensadoras 738, en una realización particular el D-limoneno se dispensa a modo de última etapa en otra estación de trabajo, por ejemplo una estación de intercambiador de disolventes, y luego se transportan al montador de cubreobjetos los portaobjetos de una bandeja de portaobjetos. Cuando la bandeja de portaobjetos llega al montador de cubreobjetos, el D-limoneno se habrá extendido por la superficie del portaobjetos. Las boquillas de soplado, que en esencia funcionan como cepillos de aire, pueden usarse para empujar el D-limoneno situado en las superficies

65

del portaobjetos hacia un borde largo de la superficie superior del portaobjetos, tras lo cual este cordón de D-limoneno funcionará como un cordón de disolvente que, de otro modo, se dispensaría desde las boquillas dispensadoras 738 como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0092024A1. Así, dado que el disolvente para montaje de cubreobjetos puede agregarse a los portaobjetos en una estación de trabajo separada, las boquillas dispensadoras 738 son opcionales en la realización recién descrita. Sin la necesidad de dispensar disolventes para montaje de cubreobjetos en la estación de montaje de cubreobjetos, el montador de portaobjetos de la presente realización podrá prescindir de diversos componentes, que incluyen bombas de dosificación, líneas de suministro y boquillas dispensadoras, reduciendo así la complejidad del montador de cubreobjetos. Adicionalmente, al dispensar un disolvente compatible con el montaje de cubreobjetos en otra estación de trabajo, pueden eliminarse la etapa de soplado en la otra estación de trabajo y la etapa de dispensación en el montador de cubreobjetos, aumentando así el rendimiento del sistema.

En una realización particular, los cubreobjetos aplicados a los portaobjetos están recubiertos, en su superficie inferior, con un adhesivo seco activable. El adhesivo se activa mediante un disolvente compatible con el montaje de cubreobjetos, que se coloca sobre el portaobjetos (por ejemplo, ya sea en un intercambiador de disolventes o en un montador de cubreobjetos). Algunos ejemplos de adhesivos secables activables incluyen Permout® (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) o ShurMount® (Triangle Biomedical, Durham, NC). La Patente de Estados Unidos n.º 6.759.011 describe un ejemplo más particular de un cubreobjetos con adhesivo previamente aplicado, que puede utilizarse en el cubreobjetos. En una realización alternativa, se aplica un adhesivo en los portaobjetos (por ejemplo a través de las boquillas dispensadoras 738) antes de colocar un cubreobjetos sobre un portaobjetos.

La FIG. 20 muestra un diagrama más detallado de una realización particular del miembro de sellado 732, que puede reemplazarse fácilmente en el cabezal 702 del montador de cubreobjetos mostrado en la FIG. 19, que es compatible con los pasadores 730 mostrados en la FIG. 19. El miembro de sellado 732 puede colocarse sobre el cabezal 702 del montador de cubreobjetos en cualquiera de dos orientaciones, ya que incluye cuatro orificios ciegos 750 que permite el paso de los pasadores 730. Los orificios 750 están formados en la porción de agarre 752 del miembro de sellado, y la porción de agarre está unida a un refuerzo flexible 754, que también tiene unos correspondientes orificios. El vacío se aplica en el miembro de sellado a través de un impelente 756 de vacío.

#### 30 *H. Transportador*

En el sistema dado a conocer pueden emplearse cualesquiera medios para transportar bandejas de portaobjetos, entre las estaciones de trabajo. Los medios de transporte pueden incluir cualquier combinación de mesas de transferencia, cintas transportadoras, elevadores y similares, equipados con uno o más medios para empujar las bandejas de portaobjetos fuera de los medios de transporte o para arrastrar las bandejas de portaobjetos sobre los mismos. En una realización operativa, un transportador incluye una mesa de transferencia en X-Y para desplazar las bandejas de portaobjetos horizontalmente, y un elevador para desplazar la mesa de transferencia verticalmente, hacia arriba y hacia abajo por dentro del sistema. En una realización operativa, se utiliza un transportador en X-Y-Z para desplazar las bandejas de portaobjetos entre estaciones de trabajo modulares, dispuestas en una pila vertical.

La FIG. 21 muestra una realización de una mesa 802 de transferencia en X-Y. La mesa de transferencia en X-Y incluye un gancho 806 para Y, que arrastra una bandeja de portaobjetos dentro de la superficie 834 de la mesa y la empuja fuera de la misma, en la dirección Y (de adelante hacia atrás en el sistema de la FIG. 3), y un gancho 808 para X, que arrastra una bandeja de portaobjetos dentro de la superficie 834 de la mesa y la empuja fuera de la misma, en la dirección X (de lado a lado en el sistema de la FIG. 3). En una realización operativa, los ganchos para X e Y están configurados para enganchar, por ejemplo, con un gancho lateral 246 o con un gancho terminal 246 de la bandeja de portaobjetos que se muestra en la FIG. 6. El gancho 806 para Y es desplazado por un motor 830 de velocidad gradual a lo largo de un 831, con un primer mecanismo de husillo motriz (que no se muestra), y el gancho 808 para X es desplazado por un motor 832 de velocidad gradual a lo largo de un riel 833, con un segundo mecanismo de husillo motriz (tampoco se muestra). La mesa 802 de transferencia en X-Y incluye unos sensores 810 (por ejemplo, un sensor de efecto Hall y/o un sensor óptico), para detectar la posición de la mesa dentro del sistema (lo que puede usarse para indexar la posición de la mesa, para lograr movimientos automáticos precisos de la misma dentro del sistema). Como se analizará ahora con referencia a la FIG. 22A, la mesa 802 de transferencia en X-Y se mueve en la dirección Z (hacia arriba y hacia abajo en el sistema de la FIG. 3) usando un conjunto elevador 804. La mesa 802 de transferencia en X-Y también incluye un miembro guía 812, que se desliza hacia arriba y hacia abajo por una pista vertical situada en la parte posterior del sistema de la FIG. 3 (no se muestra), que mantiene la propia mesa sustancialmente estable en las direcciones X e Y dentro del sistema, a medida que es movida en la dirección Z por el conjunto elevador que se describe a continuación.

La FIG. 22A muestra un transportador 800 en X-Y-Z para su uso en el sistema dado a conocer, que incluye la mesa 802 de transferencia en X-Y y el conjunto elevador 804. En la FIG. 22A también se muestra una sección vertical 816 de un cable 814, que está fijado a la mesa de la transferencia sustancialmente en el centro de gravedad de la misma. Al suspender la mesa de transferencia en X-Y por su centro de gravedad, disminuye la probabilidad de que el miembro guía 812 se frene en su trayectoria vertical, reduciendo así la fricción y haciendo posible el uso de materiales más ligeros, menos rígidos estructuralmente, para la guía. El cable 814 conecta la mesa 802 de transferencia en X-Y al sistema elevador 804 y, en particular, al contrapeso 818. En esta realización es el

contrapeso 818 el que está accionado, en lugar de la propia mesa de transferencia (aunque otras realizaciones operativas no mostradas emplean una mesa accionada con un contrapeso pasivo). El motor 822 de velocidad gradual mueve el contrapeso 818 a lo largo del husillo motriz 820, en la dirección Z. También se proporciona una manivela 824 para ayudar a un usuario, por ejemplo, a liberar el transportador en el improbable caso de que se atasque durante la operación. La probabilidad de que el contrapeso se atasque a lo largo del husillo motriz 820 es menor si se suspende el contrapeso 818 sustancialmente por su centro de gravedad. Sin embargo, en la realización de la FIG. 22A, el centro de gravedad del contrapeso 818 está ubicado en una posición ocupada por el husillo motriz 820. En el círculo 850 se ilustra una solución única para suspender el contrapeso por su centro de gravedad, que también permite el uso de un sistema 2: 1 de poleas. El sistema 2: 1 desplaza la mesa de transferencia en X-Y el doble de la distancia a la que se desplace el contrapeso 818, a lo largo del husillo motriz 820. El círculo 850 se muestra con mayor detalle en la FIG. 22B.

La FIG. 22B muestra un sistema particular de poleas, que sirve para suspender el contrapeso 818 sustancialmente por su centro de gravedad. Una primera sección vertical de un cable 852, que está fijado al techo del conjunto elevador, pasa por una primera polea 854 a través de una polea excéntrica 856, y a través de una segunda polea 858. Una segunda sección vertical del cable 860 está sujeta a la mesa de transferencia en X-Y. La combinación de poleas sujeta el contrapeso por su centro de gravedad virtual.

Pueden utilizarse unos sensores, tales como un sensor 810 (óptico) y un sensor 811 (de Efecto Hall), transportados sobre la mesa de transferencia en X-Y para detectar, por ejemplo: (1) una posición inicial o primera posición de espera; (2) una o más posiciones de estaciones de trabajo; (3) una posición del lector de código de barras; (4) una posición de un portal o (5) la presencia de una bandeja en la mesa de transferencia o en un depósito o estación de trabajo. Las señales de los sensores pueden enviarse a un procesador central, y utilizarse para controlar el flujo de trabajo en el sistema. Los sensores pueden ser un sensor de tipo inductivo, para detectar un imán o imanes colocados en el elevador y/o en el lateral o en la parte inferior de las bandejas para portaobjetos. Alternativamente, pueden emplearse sensores ópticos. Finalmente, pueden montarse codificadores en el husillo motriz y/o en los motores de velocidad gradual del transportador y/o en las estaciones de trabajo, para proporcionar información sobre la posición de las bandejas, las posiciones de los mecanismos de las estaciones de trabajo y/o la posición del transportador. Dicha información también puede utilizarse para detectar fallos de funcionamiento del sistema, tales como atascos.

#### *I. Lector de códigos*

El sistema de procesamiento automatizado de portaobjetos dado a conocer también puede incluir un lector de código, por ejemplo un lector de códigos de barras óptico configurado para detectar e indexar portaobjetos individuales de una bandeja de portaobjetos. En esta realización particular, el lector de códigos incluye un único mecanismo de lectura de códigos que funciona junto con la mesa de transferencia en X-Y, para indexar y/o detectar portaobjetos sujetos en dos filas en una bandeja de portaobjetos. En una realización operativa, una estación de lectura de códigos de barras está situada encima de una pila vertical de estaciones de trabajo, y se utiliza una mesa de transferencia en X-Y para empujar la bandeja de portaobjetos debajo del conjunto lector de códigos de barras, para leer los códigos de barras de los portaobjetos de una fila en la bandeja de portaobjetos, y a continuación se desplaza el conjunto lector de códigos de barras para detectar e indexar la otra fila de portaobjetos mientras se utiliza la mesa de transferencia en X-Y, para extraer la bandeja de portaobjetos de debajo del conjunto lector de códigos de barras. En una realización alternativa, también puede desplazarse el lector de códigos solo o junto con la bandeja de portaobjetos, para llevar portaobjetos individuales debajo del lector de códigos de barras para que puedan detectarse los códigos de barras.

En la FIG. 23 se muestra una vista en perspectiva inferior de una realización operativa de un conjunto lector 900 de códigos de barras, estando configurado dicho conjunto para leer códigos de barras de portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos, tal como la ilustrada en la FIG. 6. En esta realización, un procesador 902 de lector de código de barras (que puede utilizar un escáner de barrido para alojar códigos de barras en 2D), una placa 904 de circuito impreso y un primer espejo 906 de superficie están fijados a una plataforma 908, que está montada de manera que pueda deslizarse a lo largo de un vástago 910. La plataforma 908 está montada en una varilla 914 de pistón de un cilindro neumático bidireccional 912. El cilindro neumático 912 se impulsa hacia delante y hacia atrás usando aire presurizado de una manguera 915 de suministro, bajo el control de unas válvulas 916 y 918 que alimentan unas líneas 920 y 922 de suministro de cilindro separadas, que están conectadas a los extremos opuestos del cilindro neumático 912. En funcionamiento, el aire presurizado pasa a través de la válvula 918 y de la línea 922 de suministro de cilindro, para mantener la plataforma 908 en su posición ilustrada mientras que la mesa de transferencia en X-Y desplaza una primera fila de portaobjetos, debajo del primer espejo 906 de superficie, para poder leer los códigos de barras de los portaobjetos situados en una bandeja de portaobjetos (tales como los portaobjetos detectados por un detector o detectores ópticos de portaobjetos de camino a la estación de lectura de códigos). Una vez que la primera fila ha sido detectada y/o indexada, se cierra la válvula 918 y se abre la válvula 916 para suministrar aire al otro extremo del cilindro neumático 912, a través de la línea 920 de suministro, lo que tira de la varilla 914 de pistón hacia el cuerpo del cilindro neumático 912 y desplaza la plataforma 908 hacia un muelle amortiguador 924, reduciendo dicho muelle el impacto del movimiento al que se ve sometido el procesador 902 del lector de códigos. A continuación, la mesa de transferencia en X-Y saca la bandeja de portaobjetos de debajo del

conjunto lector 900 de códigos de barras, en la dirección opuesta, para que se pueda leer la otra fila de portaobjetos de la bandeja. Se proporciona otro muelle amortiguador 926 para evitar el impacto cuando el conjunto regrese a su posición ilustrada, al abrir la válvula 918 y cerrar la válvula 916. Pueden entonces transmitirse al procesador central los datos relativos a la bandeja de portaobjetos particular y/o los portaobjetos individuales transportados sobre la misma, de modo que puedan rastrearse la bandeja y los portaobjetos a través del sistema.

Como se mencionó anteriormente, junto con la mesa de transferencia X-Y también pueden utilizarse un detector o detectores ópticos que detecten la presencia de portaobjetos en una bandeja de portaobjetos (por ejemplo, un sensor Omron EE-SPY, Schaumberg, IL). Por ejemplo, moviendo una bandeja de portaobjetos debajo de uno o más detectores fijados dentro del sistema (ubicados por ejemplo en una partición entre una estación de trabajo, tal como el lector de códigos, y el espacio de elevación de un transportador en X-Y-Z), puede detectarse la presencia de portaobjetos en posiciones particulares en una bandeja de portaobjetos. Dicha información puede utilizarse, por ejemplo, para permitir que las estaciones de trabajo discriminen entre posiciones, dentro de una bandeja de portaobjetos determinada, que estén realmente ocupadas por un portaobjetos y aquellas que estén vacías, permitiendo así que el sistema evite las ubicaciones vacías y evite dispensar reactivos costosos directamente en la bandeja de portaobjetos.

Alternativamente, puede etiquetarse cada uno de los portaobjetos con una etiqueta de RFID, en cuyo caso pueden eliminarse las etiquetas de códigos de barras y puede reemplazarse el lector de códigos de barras por un lector o lectores de RFID. También pueden etiquetarse los portaobjetos con bandas magnéticas, y puede utilizarse un lector de bandas magnéticas en lugar del lector de códigos de barras. O bien, puede emplearse una combinación de códigos de barras y un lector de códigos de barras, etiquetas de RFID y un lector de RFID, y/o bandas magnéticas y un lector de bandas magnéticas en el lector de códigos. También es posible incluir códigos en las bandejas de portaobjetos además de en los portaobjetos que transportan, de manera que puedan identificarse las bandejas de portaobjetos dentro del sistema.

#### *J. Secuenciación y Control del Sistema*

Puede utilizarse una aplicación de software de tipo sistema de tiempo de ejecución (RTE), para secuenciar y programar las operaciones efectuadas en portaobjetos de microscopio sujetos en bandejas, por parte de diversas estaciones de trabajo. La FIG. 24 muestra un diagrama de flujo para secuenciar y programar el movimiento de las bandejas de portaobjetos, entre estaciones de trabajo y un depósito, durante el procesamiento automatizado de múltiples bandejas portaobjetos que sujeten portaobjetos de microscopio. En una realización operativa, el sistema puede manejar 25 bandejas de portaobjetos a la vez, sometándose cada bandeja a las operaciones de procesamiento de portaobjetos efectuadas por una o más estaciones de trabajo e incluyendo quizás múltiples visitas a la misma estación de trabajo. Como se describió anteriormente, las bandejas pueden desplazarse por dentro del sistema mediante un transportador, tal como una combinación de elevador y mesa de transferencia. Juntos, este elevador y mesa de transporte combinados pueden desplazar una bandeja en las direcciones X, Y y Z según sea necesario. Además, como se indicó anteriormente con referencia a la FIG. 3, el instrumento puede incluir un "depósito de espera" en el que pueden colocarse las bandejas, mientras se espera a que una estación de trabajo esté disponible, o cuando se hayan completado todas las operaciones programadas. El número máximo de bandejas manejadas por el sistema, 25, puede coincidir con el número de espacios de espera en el depósito.

Una base de acciones efectuadas en una bandeja puede basarse en un protocolo seleccionado por el usuario, que, entre otras cosas, designe las operaciones de la estación de trabajo a llevar a cabo en los portaobjetos de una bandeja particular, y la prioridad de la bandeja en modo "STAT" (acelerado) o normal. Usando este protocolo, el RTE prepara una secuencia ordenada de estaciones de trabajo a visitar. Dado que en la realización operativa solo hay un elevador/mesa, podría hacerse el paralelismo con un único servidor que tiene que llevar a cabo múltiples trabajos. A la hora se puede calcular el cronograma para este problema, debe tenerse en cuenta que no puede predecirse el momento en el que un usuario añadirá bandejas al sistema. Del mismo modo, los usuarios pueden cambiar la prioridad de una bandeja en cualquier momento. Teniendo en cuenta estos factores, el cronograma se determina dinámicamente antes de que el elevador/mesa esté disponible para el trabajo. El "trabajo" del elevador/mesa consiste en desplazar una bandeja desde el punto A hasta el punto B. Así, después de completar un movimiento, el elevador/mesa estará disponible. Anticipándose a ese momento, el sistema de ejecución examina cada bandeja en el sistema y crea una lista de posibles movimientos. Con referencia a la FIG. 24, el proceso puede ser el siguiente:

1. En primer lugar, determinar si puede desplazarse una bandeja. Para desplazar una bandeja, tiene que haberse concluido con la misma en una estación de trabajo, o bien tiene que haberse "casi" concluido con la misma en una estación de trabajo (lo que significa que se estima que se habrá concluido con la misma la siguiente vez que el elevador pueda acudir a la estación de trabajo), tiene que estar en espera y lista para la siguiente estación de trabajo, en espera y lista para su retirada, o lista para ponerla en espera debido a un estado anormal.
2. Si puede desplazarse la bandeja, deberá identificarse su próximo destino a partir de su secuencia planificada, y verificarse su disponibilidad. Se considera que una estación de trabajo está disponible si está vacía y operativamente lista. Si más de una de las estaciones de trabajo de destino están disponibles, se elige la estación de trabajo que haya estado esperando más tiempo. Si la estación de trabajo de destino para la bandeja

no está disponible, entonces se modificará la ruta de la misma y se enviará al depósito de espera, o bien se dejará la misma en espera en su estación de trabajo actual, dependiendo del protocolo. Si puede dejarse la bandeja en espera en el depósito, el sistema de ejecución siempre elegirá la ranura de espera vacía más cercana a la próxima estación de destino de la bandeja.

5 Una vez que se ha preparado la lista de todos los movimientos posibles, el sistema de ejecución selecciona el movimiento a llevar a cabo. Esta selección se basa en las prioridades de bandejas determinadas y, en caso de que sean iguales, en el tiempo de llegada (TOA) de la bandeja al sistema (es decir, el tiempo de entrada por el portal). Los factores que componen la prioridad de una bandeja son los siguientes:

- 10
1. La prioridad más alta se asignará a una bandeja que se encuentre actualmente en la estación de detección de portaobjetos/lectura de códigos de barras. Esta prioridad superior se asignará debido a que la mesa de transferencia está involucrada con la operación de dicha estación, y hasta que no haya finalizado y movido la bandeja a su siguiente estación no podrá asignarse ningún otro movimiento al elevador/mesa.
  - 15 2. La segunda prioridad más alta se asignará a una bandeja a la que el usuario haya asignado la prioridad STAT.
  3. La tercera prioridad más alta se asignará a una bandeja cuyo protocolo requiera que el próximo proceso comience dentro de un cierto límite de tiempo, y ese límite de tiempo se agotará si no se desplaza la misma.
  4. La cuarta prioridad más alta se asignará a una bandeja que esté en el portal, esperando la entrada al sistema, o en el depósito esperando a ser retirada del sistema. Esta prioridad tiene en cuenta las situaciones en las que un usuario está a la espera de un instrumento.
  - 20 5. La prioridad más baja se asignará a cualquier bandeja que cumpla con los otros cuatro criterios.

La mecánica de software de esta selección consiste en un registro en una estructura de matriz dinámica, que se crea para cada bandeja que pueda desplazarse. Este registro contiene la identificación de las bandejas, la prioridad determinada y el TOA de las bandejas. La matriz se ordena por prioridad y luego por TOA, y la entrada en la parte superior de la lista es la bandeja que se le asignará al elevador/mesa para que efectúe las acciones pertinentes.

El ordenador del sistema principal es responsable de programar y coordinar el movimiento de todas las bandejas de portaobjetos. También envía instrucciones a los microcontroladores del sistema para que, a su vez, puedan operar las válvulas, bombas, motores, calentadores y similares en los momentos apropiados, para que lleven a cabo sus funciones individuales dentro de módulos particulares, tales como estaciones de trabajo individuales y el módulo fluidoanalizado a continuación. Cada uno de los microcontroladores de las diversas estaciones de trabajo, y el módulo fluidoanalizado, tienen una dirección única para que puedan ser identificados y controlados individualmente por el controlador principal. La comunicación entre el controlador principal y los diversos módulos remotos se lleva a cabo utilizando un convertidor en serie de RS 232 a RS 485, que se comunica con los microcontroladores a través de un bus en serie compartido. El ordenador del sistema principal u ordenador central también pueden incluir entradas de teclado y ratón convencionales y/o una pantalla táctil. El ordenador del sistema principal también puede incluir uno o más puertos USB y/o un puerto Ethernet, y/o una pantalla LCD, todos ellos convencionales y comercializados. En consecuencia, se han omitido los detalles de estas diversas entradas y dispositivos de visualización convencionales.

Como se mencionó anteriormente, cada estación de trabajo o módulo puede tener su propio microcontrolador dedicado, que se conecte en red al controlador del sistema principal, que envía instrucciones de alto nivel a los microcontroladores individuales. Los microcontroladores de la estación de trabajo pueden entonces interpretar las instrucciones, operando a continuación las válvulas, motores, bombas, etc. de cada módulo de acuerdo con una secuencia predeterminada. La distribución de las funciones de control a los microcontroladores, ubicados en las estaciones de trabajo, permite una temporización más precisa de las manipulaciones particulares que tengan lugar en las estaciones de trabajo.

Por ejemplo, en una realización operativa, un microcontrolador combinado de desparafinado/tinción sirve como interfaz eléctrica para la estación combinada de desparafinado/tinción, para controlar las válvulas de aplicación de reactivos y tintes a granel, suministrados por el módulo fluidoanalizado (analizado más adelante) a los portaobjetos situados en la bandeja. El intercambiador de disolventes también puede tener un microcontrolador dedicado, para controlar el movimiento del colector de boquillas y la administración de fluidos a los portaobjetos. Los sensores de proximidad de las estaciones de trabajo pueden detectar la presencia de una bandeja, y la posición de inicio de las boquillas, para proporcionar información de retorno al microcontrolador de modo que pueda rastrear y controlar la posición de las boquillas, y el tiempo de administración de reactivos. De manera similar, un microcontrolador de estación de horno de secado puede proporcionar la interfaz eléctrica a la estación, y los sensores de proximidad de la estación pueden detectar la presencia de la bandeja y la temperatura en el horno de secado, para proporcionar información de retorno al microcontrolador durante la operación de procesamiento de portaobjetos.

En la estación de montaje de cubreobjetos de una realización operativa, un microcontrolador proporciona la interfaz eléctrica a la estación o módulo de montaje de cubreobjetos. Bajo el control del microcontrolador se aplican cubreobjetos de vidrio en los portaobjetos. El controlador del montador de cubreobjetos monitoriza el vacío mediante un sensor de vacío, y el microcontrolador puede utilizar una caída del vacío para detectar una situación en la que el montador de cubreobjetos esté tratando de coger un cubreobjetos roto. La estación de montaje de cubreobjetos también puede incluir un microcontrolador para controlar un cepillo de aire, para nivelar el fluido en los portaobjetos,

para controlar un motor de desplazamiento de los casetes de cubreobjetos dentro y fuera del montador de cubreobjetos, y para controlar los motores que colocan el cabezal montador de cubreobjetos sobre los casetes y los portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos. Los sensores de proximidad de la estación detectan la presencia de la bandeja, la posición inicial del mecanismo de transporte, y la posición de los casetes de cubreobjetos.

Un controlador automatizado del módulo fluido proporciona la interfaz eléctrica al módulo fluido automatizado, las bombas de fluido a granel, el calentador radiante de la estación de horneado, el transportador, y los sensores de fluidos consumibles, que, en una realización particular, incluyen lectores de etiquetas de RFID y antenas de RFID.

#### K. Módulo Fluido

En el sistema dado a conocer se incluye un módulo fluido. En una realización, el módulo fluido puede administrar de manera continua reactivos en concentración envasada, en concentraciones diluidas y/o a granel a las estaciones de trabajo, incluso cuando se estén reponiendo los suministros de reactivos, reduciendo de este modo las interrupciones del flujo operativo. En una realización más particular, los componentes de accionamiento de fluidos del módulo fluido operan con diferenciales de presión para lograr la disponibilidad continuada de reactivos, para su suministro desde un medio dispensador incluso durante la recarga del mismo. En una realización operativa, se utiliza una presión elevada para impulsar el fluido de recarga desde una cámara de bombeo a una cámara de dispensación de baja presión, y la cámara de dispensación mantiene una presión de dispensación particular mediante el alivio de la presión elevada utilizada para recargar la cámara de dispensación, a través de un regulador de presión de aire del sistema. De acuerdo con este método pueden operarse las bombas de reactivos, los sistemas de dilución de reactivos, los sistemas de suministro de agua DI y de alcohol.

En una realización operativa, el módulo fluido incluye una o más bombas 1000 de reactivo de doble cámara, como se muestra en la FIG. 25, que pueden utilizarse para suministrar a una estación de trabajo, por ejemplo, tintes y fluidos a granel tales como agua desionizada y alcohol. La bomba 1000 de reactivo de doble cámara incluye un colector superior 1002 y un colector inferior 1004 (ambos colectores pueden ser de cualquier material, tal como metal, plástico o un material compuesto, pero en una realización operativa se mecanizan a partir de un material de tereftalato de polietileno, PET). Una cámara 1006 de la bomba y una cámara de dispensación 1008 están selladas entre los colectores superior e inferior, mediante unas juntas tóricas 1010 que pueden estar fabricadas con etileno/propileno (EP), fluorosilicona u otro material compatible con líquidos manejados por la bomba. Pueden adquirirse juntas tóricas adecuadas, por ejemplo, en State Seal, Co., Phoenix, AZ). La bomba y las cámaras de dispensación pueden tener cualquier forma y/o material (tal como plástico, metal, material compuesto o vidrio), y pueden sellarse a los colectores superior e inferior por cualquier medio (tal como pegado, soldado, o por compresión). El material elegido para las cámaras habitualmente será un material que presente compatibilidad química con un reactivo a dispensar desde las mismas, y puede ser translúcido para ayudar a visualizar los niveles de fluido interno. Sin embargo, en una realización operativa, la bomba y las cámaras de dispensación están formadas por un material compuesto que es compatible con un reactivo que la bomba suministra al sistema, y en particular son tubos de epoxi con fibra de vidrio enrollados con mandril y recubiertos con un gel de éster en sus superficies internas, para aumentar su resistencia química (Amalga Composites, West Allis, WI). En realizaciones alternativas, las cámaras se forman (por ejemplo mediante moldeo por inyección o mecanizado) con materiales acrílicos, de policarbonato, de polietileno, de polipropileno o de PET. El tamaño de la bomba, y de las cámaras de dispensación, puede variar de acuerdo con la demanda de un reactivo particular por parte del sistema. Por ejemplo, las bombas de cámara doble más grandes habitualmente se emplean para reactivos a granel, tales como agua desionizada o alcohol, mientras que las bombas más pequeñas pueden ser suficientes para reactivos que se utilicen con menos frecuencia o en cantidades menores, tales como soluciones de tinción.

