

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 671 383**

(51) Int. Cl.:

G01N 35/04 (2006.01)
G01N 35/00 (2006.01)
G01N 35/02 (2006.01)
G01N 1/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2004** **PCT/US2004/026404**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2005** **WO05045443**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2004** **E 04781140 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 1678506**

(54) Título: **Máquina obturadora para dispositivos de muestra de ensayo**

(30) Prioridad:

28.10.2003 US 695517

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

06.06.2018

(73) Titular/es:

BIOMERIEUX, INC. (100.0%)
100 Rodolphe Street
Durham, NC 27712, US

(72) Inventor/es:

BISHOP, JAMES CLEMENT;
JUSTIN, MICHAEL JAMES y
FANNING, MARK JOSEPH

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 671 383 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

Máquina obturadora para dispositivos de muestra de ensayo

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La invención se refiere a dispositivos y a instrumentos y sistemas relacionados que ensayan muestras biológicas, microbiológicas, químicas o de otros tipos. La invención se refiere, en particular, a un conjunto obturador para obturar dispositivos de muestras de ensayo a los que se aporta una muestra fluida a través de un tubo de transferencia.

Descripción de la técnica relacionada

10 Las muestras biológicas pueden hacerse reaccionar y someterse a análisis químico y óptico utilizando diversas técnicas, incluyendo el análisis óptico de transmitancia y/o fluorescencia. El propósito del análisis puede ser identificar un agente u objetivo biológico desconocido en la muestra, a fin de determinar la concentración de una sustancia en la muestra, o bien determinar si el agente biológico es susceptible de someterse a ciertos antibióticos, así como la concentración de antibióticos que sería efectiva a la hora de tratar una infección causada por el agente.

15 De los medios a los últimos años 70, los ingenieros y científicos que trabajaron con el asignatario de los presentes Solicitantes y su predecesor en interés, desarrollaron una técnica para llevar a cabo un análisis óptico de muestras biológicas utilizando una tarjeta de muestras de ensayo herméticamente cerrada que contenía una pluralidad de pequeñas cavidades de muestra. La técnica y los instrumentos y dispositivos con ella relacionados llegaron al conocimiento de la industria como el 'Sistema Vitek®'. El Sistema Vitek® fue (y continúa siendo) un éxito comercial.

20 Las tarjetas que se utilizan en el Sistema Vitek son conocidas en la literatura patente; véanse, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. Nos. 4.118.280, 3.963.355, 4.018.065, 4.116.775 y 4.038.151. Versiones más recientes de las tarjetas se describen en las Patentes de los EE.UU. Des. 382.647, Des.414.272, 5.609.828, 5.746.980, 5.766.553, 5.843.380, 5.869.005, 5.916.812, 5.932.177, 5.951.952 y 6.045.758.

25 Las tarjetas se desarrollaron tanto para la identificación de microorganismos desconocidos que pueden estar presentes en una muestra, como para la susceptibilidad de un organismo conocido a concentraciones de antibióticos calibradas con precisión. Durante la fabricación de las tarjetas, las cavidades se llenan bien con diversos tipos de medios de crecimiento para diferentes agentes biológicos, o bien con concentraciones de diferentes antibióticos, y se cubren una cinta de obturación transparente.

30 Las tarjetas tienen una lumbre para tubo transferencia externa como mecanismo para permitir a una muestra fluida introducirse en la tarjeta. Las tarjetas incluyen, de manera adicional, una estructura de paso de fluido interna para permitir al fluido entrar en las cavidades de la tarjeta desde la lumbre para tubo de transferencia. Uno de los extremos del tubo de transferencia a modo de pajilla es insertado dentro de la lumbre para tubo de transferencia. El otro extremo es insertado dentro de un receptáculo abierto (por ejemplo, un tubo de ensayo) que contiene la muestra fluida que se ha de ensayar. De acuerdo con las enseñanzas de la técnica anterior de la Patente de los

35 EE.UU. de Charles et al., Nº 4.188.280, la tarjeta, con el tubo de transferencia y el tubo de ensayo a ella asegurados, se coloca dentro de una máquina autónoma de vacío y de obturación de llenado conocida como la Vitek® Filler Sealer. La máquina de llenado y obturación genera un vacío. Cuando el vacío se libera, la muestra fluida es arrastrada desde el tubo de ensayo al interior del tubo de transferencia y a través de los canales internos de la tarjeta, y al interior de la totalidad de las cavidades de muestra. En los instrumentos de la técnica anterior de la 40 Patente de Charles et al. '280, una vez que las cavidades de la tarjeta se han cargado con la muestra, las tarjetas son insertadas manualmente dentro de una ranura existente en un módulo obturador de la máquina, donde el tubo de transferencia es cortado y fundido, con lo que se obtura el interior de la tarjeta.

45 Las tarjetas son entonces manualmente retiradas del módulo de llenado / obturación y cargadas en el interior de una máquina de lectura e incubación conocida como la Vitek® Reader, que también se describe en la Patente de Charles et al. '280. La máquina de lectura e incubación incuba las tarjetas a una temperatura deseada. Se ha proporcionado un lector óptico para llevar a efecto un ensayo de transmitancia de las cavidades de la tarjeta. Básicamente, las tarjetas son apiladas en columnas dentro de la máquina de lectura, y un sistema óptico mueve arriba y abajo la columna de tarjetas, con lo que se arrastran las tarjetas al interior de la óptica de transmitancia una de cada vez, se leen las tarjetas y se colocan las tarjetas de vuelta en la columna de tarjetas.

50 La disposición del primer Sistema Vitek (tal y como se describe en la Patente de Charles et al. '280) tiene varias limitaciones, por cuanto son necesarias dos máquinas, una llenadora / obturadora y un lector, para tratar y analizar las tarjetas. Por otra parte, se necesitan un tiempo y mano de obra adicionales para llevar a efecto el análisis completo de la tarjeta. El asignatario de los presentes Solicitantes desarrolló y comercializó más tarde un instrumento completamente automatizado, al que se hace referencia en esta memoria, y se conoce en la técnica, como el instrumento 'Vitek 2'. El instrumento Vitek 2 automatizaba las operaciones tanto de carga por vacío como de obturación, y las combinaba con la incubación y la lectura en un solo instrumento.

Brevemente, el sistema 'Vitek 2' proporciona una máquina de ensayo de muestras automatizada que lleva a cabo diluciones para el ensayo de susceptibilidad, llena las tarjetas con las muestras en una estación de vacío, y cierra herméticamente u obtura la tarjeta al cortar el tubo de transferencia, y lleva a efecto la incubación y el análisis de transmitancia y fluorescencia ópticas de las tarjetas, todo ello automáticamente. La máquina proporciona nuevas

5 estaciones de pipeteado y dilución, lo que permite añadir fluidos a los tubos de ensayo o transferirlos de un tubo de ensayo a otro. La máquina es capaz de llevar a efecto de forma simultánea el ensayo de susceptibilidad y de identificación de una muestra colocada en un único tubo de ensayo. La máquina hace posible un ensayo de identificación y de susceptibilidad de la muestra rápido y automático.

10 El instrumento utiliza una bandeja o «lancha» de muestras, así como un sistema de colocación o transporte de muestras de ensayo que mueve la «lancha» en cuatro recorridos independientes en torno a una plataforma de base rectangular, entre las diversas estaciones. El usuario coloca una cajeta cargada con tarjetas y tubos de ensayo que contienen muestras dentro de la lancha, en una estación de carga. El diseño del sistema de colocación es tal, que permite esencialmente una configuración particularizada de las estaciones por encima de la plataforma de base. La extensión de la máquina de manera que incluya carruseles y estaciones de lectura adicionales, o tipos de adición en 15 estaciones de avance intermedias tales como estaciones de dilución o estaciones de vacío, puede llevarse a cabo fácilmente.

20 El instrumento completo se describe en diversas Patentes, incluyendo las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.762.873 y 6.086.824. La estación de corte y obturación que corta los tubos de transferencia para obturar las tarjetas se describe en la Patente de los EE.UU. Nº 5.891.396, particularmente en las Figuras 1, 4 y 5 de la misma y en las columnas 15 y 16 de la misma.

25 Diversos aspectos de la presente invención proporcionan una mejora en la disposición de obturación descrita en la Patente de los EE.UU. Nº 5.891.396. En particular, las presentes disposiciones hacen posible una alineación más fácil y precisa de la máquina obturadora con respecto a los dispositivos de ensayo y tubos de transferencia, una característica de precarga que permite cortar los tubos de transferencia con tolerancias más estrechas, y 25 características de seguridad que impiden tocar fortuitamente el alambre de corte caliente.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una máquina obturadora para cortar y obturar un conducto que conecta un dispositivo de muestras de ensayo con un receptáculo de fluido que contiene una muestra fluida, la cual comprende un elemento de corte móvil y un motor para mover dicho elemento de corte, caracterizada por que comprende:

30 un recinto, que tiene una abertura y una pantalla de protección que es móvil entre una primera posición, que cubre dicha abertura, y una segunda posición, que no cubre dicha abertura;

un conjunto de elemento de corte móvil, que tiene una posición de repliegue situada dentro de dicha abertura;

un motor, destinado a mover dicho conjunto de elemento de corte a través de dicha abertura, hasta una posición desplegada en la que dicho conjunto de elemento de corte se coloca externamente a dicho recinto, en una posición

35 apta para cortar dicho conducto, de tal manera que el movimiento de dicho conjunto de elemento de corte a través de dicha abertura hace que dicha pantalla de protección se mueva hasta dicha segunda posición, y de modo que el movimiento de dicho conjunto de elemento de corte desde dicha posición desplegada hasta dicha posición de repliegue hace que dicha pantalla de protección se mueva desde dicha segunda posición hasta dicha primera posición, que cubre dicha abertura, por lo que, cuando dicho conjunto de elemento de corte se encuentra en dicha

40 posición de repliegue, dicha pantalla de protección y dicho recinto impiden un contacto fortuito con dicho conjunto de elemento de corte.

En semejante máquina obturadora, dicho conjunto de elemento de corte comprende, preferiblemente, un alambre de corte caliente con corriente procedente de una fuente de aporte de corriente constante.

45 De acuerdo con una realización de la presente invención, cuando dicha máquina obturadora se instala en un instrumento de ensayo de muestras automatizado, dicho motor y dicho recinto están construidos y dispuestos de un modo tal, que dicho motor acciona dicho conjunto de elemento de corte con respecto a dicho recinto en una dirección que tiene componentes tanto vertical como horizontal con respecto a dicho instrumento, por lo que el ajuste del funcionamiento de dicho motor tiene como resultado un ajuste de la posición de dicho conjunto de elemento de corte con respecto a dicho instrumento, tanto en la dirección horizontal como en la vertical.

50 Preferiblemente, dicho motor mueve dicha máquina obturadora a lo largo de una línea contenida en un plano vertical con respecto a dicho instrumento, de manera que dicha línea está inclinada en relación con un eje horizontal en un ángulo de entre 20 y 70 grados.

55 En general, el mencionado dispositivo de muestras de ensayo comprende una tarjeta de muestras de ensayo de múltiples cavidades, y dicho conducto comprende un tubo de transferencia para la introducción de una muestra fluida dentro de dicha tarjeta de muestras de ensayo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, cuando dicha máquina obturadora se instala en un instrumento de ensayo de muestras automatizado, dicho conjunto de elemento de corte comprende, de manera adicional, un alambre de corte y un miembro cargado por resorte, configurado para su acoplamiento con dicho dispositivo de ensayo de muestras cuando dicho conjunto de elemento de corte es movido hacia dicha posición

5 desplegada, y, cuando dicho alambre de corte se encuentra en dicha posición desplegada, el acoplamiento de dicho miembro cargado por resorte con dicho dispositivo de muestras de ensayo fuerza el mencionado dispositivo de muestras de ensayo contra una estructura fija de dicho instrumento, a fin de sujetar, con ello, dicho dispositivo de muestras de ensayo en una posición fija al tiempo que dicho alambre de corte corta y obtura dicho conducto.

10 Habiendo indicado el alcance de la presente invención, esta se describirá e ilustrará, a continuación, adicionalmente, en el contexto de términos más generales.

En un primer aspecto, se proporciona una característica de seguridad para una máquina obturadora que implica el diseño de un recinto para la máquina obturadora y una pantalla de protección retráctil que impide el contacto fortuito de un usuario con el conjunto de corte. En particular, se proporciona una máquina obturadora para cortar y cerrar herméticamente, u obturar, un conducto que conecta un dispositivo de muestras de ensayo con un receptáculo de fluido que contiene una muestra fluida. La máquina obturadora incluye un recinto que tiene una abertura y una pantalla de protección que es móvil entre una primera posición, que cubre la abertura, y una segunda posición, retraída. La máquina obturadora incluye un conjunto de elemento de corte móvil (por ejemplo, un alambre calentado y estructuras asociadas) que tiene una posición de repliegue situada dentro del recinto. La máquina obturadora incluye, de manera adicional, un motor para mover el conjunto de elemento de corte a través de la abertura, hasta una posición desplegada en la cual el conjunto de elemento de corte se coloca externamente al recinto, en una posición apta para cortar el conducto. La acción de movimiento del conjunto de elemento de corte a través de la abertura provoca que la pantalla de protección se mueva hasta la posición retraída. Por otra parte, la acción de movimiento del conjunto de corte desde la posición desplegada hasta la posición de repliegue provoca que la pantalla de protección se retrague a la primera posición que cubre la abertura. De acuerdo con ello, cuando el elemento de corte se encuentra en la posición de repliegue, la pantalla de protección y el recinto impiden un contacto fortuito con el conjunto de corte.

En un segundo aspecto, se ha diseñado una máquina obturadora de un modo tal, que el corte del conducto de fluido (tubo de transferencia) es controlado de forma más precisa. Esto se consigue mediante un miembro cargado por resorte, o «almohadilla», y una estructura fija correspondiente del instrumento, que, conjuntamente, sujetan el dispositivo de muestras en su posición e impiden su movimiento lateral mientras el elemento de corte está cortando a través del tubo de transferencia. En esta realización, la máquina obturadora se instala en un instrumento de ensayo de muestras automatizado. El conjunto de elemento de corte móvil tiene una posición de repliegue y una posición desplegada. El conjunto de elemento de corte comprende un alambre de corte y el miembro cargado por resorte, o «almohadilla». La almohadilla se acopla con el dispositivo de muestras de ensayo cuando el conjunto de elemento de corte es movido hasta la posición desplegada. La máquina obturadora incluye, de manera adicional, un motor para mover el conjunto de elemento de corte desde la posición de repliegue hasta la posición desplegada. El funcionamiento de la almohadilla es tal, que, cuando el conjunto de elemento de corte es movido hasta la posición desplegada, el acoplamiento de la almohadilla con el dispositivo de muestras de ensayo fuerza el dispositivo de muestras de ensayo contra la estructura fijada en el instrumento (por ejemplo, un raíl que se extiende horizontalmente), a fin de sujetar, con ello, el dispositivo de muestras de ensayo al tiempo que el alambre de corte corta y obtura el conducto. La estructura fija puede ser cualquier estructura adecuada (superficie, raíl o estructura especialmente diseñada) que se coloque con respecto a la máquina obturadora de un modo tal, que, cuando el elemento de corte de la máquina obturadora se encuentra en la posición desplegada, el miembro cargado por resorte se acopla con el dispositivo de muestras de ensayo y sujetela dispositivo, esto es, impide el movimiento lateral, mientras el alambre de corte está cortando el conducto. La acción de corte puede producirse por el movimiento del dispositivo de ensayo más allá del alambre, en cuyo caso el miembro cargado por resorte permite el movimiento del dispositivo de ensayo más allá del alambre en la dirección de desplazamiento, pero sigue sujetando el dispositivo contra la estructura fija con el fin de impedir cualquier movimiento lateral sustancial (movimiento en perpendicular a la dirección de desplazamiento del dispositivo de muestras de ensayo, más allá del alambre).

50 En otro aspecto, la colocación del conjunto de corte con respecto al dispositivo de muestras de ensayo y al conducto que se ha de cortar y obturar se aproxima más por medio de una disposición única en la cual un único motor mueve el conjunto de corte en una dirección que tiene componentes tanto vertical como horizontal (esto es, formando un ángulo). El cambio de funcionamiento del motor (tal como mediante el ajuste del *firmware* [software instalado de forma permanente en hardware] para establecer los límites del desplazamiento del motor), ajusta la posición del 55 conjunto de elemento de corte en las direcciones tanto horizontal como vertical. En particular, se proporciona una máquina obturadora para cortar y, por tanto, obturar un conducto que conecta un dispositivo de muestras de ensayo a un receptáculo de fluido que contiene una muestra fluida. La máquina obturadora se instala en un instrumento de muestras de ensayo automatizado. La máquina obturadora incluye el conjunto de elemento de corte móvil y el motor para mover el conjunto de elemento de corte desde la posición de repliegue hasta la posición desplegada. El 60 motor se ha construido y dispuesto de manera tal, que el motor acciona el conjunto de elemento de corte con respecto al recinto en una dirección que tiene componentes tanto vertical como horizontal con respecto al instrumento, por lo que el ajuste del funcionamiento del motor da como resultado un ajuste de la posición del

conjunto de elemento de corte con respecto al instrumento tanto en la dirección horizontal como en la vertical.

Estas y otras características de las disposiciones de máquina obturadora se apreciarán de forma más completa tras la consideración de la siguiente descripción detallada y de las figuras de dibujos que se acompañan.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 es una vista en perspectiva de una realización preferida de un sistema compacto e integrado para tratar muestras de ensayo y dispositivos de muestras de ensayo. El instrumento incluye una estación de vacío, a la izquierda, para la carga por vacío de dispositivos de muestras de ensayo que son recibidos en un elemento portador, y un subsistema independiente de tratamiento de elemento portador y dispositivos de muestras de ensayo, a la derecha, que trata el elemento portador y los dispositivos de muestras de ensayo una vez que los dispositivos de muestras de ensayo han sido cargados por la estación de vacío. La estación obturadora se ha incluido como un módulo en el subsistema de tratamiento de elemento portador y dispositivos de ensayo.
- 10 La Figura 2 es una vista en alzado frontal del instrumento de la Figura 1.
- La Figura 3 es una vista en planta superior del instrumento de la Figura 1.
- 15 La Figura 3A es una vista frontal del instrumento de la Figura 1, con las puertas y paneles frontales abiertos, y el panel superior y la parte superior de acceso de usuario retirados.
- La Figura 3B es una vista frontal detallada de la cámara de vacío, con la puerta abierta de manera que se muestra la colocación de un elemento portador cargado con dispositivos de muestras de ensayo, y con tubos situados dentro de la cámara de vacío.
- 20 Las Figuras 4 y 5 son diagramas de vistas en planta superior y frontal, respectivamente, del instrumento de la Figura 1, que muestran el emplazamiento general de subconjuntos y subsistemas específicos en el instrumento; la familiarización con estas figuras será de ayuda a la hora de comprender los dibujos más detallados de las figuras subsiguientes, particularmente de las Figuras 16-21.
- 25 La Figura 6 es una vista en alzado de un dispositivo de muestras de ensayo en la forma de una tarjeta de muestras de ensayo de múltiples cavidades. El instrumento de las Figuras 1-5 se ha diseñado para tratar un lote de tarjetas de la Figura 6 de una sola vez, por medio de un elemento portador. El elemento portador recibe una pluralidad de las tarjetas de muestras de ensayo de la Figura 6 y una pluralidad de receptáculos abiertos, por ejemplo tubos de ensayo, que contienen una muestra fluida que se ha de ensayar.
- 30 La Figura 7 es una vista en perspectiva de un elemento portador cargado con dispositivos de muestras de ensayo y receptáculos abiertos. Cuando los dispositivos de muestras de ensayo y los receptáculos se colocan en el elemento portador, cada uno de los dispositivos de muestras de ensayo se coloca en comunicación de fluido con una muestra situada dentro de un receptáculo abierto, por medio de un tubo de transferencia, tal como se muestra.
- La Figura 8 es una vista en perspectiva de un elemento portador vacío de la Figura 7.
- La Figura 9 es otra vista en perspectiva de un elemento portador vacío de la Figura 7.
- La Figura 10 es una vista en planta superior del elemento portador de la Figura 7.
- 35 La Figura 11 es una vista en alzado lateral del elemento portador de la Figura 7.
- La Figura 12 es una vista en alzado lateral del elemento portador de la Figura 7, opuesta a la que se ha mostrado en la Figura 11.
- La Figura 13 es una vista desde un extremo del elemento portador de la Figura 7, que muestra el mango.
- La Figura 14 es una vista desde el extremo opuesto del elemento portador de la Figura 7.
- 40 La Figura 15 es una vista en planta inferior del elemento portador de la Figura 7, que muestra las características de nervadura y de colocación de interrupción óptica formadas frente a frente con las ranuras de recepción del dispositivo de muestras de ensayo.
- La Figura 16 es una vista en perspectiva desde delante del instrumento de la Figura 1, del que se han retirado las puertas de recogida de residuos y de carga / descarga de elemento portador, y del cual se ha retirado la puerta de acceso frontal de usuario.
- 45 La Figura 17 es una vista en perspectiva del instrumento de las Figuras 1 y 16, del que se han retirado todos los paneles y puertas del instrumento, de manera que muestra, generalmente, los lados frontal e izquierdo del instrumento, a fin de ilustrar mejor los subsistemas y componentes subordinados, o subcomponentes, del instrumento, en particular, los subsistemas de vacío, de desechar de residuos, y de lectura del dispositivo de

muestras de ensayo.

La Figura 18 es otra vista en perspectiva del instrumento de las Figuras 1 y 16, del que se han retirado todos los paneles y puertas del instrumento, de manera que muestra, generalmente, los lados frontal y derecho del instrumento, a fin de ilustrar mejor los subsistemas y subcomponentes del instrumento, en particular, los subsistemas de desechar de residuos, de máquina obturadora y de estación de incubación.

5 La Figura 19 es una vista en planta superior del instrumento de las Figuras 16 y 17.

La Figura 20 es una vista en alzado frontal del instrumento de las Figuras 16-19.

La Figura 21 es una vista en perspectiva de la parte superior del instrumento, del que se ha retirado el panel superior con el fin de ilustrar mejor los diversos componentes y subsistemas del instrumento.

10 La Figura 22 es una vista en perspectiva y en despiece de la estación obturadora de la Figura 20.

La Figura 23 es otra vista en perspectiva y en despiece de la estación obturadora de la Figura 22.

La Figura 24 es una vista en perspectiva y ensamblada del conjunto obturador.

La Figura 25 es una vista lateral del subconjunto de cargador automatizado de tarjetas.

La Figura 26 es una vista en perspectiva del subconjunto de cargador automatizado de tarjetas de la Figura 25.

15 Las Figuras 27 y 28 son dos vistas en perspectiva que muestran el funcionamiento del subconjunto de cargador automatizado de tarjetas de las Figuras 25 y 26, al cargar tarjetas en la estación de incubación del instrumento de la Figura 1.

La Figura 29 es una vista en perspectiva y en despiece del conjunto de transporte que mueve el elemento portador de las Figuras 7-17 a través de los diversos módulos o estaciones del subsistema de tratamiento de elemento portador y de dispositivos de muestras de ensayo, perteneciente al instrumento de la Figura 1.

20 La Figura 30 es una vista en planta superior del conjunto de transporte de la Figura 29.

La Figura 31 es una vista desde un extremo del conjunto de transporte de las Figuras 29 y 30.

La Figura 32 es una vista detallada en perspectiva del bloque de acoplamiento de elemento portador de las Figuras 29-31.

25 La Figura 33 es una vista que muestra el movimiento de un elemento portador cargado, a su paso por una estación de detección que detecta la posición del elemento portador con respecto a un módulo de tratamiento específico existente en el instrumento, aquí, el subconjunto de cargador automatizado de tarjetas de las Figuras 25 y 26.

30 La Figura 34 es un diagrama de flujo detallado que muestra el flujo de trabajo y la secuencia de etapas del uso del instrumento y del elemento portador, receptáculos de muestras de ensayo y dispositivos de muestras de ensayo asociados.

Descripción detallada de la realización preferida

La presente invención se refiere a un mecanismo de obturación para obturar un tubo de transferencia o una estructura similar de un dispositivo de muestras de ensayo. Se describe una realización preferida en el momento presente de una estación obturadora 400 de un instrumento de ensayo de muestras automatizado 10, en combinación con las Figuras 7, 17 y 18, y 22-24. A fin de apreciar el modo como funciona la realización que se ilustra de la invención de máquina obturadora, la memoria describirá la invención en el contexto de un formato de instrumento de ensayo de muestras y de dispositivo de muestras de ensayo particulares. Sin embargo, la invención puede ponerse en práctica en otros entornos, y la presente invención se proporciona a modo de ilustración, y no de limitación.

