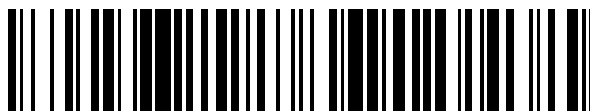


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 661**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 35/02 (2006.01)

B04B 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2009** **PCT/US2009/036637**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009** **WO09114514**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2009** **E 09720647 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** **EP 2271945**

54 Título: **Sistema integrado de preparación secuencial de muestras**

30 Prioridad:

11.03.2008 US 35542 P

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

11.02.2020

73 Titular/es:

TRIPATH IMAGING, INC. (100.0%)
780 Plantation Drive
Burlington, NC 27215, US

72 Inventor/es:

FOX, WILLIAM, ALAN y
CARRICO, CHARLES, L.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 741 661 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema integrado de preparación secuencial de muestras

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema automatizado de preparación de muestras citológicas. En particular, esta invención se refiere a un aparato para preparar continuamente muestras citológicas discretas para análisis y métodos de uso de las mismas.

10 Antecedentes de la invención

La preparación de muestras citológicas clínicas para el análisis posterior requiere una secuencia de etapas que pueden consumir mucho tiempo si se practican manualmente. El énfasis de la sociedad en mejorar y economizar la atención médica ha creado una mayor demanda en el análisis de muestras para ayudar con el diagnóstico y proporcionar información sobre la metodología de tratamiento continuo. Estas demandas requieren que el análisis de la muestra sea preciso y, en muchas instancias, sea realizado rápidamente. De hecho, el laboratorio clínico moderno debe ser capaz de preparar y analizar muestras de manera rápida y precisa para ayudar con el diagnóstico y el tratamiento de una amplia gama de afecciones y enfermedades.

Un marco de preparación de muestras requiere varios módulos para procesar las muestras antes de poder realizar un análisis adicional. Generalmente, estos módulos pueden incluir transporte, identificación de la muestra (acceso) y seguimiento posterior, formación de vórtices, preparación del recipiente de muestras, carga del especimen en un recipiente de muestras, centrifugación, retirada de una fase centrifugada del recipiente de muestras y formación de una preparación de ensayo para análisis.

El transporte de muestras es el mecanismo para transportar una muestra entre varios módulos. Los medios para el transporte de muestras han incluido convencionalmente sistemas de transporte tanto manuales como automatizados. Los sistemas automatizados pueden incluir transportadores o brazos de carga para facilitar el intercambio de muestras entre las estaciones de procesamiento.

La identificación y el seguimiento de las muestras es particularmente importante para garantizar la transferencia de custodia de las muestras citológicas donde los resultados llevarán a una determinación del curso adecuado de tratamiento médico para un sujeto. Existe la posibilidad de un gran daño físico si las muestras se mezclan o los resultados se informan incorrectamente. Convencionalmente, las muestras se identifican típicamente por un identificador de muestras.

La formación de vórtices asegura que las concentraciones de los componentes que componen la muestra son sustancialmente continuas, las aglomeraciones celulares que pueden haberse formado se rompen sustancialmente, y cualquier gas arrastrado se elimina sustancialmente de la muestra. La formación de vórtices es particularmente importante cuando ha habido un gran retraso entre el momento en que se tomó la muestra y el momento en que se prepara para un análisis posterior.

La centrifugación se utiliza para aislar partículas en un estado suspendido del medio en el que se encuentran. Muchas investigaciones y aplicaciones clínicas se basan en el aislamiento de las células, orgánulos subcelulares y macromoléculas típicamente de muestras que necesitan ser procesadas individualmente. Las centrifugaciones de laboratorio y/o clínicas son, por lo general, procesos por lotes con la mayoría de las centrifugadoras diseñadas para procesar múltiples muestras a la vez. Al procesar múltiples, muestras discretas, hay un retraso en el procesamiento de muestras anteriores colocadas en la centrifugadora. Este retraso se conoce como tiempo de permanencia. Asimismo, debe haber un número suficiente de muestras disponibles para llenar la centrifugadora o, al menos, debe haber suficientes muestras para cargar la centrifugadora de tal manera que la centrifugadora permanezca en equilibrio sobre su eje de rotación una vez que comience la centrifugación.

La preparación del recipiente de muestras puede implicar cualquiera de una serie de actividades dependiendo de, entre otras cosas, el tipo de centrifugación que se está realizando y si los tubos de muestras usados se descartan o recirculan.

Convencionalmente, una variedad de medios se han utilizado para cargar una muestra en un recipiente de muestras. La carga de muestras se puede lograr mediante un sistema de transferencia de muestras que extrae una muestra de un frasco recipiente y dispensa la muestra en un recipiente de muestras. La carga de muestras también puede incluir un sistema manual o automatizado y/o un procedimiento para colocar un recipiente de muestras que mantenga la muestra en la posición deseada.

El sobrenadante o las capas sedimentarias de la muestra centrifugada se pueden eliminar mediante un sistema y/o procedimiento manual o automatizado. Las porciones de muestras centrifugadas pueden descargarse mediante un sistema de transferencia de muestras que extrae una porción de muestras de un recipiente de muestras y dispensa la

porción de muestras en un dispositivo de ensayo, como un portaobjetos o alguna otra preparación de muestras utilizada para analizar la muestra.

Sigue habiendo una necesidad en la técnica para automatizar más completamente el proceso de preparación de muestras. Eliminar la necesidad de intervención humana permitirá que las muestras se procesen más rápidamente; de manera precisa; y, potencialmente, menos costoso. Un sistema totalmente automatizado también reducirá la cantidad de entrenamiento que se requiere, reducirá el tamaño de la huella del sistema de preparación automatizado y aumentará el rendimiento de la muestra por área de huella. Adicionalmente, un sistema automatizado de preparación de muestras puede reducir la cantidad de muestras necesaria para el procesamiento. Un sistema completamente automatizado también puede acomodar el seguimiento completo de la cadena de custodia desde el frasco de muestras hasta el análisis final. Adicionalmente, sigue existiendo la necesidad en la técnica de minimizar la intervención humana, reduciendo la posibilidad de que el personal médico o de laboratorio entre en contacto con la muestra, contamine la muestra, o desvíe la muestra por error humano.

La extensión del tiempo de inactividad de un sistema por lotes capaz de procesar N muestras pero que permanece inactiva hasta que se acumulen al menos L muestras, con tales muestras que llegan al sistema de lotes al azar, ha sido abordado por Mathias A Dümmler y Alexander K. Schömgig, "Using Discrete-Time Analysis in the Performance Evaluation of Manufacturing Systems" (documento presentado en la Conferencia internacional anual sobre simulación operacional de semiconductores y reunión de simulación, San Francisco, 18-20 de enero de 1999). La cantidad de tiempo de inactividad depende de la cantidad de muestras, si hay alguna, restante en la cola después de la enésima secuencia comienza y el número de muestras que llegan mientras que la enésima secuencia está en marcha. La distribución del número de muestras que quedan en la cola después de que la secuencia haya comenzado, $y_n(k)$, es dado por:

$$y_n(k) = \begin{cases} 0, & k < n-1 \\ \sum_{i=-\infty}^{n-1} \max(0, x_{n-1}(i) - K), & k = n-1 \\ \max(0, x_{n-1}(k) - K), & k > n-1 \end{cases}$$

mientras que la distribución de probabilidad de todas las muestras anteriores en espera de ser procesadas como se han acumulado al final de la última secuencia, $x_{n-1}(k)$, está representado por:

$$y_n = \max(0, x_{n-1} - K)$$

y

$$K = L + \min(\max(0, x_{n-1} - L), N - L).$$

Es decir, si el número de muestras en la cola para ser procesada justo antes de la enésima secuencia es mayor que el número de muestras que pueden ser procesados durante la secuencia, entonces estas muestras esperarán para ser procesadas en la siguiente secuencia. Si no hay un número suficiente de muestras para llenar el sistema de lotes o cumplir con el número mínimo de muestras requerido por el sistema de lotes antes de que pueda comenzar una secuencia, luego habrá tiempo de inactividad en la operación del sistema de lotes hasta que haya un número suficiente de muestras adicionales disponibles para su procesamiento.

Asumiendo tiempos de llegada distribuidos geoméricamente, la distribución de la cantidad de muestras que llegan durante cualquier enésima secuencia, $y_n(k)$, es dado por:

$$y_n(k) = \sum_{m=k}^{\infty} \binom{m}{k} p^k (1-p)^{m-k} b_n(m)$$

donde $b_n(m)$ es la distribución a lo largo de la longitud de la enésima secuencia y P es la probabilidad de una muestra de llegar a cualquier punto en el tiempo.

La distribución de probabilidad de dos variables aleatorias está dada por el teorema de convolución. Por ello, la distribución de probabilidad para el número de muestras que esperan para ser procesadas después de la enésima secuencia, $x_n(k)$, es dado por:

$$x_n(k) = y_n(k) \otimes y_n(k) = \sum_{l=-\infty}^{\infty} y_n(l) \cdot y_n(k-l)$$

Es decir, el número de muestras en espera para ser cargadas después de la enésima secuencia para la siguiente $n+1$ -ésima secuencia depende de la cantidad de muestras restantes en la cola a procesar, si hay alguna, justo antes de

iniciar la enésima secuencia y el número de muestras que han llegado mientras que la enésima secuencia está en marcha.

Las muestras de tiempo medio deben esperar antes de ser procesadas, $\bar{W}$, viene dado por la ley de Little:

$$\bar{W} = \bar{Q} / \bar{R}$$

donde Q es el número medio de muestras en la cola al comienzo de una secuencia dada por:

$$\bar{Q} = \sum i \cdot x_n(i)$$

y $\bar{R}$ es la tasa media de llegada de las muestras.

Basado en la fórmula de Little, el tiempo de espera medio de las muestras antes de ser procesadas, $\bar{W}$, se minimiza cuando no hay constantemente muestras en espera para ser procesadas al comienzo de cualquier secuencia, siempre que haya al menos un número suficiente de muestras, L , disponibles para ser procesadas según lo requiera el sistema de lotes.

El estudio proporciona revelación matemática reveladora, utilizando análisis de tiempo discreto, en los problemas que rodean las limitaciones potenciales en el procesamiento por lotes en sistemas de procesamiento de tiempo discreto. Como confirma el análisis, donde la probabilidad de aparición de una muestra es razonablemente consistente, luego, un sistema de lotes se puede dimensionar de tal manera que el tiempo de inactividad que resulta de esperar a que llegue el número requerido de muestras antes de que comience una secuencia puede minimizarse. De hecho, donde se conocen tales probabilidades, el sistema de lotes se puede dimensionar de tal manera que haya un número suficiente de muestras para llenar el sistema de lotes sin ningún tiempo de inactividad entre cada secuencia y las muestras restantes al final de un período determinado. Sin embargo, tales probabilidades consistentes en el contexto clínico son raras. Inevitablemente, habrá variabilidad en la probabilidad de llegadas de muestras. Tal variabilidad es típicamente inconsistente y difícil de estimar. Por ello, cualquier sistema de lotes utilizado en el entorno clínico normalmente necesita ser dimensionado para aquellos períodos en los que la probabilidad de llegada de las muestras es mayor para mantenerse al día con la demanda en esos períodos pico. Inevitablemente, esto llevará a un mayor tiempo de inactividad cuando la probabilidad de llegada de una muestra sea inferior a la probabilidad máxima para la cual se diseñó el sistema de lotes.

Convencionalmente, los sistemas automatizados de preparación de muestras proporcionan los módulos necesarios en forma de subsistema, generalmente con cada módulo funcionando independientemente de los otros dentro del sistema. Muchos de estos módulos funcionan de manera similar a un lote, lo que complica aún más la capacidad de agilizar el procesamiento de muestras en las diversas secuencias de procesamiento que se producen dentro de cada uno de los módulos. Sigue habiendo una necesidad en la técnica de un sistema automatizado que procese muestras citológicas discretas en las que cada módulo funcione de manera integrada.

Se han hecho avances, por ejemplo, en el laboratorio clínico para agilizar el procesamiento de la muestra y reducir la cantidad de muestras que se necesita para realizar un análisis. La necesidad de obtener aún más mejoras de eficiencia del proceso de preparación de la muestra se ha reconocido en la técnica. Por ejemplo, la patente US 4.058.252, titulada "Aparato de procesamiento automático de muestras" de Williams, divulga el avance de varias unidades de centrifugación, cada una con una pluralidad de recipientes montados en un transportador a varias estaciones de procesamiento. La patente US 6.060.022 titulada "Sistema automatizado de procesamiento de muestras que incluye un dispositivo de centrifugado automático" de Pang et al. divulga un módulo de centrifugación que incluye recipientes de carga para ser procesados en una pluralidad de cubos, comprobando que los cubos estén en equilibrio, cargando los cubos en la centrifugadora, centrifugando, y descargando los cubos de la centrifugadora. Sin embargo, estos sistemas son limitados, ya que los soportes de muestras deben estar equilibrados antes de colocarlos en la centrifugadora, un proceso que puede llevar mucho tiempo. Adicionalmente, estos sistemas están sujetos a tiempo de inactividad, dependiendo de la disponibilidad de muestras a preparar, porque los recipientes o cubos no se pueden centrifugar hasta que al menos un número mínimo de muestras se hayan cargado, de tal manera que la centrifugadora mantenga el equilibrio. El alcance del tiempo de inactividad en estos sistemas de procesamiento por lotes se puede determinar mediante el análisis de tiempo discreto descrito en el presente documento.

Procedimientos automatizados de carga y descarga para muestras por robótica se describen en, por ejemplo, la patente US 5.166.889 titulada "Sistema de muestreo líquido robótico" de Cloyd, la patente US 5.769.775, titulada "Centrifugadora automatizada para recibir y equilibrar automáticamente muestras" de Quinlan, y la patente US 6.374.982, titulada "Robótica para el transporte de recipientes y objetos dentro de un instrumento analítico automatizado y una herramienta de servicio para el servicio de robots" de Cohen et al. Sin embargo, estas técnicas de procesamiento automatizado aún requieren que algunas o todas las etapas preliminares y posteriores del procesamiento de la muestra se suspendan o se retengan hasta que se complete la centrifugación en el lote de muestras que se procesan en la centrifugadora. Asimismo, otros módulos que operan en modo por lotes, como la rueda de manipulación de tubos descrita en la patente '889, la estación de pesaje y el robot de manejo del bastidor

descritos en la patente '775, o el módulo de manejo de muestras descrito en la patente '982, pueden afectar aún más la capacidad de procesar muestras rápidamente y agilizar la operación de preparación de muestras.

Si bien se han realizado avances para agilizar el procesamiento de muestras discretas en un sistema de preparación de muestras citológicas, queda en la técnica la necesidad de procesar un número variable de muestras en un sistema de preparación de muestras citológicas mientras se reduce, si no se elimina, el tiempo de inactividad del sistema resultante del procesamiento por lotes de muestras en los diversos módulos de la unidad.

Una necesidad adicional que permanece en la técnica es la capacidad de procesar muestras críticas o de emergencia irregulares, también conocido como muestras STAT, que requieren un manejo prioritario sin ninguna pérdida sustancial en la eficiencia del procesamiento de otras muestras discretas en el sistema de preparación de muestras citológicas.

El documento GB 1.326.067 divulga un aparato de centrifugación automatizado, que incluye una cinta transportadora para suministrar muestras secuencialmente a un módulo de transferencia, que transfiere muestras a una centrifugadora. Después de centrifugar, hay un segundo módulo de transferencia para extraer la muestra y colocarla en una cinta transportadora de salida para descargar.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos y métodos integrados para preparar secuencialmente muestras discretas para un análisis adicional. Sin pretender estar sujetos a la teoría, un sistema de preparación de muestras secuencial integrado y las técnicas de la invención proporcionan eficiencias operativas mejoradas sobre los sistemas de preparación convencionales al reducir el tiempo de permanencia, limitando el tiempo de inactividad, requiriendo huellas más pequeñas del sistema de preparación de muestras, y mejorando la precisión del proceso analítico.

La invención se define en las reivindicaciones.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un sistema de preparación secuencial de muestras integrado de acuerdo con la reivindicación independiente 1.

Realizaciones preferidas del sistema se definen en las reivindicaciones dependientes.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método definido en la reivindicación independiente 7.

Realizaciones preferidas del método se definen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Habiendo descrito así la invención en términos generales, ahora se hará referencia a los dibujos adjuntos, que no están necesariamente dibujados a escala y, en los que:

La figura 1 es una vista en planta esquemática que ilustra los componentes generales de un sistema de preparación de muestras secuencial integrado que tiene una centrifugadora secuencial;

La figura 2 es una vista en planta superior que ilustra una realización de un sistema de preparación secuencial de muestras integrado que tiene una centrifugadora secuencial;

La figura 3 es una vista desde arriba que ilustra el módulo de alimentación de muestras de una realización del sistema integrado de preparación de muestras secuencial;

La figura 4 es una vista desde arriba que ilustra el módulo de entrada de muestras de otra realización del sistema de preparación secuencial de muestras integrado útil para procesar muestras que tienen varias prioridades asignadas;

La figura 5 es una vista desde arriba que ilustra el módulo de alimentación de muestras de otra realización del sistema de preparación de muestras secuencial integrado que tiene un dispositivo de retención rotativo y un brazo robótico;

La figura 6 es una vista desde arriba que ilustra el módulo de pipeta de irrigación de una realización de un sistema de preparación de muestras secuencial integrado;

La figura 7 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea VII-VII de la figura 6 que muestra una vista lateral de la cabeza del módulo de pipeta de irrigación según una realización de la invención;

La figura 8 es un diagrama de flujo que muestra las etapas del módulo de pipeta de irrigación según una realización de la invención;

La figura 9 es una vista desde arriba que ilustra un módulo de transferencia de muestras para la preparación en línea de alícuotas y muestras de dilución de acuerdo con otra realización de un sistema de preparación de muestras secuencial integrado;

Las figuras 10A, 10B, 10C, 10D, 10E, 10F, 10G, y 10H son vistas en planta desde arriba que muestran varias posiciones de un módulo de transferencia de muestras según otra realización de la invención;

La figura 11 es un diagrama de flujo que muestra las etapas del módulo de pipeta de irrigación según otra realización de la invención;

Las figuras 12A, 12B, 12C, y 12D son vistas en planta desde arriba de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la invención que muestran cuatro secuencias de centrifugación consecutivas en una realización en la que se carga una única muestra en cada secuencia de centrifugación en una posición yuxtapuesta a un depósito de muestras donde se ha cargado una muestra anterior;

Las figuras 13A, 13B, 13C, y 13D son vistas en planta desde arriba de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la invención que muestra cuatro secuencias de centrifugación consecutivas en una realización en la que se carga una única muestra en cada secuencia de centrifugación para mantener el equilibrio en la centrifugadora;

La figura 14 es un diagrama de flujo de una realización de las etapas de un ciclo de centrifugación;

La figura 15 es un diagrama de flujo de una realización de las etapas de la secuencia de centrifugación para centrifugar una muestra crítica;

Las figuras 16A, 16B, y 16C son vistas en planta desde arriba de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la invención que muestran tres secuencias de centrifugación consecutivas en una realización en la que una o más muestras se cargan en la centrifugadora durante una secuencia de centrifugación en una posición yuxtapuesta a un depósito de muestras donde la muestra anterior ha sido cargada;

La figura 16D es una vista en planta superior de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la invención que muestra una realización en la que no hay muestras que esperan ser cargadas en una secuencia de centrifugación;

Las figuras 17A, 17B y 17C son vistas en planta desde arriba de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la centrifugadora inventiva que muestra tres secuencias de centrifugación consecutivas en una realización en la que una o más muestras se cargan en la centrifugadora en una secuencia de centrifugación para mantener el equilibrio en la centrifugadora;

La figura 17D es una vista en planta superior de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la centrifugadora de la invención que muestra una realización en la que no hay muestras que esperan ser cargadas en una secuencia de centrifugación;

La figura 18 es un diagrama de flujo de una realización que muestra las etapas para determinar si hay una muestra crítica que debe cargarse en la centrifugadora;

La figura 19 es una vista en planta desde arriba de un carrusel utilizado en ciertas realizaciones de la invención que muestra un procedimiento ejemplar de limpieza en el lugar para un recipiente de muestras de centrifugadora; y

La figura 20 es una vista superior de un portaobjetos, de acuerdo con una realización de la invención, con una muestra dispuesta sobre el mismo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora más completamente a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales algunos, pero no todas las realizaciones de las invenciones se muestran. Se pueden describir realizaciones preferidas de la invención, pero esta invención puede, sin embargo, realizarse de muchas formas diferentes y no debería construirse como limitada a las realizaciones establecidas en el presente documento. Más bien, estas realizaciones se proporcionan de modo que la presente divulgación sea exhaustiva y completa y para transmitir completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica. Las realizaciones de la invención no deben interpretarse de ninguna manera como limitativas de la invención.