El colector superior 1002 de la bomba de doble cámara de la FIG. 25 está conectado a una válvula 1012 de aire con 3 vías, compatible con líquidos, y con un accesorio 1014 de entrada de presión de dispensación. El colector inferior 1004 está conectado a una válvula 1020 de retención de entrada, una válvula 1022 de retención de salida y una válvula 1024 de transferencia. Dentro de la cámara 1006 de la bomba y la cámara de dispensación 1008 se encuentran unos conmutadores 1016 y 1018 del nivel de fluido, respectivamente. En una realización operativa, los conmutadores del nivel de fluido son interruptores de nivel de fluido de 2 puntos (alto y bajo, Madison Co., Branford, CT).

En funcionamiento, cada una de las dos cámaras de la bomba está dedicada a un propósito específico. Con referencia tanto a la FIG. 25 como al diagrama de flujo de la FIG. 26, los niveles de fluido en la cámara de la bomba se controlan mediante la válvula 1020 de retención de entrada, el interruptor 1016 de control de nivel de fluido de 2 puntos y la válvula 1012 de aire de 3 vías compatible con líquidos. Cuando se activa el interruptor de control de nivel de fluido de 2 puntos, la válvula de 3 vías selecciona vacío, se aspira un fluido al interior de la cámara de la bomba desde un suministro de reactivo (tal como un contenedor de tipo bolsa en caja, que se explica más adelante) a través de la válvula 1020 de retención de entrada. Una vez que la cámara de la bomba se ha llenado y el interruptor de control de nivel de fluido de 2 puntos se activa, la válvula de aire conmuta a una presión elevada (tal como 1,72396 Bar). Puede medirse el volumen entre los puntos alto y bajo del interruptor, y utilizarse para hacer un seguimiento del uso de reactivos por parte del sistema, por ejemplo, y puede utilizarse para determinar o verificar un

5 suministro vacío o para actualizar los datos relativos a los reactivos, tales como datos de reactivo almacenados en una etiqueta de RFID. El control de la cámara de la bomba (por ejemplo por parte del microprocesador del módulo  
 10 fluido) también incluye una función de tiempo de espera durante la recarga; si se supera el tiempo de espera antes de que se haya activado el nivel alto, el módulo fluido conmutará las fuentes a través de una válvula de selección de fuente de líquido (no mostrada), seleccionando un segundo suministro de reactivo (tal como una segunda "bolsa en una caja"). Si se supera nuevamente el tiempo de espera antes de que se haya activado el interruptor de nivel alto, se deshabilita el fluido en el sistema y puede alertarse a un usuario. El flujo de retorno a la entrada se previene con la válvula de retención de entrada. Habitualmente, la función de tiempo de espera en un segundo contenedor solo se dará durante un fallo, dado que puede proporcionarse a un usuario información continua relativa al volumen restante en un contenedor, y al recibir la alerta el usuario reemplazará el reactivo en el sistema.

15 La válvula 1024 de transferencia conecta la cámara 1006 de la bomba a la cámara 1008 de dispensación, a través del colector inferior 1004, y la cámara de dispensación es la que dispensa fluido al sistema. La cámara de dispensación se mantiene a una presión baja constante (tal como 1,03421 Bar), que se mantiene a través del accesorio 1014 de entrada de presión de dispensación mediante un suministro de baja presión, que tiene un regulador de presión de aire (no mostrado). La transferencia de fluido entre las dos cámaras se inicia cuando el nivel de líquido cae por debajo del interruptor de nivel alto del interruptor 1018 de nivel de fluido. A medida que se dispensa fluido al sistema, la válvula de transferencia se abre y el fluido pasa desde la cámara de la bomba de alta presión hacia la cámara de dispensación de baja presión, para mantener activado el interruptor de alto nivel de fluido de la cámara de dispensación. La presión de suministro se mantiene mediante el alivio de la presión de aire, a través del regulador de presión de aire del suministro de baja presión. Este proceso continúa hasta que se alcanza el interruptor de nivel bajo de la cámara de la bomba, y se recarga la misma. El fluido sale de la cámara de suministro a través de la válvula 1022 de retención de salida, para evitar el retorno en el sistema. La presión constante mantenida en la cámara de dispensación permite suministrar el reactivo bajo demanda sin interrupciones, mientras se está rellorando desde la cámara de la bomba (la cámara de suministro puede recargarse simultáneamente mientras dispensa). La administración de reactivos al sistema normalmente no se interrumpirá a menos que el suministro (o suministros) de reactivo se agoten, y un suceso de interruptor de bajo nivel en la cámara de suministro sirva como advertencia de que no se ha recargado la cámara de suministro. Para proteger el módulo fluido en el caso de un fallo del sistema, pueden emplearse cámaras de distribución de presión, líquido y vacío, y pueden utilizarse sensores para señalar un suceso de desbordamiento al detectar un desbordamiento. Durante un estado de desbordamiento, pueden utilizarse válvulas para purgar el desbordamiento a una zona de desechos.

35 Además de los reactivos que pueden suministrarse al sistema en concentraciones envasadas (tales como tinciones como hematoxilina, eosina, EA y OG), pueden suministrarse al sistema otros reactivos (tales como soluciones de azulado y soluciones de lavado) en forma de concentrados, y diluirse antes de su administración a una estación de trabajo. Así, otro componente que puede incluirse en el sistema dado a conocer es un sistema de dilución y administración. En una realización particular, el sistema de dilución y administración está configurado para administrar de manera continua reactivos en una concentración diluida, incluso cuando se esté preparando el reactivo diluido a partir de una solución concentrada. En la FIG. 27 se muestra una bomba 1100 de dilución y dosificación de doble cámara, que incluye un colector superior 1102 y un colector inferior 1104. Los colectores inferior y superior están sellados a una cámara 1106 de dilución y a una cámara 1108 de dispensación de reactivo diluido mediante unas juntas tóricas 1110 (que se muestran solo en el lado de cámara dispensadora de reactivo diluido, pero están presentes en ambos lados). En una realización operativa de la bomba 1100 de dilución y dispensación de doble cámara, las cámaras tienen la misma construcción mencionada anteriormente con respecto a la realización operativa de la bomba de reactivo de doble cámara, pero, al igual que antes, la bomba de dilución y dosificación de doble cámara puede fabricarse con cualquier tamaño o forma y con cualquier material, incluyendo los mencionados anteriormente con respecto a la bomba de reactivo de doble cámara. Dentro de la cámara 1106 de dilución y la cámara 1108 de dispensación de reactivo diluido están situados unos interruptores 1112 y 1114 de nivel de fluido, respectivamente, que en una realización operativa son interruptores de nivel de fluido de 2 puntos (alto y bajo, Madison Co., Branford, CT). Un accesorio 1116 de entrada de presión de suministro, una válvula 1118 de alta presión/compensación y una válvula 1120 de medición están fijados al colector superior 1102. Una válvula 1122 de retención de entrada de disolvente, un accesorio 1124 de entrada de cámara de dilución (que está conectado a la válvula dosificadora 1120, por ejemplo mediante tubos), una válvula 1126 de transferencia y una válvula 1128 de retención de salida están conectados al colector inferior 1104.

55 La bomba 1100 de dilución y dosificación de doble cámara se opera con un método similar al analizado anteriormente para la bomba 1000 de reactivo de doble cámara de la FIG. 25, pero con etapas adicionales para preparar un reactivo diluido a partir de un concentrado en la cámara 1106 de dilución. Un estado de interruptor de bajo nivel del interruptor 1112 de nivel de fluido de la cámara 1106 de dilución indica que es necesaria la recarga, y activa la válvula dosificadora 1120 para que administre a la cámara de dilución una cantidad predeterminada de una solución concentrada de reactivo, a través del accesorio 1124 de entrada de cámara de dilución. La válvula dosificadora 1120 puede proporcionar una cantidad particular de concentrado a la cámara 1106 de dilución en función del tiempo, determinándose la cantidad según un caudal particular para un periodo temporal particular. Después de dosificar el concentrado en la cámara de dilución, se administra un disolvente tal como agua DI a la cámara de dilución a través de la válvula 1122 de retención de entrada de disolvente (por ejemplo, por debajo de la presión de agua del sistema), que permanecerá abierta hasta que el interruptor 1112 de nivel de fluido indique un



estado de interruptor de nivel alto. En este proceso se mezclan el concentrado y el agua desionizada, y la válvula de retención de disolvente también evita el retorno de la solución de reactivo hacia el suministro de disolvente. La válvula 1118 de alta presión/compensación compensa la cámara de dispensación 1106 mientras se agregan el concentrado y el disolvente, y luego cambia a una presión elevada (tal como 1,72369 Bar, que puede obtenerse del mismo suministro de alta presión al utilizado para la bomba de reactivo de doble cámara analizada anteriormente, o de uno diferente) para transferir el reactivo diluido a la cámara 1108 de dispensación de reactivo diluido, una vez que el interruptor 1112 de nivel de fluido indique un estado de alto nivel.

La válvula 1126 de transferencia conecta la cámara 1106 de dilución a la cámara 1108 de dispensación de reactivo diluido, a través del colector inferior 1104, y la cámara de dispensación de reactivo diluido es la que administra fluido al sistema. La cámara de dispensación de reactivo diluido se encuentra a una baja presión constante (tal como 1,03421 Bar), que se mantiene a través del accesorio 1116 de entrada de presión de dispensación mediante un alimentador de baja presión, que tiene un regulador de presión de aire (no mostrados, pero pueden ser el mismo alimentador de aire a baja presión y el mismo regulador de presión de aire dados a conocer con referencia a la FIG. 25, o diferentes). La transferencia de fluido entre las dos cámaras se inicia cuando el nivel de fluido cae por debajo del interruptor de nivel alto del interruptor 1114 de nivel de fluido. A medida que se dispensa fluido al sistema, la válvula de transferencia se abre y el fluido pasa desde la cámara de la bomba de alta presión a la cámara de dispensación de baja presión, para mantener activado el interruptor de alto nivel de fluido de la cámara de dispensación. La presión de dispensación se mantiene mediante el alivio de la presión de aire, a través del regulador de presión de aire del alimentador de baja presión. Este proceso continúa hasta que la cámara de dilución alcanza su interruptor de bajo nivel, y se recarga la misma en el proceso de dilución dado a conocer anteriormente. El fluido sale de la cámara de dispensación de reactivo diluido a través de la válvula 1128 de retención de salida, para evitar el retorno al sistema. La presión constante mantenida en la cámara de dispensación de reactivo diluido hace posible administrar el reactivo bajo demanda, sin interrupciones mientras se está rellenando desde la cámara de dilución (la cámara de dispensación de reactivo diluido puede recargarse simultáneamente durante la dispensación). La administración de reactivos al sistema normalmente no se verá interrumpida a menos que se agote el suministro (o suministros) de reactivo, y un suceso de interruptor de bajo nivel en la cámara de dispensación sirva como advertencia de que no se ha recargado la cámara de dispensación. Para proteger el módulo fluido en caso de un fallo en el sistema, pueden emplearse cámaras de distribución de presión, líquido y vacío, y pueden utilizarse sensores para señalar un suceso de desbordamiento al detectar un desbordamiento. Durante un estado de desbordamiento, pueden utilizarse válvulas para purgar el desbordamiento a una zona de desechos.

Puede suministrarse reactivo concentrado a la cámara de dilución de la bomba de dispensación y dosificación de cámara doble de la FIG. 27 utilizando la bomba 1200 de concentrado de una cámara, mostrada en la FIG. 28, cuyo diseño y función son similares a los de la cámara de la bomba de reactivo de doble cámara de la FIG. 25. La bomba 1200 de concentrado incluye un colector 1202 de cubierta de extremo superior y un colector 1204 de cubierta de extremo inferior. La cámara 1206 de la bomba de concentrado está sellada al colector 1202 de cubierta de extremo superior y al colector 1204 de cubierta de extremo inferior mediante unas juntas tóricas 1208. La cámara de la bomba de concentrado puede tener cualquier tamaño o forma, y puede estar fabricada con cualquier material, por ejemplo los materiales ya mencionados anteriormente para las cámaras de la bomba de reactivo de doble cámara. Dentro de la cámara 1206 de la bomba de concentrado está situado un interruptor 1210 de nivel de fluido, que en una realización operativa es un interruptor de nivel de fluido de 2 puntos (alto y bajo, Madison Co., Branford, CT). Una válvula 1212 de vacío/alta presión está fijada al colector 1202 de cubierta de extremo superior. El colector 1204 de cubierta de extremo inferior está conectado a la válvula 1214 de retención de entrada de concentrado, una salida 1216 de concentrado (que puede estar conectada a la válvula dosificadora 1120 de la FIG. 27) y una salida 1218 de purga de concentrado.

Como se indicó anteriormente, la bomba de concentrado de cámara única de la FIG. 28 puede funcionar de manera similar a la cámara de la bomba de reactivo de doble cámara, descrita anteriormente. El reactivo concentrado se expulsa desde la bomba 1200 de concentrado de una cámara a presión elevada (tal como 1,72369 Bar), que se proporciona a la cámara 1206 de la bomba de concentrado a través de la válvula 1212 de vacío/alta presión, hasta que el interruptor 1210 de nivel de fluido indique un estado de interruptor de bajo nivel. Luego, la válvula 1212 de vacío/alta presión cambia a vacío, y se aspira reactivo concentrado hacia la cámara 1206 de la bomba de concentrado, hasta que el interruptor 1210 de nivel de fluido indique un estado de interruptor de nivel alto, momento en el que se cierra la válvula 1212 de vacío/alta presión. Si no se logra un estado de interruptor de nivel alto en un tiempo asignado, entonces se conmuta el suministro de reactivo y, en caso de no lograr el llenado se informa de un fallo, el sistema deja de funcionar, y puede alertarse al usuario (el valor del tiempo de espera puede ser específico a un reactivo, y estar almacenado en una base de datos). Puede medirse el volumen entre los puntos de interruptor alto y bajo, y utilizarse para rastrear el reactivo concentrado consumido por el sistema, pudiendo utilizarse dichos datos para determinar o verificar un suministro vacío o para actualizar datos de reactivo, tales como datos de reactivo almacenados en una etiqueta de RFID.

Con referencia a la FIG. 29, se muestra una gaveta 1250 de suministro de reactivo que puede incluirse en el sistema dado a conocer, pudiendo incluir dicha gaveta una o más bombas 1000 de reactivo de doble cámara, una o más bombas 1100 de dilución y dosificación de doble cámara, y una o más bombas 1200 de concentrado de una sola cámara. La gaveta 1250 de suministro de reactivos incluye adicionalmente múltiples ranuras 1252 para contenedor

de reactivo, para contener múltiples contenedores de reactivo (tales como los contenedores enchavetados de tipo "bolsa en caja" que se describen a continuación). Los contenedores de reactivo colocados en las ranuras 1252 para contenedor de reactivo se conectan con las diversas bombas, y también pueden incluirse unos filtros 1254 en línea (tales como filtros de 45-90 micrones) para ayudar a garantizar que las partículas, que puedan estar presentes en una solución de reactivo, no obstruyan el módulo fluidoico.

Normalmente, en el instrumento se instalan dos cajas o contenedores de cada reactivo. Así, cuando se vacía una caja, el sistema puede cambiar automáticamente a una nueva caja, y puede alertar a un usuario para que remplace la caja vacía por una nueva caja, sin interrumpir el flujo operativo del sistema. Los reactivos que se utilicen en mayores cantidades, tales como los líquidos utilizados en un intercambiador de disolventes (tal como alcohol) o un agente de desparafinado (tal como limoneno), pueden suministrarse desde contenedores de fluido a granel. Puede suministrarse agua desionizada al sistema desde una fuente de agua desionizada, externa al instrumento. Pueden prepararse reactivos de lavado y reactivos de intercambio de disolventes, diluyendo concentrados dosificados de agente tensioactivo, alcohol y/o limoneno con un disolvente, tal como agua desionizada.

#### L. Manejo y Almacenamiento de Reactivos

Se da a conocer un contenedor para transporte que puede instalarse directamente en el sistema dado a conocer (o en otro aparato de reacción biológica), a modo de suministro de reactivo. El contenedor puede incluir una chaveta o chavetas, para minimizar la posibilidad de que un usuario instale inadvertidamente el contenedor en una posición incorrecta en el sistema, ayudando a asegurar que se bombeen los fluidos correctos a las estaciones de trabajo del sistema. Dado que el contenedor puede llenarse en la fábrica, también se reduce la posibilidad de derrame por parte de un usuario. También puede incluirse sobre el contenedor un medio de almacenaje de datos de reactivo, tal como un código de barras, una banda magnética o una etiqueta de RFID. Por ejemplo, cuando se incluya una etiqueta de RFID en el contenedor, el sistema dado a conocer puede leer la etiqueta de RFID para verificar adicionalmente que se haya instalado correctamente el fluido, y el instrumento puede actualizar la etiqueta de RFID durante el funcionamiento del sistema para hacer un seguimiento del uso del reactivo. El uso de datos relativos al volumen de un reactivo extraído del contenedor, por parte de una bomba de reactivo (consúltese al análisis anterior sobre el módulo fluidoico), es solo un ejemplo de datos que pueden utilizarse para hacer un seguimiento del uso del reactivo, y dichos datos pueden utilizarse para determinar la cantidad restante de reactivo en un contenedor. Cuando se utilizan conjuntamente con las bombas del módulo de fluidoico dado a conocer anteriormente, los contenedores dados a conocer no se verán continuamente sometidos a tensión por vacío o por presión, y por lo tanto es menos probable que se rompan.

En la FIG. 30 se muestra un contenedor para transporte/suministro de reactivo dado a conocer, que se describe generalmente como un contenedor de tipo "bolsa en una caja". En una realización, el contenedor 1300 incluye una bolsa membranosa plegable 1302, un tubo 1304 sellado dentro de la bolsa, una cubierta 1306, y una caja 1308 (tal como una caja de papel) dentro de la cuales encaja la bolsa, en el que la cubierta y la caja forman una carcasa dentro de la cual está contenida la bolsa plegable. La cubierta generalmente incluye una chaveta 1310, que se acopla con una correspondiente chaveta de un aparato de reacción biológica, tal como el sistema de procesamiento automatizado de portaobjetos dado a conocer. Un accesorio 1312, que puede sujetar el tubo a la cubierta, y un sello elastomérico 1314 pueden estar fijados al extremo del tubo.

En las FIGS. 31A y 31B se muestran la bolsa plegable membranosa 1302 con el tubo 1304 y el accesorio 1312, tanto en su forma no llena como en su forma llena, respectivamente. La membrana está plegada en forma octogonal con dos alas 1316 en cada pared lateral, y soldada de manera que pueda plegarse en una forma plana cuando esté vacía (FIG. 31A), pero expandirse a medida que se llena (FIG. 31B). En una realización operativa, la bolsa se expande de modo que su ancho sea aproximadamente el 25 % de su longitud. Como se muestra, el tubo 1304, que está sellado a la pared superior 1318 de la bolsa, puede extenderse hasta casi el fondo de la bolsa 1320, cuando la misma está llena. La membrana a partir de la cual se construye la bolsa puede elegirse para que sea compatible con los diversos fluidos a utilizar en un instrumento de tinción automático, y puede elegirse para que limite la difusión de gases tales como el oxígeno (lo que ayuda a prevenir la oxidación del reactivo) o bloquee la luz (lo que ayuda a disminuir la degradación de los reactivos). Estos fluidos podrían ser acuosos, por ejemplo, con un amplio intervalo de pH (tal como un pH de entre 3 y 9), o podrían ser a base de alcohol o de agua/alcohol, tal como etanol n-propanol, o soluciones acuosas de etanol o n-propanol. En una realización particular, la membrana es Flexigon®, que es un material laminado de tres capas (Flexicon, Chicago, IL). La capa interna de Flexigon®, que hace contacto directo con el fluido, está fabricada con un copolímero lineal de etileno con una o más alfa-olefinas (LLDPE), la capa intermedia es un tereftalato de polietileno (PET), y la capa externa es de nylon. Aunque el tamaño de la bolsa, y de la caja que la contiene, pueden variar, en una realización operativa tienen 22,86 cm de largo por 14,605 cm de ancho, con pliegues interiores de 2,54 cm de ancho en cada borde largo, que están recortados a 45° en cada una de sus esquinas tal como se muestra en la FIG. 31. El espesor expandido es de aproximadamente 5,08 cm, y la longitud y anchura expandidas disminuyen a medida que los pliegues se expanden, como también se indica en la FIG. 31. El tubo 1304 puede estar fabricado con cualquier polímero flexible, pero en una realización operativa el tubo está fabricado con un polietileno flexible tal como Flexelene® (Eldon James, Loveland, CO), y tiene una longitud total de 22,86 cm, de los cuales 15,748 cm se extienden dentro de la parte superior de la bolsa, con el resto fuera. Las bolsas se recortan, se doblan, se sueldan (por ejemplo, se sueldan térmicamente) entre sí, y se sueldan al tubo.

Quando se llena la bolsa, el tubo se extiende hasta aproximadamente 2,54 cm del fondo. El tubo 1304 está soldado a la pared superior de la bolsa 1318, de modo que el interior de la bolsa y el interior del tubo solo estén abiertos al exterior a través del extremo superior del tubo.

5 Las FIGS. 32 y 33 muestran el accesorio 1312 y sello elastomérico 1314, respectivamente, en mayor detalle. El accesorio 1312 está fijado al tubo por unas púas 1322, que presionan hacia dentro del tubo, formando un sello entre las púas y el interior del tubo. En el extremo del accesorio opuesto a las púas 1322 se encuentra una cara 1324, que es perpendicular al eje del accesorio y tiene una superficie lisa, tal como una superficie cuya variación en la altura superficial no sea superior a 32 RMS. La cara 1324 está adaptada para acoplarse con una cara hendida 1330 del sello elastomérico 1314, que se muestra en la FIG. 33. Estas dos caras pueden formar una conexión a prueba de fugas entre las dos partes. La fuerza normal entre estas dos partes se forma como resultado de la fuerza elástica proporcionada al comprimir el material elastomérico del sello 1314, entre las superficies 1330 y 1332. Este espesor, tal como se moldea en una realización operativa, es de 0,762 mm y se comprime a un espesor nominal de 0,2032 mm, para proporcionar una presión de sellado en la interfaz entre las superficies 1330 y 1324. La compresión del sello elastomérico puede lograrse juntando las partes entre sí en la porción de cubierta del contenedor, que se muestra en la FIG. 34. Por ejemplo, pueden juntarse el accesorio y el sello elastomérico y presionarse hacia el interior de la cubierta, enganchando la muesca 1327 del accesorio en el labio 1348 de la cubierta, y encajando la superficie 1326 contra una pestaña 1342 formada en la cubierta. Aunque el accesorio 1312 puede estar fabricado con cualquier material, en una realización operativa el accesorio está moldeado con polipropileno (Advanced Technology, Corona, CA). El sello elastomérico 1314 puede estar fabricado con cualquier material elastomérico, pero en la realización operativa el sello está fabricado con un material moldeable por inyección (Santoprene® 111-35, comercializado por Advanced Technology, Corona, CA).

25 El sello elastomérico 1314 sirve para sellar una bolsa llena, para evitar que su contenido se escape y para evitar que los contaminantes externos entren, y actúa a modo de diafragma que puede fracturarse al instalar el contenedor en un aparato, de modo que se permita la extracción del contenido de la bolsa. El septo forma un sello alrededor del tubo perforante (analizado a continuación), de modo que pueda crearse un vacío en el interior de la bolsa durante la extracción del líquido contenido en la misma. La característica del diafragma se describirá a continuación. Desde la cara 1332 se extiende radialmente hacia dentro una superficie cónica 1334, inclinada a unos 45° con respecto al eje que conduce a la superficie 1336 del diafragma, formando un pequeño disco que es plano y perpendicular al eje. La superficie cónica 1334 es más gruesa que la superficie 1336 del diafragma (aproximadamente 2,54 mm frente a aproximadamente 1,27 mm, en una realización operativa). La razón por la cual el material de este pequeño disco es tan delgado es para proporcionar un área de debilidad por la que el sello se fracturará cuando se vea sometido a esfuerzo debido a la inserción de un tubo perforante, dejando que la superficie cónica 1334 más gruesa forme un sello alrededor del tubo perforante. Una brida exterior 1338 del sello elastomérico 1314, que se ajusta alrededor de la superficie 1328 de acoplamiento del accesorio 1312, evita que la superficie 1332 se desplace radialmente hacia dentro mientras un tubo perforante estira la superficie cónica 1334 y la superficie 1336 del diafragma. Una ventaja de esta realización es que el sello puede reutilizarse, es decir, el tubo perforante puede extraerse y el sello se contraerá a su posición original. Si bien esto no revierte el sello a un estado perfecto, no deja un orificio abierto, sino más bien una hendidura. Así, puede reinstalarse en el mismo tubo perforante, o en otro, en el mismo aparato o en otro diferente, formando un buen sello y permitiendo nuevamente que se extraiga el líquido por vacío.

45 En la FIG. 34 se muestra con más detalle la cubierta 1306 de una realización operativa del contenedor dado a conocer. Como se muestra en la FIG. 34A, la cubierta 1306 tiene una chaveta 1310 formada en su parte superior, cuyo propósito es evitar que se coloque el contenedor, que contiene un reactivo específico, en la posición incorrecta en el sistema dado a conocer y, de este modo, se administre un reactivo incorrecto a una estación de trabajo del sistema. Por ejemplo, en una realización operativa, esta función la proporcionan unas chavetas de ajuste por interferencia, en diferentes posiciones, que se acoplan en unas ranuras de acoplamiento de una gaveta de suministro de reactivo del sistema. La chaveta de la realización operativa se extiende hacia arriba, aproximadamente 5,08 mm desde la superficie superior de la cubierta, y tiene aproximadamente 2,54 mm de ancho y 19,05 mm de largo. Sin embargo, es la posición de la chaveta con respecto a los lados de la cubierta la que determina con qué ranura se acoplará la cubierta en la gaveta de reactivo. En la realización operativa, hay once posiciones diferentes que puede tener la chaveta 1310, y cada distancia se correlaciona con un reactivo diferente a introducir en la bolsa. Una gaveta de suministro de reactivo del sistema (no se muestra) cuenta con once ranuras de acoplamiento, que permiten instalar en el sistema la bolsa en caja adecuada en una única posición determinada. La cubierta puede codificarse adicionalmente con colores, y el mismo color puede indicar la posición adecuada en el sistema para un contenedor que contenga cierto reactivo. Una característica adicional de una realización operativa de la cubierta 1306 es una pestaña 1340 de retención. La superficie frontal de la pestaña de retención está inclinada de modo que, cuando se instale en el sistema la bolsa en caja ensamblada, que contiene un reactivo, otra superficie de acoplamiento (tampoco se muestra) empuje la pestaña hacia abajo, y, cuando la caja quede asentada y el tubo perforante haya perforado el diafragma, la pestaña encajará por detrás de la superficie de acoplamiento, reteniendo así la caja en el sistema. Para retirar la caja, se presiona la pestaña. Unas superficies 1342 (en el extremo de la pestaña flexible) y 1344 proporcionan una fuerza de compresión entre el sello elastomérico y el accesorio, a medida que se presionan hacia dentro de la cubierta. Un labio 1348 engancha la muesca 1327 del accesorio a medida que se presionan el sello elastomérico y el accesorio hacia dentro de la cubierta, durante el montaje.