40 Vista general del sistema

Se describirá, a continuación, una vista general de un instrumento compacto, de alta capacidad de transferencia, para el tratamiento de muestras de ensayo, en combinación con las Figuras 1-5. Los detalles de la construcción y del funcionamiento del instrumento se describirán más adelante en combinación con las Figuras 6-34.

45 El instrumento 10 trata un lote de dispositivos de muestras de ensayo en forma de tarjetas de muestras de ensayo de múltiples cavidades, en la realización que se ilustra. En la Figura 6 se muestra una tarjeta de muestras de ensayo representativa 100, la cual se describirá de forma subsiguiente. Las tarjetas 100 son inicialmente cargadas dentro de una cajeta (elemento portador) 200, mostrado en las Figuras 7-15. El elemento portador 200 porta, de manera adicional, un conjunto de receptáculos de fluido (tubos de ensayo) 106 (Figura 7) que contienen una muestra fluida.

Cada dispositivo 100 de muestras de ensayo se coloca en comunicación de fluido con un receptáculo de fluido asociado 106, por medio de un tubo de transferencia 102, mostrado en las Figuras 6 y 7. La muestra se carga dentro de la tarjeta por medio de una estación de carga por vacío existente en el instrumento 10, de la manera que se describe más adelante.

- 5 El instrumento 10 de las Figuras 1-5 es una parte de tratamiento de muestras y recogida de datos de un sistema global de ensayo de muestras. El sistema global incluye una estación de identificación autónoma e independiente en la que se exploran códigos de barras dispuestos en los dispositivos de muestras de ensayo, las tarjetas son cargadas dentro del elemento portador 200, y se aplica al elemento portador un código de barras, que es explorado. Estas funciones son similares al sistema de identificación independiente que se describe en la Patente de los EE.UU., de Fanning et al., Nº 5.869.006, incorporada a modo de referencia en la presente memoria. El sistema global incluye, de manera adicional, una estación de trabajo que tiene un sistema de tratamiento informático que recibe datos del sistema lector del instrumento. Estos aspectos de identificación y de tratamiento informático del sistema global no son particularmente pertinentes para la presente invención y únicamente se expondrán adicionalmente en tanto en cuanto sean relevantes.
- 10 15 El instrumento ilustrado se diseñó a modo de alternativa más pequeña y de menor coste frente a instrumentos de ensayo de muestras más complejos, tales como el sistema descrito en la Patente de Fanning et al. antes referida, para uso en aplicaciones de orden de bajo a medio, tanto en el mercado clínico como en el industrial. El instrumento hace posible un llenado, obturación y carga semiautomatizados de los dispositivos de muestras de ensayo, tal y como se describirá en detalle más adelante. Sin embargo, mientras que la Patente de Fanning et al. de la técnica anterior, '006, y el instrumento Vitek 2 daban soporte a funciones de dilución y pipeteado automatizadas, estas funciones se llevan a cabo fuera de línea por parte del usuario, ya sea manualmente, ya sea utilizando otros equipos. En otras palabras, el usuario prepara las muestras de manera tal, que estas pueden ser directamente cargadas en el interior de los dispositivos de muestras de ensayo desde su tubo de ensayo asociado. Estas tareas fuera de línea se explicarán con mayor detalle en combinación con el diagrama de flujo de trabajo de la Figura 34.
- 20 25 30 Como en el caso del instrumento Vitek 2, el instrumento 10 de las Figuras 1-5 proporciona una estación de vacío 300 para la inoculación de las muestras fluidas al interior de las cavidades 104 de la tarjeta 100 de muestras de ensayo de la Figura 6. Sin embargo, en el presente sistema, la carga por vacío se lleva a cabo de forma semiautomática, tal y como se describe en esta memoria, pero no de manera completamente automática. En particular, el usuario coloca manualmente el elemento portador cargado dentro de la estación de vacío. Cuando las muestras fluidas se introducen en las cavidades 104 de la tarjeta 100, la muestra fluida rehidrata agentes previamente cargados en el interior de las cavidades de la tarjeta, en el momento de la fabricación.

35 Tras la carga por vacío, el elemento portador 200 se coloca entonces manualmente dentro de un compartimiento independiente existente en el instrumento 10, el cual contiene un subsistema 50 de tratamiento de elemento portador y de dispositivos de muestras de ensayo. Este subsistema 50 incluye una estación de obturación 400 que funciona para cerrar herméticamente, u obturar, las tarjetas mediante el corte del tubo 102 de transferencia de fluido. El instrumento 10 incluye un subsistema 500 de cargador automatizado de tarjetas, que carga automáticamente las tarjetas 100 una de cada vez dentro de una estación de incubación 600. La estación de incubación 600 incluye un carrusel rotatorio que sujetas las tarjetas. Las tarjetas se mantienen a una temperatura que se controla con precisión. El sistema de incubación incluye un mecanismo de eyeccción de tarjetas que eyecta las tarjetas desde el carrusel una a una y sitúa las tarjetas sobre un conjunto de transporte 700 que porta las tarjetas hasta un subsistema lector 800 de tarjetas. El subsistema lector 800 de tarjetas incluye estaciones ópticas de transmitancia que llevan a cabo lecturas colorimétricas periódicas de las cavidades 104 de las tarjetas 100. Un algoritmo de software determina cambios en las configuraciones de las cavidades de reactivo individuales 104 y traduce estas configuraciones a la identificación de organismos o a conjuntos de resultados antimicrobianos. Cuando la lectura se considera completa, las tarjetas 100 son enviadas, por medio del conjunto de transporte 700 de tarjetas, a un sistema de desechar 900 de tarjetas, el cual mantiene las tarjetas para que sean retiradas del instrumento por el usuario. En caso de que se requiera una lectura adicional, las tarjetas son trasladadas de vuelta al interior de la estación de incubación 600 para ser adicionalmente incubadas y para su lectura adicional.

40 45 50 Se proporciona un sistema de transporte 1000 de elemento portador en el instrumento, destinado a trasladar el elemento portador 200, cargado, adelante y atrás en el interior del subsistema de tratamiento 50 de elemento portador y dispositivos de muestras de ensayo del instrumento 10. El conjunto de transporte 1000 se describe en conjunción con las Figuras 29-33.

55 60 El instrumento de las Figuras 1-5 y 16-33 puede ser regulado en escala, tanto en aumento como en disminución, a fin de ofrecer la capacidad de tratar 60 tarjetas de muestras de ensayo al mismo tiempo, o incluso más. La presente exposición se concentrará en una realización para tratar seis elementos portadores completamente cargados (60 dispositivos de muestras de ensayo). Se apreciará que, al proporcionar una estación de incubación de carrusel más grande, o bien una segunda estación de incubación y una segunda estación óptica, y sus conjuntos de transporte de tarjetas asociados, la capacidad puede ser doble.

65 El instrumento 10 lleva a cabo todo el control del llenado de las cavidades de muestra (la tarjeta de muestras de ensayo) y de la incubación / lectura óptica. El instrumento 10 también da soporte al flujo de trabajo del usuario en

dos etapas para el tratamiento previo al ensayo: hidratación con reactivo e inoculación de muestra (carga por vacío). El tratamiento previo al ensayo es seguido por las etapas llevadas a cabo automáticamente en el instrumento: verificación de la cajeta y de la organización de las muestras utilizando un lector de código de barras colocado estratégicamente en el instrumento, obturación del tubo de transferencia de tarjeta, carga de tarjetas de muestras de ensayo dentro de la estación de incubación, lectura de las tarjetas, y descarga y retorno al usuario del elemento portador y los tubos de ensayo, ya tratados. Al cargar las tarjetas 100 en el interior del sistema de incubación 600, el instrumento controla la temperatura de incubación, la lectura óptica y la transferencia de datos al sistema de tratamiento informático de la estación de trabajo durante el tiempo de tratamiento del ensayo. El instrumento eyecta entonces las tarjetas con la finalización del ensayo, por medio del transporte de las tarjetas de muestras de ensayo al interior del sistema de desecharo 900 de tarjetas.

Características de puerta y de interfaz de usuario (Figuras 1-3B)

Haciendo referencia, en primer lugar, a las Figuras 1-3B, el instrumento 10 incluye un conjunto de paneles 12 que cubren el aparato de tratamiento de muestras interno. El aparato de tratamiento interno se describe con mayor detalle en las Figuras 16 y siguientes. Los paneles 12 incluyen una puerta de vacío articulada 302 que proporciona acceso a una cámara de vacío 304, las cuales forman parte del sistema de carga por vacío 300 del instrumento. El usuario coloca una cajeta 200 cargada total o parcialmente (un conjunto de hasta 10 tarjetas 100 de muestras de ensayo, cada una de ellas conectada a un tubo de ensayo asociado 106 a través de un tubo de transferencia 102, tal como se muestra en la Figura 7) en el interior de la cámara de vacío 304, a la manera mostrada en la Figura 3B, y cierra la compuerta de vacío 302. Se crea un vacío por aspiración en la cámara 304, y la liberación del vacío carga las muestras fluidas al interior de las cavidades de las tarjetas 100 de muestras de ensayo. Tal y como se muestra en la Figura 4, el sistema de vacío 300 incluye, de manera adicional, un conjunto de bomba de vacío 306 que suministra un vacío a la cámara de vacío 304.

El instrumento incluye, de manera adicional, una puerta de carga / descarga articulada 14. El usuario abre esta puerta para exponer o dejar al descubierto una estación de carga y descarga 16 de elemento portador, que se muestra mejor en la Figura 3A, e introduce el elemento portador (cargado) dentro del subsistema de tratamiento 50 de elemento portador y de dispositivos de muestras de ensayo. El elemento portador 200, cargado (con la carga por vacío recién completada), se coloca en el interior de la máquina, en la estación de carga 16 de elemento portador para su tratamiento subsiguiente en el instrumento (obturación, incubación, lectura, desecharo). El sistema de transporte 1000 del instrumento se acopla con el elemento portador 200, cargado, y continúa desplazando el elemento portador como una unidad a las estaciones del instrumento, como se describe con detalle más adelante.

El instrumento incluye, de manera adicional, una compuerta de acceso 902 para residuos, que forma parte del sistema de desecharo 900 de tarjetas. La compuerta 902 constituye los medios por los cuales el usuario puede acceder a un compartimiento 904 de residuos. Un receptáculo extraíble con la forma de un balde (906, Figura 16) se coloca en el compartimiento 904 de residuos. Las tarjetas de muestras de ensayo se dejan dentro del balde 906 una vez completado el procedimiento de lectura. Cuando el balde está lleno, el balde es retirado, las tarjetas, desecharadas, y el balde es reemplazado por otro dentro del compartimiento 904 de residuos.

El instrumento incluye, de manera adicional, una puerta de acceso de usuario frontal 18, una puerta de acceso de usuario superior 20, así como un panel de servicio superior y paneles laterales y trasero, que no son relevantes para la presente exposición. Estas puertas proporcionan acceso para la limpieza periódica del instrumento o para dar servicio a los componentes del instrumento. El acceso al interior del instrumento 10 se ve restringido durante el tratamiento para la seguridad del usuario y con el fin de garantizar un tratamiento ininterrumpido de las tarjetas. El instrumento 10 supervisa el estado de todas las puertas por medio de sensores. Las puertas que proporcionan acceso a las partes móviles, tales como la puerta de acceso de usuario frontal 18 y la puerta de carga / descarga 14, también tienen cierres de puerta que son supervisados.

45 La puerta de vacío 302 y la puerta de carga / descarga 14 son puertas rebajadas redondas. Las puertas pivotan en direcciones opuestas con el fin de proporcionar una transferencia sin obstrucciones de la cajeta 200 desde la cámara de vacío 304 hasta la estación de carga 16. Un retén existente en la articulación para estas puertas permite que la puerta permanezca abierta más de 90°, hasta que el usuario esté listo para cerrarla. Las articulaciones se disponen rebajadas y ocultas de la vista cuando las puertas se cierran.

50 El instrumento incluye una interfaz de usuario compacta 22. La interfaz de usuario incluye un teclado y una pantalla de LCD, los cuales están situados en el panel frontal de interfaz de usuario, en la parte superior izquierda del instrumento 10, tal y como se muestra en la Figura 1. El instrumento se sirve de una pantalla para comunicar mensajes acerca de su funcionamiento y de su estatus. También se utiliza un indicador audible, en combinación con el dispositivo de presentación visual de LCD, con el fin de avisar al usuario cuando se ha completado una tarea o si se ha producido un error. El teclado se utiliza para responder a instrucciones, enviar órdenes al instrumento y llevar a cabo otras funciones. Unas luces indicadoras situadas cerca de la puerta de vacío y de las puertas de carga / descarga proporcionan información de estado adicional al usuario.

Características del dispositivo 100 de muestras de ensayo (Figura 6)

La realización ilustrada se ha diseñado para tratar dispositivos de muestras de ensayo en forma de tarjetas de muestras de ensayo de múltiples cavidades. Las personas expertas en la técnica apreciarán que el instrumento, así como sus componentes constituyentes, pueden ser configurados para tratar otros tipos de aparatos de muestras de ensayo, y que la invención no está limitada a ningún formato o diseño particular para el aparato de muestras de ensayo.

En la Figura 6 se muestra una tarjeta de muestras de ensayo representativa. La tarjeta 100 es un objeto plano y delgado que tiene superficies frontal y trasera que están cubiertas con una cinta de obturación despejada, transparente y permeable al oxígeno. La tarjeta contiene 64 cavidades 104 de muestra de ensayo y una red 108 de pasos de fluido internos que conecta cada una de las cavidades a una lumbrera de admisión 110 de fluido y a un colector de distribución de fluido. El tubo de transferencia 102 de fluido es insertado automáticamente en la lumbrera de admisión 108 de fluido a la manera mostrada, y bloqueado en su lugar utilizando las enseñanzas de la Patente de los EE.UU., de O'Bear et al., Nº 6.309.890. Durante la carga por vacío de la tarjeta, la muestra fluida 120 se introduce en la tarjeta 100 desde el tubo de transferencia 102 de fluido y se desplaza a lo largo del curso de la red 108 de pasos de fluido internos. La muestra fluida llena las cavidades 104 de las tarjetas, en cuyo interior el fluido rehidrata unos reactivos o medios de crecimiento secos. En condiciones de incubación, se produce una reacción entre los reactivos de las cavidades de la tarjeta y el microorganismo contenido en la muestra fluida. Como resultado de esta reacción, la transmitancia de la luz a través de las cavidades cambia. La óptica del instrumento 10 lee periódicamente las cavidades de la tarjeta 100 mediante la obtención de mediciones de transmitancia en longitudes de onda particulares de la luz.

Las tarjetas para uso con la realización ilustrada se describen de manera extensa en la literatura patente y se omite, por tanto, una explicación más detallada. Se remite al lector a las siguientes Patentes de los EE.UU. para detalles adicionales: 5.609.828, 5.746.980, 5.670.375, 5.932.177, 5.916.812, 5.951.952, 6.309.890 y 5.804.437. Cada una de estas Patentes se incorpora a la presente memoria como referencia.

25 Características del elemento portador 200 (Figuras 7-15)

Haciendo referencia, a continuación, a las Figuras 7-15, el elemento portador 200 o cajeta es un componente de plástico moldeado que alberga un conjunto de tarjetas 100 de muestras de ensayo y tubos de ensayo 106 asociados. En la realización ilustrada, el elemento portador 200 alberga un máximo de 10 tarjetas de ensayo dentro de unas ranuras 202 especialmente dispuestas al efecto. La parte delantera 204 de la cajeta 200 tiene una ranura 206 para tubo de ensayo, para cada tubo de ensayo 106. Las ranuras se han numerado del 1-10 a través de la parte frontal de la cajeta para propósitos de identificación. Un mango 208 situado en el lado derecho hace posible una susceptibilidad de porte con una sola mano. Una etiqueta de código de barras retirable 210 se ha aplicado en el lado opuesto del elemento portador 200, en la parte de panel plana 215 (véanse las Figuras 7 y 14). El código de barras 210 proporciona la identificación de la cajeta cuando esta es leída por un lector de código de barras existente en el instrumento 10. A cada una de las tarjetas de muestras de ensayo se le aplica un código de barras 120, tal como se muestra en la Figura 7.

El usuario carga el elemento portador 200 con tubos 106 de extractos de un paciente (o, más generalmente, una muestra fluida) y tarjetas de ensayo 100, antes de colocar el elemento portador dentro de la cámara de vacío 304 (Figura 3A) para el procedimiento de llenado. La forma asimétrica del elemento portador 200 y de las estructuras de recepción de la cámara de vacío 304, según se muestran en la Figura 3B, garantiza que el elemento portador 200 es adecuadamente cargado dentro del instrumento (esto es, el mango 208 se encuentra hacia la parte frontal del instrumento). Una vez completado el procedimiento de carga por vacío, el usuario abre la puerta 302 que da a la cámara de vacío 304, y retira el elemento portador 200 de la cámara de vacío 304 y la coloca dentro de la estación de carga / descarga 16.

45 El elemento portador 200 es un componente principal del sistema de transporte 1000. Una característica de bloqueo especial del sistema de transporte 1000 hace posible que el sistema de transporte mueva el elemento portador a través de las estaciones de tratamiento existentes en el subsistema de tratamiento 50 de elemento portador y de dispositivos de muestras de ensayo, y de vuelta a la estación de carga / descarga 16. Unos sensores de interrupción óptica existentes en el sistema de transporte detectan las ranuras 212 (Figuras 8, 9 y 15) que se han formado en la parte inferior del elemento portador 200. Los sensores de interrupción óptica y las ranuras permiten que el microcontrolador del instrumento efectúe un seguimiento de la ubicación de la cajeta. Las ranuras de interrupción 212 son huecos conformados en forma de U, practicados en una nervadura 214 formada en la parte inferior del elemento portador 200. Cada ranura 212 se ha colocado frente a frente con la posición de la tarjeta situada directamente por encima de ella. Por lo tanto, cuando los sensores de interrupción detectan la posición de una ranura 212, estos también detectan la posición de la tarjeta asociada. Esta característica facilita una colocación del elemento portador precisa para las operaciones de obturación automatizada y para la carga automática de las tarjetas desde el elemento portador 200 al interior de la ranura de entrada existente en la estación de incubación.

Características de estación de vacío 300 (Figuras 1-4, 7, 17)

Haciendo referencia a las Figuras 1-4 y 7, el usuario coloca el elemento portador 200, cargado con las tarjetas 100 de muestras de ensayo y con los tubos de ensayo 106, tal como se muestra en la Figura 7, dentro de la cámara de vacío 304 de la Figura 3A, y cierra la puerta 302. El tratamiento de vacío se activa a través del teclado 22 de la interfaz de usuario. Un elemento de obturación 306 de silicio, situado en la puerta 302 de la cámara de vacío, presiona contra la superficie 308 de panel frontal, con lo que obtura la cámara de vacío 304. La bomba de vacío del conjunto de bomba de vacío 306 (Figuras 4 y 17) comienza a aspirar el aire desde la cámara 304. El aire escapa de los canales y cavidades de la tarjeta a través de los tubos de transferencia, y hacia arriba, a través de la suspensión o muestra fluida contenida en los tubos de ensayo 106. Los canales y las cavidades del interior de cada tarjeta se encuentran ahora sometidos a un vacío.

La estación de vacío llena la tarjeta con la suspensión de inoculación contenida en los tubos de ensayo 106, utilizando los principios de desplazamiento por vacío preconizados en la Patente de los EE.UU., de Fanning et al., Nº 5.965.090, y regulada por un sistema de realimentación servoneumático bajo el control de un microcontrolador.

En particular, una vez transcurrido un corto periodo de tiempo, el vacío es liberado con un caudal controlado, desde la cámara de vacío. La presión de aire creciente dentro de la cámara fuerza la suspensión desde cada tubo de ensayo 106, a través del tubo de transferencia 102 y al interior de los canales de fluido internos y cavidades 104 de la tarjeta 100. Este proceso se produce, por supuesto, simultáneamente para todas las tarjetas presentes en el elemento portador situado en la cámara de vacío. El resultado es la carga por vacío de todas las tarjetas 100 en el elemento portador 200. El elemento portador 200 se encuentra ahora listo para su inserción dentro de la estación de carga 16 de la Figura 3A y su tratamiento en el interior de esta por parte del subsistema de tratamiento 50 de elemento portador y de dispositivos de ensayo, en el resto del instrumento 10.

Subsistema de tratamiento de elemento portador y de dispositivos de muestras de ensayo (Figuras 1, 4, 5, 16-33)

Ahora que se han tratado el elemento portador 200 y los dispositivos 100 de muestras de ensayo en la estación de vacío 300, el elemento portador 200 se encuentra, en este momento, listo para su colocación en el interior de la estación de carga 16 y para ser tratado por el resto de subsistemas del instrumento, a los que se hace referencia, en su conjunto, en esta memoria como el subsistema de tratamiento 50 de elemento portador y de dispositivos de muestras de ensayo. Este grupo de componentes incluye el sistema de transporte 1000, la estación de obturación 400, el subconjunto de cargador automatizado 500 de tarjetas, la estación de incubación 600, el subsistema de transporte 700 de tarjetas, la estación de lectura óptica 800 y el sistema de desechado 900. Estas características se describirán con mayor detalle en esta sección.

Estación de carga y descarga 16 de elemento portador (Figuras 1, 3A, 16)

La estación de carga / descarga 16 es donde el operario carga manualmente el elemento portador de tarjetas llenas para inicial los tratamientos de obturación, incubación y lectura. La puerta de carga / descarga 14 (Figura 1) permanecerá cerrada en todo momento, a menos que el usuario esté listo para cargar o descargar un elemento portador. La puerta 14 se ha mostrado retirada del instrumento en la Figura 16, a fin de ilustrar mejor la estación de carga / descarga 16.

El elemento portador 200, cargado (Figuras 3B, 7), se carga dentro del instrumento 10 a través de la puerta 14 de la estación de carga / descarga, abierta. Un sensor reflectante 1040 (Figura 17) dispuesto en la zona de carga se utiliza para detectar la presencia de un elemento portador 200 en la estación de carga / descarga 16. Una luz indicadora 32, situada por encima de la estación de carga / descarga 16, indica al usuario el estado de la estación de carga / descarga. Una vez cerrada la puerta 14, se inicia automáticamente el ciclo de tratamiento.

El sistema de transporte 1000 (Figuras 29-33) mueve el elemento portador 200 tirando de él o empujándolo a través de cada estación de tratamiento del interior del instrumento, de la manera que se describe más adelante. El microcontrolador del instrumento mantiene un seguimiento sobre dónde está situado el elemento portador 200, así como del estado del sistema de transporte, utilizando las ranuras 212 moldeadas en la parte inferior del elemento portador (anteriormente descritas) y los sensores ópticos 1050 A-C (Figura 29) que están estratégicamente colocados en el sistema de transporte 1000. El sistema de transporte 1000 y traslada el elemento portador de la estación de carga / descarga 16 a un escáner de código de barras en el que se leen el código de barras del elemento portador (Figura 7) y los códigos de barras de las muestras de ensayo, a la estación obturadora 400, a la estación cargadora automatizada 500 de tarjetas, donde las tarjetas son cargadas dentro de la estación de incubación de carrusel 600, y de vuelta a la estación de carga / descarga 16 para la retirada del elemento portador 200 y de los remanentes de los tubos de ensayo y del tubo de transferencia 102. El elemento portador se estaciona en la estación de carga / descarga 16, la puerta 14 se desbloquea y se avisa al operario por medio de la luz indicadora de carga / descarga 32. El elemento portador 200 puede ser entonces retirado, lo que permite el desechado de los residuos de los tubos de ensayo 106 y del tubo de transferencia 102, lo que hace que el elemento portador esté listo para el ensayo del siguiente lote de tarjetas de ensayo y sus muestras fluidas asociadas.

Estación lectora 60 de código de barras (Figuras 4, 5, 20, 17)

Una estación lectora 60 de código de barras (Figuras 4, 5) está emplazada en el instrumento 10, generalmente por debajo de la estación de lectura 800. La estación 60 explora automáticamente la información de código de barras de cada elemento portador 200 y de cada tarjeta de ensayo situada dentro del elemento portador 200 (véase la Figura 7), conforme estos pasan a través de la estación. La estación lectora 60 de código de barras consiste en un escáner

5 62 de código de barras (Figura 20) y un sensor 1042 de tarjeta (Figura 17). El sensor 1042 de tarjeta está situado sobre el alojamiento del conjunto de incubación 600, tan cerca de las tarjetas de la cajeta como sea posible. El sensor 1042 de tarjeta confirma la presencia de una tarjeta 100 dentro del elemento portador 200 y la ubicación de la ranura. Las ranuras 212 existentes en la parte inferior del elemento portador permiten al sistema de transporte 1000 emplazar cada tarjeta enfrente del escáner 62 de código de barras.