Números iguales se refieren a elementos similares. Como se adopta más adelante en este documento, un número que hace referencia a una muestra sin notación principal generalmente se refiere a que la muestra está sujeta a una única secuencia de centrifugación, un número que hace referencia a una muestra con una sola notación "" generalmente se refiere a la muestra que está sujeta a una segunda secuencia de centrifugación, un número que hace referencia a una muestra con una doble notación """" generalmente se refiere a la muestra que está sujeta a una tercera secuencia de centrifugación, y un número que hace referencia a una muestra con una triple notación """" generalmente se refiere a la muestra que está sujeta a una cuarta secuencia de centrifugación.

Muchas modificaciones y otras realizaciones de la invención expuesta en este documento vendrán a la mente de un experto en la técnica a la que pertenecen estas invenciones, que tienen el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones en el presente documento y en los dibujos asociados. Por lo tanto, debe entenderse que las invenciones no se limitan a las realizaciones específicas divulgadas, y que modificaciones y otras realizaciones están destinadas a incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular "un/a", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a no ser que el contexto claramente indique lo contrario. Por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de tales muestras.

Se entenderá que los términos relativos, tal como "radialmente" o "circunferencialmente" o "inferior" o "superior" o similar, se pueden usar aquí para describir la relación de un elemento con otro elemento como se ilustra en las figuras. Se entenderá que los términos relativos pretenden abarcar diferentes orientaciones de los artículos además de la orientación que se ilustra en las figuras. Se entenderá que dichos términos se pueden usar para describir las posiciones relativas del elemento o elementos de la invención y no se pretende, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, ser limitativo.

Las realizaciones de la presente invención se describen en el presente documento con referencia a diversas perspectivas, incluyendo vistas en sección transversal y en perspectiva que son representaciones esquemáticas de realizaciones idealizadas de la presente invención. Como una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención apreciaría, en la práctica de la invención se esperan variaciones o modificaciones de las formas como se ilustra en las figuras. Tales variaciones y/o modificaciones pueden ser el resultado de técnicas de fabricación, consideraciones de diseño, y similares, y dichas variaciones pretenden incluirse en el presente documento dentro del alcance de la presente invención y como se expone adicionalmente en las reivindicaciones que siguen. Los artículos de la presente invención y sus componentes respectivos ilustrados en las figuras no pretenden ilustrar la forma precisa del componente de un artículo y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Aunque aquí se emplean términos específicos, se utilizan solo en un sentido genérico y descriptivo y no con fines limitativos. Todos los términos, incluyendo términos técnicos y científicos, tal como se usan en el presente documento, tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención, a menos que se haya definido un término de otra manera. Se entenderá mejor que los términos, como los definidos en los diccionarios de uso común, deben interpretarse como que tienen un significado como lo entiende comúnmente una persona que tenga experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención. Se entenderá mejor que los términos, como los definidos en los diccionarios de uso común, deben interpretarse como que tiene un significado que es consistente con su significado en el contexto de la técnica relevante y la presente divulgación. Dichos términos de uso común no se interpretarán en un sentido idealizado o demasiado formal, a menos que la divulgación en este documento exprese lo contrario.

La invención descrita en este documento se refiere a un sistema de preparación secuencial de muestras integrado, específicamente, un sistema de preparación secuencial de muestras integrado que es una centrífugadora secuencial integrada que tiene una centrífugadora secuencial. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras está generalmente compuesto por un módulo de acceso, al menos un módulo de identificación de muestras, un módulo de vórtice, un módulo de transferencia de muestras, una centrífugadora secuencial, al menos un módulo de extracción, un módulo de transferencia de muestras centrifugadas, un módulo de procesamiento de recipientes centrifugados y un módulo de procesamiento de dispositivos de ensayo. En una disposición, el dispositivo de ensayo es un portaobjetos y el módulo del dispositivo de ensayo incluye un módulo de transferencia de portaobjetos; opcionalmente, un módulo de preparación de portaobjetos; y un módulo de bastidor deslizante. Opcionalmente, un analizador puede incluirse como parte del sistema integrado de preparación secuencial de muestras o puede ser un dispositivo separado que analiza el dispositivo de ensayo preparado utilizando el sistema de preparación secuencial integrado de muestras de la invención. En disposiciones, el sistema integrado de preparación secuencial de muestras puede incluir una cola de muestras para clasificar y priorizar muestras. Sin pretender ser limitativo, el sistema de la invención puede ser particularmente útil para preparar y/o procesar una muestra tomada de un sujeto humano o animal, tal como una muestra citológica. De hecho, el sistema de la invención se puede usar para preparar y/o procesar cualquier muestra discreta que deba separarse en sus partes componentes con al menos una de las partes componentes sometidas a un análisis posterior.

Sin pretender estar sujetos a la teoría, la invención proporciona mejoras sobre los sistemas convencionales de preparación de muestras conocidos en la técnica al reducir el tiempo de permanencia al reducir la cantidad de tiempo que debe esperar una muestra antes de ser procesada, aumentar el rendimiento del sistema al reducir o eliminar el tiempo de inactividad dentro de los diversos módulos del sistema, disminuyendo el área ocupada por la huella del sistema al reducir los requisitos de tamaño para los diversos módulos y la cantidad de espacio necesario para la preparación de la muestra, y mejorar la precisión del proceso analítico al procesar con mayor precisión una muestra en un componente deseado requerido para el análisis. En ciertas realizaciones preferidas, la invención proporciona mejoras sobre los sistemas convencionales de preparación de muestras conocidos en la técnica al permitir que las muestras críticas y/o no estándar que requieren un procesamiento inmediato y/o especial intervengan en el procesamiento normal de las muestras sin una pérdida sustancial en la eficiencia de la operación. Otros problemas asociados con los sistemas convencionales de preparación de muestras conocidos en la técnica que el sistema de la invención resuelve, en ciertas realizaciones, incluye reducir considerables requisitos de capacitación necesarios para utilizar el sistema, reduciendo el número de desechables requeridos por muestra procesada, Proporcionando una cadena de custodia para una muestra a medida que progresa en el proceso, proporcionando la capacidad de interactuar fácilmente con un sistema de información de laboratorio y reduciendo la cantidad de muestras necesaria para producir el ensayo deseado.

En la figura 1 se muestra un esquema de una disposición del sistema integrado de preparación secuencial de muestras. En esta disposición ilustrativa, el sistema integrado de preparación secuencial de muestras 1 comprende un módulo de acceso 10. El término "acceso", "accediendo", o cualquier variación de los mismos usada indistintamente en este documento significa asignar una identificación única (en adelante, "ID") a la muestra. Sin pretender ser limitativo, la ID asignada será útil para rastrear la muestra a medida que progresa a través de las distintas etapas de procesamiento hasta y, en algunas realizaciones, incluyendo el análisis final.

Preferentemente, el módulo de acceso aplicará una indicación de referencia u otro medio para identificar la muestra a cualquiera de los recipientes de muestras que contengan la muestra, según sea necesario, y, en particular y preferentemente, al dispositivo de ensayo donde se desecha la porción de muestras preparada para analizar. Tales

indicios de referencia u otros medios para identificar particularmente la muestra pueden ser, por ejemplo, un medio visual de inspección, un código de barras, algunos medios simbólicos que pueden detectarse visual y/o automáticamente, como con esquemas de color o alguna otra identificación de estructura, un dispositivo de vigilancia electrónico magnético tal como una banda magnética, una etiqueta de radiofrecuencia, y otros dispositivos similares.

- 5 Adicionalmente, el sistema de la invención tiene la capacidad de rastrear e identificar la muestra a medida que avanza a través del sistema en cualquier momento después de que se haya accedido a la muestra.

En una disposición, la muestra a procesar se elimina de un dispositivo de recogida, como un hisopo, dispositivo de muestreo de tipo escoba, o cepillo, antes del acceso. El medio por el cual se extrae la muestra puede ser un procedimiento manual pero, más preferiblemente, un procedimiento automatizado para evitar la contaminación de la muestra. En otras disposiciones, la muestra a la que se debe acceder es un fluido ya contenido en un vial de muestras. Preferentemente, el proceso de recogida de muestras es un método de recogida directa al vial para minimizar aún más el contacto humano con la muestra y prevenir la contaminación de la muestra.

- 15 El sistema integrado de preparación de muestras secuencial 1 comprende además un módulo de alimentación de muestras 20. El módulo de entrada de muestras 20 es un módulo de manejo y, opcionalmente, un área de mantenimiento o un área de espera para las muestras que deben prepararse y procesarse mediante el sistema de preparación secuencial de muestras integrado 1. Se puede usar el módulo de entrada de muestras 20, en cierta disposición, para otros fines. Tales otros propósitos incluyen proporcionar la capacidad del sistema integrado de preparación de muestras 20 para manejar más fácilmente muestras críticas o STAT que requieren una preparación prioritaria, así como otros usos como se describe más adelante en este documento.

- 25 El sistema integrado de preparación secuencial de muestras 1 puede comprender además un módulo de identificación de muestras 30. Alternativamente, El sistema integrado de preparación secuencial de muestras 1, en ciertas realizaciones de la invención, puede comprender más de un módulo de identificación de muestras 30 posicionado estratégicamente en todo el sistema integrado de preparación secuencial de muestras 1. Sin pretender ser limitativo, una pluralidad de módulos de identificación de muestras 30 puede ser particularmente útil para sistemas de preparación de muestras que procesan de manera periódica o rutinaria muestras críticas que requieren un alto grado de seguimiento y validación de muestras. Un módulo de identificación de muestras 30, o una pluralidad de los mismos, también puede ser útil para informar del estado de una muestra a una unidad central de procesamiento, tal como un sistema de gestión de información de laboratorio (en adelante "LIMS"). Se determinará la selección adecuada del tipo de módulo de identificación de muestras utilizado, por supuesto, por el tipo de indicación de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra que está utilizando el sistema.

- 35 El sistema integrado de preparación secuencial de muestras 1 también puede comprender un módulo de vórtice 40. El módulo de vórtice 40 se compone principalmente de un mezclador de vórtice. La agitación del vórtice asegura, entre otras cosas, que una muestra se mezcla sustancialmente y cualquier sólido se dispersa sustancialmente antes de dispensar al menos una porción de la muestra en un recipiente de muestras que se centrifugará secuencialmente. El no agitar en vórtice una muestra o incluso un vórtice inadecuado de una muestra puede llevar a resultados erróneos del análisis de la muestra. El vórtice apropiado también dispersa al menos sustancialmente cualquier aglomeración de partículas, tales como aglomeraciones celulares en muestras citológicas, que puede haberse formado desde que se tomó la muestra. El módulo de vórtice 40 incluye preferiblemente un mezclador de vórtice que agitará un vial que sostiene la muestra en un movimiento circular no concéntrico para lograr la acción de vórtice deseada.

- 45 Después del vórtice, la muestra se transfiere a un recipiente de muestras para su procesamiento en la centrifugadora secuencial 60 mediante un módulo de transferencia de muestras 50. Cualquier sistema, dispositivo, procedimiento, o combinación de los mismos, y como se describe adicionalmente en el presente documento, se puede usar para transferir la muestra completa o una porción de la misma a un recipiente de muestras para centrifugar en la centrifugadora secuencial 60. El término "centrifugadora secuencial" tal como se usa en el presente documento, significa una centrifugadora que es capaz de procesar muestras de una manera secuencial. Una centrifugadora secuencial ejemplar se describe en la Solicitud Provisional 61/012.891 de los EE. UU. titulada "Centrifugadora secuencial" de Fox et al. Como se describe en la solicitud provisional '891 y en el presente documento, una muestra centrifugada o una porción de muestras centrifugada se extrae de la centrifugadora secuencial 60 mediante un módulo de extracción 70. Adicionalmente, en una realización de la invención, se utiliza un módulo de transferencia de muestras 55 centrifugadas 80 para eliminar al menos una porción, preferiblemente al menos una porción de una fase de, la muestra centrifugada del recipiente de muestras en la centrifugadora que debe someterse a análisis y preparar un dispositivo de ensayo utilizando dicha porción de muestras centrifugada. Una vez que la porción de muestras centrifugada se retira del recipiente de muestras en la centrifugadora, el recipiente de muestras se procesa en el módulo de procesamiento de recipiente de centrifugadora 90. Como se describe en este documento, hay una serie de módulos de procesamiento de recipientes de centrifugadora que se pueden usar para procesar el recipiente de muestras. Por ejemplo, en una realización de la invención, el módulo de procesamiento de recipientes de centrifugado aspira, limpia, enjuaga, seca, y cualquier combinación de los mismos, el recipiente de muestras utilizado para que pueda estar disponible para centrifugar otra muestra. En otra realización preferida de la invención, el módulo de procesamiento del recipiente de la centrifugadora reemplaza el recipiente de muestras usado con un nuevo recipiente de muestras o un 65 recipiente de muestras que se limpió y desinfectó de manera remota, en el que se carga otra muestra que se centrifuga.

En el sistema de preparación de muestras secuencial integrado 1 ilustrado en el esquema de la figura 1, el dispositivo de ensayo es un portaobjetos. En ciertas disposiciones, cuando el dispositivo de ensayo es un portaobjetos, el sistema de preparación de muestras secuencial **1** comprende además un módulo de transferencia de portaobjetos **100**. Opcionalmente, el módulo de transferencia de portaobjetos **100** puede transferir el portaobjetos preparado a un módulo de preparación de portaobjetos **110**. Se puede usar opcionalmente un módulo de montaje de portaobjetos **120** para montar los portaobjetos preparados. En otras disposiciones, el portaobjetos preparado se envía directamente a un analizador para su análisis. En disposiciones, el sistema de preparación de muestras secuencial **1** también puede incluir el analizador **130**.

La figura 2 ilustra una disposición de un sistema de preparación secuencial de muestras integrado cuya disposición se aproxima, en ciertas partes relevantes, al esquema ilustrado en la figura 1. En esta disposición representativa, el sistema integrado de preparación secuencial de muestras **201** incluye un módulo de acceso **210**. Se accede a una muestra y, opcionalmente, algunos indicios de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra se aplican al vial de la muestra que contiene la muestra en el módulo de acceso **210**. Preferentemente, una indicación similar de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra se aplica posteriormente al dispositivo de ensayo o al portaobjetos que debe contener la parte final de la muestra preparada que se someterá al análisis. Desde el módulo de acceso **210**, la muestra se coloca en el módulo de entrada de muestras **220**, donde la muestra se pone en cola para su posterior procesamiento.

Un módulo de identificación de muestras **230** puede colocarse para confirmar que la muestra se ha identificado correctamente y, opcionalmente, para asegurar que la porción de muestra es de la muestra apropiada en el momento en que se prepara un dispositivo de ensayo con la porción extraída de la muestra. En una disposición, el módulo de identificación de muestras **230** escanea visualmente el vial de la muestra, recipiente, otro dispositivo de sujeción, o dispositivo de ensayo para las indicaciones de referencia. En otra disposición, el módulo de identificación de muestras **230** emplea un medio electrónico para leer las marcas de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra para identificar la muestra contenida en el mismo o dispuesta en el mismo. En otras disposiciones, el módulo de identificación de muestras **230** puede emplear más de un escáner, lector, o similar, y cualquier combinación de los mismos para identificar la muestra. Sin pretender ser limitativo de ninguna manera, tales realizaciones pueden ser útiles para proporcionar redundancia en el módulo de identificación de muestras **230**. En otras disposiciones, el sistema de preparación de muestras secuencial integrado **201** comprende otros módulos de identificación de muestras **230** para proporcionar un seguimiento continuo de la muestra si se desea tal seguimiento. Obviamente, en esta disposición, se debe proporcionar algún indicio de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra para cada vial, recipiente, otro dispositivo de retención, o dispositivo de ensayo que contenga la muestra que debe identificarse mediante un módulo de identificación de muestras **230**.

La muestra se dirige desde el módulo de alimentación de muestras **220**; opcionalmente, a través del módulo de identificación de muestras **230**; y en el módulo de vórtice **240**, donde la muestra se somete a agitación de vórtice. Sin pretender estar sujetos a la teoría, el vórtice asegura que la muestra esté bien mezclada y que los sólidos estén bien dispersos antes de dispensar al menos una porción de la muestra usando un módulo de transferencia de muestras **50** en un recipiente de muestras de la centrífugadora secuencial **260**.

El módulo de transferencia de muestras **50** del sistema de preparación de muestras secuencial **201** representado en la figura 2 es un conjunto de irrigación de pipeta **250**. El conjunto de irrigación de pipeta **250** incluye un cabezal **252** que tiene un conjunto de retención para recuperar una pipeta de irrigación del cartucho de pipeta de irrigación **254**, siendo el cartucho de pipeta de irrigación **254** capaz de contener una pluralidad de pipetas de irrigación. La pipeta de irrigación gira hacia un vial de muestras donde la pipeta de irrigación opcionalmente puede irrigar la muestra varias veces para asegurar que la muestra esté bien mezclada antes de extraer y retener al menos una porción de la muestra contenida en el vial de muestras. La pipeta de irrigación, con al menos una porción de la muestra contenida en la misma, gira a una posición donde su cuerpo está sustancialmente alineado en paralelo con un recipiente de muestras en la centrífugadora secuencial **250**. La punta de la pipeta de irrigación está próxima a la abertura del recipiente de muestras, y la pipeta de irrigación, preferiblemente capas, irrigar la porción de muestras retenida en el recipiente de muestras. Finalmente, la pipeta de irrigación usada gira a una posición donde se desecha la pipeta.

Después de que el recipiente de muestras con al menos una porción de la muestra contenida en el mismo sufra al menos una secuencia de centrifugación en la centrífugadora secuencial **260**, una porción de la muestra centrifugada puede retirarse mediante un módulo de extracción **70** tal como un aspirador **270**. Opcionalmente, después de someterse al menos a otra secuencia de centrifugación, una porción de la muestra centrifugada puede ser retirada por otro módulo de extracción **70**, tal como otro aspirador **272**. Opcionalmente, se pueden aplicar otras secuencias de centrifugación adicionales y secuencias de aspiración según sea necesario (no mostradas).