Tal como se muestra en la FIG. 34B, la cubierta 1306 también puede incluir múltiples clips 1346 que enganchen con unos orificios situados en la porción de caja del contenedor (mostrados, pero no etiquetados, en la FIG. 30), para retener la cubierta sobre la caja. También puede incluirse un gancho 1350 formado en la cubierta, para mantener la porción de tubo del contenedor en su sitio, debajo de la cubierta. Aunque la cubierta puede formarse de diversas maneras a partir de diversos materiales, en una realización operativa se moldea con Cylolac ABS MG38 (Advanced Technologies, Corona, CA).

Las FIGS. 35A y 35B muestran dos vistas de una realización alternativa de una combinación de accesorio y diafragma, para un contenedor de bolsa en caja, que no requiere que la porción de cubierta tenga pestañas para mantener juntos el accesorio y el diafragma. Por el contrario, como se muestra en las FIGS. 35A y 35B, se utiliza un accesorio 1312 simplificado y se sujeta el diafragma 1314 al accesorio con un tapón 1315 de diafragma. El tapón 1315 de diafragma puede incluir pestañas que enganchen con el labio del accesorio 1312, o simplemente puede engancharse sobre el accesorio tal como es práctica habitual en los viales de tipo diafragma.

En la FIG. 36 se muestra un contenedor ensamblado. Los componentes se indican igual que antes, con dos características adicionales, a saber, una cinta 1352 de sellado opcional y una etiqueta 1354 de RFID opcional. La bolsa plegable 1302 puede llenarse fácilmente colgándola del accesorio 1312 y bombeando el fluido deseado dentro de la misma. La bolsa llena puede montarse entonces en el sello elastomérico, y presionarse el accesorio y el sello dentro de la cubierta 1306, como se describió anteriormente. A continuación, se coloca el tubo 1304 sobre el gancho de la cubierta y se inserta todo el conjunto dentro de la caja 1308. La caja puede estar fabricada con muchos materiales diferentes, pero en una realización operativa está fabricada con cartón de tipo Flauta B (Triple A Containers, en Cerritos, CA). Pueden proporcionarse recortes en la parte superior de la caja, para proporcionar espacio libre para el accesorio y el sello elastomérico, y para la pestaña de retención. La cinta 1352 de sellado puede aplicarse para evitar que la suciedad entre en el sello elastomérico, durante el transporte. La etiqueta 1354 de RFID puede adherirse a la superficie de la caja, como se muestra, y puede funcionar para hacer un seguimiento de la cantidad de fluido restante en una bolsa, y como un segundo control para saber si se ha insertado la bolsa correcta en una ranura de reactivo específica del sistema. Una antena de RFID del sistema puede leer la etiqueta de RFID del contenedor instalado.

En la FIG. 37A se muestra un tubo perforante 1360, que puede instalarse en el sistema dado a conocer, por ejemplo, en la parte posterior de una gaveta de reactivo con chaveta y conectado a los componentes del módulo fluido. El extremo 1362 del tubo perforante que perfora el diafragma tiene un radio, pero no es tan afilado como para dañar a un usuario que pudiera entrar accidentalmente en contacto con el tubo perforante. No obstante, la interacción entre el tubo perforante y el sello elastomérico es tal que, a medida que se inserta el tubo penetrante en la porción cónica del sello elastomérico 1334, la pared del cono no se reduce significativamente. Sin embargo, la superficie plana de la porción 1336 de diafragma es delgada, y se estira y se perfora formando un orificio relativamente pequeño. La porción de cono más gruesa se expande entonces elásticamente, alrededor del tubo perforante, permitiendo que éste pase, y formando un sello (véase la FIG. 37B) alrededor del tubo perforante 1360 que sea suficiente para permitir que se forme un vacío dentro de la bolsa mientras se extrae un reactivo de la bolsa.

La FIG. 38 muestra un par de contenedores 1300 de reactivo de tipo bolsa en caja, montados en una gaveta 1370 de reactivo de una realización operativa del sistema dado a conocer. Las paredes derechas de la bolsa en caja se muestran en transparencia para que pueda observarse la bolsa plegable 1320, así como la etiqueta 1354 de RFID, que se encuentra en la parte posterior de la caja. Tal como puede observarse en la FIG. 38, la etiqueta 1354 de RFID está ubicada al lado de una antena 1372 de RFID cuando la bolsa en caja 1300 está montada en la gaveta 1370 de reactivo. La FIG. 38 también muestra una ranura 1374 de interferencia de chaveta, que se acopla con una chaveta de un contenedor de tipo bolsa en caja, y un tubo perforante 1360 ubicado en la parte posterior de la gaveta 1370 de reactivo, que perfora un diafragma y conecta un contenedor de tipo bolsa en caja con un módulo fluido del sistema.

#### *M. Seguimiento de Consumibles*

En una realización particular, se proporcionan también un sistema y un método de uso de etiquetas de RFID habilitadas para lectura/escritura, para administrar los reactivos en el sistema de procesamiento automatizado de portaobjetos dado a conocer. En esta realización, uno o más contenedores de reactivo y cartuchos de cubreobjetos incluyen dispositivos de memoria autónomos, de lectura-escritura, fijados a los mismos para mantener un registro de los datos relacionados con el contenedor o cartucho. El dispositivo de memoria puede ser un dispositivo de "memoria táctil", tal como una EPROM de memoria táctil incorporable DS 1985 F5 16 Kbit (Dallas Semiconductor Corporation, Dallas, TX) como se da a conocer en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2002/0110494. Sin embargo, en una realización, los consumibles controlados por lotes (reactivos y cubreobjetos de vidrio) tienen una etiqueta de RFID embebida en una pegatina, fijada a sus respectivos contenedores. Aunque pueden utilizarse etiquetas de RFID con chip, es decir etiquetas de RFID que contengan un microchip, las etiquetas de RFID sin chip tienen un costo significativamente menor. Durante el proceso de fabricación y envasado, pueden registrarse los datos de fabricación específicos del producto y del contenedor, tanto en la pegatina como en la etiqueta de RFID embebida.

En el caso de la etiqueta de RFID, estos datos de fabricación pueden incluir, por ejemplo, los siguientes:

- 1) Número de catálogo o de la parte,
- 2) Número de lote,
- 3) Número de serie del contenedor,
- 4) Nombre del paquete del catálogo,
- 5) Nombre del fluido a granel para reactivos,
- 6) Volumen en mililitros de los reactivos, o recuento de los cubreobjetos de vidrio,
- 7) Fecha de caducidad y
- 8) Datos de fabricación (tales como fecha/lugar de fabricación)

Los datos de fabricación contenidos en la etiqueta de RFID normalmente se cifrarán y luego se codificarán, para permitir la detección y corrección automática de errores de transmisión antes de escribirlos en la etiqueta. Después de la escritura, se protegerán contra escritura las secciones de la etiqueta que almacenen estos datos de fabricación, para evitar alteraciones y errores de identificación.

Una vez que se carga en el instrumento el consumible con la etiqueta de RFID, el software puede acceder a la etiqueta de RFID del consumible a través de un lector y antenas de RFID integradas. (Cabe señalar que, si bien lector de RFID es el término común utilizado para el dispositivo, es obvio que un lector de RFID proporciona acceso de lectura y de escritura a las etiquetas de RFID). Habitualmente, el instrumento dado a conocer tendrá una antena en cada ubicación posible en la que pueda cargarse un consumible. Véase, por ejemplo, la FIG. 38.

Estas antenas están conectadas al lector de RFID a través de un multiplexor, controlable por instrucciones de software. Cada antena está diseñada para proporcionar acceso a una etiqueta de RFID solo en su ubicación específica. Así, el software puede cambiar el lector de RFID a una ubicación de consumible específica y leer y escribir en la etiqueta de RFID, en ese consumible específico, cuando sea necesario. Una etiqueta de RFID adecuada, que está disponible comercialmente, es la etiqueta de RFID Tag-it® HF-1 Transponder Inlay Rectangle, comercializada por Texas Instruments, Dallas, TX. La etiqueta de RFID puede fijarse o incorporarse al contenedor de fluido o cartucho, y contiene información relacionada con el contenido del contenedor de fluido o cartucho, tal como el contenido, tipo, número de lote, vencimiento, e información relacionada. La etiqueta de RFID permite la comunicación entre el contenedor o cartucho y el procesador del sistema, agregando así un elemento inteligente al sistema general. La etiqueta de RFID incluye un dispositivo de memoria que puede montarse en el contenedor o en el cartucho de cubreobjetos. El dispositivo de memoria funciona para iniciar el sistema por cada nuevo contenedor de fluido o cartucho de cubreobjetos que se presente al sistema, y para efectuar un seguimiento del fluido o los cubreobjetos de portaobjetos restantes. En funcionamiento, inicialmente se lee del dispositivo de memoria la información relacionada, por ejemplo, con el tipo, volumen, tipo, número de lote, vencimiento e información relacionada, en el caso de contenedores de fluido, o bien el número y tipo de cubreobjetos, etc. en el caso de un portacartuchos de cubreobjetos. Una antena de RFID está situada detrás de cada una de las cajas, y también del cartucho de cubreobjetos, para leer cada una de las etiquetas y enviar una señal al ordenador central.

Durante el procesamiento normal de bandejas, una aplicación de sistema de tiempo de ejecución puede acceder a las etiquetas de RFID por diversas razones. Por ejemplo, habitualmente puede usarse el acceso inicial a cada etiqueta de RFID para confirmar la presencia del consumible, y si puede utilizarse; es decir, que los contenidos no hayan caducado. A partir de ese momento, el sistema de tiempo de ejecución puede tratar las etiquetas de RFID como memoria auxiliar. Utilizando el espacio de memoria, el sistema de tiempo de ejecución registra la fecha inicial en la que se utilizó el consumible, y la identificación del instrumento en el que se registró por primera vez. Así, los consumibles pueden desplazarse de instrumento a instrumento. A medida que se utilizan los contenidos del consumible, el espacio de memoria se actualiza con el volumen o recuento estimado actual, restante o consumido, junto con la fecha de la última actualización y la identificación del instrumento. El sistema de tiempo de ejecución evalúa y mantiene este inventario integrado en los consumibles, por lo que puede determinarse la suficiencia de los consumibles para determinar si pueden procesarse todas las bandejas cargadas en el sistema. El sistema de tiempo de ejecución también mantiene informado al operario o usuario sobre la capacidad estimada para los portaobjetos, en términos de consumibles, y puede reordenar automáticamente los reactivos de un proveedor cuando los reactivos estén a punto de agotarse.

Así, un usuario puede retirar o reemplazar cualquier consumible incluido en el instrumento en cualquier momento durante el procesamiento, o cuando se apague el instrumento. Al utilizar el espacio de memoria de la etiqueta de RFID para almacenar información sobre el contenido actual, puede volver a cargarse un consumible que se haya retirado anteriormente, y el sistema de tiempo de ejecución puede hacer un seguimiento del contenido del consumible desde el nivel en el que lo dejó anteriormente. Adicionalmente, cuando se usan etiquetas de RFID durante la fabricación del reactivo, como se describe a continuación, y se escanean los reactivos en uno o más instrumentos para su uso, también es posible hacer un seguimiento del uso de reactivos en todo el laboratorio, y permitir el reordenamiento automático de los reactivos a medida que se agote un suministro del laboratorio, incluso cuando los reactivos instalados en un instrumento determinado estén llenos pero sean representativos de los últimos que quedan en el laboratorio.

*N. Uso de Etiquetas de RFID durante la Fabricación de Reactivos*

Los consumibles controlados por lotes (tales como reactivos y cubreobjetos) pueden tener una etiqueta de RFID embebida en una pegatina, adherida a su respectivo contenedor, y tales pegatinas pueden prepararse y adherirse durante la fabricación. En una realización, el proceso utiliza un PC estándar, un programa informático (que puede proporcionar, por ejemplo, cifrado durante la preparación de la etiqueta), una base de datos, y un dispositivo denominado impresora de RFID. La impresora de RFID imprime simultáneamente una pegatina de papel y escribe en una etiqueta de RFID, y también es capaz de leer etiquetas de RFID. Normalmente, también se identifica cada etiqueta de RFID de manera única con un número. Opcionalmente puede conectarse un escáner de códigos de barras con el PC, y utilizarse para la entrada de datos. Este escáner puede conectarse de manera que sus datos se introduzcan al ordenador a través del teclado. El proceso que se describe a continuación es una secuencia ejemplar de etapas, que pueden utilizarse durante la fabricación de reactivos:

Antes de iniciar la aplicación informática, el usuario carga en la impresora de RFID una cantidad suficiente de pegatinas/etiquetas. Las pegatinas/etiquetas están en un rollo, y la impresora de RFID hace avanzar las pegatinas/etiquetas del rollo una a una. Luego, el usuario inicia el programa informático (también denominado aplicación) e inicia sesión. El nombre y la contraseña del usuario se confirman en una tabla de una base de datos, de modo que solo los usuarios autorizados puedan continuar. El usuario identifica el producto para el que van a prepararse las pegatinas y las etiquetas de RFID, incluyendo el número de catálogo del producto y el número de lote de fabricación específico. Esta información se teclea en un formulario, que la aplicación presenta en una pantalla. Alternativamente, dicha información puede estar en forma de códigos de barras y escanearse con un escáner de códigos de barras.

La aplicación lee los datos del producto de la base de datos usando el número de catálogo ingresado como una clave de base de datos única. Los datos del producto pueden incluir el nombre del paquete del catálogo, el nombre del fluido a granel del reactivo o el nombre del cubreobjetos para los cubreobjetos, el volumen del paquete en mililitros para reactivos o el número de cubreobjetos para cubreobjetos, fecha de fabricación, fecha de caducidad del producto, el período utilizable del producto después fecha del primer uso (como en unidades de días), el tipo de etiqueta, etc. Además, la aplicación puede determinar el último número de serie del contenedor utilizado al acceder a los datos del contenedor almacenados en la base de datos, y si no se encuentra ninguno, el último contenedor el número se inicializa a cero. El usuario ingresa la cantidad de etiquetas y etiquetas para preparar, una para cada contenedor. Alternativamente, esta cantidad puede estar en forma de código de barras y escaneada con un lector de código de barras.

El bucle de la aplicación puede llevar a cabo cada una de las siguientes etapas secundarias, hasta que se haya preparado la cantidad deseada de pegatinas y etiquetas:

1. Calcular el número de serie del siguiente contenedor, agregando el contador de bucle al número de serie del último contenedor, de acuerdo con lo determine la base de datos.
2. Con la impresora de RFID, leer el número de identificación único de la etiqueta de RFID en la posición de impresión actual.
3. Recuperar los datos a escribir en la etiqueta de RFID. Ejemplos de tipos de datos del producto/contenedor son el número de catálogo, el número de lote, el número de serie del contenedor, el nombre del paquete del catálogo, el nombre del fluido a granel para reactivos, el volumen en mililitros para reactivos o el recuento de cubreobjetos, el período de uso en días, el vencimiento y la fecha de fabricación.
4. Encriptar los datos, utilizando el número de identificación único de la etiqueta de RFID como clave de cifrado. Esto ayuda a evitar la producción de copias no autorizadas de una etiqueta de RFID, y garantiza la integridad de los datos entre las etiquetas físicas y la base de datos.
5. Codificar los datos cifrados utilizando un esquema de codificación de corrección de errores (tal como un esquema de codificación de corrección de errores Reed-Solomon). Esto ayuda a garantizar la transmisión fiable de datos, desde la etiqueta de RFID al instrumento en el que esté instalado el contenedor.
6. Recuperar los datos a imprimir en la pegatina. Los datos específicos se enumeran a continuación.
7. Combinar los datos de pegatina y los datos de etiqueta, en un solo paquete de datos.
8. Enviar el paquete de datos, junto con las instrucciones apropiadas, a la impresora de RFID. Esto hace que se imprima la pegatina, se escriba en la etiqueta y se proteja la misma contra escritura, y que se haga avanzar la pegatina/etiqueta a una posición de impresión. El tipo de pegatina no se imprime, pero se usa para activar la impresión de gráficos almacenados en la memoria de la impresora de RFID, que sean específicos del producto.
9. Escribir un registro en la base de datos que represente el contenedor físico, conteniendo dicho registro los datos del producto/contenedor y la marca de tiempo.
10. La aplicación vuelve entonces a la Etapa 3, para permitir al usuario ingresar datos para otros contenedores.

*O. Emulsión de Desechos*

En una realización particular, pueden emulsionarse disolventes residuales no tóxicos, tales como limoneno y etanol, y eliminarse a través de un drenaje a una planta municipal de tratamiento de aguas. En la FIG. 39 se muestra un

aparato de emulsión mecánica, que puede incluirse en el sistema dado a conocer. Las corrientes de desechos procedentes de las estaciones de trabajo se recolectan y bombean, a través de un pequeño restrictor 1400 a alta velocidad, mediante una bomba 1402 que genera altas fuerzas de cizallamiento en el fluido y descompone los líquidos inmiscibles en gotitas, lo suficientemente pequeñas como para que su tensión superficial evite que se aglomeren y su movimiento esté determinado por fuerzas superficiales (movimiento browniano) en lugar de fuerzas corporales (flotabilidad/gravedad). Una válvula de cambio 1404 puede enviar los desechos emulsionados a la alcantarilla, o a un contenedor 1406 de desechos. Someter el fluido a varios ciclos a través del restrictor mejora la emulsión, por lo que habitualmente los desechos se ciclan de manera continua al interior del contenedor 1406 de desechos, hasta que el contenedor de desechos esté lleno, lo cual será indicado por un interruptor flotador 1408.

Una vez que el contenedor de desechos está lleno, puede agregarse agua a los desechos emulsionados para diluirlos, en la válvula 1410, a medida que la válvula de cambio 1404 envía la corriente de desechos a un sistema de alcantarillado. Puede incluirse un filtro 1412 de malla en el sistema de emulsión, para evitar que la suciedad obstruya la bomba y el restrictor.

#### 15 *P. Inclinación de la Bandeja y los Portaobjetos*

Como se ilustra en la FIG. 40, un método dado a conocer para eliminar reactivos de los portaobjetos y/o de una bandeja de portaobjetos consiste en bascular una bandeja 1502 de portaobjetos, dentro de una estación de trabajo 1500, utilizando una cuba basculante 1504 para inclinar un extremo de la bandeja hacia arriba. La inclinación de la bandeja puede llevarse a cabo antes de extraer una bandeja de portaobjetos de una estación de trabajo, o en cualquier momento durante el procesamiento de portaobjetos en una estación de trabajo. En una realización, la inclinación de las bandejas puede llevarse a cabo utilizando un transportador, que enganche con un labio de la cuba basculante (tal como un gancho para movimiento en X de una mesa de transferencia en X-Y) y luego eleve la bandeja basculante (por ejemplo, con el elevador en Z). Alternativamente, puede proporcionarse un mecanismo separado, en una estación de trabajo, para elevar una cuba basculante dentro de una estación de trabajo.

Otro método que puede llevarse a cabo para eliminar reactivos de portaobjetos individuales es inclinar los propios portaobjetos. En la FIG. 41 se muestran un sistema y método particulares para elevar portaobjetos. Como se muestra en la FIG. 41A, puede transportarse un sector 1600 sobre una pista (no mostrada) para colocar una tira 1602 debajo de uno o más portaobjetos 1608 individuales. Un motor 1606 está montado sobre un vástago bloqueado 1604. El motor 1606 levanta un extremo del uno o más portaobjetos hacia arriba, haciendo rotar el sector 1600 y envolviendo la tira 1602 alrededor del sector, elevando de este modo el uno o más portaobjetos 1608, como se muestra en la FIG. 41B.

#### 35 *Q. Control y Electrónica del Sistema*

La FIG. 42 muestra un diagrama general de las conexiones eléctricas y de comunicaciones usadas en una realización funcional del sistema dado a conocer. El ordenador principal de control del sistema incluye un PC con un sistema operativo Windows™ estándar. El PC sirve de interfaz para el usuario [así, por ejemplo, el usuario puede diseñar, controlar y/o expedir (STAT) el procesamiento de cada portaobjetos o bandeja de portaobjetos, monitorizar el progreso del proceso, y ser alertado de las condiciones del sistema que requieran atención] y funciona como controlador maestro de las funciones de alto nivel del sistema. En una realización, el PC proporciona la operación con un solo toque para un protocolo por defecto definido por el usuario.

Múltiples microcontroladores, que sirven como interfaz entre el PC principal y las funciones de bajo nivel del sistema, pueden ser conectados al ordenador principal (por ejemplo, a través de un bus de comunicaciones serie RS485 compartido). Los microcontroladores pueden ser asignados entre los componentes del sistema, por ejemplo, un microcontrolador puede ser asignado a cada uno de varios componentes (tal como cada uno de varias estaciones funcionales, por ejemplo, cada uno de un dispositivo combinado de desparafinado/tinción, un intercambiador de disolventes y un montador de portaobjetos) o asignado a múltiples componentes o subcomponentes (tales como un portal y un elevador de un transportador). Tales microcontroladores, también conocidos como IRIS (Sistema independiente de entradas/salidas remotas) puede gestionar los dispositivos eléctricos y electrónicos dentro de un determinado módulo, estación funcional o componente del sistema. Puede implementarse una tercera capa de hardware microinformático allí donde se desee un movimiento mecánico rápido y preciso (tal como para controlar un conjunto de boquillas móviles). La tercera capa puede incluir un controlador de motor de micropasos, que incluye un microcontrolador dedicado y un excitador de motor que mueve un motor paso a paso en respuesta a comandos de transmisión serie procedentes del IRIS.

Aunque es posible añadir a un PC placas de interfaz de PC para conectar directamente dispositivos de bajo nivel tales como válvulas y motores, la separación y aislamiento del PC y los dispositivos de bajo nivel con el IRIS alivia al PC de la carga de las funciones de bajo nivel, tales como la operación rápida de válvulas o los micropasos de motores. La separación de las funciones ayuda a aumentar la precisión de sincronización al nivel de los dispositivos, puesto que las funciones de reloj en el IRIS no son interrumpidas por otras tareas como lo serían en un PC. En una realización funcional, el PC envía conjuntos de instrucciones, para controlar los componentes del sistema, en forma de una macro que es utilizada por el IRIS para controlar las funciones de bajo nivel de los componentes del sistema.

El PC puede conectarse también a un sistema más amplio de información de laboratorio (tal como Ventana Lab Manager y/o Ventana Interface Point, de Ventana Medical Systems, Inc, Tucson, AZ).

5 En una realización funcional, un IRIS incluye una única placa de circuito impreso que emplea un microcontrolador (tal como la referencia PIC18F452 de Microchip Corporation, Chandler, AZ) con memoria y velocidad suficientes para:

1. Comunicar con el PC principal sobre un enlace de comunicaciones serie.
2. Operar hasta veinticuatro válvulas, motores CC, relés o dispositivos similares.
- 10 3. Monitorizar hasta veinte dispositivos digitales, tales como sensores de proximidad ópticos y de efecto Hall.
4. Monitorizar hasta ocho dispositivos analógicos tales como sensores de presión y temperatura.
5. Controlar hasta cuatro motores de velocidad gradual, cada uno a través de su propio enlace de comunicaciones serie.
- 15 6. Monitorizar la salida de un circuito codificador de motor (un segundo controlador del IRIS puede estar dedicado a esta función) para confirmar la rotación de los motores de velocidad gradual bajo su control.

20 Una realización funcional de un controlador de motor de micropasos emplea similarmente un microcontrolador (tal como la referencia PIC18F258 de Microchip Corporation, Chandler, AZ) que acepta comandos de movimiento del motor procedentes del IRIS. El controlador de motor tiene deseablemente velocidad y poder de computación suficientes para efectuar los micropasos de un motor a velocidades de hasta 16.000 pasos por segundo, y puede controlar con precisión la aceleración y deceleración de una carga inercial sin pérdida de pasos.

*P. Aspectos y Realizaciones Alternativas*

25 En un aspecto, se da a conocer un sistema de procesamiento automatizado de portaobjetos que incluye al menos una bandeja de portaobjetos, que contiene múltiples portaobjetos en posiciones sustancialmente horizontales, y una o más estaciones de trabajo que reciben la bandeja de portaobjetos y llevan a cabo una operación de procesamiento en un portaobjetos de la bandeja de portaobjetos, mientras que los portaobjetos permanecen en posiciones sustancialmente horizontales. En particular, una estación de trabajo del sistema puede dispensar un reactivo a portaobjetos situados en la bandeja de portaobjetos sin que una cantidad sustancial del reactivo, que haga contacto con un primer portaobjetos, haga contacto con un segundo portaobjetos, minimizando así la posible contaminación cruzada entre portaobjetos, y el sistema puede incluir adicionalmente un transportador para desplazar la bandeja de portaobjetos dentro y fuera de la una o más estaciones de trabajo. En realizaciones particulares, la una o más estaciones de trabajo pueden incluir un calentador radiante, un dispositivo combinado de desparafinado y de tinción, un montador de cubreobjetos automatizado, un horno de secado, un intercambiador de disolventes, y/o un dispositivo combinado de desparafinado/tinción/intercambiador de disolventes. Cuando se incluyan dos o más estaciones de trabajo en el sistema, pueden organizarse directamente en una pila vertical.

40 En una realización particular, se da a conocer un sistema para el procesamiento completo de portaobjetos, desde el horneado al montaje de cubreobjetos. Un sistema de este tipo incluye múltiples estaciones de trabajo, que incluyen un dispositivo combinado de desparafinado/tinción/intercambiador de disolventes, un calentador radiante, un horno de secado y un montador de cubreobjetos, al menos una bandeja de portaobjetos que contiene múltiples portaobjetos en posiciones sustancialmente horizontales, y un transportador para desplazar dicha bandeja de portaobjetos entre dichas múltiples estaciones de trabajo.

45 En otro aspecto, se da a conocer un método para el procesamiento automatizado de múltiples muestras biológicas sobre portaobjetos, en el que se sujetan los portaobjetos en posiciones sustancialmente horizontales en una bandeja de portaobjetos. Tal método incluye desplazar la bandeja de portaobjetos a una primera estación de trabajo, teñir las muestras situadas en los portaobjetos en la primera estación de trabajo, desplazar la bandeja de portaobjetos a una segunda estación de trabajo, y montar cubreobjetos en los portaobjetos en la segunda estación de trabajo. El desplazamiento de la bandeja de portaobjetos puede incluir desplazar la bandeja de portaobjetos con un transportador en X-Y-Z, y los portaobjetos pueden permanecer en posiciones sustancialmente horizontales en la bandeja de portaobjetos durante el procesamiento, por parte de una estación de trabajo.

50 En una realización particular, el método dado a conocer puede incluir adicionalmente desparafinar las muestras en la primera estación de trabajo, por ejemplo, suministrando un fluido de desparafinado tal como limoneno a las muestras. En otras realizaciones particulares, la tinción puede incluir dispensar a las muestras una solución de hematoxilina y dispensar una solución de eosina, o dispensar una solución de hematoxilina, dispensar una solución de naranja-G, y dispensar una solución de Eosina-azul a las muestras. Además, el método puede incluir adicionalmente la deshidratación de dichas muestras en cualquier momento, pero en particular entre la dispensación de la solución de hematoxilina y la dispensación de las soluciones de naranja-G y eosina-azul a las muestras.