10 Como se muestra en la Figura 7, cada tarjeta 100 tiene un código de barras 120 aplicado de fábrica, que incluye información tal como el tipo del ensayo, el número de lote, la fecha de caducidad y un número de secuencia exclusivo. Cuando los códigos de barra 120 de tarjeta son explorados en la estación de trabajo independiente, en el momento de cargar las tarjetas dentro del elemento portador 200, el lector 62 de código de barras del instrumento proporciona un grado adicional de seguridad, al verificar que las tarjetas 100 son cargadas según se ha indicado por el usuario. Si los códigos de barras no son escaneados en la estación de trabajo independiente (modo de «cargar y marchar»), puede emplearse la hoja de trabajo del técnico de laboratorio para verificar que las tarjetas 100 se han cargado en el elemento portador 200 de la forma que se indica.

15 Los elementos portadores 200 y las tarjetas de ensayo 100 satisfactoriamente escaneados se permiten continuar hacia la estación obturadora 400. Los elementos portadores 200 y las tarjetas 100 que no pueden ser leídos en la estación 60 debido a errores tales como códigos de barras que faltan o que están dañados, tarjetas caducadas, así como tipos de tarjetas a los que no se da soporte, son devueltos a la estación de carga / descarga 16, y se avisa de ello al usuario por medio de la interfaz 22 de usuario o la luz indicadora 32. Se da al usuario la oportunidad de corregir el problema y volver a cargar el elemento portador 200 dentro de un intervalo de tiempo predeterminado.

Estación obturadora 400 (Figuras 4, 6, 7 y 17-24)

20 25 Haciendo referencia a las Figuras 4, 6, 7 y 17-24, antes de que la tarjeta de ensayo 100 pueda ser incubada y leída, las cavidades 104 de la tarjeta de muestras de ensayo han de ser encerradas herméticamente, u obturadas, con respecto al entorno exterior. La estación obturadora 400 proporciona esta función para todas las tarjetas cargadas dentro del elemento portador 200, una de cada vez. La estación obturadora 400 funde y obtura el tubo de transferencia 102 utilizando un alambre de nicromo retráctil 402 calentado, y, con ello, encierra herméticamente las tarjetas. Esta operación se describirá a continuación con mayor detalle.

30 Una vez que el elemento portador 200 se ha cargado dentro del instrumento, un bloque de transporte del sistema de transporte 1000 se acopla con el elemento portador 200 y tira de la cajeta 200 a lo largo del carril del sistema de transporte, a través de un sensor 1040 de elemento portador, un sensor 1042 de tarjeta y el escáner 62 de código de barras. Si el elemento portador pasa la inspección, este es desplazado de vuelta a lo largo del carril del sistema de transporte 1000, en dirección a la puerta de carga / descarga 14, donde la estación obturadora 400 opera para cortar y obturar todas las tarjetas contenidas en el elemento portador 200.

35 40 45 En particular, a medida que el elemento portador 200 se desplaza a través de la estación 400, el alambre caliente 402 es trasladado hacia debajo y formando un cierto ángulo, a través de una abertura 404, dentro de un recinto o alojamiento 406, hasta la misma elevación o altura que los tubos de transferencia 102 contenidos en el elemento portador 200, y, con ello, se expone a cada tubo de transferencia 102. Conforme el elemento portador 200 se hace avanzar lentamente por el sistema de transporte 1000 de elemento portador, cada tubo de transferencia es forzado a pasar por el alambre caliente 402. El alambre caliente 402 hace que el tubo de transferencia de plástico 102 se funda, con lo que se separa la mayor parte del tubo de transferencia, que cae al interior del tubo de ensayo 106. El resto del tubo de transferencia forma un corto tetón (por ejemplo, de 1,5 mm de longitud) obturado que se extiende hacia fuera desde la lumbrera de admisión 110 de fluido de la tarjeta (Figura 6). Al finalizar el tratamiento de obturación, se corta la alimentación energética del alambre 402 y este es retraído de vuelta al interior de su alojamiento 406 con el fin de eludir el contacto con el usuario. La temperatura del alambre 402 es controlada por una fuente de corriente constante controlada por microcontrolador, tal y como se describe en la Patente de los EE.UU., de Karl et al., Nº 5.891.396, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

50 55 El funcionamiento global de la máquina obturadora para cortar los tubos de transferencia 102 es similar al procedimiento descrito en la Patente de Karl et al. '396. A medida que las tarjetas 100 se desplazan y pasan por la maquina obturadora, los tubos de transferencia 102 son forzados a pasar por el alambre caliente 402, lo que funde el plástico y obtura las tarjetas. El alambre 402 y su conjunto asociado 408 se retraen entonces al interior del alojamiento 406. El elemento portador 200 es entonces trasladado a la estación cargadora automatizada 500 de tarjetas, la cual traslada las tarjetas lateralmente fuera del elemento portador 200 y al interior de la abertura de entrada del sistema de incubación 600.

El conjunto obturador 400 es único en cuanto a diversos aspectos: a) su método de control electrónico, b) su alineación mecánica, c) una característica de precarga por la que cada tarjeta es elásticamente cargada contra estructuras fijas existentes en el instrumento, antes de cortar y obturar los tubos de transferencia, y d) características

que impiden el acceso por parte de un usuario no autorizado.

Por lo que respecta a la característica a), un microcontrolador garantiza el corte y la obturación fiables al mantener una corriente constante en el alambre caliente 402 mientras se retrae o extiende el alambre 400 a través de la abertura 404 en virtud de los requisitos del ciclo de tarjetas / cajeta.

- 5 En cuanto a la característica b), el alojamiento o recinto 406 de la máquina obturadora orienta un conjunto de alambre 408 y un mecanismo de accionamiento asociado 410 en un ángulo que permite la alineación del alambre 402 utilizando tan solo un único motor 412 para controlar la posición horizontal y vertical. La alineación del alambre se consigue ajustando el montaje del alojamiento 406 dentro del instrumento o la alineación del mecanismo de accionamiento 410 con respecto al alojamiento, y/o estableciendo las posiciones límite del motor 412 en el *firmware*.
- 10 Por lo que respecta a las características c) y d), el alambre 402 y su conjunto asociado 408, así como el mecanismo de accionamiento 410, son colocados como es habitual dentro del alojamiento 406. Una pantalla de protección 416 cubre la abertura de entrada 406. Cuando una tarjeta está en posición para su obturación, el motor 412 es alimentado energéticamente de manera tal, que el motor funciona para mover el conjunto de alambre 408 hacia abajo y en un ángulo, a través de la abertura 406. Esta acción provoca que la pantalla de protección 416 se mueva apartándose del camino, hasta una posición retraída. Una almohadilla 414 cargada por un resorte, dispuesta en el conjunto de alambre 408 y situada frente al alambre 402, hace contacto con el borde de una tarjeta 100 y precarga o carga dinámicamente las tarjetas 100 mediante el uso de un resorte helicoidal 415, contra una estructura fija o tope existente en el instrumento. La estructura fija se da en la forma de un raíl 604 que se extiende longitudinalmente a lo largo de la cara del alojamiento 602 de la estación de incubación 600. Por supuesto, son posibles otras construcciones. El alambre 402 corta entonces a través del tubo de transferencia para producir longitudes uniformes de tetón a medida que las tarjetas 100 son trasladadas y hechas pasar por el alambre obturador estacionario 402. Una vez completada la operación de obturación, el motor 412 es alimentado energéticamente para retraer el conjunto de alambre 408 al interior del alojamiento 406. Conforme hace esto, la pantalla protectora rotatoria 416 se retrae por gravedad hasta una posición cerrada que cubre la abertura 404. Este cubrimiento de la abertura 404 impide al usuario poder acceder al alambre caliente 402 retraído.

A medida que el elemento portador 200 se aproxima a la estación obturadora, el sistema de transporte 1000 ralentiza su movimiento hasta una velocidad lenta. El motor 412 de la estación obturadora 400 es alimentado en energía para mover el subconjunto de alambre 408 a través de la abertura 404 y dejar el alambre 402 al descubierto. La almohadilla o «zapata» 414 se monta aproximadamente 2,0 mm por delante del alambre obturador 402. La zapata está cargada elásticamente por un resorte de compresión 415 mostrado en la Figura 22. La zapata o almohadilla 414 se monta con un único tornillo en escalón 420 e incorpora una característica contra la rotación. A medida que la tarjeta 100 se aproxima al alambre caliente 402, la zapata 414 establece el contacto inicial con la tarjeta, desviando el resorte 415 y precargando la tarjeta 100 contra el raíl 604 (Figura 27) situado sobre el panel 602 del conjunto de incubación. Esto garantiza la consistencia en la longitud de los tetones de los tubos de trasferencia. 30 El movimiento hacia delante del elemento portador 200 sobreponiendo el alambre caliente 402 corta el tubo de transferencia 102, de manera que se funde el tubo de transferencia de plástico 102 y se obtura cada tarjeta. Una vez que se han obturado todas las tarjetas 100 contenidas en el elemento portador, el sistema de transporte 100 invierte de nuevo la dirección a lo largo de su carril y cada una de las tarjetas se sitúa frente a frente con el sistema cargador automatizado 500 de tarjetas, para su carga en el interior de la estación de incubación de carrusel 600, a fin de ser incubadas.

40 El alambre obturador 402 de la realización preferida es un alambre de Chromel A de calibre 18 calentado, que se monta en un mecanismo de bloqueo deslizante 422 situado en el interior del recinto o alojamiento de metal 406. El alojamiento 406 sitúa el mecanismo de accionamiento 410 en un ángulo, y emplaza la zapata 414 de alambre obturador / precarga, extendida, a la altura correcta, de manera se impide el acceso por parte del usuario al alambre obturador 402 y al mecanismo de accionamiento. El mecanismo de accionamiento 410 se ha montado formando un ángulo con el fin de simplificar la alineación horizontal y vertical. Un motor de avance paso a paso 412 extiende el bloque de montaje 426 del alambre caliente en un ángulo de 30° con respecto a la horizontal para ajustar de forma simultánea las posiciones horizontal y vertical. Este ángulo puede, por supuesto, variar en las diferentes realizaciones y puede variar, por ejemplo, entre 20 y 70 grados. La alineación exacta del alambre obturador 402 es ajustable mediante el control por *firmware* de los límites del motor 412, a fin de garantizar una longitud uniforme de los tetones de entre 1,0 mm y 2,5 mm. Una vez terminada la operación de corte y obturación, el motor de avance paso a paso 412 retrae el conjunto de alambre caliente 408 hasta que una señal indicadora 424 situada en el bloque 426 del sistema de accionamiento es detectada por el sensor 428 de posición de repliegue (véase la Figura 22). El conjunto incluye una cadena 448 que sirve para proteger una alambre 446 que suministra corriente al alambre de corte 402.

55 A medida que el conjunto de alambre caliente 408 y el bloque de montaje 426 se retraen, la pantalla de protección rotativa 416 cae hacia abajo por la acción de la gravedad y cubre la abertura 404 del alojamiento. La pantalla de protección 416 tiene una lengüeta 430 y una brida 452. La brida 452 se sitúa en el interior de la abertura alargada 454 del alojamiento 406 cuando la unidad es ensamblada. La brida 452 contacta con el hombro 426 del bloque de montaje 426 conforme el bloque 426 se acerca a la posición de repliegue retraída. La lengüeta 430 y la brida 452 impiden que el usuario levante la pantalla de protección 416 y pueda acceder al alambre caliente. Cuando el motor 60

412 de la máquina obturadora es alimentado energéticamente, este hace que el pasador 462 se deslice a través de la ranura 460 existente en el mecanismo de accionamiento 410 y, con ello, se extienda el bloque de montaje 422 del alambre caliente. La pantalla protectora 406 es empujada hasta abrirse en virtud del contacto entre la cara del bloque 422, que hace que la pantalla de protección rote hacia arriba, dejando al descubierto el alambre caliente 402, y la zapata de precarga 414. El microcontrolador suministra una corriente constante al alambre 402, que es suficiente para producir la temperatura adecuada para cortar al través de los tubos de transferencia conforme pasan las tarjetas, con lo que se funde el plástico y se deja un pequeño tetón del tubo para encerrar herméticamente el interior del tubo con respecto a la atmósfera.

Estación cargadora automatizada 500 de tarjetas (Figuras 20 y 25-28)

10 Haciendo referencia, a continuación, a las Figuras 20 y 25-28, el instrumento 10 incluye, de manera adicional, una estación cargadora automatizada 500 de tarjetas, que carga tarjetas 100 obturadas en el interior de la estación de incubación 600. Una vez que las tarjetas han sido obturadas, el elemento portador 200 es trasladado a la estación cargadora automatizada 500. Las ranuras 212 de la parte inferior del elemento portador 200 (Figura 8) permiten al sistema de transporte 1000 colocar cada tarjeta directamente frente a la ranura de entrada 610 de la máquina incubadora 600, lo que se muestra de manera óptima en la Figura 28. Se determina la ranura del elemento portador, y se efectúa un seguimiento de esta de forma automática por el microcontrolador interno del instrumento.

20 La estación cargadora automatizada 500 incluye un mecanismo empujador 502, accionado por motor, de movimiento alternativo o de vaivén, situado por encima del elemento portador 200. El mecanismo 502 empuja la tarjeta 100 lateralmente, fuera del elemento portador 200 y al interior del carrusel (no mostrado) que está presente en la estación de incubación 600. El carrusel de la estación de incubación 600 es un carrusel circular orientado sobre su lado (que rota alrededor de un eje horizontal), que tiene 30 o 60 ranuras. Una de las ranuras está colocada en la posición de las 6 en punto, directamente en alineación con la ranura de entrada 610 de la tarjeta. El mecanismo empujador 502 retorna a su posición de repliegue y el sistema de transporte 1000 y el carrusel avanzan un paso, hasta la siguiente posición de tarjeta. La carga de la siguiente tarjeta en el elemento portador 200 prosigue de la misma manera. Al completarse la carga de todas las tarjetas, el sistema de transporte 1000 hace retornar el elemento portador 200 y los tubos de ensayo 106 a la estación de carga / descarga 14, y avisa al usuario mediante el indicador 32 y la interfaz 22 de usuario.

30 Haciendo referencia, a continuación, en particular, a las Figuras 25-28, el cargador automatizado incluye un motor 504 que acciona un bloque 506 asegurado al mecanismo empujador 502 de tarjetas. El bloque 506 tiene unas roscas internas que se acoplan con un árbol roscado 510 que se extiende lateralmente a través del recorrido del elemento portador 200. Conforme el motor 504 acciona el bloque 506, el bloque 506 y el elemento empujador 502 a él asegurado se deslizan a lo largo de una guía 508. El elemento empujador 502 contacta con las tarjetas 100 contenidas en el elemento portador y las inserta automáticamente dentro de la ranura 610 de la estación de incubación 600. Las puntas 512 y 514 del árbol 510 y de la guía 508 son recibidas dentro de unas aberturas de una placa 612 montada en el alojamiento 602 de la estación de incubación, tal y como se muestra en las Figuras 27 y 28. Un par de guías 612 guían las tarjetas 100 al interior de la ranura 610.

Estación de incubación 600 (Figuras 16-20)

40 Se describirá, a continuación, la estación de incubación 600 del instrumento 10, en combinación con las Figuras 16-20. La estación de incubación incluye un carrusel circular. El carrusel circular no se ha mostrado en los dibujos, ya que está cubierto por una cubierta de acceso retráctil 630 que forma un recinto de incubación. El carrusel se hace rotar por medio de un motor 632, mostrado en la Figura 18. La estructura y el funcionamiento de la estación de incubación 600 y de su carrusel asociado son básicamente los mismos que se exponen en la literatura patente; véanse las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.024.921, 6.136.270 y 6.155.565, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia. Véase también la Patente de los EE.UU. Nº 5.762.873. De acuerdo con ello, se omite, en aras de la brevedad, una descripción detallada de la construcción de la estación de incubación 600.

50 Una vez que las tarjetas de muestras de ensayo se han obturado y se han cargado las tarjetas en el interior del carrusel a través de la ranura de entrada 610, estas permanecen en el carrusel a lo largo de toda la duración del periodo de ensayo (hasta 18 horas) o hasta que se cumple un tiempo de asignación predeterminado. El tiempo de asignación varía para cada reactivo o tipo de tarjeta. El carrusel está contenido en una cámara controlada por temperatura (incubadora), encerrada por el panel de acceso 630.

55 El propio carrusel está compuesto, en una realización preferida, por cuatro cuadrantes (denominados cuadrículas o cuadros), tal como se preconiza en la Patente de los EE.UU. Nº 6.136.270, capaces, en conjunción, de albergar hasta 60 tarjetas de ensayo dentro de la incubadora. Son posibles configuraciones alternativas. La colocación del carrusel se lleva a cabo por medio de sensores ópticos situados en las partes superior e inferior del carrusel, los cuales leen unas ranuras de colocación situadas en el borde exterior del carrusel. Cada cuadrante de carrusel puede ser retirado de forma independiente para su limpieza. Sin embargo, los cuatro cuadros del carrusel han de estar en su lugar para que las tarjetas sean tratadas.

El sistema de incubadora regula la temperatura de las tarjetas contenidas en el carrusel. La temperatura es

supervisada y controlada por medio del uso de termistores de precisión supervisados por un microcontrolador que se mantiene a una temperatura promedio del carrusel de $35,5 \pm 1^\circ\text{C}$. El acceso a un termómetro de sonda instalado independientemente para un usuario se ha dispuesto en la parte frontal de la cubierta de la incubadora. Esto permite al usuario verificar la precisión de la temperatura de la incubadora utilizando un termómetro independiente calibrado.

- 5 El sistema de carrusel rotativo entrega las tarjetas de ensayo al sistema de transporte 700 de tarjetas, el cual traslada las tarjetas a la estación lectora 800 cuatro veces por hora, hasta que se complete el ensayo. La óptica del cabezal lector explora cada tarjeta y hace retornar estas a la incubadora. El carrusel incluye un mecanismo de eyeción 640 de tarjeta, mostrado de la mejor manera en la Figura 18, el cual eyecta una tarjeta desde la posición de las 12 en punto del carrusel, y la coloca en un sistema de transporte 700 de tarjetas de ensayo (Figura 16) para su transferencia a la estación óptica 800, y vuelve a la estación de incubación 600. Esto es lo mismo que se ha descrito, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. Nº 5.762.873.
- 10

Sistema de transporte 700 de tarjetas (Figuras 16, 17 y 20)

Como mejor se muestra en las Figuras 16, 17 y 20, el instrumento incluye un sistema de transporte 700 de tarjetas que transfiere las tarjetas desde la estación de incubación 600 y las hace pasar por la estación de lectura óptica 800 para la lectura de las cavidades 104 de las tarjetas 100. El sistema de transporte 700 de tarjetas es esencialmente el mismo que se ha descrito en las Patentes previas de los EE.UU. Nos. 5.798.085, 5.853.666 y 5.888.455, las cuales se incorporan a la presente memoria como referencia. De acuerdo con ello, se ha omitido una descripción más detallada en aras de la brevedad. Básicamente, la tarjeta se mantiene en una posición vertical, entre una cinta 704 y una repisa 702, y es movida de derecha a izquierda y de izquierda a derecha por medio de un motor que acciona la cinta 704 adelante y atrás. La repisa incluye una característica de ranura para sujetar las tarjetas en la posición vertical, conforme la cinta impulsa las tarjetas adelante y atrás. A medida que las tarjetas son movidas y hechas pasar por los cabezales ópticos de transmitancia, las tarjetas son trasladadas de una forma precisa, tal como se explica más adelante, para obtener medidas de transmitancia para cada una de las cavidades de la tarjeta, en una multiplicidad de posiciones a través de la anchura de las cavidades. La tarjeta incluye unos orificios de tope de sensor de alineación incorporados 130 (Figura 6), destinados a colocar con precisión las cavidades en el sistema óptico.

Estación de lectura 800 (Figuras 4, 5, 16 y 17)

Una vez que las tarjetas se han colocado en el sistema de transporte 700 de tarjetas, estas son trasladadas y hechas pasar por la estación de lectura 800. La estación de lectura 800 incluye dos módulos ópticos de transmitancia 802 (véanse las Figuras 16 y 17) que están orientados verticalmente, en la misma dirección que las columnas de las cavidades de la tarjeta. Cada módulo 802 obtiene mediciones de una columna de cavidades. En conjunto, los módulos 802 obtienen medidas de transmitancia de las cavidades de la tarjeta en dos columnas de cavidades al mismo tiempo. La construcción y el modo de funcionamiento de la estación de lectura óptica 800 son esencialmente los mismos que se han descrito en las Patentes previas de los EE.UU. Nos. 5.798.085, 5.853.666 y 5.888.455, por lo que se expondrán en la presente memoria tan solo un esbozo y una exposición generales, en aras de la brevedad. A diferencia de estas Patentes, la realización que se ilustra proporciona tan solo medidas de transmitancia, si bien podrían, por supuesto, tomarse mediciones de fluorescencia, tal como se describe en estas Patentes, ya sea reemplazando uno de los módulos 802 por un módulo de fluorescencia (véase la Patente de los EE.UU. Nº 5.925.884) o añadiendo un módulo de fluorescencia parda proporcionar tres módulos. Por supuesto, es posible proporcionar módulos adicionales.

40 La tarjeta 100 es colocada y leída por los módulos 802 del sistema óptico de transmitancia, y se hace retornar a la ranura del carrusel, desde la que es eyectada. No se produce ningún análisis de datos en el instrumento; los datos ópticos son recogidos y transmitidos a una estación de trabajo remota para su análisis. Los datos en bruto pueden disponerse en cola y transmitirse a la estación de trabajo más adelante, en el caso de que las comunicaciones entre el instrumento y la estación de trabajo no estén en marcha.

45 La estación lectora 800 explora cada una de las tarjetas 100 una vez cada quince minutos, para obtener cuatro exploraciones por hora. Cada vez que es leída la tarjeta, esta retorna al carrusel para ser incubada hasta el siguiente ciclo de lectura. Una vez completado el último ciclo de lectura, la tarjeta es transportada a través de la óptica, hasta el sistema de desechar 900 de tarjetas, para la eyeción de la tarjeta al interior del recipiente de recogida de residuos.

50 El sistema lector 800 y el sistema de transporte 700 de tarjetas llevan a efecto, conjuntamente, la colocación de las tarjetas y la recogida de datos ópticos con el fin de supervisar periódicamente el crecimiento de los organismos dentro de las cavidades de las tarjetas de ensayo. Los datos de transmitancia óptica se utilizan para cuantificar el crecimiento de los organismos por medio de la medición de la transmitancia óptica de cada cavidad en función del tiempo. La realización ilustrada da soporte, en la actualidad, a dos tipos de módulos ópticos 802. El primer módulo 802 tiene fuentes de iluminación de LED de 660 nm para cada cavidad. El otro módulo 802 tiene LEDs de 428 nm y de 568 nm para cada cavidad. Es, por supuesto, posible el desarrollo de un tercer módulo con longitudes de onda adicionales.

Cada módulo óptico 802 tiene 8 LEDs de medición, de tal manera que puede leer 8 cavidades de muestra por

columna. Cada tarjeta tiene 8 (o 16) columnas de cavidades, para un total de 64 cavidades por tarjeta. Cada módulo 802 incluye no solo la fuente de luz de LED de transmitancia para cada cavidad, sino también un detector para cavidad, que capta la luz de LED tras pasar a través de la cavidad. Los detectores utilizan fotodiodos de silicio. La toma de muestras tiene lugar conforme la tarjeta, con sus 8 columnas de 8 cavidades de muestra, se mueve a través

5 del camino óptico (de LED a fotodiodo) de los módulos 802. El sistema de lectura explora a través de cada cavidad conforme la tarjeta es movida por el sistema de transporte 700 en 16 pasos separados espacialmente, de manera que se toman 3 lecturas por paso. Estos datos son entonces tratados para reducir el efecto de cualesquiera burbujas que puedan haberse formado dentro de las cavidades. Las lecturas son suavizadas y se escoge el valor de pico.

10 Los alojamientos de emisor y detector de los módulos 802 están articulados para facilidad de servicio y de acceso a la zona óptica para su limpieza. El sistema de detección es capaz de autocalibrarse internamente a través del aire para una transmisión del 30% y del 100% (de falta de luz hasta una luz total). La óptica es calibrada para una transmisión del 100% a través del aire, de forma automática antes de la lectura de cada tarjeta.

Sistema de desecharo 900 (Figuras 16, 17, 20)

15 Una vez completadas la incubación y el ensayo óptico de una tarjeta 100 de muestras de ensayo, la tarjeta es automáticamente retirada del carrusel existente en la estación de incubación 600, se hace pasar a través de la estación lectura 800, y es transferida a un sistema de desecharo 900. El sistema de desecharo incluye un recinto de desecharo 904 que alberga un recipiente o balde 906 de residuos, y una rampa 908 que dirige la tarjeta desde el borde del sistema de transporte 700 de tarjetas al interior de un tobogán de caída 910 situado directamente por encima del recipiente 906 de residuos. El recipiente de residuos es retirable del instrumento 10, y se accede a él a través de la puerta 902 mostrada en la Figura 1. La tarjeta es transportada a la rampa 908 simplemente haciendo funcionar la cinta del sistema de transporte 700 hacia la izquierda, a fin de portar la tarjeta más allá del borde de la repisa 702 de la izquierda.

