

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 773**

51 Int. Cl.:

B01L 99/00 (2010.01)

H01J 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012 E 12170042 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2669011**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo de proyección de imágenes para asistir en la preparación manual de muestras-MALDI**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2018

73 Titular/es:

**BRUKER DALTONIK GMBH (100.0%)
Fahrenheitstrasse 4
28359 Bremen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHMID, CHRISTIAN y
SCHÜRENBERG, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 683 773 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).

DESCRIPCION

Procedimiento y dispositivo de proyección de imágenes para asistir en la preparación manual de muestras-MALDI

Campo de aplicación

5 La invención se refiere a un procedimiento para la asistencia en la preparación manual de muestras sobre un soporte de muestras para la ionización con desorción por láser asistida con matriz así como a una ayuda de deposición correspondiente.

Estado de la técnica

En el estado de la técnica se han conocidos ayudas de deposición para el uso con placas de micro titulación.

10 El modelo de utilidad DE 20 2007 018 535 U1 describe una ayuda de pipetado para placas de micro titulación transparente, que son depositadas por medio de un adaptador en una placa de base. La placa de base comprende fuentes de luz, que están asociadas, respectivamente, a un orificio en el adaptador y a una cavidad de la placa de micro titulación transparente. Una unidad de conmutación o de control activa las fuentes de luz de manera independiente entre sí e indica por medio de iluminación a través del adaptador y la placa transparente, dónde debe pipetarse un líquido de muestra. El modelo de utilidad DE 20 2005 017 946 U1 se refiere a un objeto similar.

15 En oposición a las placas de micro titulación, los soportes de muestras para la ionización con desorción por láser asistida por matriz son, en general, opacos. Esto resulta a través de su conductividad eléctrica, que sirve para prevenir cargas estáticas en el soporte de muestras, que se pueden formar durante la desorción por láser. La conductividad eléctrica es, en principio, no deseable, por que las cavidades – en oposición a los sitios planos de muestras, diseñados en gran medida alineados con el resto de la superficie, sobre soportes de muestras MALDI – ofrecen una superficie de interacción mayor con el líquido llenado de las muestras. Esta superficie de interacción incrementada puede requerir – en presencia de conductividad y muestras líquidas – procesos de superficies límites no deseados, por ejemplo la deposición de soportes de carga disueltos en líquido como sales, o reacciones de superficies límites químicas.

25 La publicación de patente US 4.692.609 A describe de manera similar a los patrones de uso mencionados anteriormente un alojamiento para una placa de micro titulación transparente, en cuyo fondo están dispuestas varias fuentes de luz, de manera que pueden iluminar un pocillo de la placa desde abajo para indicar a un usuario dónde debe pipetar. De manera alternativa a ello, la iluminación se puede realizar también desde el lado delantero a través de una fuente de luz dirigible, pero no se publica cómo debe configurarse una fuente de luz dirigible.

30 La publicación WO 2007/038521 A1 muestra una estructura con brazo telescópico, en cuyo extremo está instalada una fuente de luz. El brazo se puede extender por medio de un actuador, de manera que la fuente de luz se puede posicionar con objeto de la iluminación perpendicularmente sobre cada pocillo de la placa de micro titulación. Esta configuración tiene el inconveniente de que durante el arranque de un pocillo determinado, la fuente de luz propiamente dicha debe moverse junto con el soporte de fijación, lo que plantea requerimientos elevados en los actuadores mecatrónicos.

35 Otras publicaciones, que se ocupan con la preparación de muestras sobre placas de micro titulación son FR 2 649 511, US 2005/0046847 A1, WO 83/00047 A1, WO 2007/071575 A1 y WO 2007/121324 A1.

40 La publicación US 2002/0191864 A1 publica la utilización de una reproducción para la identificación de las áreas de muestras ocupadas con una muestra sobre el soporte de muestras y la alineación del rayo láser sobre estas zonas. En cambio, no se publica un procedimiento para la asistencia en la preparación manual de un soporte de muestras-MALDI.

La publicación EP 1 763 061 A2 se refiere, entre otras cosas, a la supervisión de procesos de deposición sobre soportes de muestras-MALDI por medio de una estación de trabajo de reproducción.

45 La publicación DE 10 2004 020 885 A1 se ocupa con la preparación de muestras de origen microbiano sobre soportes de muestras-MALDI con el objetivo de automatizar la transmisión de material biológico desde placas de Agar sobre sitios de muestras de soportes de muestras-MALDI. A tal fin, se transportan placas de Agar sobre una cinta transportadora hacia un robot y se deposita sobre una mesa-3D. Un procesamiento de la imagen reconoce colonias individuales sobre la placa de Agar y posiciona de manera correspondiente una barra de muestras. Una barra de muestras individual se utiliza en este caso sólo para una única transmisión y a continuación se sustituye. El alojamiento de material biológico con la barra de muestras se realiza por que la barra de muestras se desprende desde un soporte de fijación y cae desde una altura de algunos milímetros sobre la colonia. El contacto establecido de esta manera con la colonia debe garantizar que sólo permanezca material biológico en la barra de muestras, pero no se transmita Agar sobre el soporte de muestras-MALDI. Si se transmite demasiado Agar sobre el soporte de muestras-MALDI, se reduce la calidad de la identificación con el espectroscopio de masas, puesto que el Agar suprime las señales de los iones de proteínas característicos. No está prevista una instalación de sensor fina para la regulación del contacto. Sin embargo, la barra de muestras vibra y se puede humedecer antes de la toma de

muestras con agua para que permanezca adherida una cantidad suficiente de material biológico desde una colonia en la barra de muestras y se puede transmitir sobre un sitio de muestras de un soporte de muestras-MALDI.

Una ayuda de deposición, que es adecuada para soportes de muestras planos y opacos MALDI se publica en la solicitud de patente alemana 10 2010 052 976.1 (inventores: Markus Kostrzewa y Ulrich Weller). La solicitud se refiere especialmente al realce de sitios de muestras a ocupar a través de iluminación desde el lado delantero o puntero mecánico o bien máscaras perforadas, ver la figura 1 (arriba: rayo de luz dirigible; centro: puntero; abajo: máscara perforada). Sin embargo, las variantes mecánicas ocultan casi siempre el peligro de una contaminación cruzada de sitios de muestras, cuando una parte de la muestra a aplicar permanece adherida en el puntero o bien en la máscara perforada. En cambio, un rayo de luz concentrado, proyectado sobre el lado delantero puede conducir, debido a la superficie normalmente metálica del soporte de muestras-MALDI, a reflexiones de luz perturbadoras, que deslumbran al usuario, especialmente cuando el ángulo de incidencia es desfavorable. El documento US2005102056 muestra un sistema de imágenes para realizar visualmente un alojamiento, en el que se registran automáticamente las etapas del proceso y se controlan automáticamente los sitios de las muestras.

Problema de la invención

Por lo tanto, existe, además, la necesidad de crear una ayuda de deposición mejorada para la preparación de muestras sobre soportes de muestras de la desorción y ionización por láser asistidas con matriz.

Descripción de la invención

La invención propone una ayuda de deposición para la preparación manual de muestras sobre un soporte de muestras para la ionización con desorción por láser asistida con matriz. Contiene un alojamiento para un soporte de muestras con varios sitios de muestras, que está adaptado con preferencia a soportes de muestras normalizados para la ionización con desorción por láser asistida con matriz. Además, está previsto un dispositivo, que proyecta una imagen óptica bidimensional, o una secuencia de imágenes correspondiente, sobre el lado delantero del soporte de muestras, que presenta los sitios de muestras, cuando el soporte de muestras está dispuesto en el alojamiento, de manera que la imagen, o la secuencia de imágenes, están diseñadas de tal manera que se resalta un sitio de la muestra seleccionado, o un grupo de sitios de muestras seleccionados, al menos frente a sitios de muestras no seleccionados perceptibles visualmente para una persona. Además, están presentes una interfaz para la confirmación de la deposición con la mano o una instalación para la detección automática de un proceso de deposición manual. Con un sistema de guía se pueden seleccionar un sitio de la muestra o un grupo de sitios de las muestras y se puede controlar el dispositivo de manera correspondiente.

El concepto de la imagen bidimensional debe entenderse en sentido amplio en el marco de la presente solicitud. Por ejemplo, es posible proyectar dos imágenes bidimensionales en cada caso de manera sucesiva entre sí en secuencia rápida sobre el soporte de muestras, de manera que resulta para un observador, dado el caso empleando un medio auxiliar como unas gafas, una impresión de imagen tridimensional sobre el lado delantero del soporte de muestras. No obstante, una componente de una imagen-“3D” de este tipo podría ser de la misma manera una reproducción bidimensional.

Con preferencia, el dispositivo presenta un modulador de la luz de la superficie, un proyector de cristal líquido, o proyector de cristal líquido-sobre-silicio. De esta manera, se puede generar con procedimientos de proyección de vídeo habituales una imagen muy flexible, o una secuencia de imágenes muy rica en variantes, sobre el soporte de muestras. El lado delantero del soporte de muestras funciona de acuerdo con ello, por decirlo así, como “pared de lino” de la imagen proyectada. Apenas se plantean límites a la configuración de la imagen con respecto a la selección del color de elementos individuales de la imagen (Píxel), claridad y/o secuencia de la imagen.