60 En otra realización particular más, el método puede incluir adicionalmente desplazar la bandeja de portaobjetos debajo de un calentador radiante, antes de desplazar la bandeja de portaobjetos a la primera estación de trabajo y derretir parafina en las muestras, sujetas debajo del calentador radiante.

65



- En algunas realizaciones particulares, el método puede incluir adicionalmente el intercambio de disolventes en dichas muestras, a través de una serie de dos o más disolventes o mezclas de disolventes diferentes, en la primera estación de trabajo. El intercambio de disolventes puede incluir la deshidratación de las muestras, la rehidratación de las muestras, o ambas, una o más veces en cualquier orden. En otras realizaciones particulares más, el método incluye adicionalmente desplazar la bandeja de portaobjetos a una tercera estación de trabajo y el intercambio de disolventes en las muestras a través de una serie de dos o más disolventes o mezclas de disolventes diferentes, en la tercera estación de trabajo. Como antes, el intercambio de disolventes puede incluir la deshidratación de las muestras, la rehidratación de las muestras, o ambas, una o más veces en cualquier orden.
- En otras realizaciones, el método incluye adicionalmente desplazar la bandeja de portaobjetos a una tercera o cuarta estación de trabajo, y secar las muestras en la tercera o cuarta estación de trabajo. Adicionalmente, el método puede incluir calentar la bandeja de portaobjetos en la segunda o tercera estación de trabajo, antes de desplazar la bandeja de portaobjetos a la tercera o cuarta estación de trabajo para su secado.
- En realizaciones particulares, el método puede incluir adicionalmente la priorización de cualquier bandeja de portaobjetos determinada, completando así todas las operaciones primero en esa bandeja de portaobjetos. Y en otras realizaciones particulares, el método puede incluir comunicar el estado de la bandeja a un sistema de información del laboratorio. En otras realizaciones particulares, las muestras biológicas incluyen muestras citológicas, y en otras realizaciones particulares más, las muestras biológicas pueden incluir secciones de tejido. Por supuesto, puede incluirse una mezcla de diferentes tipos de muestras biológicas en un portaobjetos particular, o entre diferentes portaobjetos sujetos en una bandeja de portaobjetos particular.
- En otro aspecto más, se da a conocer un contenedor de reactivo para contener un reactivo (por ejemplo, un reactivo tal como un tinte biológico, un enjuague, un fluido de desparafinado, un disolvente o una mezcla de disolventes), para su uso en un aparato de reacción biológica automatizada, tal como un dispositivo de tinción automatizada, o cualquier tipo de sistema automatizado para el tratamiento o procesamiento de muestras biológicas. El contenedor dado a conocer incluye una carcasa que tiene un fondo, paredes laterales y una cubierta, una bolsa plegable compatible con un reactivo a contener en la misma, retenida dentro de la carcasa, incluyendo la bolsa plegable un fondo, paredes laterales y una pared superior, configuradas y dimensionadas para que la bolsa llene sustancialmente la carcasa cuando se expanda la misma, teniendo la bolsa plegable también un tubo sellado a la pared superior de la bolsa y que se extiende hacia el interior de la bolsa, en el que dicha pared superior de la carcasa es enchavetada para poder acoplarse con una correspondiente chaveta de dicho aparato de reacción biológica. Habitualmente, la bolsa plegable está formada con un polímero flexible o algún tipo de material laminado, tal como un laminado de tres capas. También es habitual que el tubo esté fijado de alguna manera a la pared superior de la carcasa, y que el tubo se extienda hasta o cerca de dicho fondo de la bolsa. Puede fijarse un accesorio de sellado a un extremo distal del tubo, por ejemplo puede fijarse un sello elastomérico al extremo distal del tubo. Tal sello elastomérico incluye un material delgado, que puede perforarse fácilmente mediante la inserción manual de un tubo perforante. El accesorio puede colocarse de manera fija debajo de la cubierta o sobre la misma, y la cubierta y/o una pared lateral pueden incluir un recorte para proporcionar acceso al accesorio. Puede colocarse una cinta de sellado despegable sobre el recorte, por ejemplo, para proteger el accesorio y su sello durante el transporte.
- En una realización particular, el contenedor puede estar codificado, por ejemplo con un código cromático o con un ajuste de interferencia (por ejemplo, un saliente o forma que permita la inserción del contenedor en una o más posiciones particulares en un aparato de reacción biológica, pero no en otras posiciones similares en el mismo aparato de reacción biológica). Un código de barras y/o una etiqueta de RFID pueden estar asociados con una pared del contenedor, por ejemplo, asociados con una pared exterior.
- No es necesario llevar a cabo todas las funciones del sistema en una bandeja determinada. Así, por ejemplo, puede insertarse una bandeja en el aparato solo para el montaje de cubreobjetos. Alternativamente, el aparato puede incluir dos o más módulos de desparafinado/tinción/estación de intercambio de disolventes y/o dos o más módulos de otro tipo, con el fin de aumentar el rendimiento. Una característica de una realización particular es que pueden añadirse módulos de estación adicionales verticalmente, sin aumentar la huella del sistema. Pueden utilizarse otros reactivos en el instrumento para llevar a cabo otras pruebas, incluidas las utilizadas para la hibridación *in situ* (habitualmente sondas de ADN/ARN) o inmunohistoquímica (habitualmente anticuerpos). Además de los portaobjetos de microscopio, también pueden acomodarse matrices de tejido, ADN, ARN y proteínas con una modificación mínima de las bandejas de portaobjetos, o ninguna en absoluto.

## REIVINDICACIONES

1. Un aparato para el tratamiento automático de muestras biológicas, que comprende:
- 5 al menos una bandeja de portaobjetos, que contiene múltiples portaobjetos en posiciones sustancialmente horizontales, en el que dichos especímenes biológicos están situados en dichos portaobjetos;  
una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10), que reciben dicha bandeja de portaobjetos y llevan a cabo una o más operaciones de procesamiento de portaobjetos en dichos múltiples portaobjetos, sujetos en dicha bandeja de portaobjetos;
- 10 un transportador (12), que desplaza dicha bandeja de portaobjetos dentro y fuera de dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10);  
un módulo fluídico (14) en comunicación fluídica con dicha una o más estaciones de trabajo, que suministra un reactivo a dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10);  
un módulo neumático (16), en comunicación fluídica con ambas de dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) y dicho módulo fluídico (14), en el que dicho módulo neumático (16) suministra vacío y/o gas presurizado a ambas de dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) y dicho módulo fluídico (14); y
- 15 un módulo de control (48), en comunicación eléctrica con dicho transportador (12), dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10), dicho módulo fluídico (14) y dicho módulo neumático (16), en el que dicho módulo de control (48) coordina la función de los componentes del aparato durante el tratamiento de dichas muestras biológicas.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que dicha bandeja de portaobjetos sujeta dichos múltiples portaobjetos en un ángulo de entre aproximadamente 0,2 grados y aproximadamente 1,2 grados, con respecto a la horizontal.
- 25 3. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dichos múltiples portaobjetos sujetos en dicha bandeja de portaobjetos están dispuestos en dos filas.
4. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10):
- 30 dispensan dicho reactivo a dichos portaobjetos sin que una cantidad sustancial de dicho reactivo, que entre en contacto con un primer portaobjetos, entre en contacto con un segundo portaobjetos, minimizando así la contaminación cruzada entre portaobjetos, y/o están dispuestas en una o más pilas verticales.
- 35 5. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) comprenden un dispositivo combinado de desparafinado/tinción y/o un dispositivo combinado de desparafinado/tinción/intercambiador de disolventes.
- 40 6. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos una de dichas estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) comprende un conjunto de boquillas móviles, en el que dicho conjunto de boquillas incluye una o más boquillas a través de las cuales se suministra dicho reactivo a un portaobjetos.
7. El aparato de la reivindicación 6, en el que dicha una o más boquillas comprenden:
- 45 boquillas dispensadoras (550),  
boquillas (552) de enjuague,  
boquillas (554) de enjuague hacia atrás de superficie superior,  
boquillas (556) de drenaje de chorro, y/o
- 50 boquillas (558) de enjuague de superficie inferior.
8. El aparato de la reivindicación 6 o 7, en el que dichas una o más boquillas dirigen una corriente de reactivo hacia una superficie de un portaobjetos, en un ángulo de entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 50 grados con respecto a la superficie.
- 55 9. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes 6 a 8, en el que dichas una o más boquillas comprenden dos o más boquillas dispensadoras (550), dos o más boquillas (552) de enjuague hacia delante de superficie superior, dos o más boquillas (554) de enjuague hacia atrás de superficie superior, dos o más boquillas (556) de drenaje de chorro, y dos o más boquillas (558) de enjuague de superficie inferior.
- 60 10. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes 6 a 9, en el que dicho conjunto de boquillas comprende adicionalmente uno o más protectores (560) contra salpicaduras, situados para reducir la cantidad de reactivo, que dicho conjunto de boquillas suministra a dichos portaobjetos, que salpica fuera de dicha bandeja de portaobjetos.
- 65 11. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) comprenden adicionalmente un montador automatizado (700) de cubreobjetos.

12. El aparato de procesamiento automatizado de portaobjetos de la reivindicación 11, en el que dicho montador (700) de cubreobjetos comprende un cabezal móvil (702) de montaje de cubreobjetos, en el que dicho cabezal (702) de montaje de cubreobjetos incluye un cepillo de aire.
- 5 13. El aparato de procesamiento automatizado de portaobjetos de la reivindicación 11 o 12, en el que dicho montador (700) de cubreobjetos comprende un cabezal móvil (702) de montaje de cubreobjetos, en el que dicho cabezal de montaje de cubreobjetos incluye uno o más pasadores móviles (730) que sujetan un cubreobjetos, en posición sobre dichos portaobjetos sujetos en dicha bandeja de portaobjetos, mientras se retira un gancho (734) que sujeta dicho cubreobjetos.
- 10 14. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) comprende un intercambiador (600) de disolventes.
- 15 15. El aparato de la reivindicación 14, en el que dicho intercambiador (600) de disolventes comprende un conjunto (604) de boquillas móviles, en el que dicho conjunto de boquillas incluye una o más boquillas a través de las cuales se suministra dicho reactivo a dichos portaobjetos, sujetos en dicha bandeja de portaobjetos.
- 20 16. El aparato de la reivindicación 15, en el que dicho intercambiador (600) de disolventes comprende adicionalmente un mezclador en línea para combinar al menos dos reactivos, antes de suministrar dichos reactivos a dichos portaobjetos sujetos en dicha bandeja de portaobjetos.
- 25 17. El aparato de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en el que dicho conjunto (604) de boquillas móviles comprende adicionalmente una boquilla (606) de soplado, para eliminar reactivos de dichos portaobjetos sujetos en dicha bandeja de portaobjetos.
- 30 18. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10) comprenden adicionalmente un horno de secado (300) y/o un calentador radiante (440).
- 35 19. El aparato de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho calentador radiante (440) tiene un perfil térmico que proporciona un mayor calentamiento alrededor de los bordes de dicha bandeja de portaobjetos que en el centro de dicha bandeja de portaobjetos, para proporcionar un calentamiento sustancialmente uniforme de dichos portaobjetos sujetos en dicha bandeja de portaobjetos cuando se coloca dicha bandeja de portaobjetos debajo de dicho calentador radiante.
- 40 20. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho transportador (800) comprende un mecanismo de transporte en X-Y-Z.
- 45 21. El aparato de la reivindicación 20, en el que dicho mecanismo de transporte en X-Y-Z comprende una mesa (802) de transferencia en X-Y, montada sobre un elevador (804).
- 50 22. El aparato de la reivindicación 21, en el que dicho elevador (804) comprende un contrapeso para dicha mesa de transferencia, en el que dicho contrapeso (818) se acciona preferiblemente mediante un husillo motriz (820) y un motor (822) de velocidad gradual.
- 55 23. El aparato de la reivindicación 22, en el que dicha mesa (802) de transferencia en X-Y y dicho contrapeso (818) están conectados por un cable (814), en el que un primer extremo de dicho cable (814) suspende preferiblemente el contrapeso, sustancialmente por su centro de gravedad, y un segundo extremo de dicho cable suspende preferiblemente dicha mesa de transferencia, sustancialmente por su centro de gravedad.
- 60 24. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes 21 a 23, en el que dicha mesa (802) de transferencia en X-Y incluye un medio para enganchar de forma liberable dicha bandeja de portaobjetos.
- 65 25. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes 21 a 24, que comprende adicionalmente un sensor (810, 811) en dicho elevador (804), para detectar una posición vertical de dicha mesa (802) de transferencia en X-Y con respecto a dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10).
26. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho reactivo suministrado por dicho módulo fluido (14) se introduce en dicho aparato en un envase, en el que dicho envase está codificado para ayudar a prevenir la carga errónea de dicho envase en dicho aparato.
27. El aparato de la reivindicación 26, en el que dicho envase tiene una clave de color, una clave mecánica, una clave óptica y/o una clave electrónica.
28. El aparato de la reivindicación 26 o 27, en el que dicho envase comprende un código y dicho aparato comprende adicionalmente un lector (900) de códigos, ubicado proximalmente a una ubicación de instalación de dicho envase,

en el que dicho código se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un código de barras, un símbolo, y una etiqueta de RFID, y combinaciones de los mismos.

5 29. El aparato de la reivindicación 28, en el que dicho código comprende una etiqueta de RFID y dicho lector (900) de códigos comprende una antena de RFID.

30. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un chasis que encierra dicha una o más estaciones de trabajo, y un deshumidificador que reduce la humedad dentro de dicho chasis.

10 31. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho módulo (48) de control comprende un microprocesador y uno o más microcontroladores, en el que dichos uno o más microcontroladores reciben instrucciones desde dicho microprocesador y controlan por separado una o más de dichas una o más estaciones de trabajo, dicho módulo fluídico (14) y/o dicho transportador (12).

15 32. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un sensor para detectar la presencia de portaobjetos individuales sujetos en dicha bandeja de portaobjetos.

20 33. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dichos portaobjetos están marcados con un código y dicho aparato comprende adicionalmente un lector de códigos.

34. El aparato de la reivindicación 33, en el que dicho código comprende al menos uno de los siguientes:

25 un código de barras, y dicho lector de códigos comprende un lector de códigos de barras, en el que dicho código de barras comprende preferiblemente un código de barras multidimensional, un símbolo, y dicho lector de códigos comprende un lector óptico de símbolos, y/o una etiqueta de RFID, y dicho lector de códigos comprende una antena de etiquetas de RFID.

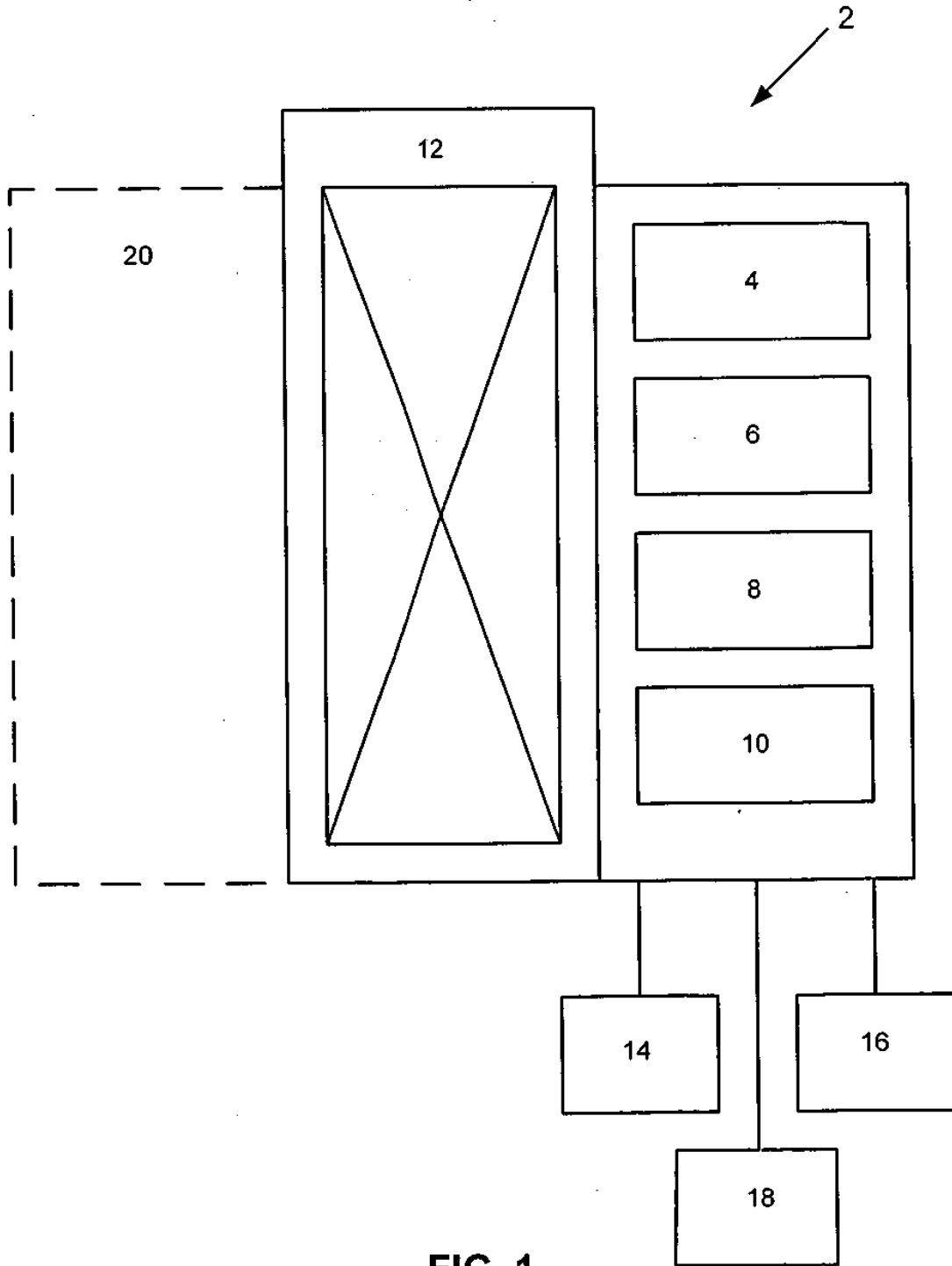
30 35. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha una o más estaciones de trabajo comprenden una estación de trabajo que tiene un conjunto de boquillas móviles, en el que el conjunto de boquillas móviles comprende una o más boquillas dispensadoras, una o más boquillas de enjuague hacia delante de superficie superior, una o más boquillas de enjuague hacia atrás de superficie superior, una o más boquillas de purga de chorro, una o más boquillas de enjuague de superficie inferior, y una o más boquillas de soplado; en el que dichas boquillas dispensadoras, de enjuague, de purga de chorro, y de soplado están en comunicación fluida con uno o ambos de dicho módulo fluídico y dicho módulo neumático.

35 36. El aparato de la reivindicación 35, en el que dicha estación de trabajo (4, 6, 8, 10) comprende adicionalmente una cuba basculante que recibe dicha bandeja de portaobjetos, sustancialmente en una única posición.

40 37. El aparato de una de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un chasis (60) que encierra dicho transportador (12), dicha una o más estaciones de trabajo (4, 6, 8, 10), dicho módulo fluídico (14), dicho módulo neumático (16), y dicho módulo (48) de control, encerrando dicho chasis (60) también dicha bandeja de portaobjetos durante el tratamiento de dichos especímenes biológicos.

45 38. El aparato de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente:

50 un escape motorizado para expulsar humos de dicho chasis (60), y/o un portal formado en una pared de dicho chasis (60), a través del cual se introducen en dicho aparato dichas bandejas de portaobjetos, y se recuperan del mismo, estando situado dicho portal proximalmente a dicho transportador (12).



**FIG. 1**

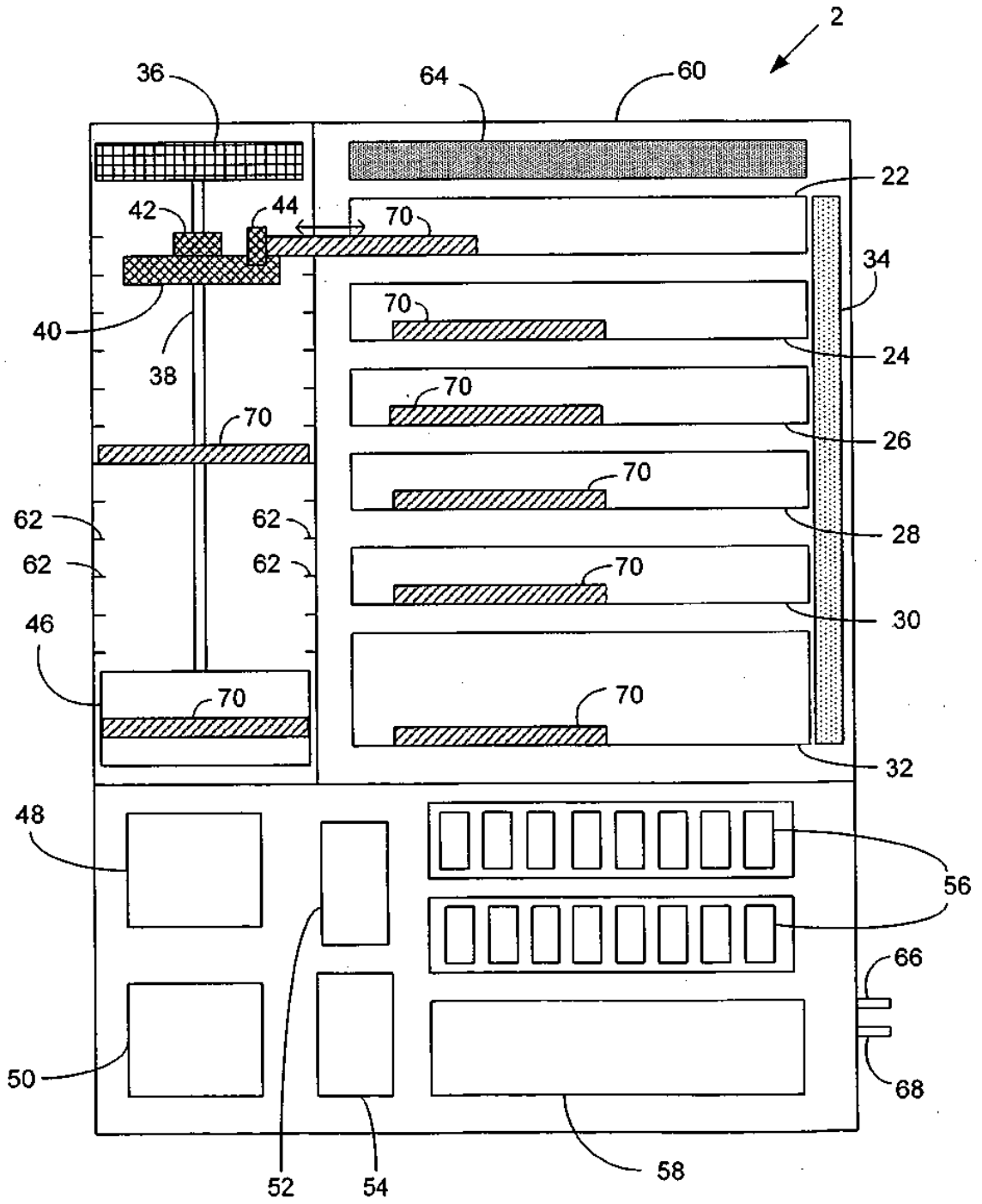


FIG. 2

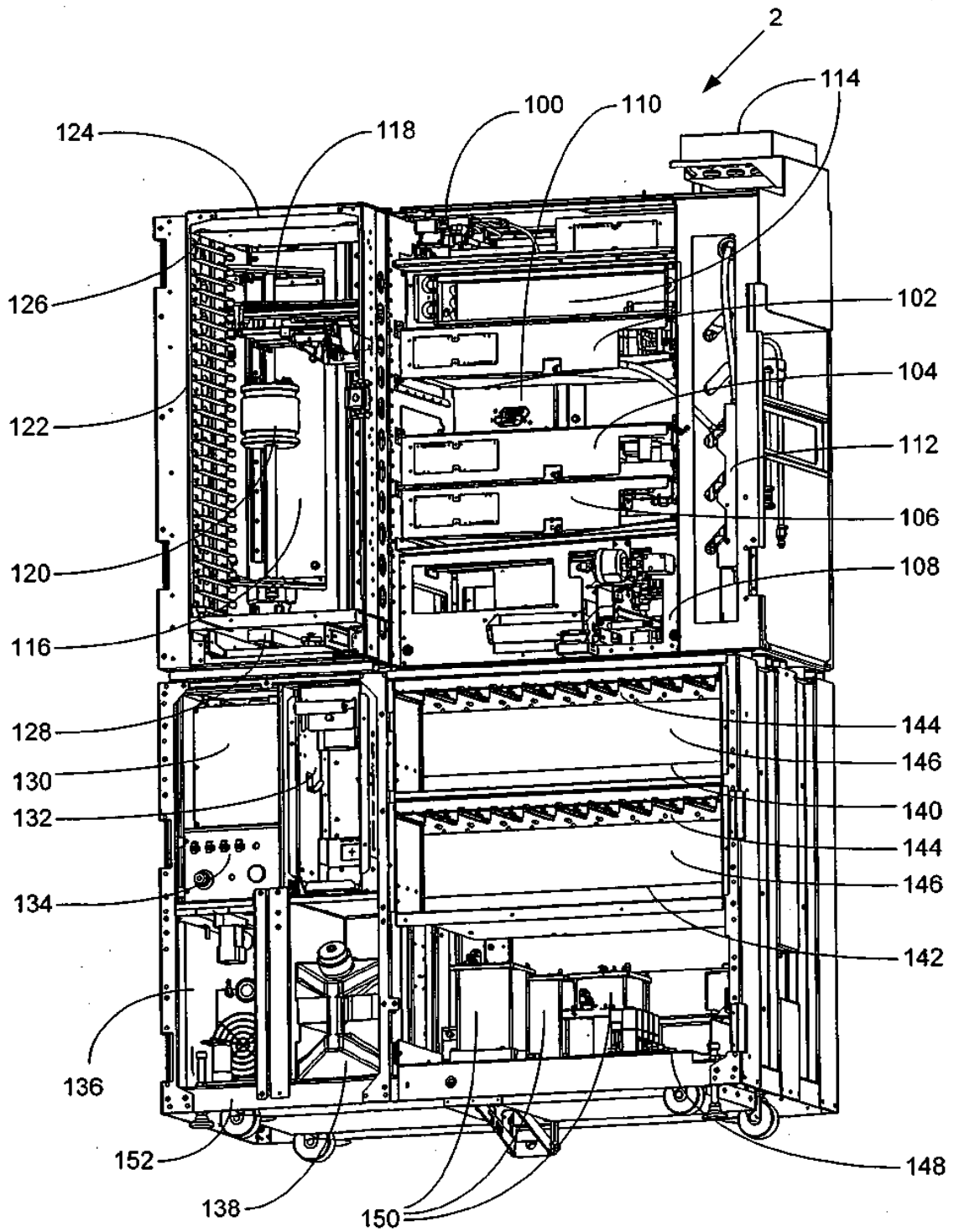
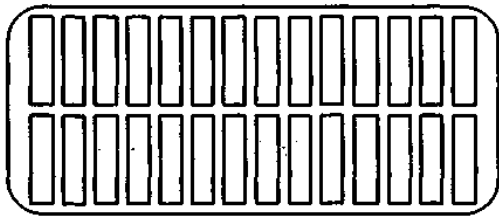
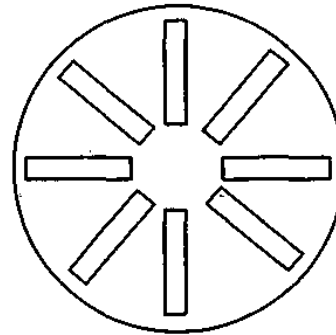