En una realización preferida de la invención, la cantidad de tiempo que se centrifuga la muestra se minimiza para producir solo el volumen de una porción de muestras centrifugada necesaria para un análisis adicional. Sin pretender estar sujetos a la teoría, minimizar la cantidad de tiempo que se centrifuga la muestra puede ser particularmente útil cuando se desea un procesamiento de muestras de alto rendimiento.

Una vez completada la centrifugación, se usa un módulo de transferencia de muestras centrifugadas **80** para transferir

la porción de muestras centrifugadas a un dispositivo de ensayo. En una realización de la invención, la porción de muestras centrifugada es un sobrenadante. En otra realización de la invención, la porción de muestras centrifugada es una capa sedimentaria. De hecho, cualquier capa o, menos preferiblemente, las combinaciones de los mismos pueden transferirse a un dispositivo de ensayo mediante el módulo de transferencia de muestras centrifugadas 80. En la realización ejemplar ilustrada en la figura 2, el módulo de transferencia de muestras centrifugadas 280 retiene al menos una porción de una fase de la muestra centrifugada y transfiere y deposita dicha porción a un dispositivo de ensayo. En esta realización ejemplar de la invención, el dispositivo de ensayo es un portaobjetos.

El módulo de procesamiento de recipientes de centrifugadora 90 del sistema integrado de preparación secuencial de muestras 201 ilustrado en la figura 2 incluye un conjunto de extracción de recipiente de muestras 290 para retirar un recipiente de muestras 292 usado de la centrifugadora secuencial 260. Un mecanismo de transporte de recipientes de muestras 294 recupera un recipiente de muestras de un cartucho de recipientes de muestras 296, transfiere el recipiente de muestras recuperado a un depósito de muestras vacío en la centrifugadora secuencial 260, y coloca el recipiente de muestras recuperado en el depósito de muestras vacío de la centrifugadora secuencial 260. Opcionalmente, un medio de gradiente de densidad se puede agregar a un recipiente de muestras mediante un conjunto de transferencia de gradiente de densidad 298. En otra realización de la invención, el medio de gradiente de densidad está predispuesto en un recipiente de muestras que se coloca en la centrifugadora secuencial 260 por el mecanismo de transporte de recipiente de muestras 294. En otras realizaciones de la invención, el recipiente de la muestra permanece sustancialmente libre de un medio de gradiente de densidad.

En otra disposición, el módulo de procesamiento de recipientes de centrifugadora 90 puede incluir una serie de etapas de aspiración, lavado, enjuague y secado (no mostradas) en cualquier combinación para permitir que el recipiente de la muestra sea reutilizado sin la necesidad de reemplazar el recipiente de la muestra usado en la centrifugadora secuencial 260.

Como se describe en este documento, el dispositivo de ensayo que es un portaobjetos puede prepararse especialmente para promover la adhesión de la porción de muestras depositada. En una disposición preferida, se aplica una referencia de referencia o se envía algún otro dispositivo para identificar la muestra en el dispositivo de ensayo como se representa en la realización de la invención mostrada en la figura 2. Tales indicios de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra consignada en la portaobjetos 302 pueden identificarse mediante un módulo de identificación de muestras 230 y asociarse a la ID asignada por el módulo de acceso 210.

El sistema de gestión de portaobjetos 300 del sistema integrado de preparación de muestras secuenciales 201 transfiere una portaobjetos 306 desde el cartucho de portaobjetos 304 al módulo de transferencia de portaobjetos **308**. El módulo de transferencia de muestras **280** deposita la porción deseada de la muestra centrifugada en el portaobjetos **306**. Opcionalmente, el portaobjetos **306** incluye un pozo para contener la porción de muestras centrifugada que se ha transferido al portaobjetos **306**. Preferentemente, el portaobjetos **306** incluye un material que permite que la porción de muestras centrifugada se adhiera al portaobjetos **306**. Preferentemente, el módulo de transferencia de portaobjetos **308** tiene un tamaño tal que contiene un número suficiente de muestras durante un tiempo de procesamiento anticipado dado para cada una de las muestras, de modo que la porción de muestras centrifugada depositada en el portaobjetos tenga una cantidad de tiempo suficiente para adherirse al portaobjetos **306** antes de que se produzca cualquier procesamiento de portaobjetos adicional. Opcionalmente, el módulo de transferencia de portaobjetos **308** puede dirigir el portaobjetos **308** a un módulo de preparación de portaobjetos **110**. Opcionalmente, se puede colocar una cubierta sobre una porción de la superficie del portaobjetos **308**. En una disposición, se puede colocar una cubierta sobre un pozo que está presente en el portaobjetos **306** para, entre otras cosas, confinar la porción de muestras centrifugada al portaobjetos **306**. Se puede usar un módulo de montaje de portaobjetos **320** para colocar en un bastidor el portaobjetos **306** preparado. Opcionalmente, el portaobjetos **306** se puede transferir directamente a un analizador (no mostrado) para su análisis.

El diseño de los diversos módulos como se muestra en el esquema de la figura 1 y la ilustración de la figura 2 no debe ser considerado como limitativo. Una persona experta en la técnica con el beneficio de esta divulgación entendería que cualquier disposición de los módulos en la huella del dispositivo de la invención es posible. De hecho, en ciertas disposiciones, los módulos pueden colocarse en más de una huella y seguir operando de manera secuencial integrada. Todas estas configuraciones están destinadas a formar parte de esta divulgación.

El módulo de acceso de la presente invención asigna una ID única a una muestra y, opcionalmente, aplica un indicio de referencia u otro medio para identificar la muestra en el vial de muestras, recipiente, otro dispositivo de sujeción, o dispositivo de ensayo. Opcionalmente, se pueden aplicar indicaciones de referencia similares u otros medios para identificar la muestra a otros viales de muestras, recipientes, dispositivos de sujeción, dispositivo de ensayo, y cualquier combinación de los mismos para proporcionar un seguimiento automatizado de la muestra a medida que avanza a través del sistema integrado de preparación secuencial de muestras. Una muestra a la que se ha accedido proporciona al sistema un medio por el cual se puede mapear el progreso de la muestra y proporcionar la validación de la cadena de custodia de los resultados de la muestra, si es necesario. La identificación asignada a la muestra puede ser simplemente una identificación asignada a la muestra por el hospital de reenvío, clínica, u otro proveedor médico. En una realización de la invención, la identificación se asigna de forma única por el módulo de acceso según un procedimiento de asignación configurado para el módulo que es característico del laboratorio que procesa la

muestra. En otra disposición, la ID es una asignación interna que el laboratorio donde se prepara la muestra utiliza simplemente para rastrear la muestra. Independientemente del método para asignar la ID a la muestra, el sistema integrado de preparación secuencial de muestras puede proporcionar los medios por los cuales la ID se puede comparar con la muestra preparada por el sistema.

Los indicios de referencia u otros medios para identificar particularmente la muestra pueden ser, por ejemplo, un medio visual de inspección, un código de barras, algunos medios simbólicos que pueden detectarse visual y/o automáticamente, como con esquemas de color o alguna otra identificación de estructura, un dispositivo de vigilancia electrónico magnético tal como una banda magnética, una etiqueta de radiofrecuencia, y otros dispositivos similares. Algunos ejemplos no limitativos de los tipos de signos de referencia u otros medios para identificar la muestra se pueden encontrar en la patente US 5.592.948 titulada "Vial autocontenido para retirada, almacenamiento, sellado e identificación de una muestra de fluido" de Gatten (código de barras), la patente US 7.091.864, titulada "Recipiente de muestras con etiqueta identificadora de radiofrecuencia", de Veitch et al. (RFID), la patente US 7.258.840, titulada "Muestra de vial con transpondedor" de Maas et al. (dispositivo transpondedor).

La ID asignada a la muestra por el módulo de acceso se asocia con la muestra y se puede utilizar para obtener acceso a otra información sobre la muestra, incluida la criticidad de la muestra. Ejemplos no limitativos de otra información incluyen el tipo de muestras; el origen de la muestra; el número de identificación asignado por el originador de la muestra; instrucciones para el manejo de la muestra; datos de facturación; fecha en que se tomó la muestra; fecha en que se desean los resultados; información relativa al humano o animal del que se tomó la muestra; otras muestras asociadas con la muestra, si las hay; tipo de resultados deseados y/o análisis a realizar en la muestra; y cualquier combinación de los mismos.

Después de que la muestra ha sido accedida, se dirige al módulo de alimentación de muestras. Un uso del módulo de entrada de muestras es proporcionar una cola donde se guardan las muestras que esperan la preparación adicional en el sistema de preparación secuencial de la muestra. Cualquier número de configuraciones del módulo de alimentación de muestras es posible dependiendo de los objetivos que se desean alcanzar. Por ejemplo, uno de los propósitos del módulo de entrada de muestras es simplemente actuar como un área de retención a corto plazo para muestras que están en espera de procesamiento adicional. En una realización de la invención, el módulo de entrada de muestras está diseñado para contener la cantidad de muestras que se espera acumular, especialmente durante los intervalos máximos de procesamiento de muestras. Sin embargo, una ventaja del sistema integrado de preparación secuencial de muestras es su capacidad para evitar la acumulación de una gran cantidad de muestras en espera en la cola de muestras que, de otro modo, se experimenta en sistemas que tienen módulos que procesan en modo por lotes. Por lo tanto, sin pretender ser limitativo, se puede esperar que el tamaño necesario para cualquier área de retención de muestras sea menor que el requerido para los sistemas de preparación convencionales. La figura 3 es un esquema de un módulo de alimentación de muestras según una realización de la invención. La muestra ingresa al módulo de entrada de muestras **220** en el punto de entrada **222** y progresa secuencialmente a través del módulo en una pluralidad de posiciones de muestras **224**. La muestra deja el módulo de entrada de muestras en el punto de salida **226** y avanza al siguiente módulo.

Una muestra puede avanzar a través del módulo de alimentación de muestras **220** utilizando cualquier medio capaz de transportar la muestra. La muestra se puede transportar en el módulo de alimentación de muestras **220** mediante, por ejemplo, procedimientos, métodos y sistemas manuales; procedimientos, métodos y sistemas automatizados; y cualquier combinación de los mismos. En una realización de la invención, una persona avanza las muestras a través de cada una de las posiciones de muestras del módulo alimentación de muestras **220**. En otra realización de la invención, un brazo de robot avanza las muestras a través de cada una de las posiciones de muestras del módulo de alimentación de muestras **220**. En otra realización de la invención, las muestras se transportan a través del módulo de alimentación de muestras **220**. En aún otra realización de la invención, la muestra en el módulo de alimentación **220** tiene vías particionadas y las muestras avanzan a través de cada una de las posiciones de la muestra mediante una combinación de gravedad y una serie de movimientos realizados por el módulo de alimentación de muestras **220**.

En otra realización de la invención, el módulo de entrada de muestras particiona muestras entre otras muestras que tienen características similares. El módulo de entrada de muestras puede tomar tales determinaciones utilizando la información proporcionada por el módulo de acceso como se describe en este documento. La figura 4 ilustra una realización de un módulo de entrada de muestras que divide una muestra entre otras muestras que tienen, por ejemplo, la misma prioridad para el procesamiento en el sistema integrado de preparación secuencial de muestras. Una muestra ingresa al módulo de entrada de muestras **330** en el punto de entrada **332**. Las muestras que tienen la mayor prioridad para el procesamiento se desvían de la trayectoria secuencial normal del transporte en la primera posición de la muestra **334** y se transportan de forma progresiva a la última posición de la muestra crítica **340**. Las muestras que tienen una prioridad intermedia para el procesamiento se desvían de la trayectoria secuencial normal del transporte en la segunda posición de la muestra **336** y se transportan de manera progresiva a la última posición de la muestra intermedia **342**. Otras muestras que tienen una prioridad de rutina o cualquier prioridad menor que las muestras que tienen una prioridad intermedia se transportan a lo largo de la trayectoria de transporte secuencial normal que comienza en la tercera posición de la muestra **338** hacia la última posición de la muestra en la trayectoria de transporte normal **344**. Una vez que una muestra ha alcanzado esta posición, puede salir del módulo de entrada de muestras **330** en el punto de salida **346** avanzando directamente a través de la última posición de la muestra intermedia **342** y

la última posición de la muestra crítica **340**. Sin embargo, si alguna muestra está esperando para ser procesada en la cola de prioridad intermedia representada por cualquier posición de muestras entre la segunda posición de la muestra **336** y avanzando directamente desde la misma hasta la última posición de la muestra intermedia **342**, inclusivo, luego, esta muestra dejará el módulo de entrada de muestras **330** en el punto de salida **346** avanzando directamente a través de la última posición de la muestra crítica **340**, siempre que no haya muestras críticas en espera de ser procesadas. Si alguna muestra está esperando para ser procesada en la cola de prioridad crítica representada por cualquier posición de muestras entre la primera posición de la muestra **334** y avanzando directamente desde la misma hasta la última posición de la muestra crítica **340**, inclusivo, luego, esta muestra dejará el módulo de entrada de muestras **330** en el punto de salida **346** delante de cualquier muestra de prioridad más baja en espera de ser procesada.

Un módulo de entrada de muestras puede incluir cualquier número de colas de manejo especiales basadas en cualquier número de asignaciones de prioridad requeridas. Opcionalmente, otras categorías de agrupaciones de muestras se pueden dividir de una manera similar. Las muestras pueden ser particionadas mediante, por ejemplo, tipo de análisis, número de cliente, cantidad total de tiempo que una muestra debe ser centrifugada, y cualquier combinación de las mismas.

Otras configuraciones de módulos de alimentación de muestras son posibles. En otra realización de la invención, un módulo de alimentación de muestras comprende un dispositivo de sujeción giratorio, un brazo robótico y un controlador para colocar el dispositivo de sujeción giratorio y el brazo robótico sobre una posición de sujeción de muestras. Una vez en posición, el controlador le indica al brazo del robot que recupere la muestra en esa posición y la transporte al siguiente módulo en el sistema integrado de preparación de muestras secuencial. En otra realización de la invención, el brazo del robot es móvil en una leva. dependiendo de su posición en la cámara, el brazo del robot puede estar provisto de capacidad de movimiento axial, capacidad de movimiento radial, y cualquier combinación de los mismos. Preferentemente, el brazo del robot es capaz de moverse en la dirección vertical para permitir que el brazo se mueva hacia abajo para recuperar una muestra y luego hacia arriba para mover la muestra recuperada a otra posición en el dispositivo de sujeción giratorio o hacia el siguiente módulo de preparación. En otras realizaciones de la invención, el dispositivo de retención giratorio es capaz de moverse en una dirección vertical permitiendo que el dispositivo de retención giratorio se mueva hacia arriba en la dirección axial para permitir que el brazo robótico recupere la muestra y en una dirección hacia abajo para volver a su posición de reposo normal una vez que la muestra ha sido recuperada.

La figura 5 muestra una realización de la invención en la que el módulo de alimentación de muestras incluye un dispositivo de sujeción giratorio 350, una pluralidad de posiciones de muestras 352 en las que las muestras se transportan mediante el movimiento del dispositivo de sujeción giratorio 350 y un brazo de robot 354, fijándose el brazo del robot 354 de manera móvil a un conjunto de leva 356 equipado con un motor paso a paso y además se fija de manera giratoria al conjunto de leva 356 para mover las muestras dentro y fuera del dispositivo de sujeción giratorio 350. La operación del eje rotativo y, si así está equipado, el movimiento axial del dispositivo de retención giratorio 350 y el movimiento giratorio y horizontal del brazo del robot 354 se controlan preferiblemente mediante un controlador 358. Opcionalmente, cada una de las posiciones de la muestra puede estar provista de una ranura para exponer una marca de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra. Se puede usar un módulo de identificación de muestras para proporcionar retroalimentación al controlador 358 con respecto a las posiciones de las muestras. Dispositivos ejemplares que tienen una rueda giratoria para contener muestras con tales muestras identificadas por un escáner de código de barras se pueden encontrar en las publicaciones de patente US 2004/0258565 y 2006/0210435.

En otras realizaciones de la invención, el controlador 358 tiene un sistema de indexación para rastrear la posición de cada muestra. En otra realización de la invención, cada una de las muestras introducidas en el módulo de alimentación de muestras puede identificarse en el controlador 358 con cierta prioridad. El controlador 358 hará que las muestras de mayor prioridad se eliminen del dispositivo de retención rotativo 350 antes de que se eliminen las muestras de menor prioridad del dispositivo de retención rotatorio 350. En aún otra realización de la invención, el controlador 358 divide las muestras en alguna otra categoría permitiendo que las muestras se eliminen de acuerdo con la agrupación categórica.

"Muestra" como se usa en el contexto de la discusión para el movimiento de muestras puede significar una muestra individual que se mueve de una posición a otra mediante un conjunto de transferencia. Un ejemplo no limitativo de un conjunto de transferencia incluye la combinación de un dispositivo de aspiración para extraer la muestra de un recipiente de muestras y un dispositivo de dispensación para inyectar la muestra en otro recipiente de muestras. Más preferiblemente, "muestra", tal como se utiliza en el contexto de la discusión para el movimiento de muestras, es una muestra que está en un vial de muestras, recipiente, o cualquier otro soporte, con el vial de muestras, recipiente, o cualquier otro soporte que se mueva de una posición a otra como se describe en este documento.

En efecto, cualquier aparato, método, sistema, proceso, procedimiento, y similares conocidos o que se desarrollarán en la técnica, pueden usarse como un módulo de alimentación de muestras. Por ejemplo, la patente US 6.902.703, titulada "Módulo de procesamiento integrado de muestras" de Marquiss et al. divulga un módulo de transporte que tiene un mecanismo para transportar un portamuestras entre varios sitios operativos; la patente US 6.499.366, titulada "Alimentador de muestras" de Meadows et al. divulga un dispositivo para alimentar automáticamente recipientes de muestras entre varias estaciones de un analizador; y la patente US 4.647.432, titulada "Aparato de análisis automático"

de Wakatake, divulga un mecanismo de intercambio para tubos de reacción en posiciones designadas entre un par de tablas de torretas.