Se emplean moduladores de la luz de la superficie especialmente en proyectores de vídeo, como se distribuyen, por ejemplo, por Texas Instruments, Inc. (Dallas, Estados Unidos de América), con el nombre Digital Light Processing (DLP). Un modulador de la luz de la superficie de este tipo está constituido esencialmente por actuadores de micro espejos dispuestos en forma de matriz, es decir, superficies reflectantes basculantes de longitud reducida de los cantos, que se pueden alojar en número muy grande sobre espacio reducido como un micro chip. El movimiento de los actuadores se provoca a través de la actuación de fuerza de campos electrostáticos. Cada micro espejo se puede ajustar individualmente en su ángulo y posee, en general, dos estados finales estables, entre los que se puede cambiar con una frecuencia de varios kilohertzios. Por medio de la frecuencia de conmutación se puede ajustar la claridad de un elemento de la imagen. El número de los espejos corresponde a la resolución de la imagen proyectada, pudiendo representar un espejo un elemento de la imagen, o también varios elementos de la imagen. Entretanto son posibles resoluciones de hasta 4160 por 2080 elementos de la imagen. Además, también se pueden generar reproducciones muy ricas en contrastes sobre superficies reducidas.

Si se utiliza una lámpara de proyección que irradia luz blanca, cuya luz es reflejada por los micro espejos, se puede conectar para la generación de una imagen en color en la trayectoria de la luz delante del modulador de la luz de la superficie una rueda de colores, sobre la que giran filtros de colores de los colores básicos (en general, rojo, verde y azul, pero en parte también todavía otros). Para conseguir mejores valores de claridad en el blanco, se puede añadir a la rueda de colores también todavía un sector blanco. Con el ajuste del filtro de colores, la electrónica cambia la

imagen parcial, que se refleja por el modulador. En virtud de la velocidad de giro de la rueda de colores y de la inercia del ojo humano se añaden las imágenes parciales a una impresión de la imagen en color. Números de revoluciones altos de la rueda de colores o la previsión de varios segmentos de colores garantizan una representación lisa del color sin transición en la proyección.

5 En otra variante se puede alcanzar la representación del color a través de la descomposición de la luz blanca de la lámpara de proyección por medio de espejos dicróicos en los tres colores básicos rojo, verde y azul y su transmisión individual sobre tres moduladores diferentes. La reflexión parcial respectiva se puede añadir entonces en un prisma dicróico, que contiene dos espejos dicróicos cruzados, de nuevo a la imagen en color completa. Para esta variante son necesarios conjuntos adicionales de micro espejos. En algunas formas de realización, la
10 dispersión del color se puede provocar también a través de un prisma dicróico.

En otras formas de realización, en lugar de una fuente de luz blanca individual se pueden utilizar también fuentes de luz en color individuales, por ejemplo LEDs luminosos (rojo, verde, azul).

En diferentes formas de realización, el dispositivo puede generar una imagen o una secuencia de imágenes, con lo que resuelta en el sitio seleccionado de la muestra, o en el grupo de sitios de muestras, un contraste de claridad y/o
15 de color al menos con respecto a sitios de muestras vecinos no seleccionados.

Es especialmente preferido que el dispositivo genere una secuencia de imágenes, que realiza un sitio de muestra o un grupo de sitios de las muestras de acuerdo con el punto de atracción de la mirada, por ejemplo, presentando la imagen en el puesto del sitio a resaltar de la muestra, un color de la señal (como rojo, amarillo o también verde),
20 que es percibido especialmente bien por el ojo humano, en cambio las otras partes de la imagen o de la secuencia de imágenes contienen colores cubiertos (como gris o marrón) que retroceden normalmente detrás de los valores de señales. Con secuencias de imágenes se pueden conseguir también efectos de intermitencia o efectos de parpadeo, cuando, por ejemplo, una serie de imágenes proyectadas presenta zonas variables de intensidad y/o de color.

El alojamiento de la ayuda de deposición está adaptado, con preferencia geoméricamente, a soportes de muestras normalizados para la ionización con desorción por láser asistida con matriz. La adaptación se puede realizar también con piezas de adaptador, que se insertan en el alojamiento. De esta manera se pueden encajar soportes de
25 muestras de diferentes configuraciones o dimensiones en el alojamiento. De este modo se puede conseguir una disposición enrasada y/o alineada de los soportes de muestras en el alojamiento. La normalización de los soportes de muestras se determina especialmente sobre sus dimensiones geométricas como altura, longitud, anchura o superficie, el número de los sitios de las muestras y/o su forma y/o su tamaño o su disposición (de la matriz), especialmente en series y columnas. En este caso, hay que tener en cuenta que los soportes de muestras, que
30 encuentran aplicación en espectrómetros de masas de tiempo de vuelo con impulsión axial de iones y procedimientos de desorción por láser, deben estar realizados con un lado delantero lo más plano posible para que existan condiciones marginales lo más sencillas posible para campos eléctricos extendidos en el espacio delante del lado delantero del soporte de muestras. Esto facilita el control de la región en el espacio de fases (cubierto por
35 coordenadas locales y de impulsos), que es ocupado por iones de interés, que aparecen durante la desorción por láser. Las cavidades, que están mecanizadas en placas de micro titulación, no son adecuadas para ello.

El modo de funcionamiento del dispositivo puede incluir que genere en el sitio de muestras seleccionado un contraste de claridad y/o de color al menos con relación a sitios de las muestras vecinos no seleccionados. Por ejemplo, se puede irradiar un sitio de muestras seleccionado con luz amarilla o roja intensiva, mientras que el resto
40 de la imagen óptica presenta un tono gris de intensidad más bien debilitada.

El sistema de guía como parte de la ayuda de deposición se puede proveer con una interfaz para una entrada de datos o emisión de datos. Esto es especialmente útil cuando un usuario quiere introducir o inscribir un plan de deposición de un soporte de muestras a procesar en el sistema de guía. La interfaz se puede utilizar también por
45 medio de entrada manual para una confirmación de un proceso de deposición realizado. De esta manera se puede realizar una secuencia de procesos de deposición de una manera segura en el proceso. En una ampliación, la interfaz puede presentar también una función de telecomunicación, por ejemplo para la recepción de datos de origen de las muestras y/o caracteres de identificación correspondientes, que se pueden registrar entonces con los datos de deposición y/o caracteres de identificación correspondientes de los sitios de las muestras ocupados con objeto de la asociación. La función de telecomunicación puede comprender también la emisión de datos correspondientes. La
50 función de telecomunicación se puede instalar con medios de telecomunicación conocidos, como interfaz de radio, de Bluetooth, de infrarrojos o de otra interfaz.

El sistema de guía puede presentar, además, una memoria para la asociación y registro de caracteres de identificación de muestras y sitios de muestras. Allí se resaltan con seguridad las asociaciones realizadas y se pueden llamar con frecuencia discrecional para evaluación o verificación posterior.

55 La ayuda de deposición puede ser estacionaria en una variante de realización. Entonces está dispuesta con preferencia en una disposición de un soporte de placas de cultivo, sobre la que se pueden disponer, por ejemplo, placas de Petri para la toma de muestras, y una estación de carga de muestras para un espectrómetro de masas con una instalación de desorción por láser, de tal manera que es posible una transmisión lo más economizadora de

tiempo posible de las muestras desde una placa de cultivo en el soporte de las placas de cultivo sobre un soporte de muestras en la ayuda de deposición y desde allí hacia la estación de carga.

En otra variante, sin embargo, la ayuda de deposición puede estar diseñada también portátil. Como aparato manual portátil, por ejemplo, la ayuda de deposición puede ser llevada por un usuario como una paleta de pintor sobre o bien en la mano. En este caso, la ayuda de deposición presenta con preferencia una instalación de retención como un mango, agujeros adaptados a los dedos de una mano de una persona o una cinta de retención, con la que se puede fijar en un brazo de un usuario. Pero la portabilidad se puede conseguir también por que la ayuda de deposición está configurada a modo de una bolsa, que está provista, por lo tanto, por ejemplo, con al menos una correa de hombros o bien una correa de cuello, de manera que se puede llevar por un usuario delante del abdomen o del pecho. Esta variante tiene la ventaja de que el usuario tiene ambas manos libres. A través de la portabilidad se flexibiliza la manipulación de la ayuda de deposición, en particular no está limitada localmente.

Junto con la configuración de la ayuda de deposición como aparato portátil, en particular aparato manual, se puede prever una estación adosada, que es con preferencia estacionaria y presenta un alojamiento para la ayuda de deposición. Un usuario, cuando requiere la libertad necesaria, puede depositar la ayuda de deposición portátil llevada en el cuerpo o en la mano en un alojamiento y se puede ocupar de otros trabajos, en los que no es necesaria la ayuda de deposición. En la estación adosada, la ayuda de deposición puede transmitir datos de una secuencia de deposición realizada sobre un ordenador estacionario, que se encuentra en la estación. De la misma manera sería posible y conveniente establecer una conexión eléctrica para recargar eventuales acumuladores de la ayuda de deposición, que suministran la energía para su funcionamiento.

En el caso de que esté presente una instalación para la detección automática, comprende con preferencia un sensor de luz dispersa. El sensor de luz dispersa está dispuesto con preferencia sobre el alojamiento y sirve especialmente para reconocer modificaciones del comportamiento de la luz dispersa, que indican un proceso de deposición manual, en el lado delantero de un soporte de muestras que se encuentra en el alojamiento, en particular con resolución local. Además de la variante de la detección de resolución local se puede buscar también de manera selectiva una señal de luz dispersa desde el sitio de muestras previsto (y resaltado) para el siguiente proceso de deposición. En esta segunda variante, la correlación temporal o bien la sincronización del realce visual con la detección de un evento de luz dispersa es una variable característica importante. La luz dispersa puede proceder, en principio, desde la imagen óptica y/o desde un rayo de luz generado separado y proyectado sobre el soporte de muestras (dado el caso, sobre el sitio de muestras realizado sobre el soporte de muestras). Para el reconocimiento de resolución local de una deposición manual se puede iluminar individualmente antes de la deposición un sitio de muestras seleccionado y se puede medir la luz dispersa que parte desde allí con un sensor de luz dispersa que mide integralmente. La medición de la luz dispersa se puede repetir después de la confirmación de la deposición manual a través del usuario o de forma automática a intervalos de tiempo. A partir de las diferencias de las intensidades de la luz dispersa o bien su supresión se puede deducir una deposición correcta o bien errónea del sitio seleccionado de la muestra. Para un grupo de sitios seleccionados de las muestras se puede realizar individualmente la medición de la luz dispersa de forma sucesiva en cada caso para los diferentes sitios de las muestras del grupo. La luz para la iluminación de los sitios individuales seleccionados de las muestras se genera con preferencia con el dispositivo, que proyecta la imagen óptica bidimensional sobre el soporte de muestras, pero también se puede generar por un segundo dispositivo correspondiente, en particular en la zona espectral infrarroja no perceptible visualmente por el usuario. Una secuencia de imágenes puede ser útil durante la evaluación de la señal de la luz dispersa por medio de filtros de frecuencia.