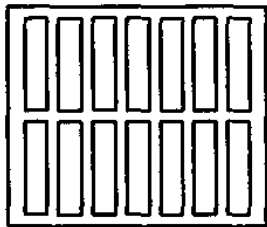
FIG. 3



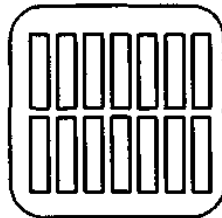
**FIG. 4A**



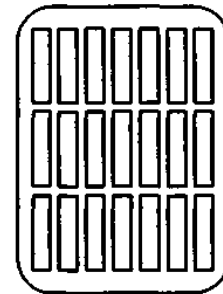
**FIG. 4B**



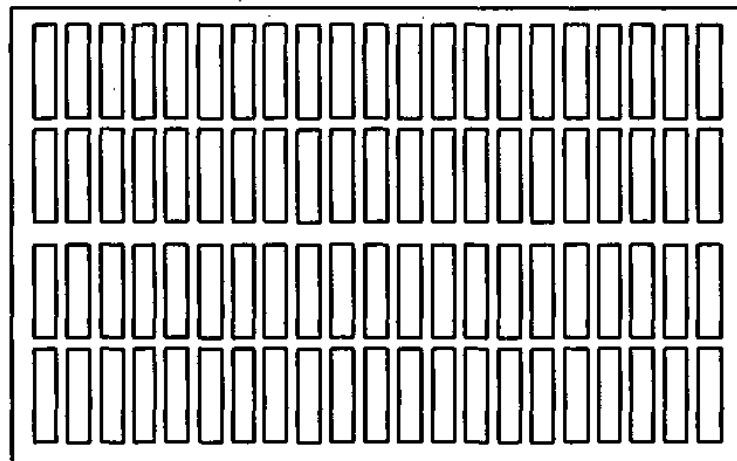
**FIG. 4C**



**FIG. 4D**



**FIG. 4E**



**FIG. 4F**



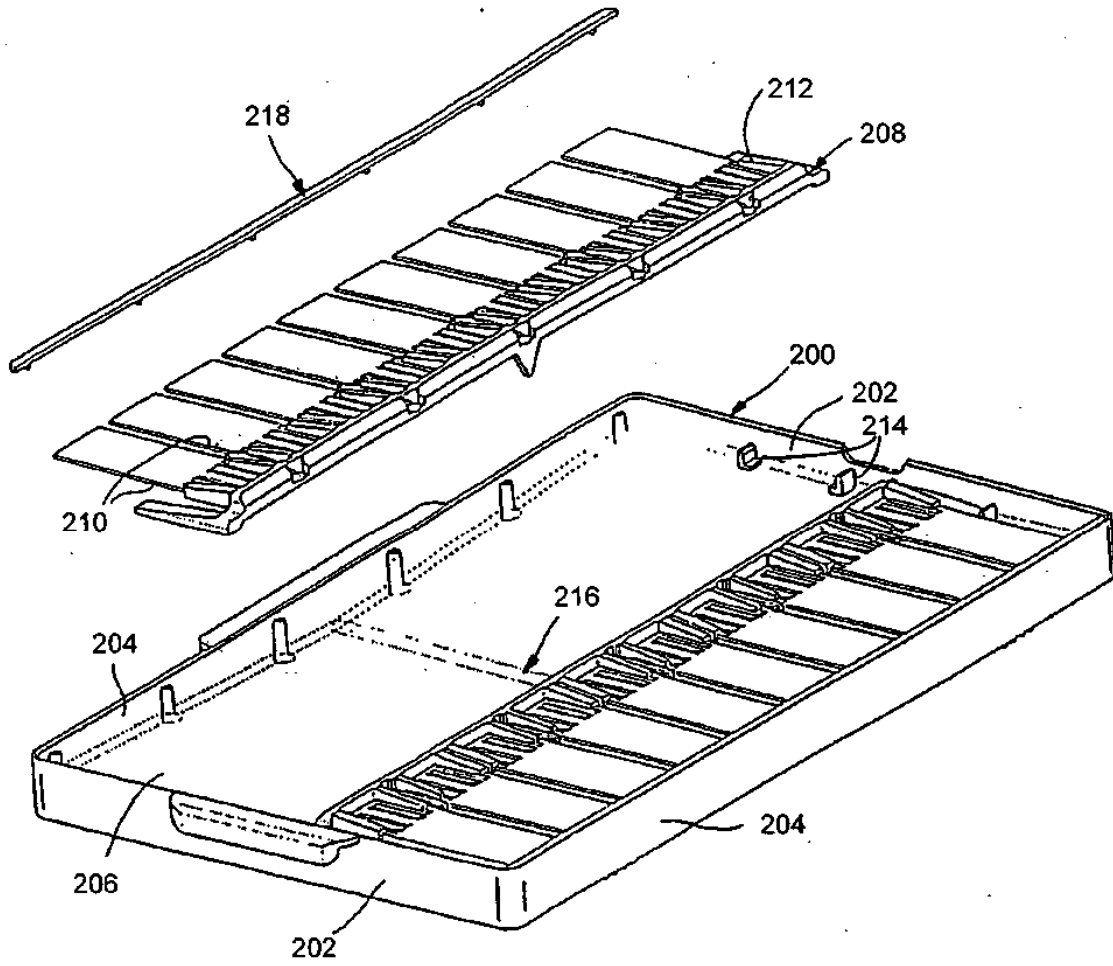


FIG. 5

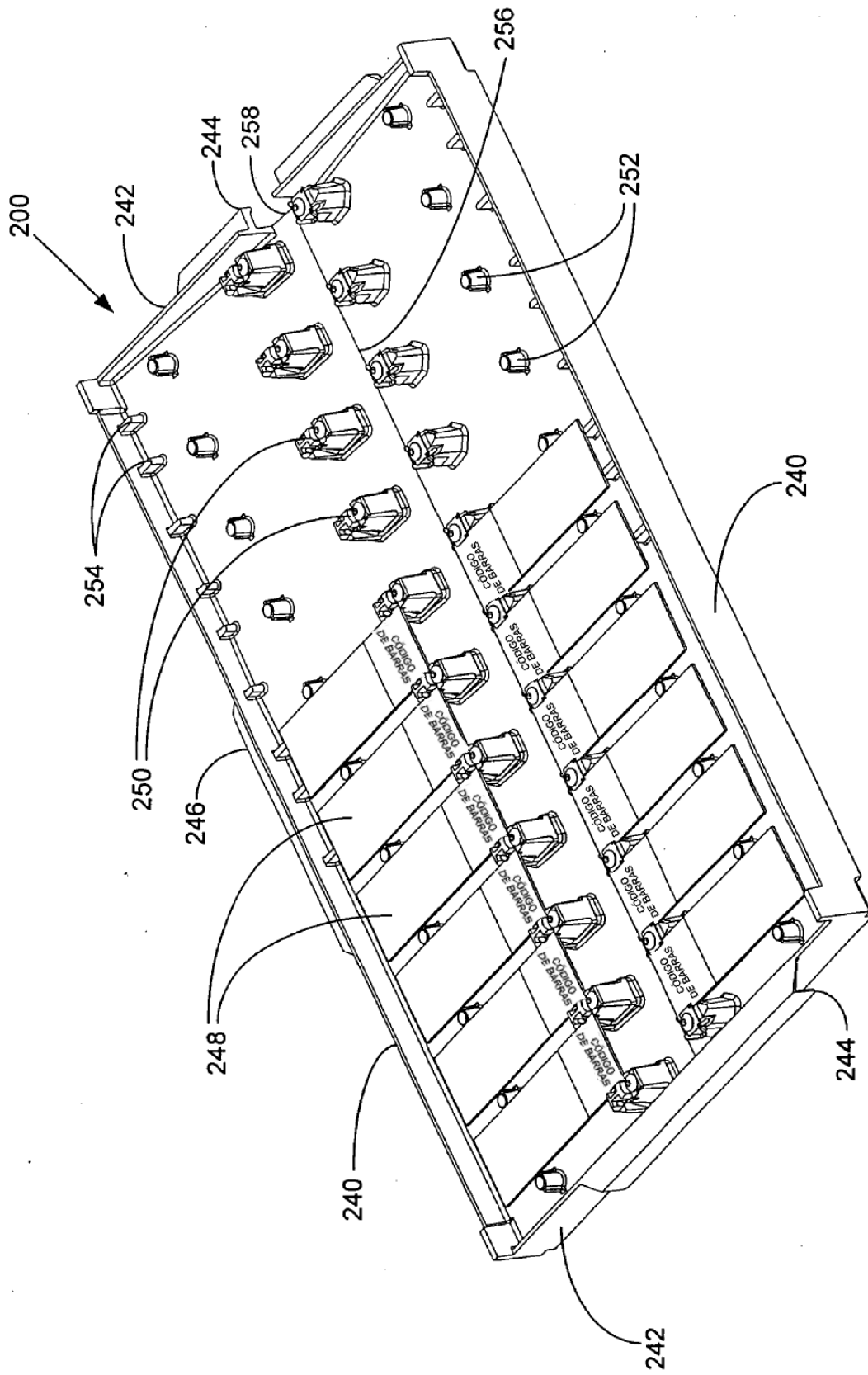


FIG. 6

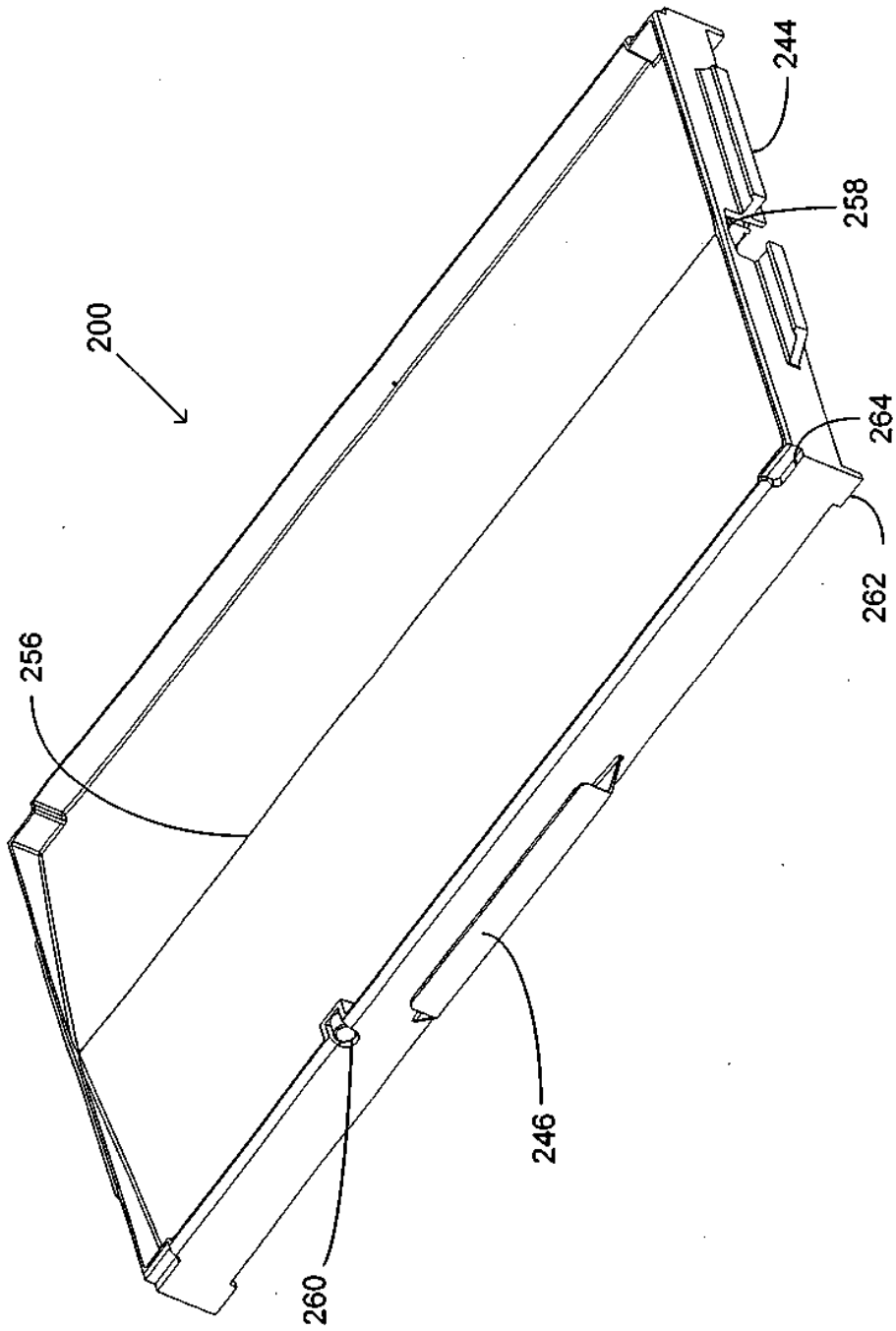
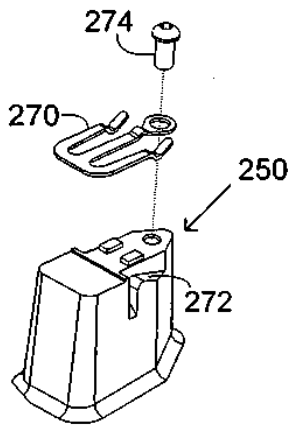
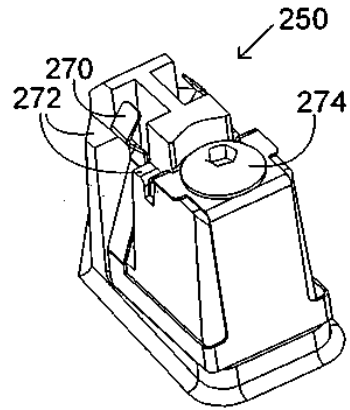


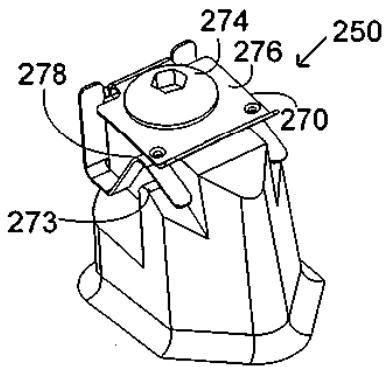
FIG. 7



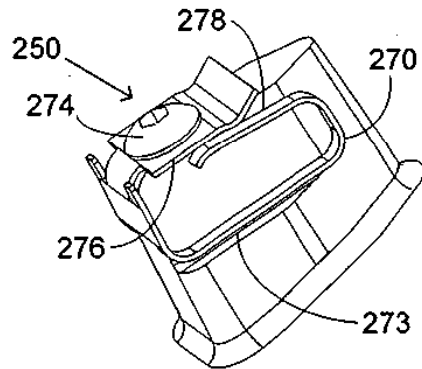
**FIG. 8A**



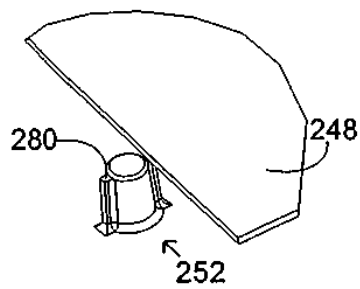
**FIG. 8B**



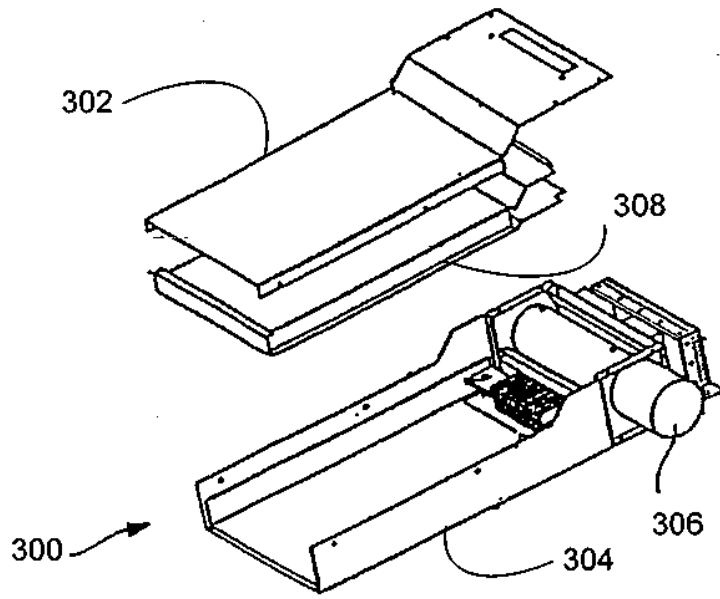
**FIG. 8C**



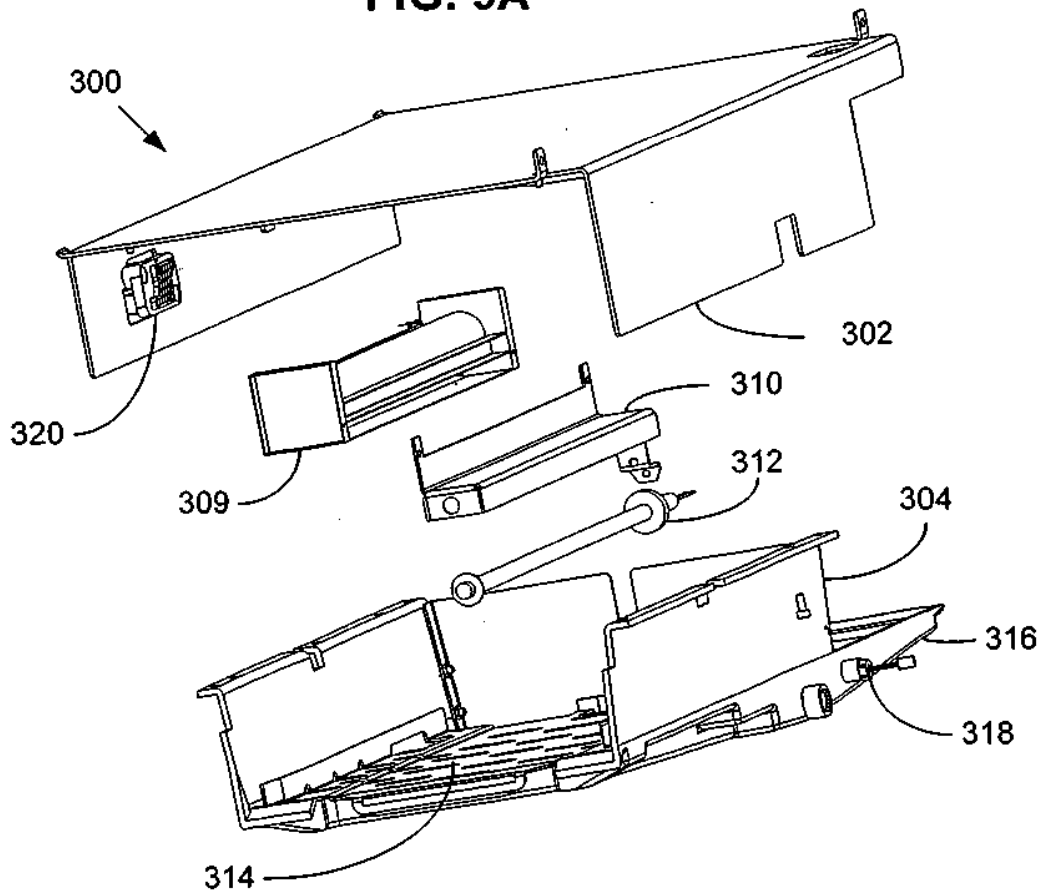
**FIG. 8D**



**FIG. 8E**



**FIG. 9A**



**FIG. 9B**

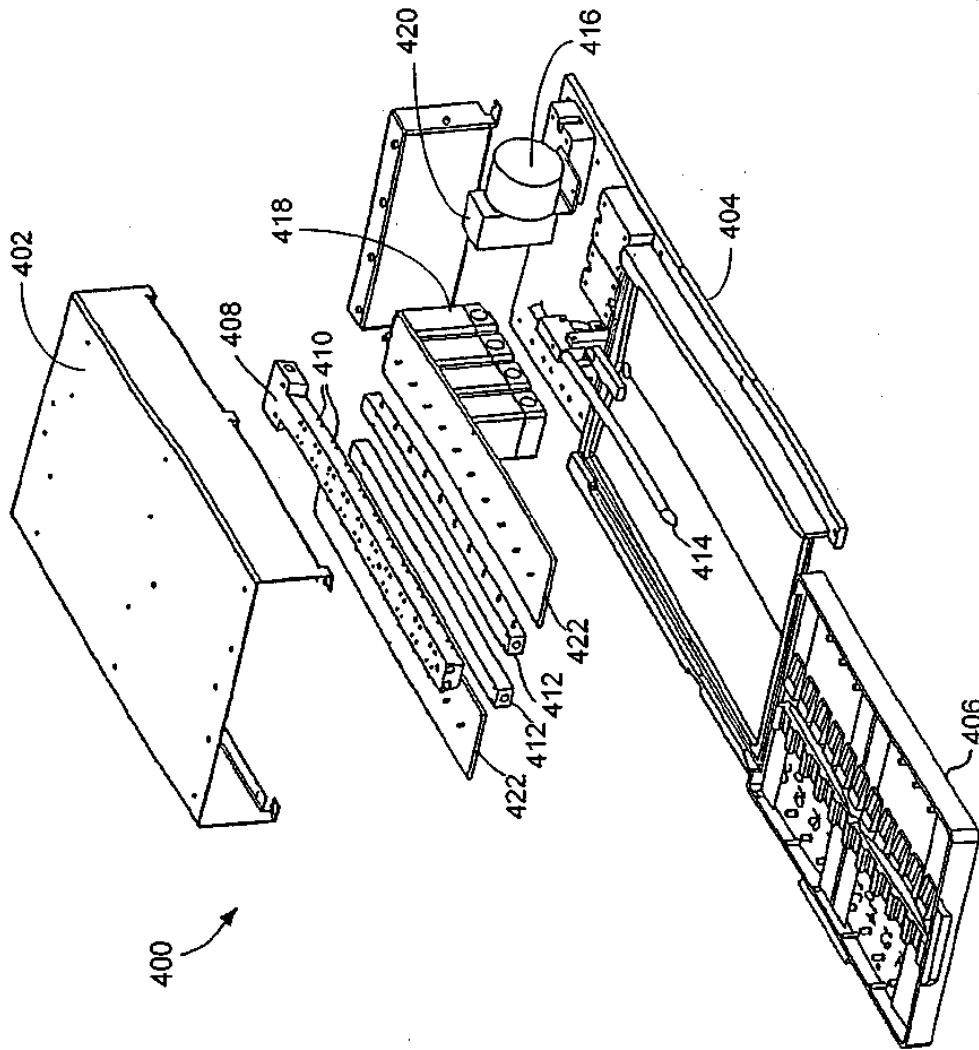
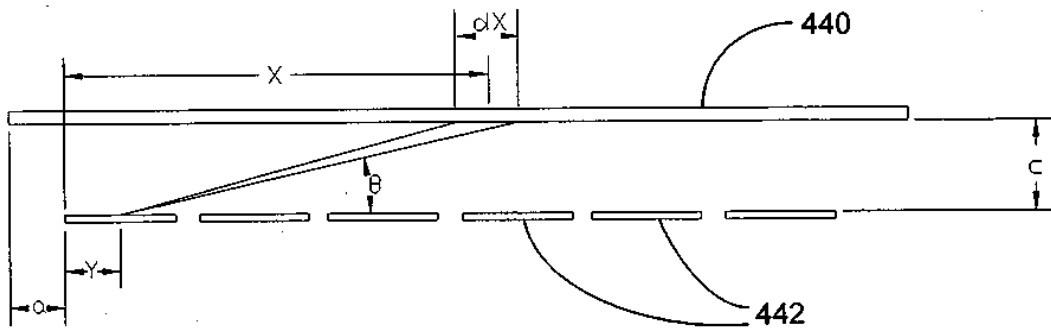
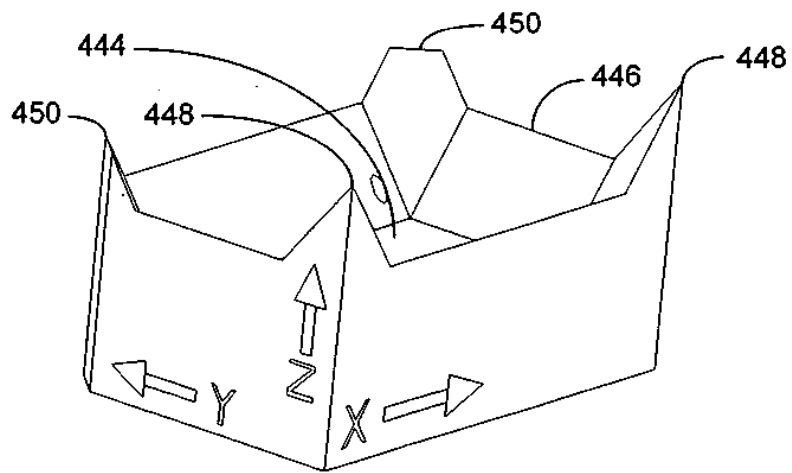