20 25 La estación 900 de recogida de residuos está situada por debajo de la estación de vacío 300, en la parte frontal del instrumento 10. Esta aloja un recipiente de residuos retirable 906 (véase la Figura 16) y un sensor (no mostrado) para detectar cuándo se instala el recipiente. Se avisa al usuario cuando el recipiente 906 de residuos está lleno o se ha atascado, por medio de la interfaz 22 de usuario. El software del instrumento efectúa un seguimiento del número de tarjetas añadidas al recipiente una vez se ha vaciado.

Sistema transportador 1000 de elemento portador (Figuras 29-33)

30 35 El instrumento 10 incluye un sistema 1000 para transportar el elemento portador 200 desde la estación de carga y descarga 16, a través del subsistema de tratamiento 50 de elemento portador y de dispositivos de ensayo. El sistema de transporte 1000 se muestra aislado en las Figuras 29-33, a fin de ilustrar mejor los componentes del sistema. Su interrelación con los diversos módulos del instrumento 10 se apreciará por la inspección de las figuras restantes, por ejemplo, las Figuras 17, 19 y 20, y por la exposición que sigue.

40 Básicamente, el sistema de transporte 100 incluye el elemento portador 200 y un subconjunto de transporte 1002 que mueve el elemento portador 200 adelante y atrás. El subconjunto de transporte 1002 incluye un miembro 1004 de acoplamiento de cajeta, en la forma de un bloque que se ha configurado para acoplarse al elemento portador de la manera que se describe más adelante. El subconjunto de transporte 1002 se ha construido y dispuesto de manera tal, que mueve el bloque 1004 y el elemento portador 200 adelante y atrás a lo largo de un único eje longitudinal, entre la estación de carga y descarga 16 de elemento portador, la estación de obturación 400 y la estación de carga para incubación 500.

45 50 55 El subconjunto de transporte 1002 incluye un motor de accionamiento rectilíneo 1006 que hace rotar un árbol roscado 1010. El árbol roscado 1010 es recibido dentro de una tuerca roscada 1005 (Figura 32) que está asegurada al bloque 1004. Un miembro de guía cilíndrico 1008 se extiende entre una montura 1018 de motor / barra de guía y una montura 1020 de cojinete frontal. La montura 1020 de cojinete frontal se ha sujetado a la base 1016 del subconjunto de transporte 1002 según se muestra en la Figura 29. Un par de pasadores de elevación 1012 se extienden hacia arriba desde una corredera 1022 de acoplamiento de tuerca de accionamiento, a través de unas aberturas 1024 existentes en el bloque 1004. Los pasadores de elevación son cargados por unos resortes 1026 hacia una posición inferior, de tal modo que, cuando el bloque 1004 se coloca en la estación de carga / descarga 14, el borde inferior de los pasadores de elevación 1012 está en contacto con una rampa o superficie de leva 1014 formada en la base 1016. Cuando el bloque 1004 es movido por el motor 1006 hacia la parte trasera del instrumento, los pasadores de elevación se montan sobre la rampa 1014 y, con ello, se extienden a través de las aberturas 1024. En esta posición superior, los pasadores de elevación pueden, entonces, entrar en contacto con unas características existentes en la cara de debajo del elemento portador 200, y, con ello, tirar del elemento portador a lo largo del carril 1030, conforme el motor 1006 mueve el bloque 1004 hacia la parte trasera del instrumento, a la estación de lectura 60 de código de barras.

En funcionamiento, un sensor reflectante 1040, situado en el lado del alojamiento de la estación de incubación, tal como se muestra en la Figura 17, detecta la presencia de un elemento portador en la estación de carga y descarga 16. A medida que el motor de accionamiento rectilíneo 1006 hace rotar el árbol 1010, el bloque 1004 es movido

desde la parte frontal del instrumento 10 y los dos pasadores de elevación 1012 son elevados para acoplarse al elemento portador 200 de muestras de ensayo. Los pasadores 1012 son elevados por medio de la superficie de leva 1014, moldeada en la base 1016 del subconjunto de transporte 1002. Los pasadores 1012 son asegurados a la corredera de acoplamiento 1022 de tuerca de accionamiento, la cual sujeta unas ruedas de cojinete de bolas (no mostradas). Los cojinetes de bolas van montados sobre la superficie de leva 1014, por la que ascienden elevando los pasadores 1012 cuando el motor 1006 se hace avanzar paso a paso para mover el bloque 1004 hacia la parte trasera del instrumento. El elemento portador 200 es entonces arrastrado al interior del instrumento, de manera que sobrepasa un segundo sensor reflectante 1042 (también mostrado en la Figura 17), el cual cuenta el número de tarjetas de ensayo y determina su posición en el elemento portador. El elemento portador 200 y las tarjetas de muestras de ensayo son entonces presentados a la estación lectora 60 de código de barras, la cual lee los códigos de barras existentes en las tarjetas 100 de muestras de ensayo y en el elemento portador 200.

Una vez leídos los códigos de barras, el motor se invierte y mueve el elemento portador hacia la parte frontal del instrumento, en dirección a la estación de carga y descarga 14. Durante el desplazamiento hacia delante, el alambre caliente de la segunda estación de obturación 400 es desplegado y las tarjetas de muestras de ensayo son obturadas. El motor 1006 se invierte de nuevo, y el elemento portador 200 es movido hacia la estación cargadora automatizada 500 y colocado en posición, de tal manera que las tarjetas de muestras de ensayo pueden ser empujadas hasta sacarlas del elemento portador 200 e introducirlas en la estación de incubación 600.

Tres sensores de interrupción óptica 1050A, 1050B y 1050C (Figuras 29 y 30) efectúan un seguimiento de la posición del elemento portador 200 a lo largo de todo el desplazamiento. Los tres sensores 1050 están montados en una única placa de circuitos impresos 1052 que se ajusta por salto elástico dentro de la base 1016 del subconjunto de transporte. El elemento portador 200 se desliza sobre unas tiras de desgaste 1054 retirables y reemplazables. Las tiras de desgaste 1054 minimizan el rozamiento entre el elemento portador 200 y la base 1016.

Como se ha destacado anteriormente, el motor de avance paso a paso de accionamiento rectilíneo 1006 mueve el bloque 1004. El bloque 1004 confina los pasadores de elevación 1012. El árbol 1010 del motor se extiende prácticamente en toda la longitud del subconjunto 1002. El extremo del árbol 1010 rota en un cojinete de pedestal para árbol 1020, mostrado de la mejor manera en la Figura 29. El extremo del motor se monta dentro de una ménsula de aluminio 1018. El motor 1006 se monta en la ménsula 1018 de forma indirecta por medio de cuatro arandelas para el control de la vibración y tornillos en escalón.

El motor rotativo 1006 acciona una tuerca roscada acme 1005 (Figura 32) a lo largo de la longitud del árbol 1010. La tuerca 1005 es presionada al interior del bloque de aluminio 1056, el cual se acopla indirectamente al bloque de accionamiento 1004 por medio de dos arandelas para el control de la vibración 1058 y tornillos en escalón 1060. Los tornillos en escalón 1060 permiten que la tuerca 1005 se alinee por sí misma, lo que impide que la tuerca 1005 quede adherida al árbol 1010. Las arandelas 1058 impiden que el ruido generado por la tuerca 1005 se transmita a través del bloque de accionamiento 1004 y al interior de la base 1016.

El bloque de accionamiento 1004 es movido horizontalmente por la tuerca 1005. Cuando se mueve hacia la parte frontal del instrumento, una superficie de apoyo 1060 existente en el bloque 1004 empuja la superficie trasera 220 (Figura 14) del elemento portador 200. Cuando se mueven hacia la parte trasera del instrumento, los dos pasadores de elevación 112 se elevan a través de los orificios 1024 existentes en el bloque de accionamiento, a fin de acoplarse a una nervadura 222 existente en la cara inferior del elemento portador de muestras (véase la Figura 15).

Cuando el bloque de accionamiento 1004 se encuentra en la parte frontal, el bloque funciona como un tope para un nuevo elemento portador 200 de muestras que se inserta en el instrumento. Cuando el bloque de accionamiento 1004 se encuentra en la parte trasera del instrumento, un sensor reflectante 1064 (Figura 29) lo detecta e indica al microcontrolador del instrumento que el bloque 1004 se encuentra en su posición de repliegue.

Tres sensores ópticos 1050A, 1050B y 1050C están montados en la placa de circuitos impresos 1052. El uso de la placa de circuitos 1052 suprime los tornillos para cables que se requieren a la hora de montar los sensores directamente en la base 1016. Los sensores 1050A, 1050B y 1050C detectan las muescas 212 existentes en la cara inferior del elemento portador 200, como se ha explicado anteriormente. Cada muesca se corresponde con la posición de una tarjeta de muestras de ensayo. Los sensores se encuentran situados en la placa de circuitos impresos, en la posición del sensor reflectante contador de tarjetas (sensor 1050A), en la posición del lector de código de barras (sensor 1050B) y en la posición de carga de la incubadora (sensor 1050C). Los sensores 1050A-C permiten supervisar de forma continua la posición del elemento portador.

El subconjunto de pasadores de elevación consiste en dos pasadores verticales 1012, montados dentro de un bloque de aluminio 1022 que contiene dos rodillos de cojinetes de bolas (no mostrados) en la base de los pasadores, que funcionan como ruedas. La superficie horizontal 1066 sobre la que ruedan las ruedas se encuentra escalonada cerca de la parte frontal del instrumento, a fin de proporcionar la leva o superficie de rampa 1014. El escalón se ha dispuesto formando un ángulo para permitir que las ruedas rueden hacia arriba y hacia abajo, elevando y haciendo descender los pasador 1012. Los resortes de compresión 1070 situados en los pasadores entre el bloque de accionamiento 1004 y el cuerpo del subconjunto de pasadores de elevación garantizan que el subconjunto de pasadores de elevación cae cuando rueda hacia abajo por la leva 1014.

Se han proporcionado unos raíles 1072 para confinar el movimiento del elemento portador hacia delante y hacia detrás. Las tiras de desgaste 1054 están montadas en las superficies horizontales izquierda y derecha de la base 1016, tal como se muestra en la Figura 29, a fin de proporcionar una superficie de bajo rozamiento y de desgaste para que se deslice sobre ella el elemento portador 200.

- 5 La cubierta frontal 602 de la estación incubadora 600 del instrumento proporciona tres funciones para el sistema de transporte. En primer lugar, una nervadura horizontal 1080 (Figura 17) impide que las tarjetas de muestras de ensayo se deslicen hasta abandonar el lado derecho del elemento portador 200, antes de su inserción en la estación de incubación 600. En segundo lugar, el sensor reflectante 1040 (véase también la Figura 17) montado cerca de la parte frontal determina cuándo el elemento portador 200 está presente en la estación de carga. En tercer lugar, el sensor 1042 montado justo por detrás del sensor 1040 cuenta las tarjetas 100 de muestras de ensayo y determina su posición en el elemento portador 200.

Como mejor se muestra en las Figuras 3A y 16, el panel frontal del instrumento tiene un paso de entrada gradualmente estrechado en la estación de carga y descarga 16 para la carga del elemento portador 200. El elemento portador 200 es insertado hasta que entra en contacto con el bloque de accionamiento 1014. La puerta 14 se cierra y el sensor 1040 registra la presencia del elemento portador. El espacio entre la puerta 14 y el bloque de accionamiento 1004 es tal, que el sensor reflectante 1040 siempre detectará el elemento portador 200 en caso de que este esté presente en la estación de carga y descarga.

Electrónica y *firmware* de control

20 El instrumento 10 incluye electrónica y *firmware* de control para controlar el funcionamiento de los diversos módulos y subsistemas del instrumento. La electrónica de control es convencional. Tal electrónica y *firmware* pueden ser desarrollados mediante esfuerzo ordinario por parte de personas expertas en la técnica a partir de la presente divulgación, dado el presente estado de la técnica.

Flujo de trabajo (Figura 34)

25 Se describirán a continuación el flujo de trabajo y las etapas de procedimiento para el instrumento 10, en combinación con la Figura 34, conjuntamente con las demás figuras. En la etapa 1100, el usuario prepara el inóculo de muestra fuera de línea, carga las muestras fluidas dentro de los tubos de ensayo, explora los códigos de barras de las tarjetas 100, y carga las tarjetas 100 y los tubos de ensayo dentro del elemento portador (cajeta) 200. El código de barras puede ser escaneado fuera de línea, con un escáner de código de barras independiente. Las etapas de exploración pueden ser llevadas a cabo en una estación de identificación independiente que tiene una estación de trabajo o computadora programada para recibir información relativa a las muestras que se están ensayando, las exploraciones de los códigos de barras de las tarjetas que se están utilizando, y la exploración del código de barras del elemento portador.

30 En la etapa 1102, el usuario abre la puerta 302 de la cámara de vacío y carga el elemento portador, cargado (como en la Figura 7), dentro de la cámara de vacío 304; véase la Figura 3A. El usuario cierra entonces la puerta 302 para, con ello, obturar la cámara.

35 En la etapa 1104, el usuario inicia el ciclo de vacío con el llenado con las tarjetas por medio del teclado de la interfaz 22 de usuario.

40 En la etapa 1106, se alimenta energéticamente la bomba de vacío y se genera un vacío dentro de la cámara de vacío 304. El desplazamiento por vacío llena el elemento portador con las tarjetas de la manera que se ha descrito anteriormente.

45 En la etapa 1108, se realiza un ensayo para ver si el llenado con reactivo ha sido satisfactorio. La pendiente del vacío y el tiempo se supervisan para asegurarse del llenado con reactivo.

En la etapa 1110, si el llenado con reactivo no ha sido satisfactorio, el tratamiento del elemento portador se aborta según se indica en la etapa 1112, y el usuario retira el elemento portador 200 de la estación de vacío 300.

50 En la etapa 1114, si el llenado con reactivo ha sido satisfactorio, el usuario descarga el agente portador 200 de la cámara de vacío 304.

En la etapa 1116, el usuario abre la puerta 14 y coloca manualmente el elemento portador dentro de la estación de carga y descarga 16. La detección del elemento portador se realiza por el sensor 1040 (Figura 17).

En la etapa 1118, el sistema de transporte 1000 desplaza el elemento portador 200 a la estación lectora 60 de código de barras. En el camino, las tarjetas 1000 cargadas dentro del elemento portador son detectadas por el sensor 1042 de tarjetas (Figura 17).

En la etapa 1120, los códigos de barras del elemento portador y de las tarjetas son leídos por el escáner de código de barras de la estación lectora 60. Los códigos de barras para el elemento portador y para las tarjetas son

comparados con los códigos de barras escaneados fuera de línea (si se ha hecho esta exploración).

En la etapa 1122, el instrumento determina si la lectura de los códigos de barras ha sido satisfactoria. Si no es así, el procedimiento prosigue por la etapa 1124, en la que el sistema de transporte 1000 mueve el elemento portador de vuelta a la estación de carga / descarga 16, y la puerta 14 es desbloqueada. En la etapa 1126, el usuario corrige los posibles errores.

Si la lectura de los códigos de barras ha sido satisfactoria, el procedimiento prosigue por la etapa 1128. En esta etapa, el sistema de transporte desplaza el elemento portador hasta la estación obturadora 400.

En la etapa 1130, la estación obturadora 400 funciona obturando cada una de las tarjetas de muestras de ensayo del elemento portador, de la manera anteriormente descrita. Los remanentes del tubo de transferencia caen al interior de los tubos de ensayo. El tetón que queda obtura las tarjetas de muestras de ensayo.

En la etapa 1132, se realiza una comprobación para determinar si la obturación de todas las tarjetas ha sido satisfactoria. Esto se hace efectuando un seguimiento de la corriente en el alambre caliente de la máquina obturadora, supervisando los avances paso a paso del motor de la máquina obturadora, y supervisando los avances paso a paso del motor de transporte, y, si no hay errores, la máquina obturadora ha funcionado.

Si la etapa de obturación no ha sido satisfactoria, el procedimiento prosigue por la etapa 1142, y el ensayo se aborta y el procedimiento se remite a la etapa 1138.

Si la etapa de obturación ha sido satisfactoria, el sistema de transporte 1000 mueve el elemento portador 200 hasta el sistema cargador automatizado 500 de tarjetas, tal y como se indica en la etapa 1134. El cargador automatizado de tarjetas se ha descrito anteriormente.

En la etapa 1136, la estación cargadora automatizada 500 de tarjetas funciona cargando las tarjetas, una de cada vez, dentro del carrusel existente en la estación de incubación 600. El carrusel de la incubadora puede rotar o avanzar paso a paso hasta cualquier posición disponible para dar acomodo a la siguiente tarjeta.

En la etapa 1138, una vez completada la etapa 1136, el sistema de transporte 1000 traslada el elemento portador 200, con los tubos de ensayo y los remanentes del tubo de transferencia, a la estación de carga y descarga 16.

En la etapa 1140, el usuario retira el elemento portador 200 y desecha los tubos de ensayo y su contenido. El elemento portador queda ahora listo para su reutilización.

En la etapa 1144, las tarjetas 100 son ahora alojadas en la estación de incubación 600, donde son incubadas a una temperatura constante.

En la etapa 1146, las tarjetas son periódicamente empujadas fuera de su ranura del carrusel y colocadas en el sistema de transporte 700 de tarjetas, donde son llevadas adelante y atrás hasta el sistema de lectura 800. Se ha concebido la lectura de todas las cavidades de la tarjeta de manera que tenga lugar cada 15 minutos.

En la etapa 1148, las mediciones de transmitancia obtenidas por los módulos ópticos 802 son transmitidas a la estación de trabajo independiente a través de puertas o interfaces de comunicación existentes en el instrumento 10.

En la etapa 1150, se realiza una comprobación para determinar si se ha completado la lectura de las tarjetas. Esto se produciría, por ejemplo, porque haya tenido lugar una reacción en una o más de las cavidades de un modo tal, que la lectura periódica de las tarjetas indique que es posible determinar la identificación de la muestra o la susceptibilidad de la muestra. Si el ensayo no es complejo (es decir, es necesario que se produzcan más lecturas), el procedimiento prosigue por el camino 1152 y la tarjeta es enviada de vuelta a su ranura del carrusel para una mayor incubación y una lectura adicional, y se repiten las etapas 1144, 1146, 1148 y 1150.

Si, en la etapa 1150, las lecturas son completas, se realiza una comprobación para ver si el recipiente de residuos del recinto 904 de la estación de desecho está lleno. Si es así, el usuario es avisado en la etapa 1158. Si no, el sistema de transporte 700 de tarjetas mueve la tarjeta todo el camino hacia la izquierda, más allá del extremo de la repisa 702, y la tarjeta cae en el tobogán de caída 910 del sistema de desecho y aterriza en el recipiente de residuos existente dentro del recinto 904.

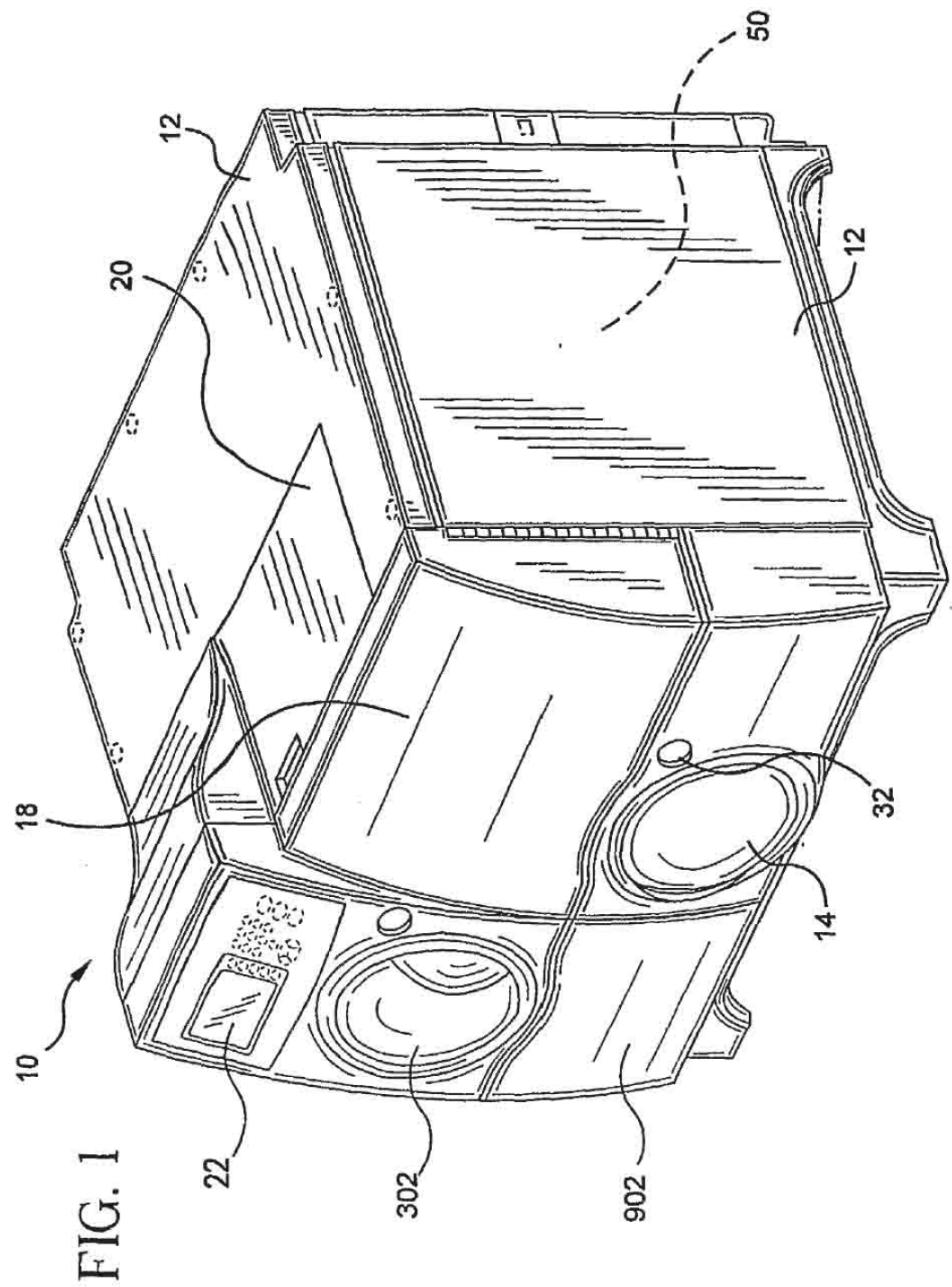
En la etapa 1162, el usuario vacía periódicamente el recipiente de residuos.

Cabe esperar una variación con respecto a la especificidad de las realizaciones divulgadas, dependiendo de la configuración de los dispositivos de ensayo y de otros factores. El alcance de la invención ha de determinarse mediante la referencia a las reivindicaciones que se acompañan, a la vista de lo anterior.

REIVINDICACIONES

1.- Una máquina obturadora (400) para cortar y obturar un conducto (102) que conecta un dispositivo (100) de muestras de ensayo a un receptáculo de fluido que contiene una muestra fluida, que comprende un elemento de corte móvil y un motor para mover dicho elemento de corte, caracterizada por que comprende:

- 5 un recinto (406), que tiene una abertura (404) y una pantalla de protección (416) móvil entre una primera posición, que cubre dicha abertura, y una segunda posición, que cubre dicha abertura;
- 10 un conjunto de elemento de corte móvil (408), que tiene una posición de repliegue situada dentro de dicho recinto;
- 15 un motor (412), destinado a mover dicho conjunto de elemento de corte a través de dicha abertura, hasta una posición desplegada en la que dicho conjunto de elemento de corte se sitúa externamente a dicho recinto, en una posición apta para cortar dicho conducto, de tal manera que el movimiento de dicho conjunto de elemento de corte a través de dicha abertura hace que dicha pantalla de protección se mueva hasta dicha segunda posición, y de modo que el movimiento de dicho conjunto de elemento de corte desde dicha posición desplegada hasta dicha posición de repliegue hace que dicha pantalla de protección se mueva desde dicha segunda posición hasta dicha primera posición, cubriendo dicha abertura, por lo que, cuando dicho conjunto de elemento de corte se encuentra en la posición de repliegue, dicha pantalla de protección y dicho recinto impiden un contacto fortuito con dicho conjunto de elemento de corte.
- 20 2.- Una máquina obturadora de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho conjunto de elemento de corte comprende un alambre de corte caliente (402), al que se suministra corriente desde una fuente de corriente constante.
- 25 3.- Una máquina obturadora de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual, cuando dicha máquina obturadora se instala en un instrumento de ensayo de muestras automatizado, dicho motor y dicho recinto se han construido y dispuesto de manera tal, que dicho motor acciona dicho conjunto de elemento de corte con respecto a dicho recinto, en una dirección que tiene componentes tanto vertical como horizontal con respecto a dicho instrumento, por lo que el ajuste del funcionamiento de dicho motor tiene como resultado un ajuste en la posición de dicho conjunto de elemento de corte con respecto a dicho instrumento, en direcciones tanto horizontal como vertical.
- 30 4.- Una máquina obturadora de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, cuando dicha máquina obturadora se instala en un instrumento de ensayo de muestras automatizado, dicho conjunto de elemento de corte comprende, adicionalmente, un alambre de corte y un miembro (414) cargado por resorte, configurado para su acoplamiento con dicho dispositivo de muestras de ensayo cuando dicho conjunto de elemento de corte es movido hasta dicha posición desplegada, y en la cual, cuando dicho alambre de corte se encuentra en dicha posición desplegada, el acoplamiento de dicho miembro cargado por resorte con dicho dispositivo de ensayo de muestras fuerza dicho dispositivo de muestras de ensayo contra una estructura fija existente en dicho instrumento, a fin de sujetar, con ello, dicho dispositivo de muestras de ensayo en una posición fija mientras dicho alambre de corte corta y obtura dicho conducto.
- 35 5.- Una máquina obturadora de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho motor mueve dicha máquina obturadora a lo largo de una línea contenida en un plano vertical con respecto a dicho instrumento, y en la cual dicha línea está inclinada con respecto a un eje horizontal en un ángulo de entre 20 y 70 grados.
- 40 6.- Una máquina obturadora de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho dispositivo de muestras de ensayo comprende una tarjeta de muestras de ensayo de múltiples cavidades, y en la cual dicho conducto comprende un tubo de transferencia para la introducción de una muestra fluida dentro de dicha tarjeta de muestras de ensayo.