- 5 En otra realización de la invención, el sistema de la invención comprende más de una centrifugadora secuencial y un módulo de alimentación de muestras dirige una muestra a una de las centrifugadoras secuenciales basándose en al menos una de la cantidad de muestras que esperan ser preparadas, prioridad de la muestra, tipo de secuencia de centrifugación que requiere la muestra, tipo de análisis a realizar en la muestra, equilibrado en al menos una de las centrifugadoras secuenciales, y disponibilidad de otros módulos aguas abajo del módulo de alimentación de muestras.
- 10 En otra realización de la invención, el sistema de la invención comprende más de un módulo de alimentación de muestras. Preferentemente, al menos uno de los módulos de alimentación de muestras actuará como un módulo de alimentación de muestras principal que dirige las muestras a al menos otro módulo de alimentación de muestras, por ejemplo, un módulo de entrada de muestras secundaria. Los sistemas inventivos que tienen una pluralidad de módulos de alimentación de muestras pueden ser útiles en ciertas realizaciones de la invención para, entre otras cosas, mejorar
- 15 la gestión de muestras en el sistema inventivo, particularmente en períodos de máxima demanda de procesamiento; gestionar la preparación de muestras cuando se utiliza más de una centrifugadora secuencial o incluso cuando se utiliza más de una línea de preparación; segregar muestras basadas en prioridad o alguna otra categoría; y cualquier combinación de los mismos.
- 20 Ciertas disposiciones proporcionan un módulo de identificación de la muestra. Preferentemente, el módulo de identificación de la muestra se seleccionará en función de las indicaciones de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra que se envía mediante el sistema. Por ejemplo, si el indicio de referencia es un código de barras, el módulo de identificación de muestras es un escáner de código de barras. Los escáneres de códigos de barras que se pueden usar en el dispositivo de la invención incluyen, pero no se limitan a, el escáner de código de barras BD
- 25 IMAG™ o el escáner de código de barras BD BACTEC™ fabricado por BD (Becton, Dickinson, and Company) (Franklin Lakes, NJ USA), el lector automático de códigos de barras de tubos BIOMEK™ fabricado por Beckman Coulter (Fullerton, CA USA), y el escáner de micromatrices SCANARRAY™ Gx Plus fabricado por Perkin Elmer Life and Analytical Sciences (Shelton, CT USA).
- 30 En ciertas disposiciones, los viales de muestras se mantienen en una posición tal que el código de barras siempre está visible cuando se ve sustancialmente en el escáner de código de barras. En otras disposiciones, el vial de muestras se gira para que el escáner de código de barras pueda leer el código de barras. En aún otras disposiciones, el escáner de código de barras se mueve de forma giratoria alrededor del vial de muestras, recipiente, o soporte para que el escáner pueda leer el código de barras. En otras disposiciones, el módulo de identificación de muestras incluye
- 35 más de un escáner colocado alrededor del vial de muestras, recipiente o dispositivo de retención que permite que cualquiera de los escáneres lea el código de barras aplicado. En una disposición preferida, el escáner de código de barras es un escáner multidireccional que permite el área de visualización más amplia posible al escanear un código de barras. Por ejemplo, un escáner multidireccional puede ser un escáner láser como el que se describe en la patente
- 40 US 6.634.557 titulada "Lector de Código de Barras Multidireccional" de Kocznar et al. o el escáner láser dual descrito en la Patente US 6.721.625 titulada "Objetivo de escáner láser dual de código de barras" de Mehlberg et al. Otro ejemplo de un escáner multidireccional es el lector de códigos de barras que se describe en la patente US 6.547.140 titulada "Lector de códigos de barras de microondas que utiliza una antena dipolar" de Marchand.
- El módulo de identificación de muestras de otra disposición puede usar otros tipos de sistemas de escaneado, incluyendo, pero no se limita a, un escáner magnético electrónico, un transceptor de antena de RF, o un sistema de seguimiento basado en microprocesador. Por supuesto, las indicaciones de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra que se envía por el sistema deben ser acordes con el tipo de escáner que se está empleando. En ciertas realizaciones de la invención, puede preferirse el uso de tales sistemas de escaneado. Por ejemplo, un dispositivo de escaneado que es un transceptor de antena RF para leer una etiqueta RFID puede eliminar las complicaciones de la
- 50 línea de visión que pueden surgir en ciertas realizaciones de la invención que usan un escáner de código de barras o un lector magnético. En una disposición preferida, el vial que contiene la muestra comprende una etiqueta RFID, el módulo de acceso escribe la información de muestras necesaria en la etiqueta RFID, y el módulo de identificación de muestras incluye un transceptor de antena RF para leer la etiqueta RFID para identificar la muestra. En una disposición, el dispositivo de ensayo también comprenderá una etiqueta RFID mediante la cual también se escribe la
- 55 información de identificación de la muestra necesaria. Las etiquetas RFID se han utilizado en otros segmentos de la técnica para rastrear muestras. Ejemplos no limitativos de tales usos incluyen etiquetas RFID para información de la cadena de custodia para rastrear muestras de gas descritas en la patente US 6.769.316 titulada "Cartucho de gas para aparatos de muestreo de gases" de Rogers et al., etiquetas RFID para la identificación de la muestra descrita en la patente US 7.275.682 titulada "Identificación de muestras utilizando etiquetas RFID" para Excoffier et al., y kits biológicos que utilizan la tecnología RFID descrita en la publicación de patente US 2006/0199916 titulada
- 60 "Composiciones y métodos para uso de identificadores de radiofrecuencia en ciencias biológicas" de O'Banion et al.
- En otras disposiciones, el módulo de identificación de muestras incluye al menos dos escáneres. Tales disposiciones pueden ser útiles cuando la redundancia es importante en el proceso de identificación de la muestra. En ciertas disposiciones, los al menos dos escáneres pueden ser del mismo tipo de escáner. En aún otras disposiciones, el módulo de identificación de muestras incluye al menos dos tipos diferentes de escáneres, tales como, por ejemplo, un
- 65

escáner de código de barras y un lector de etiquetas RF. En esta disposición, por supuesto, El sistema debe consignar al menos dos tipos de marcas de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra con la selección de dicho elemento para la elección de los tipos de escáneres utilizados en el módulo.

- 5 Junto con el módulo de acceso y al menos un módulo de identificación de muestras, el sistema de la invención también puede comprender un sistema de seguimiento para proporcionar información de la cadena de custodia para las muestras procesadas.

10 La mezcla de vórtice asegura, entre otras cosas, que la muestra está homogéneamente bien mezclada, las partículas sólidas están bien dispersas y todas las aglomeraciones de partículas que pueden haberse formado desde el momento en que se tomó la muestra se separan. Preferentemente, dicha mezcla debe ser de naturaleza no concéntrica y asimétrica para evitar la sedimentación de cualquier sólido suspendido. Aún más preferiblemente, la agitación de vórtice debe ser lo suficientemente suave para evitar daños a cualquier material de diagnóstico importante que esté presente en la muestra.

15 En una realización de la invención, el módulo de vórtice incluye un motor, preferiblemente un servomotor que tiene un controlador. El motor se conecta al extremo distal de un árbol de motor de forma cilíndrica. En una realización preferida de la invención, el motor es un motor paso a paso. Un engranaje de transferencia se adhiere en el extremo distal diametralmente opuesto del árbol del motor. El motor acciona el árbol del motor haciendo que el engranaje de transferencia gire de manera giratoria. A medida que el engranaje de transferencia gira, acciona una correa que a su vez hace que gire un engranaje de accionamiento. El engranaje de accionamiento está unido a un extremo distal de un árbol inferior que está unido a un árbol superior. Una porción del árbol inferior y el árbol superior están encerrados en una carcasa del árbol. En una realización de la invención, el árbol superior está fijado rígidamente al árbol inferior, de modo que cuando el árbol inferior gira, el árbol superior gira a la misma velocidad angular. En otra realización de la invención, el árbol superior se fija al árbol inferior con un acoplamiento de transferencia tal que cuando el árbol inferior gira, el árbol superior puede girar a una velocidad angular que sea diferente de la velocidad angular del árbol inferior.

20 El extremo distal de un árbol de acoplamiento se fija a una superficie superior del árbol superior. Preferentemente, el árbol de acoplamiento se fija en una posición en la superficie superior del árbol superior de manera que el árbol de acoplamiento se desplaza radialmente desde una línea central definida por una línea axial que pasa a través del centro radial del árbol superior.

35 El módulo de vórtice puede comprender además una placa base y un brazo de soporte que se extiende perpendicular a la placa base. Una placa de guía y una placa de soporte están unidas y se extienden perpendiculares desde el brazo de soporte. La placa de guía define una cavidad a través de la cual se extiende el árbol de acoplamiento. En una realización preferida de la invención, una porción de la superficie exterior del árbol de acoplamiento permanece sustancialmente en contacto con las paredes exteriores que definen la cavidad. En una realización de la invención, la cavidad es sustancialmente circular en sección transversal. En otra realización de la invención, la cavidad es sustancialmente esférica en sección transversal y, cuando el árbol inferior gira, un acoplamiento de transferencia permite que la velocidad angular del árbol superior cambie para permitir que el árbol de acoplamiento mantenga sustancialmente el contacto con las paredes exteriores que definen la cavidad.

45 Un dispositivo de sujeción está unido a otro extremo distal del árbol de acoplamiento, preferiblemente mediante un conjunto de acoplamiento que permite que el dispositivo de sujeción se pueda unir de manera móvil al árbol de acoplamiento. En una realización de la invención, el conjunto de fijación para unir de manera móvil el dispositivo de sujeción al árbol de acoplamiento es una junta de rótula.

50 El árbol de acoplamiento se extiende a través de la cavidad, preferiblemente en una posición desplazada respecto a la línea central definida por la línea que pasa a través del centro de la cavidad. Alguna porción de la superficie exterior del árbol de acoplamiento mantiene el contacto con la superficie que define la cavidad a medida que el árbol de acoplamiento gira por el movimiento angular del árbol inferior. El dispositivo de sujeción está unido de manera móvil al extremo distal del árbol de acoplamiento.

55 El dispositivo de sujeción está diseñado para soportar una parte inferior de un vial de muestras. El vial de muestras se inserta a través de un pasaje en la placa de soporte con el fondo del vial de muestras apoyado por el dispositivo de sujeción. Preferentemente, la abertura del pasaje está definida por un rebaje de manera que, como el árbol de acoplamiento hace que el dispositivo de sujeción se mueva en respuesta a cambios en la posición del árbol de acoplamiento, la parte inferior del tubo de muestras también cambia de posición, pero la porción superior permanece sustancialmente en la misma posición. Sin pretender estar sujetos a la teoría, la porción inferior del tubo de muestras se moverá más lejos de la línea central, definida por la línea que pasa por el centro del pasaje, que la porción superior del tubo de muestras en relación con la misma línea central. Preferentemente, la abertura del pasaje está definida por un rebaje que permite que la parte superior del vial de muestras permanezca sustancialmente en la misma posición axial con respecto a la línea central definida por la línea que se extiende a través del centro del pasaje, pero sin causar daño a la muestra vial incluso cuando la porción inferior del vial de muestras se mueve en respuesta a cambios en la posición del dispositivo de sujeción. Adicionalmente, se prefiere que la superficie que define el pasaje y el rebaje sea

tal que las fuerzas de fricción entre dicha superficie y el vial de muestras se minimicen, permitiendo un cambio en la posición angular del vial de muestras pero sin causar daño al vial de muestras.

Opcionalmente, el vial de muestras puede incluir un anillo anular colocado en o sustancialmente cerca de la abertura del vial de muestras. El propósito del anillo anular, en algunas realizaciones de la invención, es asegurar aún más el vial de muestras en el pasaje.

En una realización preferida de la invención, un acoplamiento de transferencia permite que la velocidad angular del árbol superior cambie para permitir que el árbol de acoplamiento permanezca en contacto con las paredes exteriores que definen la cavidad y la sección transversal de la cavidad es tal que el movimiento impartido al vial de muestras en la parte inferior del vial de muestras se mueve mediante el dispositivo de retención en un movimiento circular no concéntrico. Sin pretender estar sujetos a la teoría, un movimiento circular no concéntrico permite que se forme un vórtice en la muestra contenida en el vial de muestras.

Un experto en la técnica debe reconocer que esta descripción de un módulo de vórtice es meramente ilustrativa de una realización de la mezcla de vórtice. Se pueden usar otros módulos para la mezcla de vórtice ya sea conocidos o que se divulgarán más adelante en el sistema de preparación secuencial de muestras secuencial integrado de la invención y se pretende que sean parte de esta divulgación. Por ejemplo, dichos otros procesos se pueden encontrar en las descripciones de las patentes US 3.944.188, titulada "Mezclador de vórtice de concentración" de Parker et al. y US 7.008.788, titulada "Recipientes para soportes que comprenden biopolímeros", de Schremp et al. Otros ejemplos no limitativos de mezcladores de vórtice disponibles comercialmente incluyen el mezclador de vórtice VWR™ y los mezcladores de vórtice VWR Sig-nature™ fabricados por VWR International (West Chester, PA USA); los mezcladores de vórtices de velocidad fija, analógicos, digitales y de pulsos fabricados por Fisher Scientific (Pittsburgh, PA USA); y el VORTEX GENIE 2™ fabricado por Bender & Hobein (Zurich, Suiza).

La invención comprende además un módulo de transferencia de muestras para cargar una muestra en un depósito de muestras de la centrifugadora secuencial. Hay una variedad de medios para llevar a cabo la carga de una muestra en la centrifugadora secuencial. Un ejemplo no limitativo de carga de muestras puede incluir un sistema de transferencia de muestras que extrae una muestra de un vial, recipiente u otro soporte y dispensa la muestra en un recipiente de muestras en la centrifugadora. Dicho sistema de transferencia de muestras puede lograrse mediante una variedad de sistemas conocidos en la técnica. Un ejemplo de un sistema de transferencia de muestras incluye, pero no se limita a, un sistema de aspiración y un sistema de inyección. La carga de la muestra puede incluir colocar un recipiente de muestras que comprende la muestra en la centrifugadora secuencial. La muestra puede ser colocada por un sistema y/o procedimiento manual, un sistema y/o procedimiento automatizado, y cualquier combinación de los mismos.

En una realización de la invención, el módulo de transferencia de muestras puede usar una pipeta para transferir al menos una porción de una muestra contenida, por ejemplo, en un vial de muestras en un recipiente de muestras. En ciertas realizaciones de la invención, el módulo de transferencia de muestras utiliza una pipeta e implica al menos una etapa manual. Ejemplos no limitativos de pipetas manuales se discuten más a fondo en la patente US 4.177.728, titulada "Pipeta" de Johnson; US 4.369.655 titulada "Pipeta automática de sujeción manual" de Citrin; y US 5.620.660, titulada "Sistema de pipetas" de Belgardt et al. De hecho, cualquier pipeta manual ahora conocida o inventada posteriormente podría ser adecuada para su uso en ciertas realizaciones de la invención descrita en el presente documento.

En realizaciones preferidas de la invención, el módulo de transferencia de muestras está automatizado y utiliza una pipeta para transferir al menos una porción de una muestra a un recipiente de muestras. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, el módulo de transferencia de muestras está automatizado y, además de la transferencia de muestras, también automatiza la mezcla de muestras y la disposición en capas de la muestra en un recipiente de muestras. Más preferiblemente, el módulo de transferencia de muestras se mezcla automáticamente, transfiere y coloca una cantidad deseada de la muestra en un recipiente de muestras. Un ejemplo de un conjunto de pipeta de irrigación automatizada que se puede usar en ciertas realizaciones preferidas de la invención incluye el sistema PREPMATE™ fabricado por BD (Becton, Dickinson, and Company) (Franklin Lakes, NJ USA). El sistema PREPMATE mezcla y elimina automáticamente la muestra de los viales de muestras, preferiblemente un vial conservante SURE-PATH™, también disponible por BD, y coloca la muestra en un medio de gradiente de densidad. En una realización preferida de la invención, el gradiente de densidad medio es el reactivo de densidad PREPSTAIN™, también disponible por BD, dispuesto en un recipiente de muestras. El sistema PREPMATE también permite que los tapones permanezcan en los viales de muestras durante la operación, que se prefiere porque reduce la posibilidad de contaminación de la muestra y evita que el personal de laboratorio se exponga a la muestra.

Preferentemente, cualquier pipeta utilizada en un módulo de transferencia de muestras, si el módulo es totalmente manual, en parte manual, o automatizado, Es desechable para eliminar la posibilidad de contaminación de la muestra.

En una realización preferida de la invención, el módulo de transferencia de muestras es un conjunto de pipeta de irrigación que tiene un conjunto de cabezal. El conjunto del cabezal es extensible hacia abajo y se puede devolver hacia arriba en un plano vertical. Adicionalmente, el conjunto del cabezal es giratorio en un plano horizontal. El conjunto del cabezal se mueve hacia abajo en el plano vertical para recuperar al menos uno de una nueva pipeta de irrigación

y perforar el cierre de un vial de muestras, y el conjunto del cabezal se mueve de forma giratoria en el plano horizontal entre al menos una de las estaciones de recuperación de pipetas de irrigación, un conjunto de muestras que sostiene un vial, el depósito de muestras disponible actual, y una estación de desecho de pipetas de irrigación.

- 5 La figura 6 es una vista en planta desde arriba que ilustra un conjunto de pipeta de irrigación ejemplar útil en ciertas realizaciones del sistema de preparación de muestras secuencial integrado. El conjunto de irrigación de pipeta de muestras **250** incluye un cabezal **252**. El cabezal **252** incluye además una primera posición **256** en la que una pipeta de irrigación se recupera de un cartucho de pipeta de irrigación **254**; una segunda posición **257** en la que al menos una porción de la muestra se extrae de un vial de muestras; una tercera posición **258** en la que la al menos parte de la porción de la muestra extraída del vial de muestras se inyecta en un recipiente de muestras; y una cuarta posición **259** en la que se desecha la pipeta de irrigación usada. La primera posición **256** se describe a continuación como la estación de recuperación de pipetas de irrigación, la segunda posición **257** se describe a continuación como la estación de extracción de muestras, la tercera posición **258** se describe a continuación como la estación de irrigación de muestras, y la cuarta posición **259** se describe a continuación como la estación de descarte de pipetas de irrigación.

- 15 Una pipeta de irrigación se recupera del cartucho de pipeta de irrigación **254** cuando se encuentra en la estación de recuperación de pipetas de irrigación **256**. En la estación de extracción de muestras **257**, la pipeta de irrigación recuperada en la estación de recuperación de pipetas de irrigación **256** se coloca de tal manera que la punta de la pipeta de irrigación esté sustancialmente alineada con una tapa de un vial de muestras, perfora la tapa del vial de muestras y extrae al menos una porción de la muestra contenida en la misma. En una realización preferida de la invención, la pipeta de irrigación extrae una porción de la muestra e irriga la porción extraída de la muestra de nuevo en el vial de la muestra para mezclar más la muestra antes de extraer finalmente parte de la muestra que contiene. Aún más preferiblemente, la pipeta de irrigación continúa extrayendo una porción de la muestra e irriga la porción extraída de la muestra nuevamente dentro del vial de la muestra al menos una vez más para mezclar más la muestra antes de extraer finalmente al menos una porción de la muestra contenida en la misma.

- 25 En la estación de irrigación de muestras **258**, la pipeta de irrigación se coloca de manera tal que la punta de la pipeta de irrigación se alinee con la abertura de un recipiente de muestras donde la porción de la muestra extraída en la estación de extracción de muestras **257** se irriga en la misma. Preferentemente, la porción de la muestra se coloca en capas en el recipiente de la muestra que ha incluido un medio de gradiente de densidad. Finalmente, la pipeta de irrigación usada se desecha en la estación de descarte de pipetas de muestras **259**. Esta serie de operaciones se describen más completamente en este documento.

- 30 En una realización preferida de la invención, cada una de las estaciones del conjunto de pipeta de irrigación funcionará de manera sustancialmente simultánea. Por ejemplo, mientras se recupera una nueva pipeta de muestras en la estación de recuperación de pipetas de irrigación **256**, una porción de muestras se extrae en la estación de extracción de muestras **257**, otra porción de muestras se inyecta en la estación de irrigación de muestras **258**, y una pipeta de irrigación usada se descarta en la estación de descarte de pipetas de muestras **259**.