FIG. 10



**FIG. 11A**



**FIG. 11B**

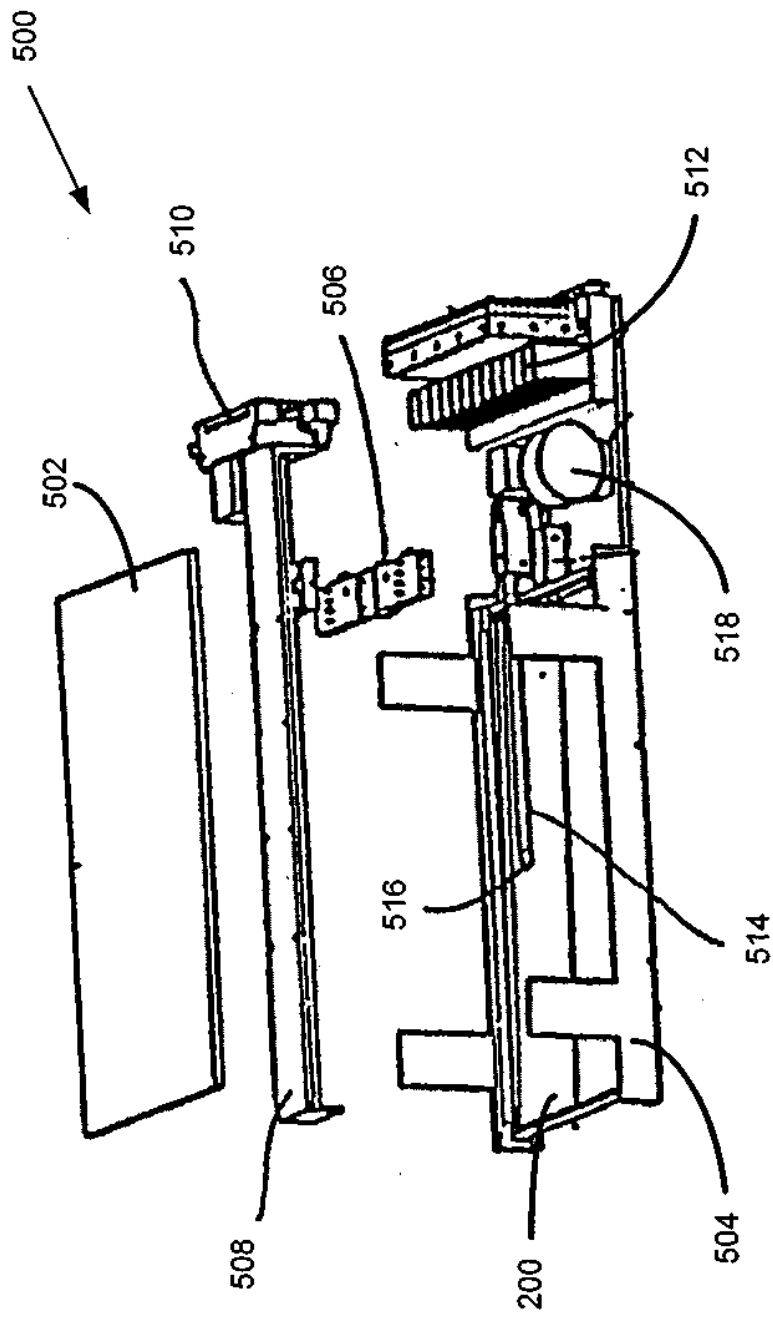


FIG. 12



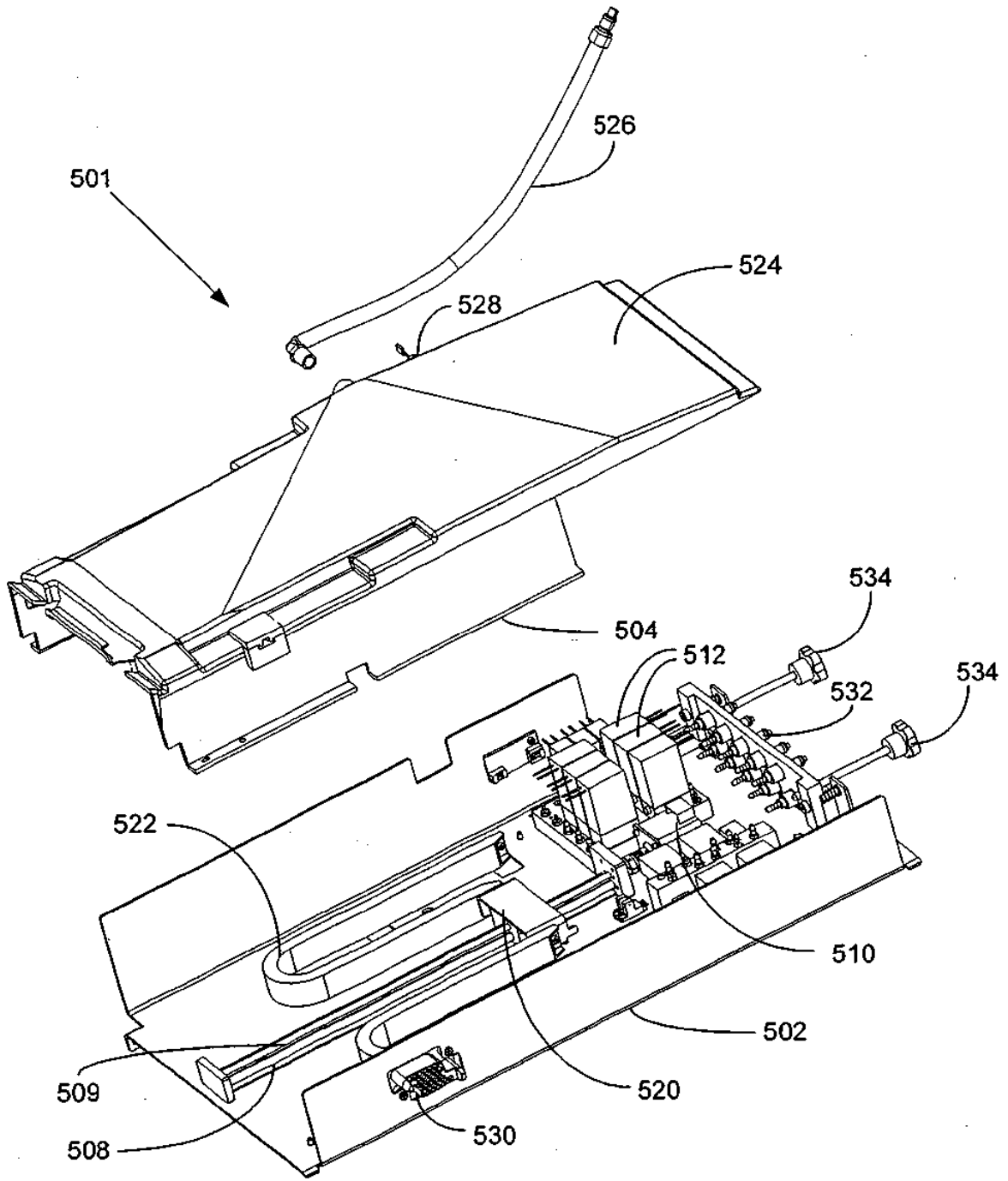


FIG. 13

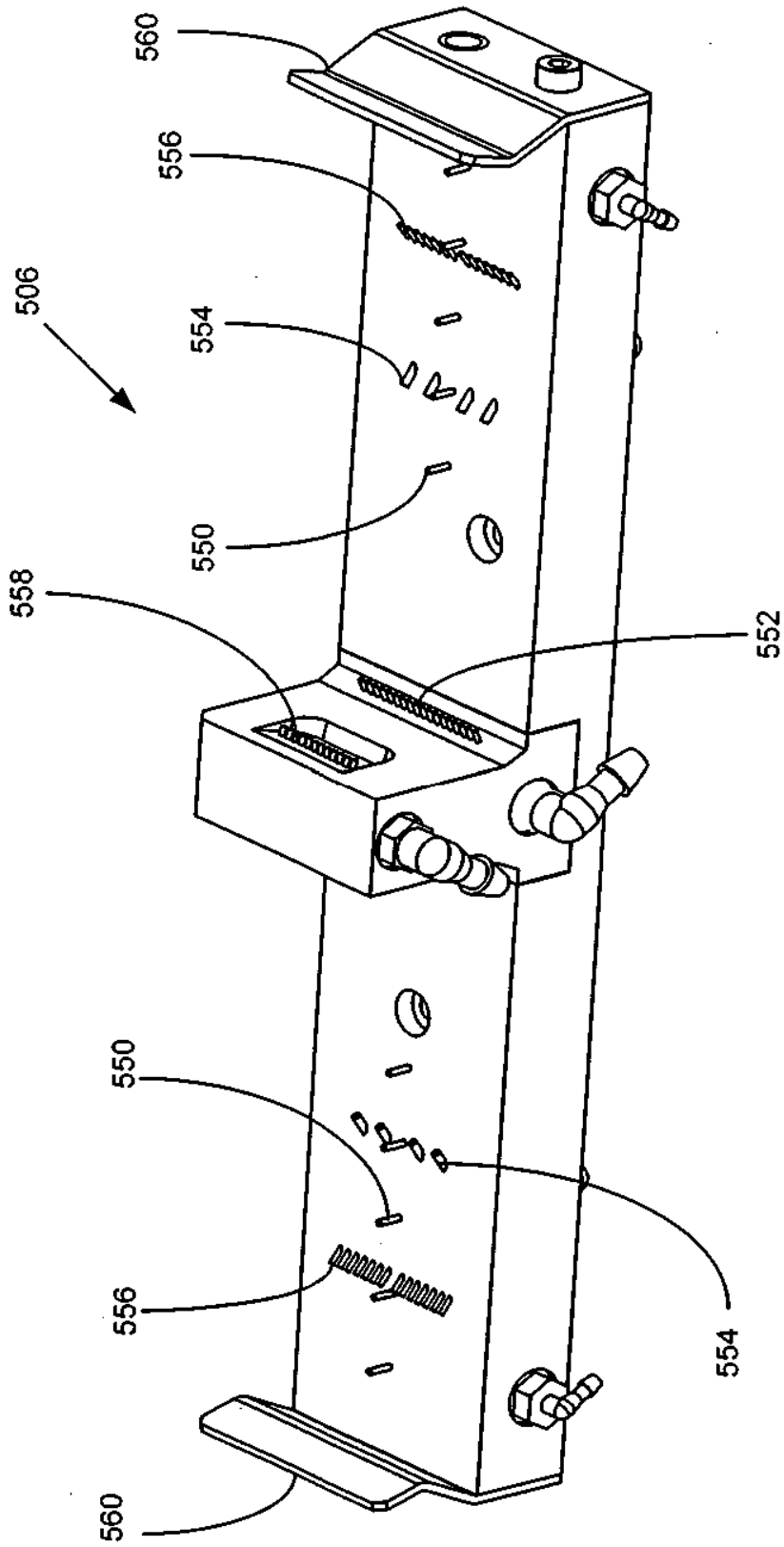


FIG. 14

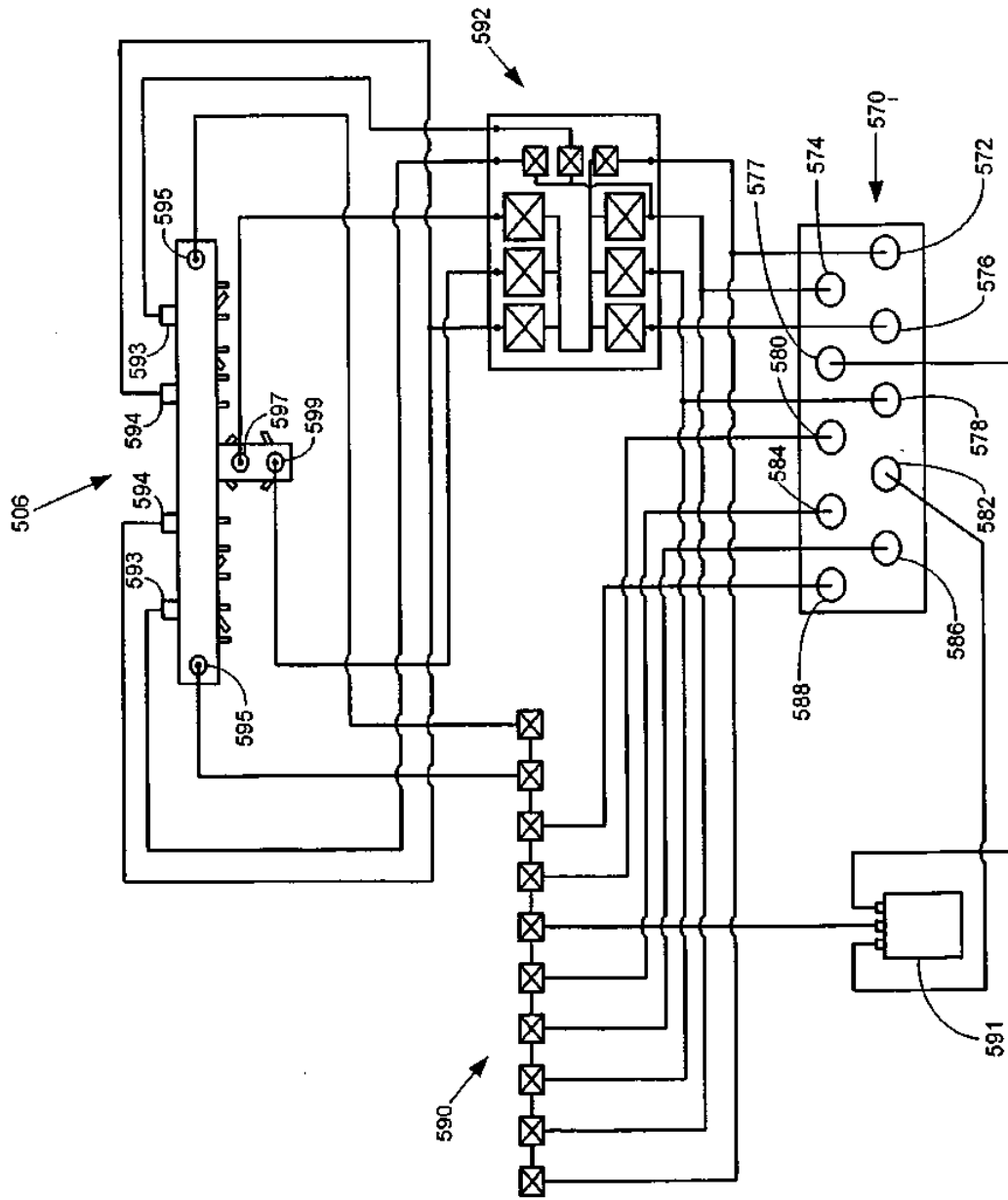


FIG. 15

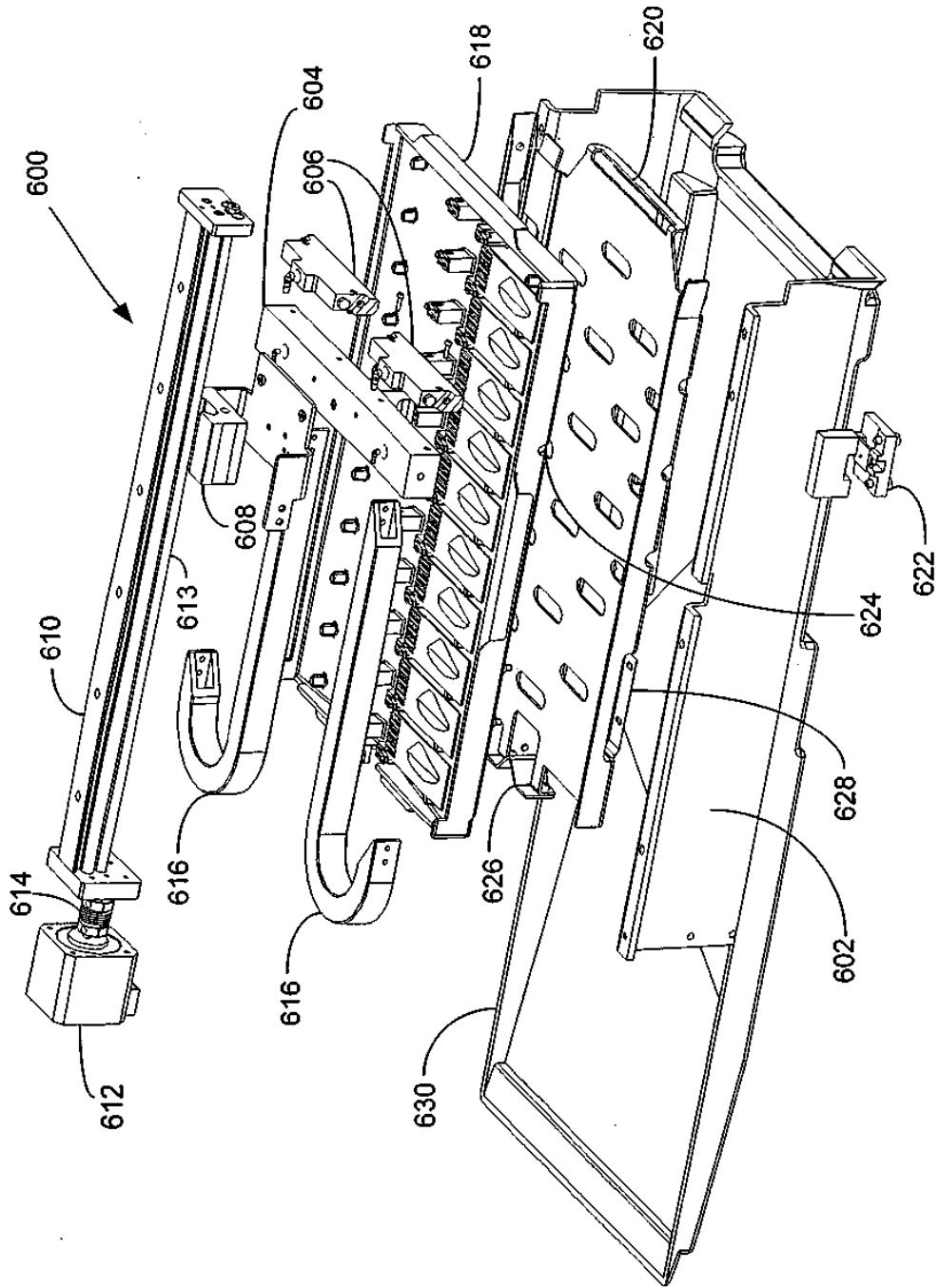
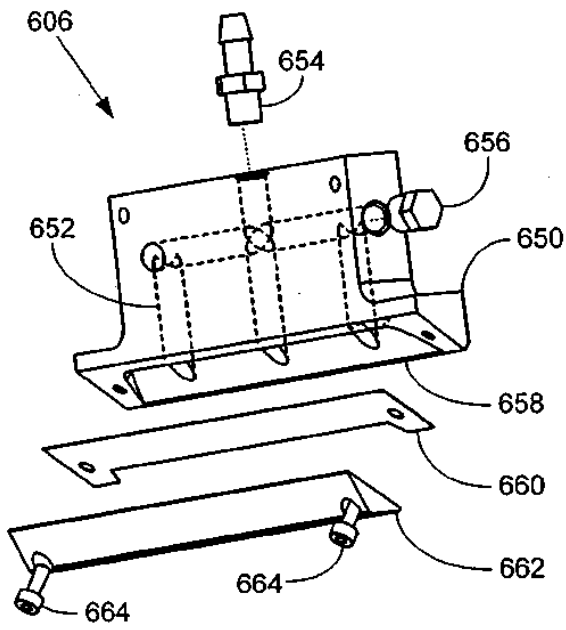
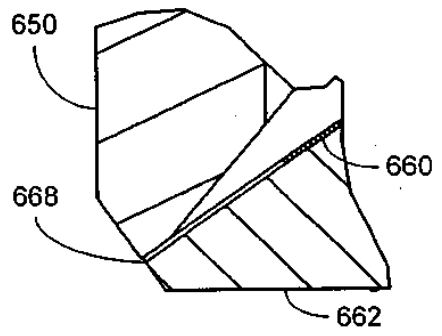


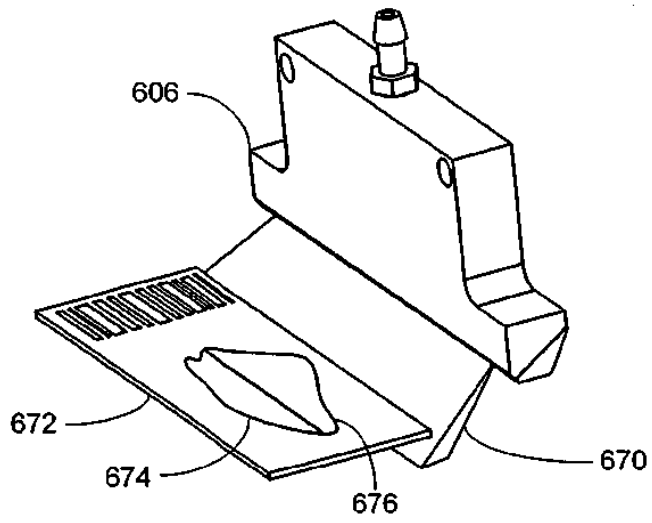
FIG. 16



**FIG. 17A**



**FIG. 17B**



**FIG. 17C**

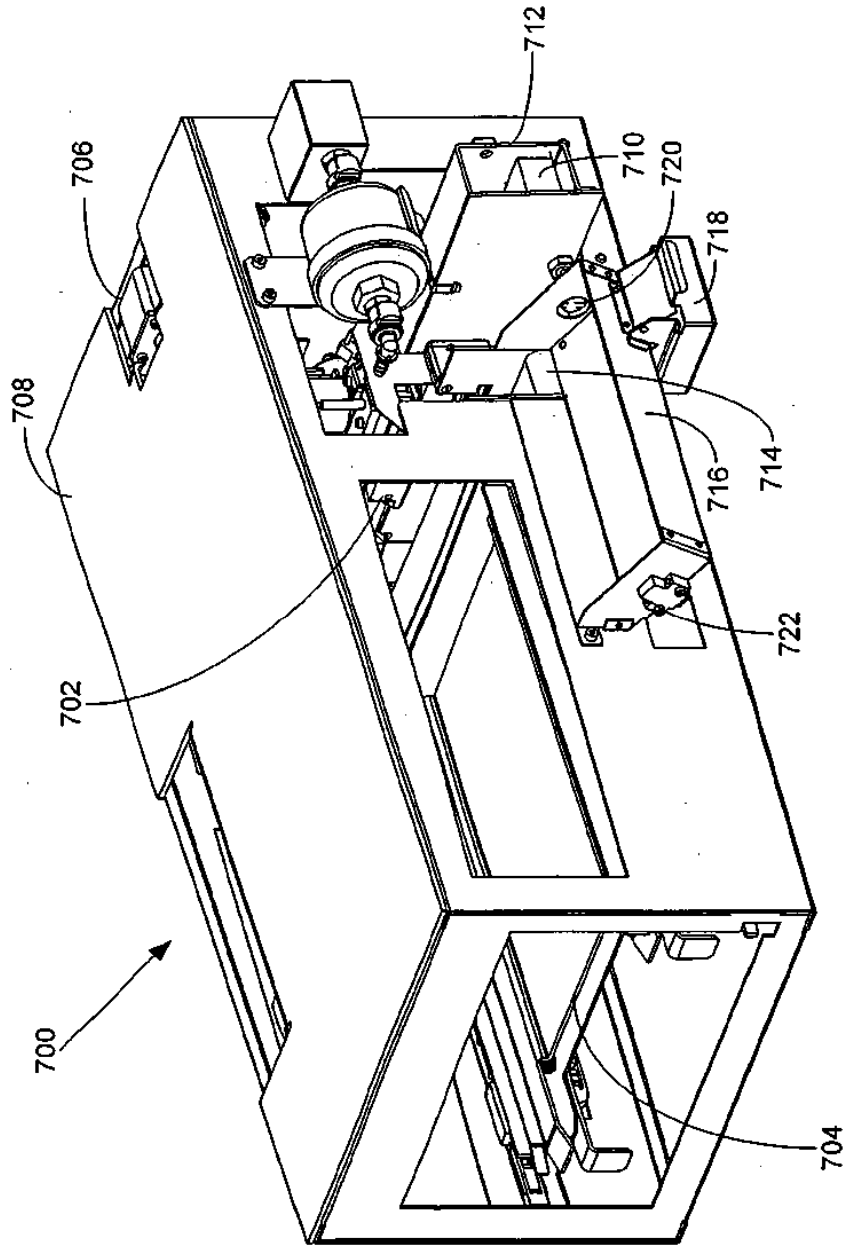
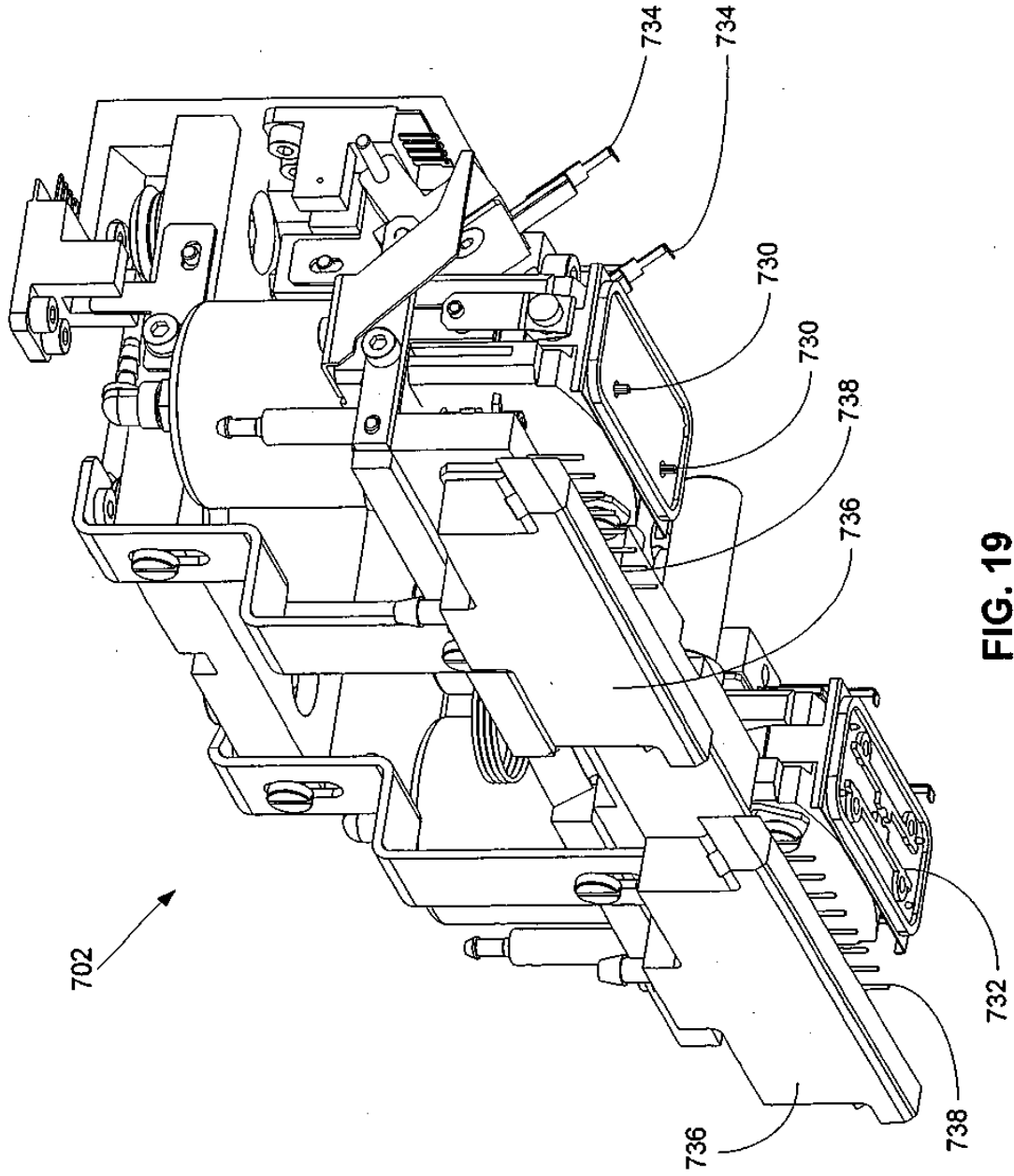
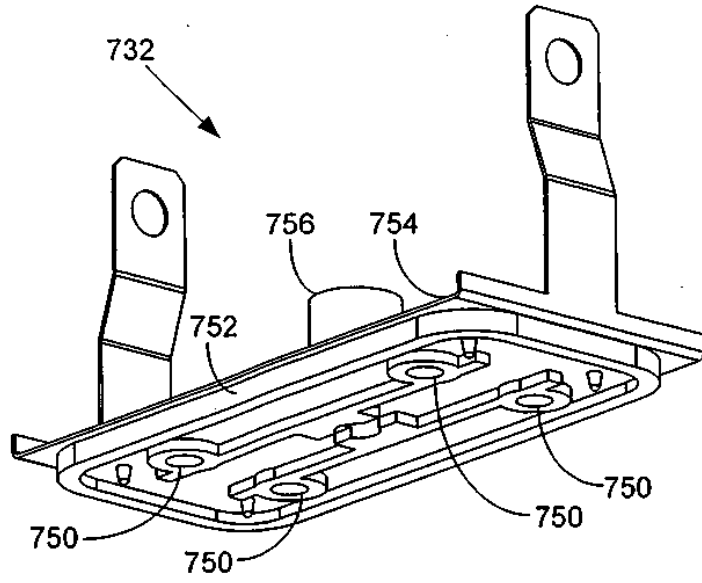