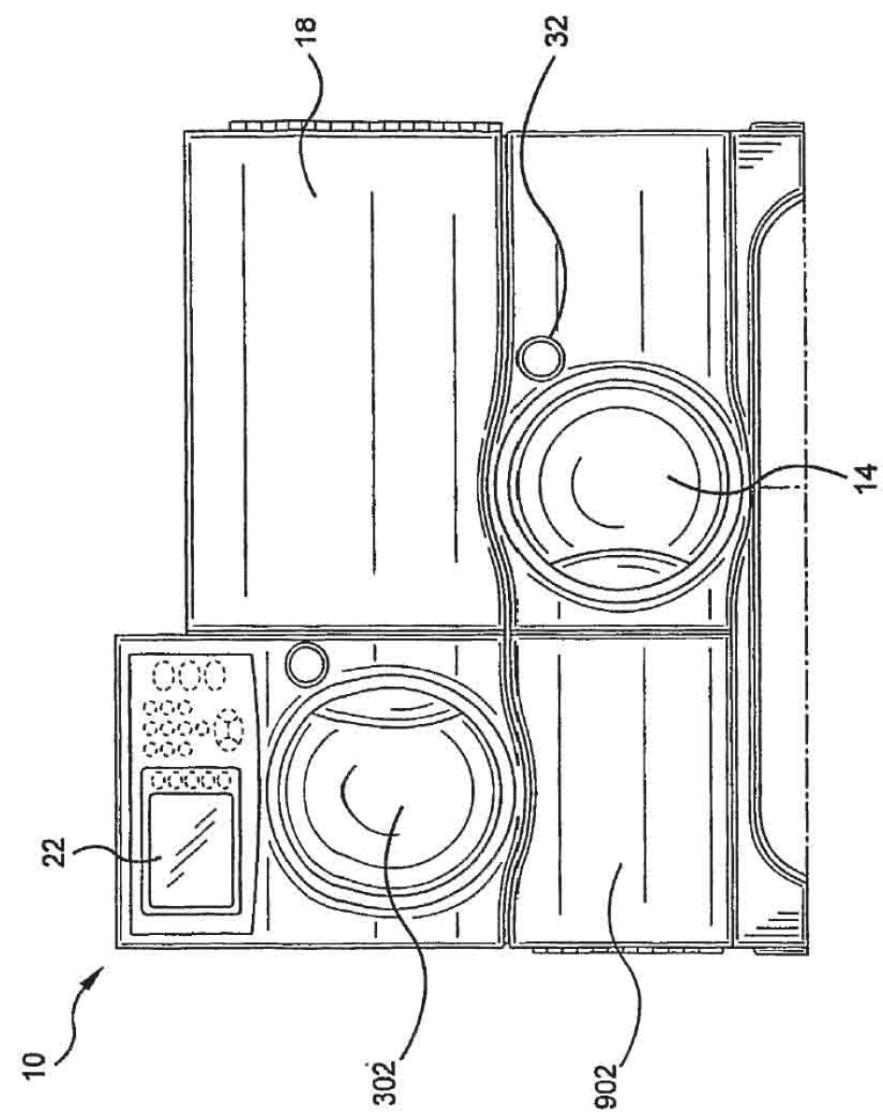


FIG. 2

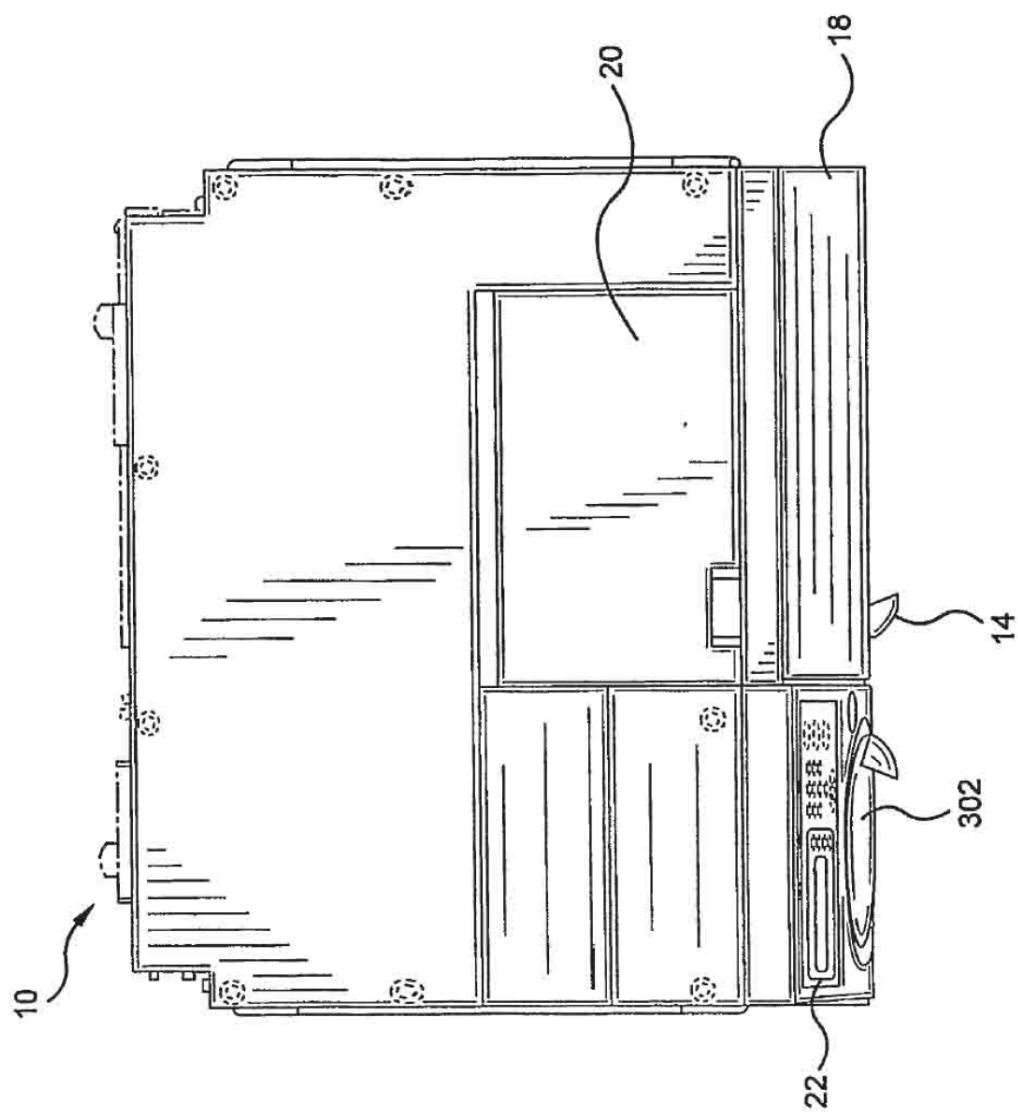


FIG. 3

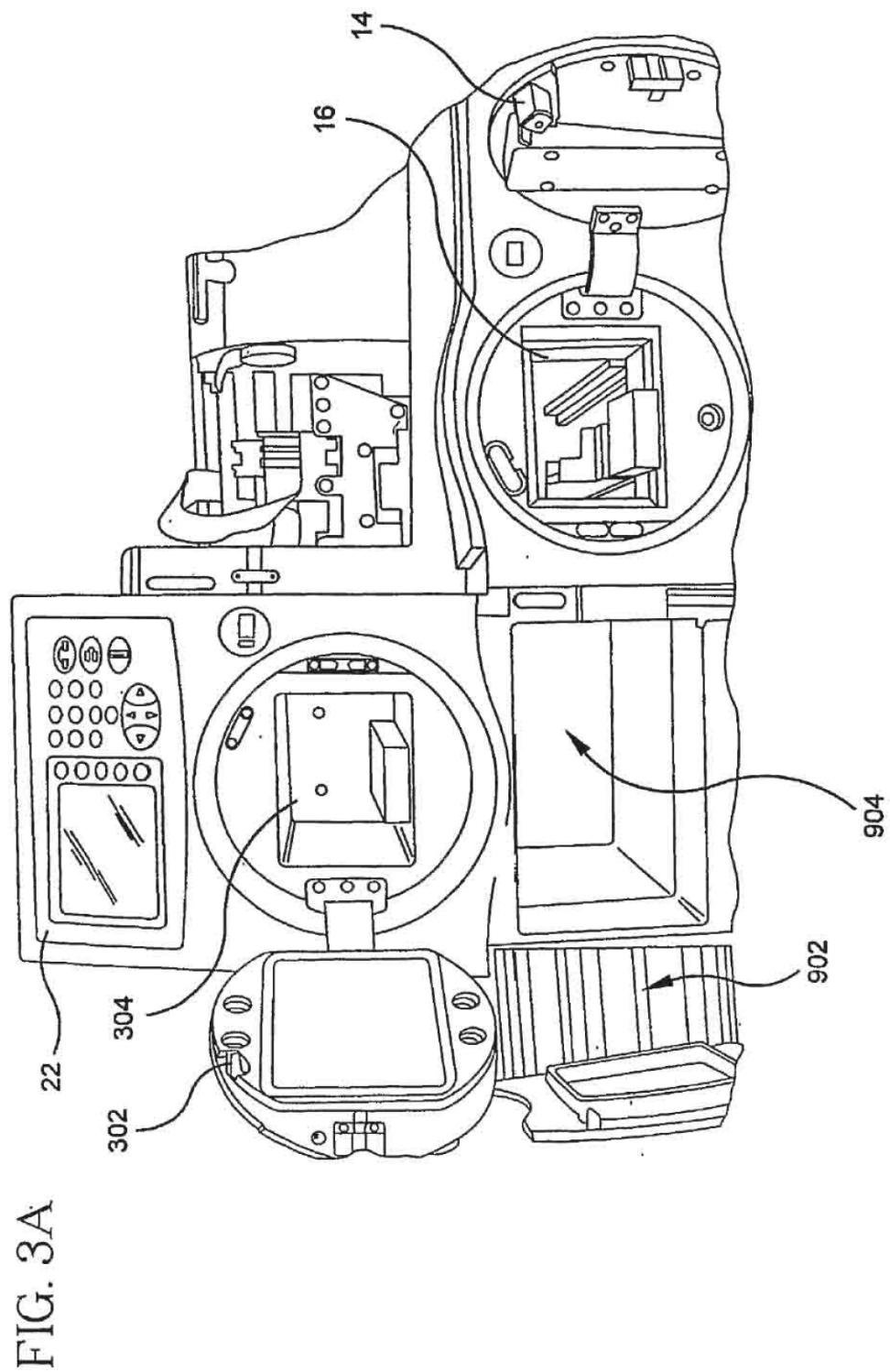


FIG. 3A

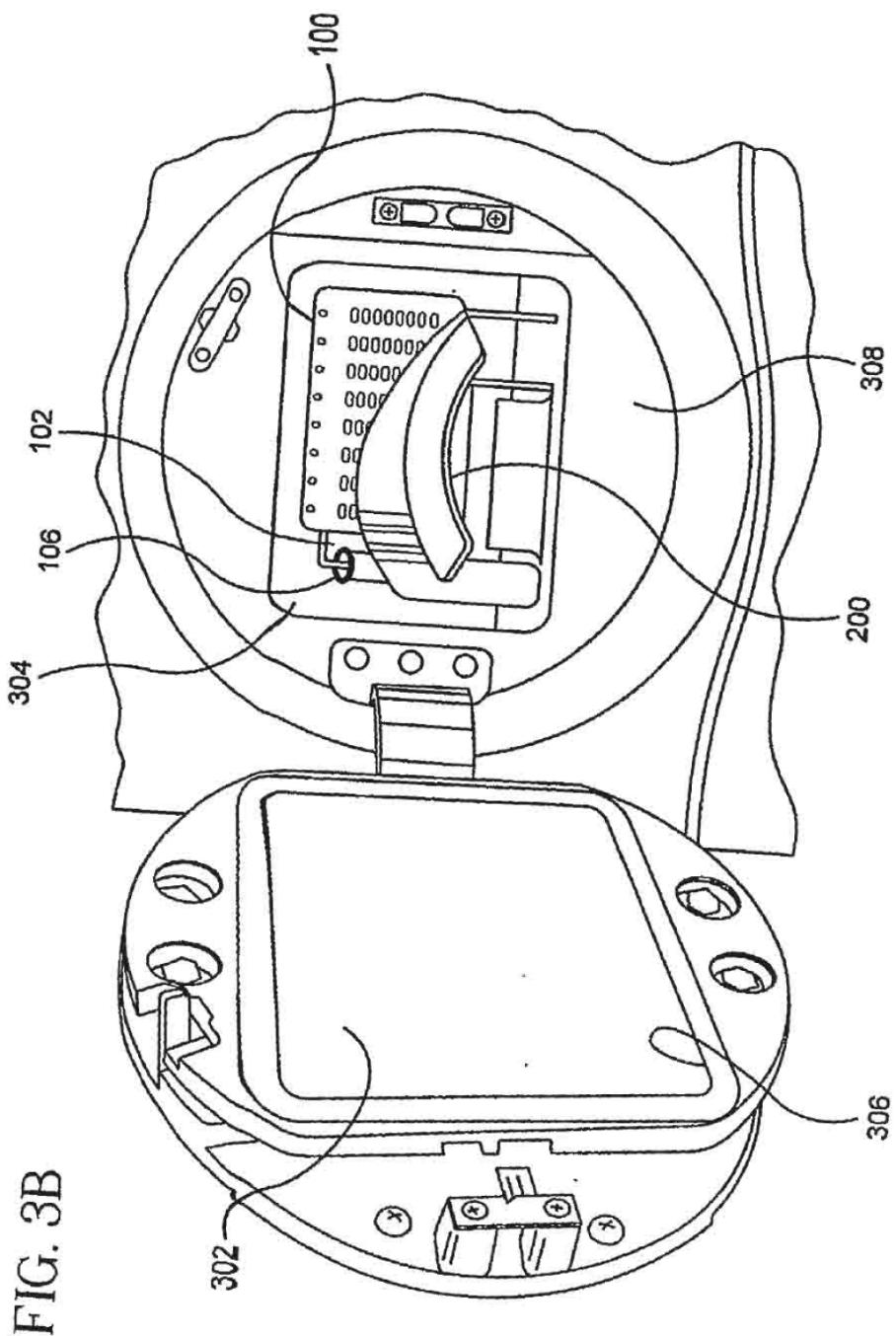


FIG. 3B

FIG. 4

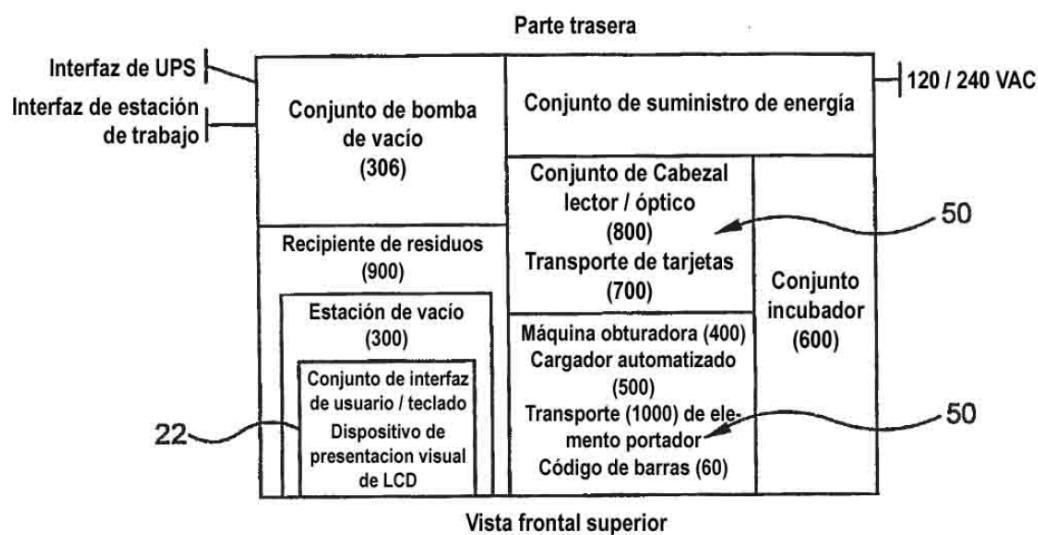
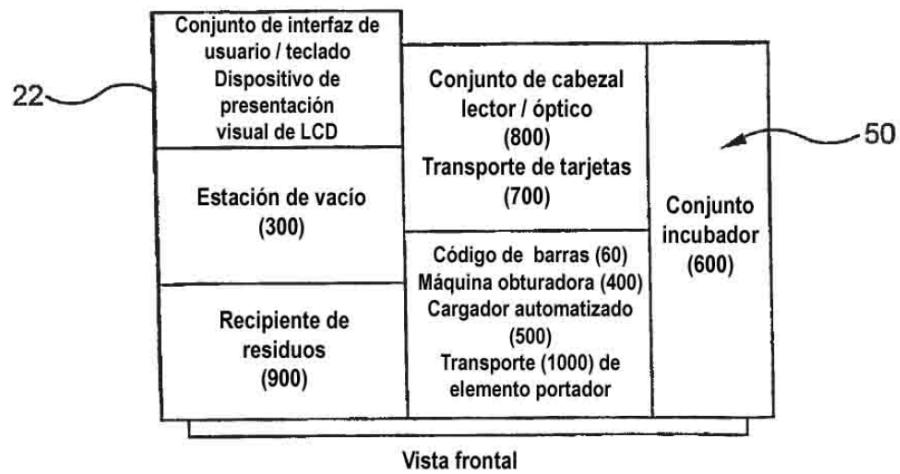