- 40 Un sistema automatizado de pipetas de irrigación generalmente requiere una pipeta de irrigación que ha sido diseñada para funcionar específicamente con el sistema. Se pueden encontrar pipetas de irrigación que han sido diseñadas para trabajar específicamente con un sistema automatizado en, por ejemplo, la patente US 4.830.832 titulada "Aparato de pipeta y pipeteado" de Arpagaus et al. La pipeta de irrigación de un sistema de pipeta de irrigación automatizada generalmente comprende un conjunto de pistón que incluye un pistón, canal de pistón, un sello anular y una carcasa de pistón que operan interactivamente para extraer líquido a través de la abertura de la punta de una punta en un canal del cilindro. El canal del cilindro está definido por una pared del cilindro de un cilindro. Sin pretender estar sujetos a la teoría, la porción superior del pistón es preferiblemente cónica, permitiendo que el pistón, y así la pipeta de irrigación, sea dirigido y recibido más fácilmente por un conjunto de sujeción de pipeta de irrigación.

- 50 El canal del pistón está definido por la carcasa del pistón. La porción exterior del sello anular tendrá las dimensiones adecuadas y estará construida de un material que le permitirá moverse, pero permanecerá en contacto sustancial con la pared interior de la carcasa del pistón. Sin pretender estar sujetos a la teoría, como el pistón se retira en una dirección hacia arriba, el sello anular se empuja hacia arriba en el canal del pistón permitiendo que se forme un vacío dentro del canal del cilindro cuando la punta de la pipeta de irrigación se sumerge en una muestra de fluido. El vacío que se forma en el canal del cilindro hace que al menos una porción de la muestra de fluido se extraiga a través de la abertura de la punta hacia el canal del cilindro. Tal acción se denomina aquí, cuando se utiliza en referencia a una pipeta de irrigación, como "retirar", "retirado", "retirada", o cualquier variación de los mismos. Adicionalmente, tal acción también puede ser denominada aquí, cuando se utiliza en referencia a una pipeta de irrigación, como "extracto", "extraído", "extracción", y cualquier variación de los mismos. Por ejemplo, se extrae una porción de muestras o se extrae de un vial de muestras utilizando la pipeta de irrigación ejemplar.

- 60 En contraste, a medida que el pistón se mueve hacia abajo, el sello anular se empuja hacia abajo dentro del canal del pistón permitiendo que se desarrolle una presión positiva entre el sello anular y cualquier fluido que esté presente en la cámara del cilindro. La presión positiva que se desarrolla hace que cualquier fluido presente en el canal del cilindro se descargue a través de la abertura de la punta. Tal acción se denomina aquí, cuando se utiliza en referencia a una pipeta de irrigación, como "irrigación", "irrigado", "irrigando", y cualquier variación de los mismos. Adicionalmente, tal

acción también puede ser denominada aquí, cuando se utiliza en referencia a una pipeta de irrigación, como "inyectar", "inyectado", "inyección", y cualquier variación de los mismos. Por ejemplo, una porción de muestras se "irriga" o "se inyecta" en un recipiente de muestras.

5 Adicionalmente, el conjunto de pipeta de irrigación tendrá un mecanismo de bloqueo anular superior formado en el pistón y un mecanismo de bloqueo anular inferior dispuesto entre un extremo distal de la carcasa del pistón y un collar. El collar y el mecanismo de bloqueo anular inferior tendrán secciones de canal que permitirán que el canal del pistón se abra hacia el canal del cilindro. Preferentemente, la carcasa del pistón, el anillo de bloqueo anular y el collar están dimensionados de tal manera que permiten que la pipeta de irrigación se mueva libremente a lo largo de una pista de
10 transferencia entre varias posiciones del cabezal **252** pero se acople mediante los conjuntos de bloqueo en la estación de extracción de muestras **258** y la estación de irrigación de muestras **259**. En una realización de la invención, el cabezal **252** puede diseñarse para ser un cabezal giratorio en el que cada uno de los conjuntos de sujeción de pipeta están unidos de manera elástica al cabezal giratorio y todo el conjunto del cabezal gira de una estación a otra.

15 Un conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** generalmente incluye una carcasa, un manguito de bloqueo, y cuerpo de soporte de pistón. El conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación recupera la pipeta de irrigación en la estación de recuperación de la pipeta de irrigación **256**. En una realización de la invención, el conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430**, se moverá desde la estación de recuperación de la pipeta de irrigación **256**, luego a la estación de extracción de muestras **257**, luego a la estación de irrigación de muestras **258**, y luego a la estación de
20 desecho de pipetas de irrigación **259**. Después de que la pipeta de irrigación usada **400** se descarta en la estación de desecho de pipetas de irrigación **259**, el conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** se mueve de forma giratoria a la estación de recuperación de pipetas de irrigación **256** para comenzar la secuencia nuevamente.

En esta realización ejemplar del conjunto de pipeta de irrigación, el cabezal **252** con los conjuntos de sujeción de pipeta **430** se extiende hacia abajo en un plano vertical. Preferentemente, el cabezal **252** con los conjuntos de sujeción de pipeta **430** se extiende hacia abajo en el plano vertical después de que los conjuntos de sujeción de pipeta se hayan colocado individualmente en cada una de las estaciones. Sin pretender estar sujetos a la teoría, el propósito de dicho movimiento hacia abajo puede depender de la función que se realiza en cada una de las estaciones. Por ejemplo,
25 el conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** se posiciona más próximo a la pipeta de irrigación **400** que debe recuperar del cartucho de pipeta de irrigación **254** en la estación de recuperación de pipeta de irrigación **256**; la punta **410** de la pipeta de irrigación **400** perfora y penetra en la tapa del vial de muestras **482** permitiendo que la muestra sea extraída e irrigada desde el vial de muestras **480**, como se describe en este documento, en la estación de extracción de muestras **257**; y la punta **410** de la pipeta de irrigación **400** se coloca en el recipiente de la muestra de la centrífugadora secuencial permitiendo que la porción de la muestra se estratifique preferiblemente en la misma en
30 la estación de inyección de muestras **258**.

Todas las partes del conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** y la pipeta de irrigación **400** se fijan firmemente en posición en la estación de extracción de muestras **257**. Cuando el cabezal giratorio **252** se extiende hacia abajo, la punta de la pipeta de irrigación, que se alinea con un vial de muestras **480**, perforará la tapa del vial de muestras **482**
35 y se extenderá a la muestra contenida dentro del vial de muestras **480**. Una vez posicionada la punta en el vial de muestras **480**, el pistón se extiende hacia arriba haciendo que una porción de la muestra se introduzca en el canal del cilindro de la pipeta de irrigación **400**. A la inversa, el pistón se mueve hacia abajo para hacer que el fluido retenido dentro del canal del cilindro salga de la pipeta de irrigación **400**.

40 Preferentemente, un conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** y una pipeta de irrigación **400** en la estación de extracción de muestras **257** repetirán estas operaciones de extracción e irrigación varias veces. Sin pretender estar sujetos a la teoría, la extracción de una porción de muestras del vial de muestras y luego la irrigación de nuevo en el vial de muestras **480** hará que la muestra se mezcle mejor en el vial de muestras. A pesar de estas operaciones de irrigación opcionales, la pipeta de irrigación finalmente extraerá al menos una porción de la muestra en la estación de
45 extracción de muestras **257** y procederá a la siguiente estación, la estación de inyección de muestras **258**.

En la estación de inyección de muestras **258**, la pipeta de irrigación **400** se alinea con un recipiente de muestras con su punta proximal a la abertura del recipiente de muestras que se va a usar en el módulo de centrifugación secuencial. Preferentemente, el recipiente de muestras ya está presente en un depósito de muestras de la centrífugadora
50 secuencial. Una operación de irrigación, similar a la descrita en el presente documento, se realiza en la estación de inyección de muestras **258**. La operación de irrigación inyecta al menos una porción de la muestra extraída del vial de muestras **480** en la estación de extracción de muestras **257** en el recipiente de muestras. Preferentemente, cuando el recipiente de muestras comprende un medio de gradiente de densidad, la porción de muestras se coloca en capas en el recipiente de muestras. El término "capa", "colocando en capas", o "colocado en capas", como se usa
55 indistintamente en este documento con respecto a la inyección de una porción de muestras en el recipiente de muestras, significa hacer que la muestra inyectada se disponga de tal manera que se ponga en contacto sustancialmente con la superficie del medio de gradiente de densidad.

Una vez que se completa la inyección de la muestra en la estación de inyección de muestras **258**, el conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** y la pipeta de irrigación **400** se mueven a la estación de desecho de pipetas de irrigación **259**. En la estación de desecho de pipetas de irrigación **259**, el conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación
60

430 libera la pipeta de irrigación usada. Una vez completada esta operación, el conjunto de sujeción de la pipeta de irrigación **430** está listo para ser devuelto a la estación de recuperación de pipetas de irrigación **456** para comenzar la secuencia nuevamente.

- 5 En una realización preferida de la invención, el cabezal **252** tiene cuatro conjuntos de sujeción de pipetas de irrigación **430** que realizan la operación de recuperación de la pipeta de irrigación, mezcla de las muestras y operaciones de extracción, la operación de inyección de la muestra, y usó la operación de descarte de pipetas simultáneamente. Esta realización preferida de la invención se ilustra en la figura 7, que es una vista en sección tomada a lo largo de la línea VII-VII de la figura 6. La figura 8 es un diagrama de flujo que muestra las etapas del conjunto de pipeta de irrigación que se realizan simultáneamente de acuerdo con una realización de la invención.

- 10 En otro aspecto de la invención, además de transferir y preparar una muestra para su procesamiento en la centrifugadora secuencial, se puede proporcionar un módulo de transferencia de muestras de tal manera que al menos una de una parte alícuota, una dilución, y cualquier combinación de las mismas se puede preparar en línea. Como se usa en el presente documento, el término "alícuota" significa al menos una porción de una muestra. Por ejemplo, se puede dispensar una parte alícuota en un vial etiquetado y se puede mantener como respaldo en caso de que se requiera una preparación y/o análisis adicionales.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "dilución" significa la combinación de al menos otra porción de una muestra con al menos otro reactivo. Por ejemplo, la dilución se puede preparar combinando al menos otro reactivo con al menos otra porción de una muestra al menos una antes, sustancialmente de manera contemporánea con, y en algún momento después de dispensar la al menos otra porción de una muestra. La dilución preparada puede enviarse a otro laboratorio y/o someterse a una preparación y análisis adicionales.

- 20 La figura 9 es una vista desde arriba de un módulo de transferencia de muestras para la preparación en línea de muestras de alícuotas y diluciones adicionales. En la realización preferida donde el módulo de transferencia de muestras es un conjunto de pipeta de irrigación **360**, una pipeta de irrigación se recupera en una estación de recuperación de pipetas de irrigación **362**. La pipeta de irrigación recuperada avanza a una estación de extracción de muestras **364** donde al menos una porción de una muestra se introduce en la pipeta de irrigación. Parte de la muestra extraída se transfiere a un recipiente de muestras para centrifugación en la estación de irrigación de muestras **368**. Otra parte de la muestra extraída se usa para preparar una parte alícuota en la estación de preparación de partes alícuotas **370**. Aún otra parte de la muestra extraída se usa para preparar una primera muestra dilución en la primera estación de preparación de diluciones **372**. Incluso otra parte de la muestra extraída se usa para preparar una segunda muestra dilución en la segunda estación de preparación de diluciones **374**. La pipeta de irrigación gastada se expulsa del conjunto de pipeta de irrigación en la estación de descarte de pipetas de irrigación **376**. Como puede ser imaginado por una persona con experiencia ordinaria en la técnica que tiene el beneficio de esta divulgación, se puede proporcionar un módulo de transferencia de muestras para preparar cualquier número de alícuotas y/o diluciones en línea.

- 25 Las figuras 10A, 10B, 10C, 10D, 10E, 10F, 10G, y 10H son vistas en planta desde arriba que ilustran varias posiciones del módulo de transferencia de muestras según la realización ilustrativa de la figura 9. Una pipeta de irrigación se recupera en la estación de recuperación de pipetas de irrigación **362** cuando el conjunto de pipetas de irrigación **360** avanza a su siguiente posición. A medida que el conjunto de pipeta de irrigación **360** avanza a través de varias posiciones, al menos una porción de las muestras **382**, **384**, **386**, **388**, **390**, y **392** se extrae en sus respectivas pipetas de irrigación en la estación de extracción de muestras **364**. Una parte de cada una de las muestras extraídas **382"**, **384"**, **386"** y **388"** se transfiere a sus respectivos recipientes de muestras para centrifugación en la estación de irrigación de muestras **368**. Por ejemplo, alguna parte de cada una de las muestras extraídas **382"**, **384"**, **386"**, y **388"** puede colocarse sobre reactivos de densidad en sus respectivos recipientes de muestras. Otra parte de cada una de las muestras extraídas **382"**, **384"**, y **386"** se utilizan para preparar una parte alícuota en la estación de preparación de partes alícuotas **370**. Por ejemplo, una parte de las muestras extraídas **382"**, **384"**, y **386"** se pueden dispensar en sus viales respectivos para ser almacenados y luego recuperados, si es necesario, por ejemplo, para su posterior análisis. Aún otra parte de las muestras extraídas **382"** y **384"** se usa para preparar las primeras muestras diluciones en la primera estación de preparación de diluciones **372**. La primera muestra dilución preparada puede enviarse a otro laboratorio y/o someterse a una preparación y análisis adicionales. Incluso otra parte de la muestra extraída **382"** se puede usar para preparar una segunda muestra dilución en la segunda estación de preparación de diluciones **374**. La segunda muestra dilución preparada puede enviarse a otro laboratorio y/o someterse a una preparación y análisis adicionales. Las pipetas de irrigación usadas o gastadas se expulsan del conjunto de pipetas de irrigación **360** en la estación de descarte de pipetas de irrigación **376**.

- 30 La figura 11 es un diagrama de flujo que muestra las etapas del conjunto de pipeta de irrigación que se realiza simultáneamente, incluida la preparación de al menos una parte alícuota y, de acuerdo con esta realización ejemplar, preparando dos diluciones. Por supuesto, teniendo el beneficio de esta divulgación, un experto en la técnica puede contemplar otras configuraciones del sistema de pipeta de irrigación. Tales configuraciones pueden incluir, por ejemplo, la preparación de al menos una parte alícuota mediante la cual no se preparan diluciones, la preparación de una o más diluciones por las cuales no se preparan alícuotas, y la preparación de una o cualquier cantidad de alícuotas y una o cualquier cantidad de diluciones. En otras realizaciones de la invención, aunque el módulo de pipeta de

irrigación puede configurarse para preparar cualquier cantidad de partes alícuotas y cualquier número de diluciones, la preparación de cualquiera de tales alícuotas y/o cualquiera de tales diluciones puede no realizarse opcionalmente. Cualquier número de factores puede contribuir a las razones para no preparar tales alícuotas y/o cualquiera de tales diluciones, incluyendo, por ejemplo, el tipo de muestras que se procesa; el análisis (o análisis) a realizar en la muestra;

En otra realización de la invención, el sistema integrado de preparación de muestras comprende un módulo de transferencia de muestras que tiene una pluralidad de conjuntos de pipetas de irrigación que operan de manera sustancialmente simultánea, como se ha descrito en el presente documento, para dispensar al menos una porción de una muestra en un recipiente de muestras de la centrifugadora secuencial.

El módulo de centrifugadora secuencial comprende una centrifugadora secuencial. Una centrifugadora secuencial procesa muestras discretas individualmente y secuencialmente. La centrifugación secuencial tiene muchas ventajas sobre las centrifugadoras convencionales que procesan muestras discretas en lotes. La centrifugadora secuencial tiene típicamente una pluralidad de depósitos de muestras. Preferentemente, la centrifugadora secuencial también tiene un sistema de indexación para avanzar un índice desde un depósito de muestras disponible actual al siguiente depósito de muestras disponible y un sistema de control interconectado al subsistema de accionamiento para realizar una secuencia de centrifugación.

Las muestras discretas que deben centrifugarse para aislar una fase particular en la que se realiza un análisis adicional generalmente requieren que una fuerza establecida, medida por la fuerza centrifugadora relativa (RCF), que se aplicará, y la fuerza de ajuste se aplicará durante un cierto período de tiempo durante la centrifugación. El producto acumulado de RCF y el tiempo aplicado a la muestra, o un FT total, permite alcanzar un cierto grado de separación. El término "FT total" como se usa en este documento significa la suma de la integral de RCF aplicada en los períodos de tiempo en que se aplicó RCF a una muestra dada. El FT total viene dado por la fórmula:

$$FT \text{ total} = \sum_{i=1}^n \int_{t_{i-1}}^{t_i} RCF_i dt$$

Como se representa anteriormente, cuando una muestra es sometida a múltiples secuencias de aceleración, centrifugación y desaceleración, luego, el FT total viene dado por una suma del FT total para cada una de las secuencias.

Una centrifugadora secuencial generalmente comprende una centrifugadora, un sistema de indexación, y un sistema de control. La centrifugadora generalmente comprende un subsistema de accionamiento, un rotor acoplado al subsistema de accionamiento, y al menos un portamuestras fijado al rotor. El portamuestras tiene preferiblemente una pluralidad de depósitos de muestras para contener muestras o recipientes de muestras que contienen muestras. El sistema de indexación avanza un índice desde un depósito de muestras disponible actual al siguiente depósito de muestras disponible para identificar dónde se debe colocar la siguiente muestra en la centrifugadora según una estrategia de carga definida. El sistema de control está interconectado al subsistema de accionamiento para realizar una secuencia de centrifugación.

El sistema de indexación puede ser configurado, por ejemplo, para elegir el siguiente depósito de muestras disponible para que sea un depósito de muestras en una posición yuxtapuesta al depósito de muestras anterior que se ha cargado con una muestra. Alternativamente, el sistema de indexación puede elegir el siguiente depósito de muestras disponible como depósito de muestras necesario para mantener el equilibrio en la centrifugadora. El sistema de indexación puede utilizar, a su favor, la configuración del sistema para determinar cómo cargar mejor los recipientes de muestras dentro de la centrifugadora. Otras configuraciones de carga, según lo percibido por personas con experiencia ordinaria en la técnica con el beneficio de esta divulgación, están pensadas para incorporarse en esta divulgación.

La figura 12A es una vista superior en planta de un carrusel, utilizado en ciertas realizaciones de la invención, mostrando dónde se carga una muestra en un primer depósito de muestras **501** para procesar en una primera secuencia de centrifugación. Después de cargar la muestra, la secuencia de centrifugación continúa a través de un ciclo de aceleración, un ciclo de centrifugación y un ciclo de desaceleración. El sistema de indexación avanza un índice al siguiente depósito de muestras disponible, identificando dónde se cargará la próxima muestra. En esta realización, el sistema de indexación está configurado para avanzar el índice a un próximo depósito de muestras disponible que está en una posición yuxtapuesta al depósito de muestras disponible actual que acaba de cargarse con una muestra. Después de detenerse, como se muestra en la figura 12B, una muestra se carga en un segundo depósito de muestras **511** en una posición yuxtapuesta al primer depósito de muestras **501'** cuya muestra permanece en la centrifugadora para la siguiente secuencia de centrifugación que incluye un ciclo de aceleración, un ciclo de centrifugación y un ciclo de desaceleración. Como se muestra en la figura 12C, cuando la centrifugadora se detiene después de completar el segundo ciclo, una muestra se carga en un tercer depósito de muestras **521** en una posición yuxtapuesta al segundo depósito de muestras **511'** cuya muestra permanece en la centrifugadora junto con la muestra del primer depósito de

muestras **501"** para una tercera secuencia de centrifugación que incluye un ciclo de aceleración, un ciclo de centrifugación y un ciclo de desaceleración. Como se muestra en la figura 12D, cuando la centrifugadora se detiene después de completar otra secuencia de centrifugación, una muestra se carga en un cuarto depósito de muestras **531** en una posición yuxtapuesta al tercer depósito de muestras **521'** que contiene una muestra que permanece en la centrifugadora para una segunda secuencia de centrifugación. También quedan en la centrifugadora la muestra en el segundo depósito de muestras **511"** que experimenta una tercera secuencia de centrifugación y la muestra en el primer depósito de muestras **501"** que experimenta una cuarta secuencia de centrifugación.