Adicional o alternativamente al sensor de luz dispersa se puede emplear también una cámara con reconocimiento de imágenes para una detección automática de la deposición.

Especialmente sobre las superficies que brillan metálicas de un soporte de muestras-MALDI se pueden detectar de una manera muy fiable las modificaciones del comportamiento de la luz dispersa. Si el sensor está alineado sobre un sitio de muestras a ocupar, a través de un proceso de deposición será previsible en primer lugar una señal de luz dispersa muy variable, cuando el usuario mueve su pipeta o su sello de vacunación, por ejemplo, a través del cono de luz de la imagen óptica bidimensional o el rayos de luz de la fuente de luz separada. Si se retira el sello de vacunación, resultan las modificaciones del comportamiento de la luz dispersa en el sitio de muestras recién ocupado a partir de la muestra depositada o precisamente no, en el caso de que la deposición no se haya realizado con éxito o se haya realizado en el sitio falso).

Si se supervisan por el sensor más que el sitio de las muestras previsto para la deposición siguiente, se puede reconocer también, dado el caso, una deposición errónea, cuando, en efecto, aparece una modificación de la luz dispersa en otro sitio que el sitio de la muestra previsto para la deposición siguiente. De la misma manera, es posible confirmar a través de modificaciones del comportamiento de la luz dispersa de una parte de la superficie del soporte de muestras una deposición manual. Así, por ejemplo, sobre el lado delantero del soporte de muestras se puede registrar de manera alternativa también en la zona marginal del alojamiento una zona determinada para la confirmación de la deposición, en la que no se encuentran sitios de muestras y que se supervisa con el sensor de luz dispersa. Una vez realizada la deposición, el usuario puede circular con el sello de vacunación sobre la zona determinada y de esta manera generar una señal temporal de modificación de la luz dispersa, que llega a un procesador conectado, para proseguir con el siguiente sitio de deposición de una secuencia de deposición. El

concepto de zona marginal debe entenderse en sentido amplio y no debe describir sólo áreas de la deposición propiamente dicha, sino que puede incluir también zonas (al menos marginales) del soporte de muestras.

5 En otras formas de realización, la imagen o la secuencia de imágenes pueden estar divididas en una zona que resalta el sitio seleccionado de las muestras, o los sitios seleccionados de las muestras, y en una zona que indica informaciones al usuario. La zona de indicación puede comprender, por ejemplo, una indicación de texto con informaciones sobre la muestra a aplicar.

10 La invención publica, además, un procedimiento para la asistencia en la preparación manual de muestras sobre un soporte de muestras plano para la ionización con desorción por láser asistida con matriz. En primer lugar, se prepara un soporte de muestras con varios sitios de muestras. Luego se define un criterio de selección o se definen varios criterios de selección, de acuerdo con el cual o bien de acuerdo con los cuales debe realizarse una secuencia de deposición. De acuerdo con el criterio de selección o la pluralidad de los criterios de selección se selecciona una cantidad de sitios de muestras. Se selecciona una imagen óptica bidimensional o una secuencia correspondiente de imágenes, sobre la que se proyecta el lado delantero, que presenta sitios de muestras, del soporte de muestras plano, de manera que la imagen o la secuencia de imágenes están diseñadas de tal forma que se resalta un sitio seleccionado de las muestras, o un grupo de sitios seleccionados de las muestras, al menos frente a sitios de las muestras vecinos no seleccionados de una manera perceptible visualmente para una persona. A continuación se deposita una muestra o una sustancia para la preparación de una muestra (por ejemplo, una solución con una sustancia-MALDI) con la mano sobre el sitio realizado de la muestra. La deposición realizada es confirmada manualmente y/o es detectada de una manera automática por un sensor. En el caso de que la cantidad contenga otros sitios de muestras no procesados, o grupos de sitios de muestras, se pueden repetir las etapas del realce y de la deposición manual con el siguiente sitio de muestra de la cantidad, o del grupo siguiente de sitios de muestras. En otro caso, se terminaría provisionalmente la secuencia de deposición.

25 Un usuario, que quiere realizar una preparación manual de un soporte de muestras, es asistido a través del realce reconocible por él visualmente por medio de la imagen o de la secuencia de imágenes para depositar la muestra tomada en un medio de cultivo – por ejemplo, una placa de Agar, cultivo de Bouillon o cultivo sanguíneo – o preparada a partir del mismo en el sitio correcto. El peligro de errores de deposición, que resulta esencialmente por que, en general, el material de muestra transferido apenas es perceptible visualmente en virtud de su cantidad reducida, se puede reducir de esta manera.

30 El realce debe ser en este caso especialmente reversible, es decir, que se puede activa y desactivar y debe poder anularse de nuevo, por ejemplo, de manera opcional conectando o desconectando (o también sustituyendo) la imagen proyectada. El trabajo de un técnico debe facilitarse especialmente también realizando la selección y el realce de una manera (semi) automática con medios asistidos electrónicamente. Se puede conseguir un gasto reducido del procedimiento cuando el realce del sitio seleccionado de la muestra se limita a los sitios de muestras inmediatamente vecinos no seleccionados, por ejemplo ocupando el sitio de la muestra a realizar con una zona de la imagen de color más claro o de alta intensidad de la luz, en cambio cubriendo los sitios de muestras inmediatamente adyacentes que no deben realizarse por una zona de la imagen con color más oscuro o de menor intensidad de la luz. El efecto de realce se puede intensificar a través del incremento de la cantidad de sitios de muestras no seleccionados, en el caso más exterior de tal manera que se realiza el sitio seleccionado de la muestra frente a todos los demás sitios de muestras no seleccionados. En este caso, se proyecta la imagen o la secuencia de imágenes esencialmente sobre todo el lado delantero del soporte de muestras.

35 A continuación se indica MALDI como tipo de ionización preferido, en el que resultan iones durante la desorción provocada a través del láser. No obstante, se entiende que en este caso sólo la desorción por láser es significativa en la fase de gas para la transferencia de las sustancias de analitos – por lo tanto, proteínas y cadenas de proteínas. El tipo de ionización se puede seleccionar libremente según la aplicación. La desorción por láser se puede realizar, por ejemplo, con una ionización química (laser desorption chemical ionisation - LDCI). Pero también pueden encontrar aplicación otros tipos de ionización. De manera correspondiente amplia debe entenderse el concepto de ionización con desorción por láser asistida con matriz.

50 El sitio de las muestras se puede seleccionar según que esté desocupado. El procedimiento ofrece una cierta flexibilidad en diferentes estadios de una secuencia de deposición. De la misma manera es posible hacer una previsión de selección geométrica, por ejemplo del tipo de que sólo cada n – por ejemplo cada segundo – sitio de muestras debe ocuparse. Esto puede ser conveniente cuando el peligro de una contaminación cruzada a través de desgasificación de una muestra y la transferencia de las partículas de muestras desgasificadas a la fase de gas sobre otro sitio de muestras a una distancia espacial reducida de los sitios de muestras ocupados es elevado. En una variante, la selección se puede realizar a través de un sistema de guía técnico asistido por electrónica, por ejemplo ocupando todos los sitios de muestras desocupados – alternativamente también a través de un usuario del procedimiento.

60 También se pueden seleccionar varios sitios de muestras y se puede realizar el realce de forma repetida en un proceso de deposición, realzando con cada repetición otro sitio de muestras seleccionado u otro grupo de sitios de muestras seleccionados. Por lo tanto, el procedimiento es especialmente adecuado para un procesamiento secuencial de diferentes muestras, que proceden de diferentes colonias sobre una placa de cultivo y deben llevarse

sobre un soporte de muestras. En tal procesamiento secuencial es preferida la utilización de un sistema de supervisión y de control, que asiste al usuario del procedimiento en la selección de las muestras a transmitir.

Además, se propone un procedimiento para la preparación manual de una muestra sobre un soporte de muestras para la ionización con desorción por láser asistida con matriz, en el que la muestra y los sitios de muestras están provistos, respectivamente, con caracteres de identificación, en el que se selecciona y se realiza un sitio de muestras de acuerdo con un procedimiento descrito anteriormente, se aplica la muestra sobre el sitio de muestra seleccionado y de asocian los caracteres de identificación entre sí y se registran. De esta manera, una vez realizada la deposición del soporte de muestras se puede comprobar y verificar qué muestras de qué origen han sido transferidas sobre un sitio de muestra determinado. Esto posibilita un control posterior del proceso y puede indicar, por ejemplo, un error cuando una muestra de determinado origen ha sido depositada sobre dos sitios de muestras, aunque estaba previsto solamente un sitio de muestra para cada muestra del origen correspondiente.