FIG. 5



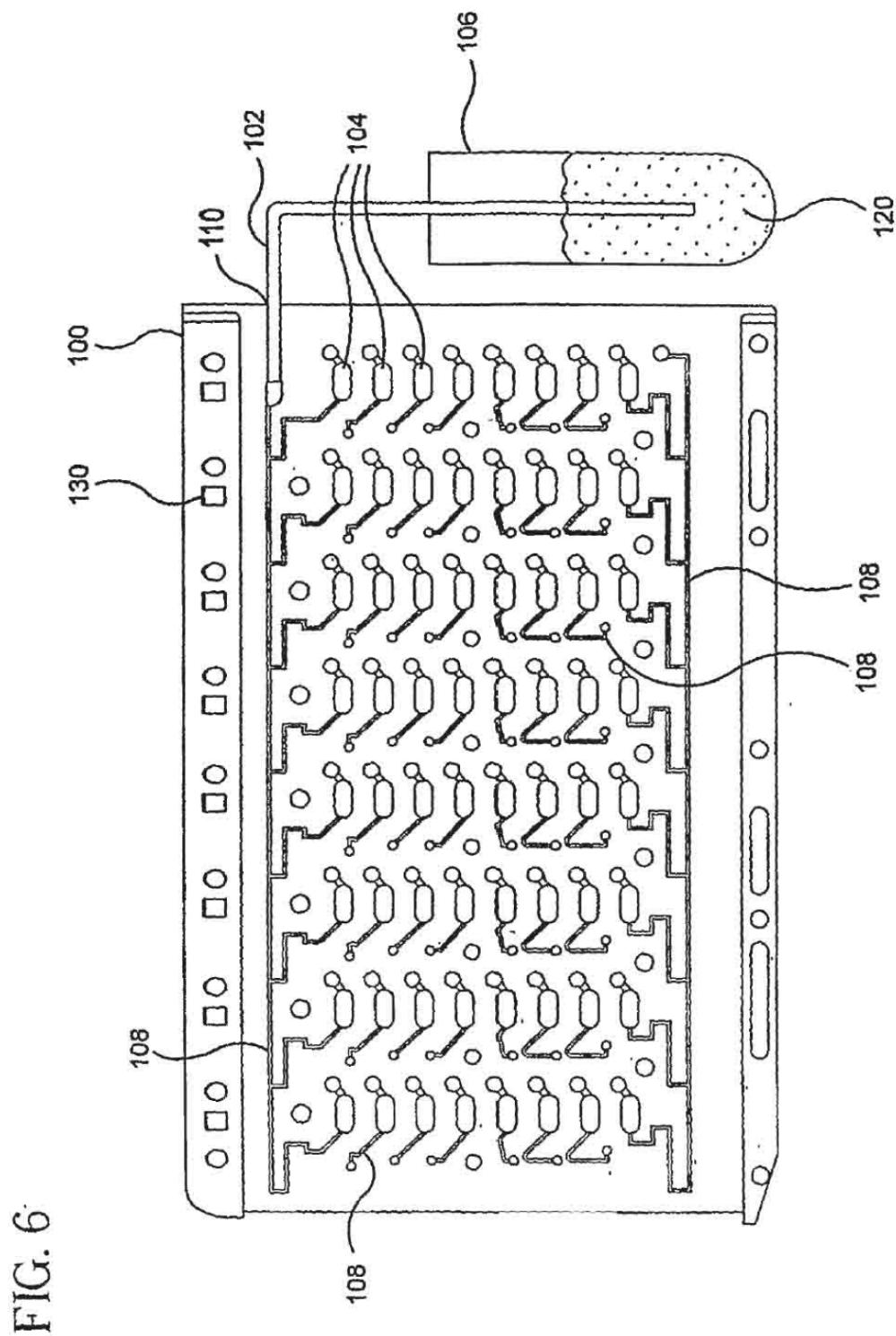


FIG. 6

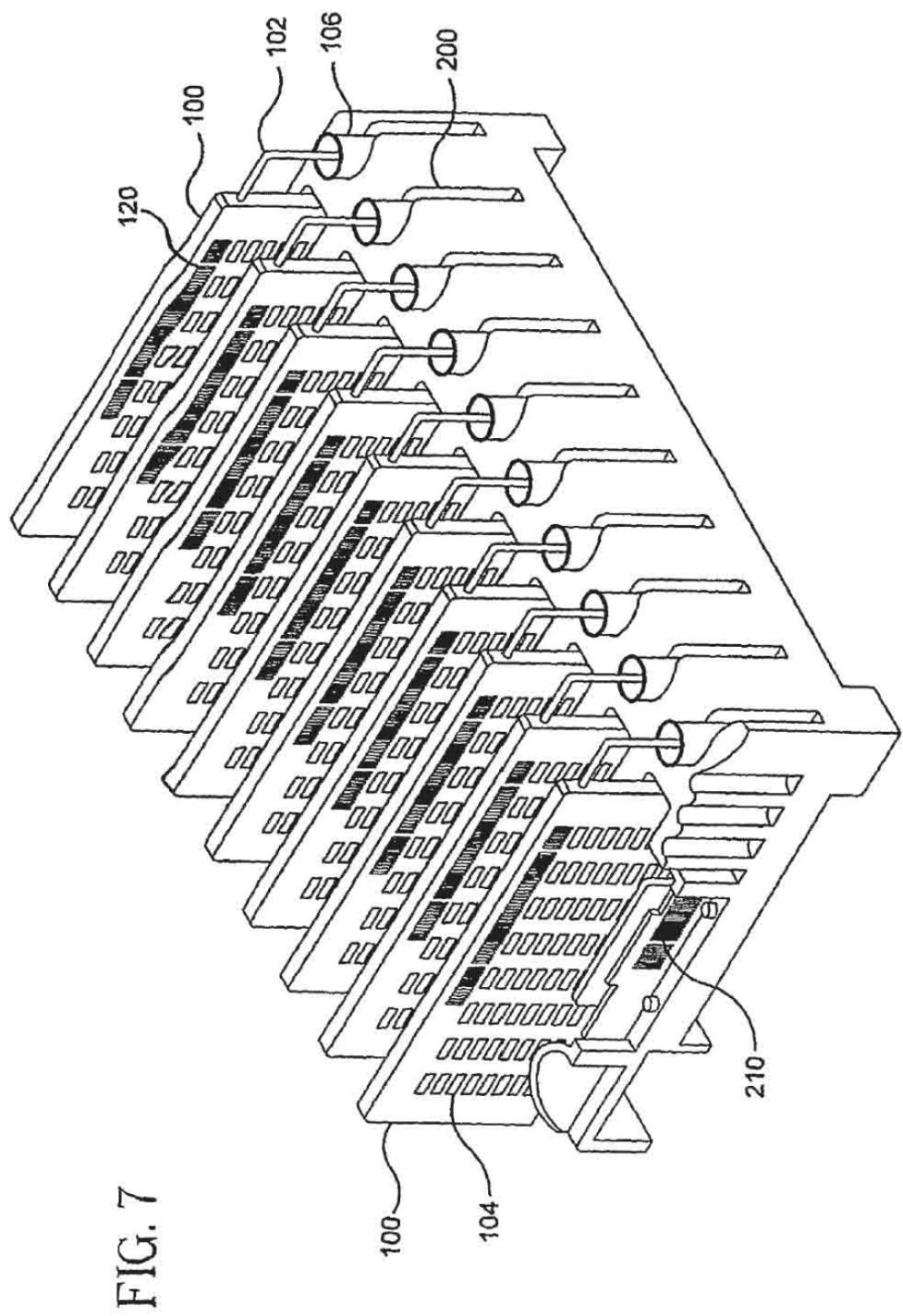


FIG. 7

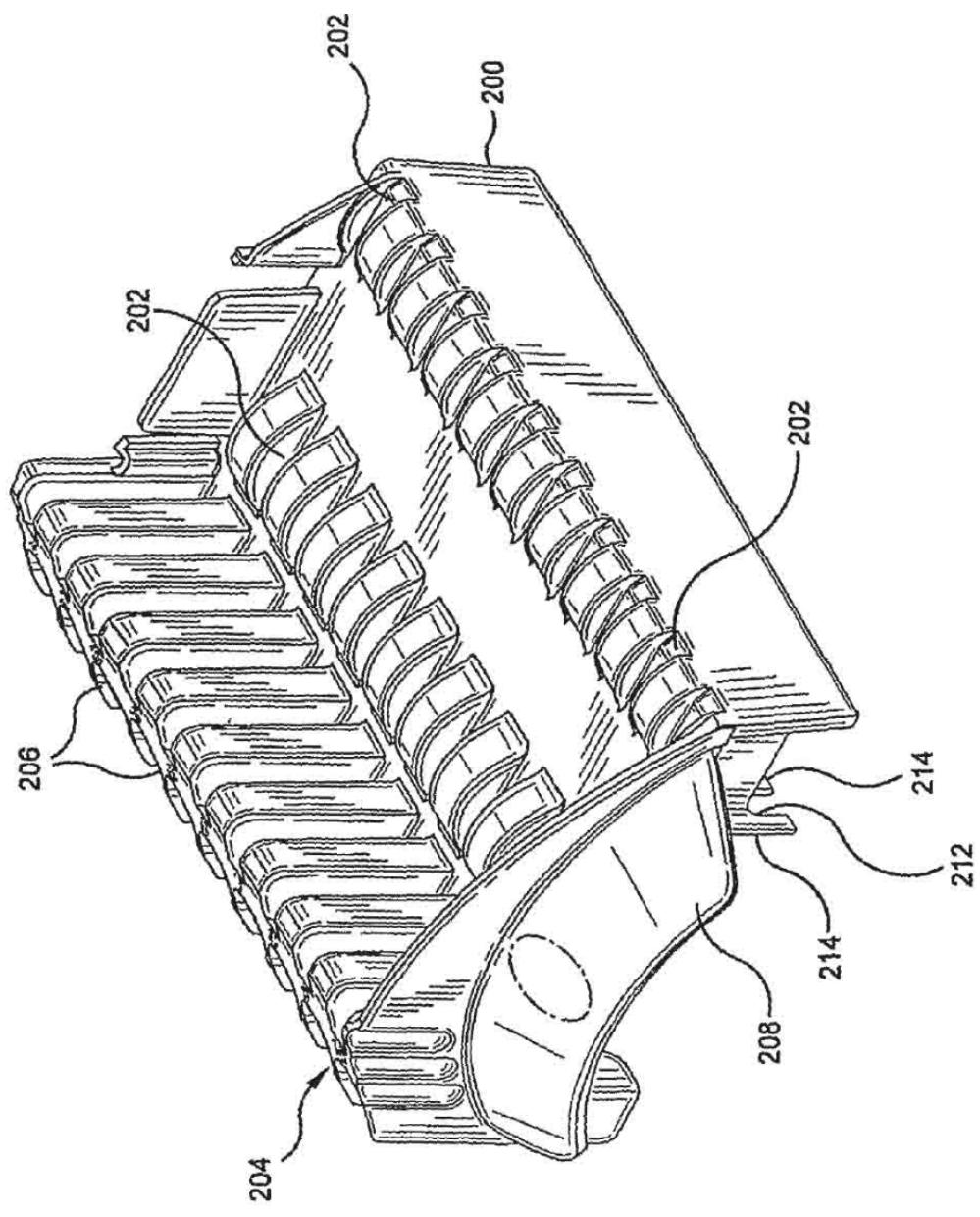


FIG. 8

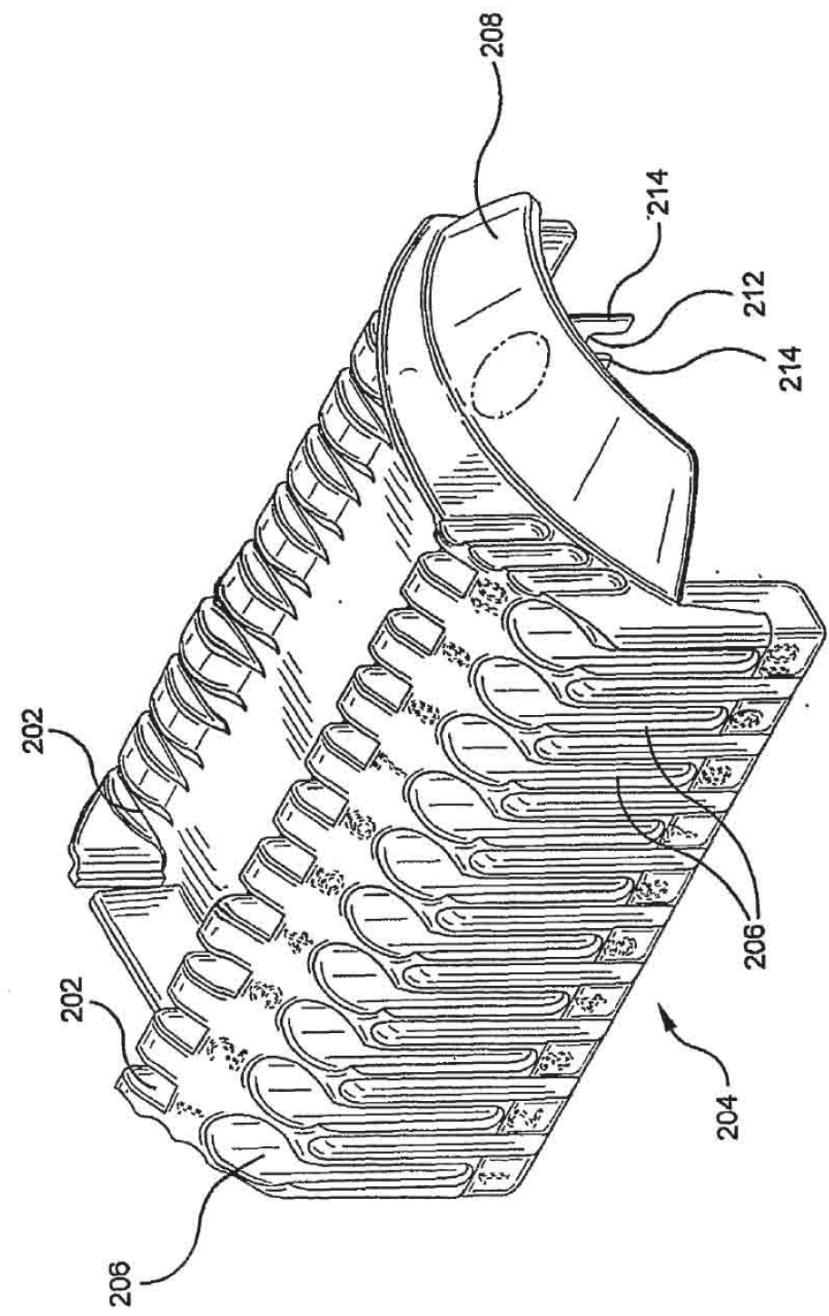


FIG. 9

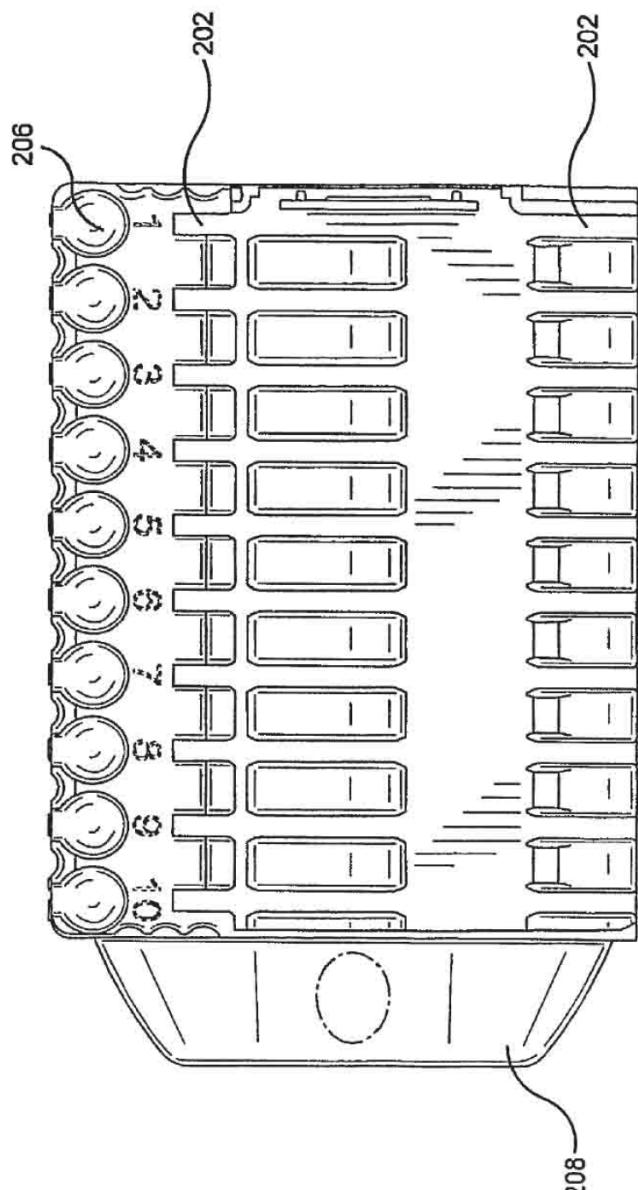


FIG. 10

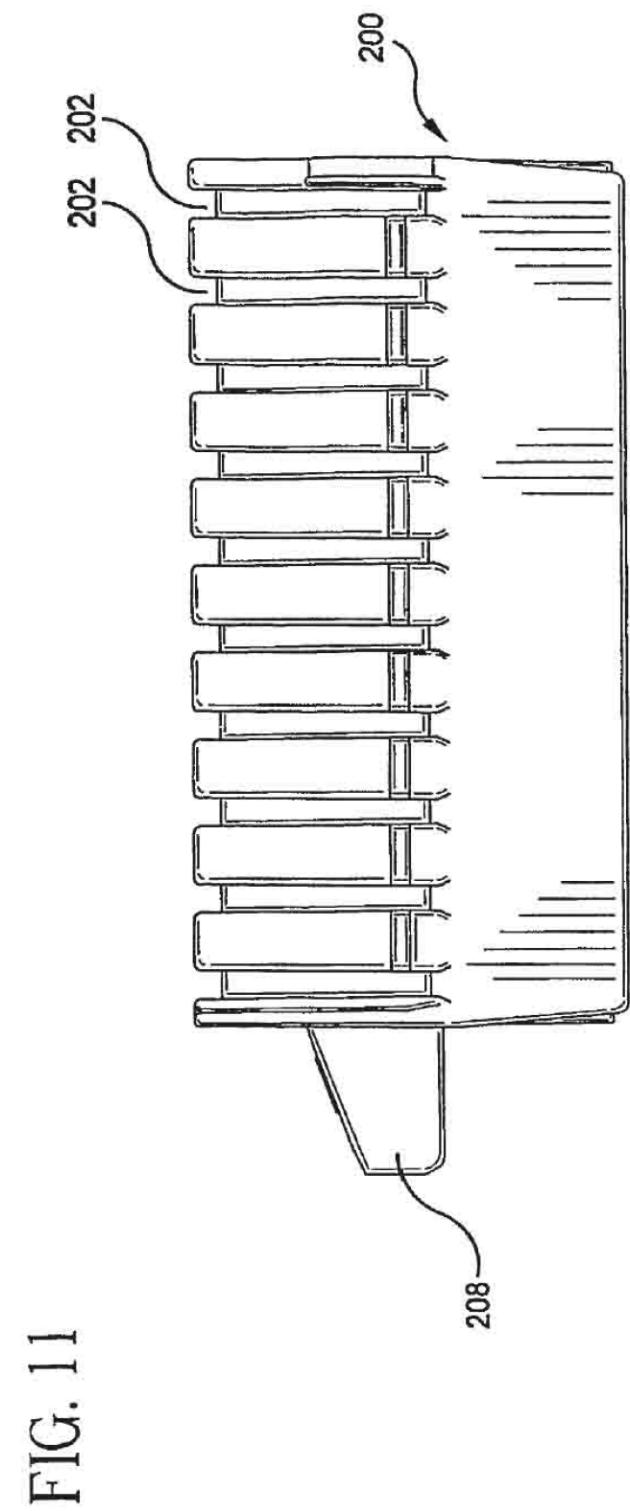


FIG. 11

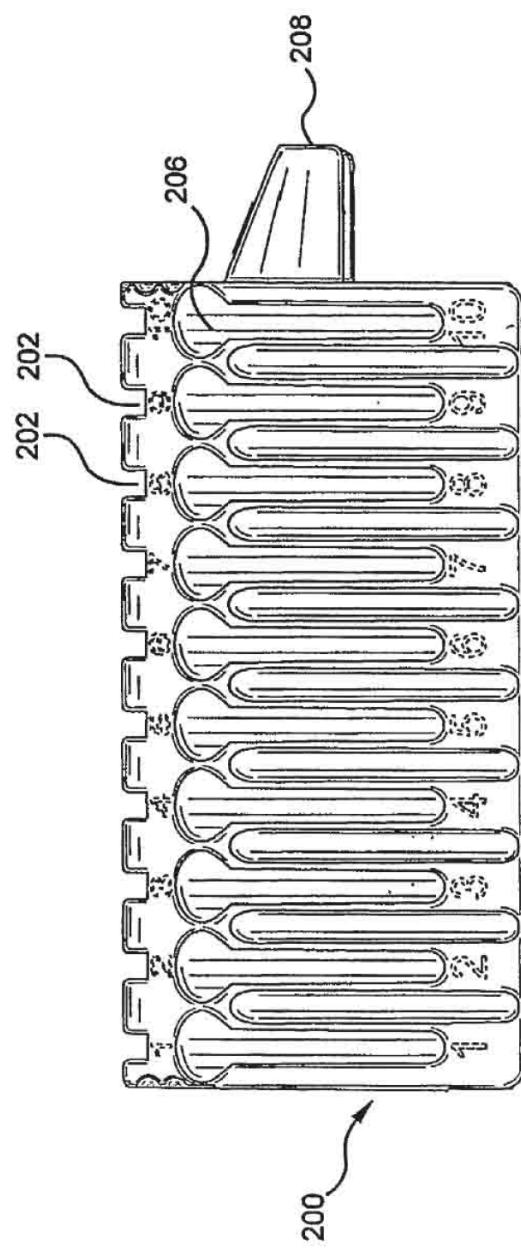


FIG. 12

FIG. 13

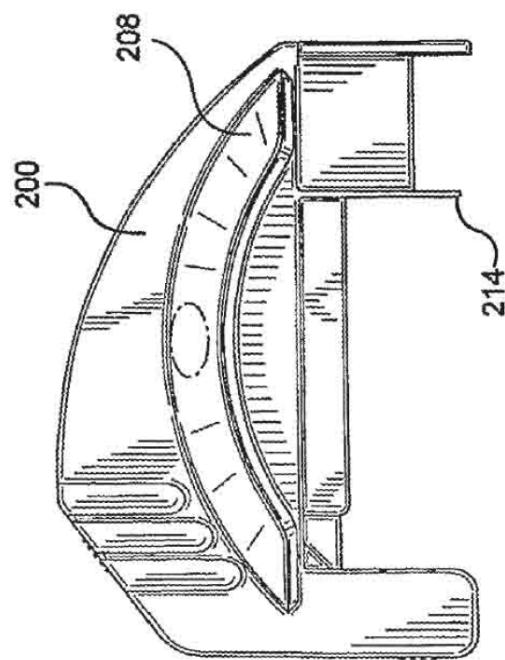
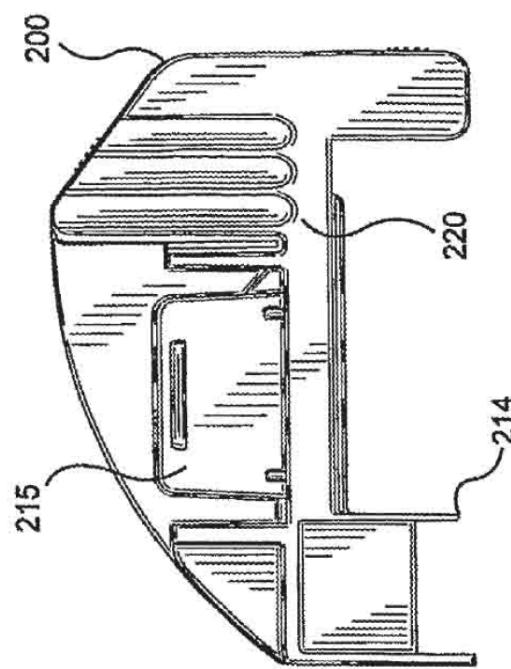