Cualquier muestra centrifugada que alcance su FT total deseado al concluir una secuencia de centrifugación se retirará de la centrifugadora. Por supuesto, la preferencia por el momento en que se utiliza el depósito de muestras que está disponible está determinada por el sistema de indexación y su configuración correspondiente, como se describe más adelante en este documento.

La figura 13A es una vista superior en planta de un carrusel, utilizado en ciertas realizaciones de la invención, mostrando que se carga una muestra en un primer depósito de muestras **501** para procesar en una primera secuencia de centrifugación. Sin embargo, en esta realización, el sistema de indexación está configurado para hacer avanzar el índice a un próximo depósito de muestras disponible que debe cargarse para mantener el equilibrio en la centrifugadora. La figura 13B muestra que después de que la centrifugadora complete su ciclo de aceleración, su ciclo de centrifugación y su ciclo de desaceleración, una muestra se carga en un segundo depósito de muestras **511** identificado por el sistema de indexación según sea necesario para mantener el equilibrio en la centrifugadora. La figura 13C muestra que una vez completado el siguiente ciclo de aceleración, su ciclo de centrifugación y su ciclo de desaceleración, una muestra se carga en un tercer depósito de muestras **521** identificado por el sistema de indexación según sea necesario para mantener el equilibrio en la centrifugadora. La figura 13D muestra que una vez completado el siguiente ciclo de aceleración, su ciclo de centrifugación y su ciclo de desaceleración, una muestra se carga en un cuarto depósito de muestras **531** identificado por el sistema de indexación según sea necesario para mantener el equilibrio en la centrifugadora. Las disposiciones mostradas en las figuras 13A, 13B, 13C, y 13D son simplemente ejemplos de esta realización. En otras realizaciones, el sistema de indexación puede elegir cargar muestras en una configuración diferente para mantener el equilibrio en la centrifugadora.

Las realizaciones en las figuras 12 y 13 son ilustrativas de cómo se carga una única muestra en un depósito de muestras en cada secuencia de centrifugación. En el caso de que una muestra no esté disponible para cargarse después de que la centrifugadora se haya detenido para extraer una muestra centrifugada que haya alcanzado el FT total deseado, el sistema de control puede configurarse para continuar el siguiente ciclo de centrifugación sin carga de muestras siempre que haya muestras restantes en la centrifugadora que no hayan alcanzado el FT total deseado. Opcionalmente, el sistema de control puede configurarse para esperar un cierto período de tiempo antes de proceder en el caso de que una muestra esté disponible para su carga. Opcionalmente, la centrifugadora secuencial también puede configurarse para continuar el ciclo de centrifugación sin detenerse en el caso de que una muestra no esté disponible para cargar, siempre y cuando no haya ninguna muestra centrifugada en la centrifugadora que haya alcanzado el FT total deseado.

En otras realizaciones de la invención, la secuencia de centrifugación se puede configurar para continuar el ciclo de centrifugación hasta que ocurra un evento. En una realización de la invención, el evento incluye al menos uno de un período mínimo de tiempo transcurrido, ha transcurrido un período de tiempo preestablecido, una cantidad preestablecida de muestras están disponibles para la carga, y un FT total deseado es alcanzado por cualquier muestra centrifugada. En ciertas realizaciones de la invención, el número actual de muestras se establece en una muestra. En otras realizaciones de la invención, el número preestablecido de muestras se establece en más de una muestra. La figura 14 es un diagrama de flujo de una realización de la invención que muestra las etapas de un ciclo de centrifugación. Por supuesto, si actualmente no hay depósitos disponibles para cargar una muestra, luego, el ciclo de centrifugación puede configurarse para continuar hasta que se logre un FT total deseado al menos por una muestra centrifugada para hacer que el depósito esté disponible para una muestra que esté disponible para cargar en la siguiente secuencia de centrifugación (no mostrada). Como se usa en el presente documento, "ciclo de centrifugación" significa el ciclo que sigue a un ciclo de aceleración y que precede a un ciclo de desaceleración en la secuencia de centrifugación. El ciclo de centrifugación se puede configurar para proceder a un RCF variable. Preferentemente, el ciclo de centrifugación se configurará para proceder a un RCF preestablecido que sea sustancialmente constante.

La figura 15 es un diagrama de flujo de una realización de la invención que muestra las etapas de la secuencia de centrifugación para procesar una muestra crítica. Como muestra el diagrama de flujo, la muestra crítica simplemente necesita colocarse en el frente en el módulo de alimentación de muestras.

Como se describe en este documento, en otras realizaciones de la invención, el módulo de entrada de muestras divide las muestras en función de su prioridad. En el caso de que las muestras tengan diferentes grados de prioridad, las muestras en el módulo de alimentación de muestras se pueden organizar en orden de prioridad descendente, centrifugándose primero la muestra de mayor prioridad, como se describió anteriormente en este documento. Se puede usar cualquier método de disposición de muestras conocido en la técnica.

Además de cargar solo una muestra en cada secuencia de centrifugación, la centrifugadora secuencial se puede

configurar para cargar más de una muestra o incluso para cargar tantas muestras que están esperando para ser cargadas, sujeto a los depósitos de muestras disponibles en la centrifugadora. La figura 16A es una vista superior en planta de un carrusel, utilizado en ciertas realizaciones de la invención, mostrando que se carga una muestra en un primer depósito de muestras **501** para procesar en una primera secuencia de centrifugación. Porque, en este ejemplo, solo una muestra está disponible para cargar en esta secuencia de centrifugación, La centrifugadora continúa realizando un ciclo de aceleración, un ciclo de centrifugación y un ciclo de desaceleración. Sin embargo, en este ejemplo de realización, mientras que la primera muestra procede a través de la secuencia de centrifugación, tres muestras adicionales estarán disponibles para cargarse. En esta realización de la invención, el sistema de indexación está configurado para avanzar el índice a un próximo depósito disponible que está en una posición yuxtapuesta al depósito disponible actual que acaba de cargarse con una muestra. Por lo tanto, las siguientes tres muestras ahora disponibles para cargar se cargan en un segundo depósito de muestras **511**, un tercer depósito de muestras **512**, y un cuarto depósito de muestras **513** como se presenta en la figura 16B. De hecho, la carga de la muestra y la indexación se realizan como antes, con la excepción de que los otros ciclos de la secuencia de centrifugación no se ejecutan hasta que todas las muestras están en espera u, opcionalmente, se ha cargado un número máximo preestablecido de muestras en espera hasta el límite de los depósitos de muestras disponibles que quedan en la centrifugadora. Después de que al menos una de todas las muestras en espera se hayan cargado, se ha cargado el número máximo de muestras y no hay depósitos de muestras disponibles en la centrifugadora, la secuencia de centrifugación procede con el ciclo de aceleración, el ciclo de centrifugación, y el ciclo de desaceleración. Después de verificar si alguna de las muestras ha alcanzado el FT total deseado y su descarga, el sistema luego carga dos muestras adicionales que, en este ejemplo de realización, se han puesto a disposición para su carga. La primera muestra se carga en el quinto depósito de muestras **521** en una posición yuxtapuesta al cuarto depósito de muestras **513** y la segunda muestra se carga en el sexto depósito de muestras **522** en una posición yuxtapuesta al quinto depósito de muestras **521** de acuerdo con el índice proporcionado por el sistema de indexación como se ha configurado en esta realización. Este esquema de carga se muestra en la figura 16C.

Como se muestra en la figura 16D, cuando no hay muestras en espera de ser cargadas, la secuencia de centrifugación puede continuar el ciclo de centrifugación sin detenerse para cargar la muestra siempre y cuando no haya muestras centrifugadas en la centrifugadora que hayan alcanzado el FT total deseado. Alternativamente, el sistema puede configurarse para continuar con el ciclo de desaceleración y esperar la próxima muestra que esté disponible para cargar. En esta realización de la invención, el tiempo de espera para la siguiente muestra puede configurarse para que no exceda un cierto período de tiempo.

La figura 17A es una vista superior en planta de un carrusel, utilizado en ciertas realizaciones de la invención, mostrando dónde se carga una muestra en un primer depósito de muestras **501** para procesar en una primera secuencia de centrifugación. Porque, en este ejemplo, solo una muestra está disponible para cargar en esta secuencia de centrifugación, la centrifugadora continúa avanzando a través de un ciclo de aceleración, un ciclo de centrifugación y un ciclo de desaceleración. Sin embargo, en este ejemplo de realización, mientras que la primera muestra procede a través de la secuencia de centrifugación, tres muestras adicionales estarán disponibles para cargarse. En esta realización, el sistema de indexación está configurado para hacer avanzar el índice a un próximo depósito de muestras disponible que debe cargarse para mantener el equilibrio en la centrifugadora. Por lo tanto, las siguientes tres muestras ahora disponibles para cargar se cargan en un segundo depósito de muestras **511**, un tercer depósito de muestras **512**, y un cuarto depósito de muestras **513** como se presenta en la figura 17B. De hecho, la carga de la muestra y la indexación se realizan como antes, con la excepción de que los otros ciclos de la secuencia de centrifugación no se ejecutan hasta que todas las muestras están en espera u, opcionalmente, se ha cargado un número máximo preestablecido de muestras en espera hasta el límite de depósitos de muestras disponibles restantes en la centrifugadora. Después de que al menos una de todas las muestras en espera se hayan cargado, se ha cargado el número máximo de muestras y no hay depósitos de muestras disponibles en la centrifugadora, la secuencia de centrifugación procede con el ciclo de aceleración, el ciclo de centrifugación, y el ciclo de desaceleración. Después de verificar si alguna de las muestras ha alcanzado el FT total deseado y su descarga, el sistema luego carga dos muestras adicionales que, en este ejemplo de realización, están esperando para ser cargadas. La primera muestra se carga en el quinto depósito de muestras **521** elegido por el sistema de indexación para mantener el equilibrio en la centrifugadora y la segunda muestra se carga en el sexto depósito de muestras **522** nuevamente elegido por el sistema de indexación para mantener el equilibrio en la centrifugadora. Este esquema de carga se muestra en la figura 17C.

Como se muestra en la figura 17D, cuando no hay muestras en espera de ser cargadas, la secuencia de centrifugación puede continuar el ciclo de centrifugación sin detenerse para cargar la muestra siempre y cuando no haya muestras centrifugadas en la centrifugadora que hayan alcanzado el FT total deseado. Alternativamente, el sistema puede configurarse para continuar con el ciclo de desaceleración y esperar la próxima muestra que esté disponible para cargarse. En esta realización de la invención, el tiempo de espera para la siguiente muestra puede configurarse para que no exceda un cierto período de tiempo.

Las disposiciones de carga mostradas en las figuras 17A, 17B, 17C, y 17D son simplemente ejemplos de esta realización. En otras realizaciones, el sistema de indexación puede elegir cargar muestras en una configuración diferente para mantener el equilibrio en la centrifugadora.

En el caso de que una muestra crítica esté disponible para cargarse en las realizaciones de la invención cuando se

pueden cargar múltiples muestras durante una secuencia de centrifugación, la muestra crítica debe cargarse sin cargar ninguna muestra adicional a menos que, quizás, estas muestras adicionales también se identifiquen como críticas. La figura 18 es un diagrama de flujo de una realización de la invención que muestra las etapas para determinar si hay una o más muestras críticas que deben procesarse sobre otras muestras que esperan ser centrifugadas. Si una o más muestras críticas se identifican y se cargan en la centrifugadora, entonces el ciclo de aceleración, el ciclo de centrifugación y el ciclo de desaceleración pueden proceder de manera similar a la realización descrita en el diagrama de flujo de la figura 15. Según esta realización, la centrifugadora no se detiene para una muestra posterior a menos que al menos una de las muestras posteriores sea una muestra crítica, el FT total deseado se ha logrado para cualquier muestra en la centrifugadora, y el FT total deseado se ha logrado para la muestra crítica en la centrifugadora. En otras realizaciones de la invención, la determinación de qué muestra crítica se debe cargar primero y si la centrifugadora que está procesando una muestra crítica se detiene a favor de cargar otra muestra crítica que está esperando para ser cargada se puede determinar mediante una clasificación de prioridad de las muestras críticas.

Teniendo el beneficio de esta divulgación, un experto en la técnica puede contemplar otros perfiles de carga para cumplir cualquier número de objetivos. Tales objetivos incluyen, pero no se limitan a, distribución espacial y/o geométrica de muestras en la centrifugadora, algunas realizaciones representativas como se describe en el presente documento; organización por tipo de muestras; cualquier configuración para mantener el equilibrio en la centrifugadora, algunas realizaciones representativas como se describe en el presente documento; consideraciones de diseño de la centrifugadora y las instalaciones de procesamiento auxiliar; y cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el sistema de indexación puede indexar depósitos de muestras en otros soportes de muestras cuando la centrifugadora comprende una pluralidad de soportes. En otras realizaciones más, el sistema de indexación puede indexar depósitos de muestras en otras centrifugadoras secuenciales cuando más de una centrifugadora secuencial está en operación. La elección para tal selección puede ser por cualquier razón como se describe en este documento.

Ejemplos de fabricantes cuyas centrifugadoras podrían usarse en la invención descrita en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: BD (Becton, Dickinson, and Company) centrifugadoras de la marca Clay Adams (Franklin Lakes, NJ USA); Beckman Coulter (Fullerton, CA USA); Drucker Company (Philipsburg, PA USA); y Hamilton Bell Co., Inc. (Montvale, NJ USA).

El sistema integrado de preparación secuencial de muestras comprende además un módulo de extracción para retirar al menos una porción de la muestra centrifugada de un recipiente para muestras. En una realización de la invención, el módulo de extracción puede aspirar una porción de la muestra centrifugada del recipiente de muestras. En otra realización de la invención, el sistema de extracción puede comprender una pluralidad de aspiradores para retirar al menos una porción de la muestra centrifugada del recipiente de muestras después de, por ejemplo, secuencias de centrifugación adicionales o una serie de secuencias de centrifugación adicionales. Por ejemplo, después de experimentar al menos una secuencia de centrifugación en la centrifugadora secuencial, una porción de la muestra centrifugada puede retirarse mediante un módulo de extracción, tal como un aspirador. En otra realización de la invención, después de someterse al menos a una secuencia de centrifugación adicional, una porción de la muestra centrifugada puede ser retirada por otro módulo de extracción, tal como otro aspirador. En aún otras realizaciones de la invención, se pueden implementar otras secuencias de centrifugación adicionales y secuencias de aspiración según sea necesario.

En una realización de la invención, el módulo de extracción retira un sobrenadante. En otra realización de la invención, el módulo de extracción retira una capa sedimentaria. De hecho, cualquier capa o combinación de las mismas puede ser retirada mediante el módulo de extracción.

En una realización preferida de la invención, el módulo de extracción es un aspirador. Generalmente, un aspirador incluye una aguja de muestras. En una realización preferida de la invención, la aguja de muestras es extraíble y puede reemplazarse con otra aguja de muestras después de extraer una parte de la muestra para evitar la contaminación de la muestra.

Preferentemente, el aspirador también incluye un conjunto de brazo de extensión capaz de extenderse hacia abajo para permitir que la aguja de muestras se pueda bajar de manera controlable a un recipiente de muestras para extraer una porción de muestras centrifugadas y luego retirarla del recipiente de muestras una vez que la porción de muestras centrifugadas ha sido retirada. Adicionalmente, un poste de soporte que asegura que el conjunto de brazo de extensión puede girar rotativamente, permitiendo que el aspirador gire alrededor de su base. Sin pretender ser limitativo, la capacidad de girar rotativamente el aspirador de una posición a otra puede ser útil, por ejemplo, para colocar la aguja de muestras sobre un recipiente de muestras de modo que al menos una porción de una muestra pueda aspirarse desde allí y luego colocar la aguja de muestras sobre un dispositivo de ensayo para que la porción aspirada de la muestra se pueda colocar en el mismo.

El aspirador se puede utilizar para aspirar una muestra, dispensar una muestra, o una combinación de los mismos. En una realización de la invención, el aspirador aspira una muestra de un recipiente de muestras aspirando en vacío la muestra. El vacío hace que se extraiga una muestra del recipiente de muestras a través de la aguja de muestras. En otra realización de la invención, el aspirador dispensa una muestra que se ha extraído a través de un sistema de dispensación aplicando una presión sobre la muestra. El aspirador se puede usar para extraer primero al menos una

porción de una muestra de un recipiente de muestras a través de la aspiración de la muestra. La porción retirada de la muestra puede ser redirigida, después de que el aspirador es reposicionado, por ejemplo, a un dispositivo de ensayo, utilizando el sistema de dispensación.

- 5 Preferentemente, el aspirador tendrá un conjunto de control que puede configurarse para controlar cualquier movimiento del aspirador, como el movimiento axial del conjunto del brazo de extensión y el movimiento giratorio del aspirador, la aspiración y la dispensación de muestras, y el bloqueo y desbloqueo de la aguja de muestras. El conjunto de control es útil para aspirar la cantidad deseada de muestras de un recipiente de muestras y dispensar la cantidad deseada de muestras como se describe más adelante en este documento. Opcionalmente, el aspirador puede incluir
10 además un dispositivo de medición para detectar la cantidad de muestras que se aspira desde un recipiente de muestras. La señal del dispositivo de medición se puede enviar al controlador para permitir que el controlador controle con precisión la cantidad de muestras que se extrae del recipiente de muestras.

- 15 Ejemplos no limitativos de aspiradores comerciales que se pueden usar en una realización de la invención incluyen el aspirador VABRA™ fabricado por Berkeley Medevices, Inc. (Berkeley, CA USA) o los sistemas de aspiración ADMIRAL™ fabricados por Cole Parmer (Vernon Hills, IL USA). Cualquier aspirador conocido en la técnica se puede usar en el sistema de la invención.

- 20 El módulo de transferencia de muestras centrifugadas transfiere al menos una porción de la muestra centrifugada desde el recipiente de muestras a un dispositivo de ensayo. Preferentemente, el módulo de transferencia de muestras centrifugadas comprende un sistema de aspiración/dispensación similar al dispositivo ya descrito en este documento. En ciertas disposiciones, además de las operaciones de aspiración y dispensación, el dispositivo de aspiración/dispensación también incluye al menos una línea adicional para suministrar una solución de limpieza al aspirador. En otra realización de la invención, líneas adicionales suministran una solución de limpieza y enjuague al
25 aspirador. Preferentemente, en una disposición donde el dispositivo está equipado para aspirar solamente una muestra, se evita la contaminación al desechar la aguja de muestras usada. Preferentemente, en una disposición donde el dispositivo está equipado para aspirar y luego dispensar una muestra, se evita la contaminación desechando la aguja de muestras usada y limpiando el aspirador con las soluciones de limpieza y enjuague. Otro aparato representativo para dispensar una muestra con una limpieza posterior se describe en la publicación de patente US
30 2007/0166194 titulada "Analizador de sangre automático" de Wakatake, que divulga el uso de un dispositivo de limpieza y agua de lavado para eliminar cualquier porción de muestras que quede en la pared de la muestra y la boquilla dispensadora.