La asociación y registro se pueden realizar en una etapa combinada del procedimiento en común o por separado. La asociación se puede realizar, por ejemplo, antes del proceso de deposición propiamente dicho, el registro se puede realizar al término del proceso de deposición. En principio, no es obligatoria una secuencia temporal determinada de la asociación y del registro durante el procedimiento. No obstante, con preferencia se asocian y se registran los caracteres de identificación después del proceso de deposición, puesto que de esta manera se puede reconocer más fácilmente una asociación errónea o bien una deposición errónea.

Como muestras son especialmente adecuadas las de origen microbiano. Con preferencia, por ellas se entienden los microorganismos propiamente dichos en forma no tratada, como han sido cultivados en o sobre un medio nutritivo.

Los caracteres de identificación de la muestra se pueden derivar de una caracterización del recipiente de muestras – por ejemplo de una placa de Petri –, del que procede la muestra. De esta manera se garantiza una alta medida de seguridad en el seguimiento de las muestras. De la misma manera es posible generar o completar un carácter de identificación, registrando con una cámara la fuente de muestras, en particular el medio nutritivo superficial en una placa de Petri y determinando en el registro las coordenadas del sitio de origen de la muestra por medio de evaluación de la imagen y asignándolas a la muestra. Adicional o alternativamente a una reproducción óptica del medio nutritivo superficial, se puede identificar el sitio de origen de la muestra también a través de una medición de la modificación de la capacidad en el medio nutritivo superficial comparando antes de la toma de la muestra con después de la toma de la muestra.

En una variante, los datos de origen de la muestra y/o los caracteres de identificación se pueden transmitir a través de medios de telecomunicación hacia el instrumental de preparación de las muestras para que sean registrados allí una vez realizada la deposición de un sitio de muestras sobre el soporte de muestras junto con las coordenadas de deposición y/o los caracteres de identificación del soporte de muestras o bien del sitio de las muestras. De esta manera es posible un seguimiento especialmente detallado de las muestras.

Breve descripción de las figuras

A continuación se describe la invención con la ayuda de ejemplos de realización en conexión con el dibujo adjunto. En el dibujo:

La figura 1 muestra tres ayudas de deposición en representación esquemática, como se publican en la solicitud de patente alemana 10 2010 052 976.1.

Las figuras 2a-c muestran una estructura esquemática de una ayuda de deposición de acuerdo con los principios de la invención.

La figura 3 muestra una representación (esquemática) más detallada de un procedimiento de proyección.

La figura 4 muestra un ejemplo de una imagen proyectada.

Las figuras 5A-C muestran un ejemplo de una secuencia de imágenes proyectada y

La figura 6 muestra una representación del diagrama de flujo del procedimiento de acuerdo con los principios de la invención.

Ejemplos de realización preferidos

La figura 2a muestra de forma esquemática la estructura de una ayuda de deposición 2 de acuerdo con los principios de la invención. Una placa de base 4 contiene un alojamiento 6, cuyas dimensiones interiores están adaptadas con preferencia a las dimensiones exteriores normalizadas de un soporte de muestras 8 (en particular, un soporte de muestras-MALDI). En determinados casos, se pueden emplear piezas de adaptadores (no mostrados), que ajustan una configuración espacial necesaria.

En la figura 2a, un soporte de muestras 8 está dispuesto en el alojamiento 6. En la zona del fondo y/o de los lados del alojamiento 6 puede estar integrado un sensor (no mostrado), que detecta la presencia de un soporte de

muestras y transmite una señal de información correspondiente a un sistema de guía 10, por ejemplo un microprocesador integrado en la estructura. El sensor puede estar constituido, por ejemplo, por un pulsador sencillo, que se activa cuando se introduce el soporte de muestras 8 en el alojamiento 6. Pero también son concebibles otras variantes de sensor sin contacto (sensor de proximidad de ultrasonido, barrera óptica, ...).

5 Pero un alojamiento de la ayuda de deposición puede estar configurado también como bastidor (no se representa). Un bastidor, que fija el soporte de muestras en los lados estrechos, tiene la ventaja de que tanto el lado delantero como también en lado trasero del soporte de muestras son accesibles para un instrumental de medición o bien de investigación (dado el caso, sensor). Esto facilita la manipulación de la ayuda de deposición, especialmente cuando es portátil.

10 En un lado de la placa de base 4 se eleva un brazo o soporte 12 en la altura, en el que está dispuesto un dispositivo de reproducción 14. El dispositivo de reproducción 14 puede formarse, por ejemplo, a modo de un proyector de vídeo, como se explicará más en detalle a continuación. El dispositivo de reproducción 14 está dispuesto y alineado de tal manera que puede proyectar una imagen óptica bidimensional 16 o una secuencia de imágenes correspondiente, sobre el lado delantero de un soporte de muestras 8 que se encuentra en el alojamiento 6. El dispositivo de reproducción 14 se comunica con el sistema de guía 10 y es controlado por éste, por ejemplo para indicar qué imagen debe proyectarse para realzar un sitio de muestras o un grupo de sitios de muestras. El dispositivo de reproducción 14 contiene con preferencia diversas ópticas, que se ocupan de que la imagen o la secuencia de imágenes se representen si distorsión, aunque sean proyectadas lateralmente bajo un ángulo determinado sobre el lado delantero del soporte de muestras.

20 El dispositivo de reproducción 14 está dispuesto de tal forma que es posible para un usuario transmitir en gran medida sin impedimentos con un sello de vacunación 18 u otro aparato de transmisión una muestra microbiana, por ejemplo células de una colonia microbiana, que ha sido cultivada sobre una placa de Agar, sobre un sitio de la muestra sobre el soporte de muestras 8.

25 Es posible que el sistema de guía 10 presente una interfaz (no mostrada), por medio de la cual un usuario puede confirmar una deposición realizada manualmente de un sitio de muestras con la mano. El concepto de activación con la mano debe entenderse en este caso en sentido amplio y puede comprender también la introducción de datos de identificación de la siguiente muestra a preparar, por ejemplo por medio de escaneo de un código de barras sobre una placa de Agar.

30 Tampoco se muestra una variante en la que el sistema de guía 10 está equipado con un sensor para la detección automática de procesos de deposición, y que de esta manera reconoce de forma automática la terminación de una deposición de un sitio de muestras y se notifica al sistema de guía 10. La detección automática puede comprender naturalmente también el reconocimiento de ocupaciones erróneas cuando, por lo tanto, una muestra ha sido depositada sobre un sitio de la muestra distinto al sitio previsto.

35 Ejemplos de un sensor de este tipo se describen en la solicitud de patente alemana 10 2010 052 975.3 de la solicitante de la patente, que debe incorporarse de esta manera por referencia en la presente publicación. Por ejemplo, en un sitio de la muestra se pueden sondear la cantidad de muestra o se puede determinar el estado de deposición con la ayuda de una modificación de al menos una de las siguientes propiedades físico-químicas: frecuencia de resonancia de un material piezoeléctrico, densidad, dimensión geométrica, tiempo de propagación de ultrasonido u ondas electromagnéticas, capacidad eléctrica, resistencia eléctrica, inductividad, permisividad, capacidad magnética, dispersión de la luz, absorción de la luz, reflexión de la luz o luminiscencia. Pero también son concebibles variantes con rayos de barreras ópticas que se cruzan sobre los sitios de muestras, con lo que se construye una red de supervisión.

45 El sistema de guía 10 puede detectar determinados datos de configuración del soporte de muestras 8 a través de otra conexión de telecomunicaciones con el soporte de datos 8: por ejemplo, número, disposición y posición de los sitios individuales de las muestras. En un ejemplo, se puede leer un microchip instalado en el soporte de datos 8, que contiene los datos de configuración correspondientes. De manera alternativa a ello, el sistema de guía 10 puede presentar una cámara y un sistema óptico de reconocimiento de imágenes (no se muestra), o bien se puede comunicar con éste, con el que se registra el lado delantero del soporte de muestras 8 y se localizan características reconocibles de los sitios de muestras para la aplicación del material de muestras. Estas características reconocibles pueden estar configuradas como marcas, por ejemplo como enmarques en forma de anillo, en el lado delantero.

50 La comunicación con el dispositivo 14 posibilita al sistema de guía 10 en este ejemplo también (des)activar un proyector de vídeo para la generación de una imagen óptica sobre el lado delantero del soporte de muestras, cambiar la imagen y, dado el caso, seleccionar diferentes formatos de la imagen. A través de una interfaz se pueden realizar la detección de los datos de configuración, la selección de una imagen (o de una secuencia de imágenes) así como la (des)activación del proyector en algunas formas de realización también con la mano.

55 Un usuario de la ayuda de deposición puede introducir o inscribir en una forma de realización semiautomática en el sistema de guía 10 el estado de deposición del soporte de muestras 8, por ejemplo a través de una interfaz. En este caso puede predeterminar al mismo tiempo un criterio, según el cual deben seleccionarse los sitios de las muestras.

Éste puede ser, por ejemplo, un sitio desocupado. El sistema de guía 10 verifica entonces cuáles de los sitios de muestras se contemplan para una deposición, selecciona uno de ellos (dado el caso, también un grupo), para realzar el sitio correspondiente de la muestra, selecciona de manera correspondiente la imagen a proyectar o bien la genera, y activa el proyector de vídeo. Entonces se proyecta una imagen o una secuencia de imágenes sobre el lado delantero del soporte de muestras 8, siendo identificado el sitio de la muestra y, dado el caso, la superficie que lo rodea del lado delantero del soporte de muestras de una manera perceptible visualmente para una persona frente a las otras superficies del soporte de datos con sitios de muestras no seleccionados.