FIG. 14



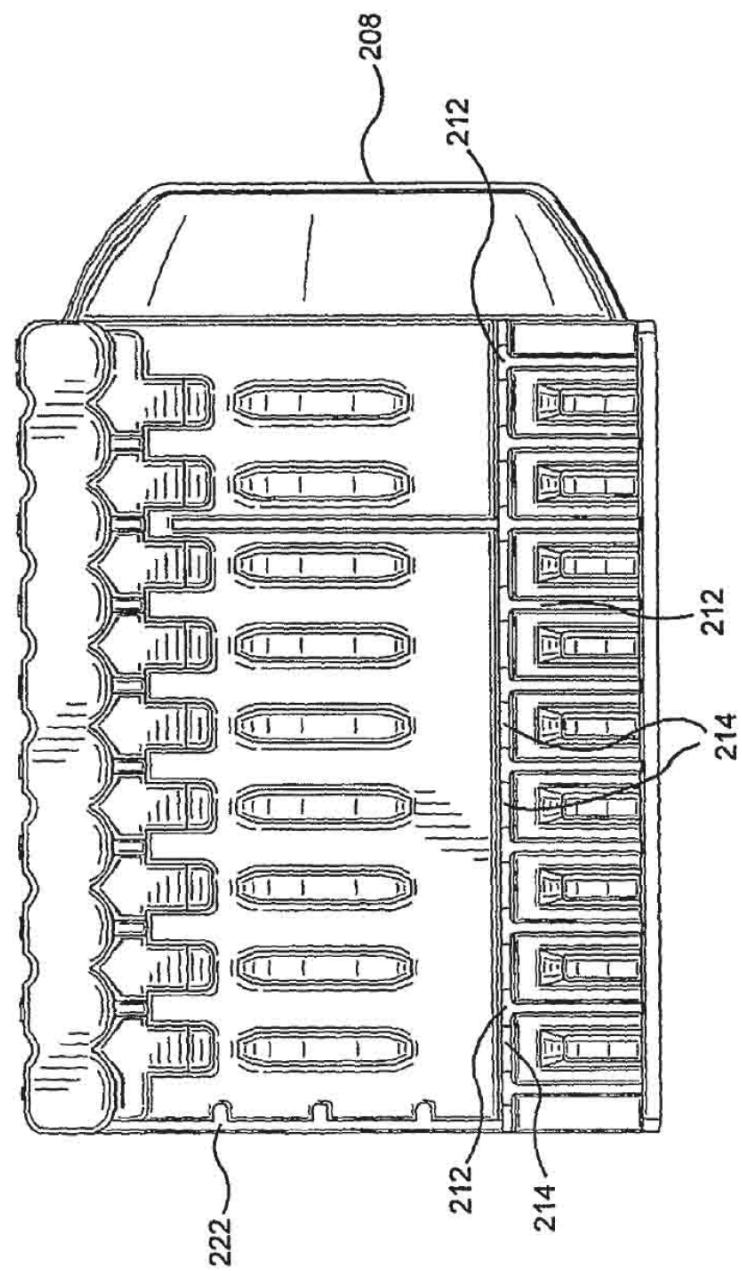


FIG. 15

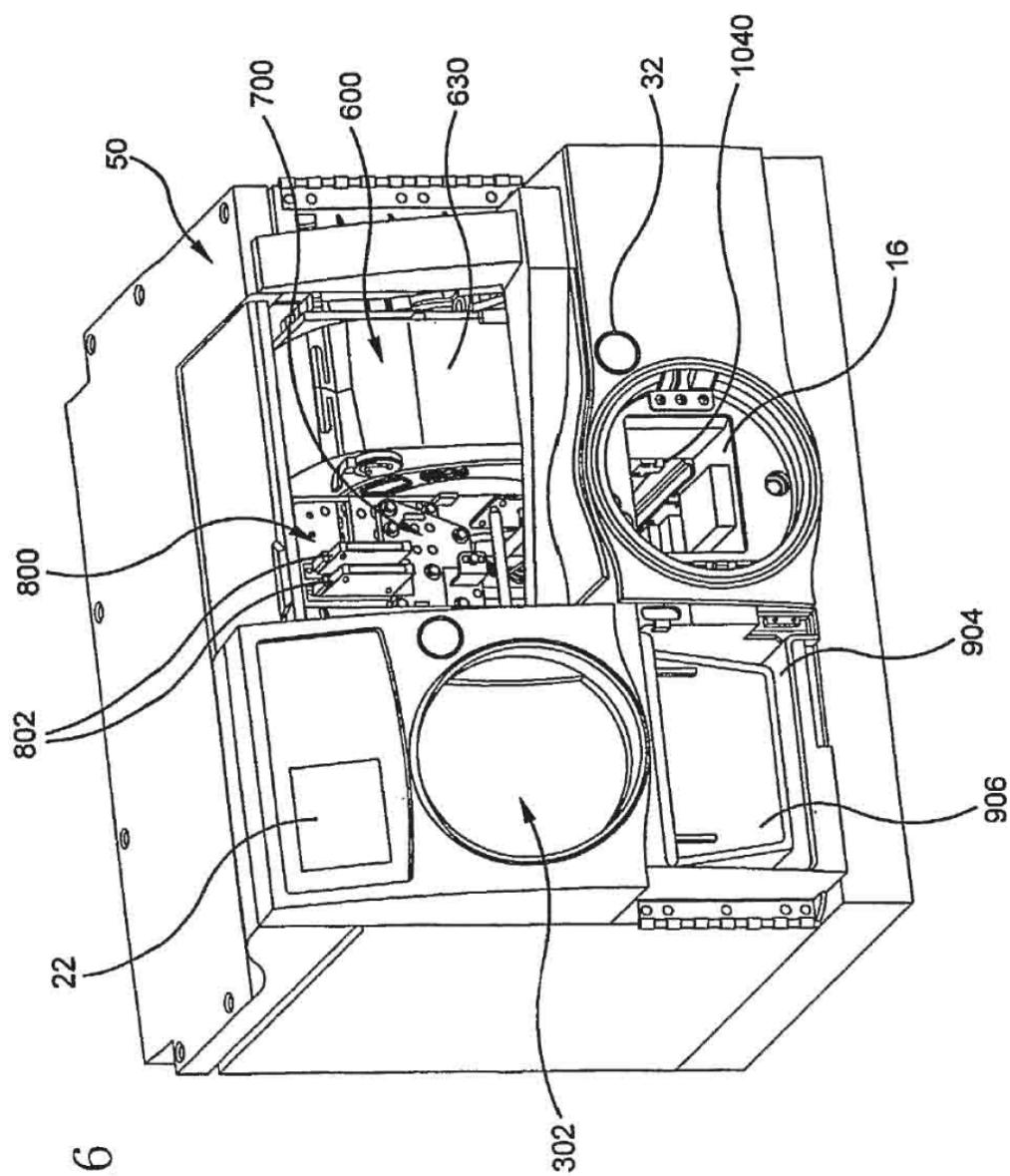


FIG. 16

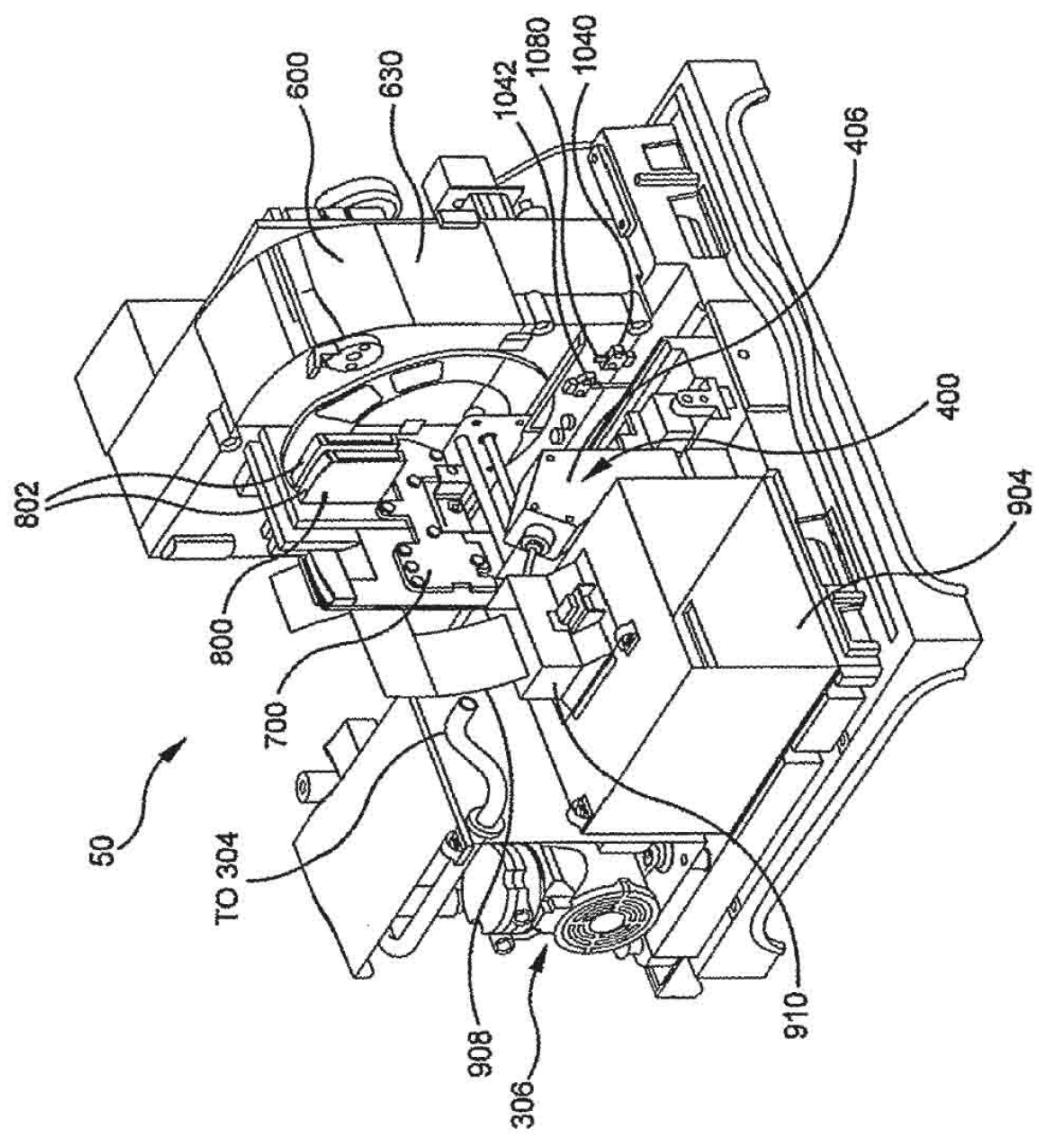
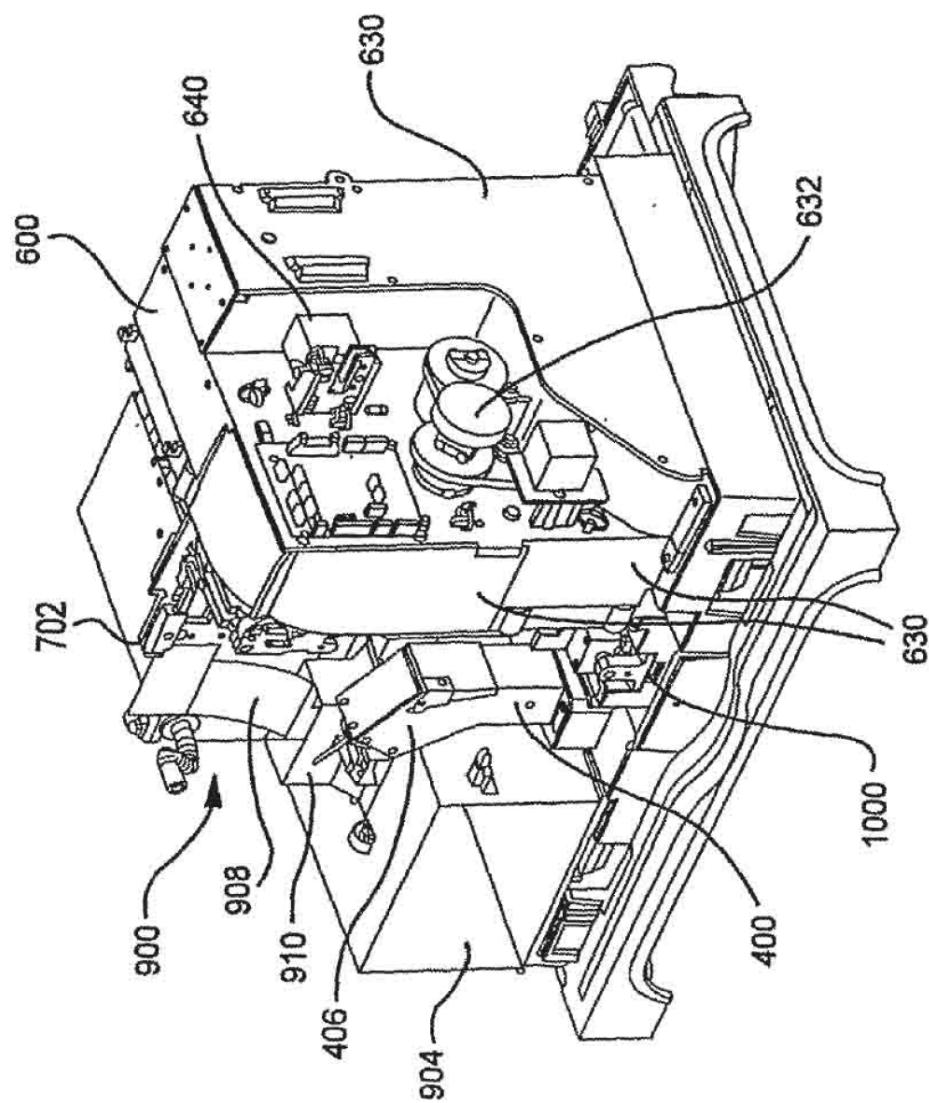
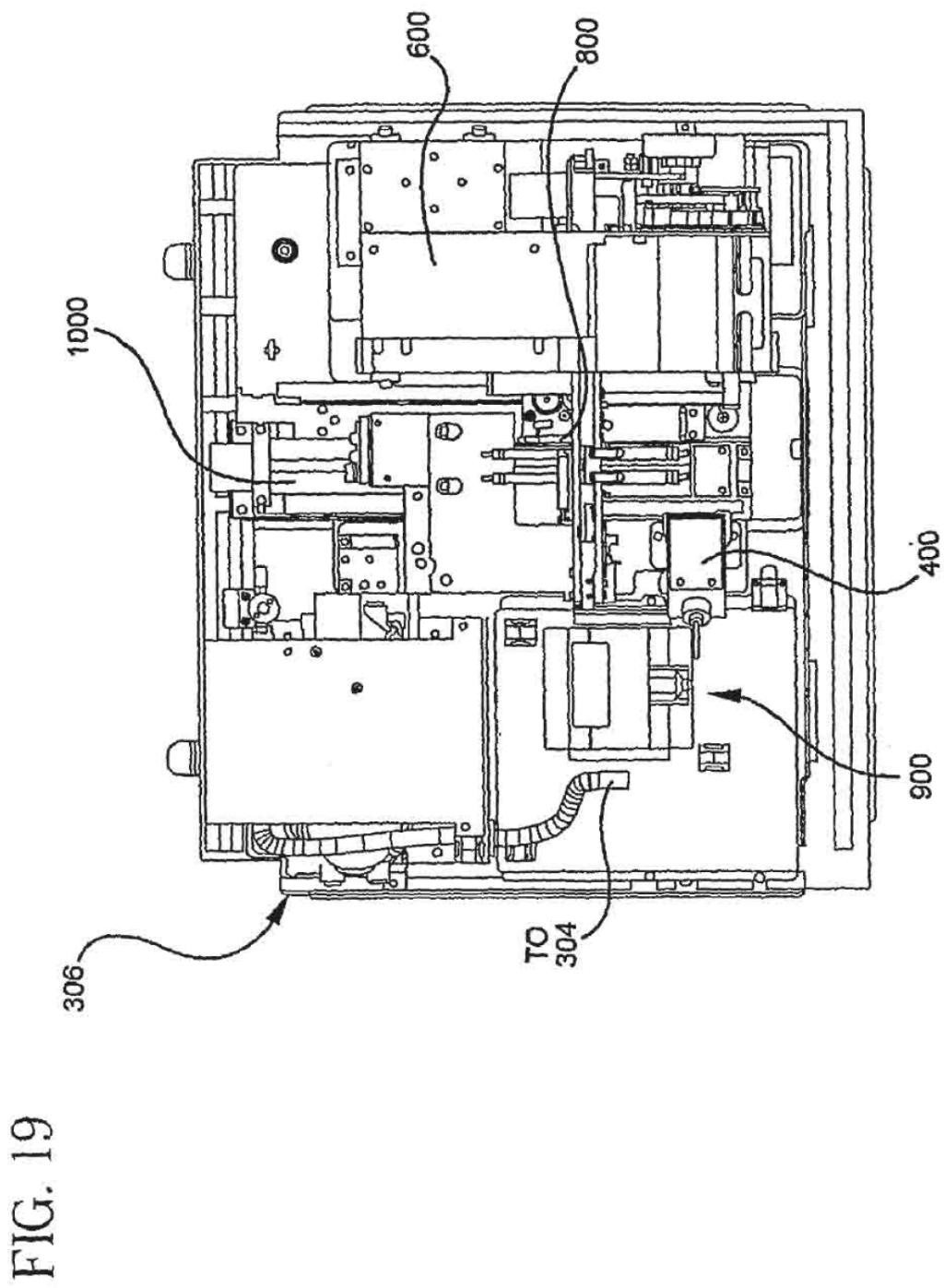


FIG. 17

FIG. 18





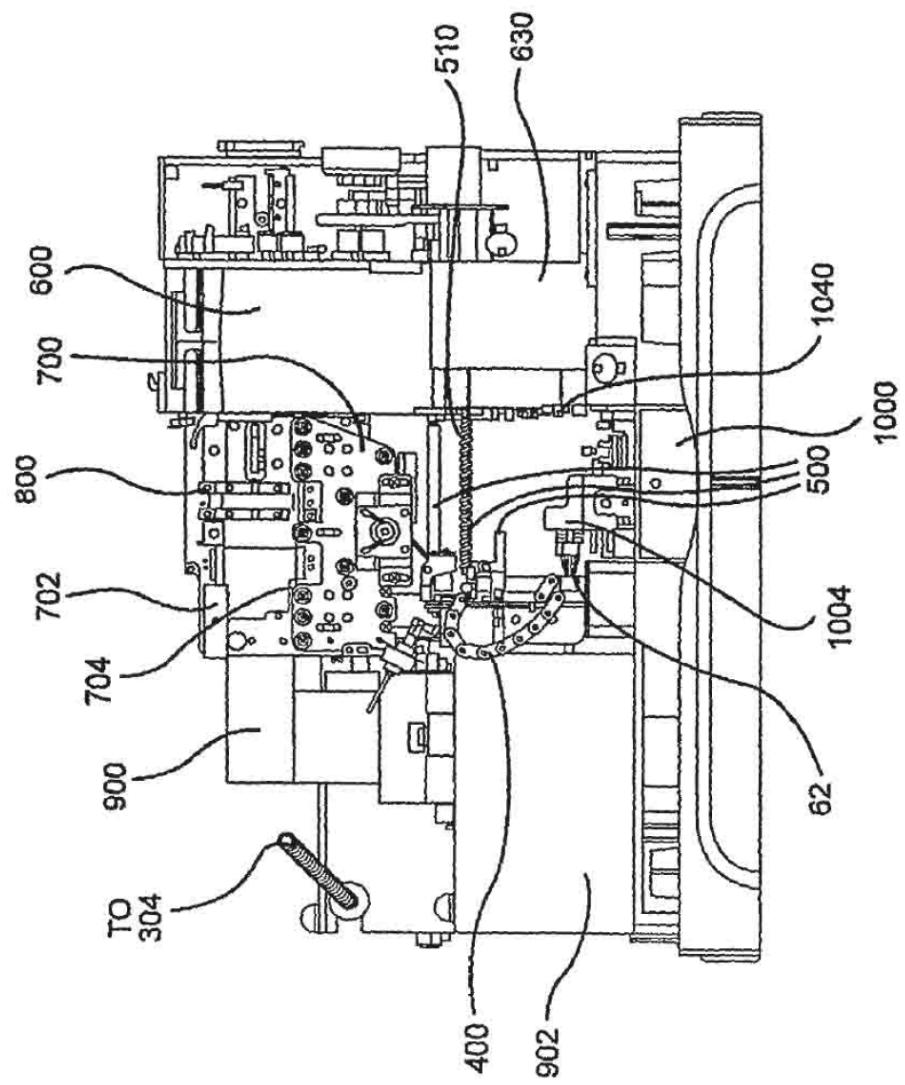


FIG. 20

FIG. 21

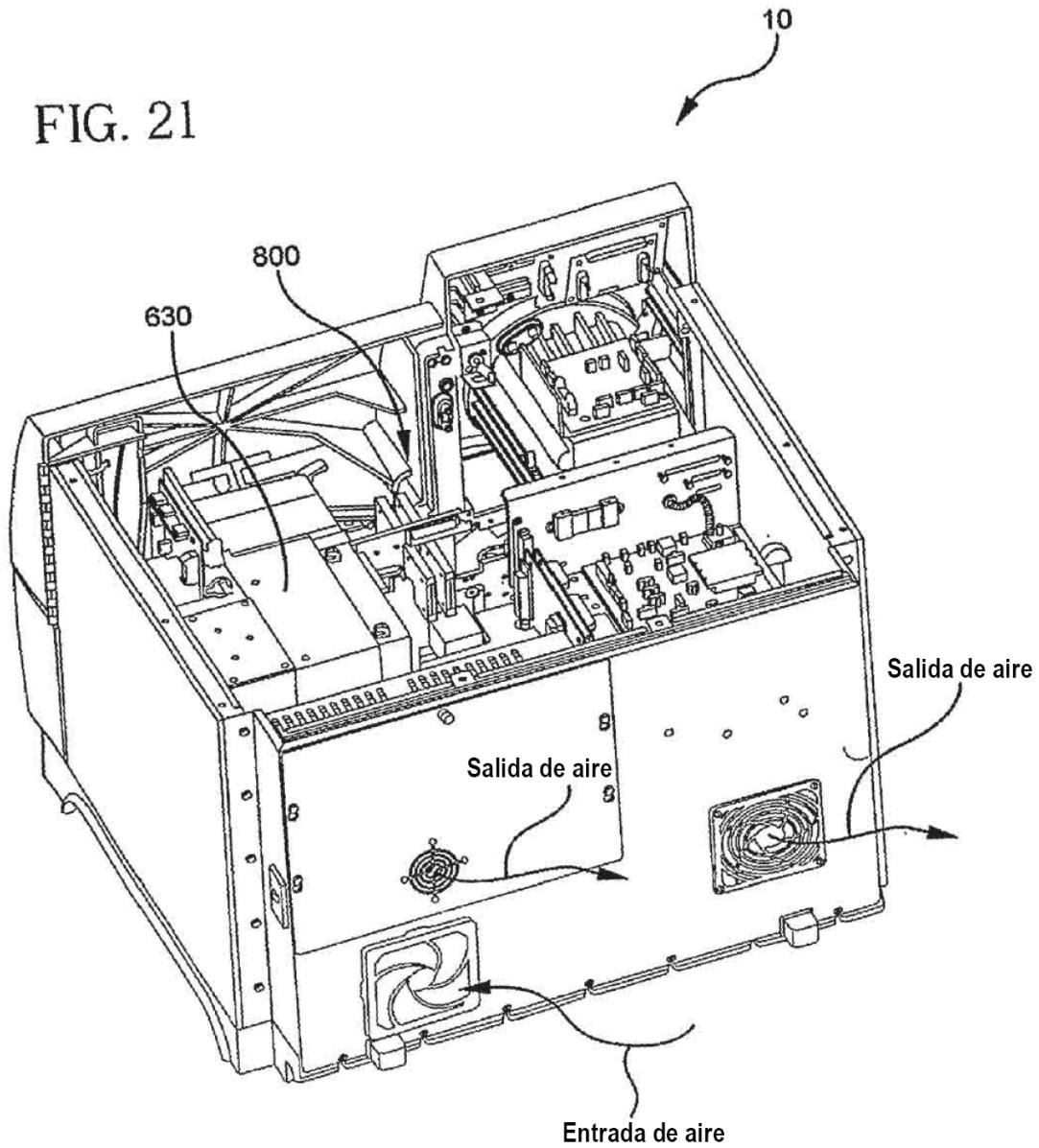
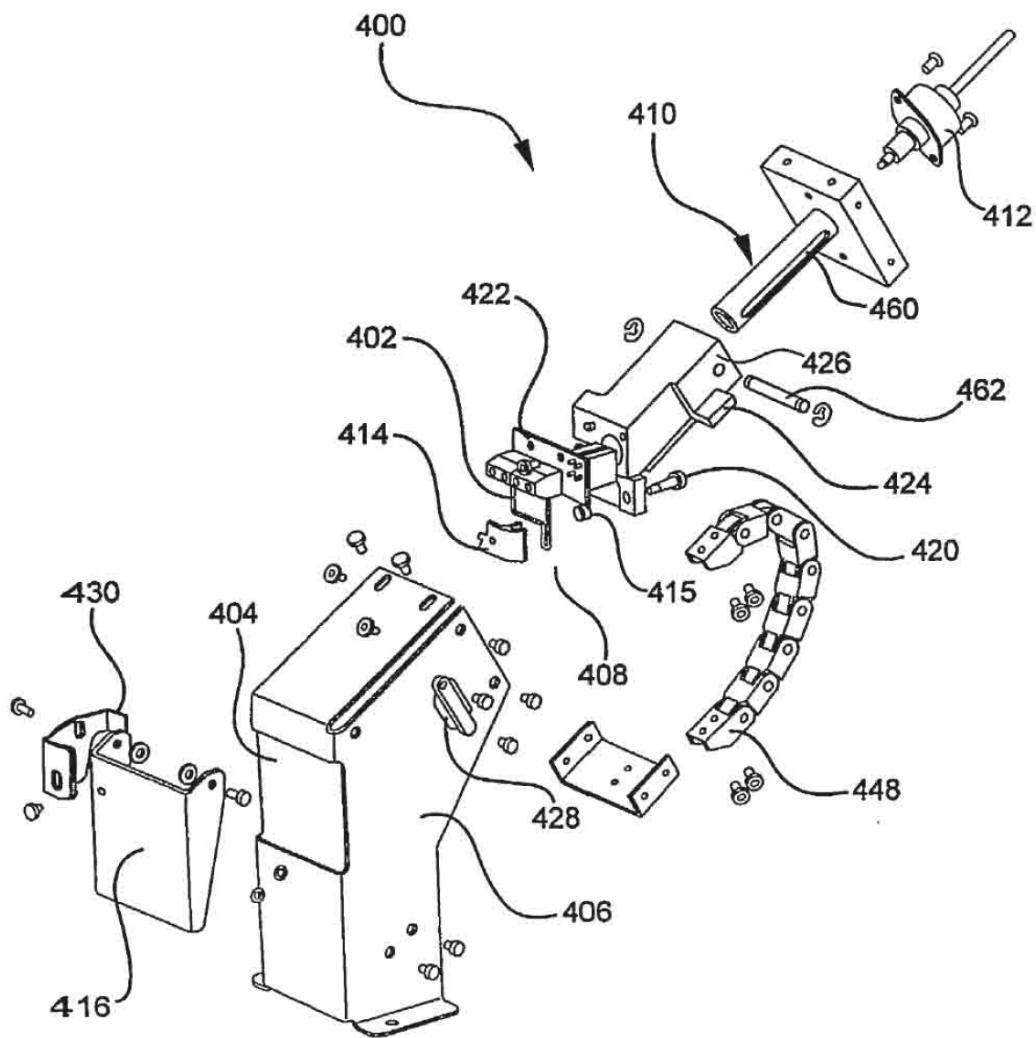