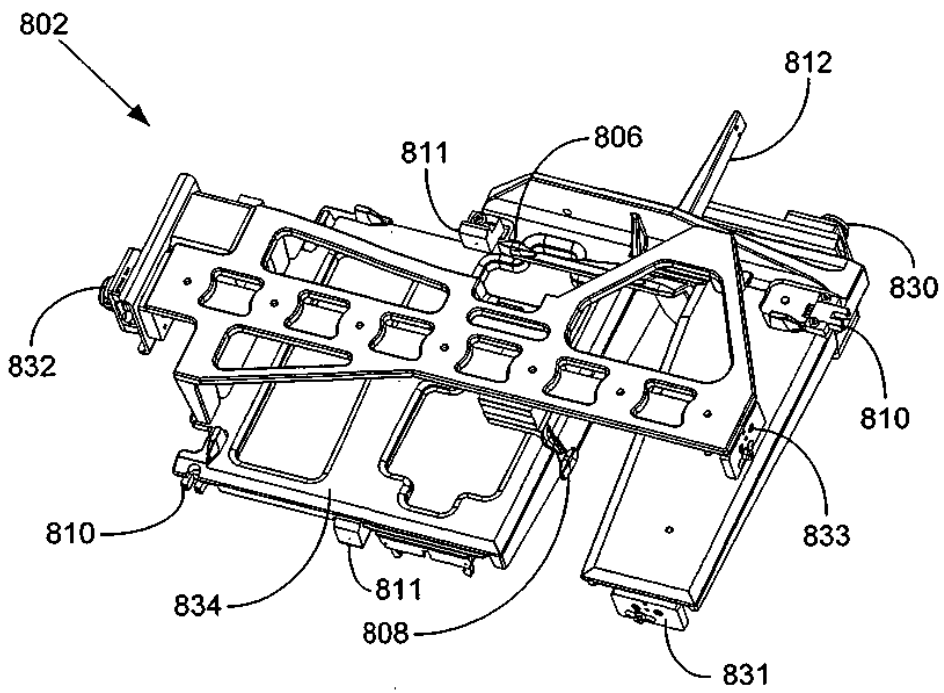
FIG. 18



**FIG. 19**



**FIG. 20**



**FIG. 21**



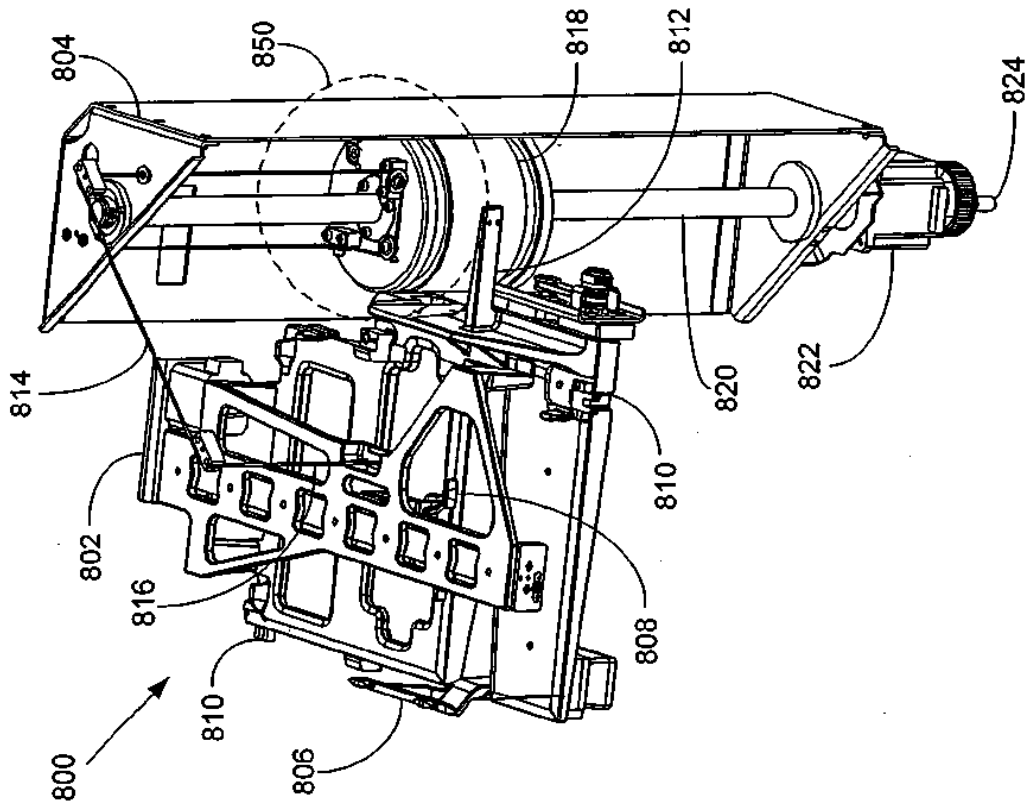


FIG. 22A

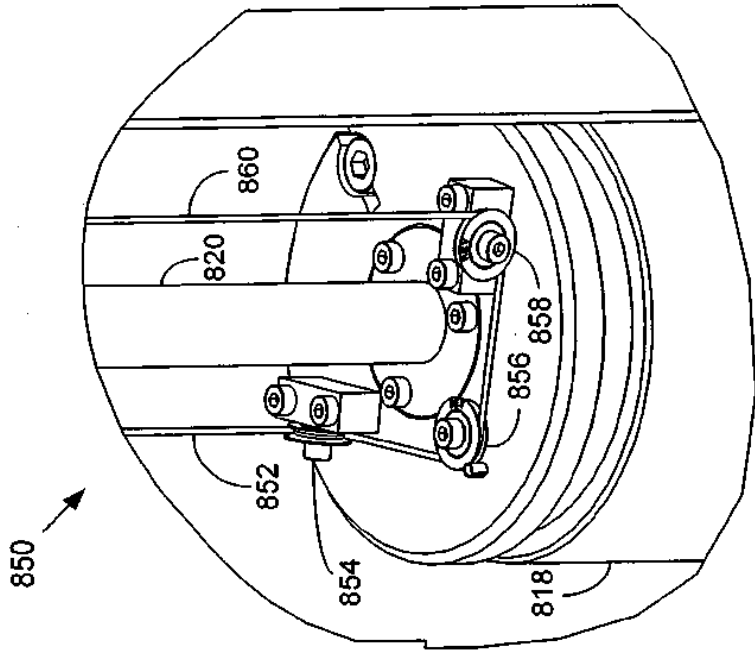


FIG. 22B

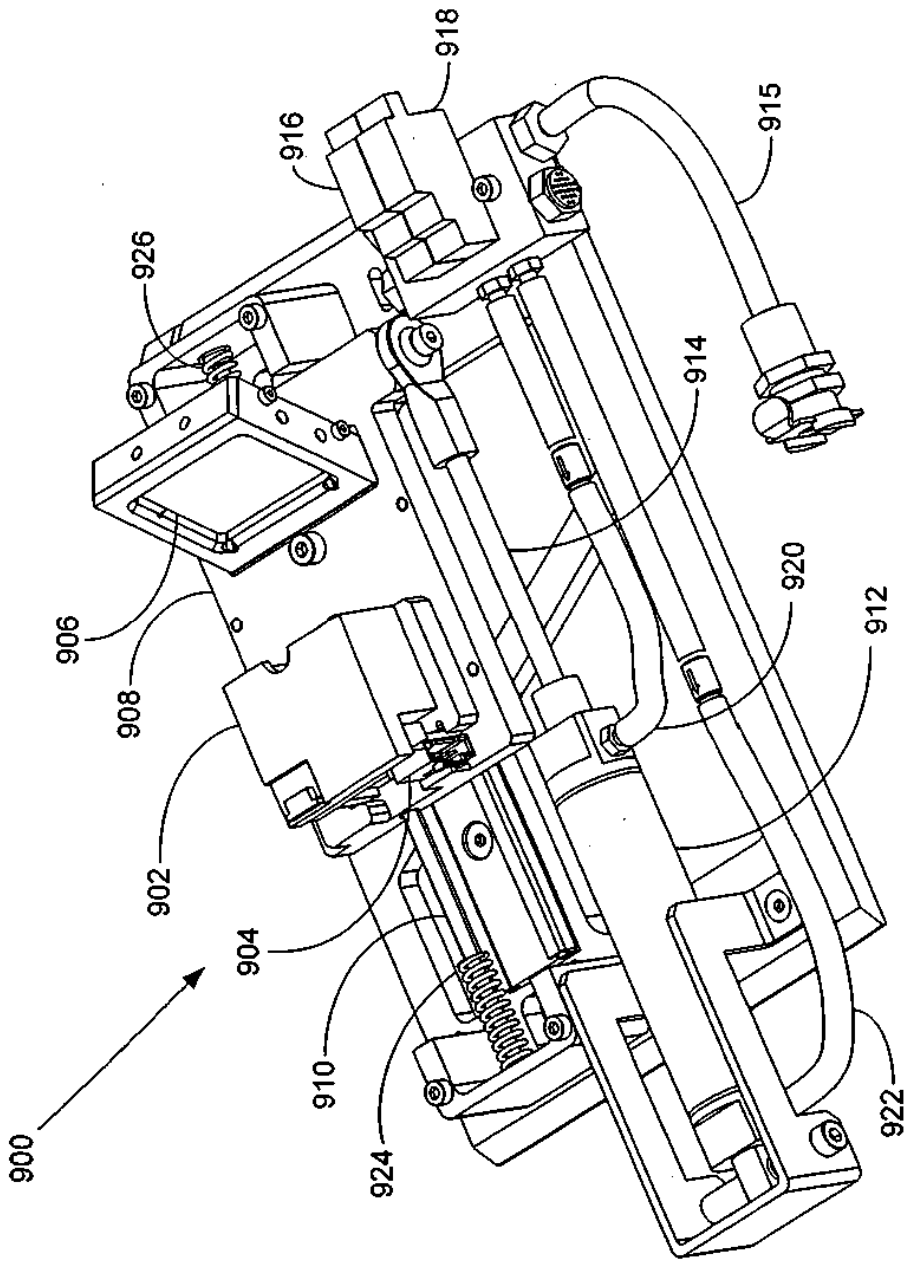


FIG. 23

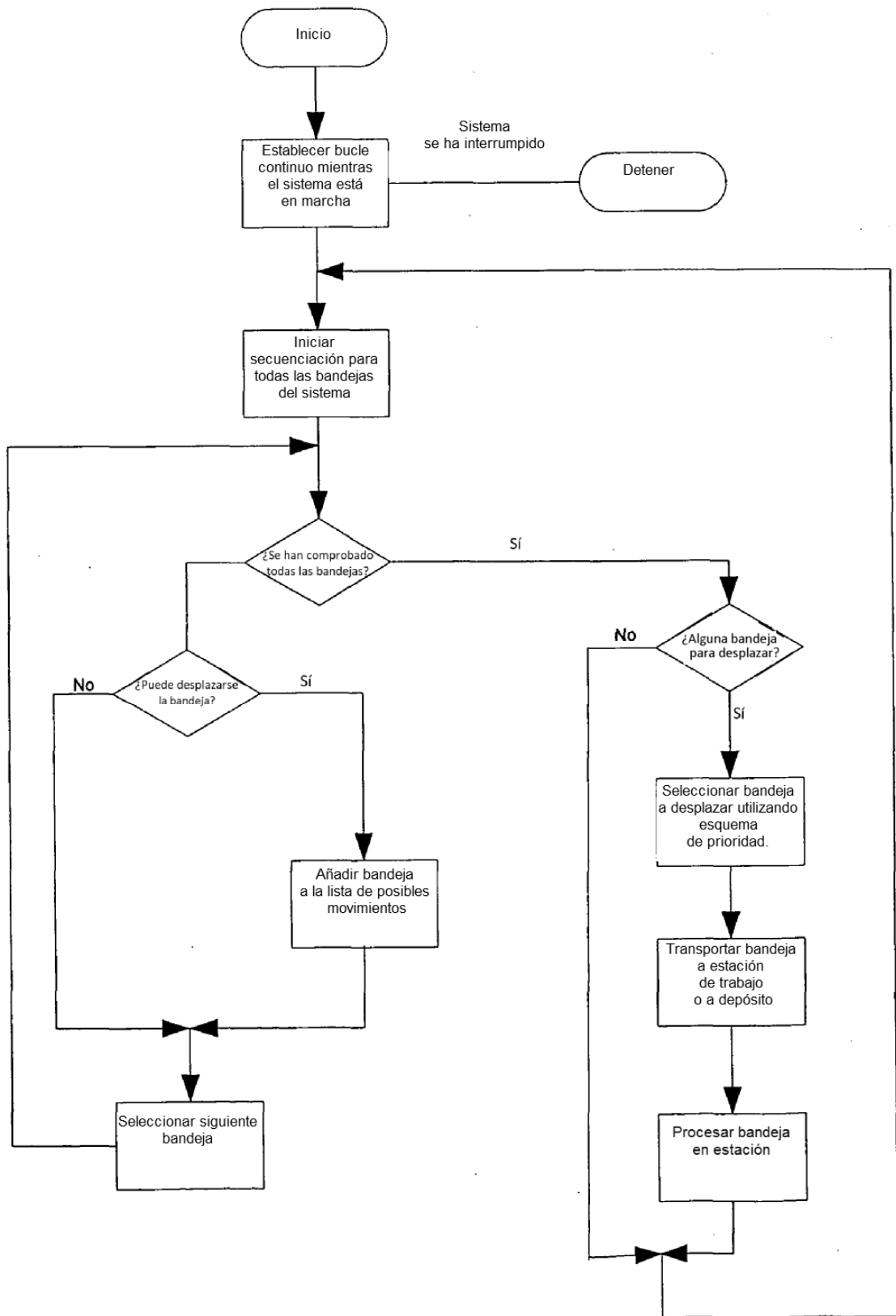


FIG. 24

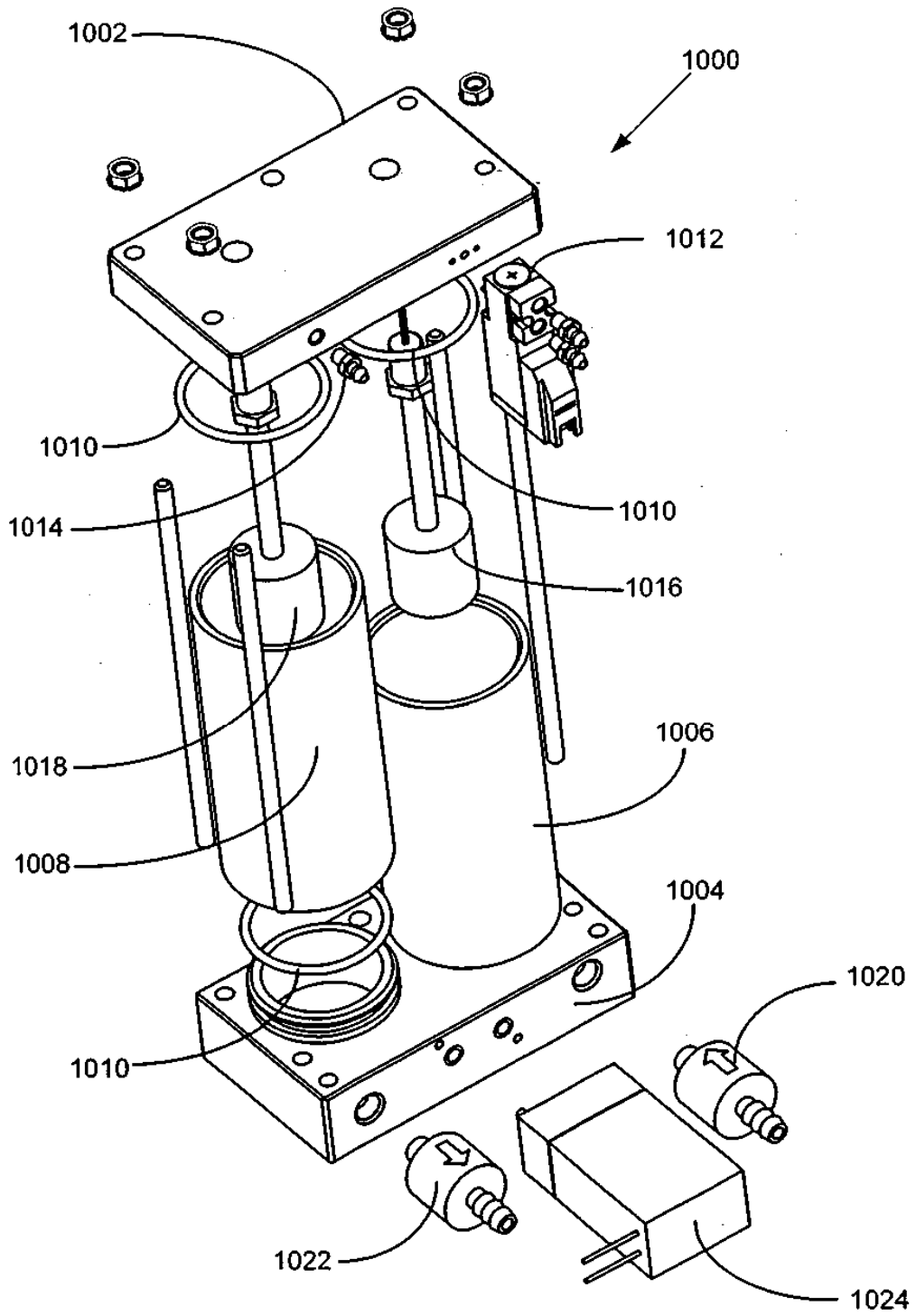


FIG. 25

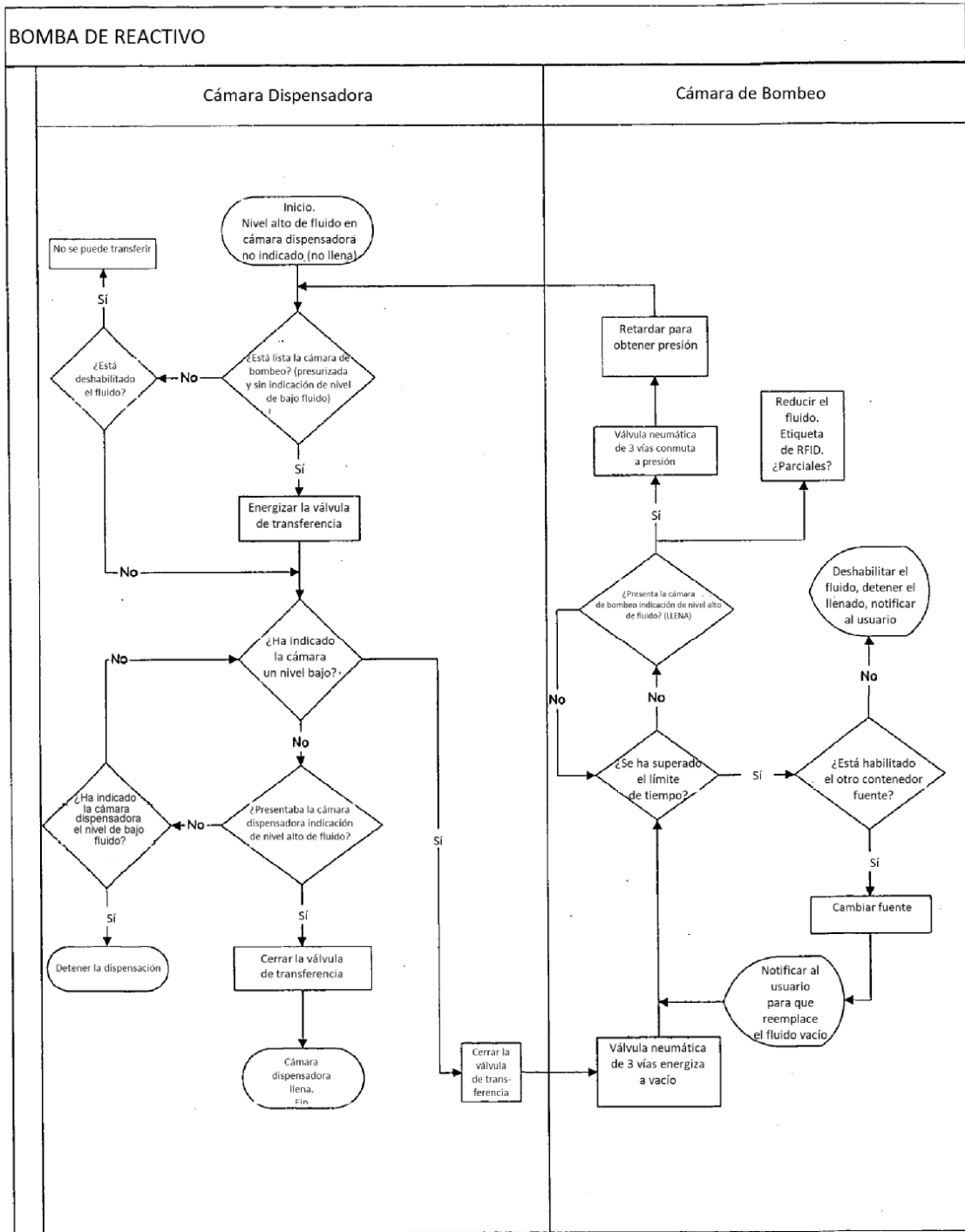


FIG. 26

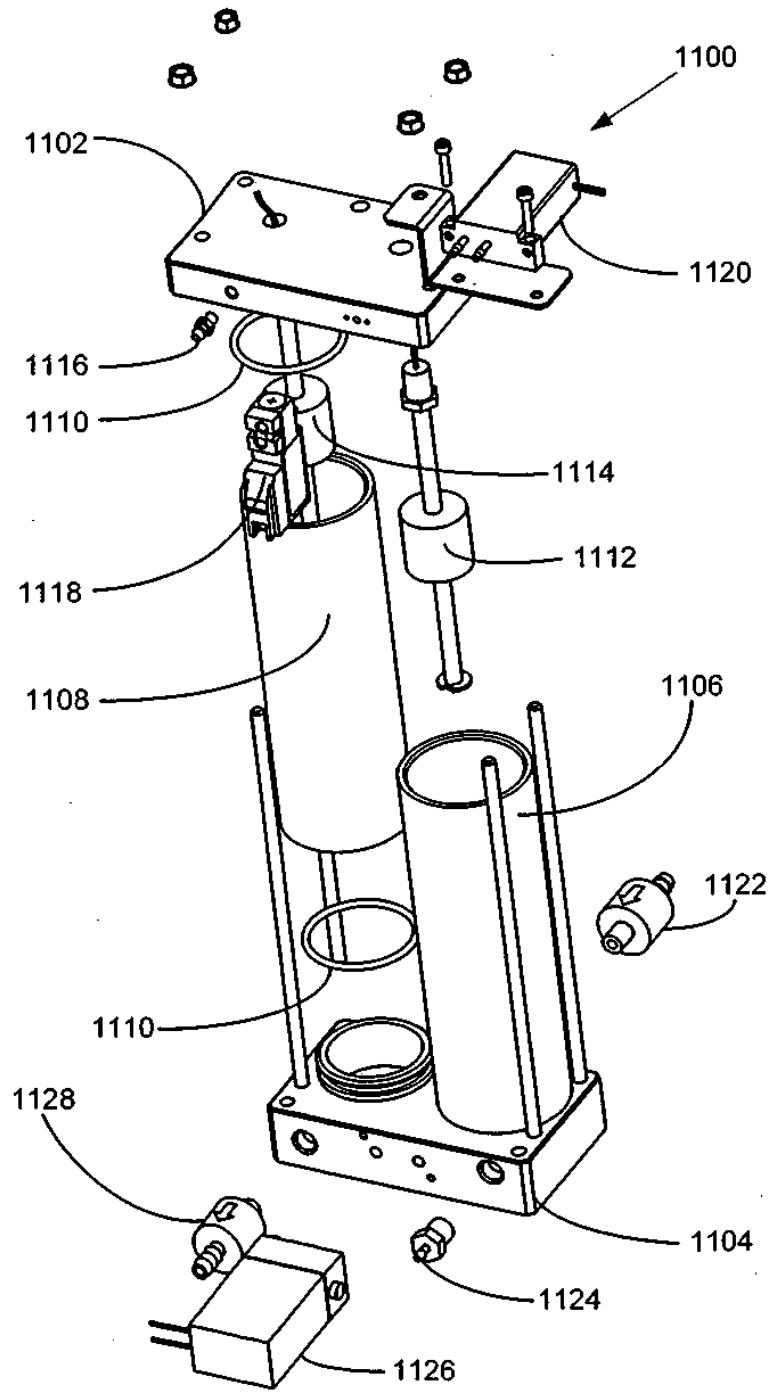
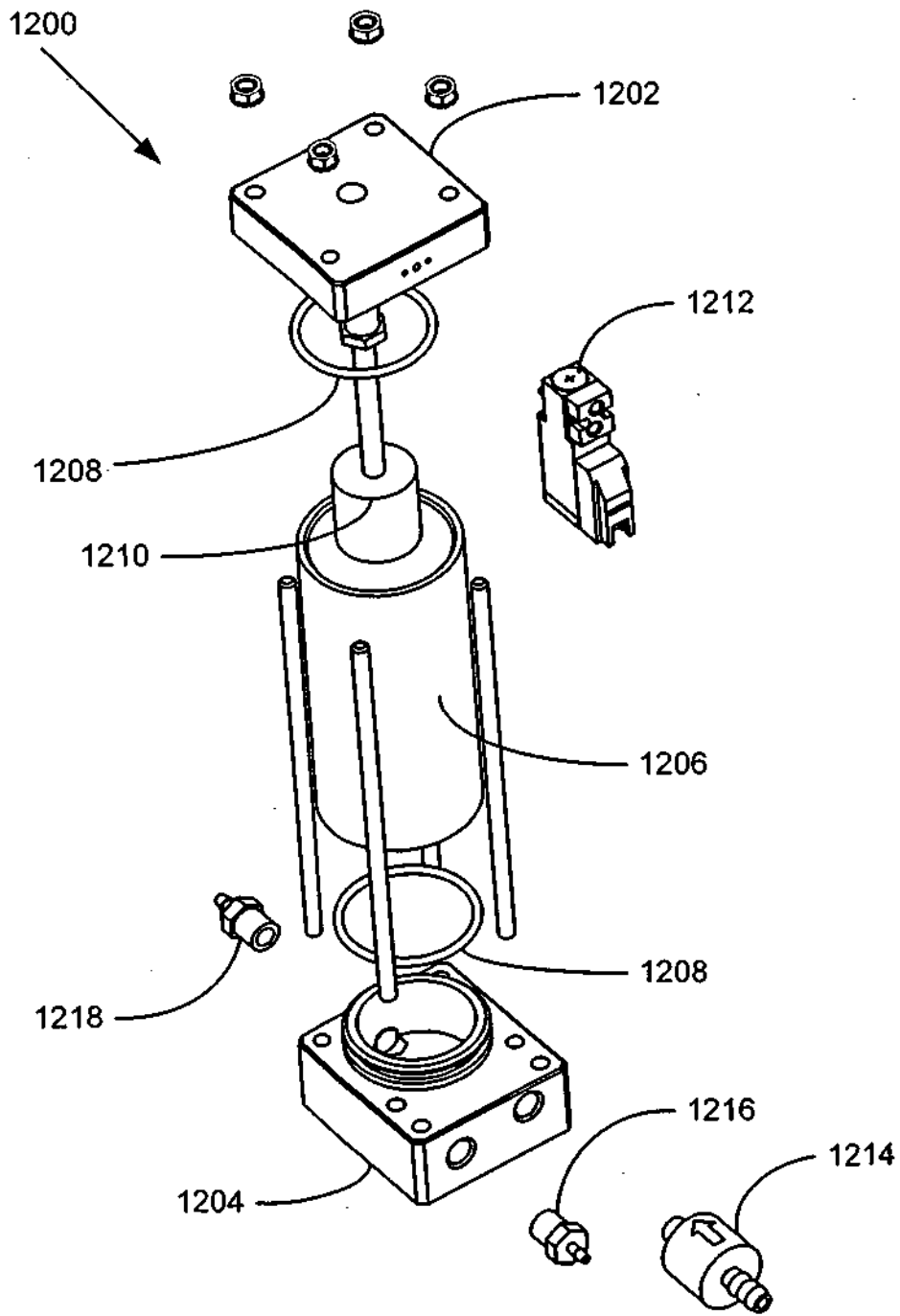
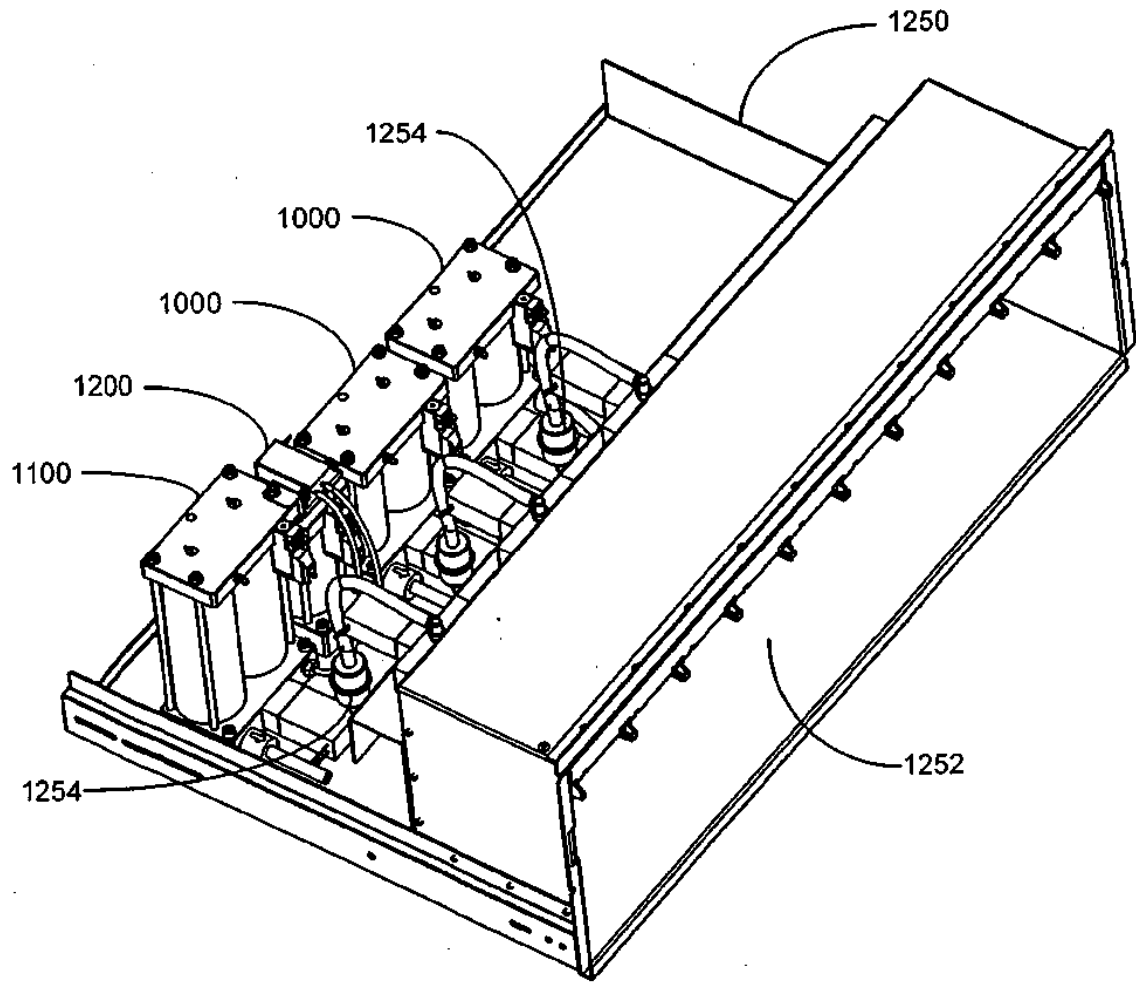