- 35 En otra realización de la invención, el aspirador puede usar una aguja de muestras que también incluye un canal alícuota, siendo dicha combinación desechable. El canal alícuota contiene la muestra que se extrae de un recipiente de muestras. Preferentemente, la aspiración finalizará antes de que la aguja de muestras se llene completamente con la muestra, lo que permitirá que el aspirador permanezca sustancialmente libre de cualquier muestra extraída. La muestra contenida en el canal alícuota es dispensada mediante, por ejemplo, presurizando el aspirador y forzando la muestra extraída de la aguja de muestras. Preferentemente, el gas presurizado es un gas inerte que no afectará los
40 resultados recibidos de cualquier análisis que se realice en la muestra retirada. Se prefiere la aguja de muestras que tiene un canal alícuota porque elimina la necesidad de limpiar el aspirador después de dispensar la muestra como se describe aquí de otro modo.

- 45 En otras realizaciones de la invención, un sistema de transferencia de muestras centrifugadas utiliza una pipeta, tal como la pipeta de irrigación, en lugar de una aguja de muestras para aspirar y dispensar una muestra. Preferentemente, la pipeta será desechable después de su uso para evitar la contaminación posterior de la muestra.

- De hecho, cualquier sistema ahora conocido o inventado posteriormente en la técnica capaz de extraer una muestra y, opcionalmente, la dispensación de dicha muestra se puede usar en el sistema de la invención. Ejemplos de tales sistemas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente US 4.847.205, titulada "Dispositivo y método para la separación automatizada de una muestra de sangre entera en partes alícuotas", de Burtis et al. (canales de distribución capilar); la patente US 5.480.378 titulada "Aparato para preparar un concentrado de factores de coagulación a partir de una muestra de sangre" de Weis-Fogh et al. (dispositivo que comprende un pistón de desplazamiento); y la patente US 4.800.164 titulada "Dispositivo automático para el análisis y la clonación de cultivos
55 celulares, así como para análisis bacteriológico" de Bisconte (dispositivo de inyección acoplado a un dispositivo de aspiración). Un ejemplo no limitativo de un módulo comercial de transferencia de muestras centrifugadas que se puede usar en ciertas realizaciones de la invención incluye el Muestreador de alto rendimiento BD™ fabricado por BD (Becton, Dickinson, and Company) (Franklin Lakes, NJ USA).

- 60 Una vez que la porción de muestras centrifugada ha sido retirada del recipiente de muestras, el recipiente de muestras debe procesarse para permitir que el depósito de muestras que contiene el recipiente de muestras procese otra muestra. En una disposición, el recipiente de muestras puede reemplazarse con un recipiente de muestras limpio. Un ejemplo representativo de esta realización se muestra en la figura 2. Un recipiente de muestras usado 292 se retira de la centrifugadora secuencial 260 mediante un conjunto de extracción de recipiente de muestras 290, tal como un
65 brazo de robot como se describe aquí o el brazo de carga motorizado descrito en la publicación de patente US 2006/0159587, titulada "Analizador clínico automatizado con almacenamiento y acceso de doble nivel" de Fechtner et

al. Un nuevo recipiente de muestras es recuperado por un mecanismo de transporte de recipientes de muestras 294 desde un cartucho de recipientes de muestras 296. El mecanismo de transporte de recipientes de muestras 294 dirige el nuevo recipiente de muestras al depósito de muestras vacío en la centrifugadora secuencial 260. Finalmente, el mecanismo de transporte de recipientes de muestras 294 deposita el nuevo recipiente de muestras en el depósito de muestras vacío. Opcionalmente, un medio de gradiente de densidad se puede agregar a un recipiente de muestras mediante un conjunto de transferencia de gradiente de densidad 298. En otra disposición, el medio de gradiente de densidad está predispuesto en un nuevo recipiente de muestras que se coloca en la centrifugadora secuencial 260 por el mecanismo de transporte de recipiente de muestras 294. En otra disposición más, el recipiente de la muestra permanece sustancialmente libre del medio de gradiente de densidad.

En otras disposiciones, el recipiente de muestras usado puede limpiarse mientras permanece en la centrifugadora, también conocido como limpieza en posición. Durante un procedimiento de limpieza in situ, el recipiente de muestras usado se somete a una serie de operaciones de lavado y enjuague. Por ejemplo, la figura 19 muestra un procedimiento ejemplar de limpieza en el lugar que utiliza una serie de dispositivos para limpiar el recipiente de centrifugadora usado. Una unidad de dispensación de solución de lavado 602 primero dispensa una solución de lavado en el recipiente de muestras usado. Después de haber sido sometido a al menos una secuencia de centrifugación utilizando la centrifugadora secuencial 260, el contenido del recipiente de muestras se retira y se agrega una solución de limpieza mediante un aparato de aspiración/dispensación de limpieza 606, por ejemplo, similar al dispositivo ya descrito en el presente documento. El recipiente de muestras se somete de nuevo a al menos otra secuencia de centrifugación utilizando la centrifugadora secuencial **260**. El proceso de aspiración del contenido del recipiente de muestras, al dispensar una solución de limpieza, y someterse a al menos una secuencia de centrifugación en el presente documento se le conoce como una "secuencia de limpieza". Una vez que la al menos una secuencia de centrifugación está completa, opcionalmente, el recipiente de muestras puede someterse de nuevo a otra secuencia de limpieza utilizando el mismo aparato de aspiración/dispensación de limpieza **606** u otro aparato de aspiración/dispensación de limpieza (no mostrado).

Después de completar cualquier número deseado de secuencias de limpieza, el recipiente de muestras se expone a una secuencia de enjuague. Una "secuencia de enjuague" tal como se usa en el presente documento, significa el proceso de aspirar el contenido de un recipiente de muestras y luego dispensar una solución de enjuague en el recipiente de muestras usando un aparato de aspiración/dispensación de lavado **608**, por ejemplo, similar al dispositivo ya descrito en el presente documento. Finalmente, la secuencia de enjuague incluye la etapa de someter el recipiente de muestras a al menos una secuencia de centrifugación utilizando la centrifugadora secuencial **260**. De nuevo, opcionalmente, el recipiente de muestras puede someterse a cualquier número de secuencias de enjuague, según sea necesario, ya sea utilizando el mismo aparato de aspiración/dispensación de enjuague **608** u otro aparato de aspiración/dispensación de enjuague (no mostrado).

Después de completar cualquier número deseado de secuencias de enjuague, el recipiente de muestras se expone a al menos una operación de secado con un primer secador **610**, pero preferiblemente al menos otra operación de secado después de completar al menos una secuencia de centrifugación usando la centrifugadora secuencial **260** usando un segundo secador **612**. El primer secador **610** y, opcionalmente, el segundo secador **612** pueden comprender cualquier operación de secado conocida en la técnica. Preferentemente, la operación de secado es automatizada. Por ejemplo, la operación de secado puede comprender al menos uno de gas de soplado, preferiblemente un gas calentado, en el recipiente de la muestra; limpiando las paredes interiores del recipiente de muestras; sometiendo el recipiente de la muestra a cualquiera de calentamiento conductor, calentamiento convectivo, calentamiento radiante, y cualquier combinación de los mismos; aspirando el recipiente de la muestra para eliminar cualquier contenido que contenga; y cualquier combinación de los mismos.

La patente US 4.647.432, titulada "Aparato de análisis automático" de Wakatake, divulga otros medios de limpieza ejemplares que comprenden dos bombas de vacío, cada una equipada con un tanque de aspiración para aspirar y descargar un agua de limpieza, una boquilla de limpieza, una bomba de suministro de agua, una válvula electromagnética para ser dispuesta en una tubería de agua para descargar el agua del recipiente, y válvulas de retención para controlar el flujo de agua que entra y sale del recipiente. Sin embargo, cualquier operación de limpieza que no pueda adaptarse para operar en el transcurso de varias secuencias de centrifugación secuencial es menos preferida, ya que podría comprometer la velocidad a la que puede operar el sistema de la invención.

En otra disposición, el recipiente de muestras que se ha limpiado en su lugar se puede cargar opcionalmente con al menos un medio de gradiente de densidad, si es necesario, utilizando un conjunto de transferencia de gradiente de densidad 298.

Al menos uno de los propósitos del sistema integrado de preparación secuencial de muestras es preparar un dispositivo de ensayo con una porción deseada de una muestra que deba someterse a un análisis adicional. El término "dispositivo de ensayo" se usa en el presente documento para describir un aparato en el que una muestra se dispone de tal manera que la muestra pueda someterse a un análisis adicional. El módulo de transferencia de muestras centrifugadas transfiere al menos una porción de la muestra centrifugada desde el recipiente de muestras al dispositivo de ensayo. Preferentemente, el dispositivo de ensayo se selecciona de manera que la muestra dispuesta sobre el mismo pueda someterse al análisis preferido que se realizará en la muestra.

Generalmente, un dispositivo de ensayo comprende una zona de aplicación de muestras proximal desde la cual un aparato de análisis distal puede analizar la muestra. Opcionalmente, la zona de aplicación de la muestra puede ser un depósito espacialmente distinto. En una disposición, un depósito espacialmente distinto contiene un reactivo capaz de unir la muestra al dispositivo de ensayo. Opcionalmente, la zona de aplicación de la muestra se cubre con una placa después de desechar la muestra dentro de la zona de aplicación de la muestra.

Ejemplos de dispositivos de ensayo incluyen, pero no se limitan a, un casete, un portaobjetos que incluye portaobjetos micro, una placa de Petri, un tubo, una botella, una placa que incluye conjuntos de placas múltiples, una taza, un tabique, una pipeta, una jeringa, un título que incluye microtítulos, una matriz capilar, una bandeja, un paquete de gel, un hisopo, un aplicador, cualquier medio fibroso, y cualquier combinación de los mismos. De hecho, un dispositivo de ensayo puede ser cualquier medio, dispositivo, aparato o soporte que sea capaz de recibir una muestra y permita que esa muestra se someta a un análisis adicional.

En una disposición, el dispositivo de ensayo es un portaobjetos. La figura 20 es una vista desde arriba de un portaobjetos 620 que tiene una muestra 626 dispensada sobre el mismo. Preferentemente, en el portaobjetos 620 se incluye una indicación de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra 622. Los indicios de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra 622 corresponderán a la ID asignada por el módulo de acceso. Opcionalmente, el portaobjetos 620 puede tener un pozo 624 para contener la porción de muestras centrifugada transferida.

En una disposición, un módulo de identificación de muestras podría colocarse para leer los indicios de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra 622 e instruir al controlador para que el aspirador aplique una cantidad deseada de muestras, aplique la muestra de una manera particular, y cualquier combinación de los mismos dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza del análisis a realizar en la muestra.

En una disposición, el portaobjetos está definido por una superficie y la muestra se adhiere a una porción de la superficie. En otra disposición, la porción de la superficie donde se deposita la muestra se trata previamente con un material, tal como un recubrimiento policatiónico, para permitir que la muestra se adhiera más fácilmente a la superficie. En otra disposición más, la porción de la superficie del portaobjetos donde se deposita la muestra es ligeramente rugosa, por ejemplo, a un acabado mate, para mejorar la adherencia de la muestra a la superficie. Incluso en otra disposición, la porción de la superficie del portaobjetos donde se debe depositar la muestra está ligeramente rugosa y pretratada con un material para mejorar la adherencia de la muestra a la superficie.

En una disposición, un procesamiento de portaobjetos y un módulo de transferencia de portaobjetos o, colectivamente, un sistema de gestión de portaobjetos, maneja el portaobjetos. Un portaobjetos sobre el cual se debe desechar una muestra se suministra mediante un cartucho portaobjetos. Un portaobjetos se retira del cartucho portaobjetos mediante un dispositivo de extracción de portaobjetos. Por ejemplo, el dispositivo de extracción de portaobjetos puede ser un conjunto de rodillo flexible que hace contacto con el portaobjetos a través de una abertura definida dentro del cartucho del portaobjetos. El portaobjetos se aleja del cartucho portaobjetos por el conjunto de rodillo flexible en un transportador, preferiblemente un transportador paso a paso. En una disposición, un aplicador aplica una indicación de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra. En otra realización de la invención, el portaobjetos ya tendrá una indicación de referencia u otro dispositivo para identificar la muestra 622 y un módulo de identificación de la muestra leerá esas indicaciones u otro dispositivo y asociará esa portaobjetos con una identificación asignada por un módulo de acceso.

En esta disposición ejemplar, el portaobjetos pasa a la siguiente posición en el transportador donde se encuentra un dispositivo dispensador, tal como, por ejemplo, el dispositivo de aspiración/dispensación descrito adicionalmente en el presente documento, dispone la muestra sobre la superficie del portaobjetos. Opcionalmente, como se explica en el presente documento, se puede colocar una cubierta sobre una porción de la superficie del portaobjetos donde se dispone la muestra. En otra disposición, se puede colocar una cubierta sobre un pozo que está presente en el portaobjetos para fijar de forma más permanente la porción de muestras centrifugada al portaobjetos, y prevenir, por ejemplo, la porción de la muestra de la centrifugadora se expone a contaminantes. Preferentemente, una cubierta que se aplica al portaobjetos se adherirá fijada al portaobjetos.

Preferentemente, el transportador del módulo de transferencia de portaobjetos tendrá una longitud suficiente para que la muestra que se ha colocado en el portaobjetos tenga el tiempo suficiente para adherirse adecuadamente al portaobjetos.

En una disposición, el portaobjetos se dirige a un módulo de preparación de portaobjetos. Por ejemplo, aunque no pretenda ser limitativo, el módulo de preparación de portaobjetos puede ser un módulo de tinción. El propósito de preparar una muestra, en particular, una muestra citológica, es extraer un componente deseado de la muestra para que se pueda realizar un análisis. Por ejemplo, la sangre completa comprende una variedad de componentes inmiscibles, tal como los glóbulos rojos, células blancas, plaquetas, etc. A menudo, el análisis se debe realizar en el plasma. Una vez aislado el componente deseado, debe colocarse en una forma adecuada para su posterior análisis. Convencionalmente, tales formas o medios incluyen portaobjetos, por ejemplo, portaobjetos de pozos profundos, o algún otro recipiente o vial desde el cual se pueda realizar el análisis de la muestra. Opcionalmente, es posible que la

propia porción extraída deba someterse a un procesamiento adicional para poder analizarla dependiendo, por ejemplo, del tipo de análisis a realizar. Las técnicas de preprocesamiento convencionales pueden incluir tinción, como la que se describe en la patente US 6.468.764, titulada "Automatización de la tinción y decoloración del material biológico" de Gibbs et al.; el proceso de preparación en monocapa para prevenir las deformaciones de los glóbulos rojos descrito en la patente US 4.266.505 titulada "Aparato para la preparación de muestras de sangre para el análisis automático de Bacus; y el proceso para la distribución homogénea de partículas secas en un portaobjetos de muestras en una capa, la distribución plana descrita en la patente US 4.868.128 titulada "Proceso para la dispersión de partículas secas y un dispositivo para llevar a cabo este proceso" de Sommer et al. El sistema inventivo puede incluir estos, cualquier otro sistema de procesamiento conocido en la técnica, y sistemas de procesamiento que se desarrollen posteriormente.

En otra disposición, el portaobjetos sale del transportador paso a paso y se carga en un módulo de bastidor de portaobjetos.

El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la invención también puede comprender un analizador, sistema de análisis, o módulo analizador. La técnica está repleta de analizadores, cualquiera de los cuales podría incluirse como parte del sistema integrado de preparación secuencial de muestras. En otras disposiciones, un dispositivo de ensayo se preparará utilizando el sistema de la invención y se someterá a un análisis en un momento posterior.

Otro aspecto de la invención incluye métodos de uso de un sistema de preparación secuencial de muestras integrado. Una disposición implica un método para preparar una muestra en un sistema de preparación de muestras secuencial integrado que comprende las etapas de acceder a la muestra; identificar la muestra; agitar la muestra; cargar la muestra en un depósito de muestras disponible actual; centrifugar la muestra en una centrifugadora secuencial; transferir una fase de la muestra centrifugada a un portaobjetos; transportar la corredera a un módulo de bastidor de portaobjetos; y colocación del portaobjetos en el módulo de bastidor. En otra disposición, el método para preparar una muestra en un sistema integrado de preparación secuencial de muestras comprende además la etapa de preparar el portaobjetos en un módulo de preparación de portaobjetos. En otra disposición más, la muestra que se prepara utilizando el método para preparar un portaobjetos en un módulo de preparación de portaobjetos es una muestra crítica.

Las publicaciones descritas en este documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de la invención anterior.

Adicionalmente, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar confirmación independiente.

Los expertos en la materia apreciarán que podrían realizarse cambios en las realizaciones descritas en el presente documento sin apartarse de su concepto inventivo general. Por lo tanto, se entiende que esta invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, pero se pretende cubrir modificaciones dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de preparación de muestras secuencial integrado (1) que comprende:

- 5 una centrifugadora secuencial (60, 260, 510) para centrifugar una muestra, teniendo la centrifugadora secuencial una pluralidad de depósitos de muestras;
un sistema de control para realizar una secuencia de centrifugación;
un módulo de transferencia de muestras (50) para cargar al menos una porción de la muestra en un depósito de muestras de la pluralidad de depósitos de muestras; y al menos un módulo de extracción (70) para extraer al menos
10 una porción de una muestra centrifugada de la centrifugadora secuencial (60, 260, 510),
caracterizado por un sistema de indexación para indexar desde un depósito de muestras disponible actual donde la muestra se carga hasta el siguiente depósito de muestras disponible, identificando dónde se cargará una próxima muestra según una estrategia de carga definida, en el que la estrategia de carga definida identifica el siguiente depósito de muestras disponible para ser un depósito de muestras necesario para mantener el equilibrio en la
15 centrifugadora secuencial;
un módulo de acceso configurado para asignar un identificador único a la muestra, asociándose el identificador único con información sobre la criticidad de la muestra, para así asignar una prioridad a la muestra; y
un módulo de alimentación de muestras donde se guardan las muestras en espera de una preparación adicional, que se configura para realizar determinaciones utilizando la información proporcionada por el módulo de acceso
20 para transmitir muestras, de tal manera que primero se centrifugue una muestra con la mayor prioridad.

2. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la reivindicación 1, comprendiendo el módulo de transferencia de muestras un conjunto de pipeta de irrigación (250) que tiene un conjunto de cabezal (252), siendo el conjunto del cabezal (252) extensible hacia abajo y retornable hacia arriba en un plano vertical y giratorio en un plano
25 horizontal, en el que el conjunto del cabezal (252) se mueve hacia abajo en el plano vertical para recuperar al menos uno de una nueva pipeta de irrigación y perforar el cierre de un vial de muestras, y el conjunto del cabezal se mueve de forma giratoria en el plano horizontal entre al menos una nueva estación de carga de pipetas de irrigación (256), un conjunto de sujeción de viales de muestras (257), el depósito de muestras disponible actual (258) y una estación de dispensación de pipetas de irrigación gastadas (259).

3. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la reivindicación 1, en el que el al menos un módulo de extracción (70) aspira un sobrenadante de la muestra centrifugada después de completar al menos una secuencia de centrifugación.