El efecto de realce se puede intensificar a través de un diseño del material del soporte de muestras alineado para la intensificación de la acción visual, por ejemplo incorporando partículas en el material del soporte de muestras 8, que provocan durante la iluminación un efecto de Glitzer o de color. También puede ser útil un tipo de fondo claro con partículas blancas para hacer resaltar mejor las diferencias de color en los diferentes elementos de la imagen.

Asistido por este realce, el usuario puede aplicar su muestra sobre el sitio correcto de la muestra y entonces confirmar, por ejemplo, manualmente a través de la interfaz la deposición realizada. Esto puede conducir entonces a la desactivación del realce, por lo tanto en este ejemplo a la desconexión de la proyección, o al cambio de la imagen representada. En otras formas de realización, también se puede emplear un sensor para la detección automática de procesos de deposición manuales.

Para no irritar al usuario en el trabajo, el lado delantero del soporte de datos puede estar provisto con un recubrimiento antibrillante. Esto puede prevenir reflejos deslumbrantes de la luz, que podrían aparecer durante la proyección de la imagen o de la secuencia de imágenes. No obstante, en principio, en peligro de un deslumbramiento en la utilización de un proyector para la generación de imágenes sobre el soporte de muestras es reducido en oposición a los rayos de luz concentrados.

El sistema de guía 10 se puede proveer con una memoria (no mostrada) para la asociación y registro de caracteres de identificación de muestras y de sitios de muestras. Estas informaciones se pueden introducir o inscribir, dado el caso, a través de un usuario a través de la interfaz; de manera alternativa también se puede realizar por medio de transmisión automática de datos.

En el soporte 12 puede estar dispuesto, de acuerdo con otra forma de realización, también un sensor de luz dispersa 19 (como se indica en la figura 2b), que supervisa con resolución local el lado delantero del soporte de muestras 8 para poder reconocer modificaciones del comportamiento de la luz dispersa y para poder asociarlas espacialmente a un área sobre el soporte de datos, por ejemplo un sitio de muestras. La resolución local se puede conseguir, por ejemplo, con un dispositivo acoplado con carga (CCD) y óptica anteconectada correspondiente. La luz que se dispersa sobre la superficie del soporte de muestras 8 y entonces se detecta, puede proceder desde el proyector del dispositivo de reproducción 14 o también desde una fuente de luz separada (no mostrada). Pero el sensor de luz dispersa (19) puede medir también la luz dispersa integral (no resuelta local), que procede desde un sitio de la muestra cuando éste es iluminado individualmente desde la instalación de reproducción 14 o la fuente de luz separada.

Sobre el soporte de muestras 8 se puede establecer un área 21 determinada (figura 2c) para la confirmación de un proceso de deposición realizado. Después de la aplicación de la muestra, el usuario puede frotar con el sello de vacunación sobre el área 21 y de esta manera provocar un impulso de luz dispersa, que indica el final de un proceso de deposición y que conduce, por lo tanto, a la continuación de una secuencia de deposición. Éste es un ejemplo para una interfaz para la confirmación de una deposición. Se entiende que el área 21 debería emplazarse sobre un lado del soporte de muestras, desde el que el usuario no accede a los sitios de muestras para evitar señales erróneas innecesarias. En formas de realización alternativas, el área puede no estar dispuesta sobre el soporte de muestras propiamente dicho, sino en una zona marginal del alojamiento.

La figura 3 muestra de una manera un poco más detallada un ejemplo de realización de una ayuda de deposición 2* de acuerdo con los principios de la invención.

El dispositivo para realzar presenta en este ejemplo de realización un modulador de la luz superficial, que está dispuesto en una carcasa 20. La carcasa 20 está soportada por un soporte o apoyo (no se muestra aquí para simplificación de la representación). Los moduladores de la luz superficial son sólo un ejemplo de una técnica de proyección de vídeo. De la misma manera se pueden emplear proyectores de cristal líquido o proyectores de cristal líquido sobre silicio. Tales proyectores tienen la ventaja de que pueden generar una imagen muy flexible 16, o una secuencia de imágenes muy rica en variantes, sobre el soporte de muestras 8. Apenas se ponen límites a la configuración de la imagen 16 con respecto a la selección del color de elementos individuales de la imagen (Píxel), claridad y/o secuencia de imágenes.

De forma esquemática se representa en la carcasa 20 un actuador de micro espejos 22, sobre el que se proyecta luz desde una lámpara de proyección 24 adecuada a través de una óptica de reproducción 26A. La imagen llega desde el micro espejo 22 a través de otra óptica de reproducción 26B sobre el lado delantero de un soporte de muestras 8. Los actuadores de microespejos 22 se pueden alojar en número muy grande sobre espacio reducido como un microchip. Cada microespejo 22 se puede ajustar individualmente en su ángulo y posee, en general, dos estados

5 finales estables, entre los que puede cambiar con una frecuencia de varios kilohertzios. Por medio de la frecuencia de conmutación se puede ajustar la claridad de un elemento de la imagen. El número de los espejos corresponde a la resolución de la imagen 16 proyectada, de manera que un espeso puede representar un elemento de la imagen o también varios elementos de la imagen. Son posibles resoluciones de hasta 4160 por 2080 elementos de la imagen y, por lo tanto, reproducciones muy ricas en contrastes sobre superficie reducida. Pero para la práctica, también una resolución de 480 por 320 elementos de la imagen puede proporcionar resultados satisfactorios. Naturalmente, también se pueden seleccionar resoluciones todavía más reducidas, cuando lo permite la aplicación concreta.

10 Para la generación de una imagen en color, en este ejemplo de realización, en la trayectoria de la luz delante del actuador de microespejos 22 está conectada una rueda de colores 28 sobre la que se giran filtros de colores de los colores básicos (en general, rojo, verde y azul, pero en parte también todavía otros). Para conseguir mejores valores de claridad en el blanco, se puede añadir a la rueda de colores 28 también todavía un sector blanco. Con el ajuste del filtro de colores, la electrónica cambia la imagen parcial, que se refleja por el modulador 22. En virtud de la velocidad de giro de la rueda de colores 28 y de la inercia del ojo humano se añaden las imágenes parciales a una impresión de la imagen en color. Números de revoluciones altos de la rueda de colores 28 o la previsión de varios segmentos de colores garantizan una representación lisa del color sin transición en la proyección. En algunas formas de realización, la dispersión del color se puede provocar también a través de un prisma dicroítico.

20 En otra variante no representada, se puede alcanzar la representación del color a través de la descomposición de la luz de la lámpara de proyección por medio de espejos dicroíticos en los tres colores básicos rojo, verde y azul y su transmisión individual sobre tres moduladores diferentes. La reflexión parcial respectiva se puede añadir entonces en un prisma dicroítico, que contiene dos espejos dicroíticos cruzados, de nuevo a la imagen en color completa. Para esta variante son necesarios conjuntos adicionales de micro espejos. En algunas formas de realización, la dispersión del color se puede provocar también a través de un prisma dicroítico.

Evidentemente, también es posible utilizar, en lugar de una fuente de luz blanca individual, también fuentes de luz en color individuales, por ejemplo LEDs luminosos (rojo, verde, azul).

25 La figura 4 muestra un ejemplo sencillo de una imagen proyectada, que realiza un sitio de muestra sobre un soporte de muestras frente a otros. El soporte de muestras presenta en este ejemplo 9 x 9 sitios de muestras en la disposición de matriz (columnas A a I y líneas 1 a 9). La imagen proyectada cubre en este caso toda la superficie del lado delantero del soporte de muestras. En algunas formas de realización, también sólo superficies parciales del soporte de datos pueden servir como "pared de lino" de la imagen. En otras variantes, la imagen o la secuencia de imágenes se extienden más allá de los cantos del soporte de datos. En el lado del sitio de las muestras G4, la imagen óptica presenta una claridad alta y/o contraste de color alto con respecto a otros sitios de las muestras sobre el soporte de muestras. Un contraste de color se puede conseguir, por ejemplo, con el color amarillo frente a un gris débil (rayado). Un contraste de claridad resultaría, por ejemplo, cuando la intensidad de la luz blanca sobre el sitio seleccionado de las muestras G4 es más alta (en el ejemplo, diez veces más alta) que en las zonas circundantes. La imagen a proyectar se puede generar evidentemente por un sistema de guía de acuerdo con los datos de configuración registrados del soporte de muestras. De manera alternativa, se puede predeterminar también por un usuario.

40 Con una codificación del color del realce se puede indicar a un usuario también si un sitio seleccionado de la muestra con una muestra o con qué sustancia se puede ocupar un sitio seleccionado de la muestra en una etapa siguiente del procedimiento. De manera alternativa, un color determinado podría hacer referencia también al estado de ocupación del sitio seleccionado de las muestras. Un color blanco podría representar, por ejemplo, un sitio desocupado de la muestra, un color amarillo representa un sitio de la muestra ocupado con una muestra microbiana, un color rojo representa un agente de disgregación o de extracción, y un color verde representa una solución de la matriz. Apenas se ponen límites a este respecto a la variedad del presente procedimiento.

45 Las figuras 5A, 5B y 5C muestran un ejemplo de realización, en el que se proyecta una secuencia de imágenes sobre un lado delantero del soporte de muestras, La secuencia de imágenes comprende dos parejas de flechas (que apuntan opuestas entre sí) dispuestas en cada caso perpendiculares entre sí, que apuntan con sus puntas a un sitio seleccionado de la muestra D5. En la secuencia de imágenes, las flechas pueden migrar desde una posición colocada más exterior con cada imagen siguiente de la secuencia de imágenes cada vez más hacia el lugar del sitio de la muestra D5 hasta que las puntas de las flechas contactan de manera visible con los contornos exteriores del sitio de las muestras D5. Se entiende que también se puede utilizar una imagen individual como en la figura 5C sin animación para realzar el sitio de las muestras D5.