FIG. 22



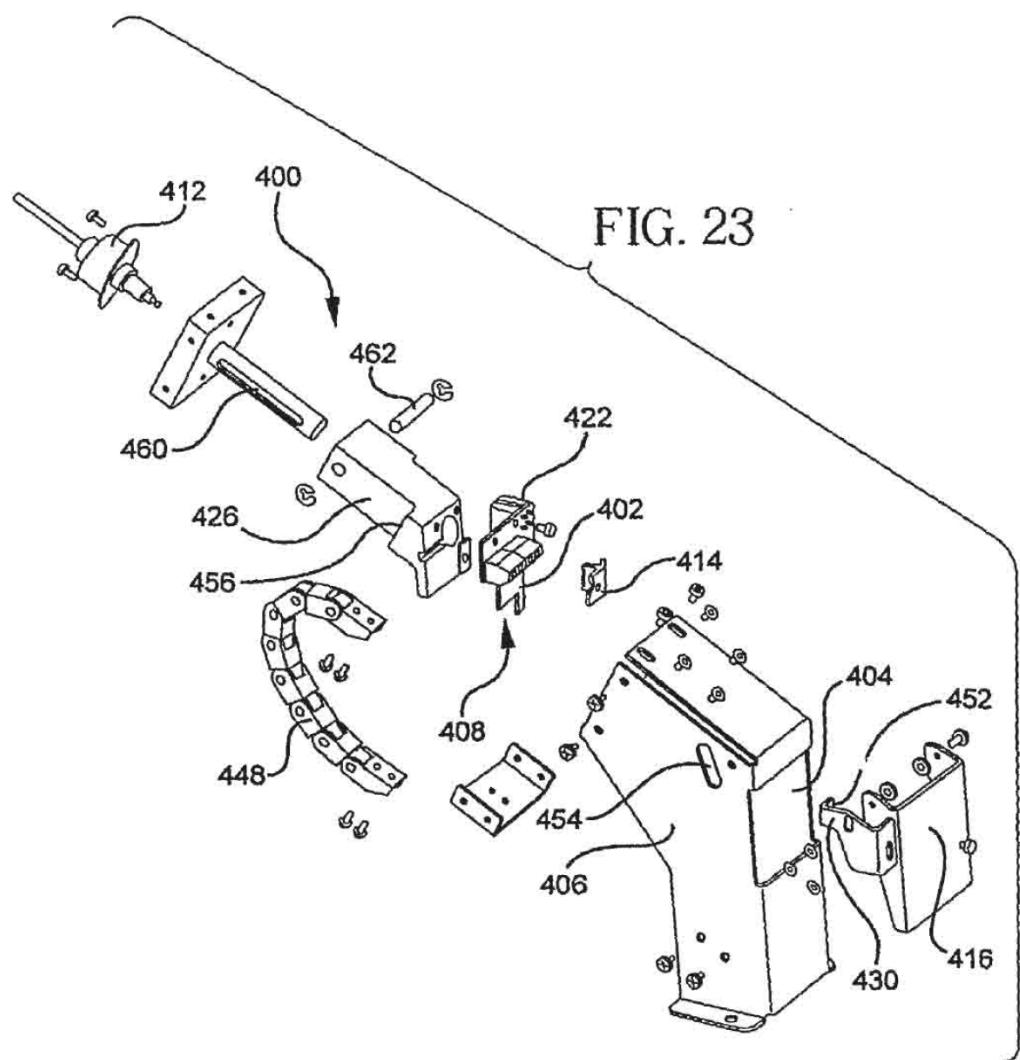


FIG. 24

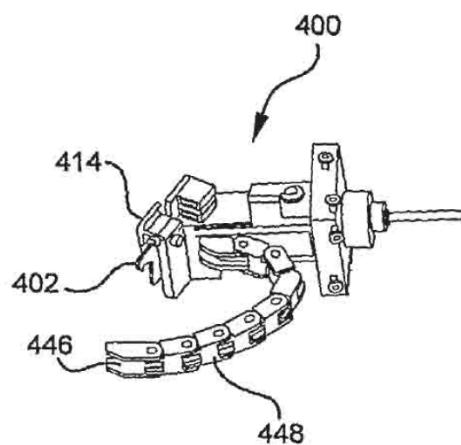


FIG. 25

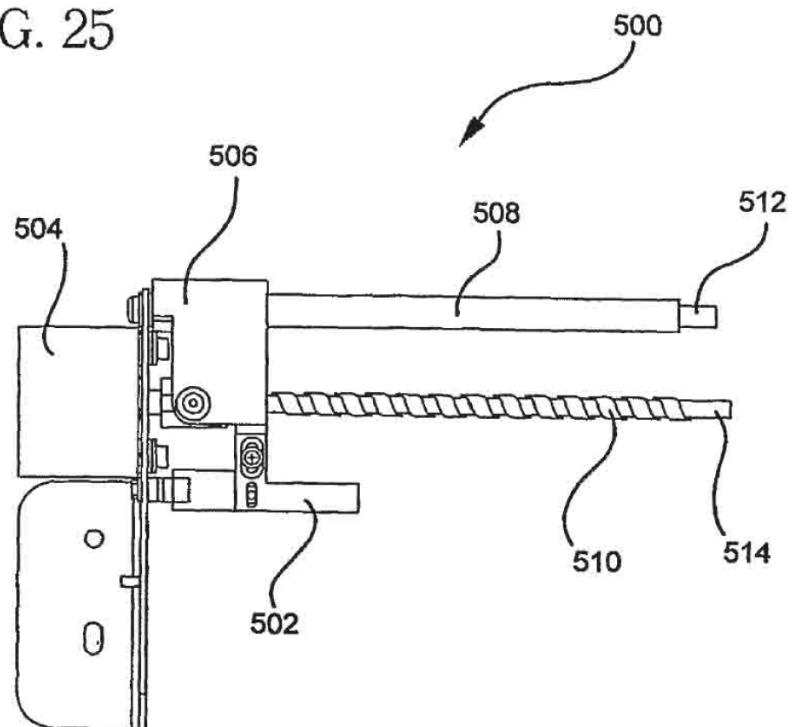
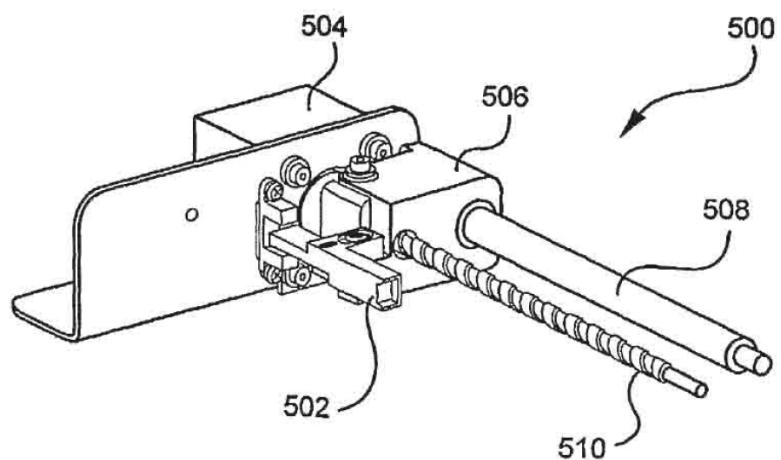


FIG. 26



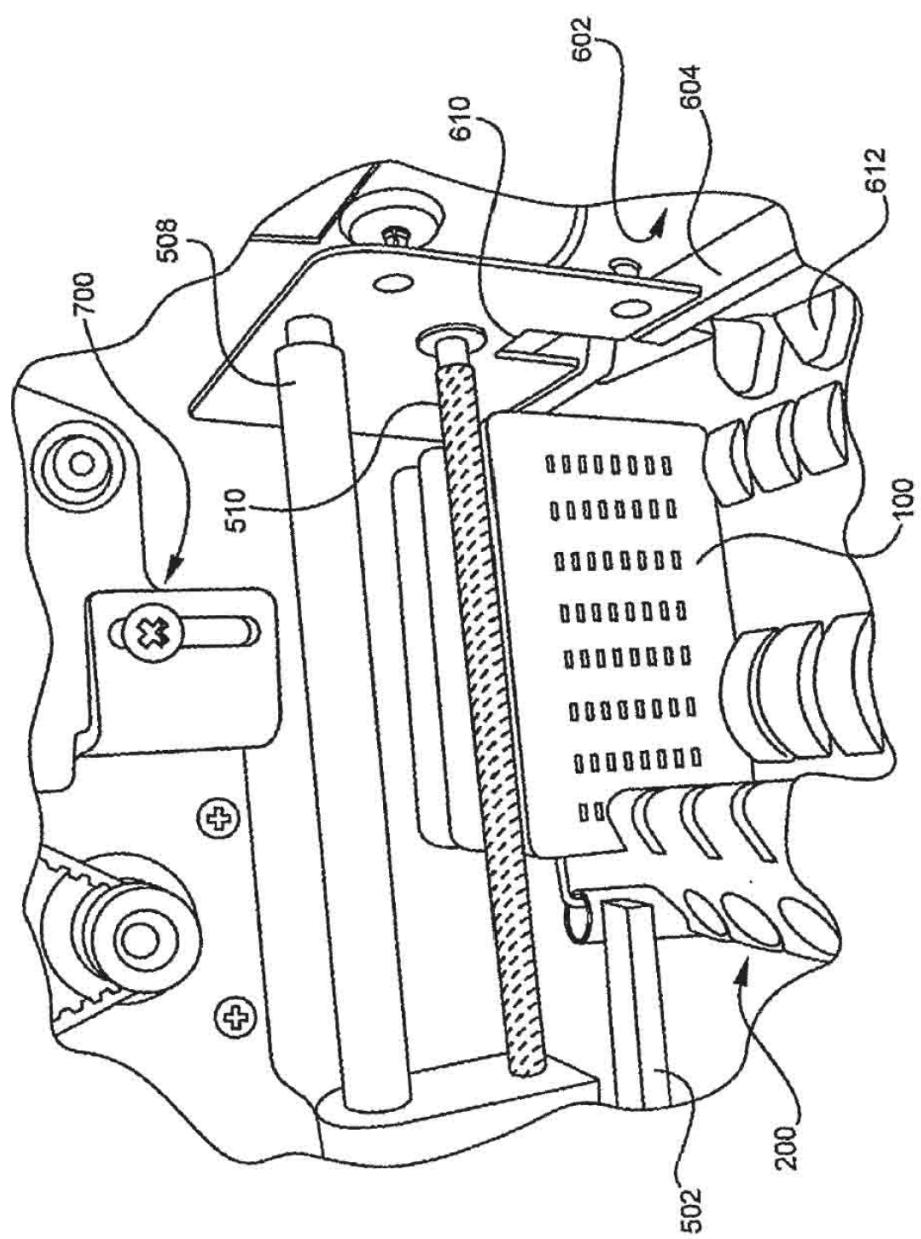


FIG. 27

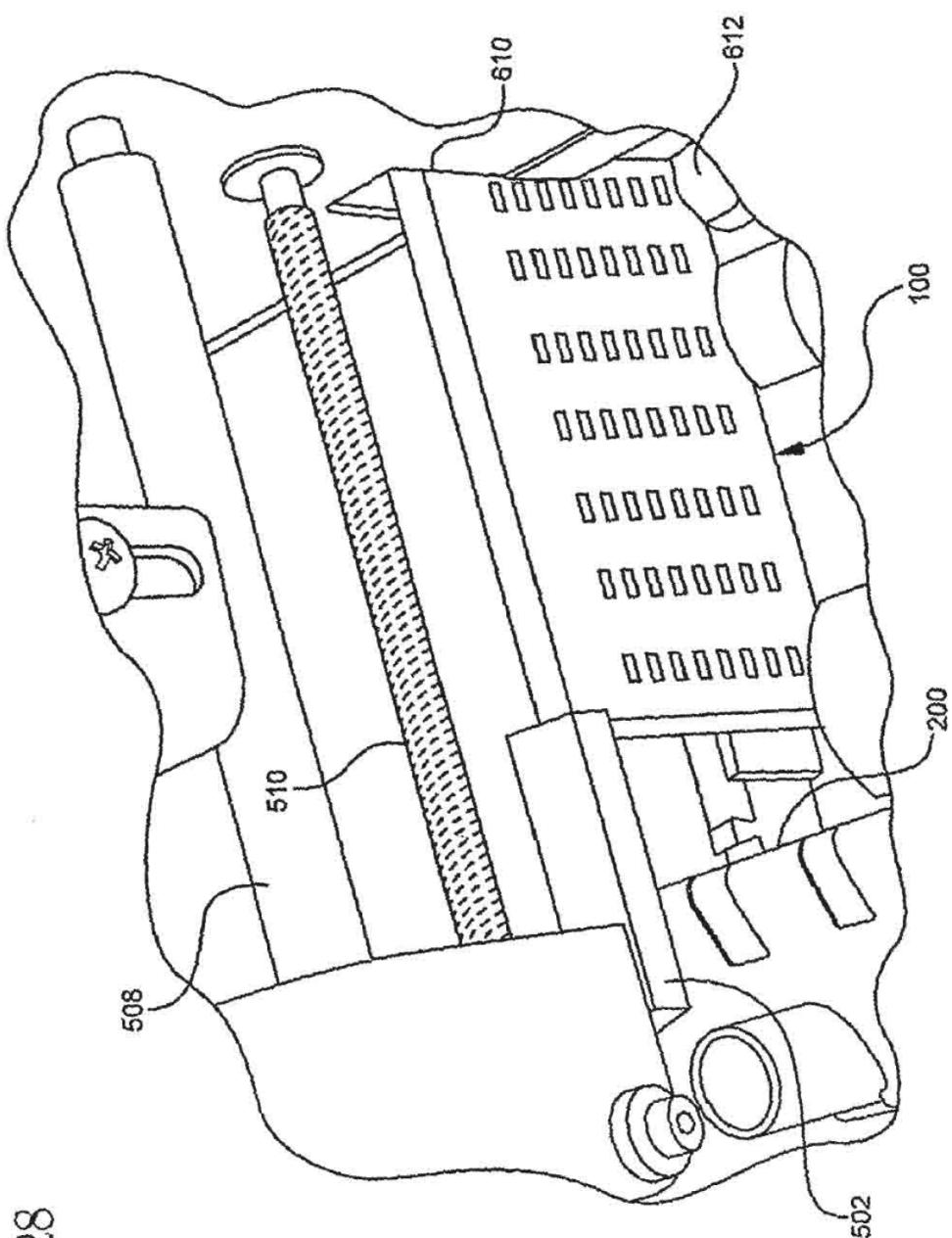


FIG. 28

FIG. 29

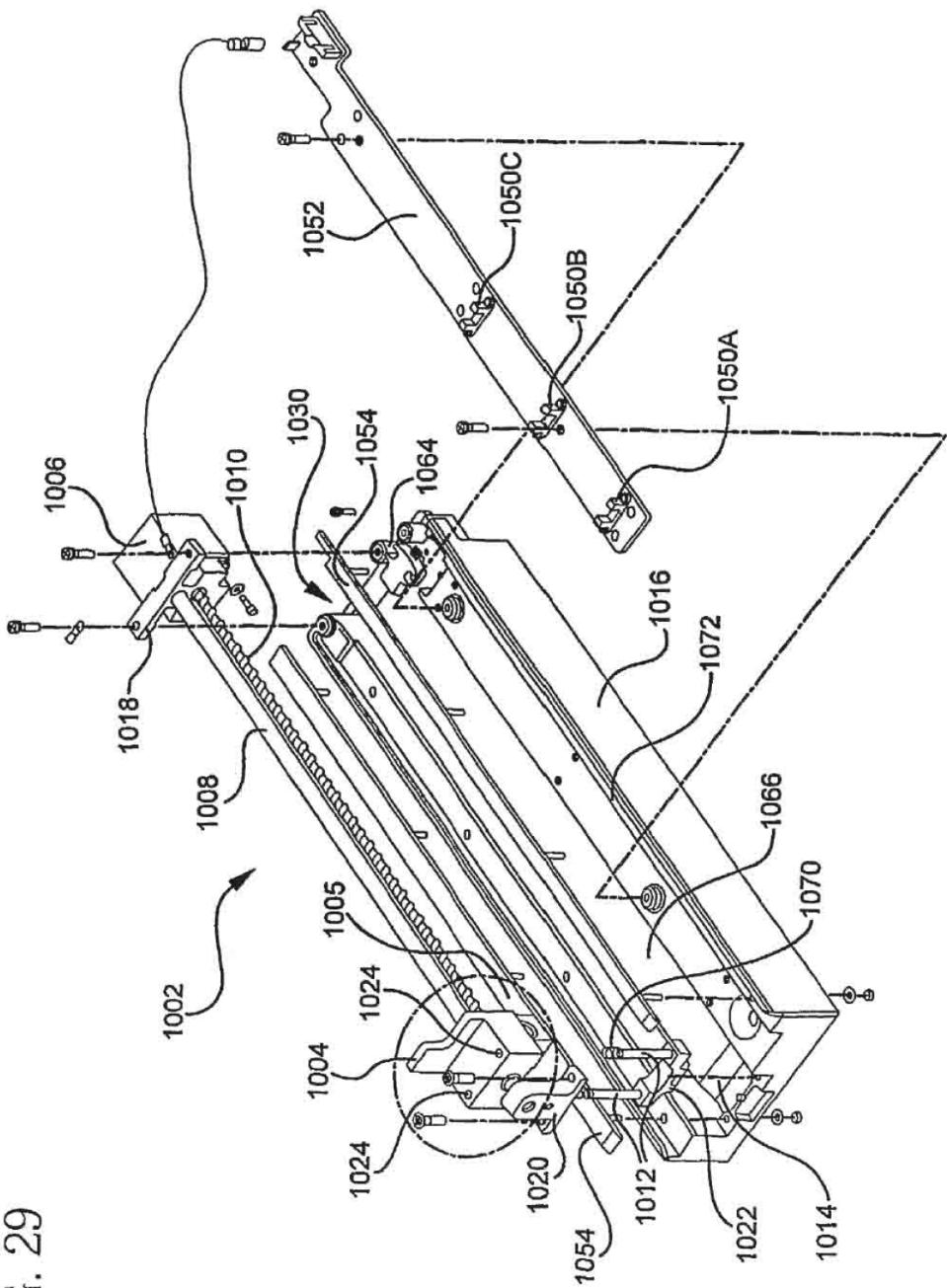


FIG. 30

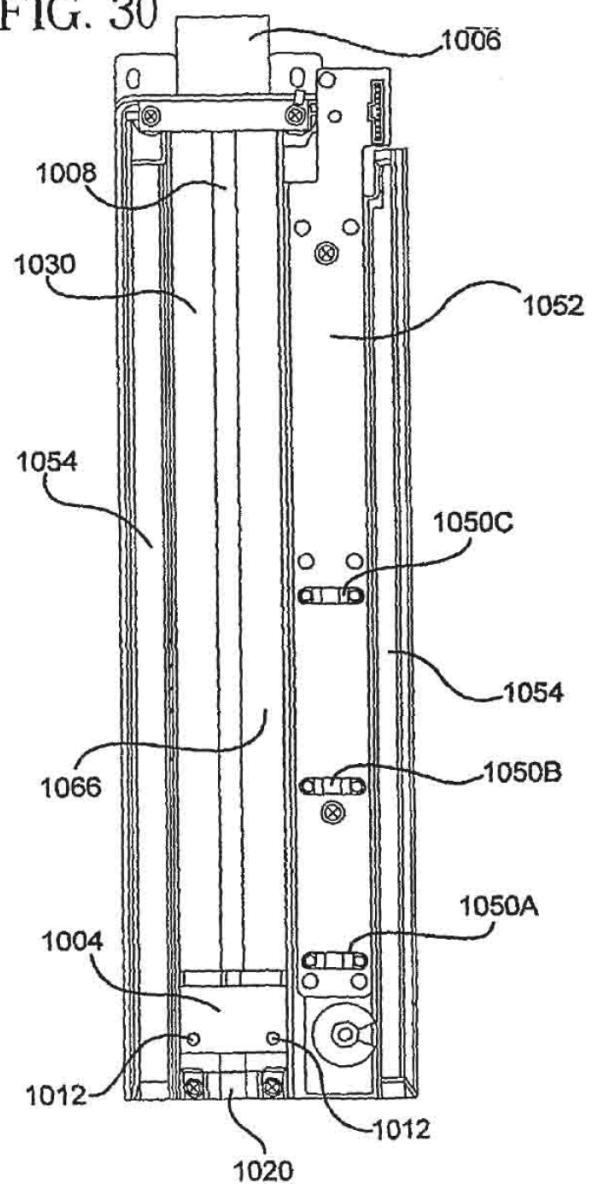


FIG. 31

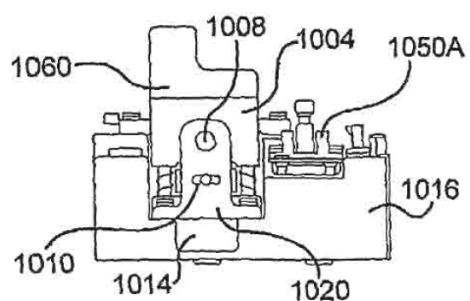
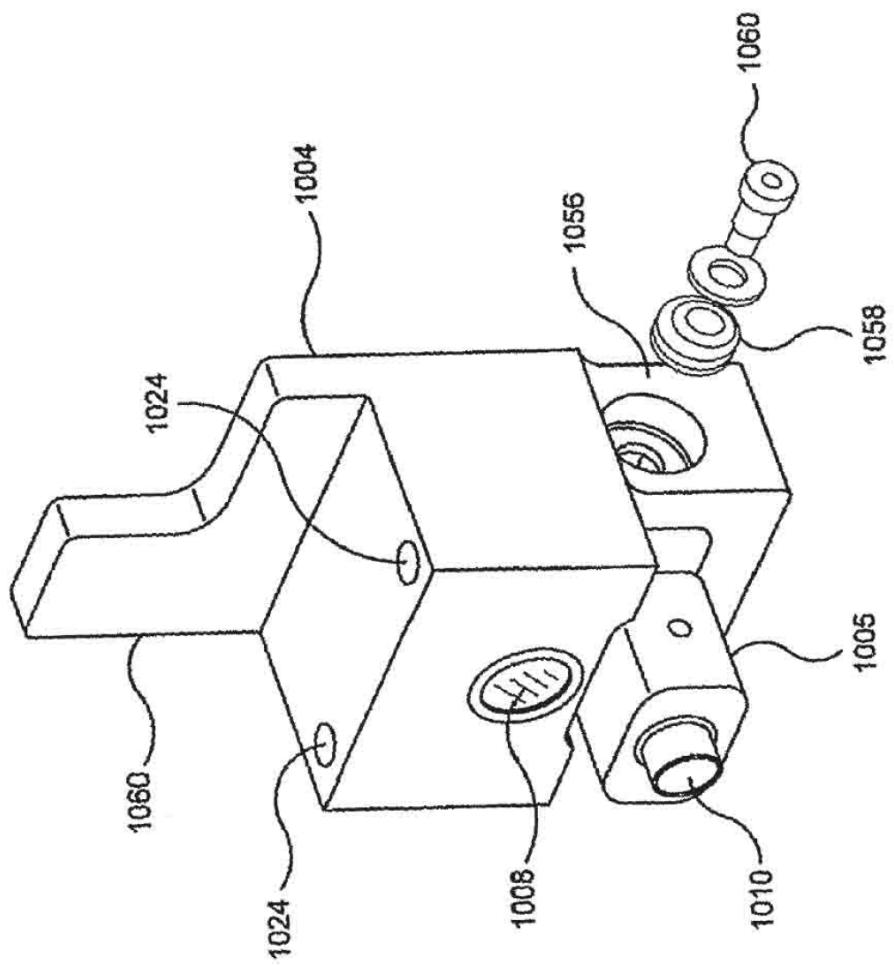


FIG. 32



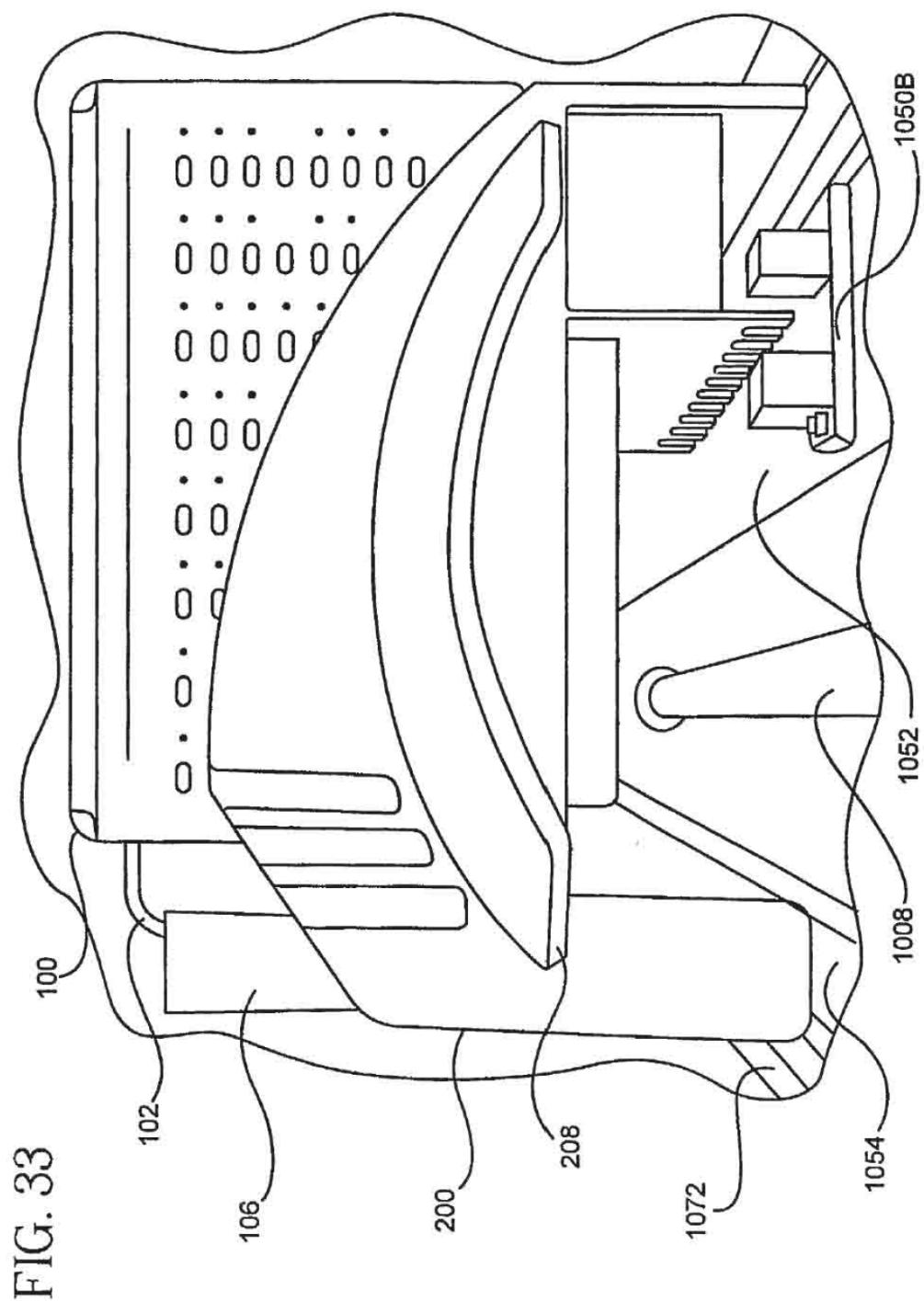


FIG. 34