FIG. 27



**FIG. 28**



**FIG. 29**



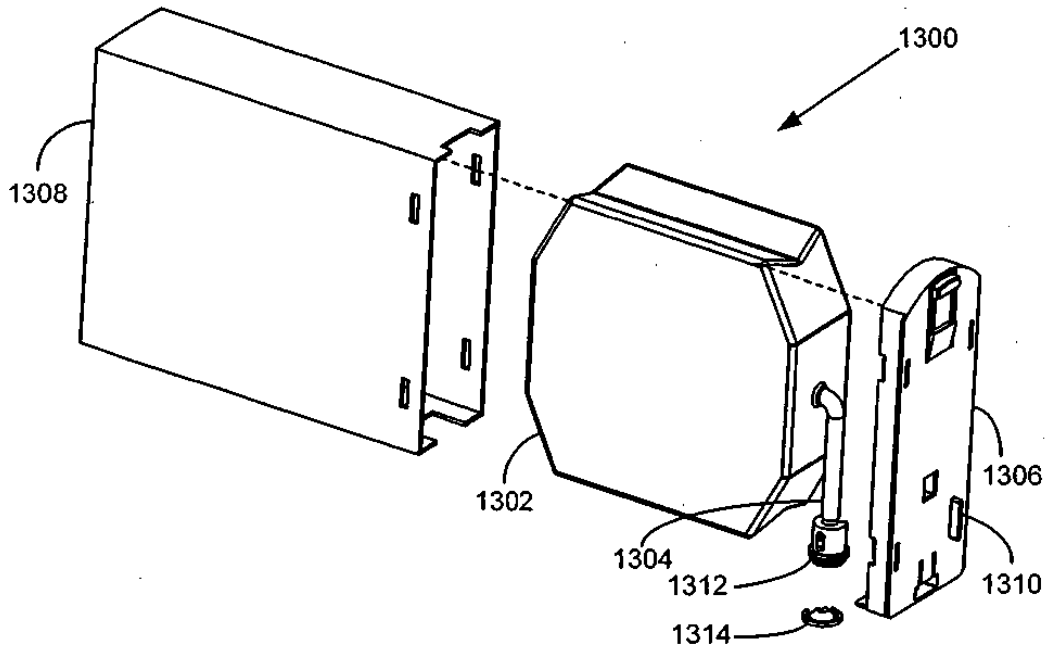


FIG. 30

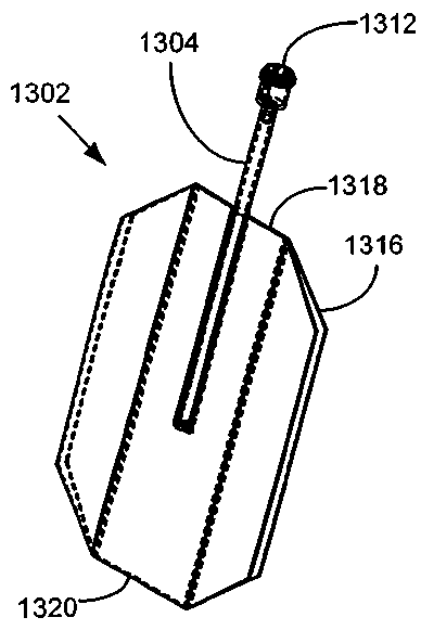


FIG. 31A

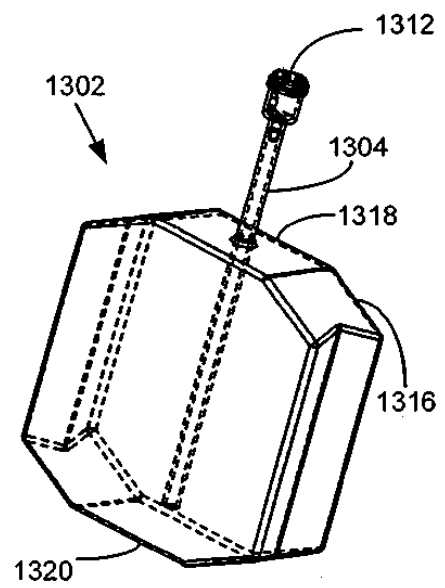
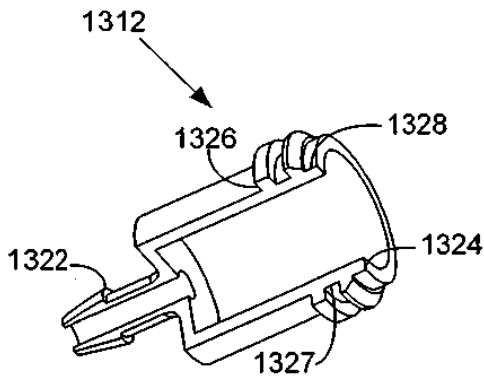
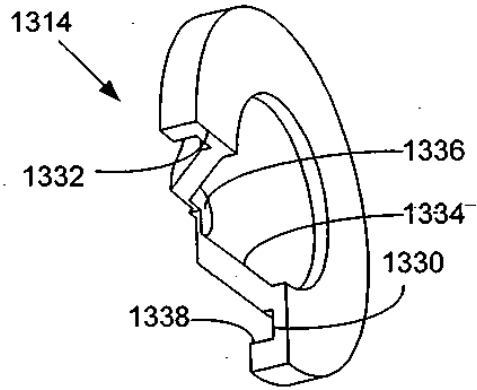


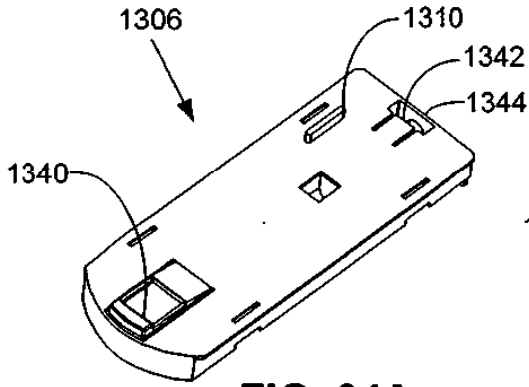
FIG. 31B



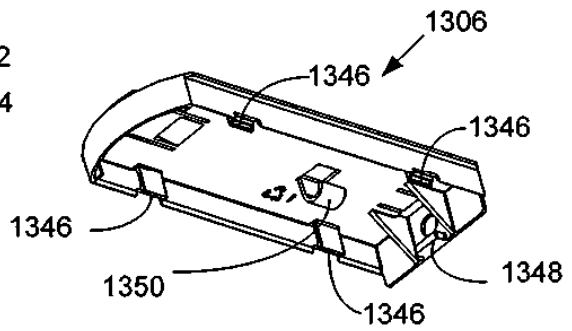
**FIG. 32**



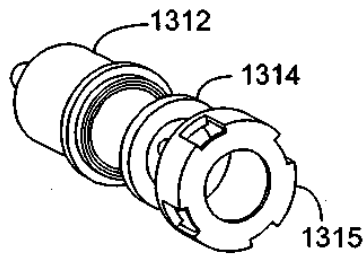
**FIG. 33**



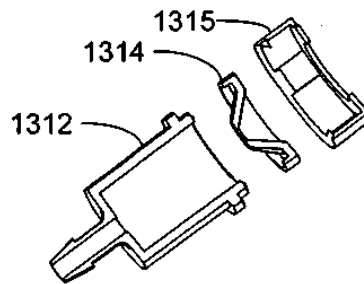
**FIG. 34A**



**FIG. 34B**



**FIG. 35A**



**FIG. 35B**

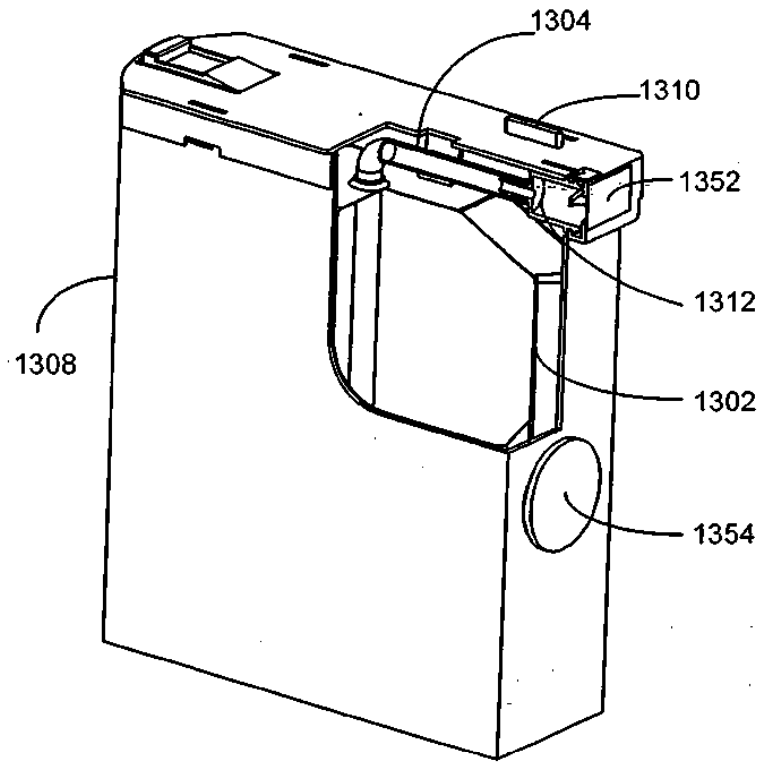


FIG. 36

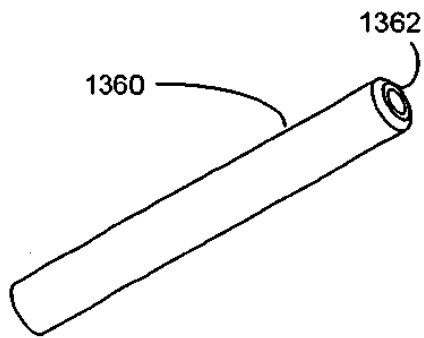


FIG. 37A

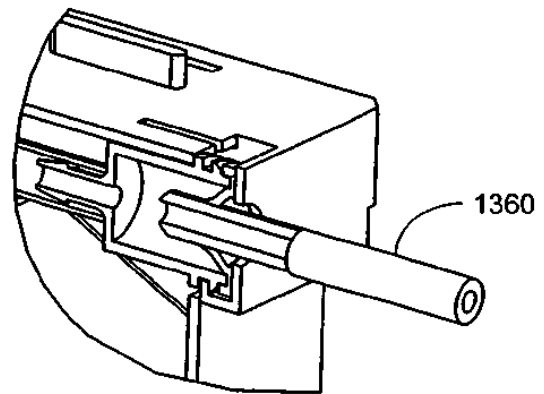
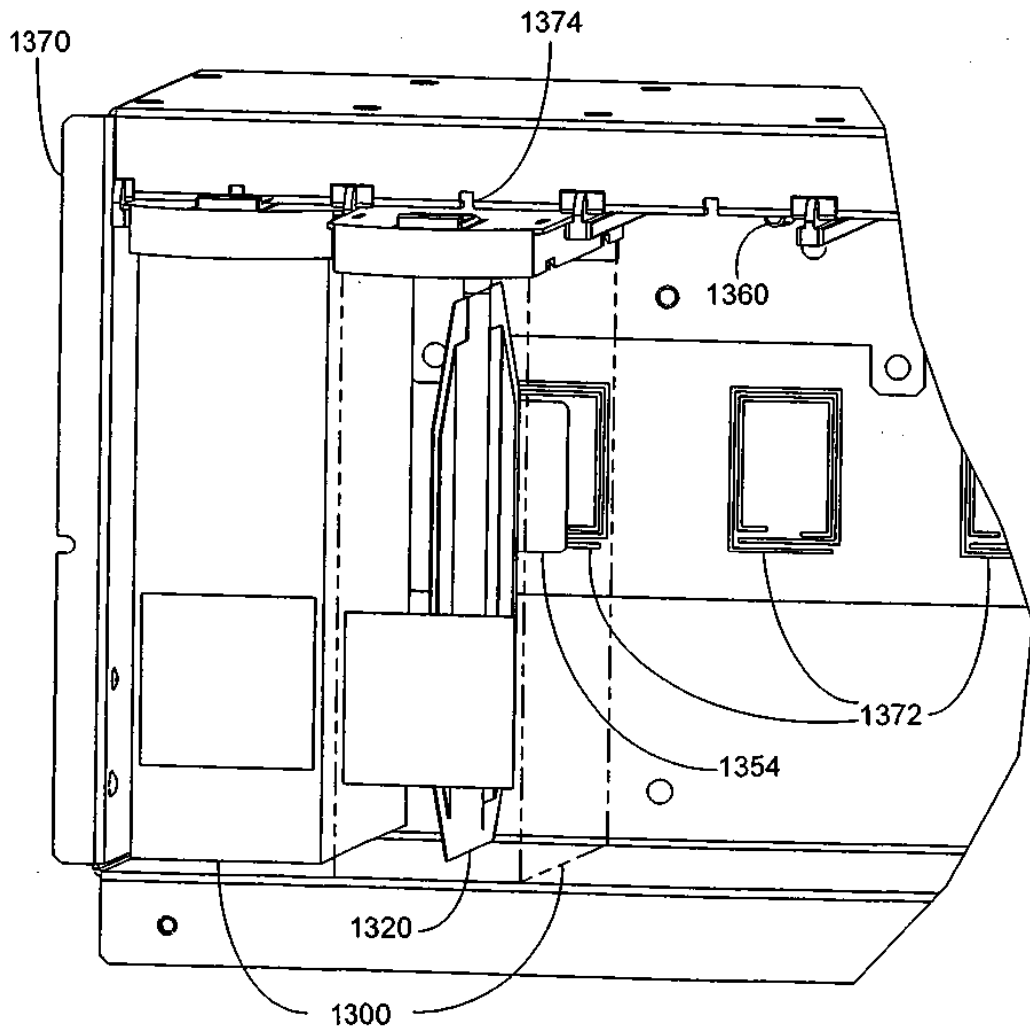


FIG. 37B



**FIG. 38**

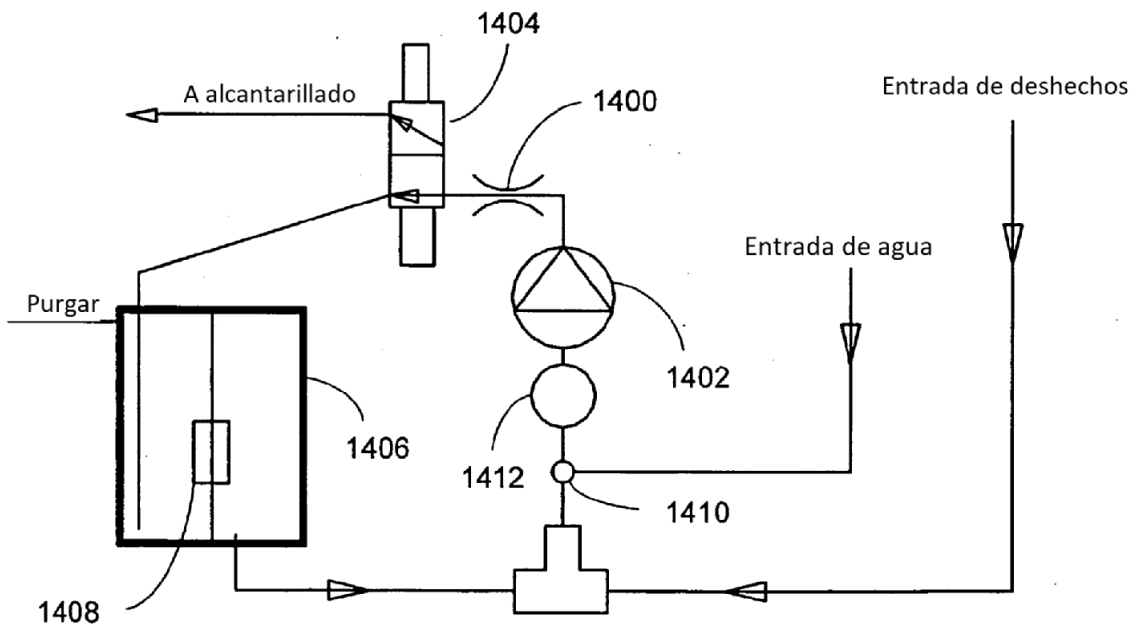
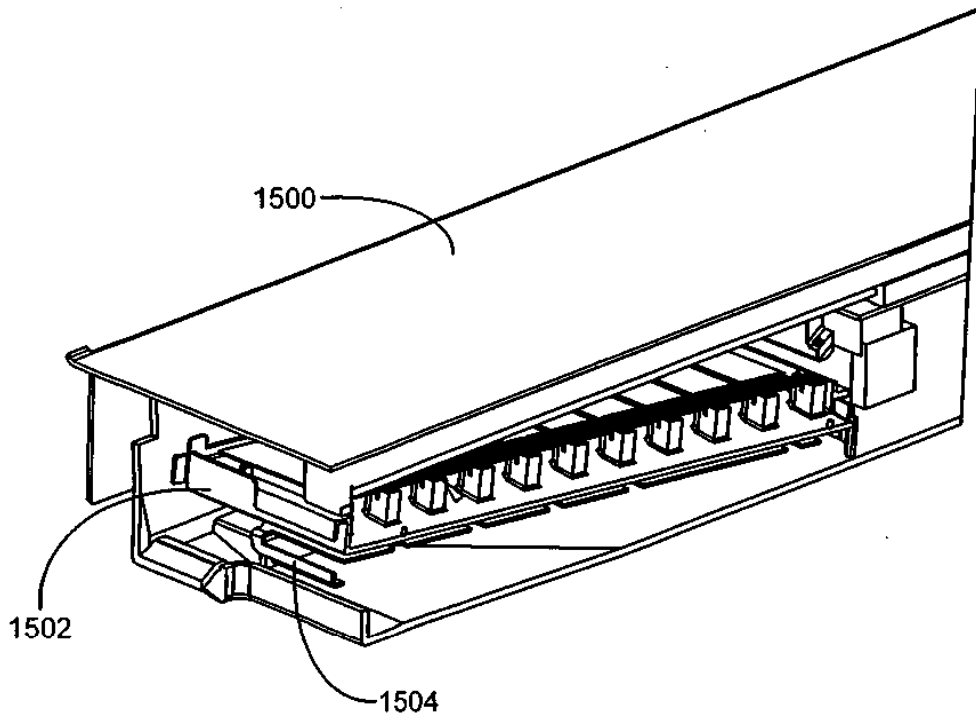
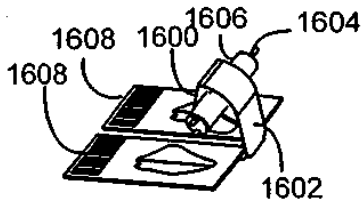


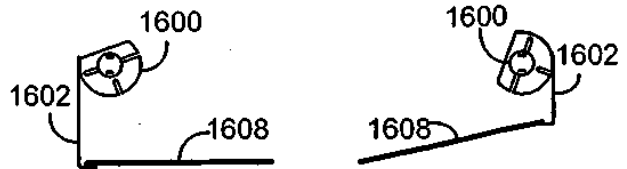
FIG. 39



**FIG. 40**



**FIG. 41A**



**FIG. 41B**

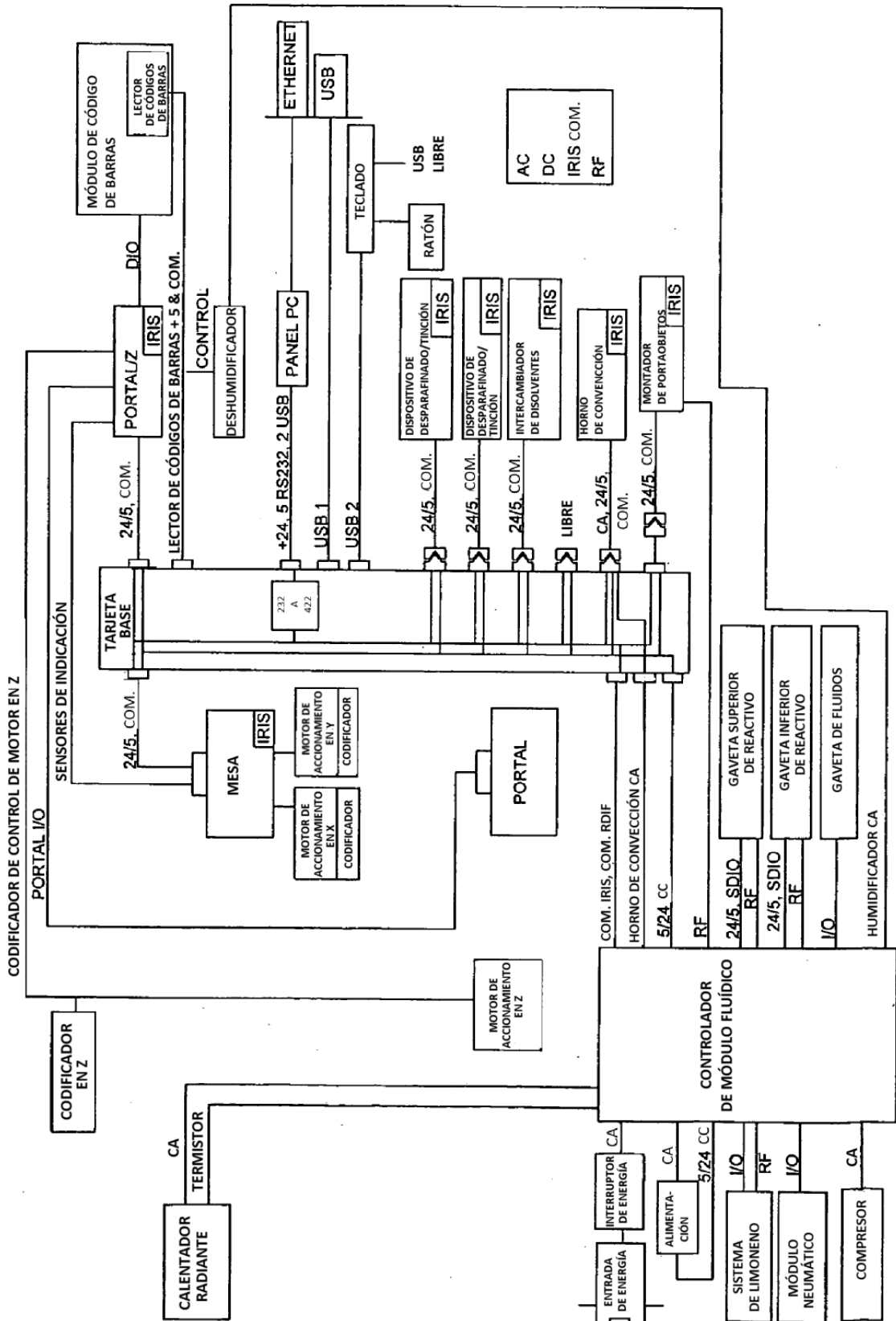


FIG. 42