55 La figura 6 muestra en una representación de diagrama de flujo un ciclo preferido de un procedimiento de acuerdo con la invención. S acondiciona un soporte de muestras para la ionización con una desorción por láser asistida con matriz con varios sitios de muestras. En este caso, se puede tratar de un soporte de muestras-MALDI, que no tiene que ser transparente. En este caso se puede tratar de una placa metálica plana o de una placa de un plástico conductor o de un semiconductor dotado, como silicio. Además, se puede preparar una placa de Petri, que contiene un medio nutritivo superficial, sobre el que han crecido colonias de microorganismos. Pero también pueden servir gránulos obtenidos por medio de una centrifugación o filtración como fuentes de muestras. La palca de Petri mencionada aquí de forma ejemplar puede estar provista con un código de barras como carácter de identificación,

que se inscribe en una etapa opcional del procedimiento, por ejemplo se explora ópticamente. Adicional o
 5 alternativamente, también sería concebible (aunque con gasto elevado) un chip-RFID como soporte de un carácter
 de identificación, que se podría leer por radio. La disposición de las colonias sobre el medio nutritivo se puede
 registrar con una cámara y se puede evaluar con respecto al posicionamiento exacto de las colonias individuales,
 por ejemplo sobre las coordenadas-XY de las colonias individuales sobre el medio nutritivo superficial. Con estas
 10 informaciones se puede completar el carácter de identificación del soporte del medio nutritivo, en particular de la
 placa de Petri, por muestras o bien por colonias y de esta manera se puede especificar con más detalle.

A continuación se puede definir un criterio de selección – o también varios criterios de selección – de acuerdo con el
 15 cual debe realizarse la secuencia de deposición. Los criterios para la selección pueden ser, por ejemplo: una
 selección numérica (por ejemplo, deposición de cada n sitios de muestras [desocupados]), selección aleatoria,
 consideración de una lista de exclusión con sitios de muestras ya preparados. La secuencia, en la que deben
 cumplirse los criterios y deben ocuparse los sitios de las muestras seleccionados de esta manera, se puede
 20 predefinir, en principio, de manera discrecional, por ejemplo puede seguir una numeración continua de los sitios
 de las muestras contemplados sobre el soporte de muestras desde cifras más pequeñas hacia cifras mayores.

Sobre el soporte de muestras se proyecta ahora una imagen óptica o una secuencia de imágenes, que están
 15 configuradas de tal manera que el primer sitio seleccionado de la muestra – en una variante también varios sitios de
 las muestras – está realzado frente a otros sitios de las muestras. Éste se puede depositar ahora con la mano por un
 técnico. De manera opcional, entre estas etapas se puede inscribir un carácter de identificación del sitio realzado de
 la muestra para posibilitar más tarde una asociación al sitio de origen de la muestra. Al término del proceso de
 20 ocupación se puede terminar el realce, en el caso de una proyección de vídeo, éste se puede desconectar, por
 ejemplo. De manera alternativa, también se puede cambiar la imagen proyectada. Opcionalmente se pueden asociar
 los caracteres de identificación entre sí y se pueden depositar sobre un medio de memoria apropiado, en particular
 una memoria electrónica. Cuando más de un sitio de la muestra cumplen los criterios de selección, se pueden
 25 procesar ahora de forma iterativa todos los otros sitios de las muestras seleccionados, hasta que no quede ninguno
 de los sitios seleccionados de las muestras. Se entiende que otro criterio no representado explícitamente para la
 interrupción de las iteraciones consiste en que no exista ya ninguna muestra más para la transmisión sobre el
 soporte de muestras.

En resumen, la invención propone: una ayuda de deposición mejorada para la preparación manual de muestras, en
 particular sobre soportes de muestras-MALDI planos, comprende un alojamiento para un soporte de muestras con
 30 varios sitios de muestras, que está adaptado a soportes de muestras normalizados para la ionización con desorción
 por láser asistida con matriz, un dispositivo, que proyecta una imagen óptica bidimensional o una secuencia de
 imágenes correspondiente, sobre el lado delantero del soporte de muestras que presenta los sitios de las muestras,
 en el que la imagen, o la secuencia de imágenes están diseñadas de tal forma que se realza un sitio seleccionado
 de las muestras, o un grupo de sitios seleccionados de las muestras, al menos frente a sitios de las muestras
 35 vecinos no seleccionados de una manera perceptible visualmente para una persona, una interfaz para la
 confirmación de la deposición manual y/o una instalación para la detección automática de un proceso de deposición
 manual, y un sistema de guía, que selecciona un sitio de la muestra, o un grupo de sitios de las muestras y controla
 el dispositivo de manera correspondiente. De la misma manera se publica un procedimiento para la asistencia en la
 deposición manual de sitios de muestras.

40

REIVINDICACIONES

- 1.- Ayuda de deposición (2, 2*) para la preparación manual de muestras sobre un soporte de muestras (8) para la ionización con desorción por láser asistida con matriz, que presenta:
- 5 - una placa de base (4), que contiene un alojamiento (6) para un soporte de muestras (8) con varios sitios de muestras;
 - un brazo o soporte (12), que se eleva en la altura en un lado de la placa de base (4) y en el que está dispuesto un dispositivo de reproducción (14) del tipo de un proyector de vídeo, en el que el dispositivo de reproducción (14) proyecta una imagen óptica bidimensional (16), o una secuencia de imágenes correspondientes, lateralmente bajo un ángulo determinado sobre el lado delantero que presenta los sitios de muestras de un soporte de muestras (8) 10 dispuesto en el alojamiento (6) y contiene diversas ópticas, que se ocupan de que la imagen (16) o la secuencia de imágenes se representen de forma no distorsionada, y en el que la imagen (16) o la secuencia de imágenes están diseñadas de tal forma que un sitio de muestras seleccionado, o un grupo de sitios de muestras seleccionados son realzados al menos frente a sitios de muestras vecinos no seleccionados de una manera perceptible visualmente para una persona;
 - 15 - una interfaz para la activación de la deposición manual y/o una instalación para la detección automática de un proceso de deposición manual; y
 - un sistema de guía (10), que selecciona un sitio de muestras o un grupo de sitios de muestras y controla el dispositivo (14) de manera correspondiente.
- 2.- Ayuda de deposición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el dispositivo (14) presenta un 20 modulador de luz superficial, un proyector de cristal líquido, o un proyector de cristal líquido sobre silicio.
- 3.- Ayuda de deposición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que el dispositivo (14) genera una imagen (16) o una secuencia de imágenes, con lo que resulta en el sitio seleccionado de la muestra, o del grupo de sitios de las muestras, un contraste de claridad y/o de color al menos con respecto a los sitios de las muestras vecinos no seleccionados.
- 25 4.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el dispositivo (14) genera una secuencia de imágenes, que realza un sitio de la muestra o un grupo de sitios de las muestras de acuerdo con el punto de atracción de la mirada.
- 5.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la imagen óptica 30 bidimensional (16) o la secuencia de imágenes cubren esencialmente todo el lado delantero del soporte de muestras (8).
- 6.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el sistema de guía (10) presenta una interfaz para una entrada de datos o salida de datos.
- 7.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el sistema de guía 35 (10) presenta una memoria para la asociación y registro de caracteres de identificación de muestras y sitios de las muestras.
- 8.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que están previstas piezas de adaptación en el alojamiento (6) para la inserción de soportes de muestras (8) normalizados para la ionización con desorción por láser asistida con matriz.
- 9.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que la instalación para 40 la detección automática comprende un sensor de luz dispersa (19), que está diseñado para reconocer modificaciones del comportamiento de la luz dispersa, que indican un proceso de deposición manual, en el lado delantero de un soporte de muestras (8) que se encuentra en el alojamiento.
- 10.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la interfaz para la 45 confirmación de la ocupación comprende un sensor de luz dispersa (19), que está alineado sobre un área (21) en la zona del borde de un soporte de muestras (8) dispuesto en el alojamiento y detecta modificaciones provocadas manualmente del comportamiento de la luz dispersa en esta área (21).
- 11.- Ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que la imagen (16), o la secuencia de imágenes, están divididas en una zona que realza el sitio seleccionado de la muestra, o los sitios seleccionados de las muestras, y en una zona que indica informaciones al usuario.
- 50 12.- Procedimiento para la asistencia en la preparación manual de muestras sobre un soporte de muestras para la ionización con desorción por láser asistida con matriz utilizando una ayuda de deposición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que

- (a) se acondiciona un soporte de muestras con varios sitios de muestras en el alojamiento,
 - (b) se define al menos un criterio de selección, de acuerdo con el cual debe realizarse una secuencia de deposición,
 - (c) de acuerdo con el al menos un criterio de selección se selecciona una cantidad de sitios de las muestras,
- 5 (d) se proyecta una imagen óptica bidimensional, o una secuencia de imágenes correspondiente, desde el proyector de vídeo sobre el lado delantero del soporte de muestra que presenta los sitios de las muestras, de manera que la imagen, o la secuencia de imágenes, están diseñadas de tal forma que se realiza un sitio seleccionado de la muestra, o un grupo de sitios seleccionados de las muestras, al menos frente a sitios de las muestras vecinos no seleccionados de una manera perceptible visualmente para una persona
- 10 (e) se deposita una muestra manualmente sobre el sitio realizado de la muestra, se confirma la deposición realizada manualmente y/o se detecta de forma automática por un sensor y
- (f) en el caso de que la cantidad contenga otros sitios de muestras no procesados, o grupos de sitios de muestras no procesados, se repiten las etapas (d) y (e) con el siguiente sitio de la muestra de la cantidad, o con el siguiente grupo de sitios de muestras.
- 15 13.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que se selecciona a continuación el sitio de la muestra que está desocupado.
- 14.- Procedimiento para la asistencia en la preparación manual de muestras sobre un soporte de muestras para la ionización con desorción por láser asistida con matriz, en el que la muestra está provista con un carácter de identificación, en el que se selecciona un sitio de la muestra provisto de la misma manera con un carácter de identificación de acuerdo con un procedimiento según la reivindicación 12 ó 13 y se realiza, se aplica la muestra sobre el sitio seleccionado de la muestra y se asocian los caracteres de identificación entre sí y se registran.
- 20 15.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que el carácter de identificación de la muestra se deriva de una identificación del recipiente de muestras, desde el que procede la muestra.

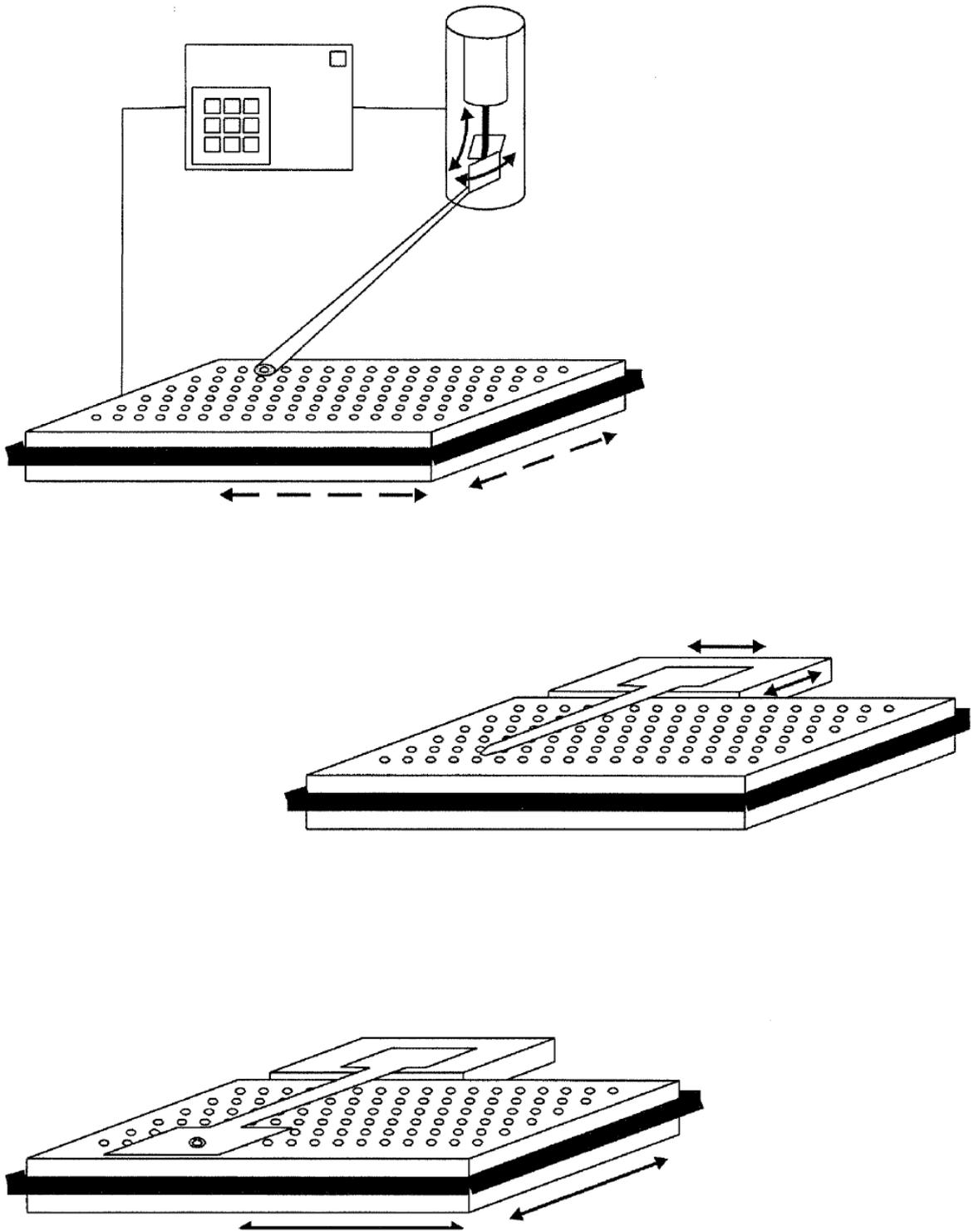


Figura 1

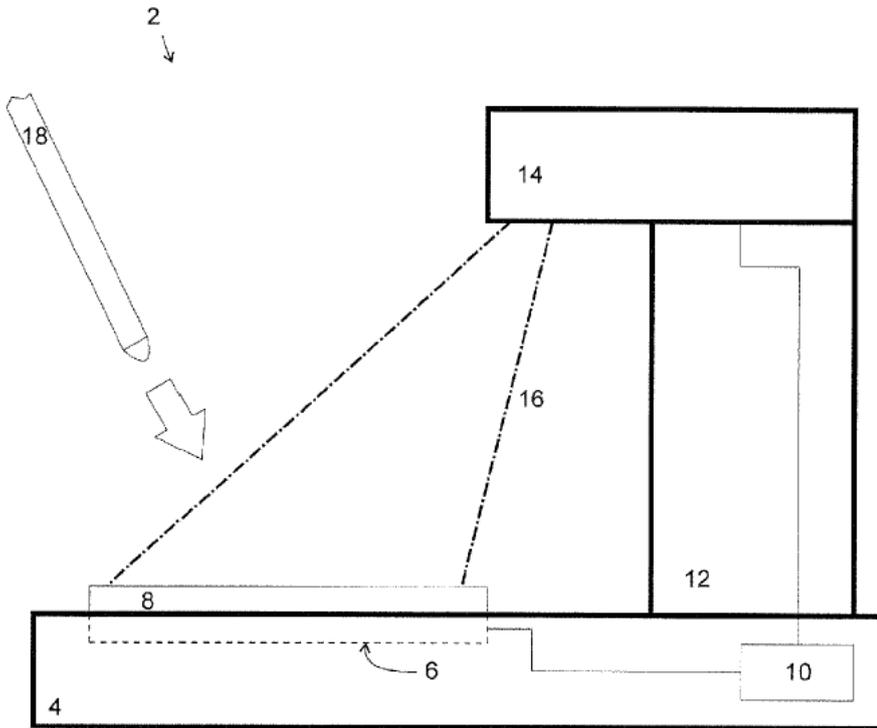


Figura 2a

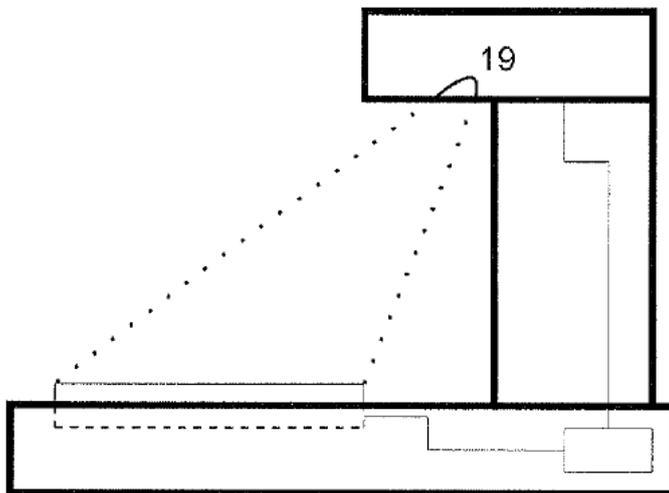


Figura 2b

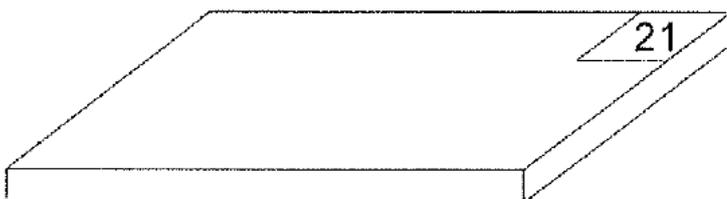


Figura 2c

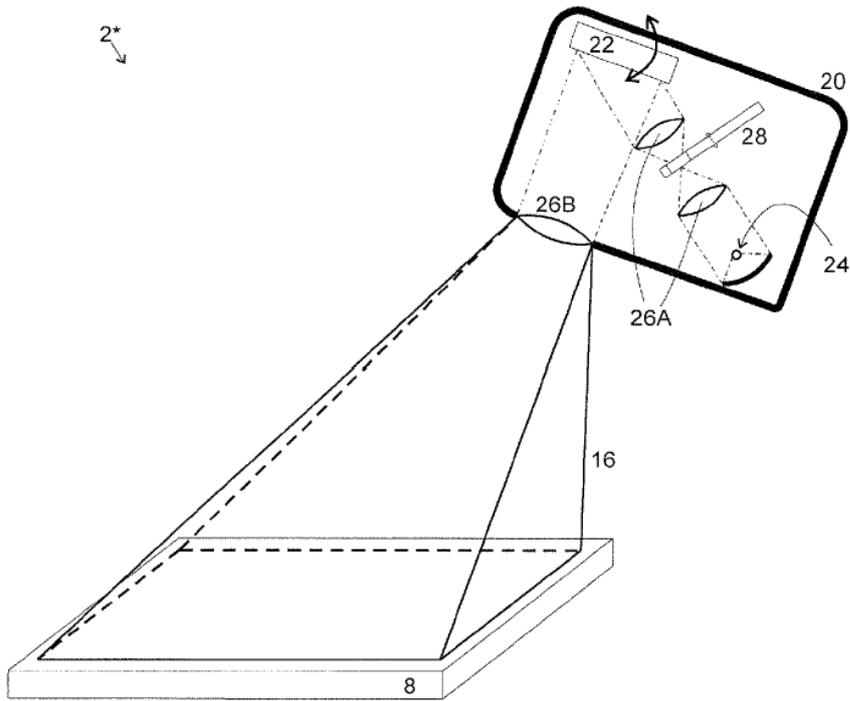


Figura 3

A B C D E F G H I

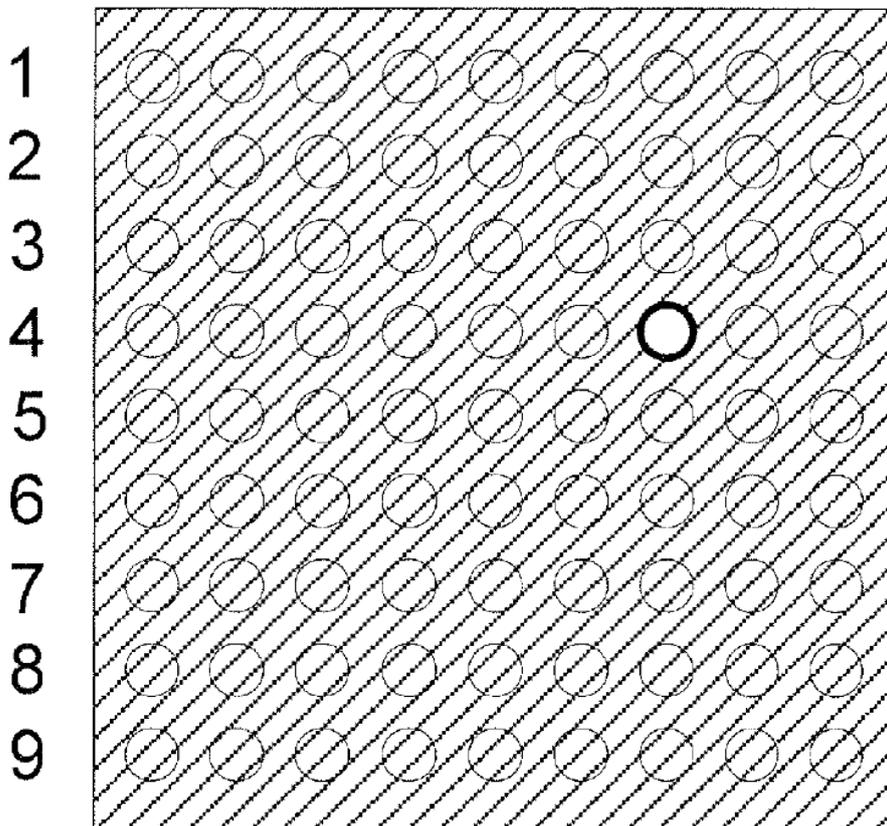


Figura 4

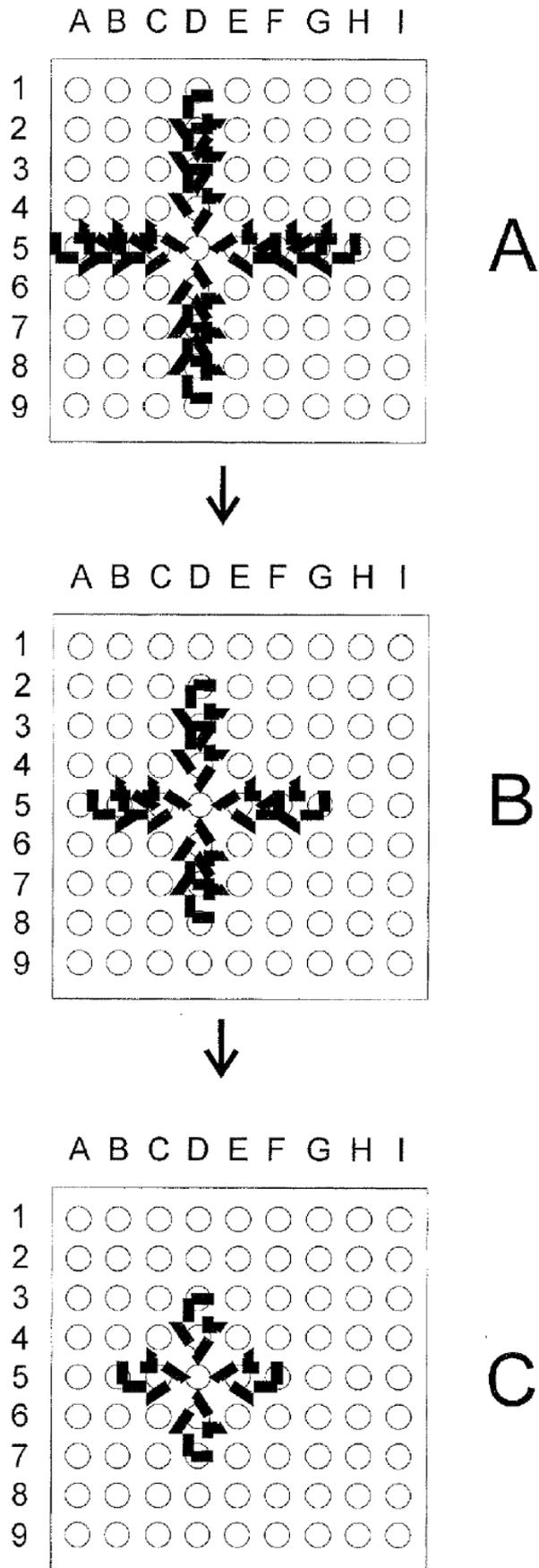


Figura 5

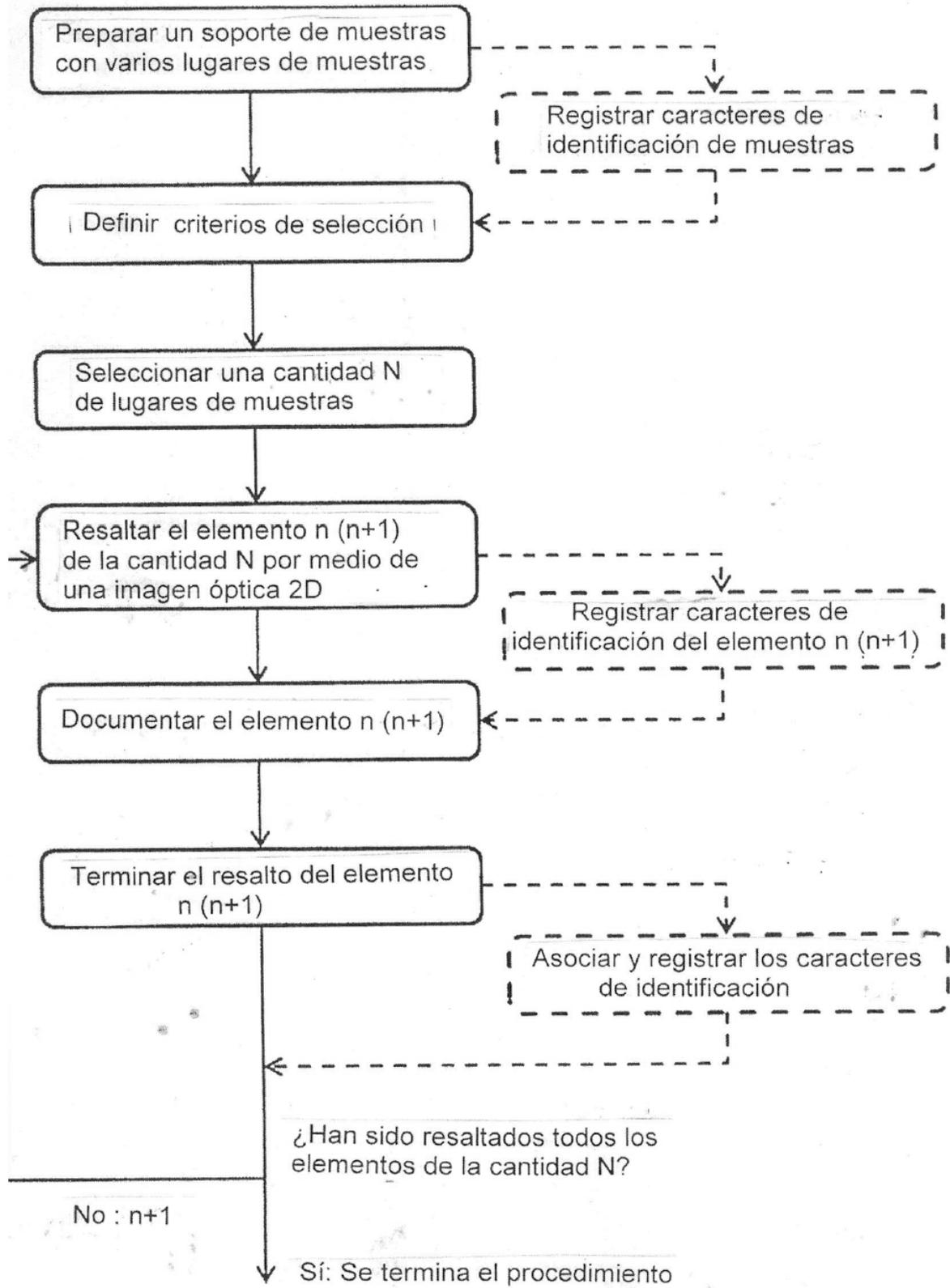


Figura 6