35 4. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la reivindicación 1, que comprende además un módulo de transferencia de muestras centrifugadas (80) que elimina una fase de la muestra centrifugada y dispone la fase de la muestra centrifugada en un dispositivo de ensayo, opcionalmente, un portaobjetos.

40 5. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la reivindicación 1, que comprende además un sistema de seguimiento para proporcionar una muestra de cadena de custodia.

6. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la reivindicación 1, en el que la muestra es una muestra crítica y en el que la centrifugadora está configurada para centrifugar la muestra crítica hasta que al menos una de otra muestra crítica esté disponible, se ha logrado un FT total deseado para la muestra crítica en la
45 centrifugadora secuencial, y se ha logrado el FT total deseado para cualquier otra muestra en la centrifugadora secuencial.

7. Un método para preparar una muestra en un sistema integrado de preparación secuencial de muestras que comprende las etapas de:

- 50 acceder a la muestra, asignar un identificador único a la muestra, estando el identificador único asociado con información relativa a la criticidad de la muestra, y asignar una prioridad a la muestra de la misma;
identificar la muestra;
mantener la muestra con otras muestras en espera de una preparación adicional;
55 transportar las muestras basadas en determinaciones usando la información concerniente a la prioridad de la muestra;
agitar la muestra;
indexar desde un depósito de muestras disponible actual al siguiente depósito de muestras disponible identificando dónde se cargará una próxima muestra en función de una estrategia de carga definida, en el que la estrategia de carga definida realiza la etapa adicional de identificar el siguiente depósito de muestras disponible para que sea
60 un depósito de muestras necesario para mantener el equilibrio en la centrifugadora secuencial;
cargar la muestra en un depósito de muestras disponible actual;
centrifugar la muestra en una centrifugadora secuencial; y
transferir una fase de una muestra centrifugada a un dispositivo de ensayo;
65 en el que una muestra con la prioridad más alta se somete a centrifugación primero debido al transporte de las muestras en base a determinaciones usando la información concerniente a la prioridad de la muestra.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de carga comprende las etapas de:

recuperar una pipeta de irrigación;

extraer la muestra de un vial de muestras en la pipeta de irrigación; y

5 descartar la pipeta de irrigación, preferiblemente en el que la etapa de carga comprende adicionalmente las etapas de:

disponer la muestra en el vial de muestras para formar una muestra mixta;

extraer la muestra mezclada del vial de muestras en la pipeta de irrigación; e

10 irrigar al menos una porción de la muestra mezclada en el depósito de muestras disponible actual.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, comprendiendo adicionalmente la etapa de aspirar un sobrenadante de la muestra centrifugada.

15 10. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de transferencia comprende además las etapas de:

eliminar la fase de la muestra centrifugada; y

disponer la fase en un dispositivo de ensayo.

20 11. El método de acuerdo con la reivindicación 7, la etapa de centrifugación continúa durante un tiempo necesario para dar solo un volumen deseado de la fase de la muestra centrifugada.

25 12. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la muestra es una muestra crítica y la etapa de centrifugación continúa hasta que al menos una de otra muestra crítica esté disponible, se ha logrado un FT total deseado para la muestra crítica en la centrifugadora secuencial, y se ha logrado el FT total deseado para cualquier otra muestra en la centrifugadora secuencial.

30 13. El sistema integrado de preparación secuencial de muestras de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 7, en el que la muestra se centrifuga hasta que se haya alcanzado un FT total deseado.

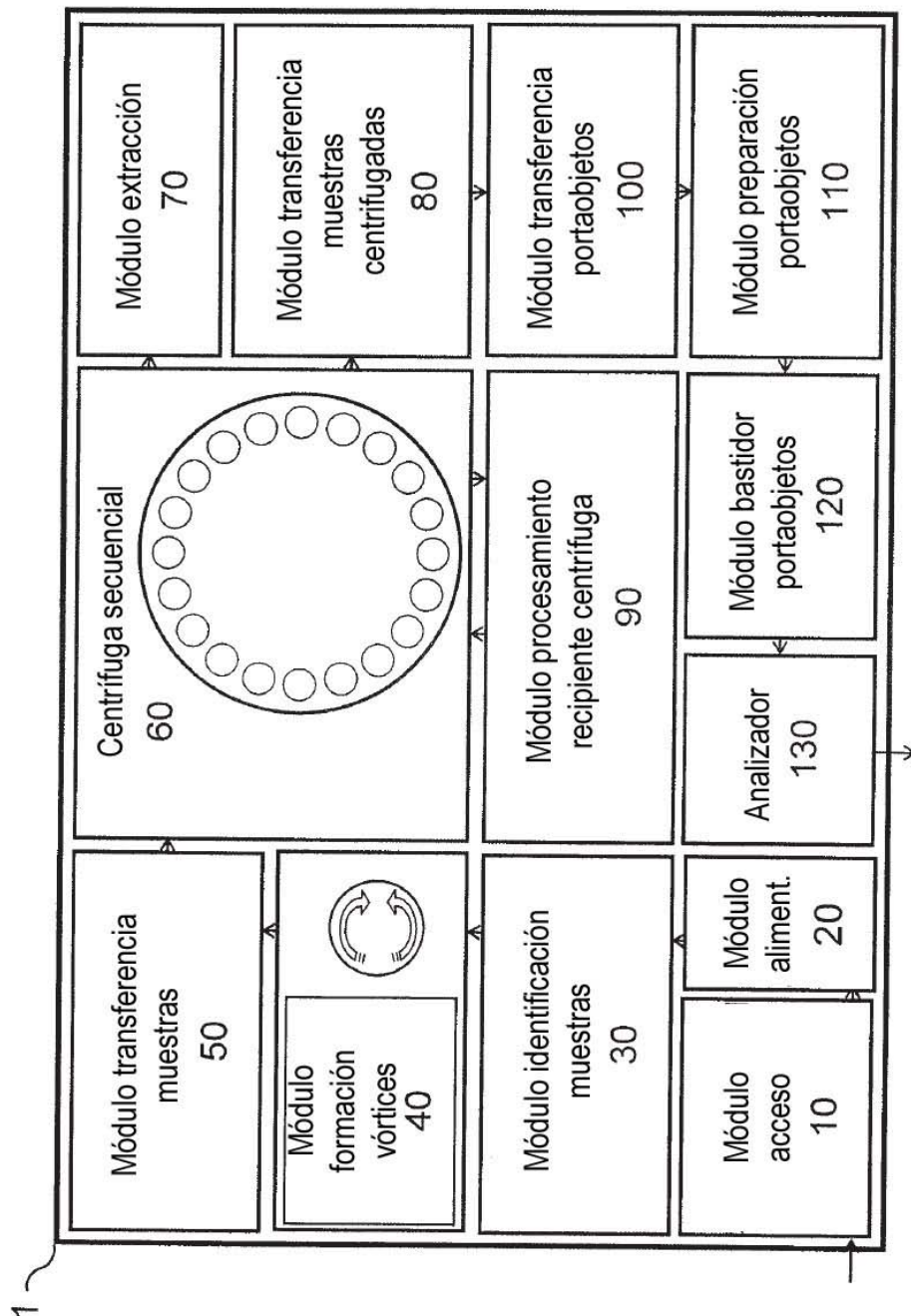


FIG. 1

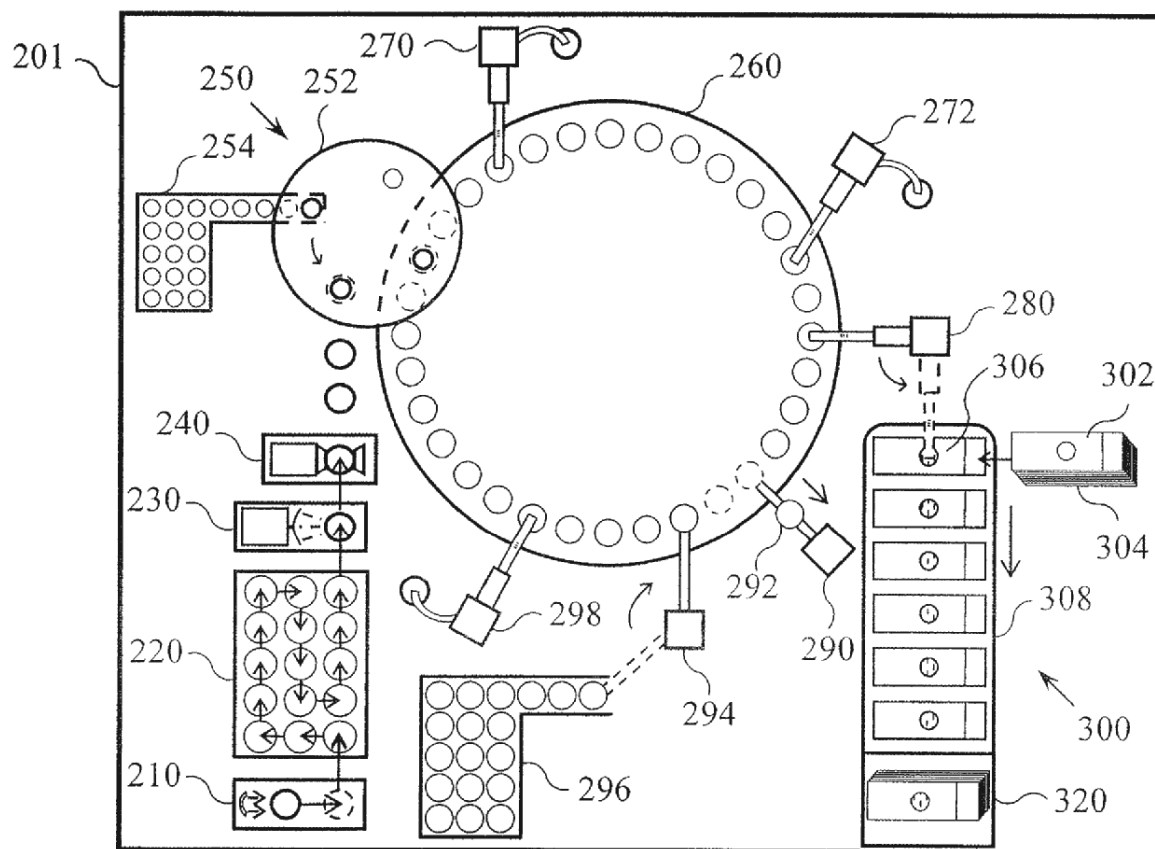


FIG. 2

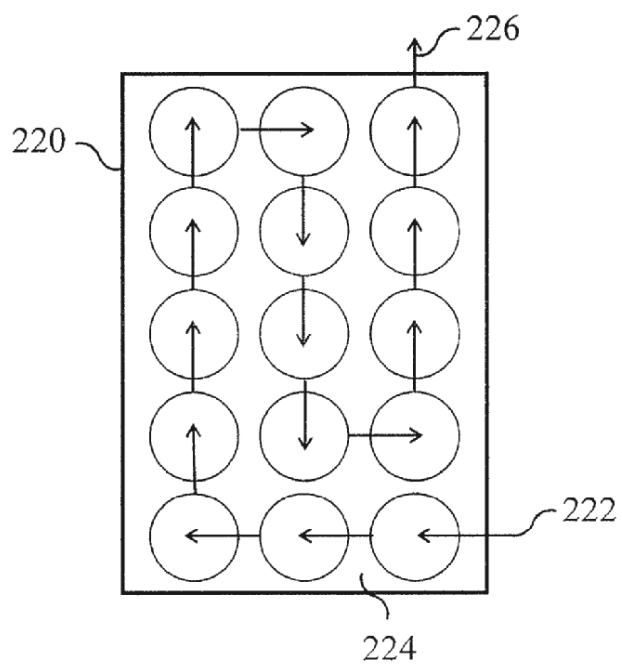


FIG. 3

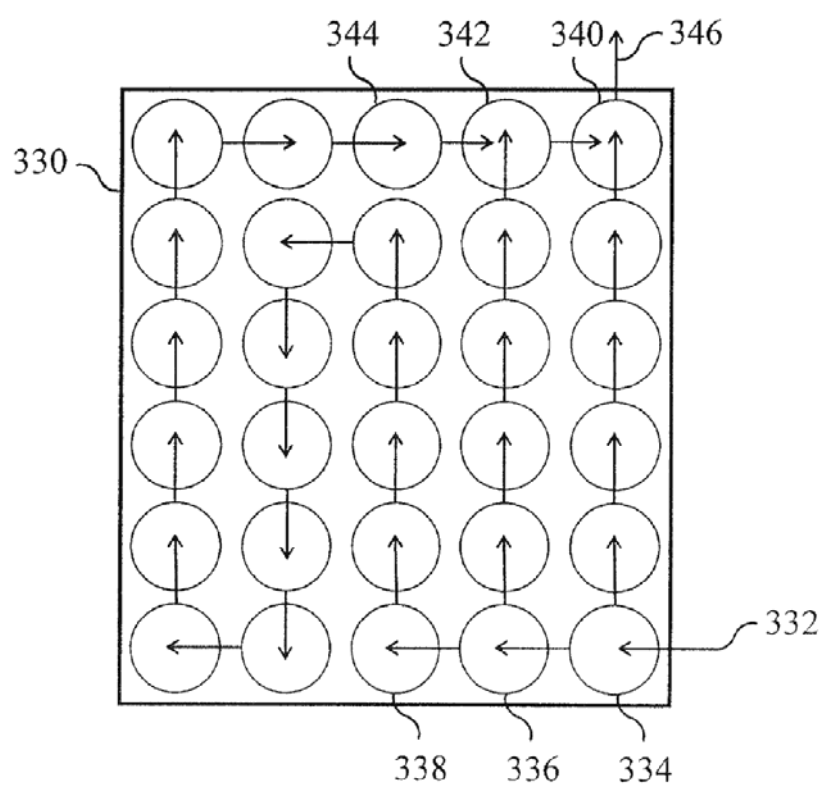


FIG. 4

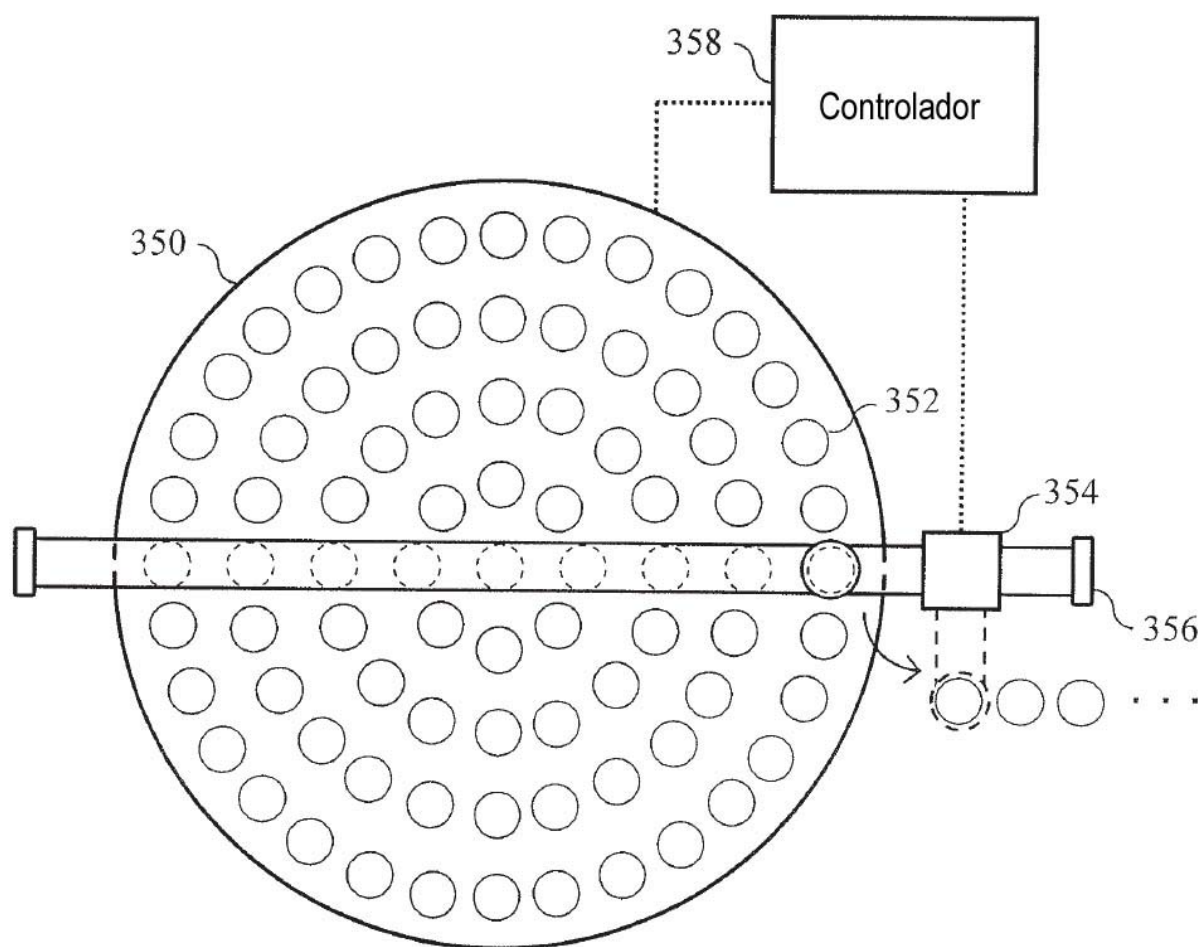


FIG. 5

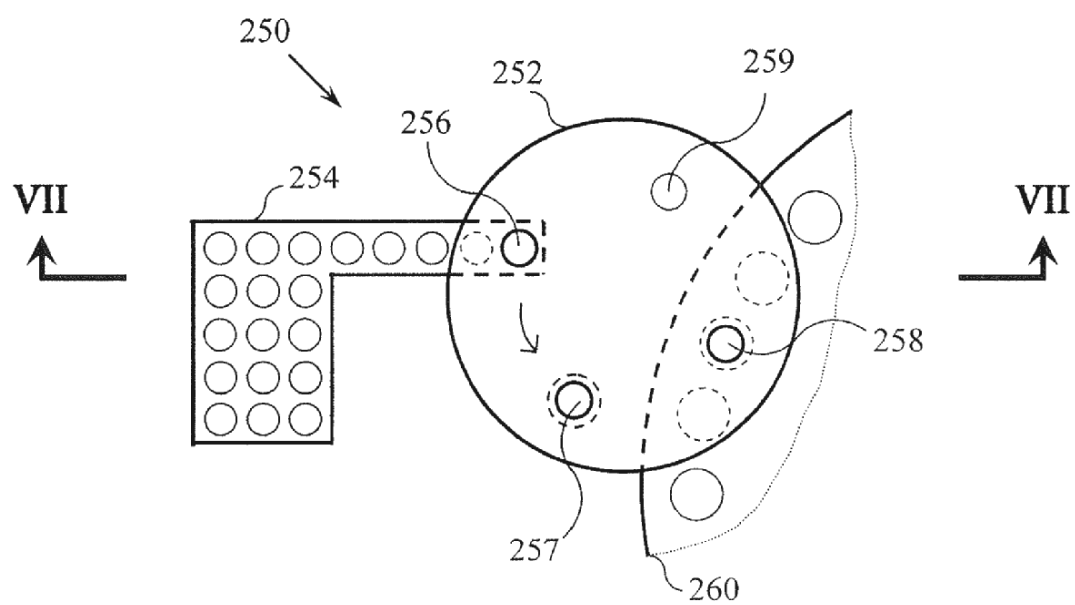


FIG. 6

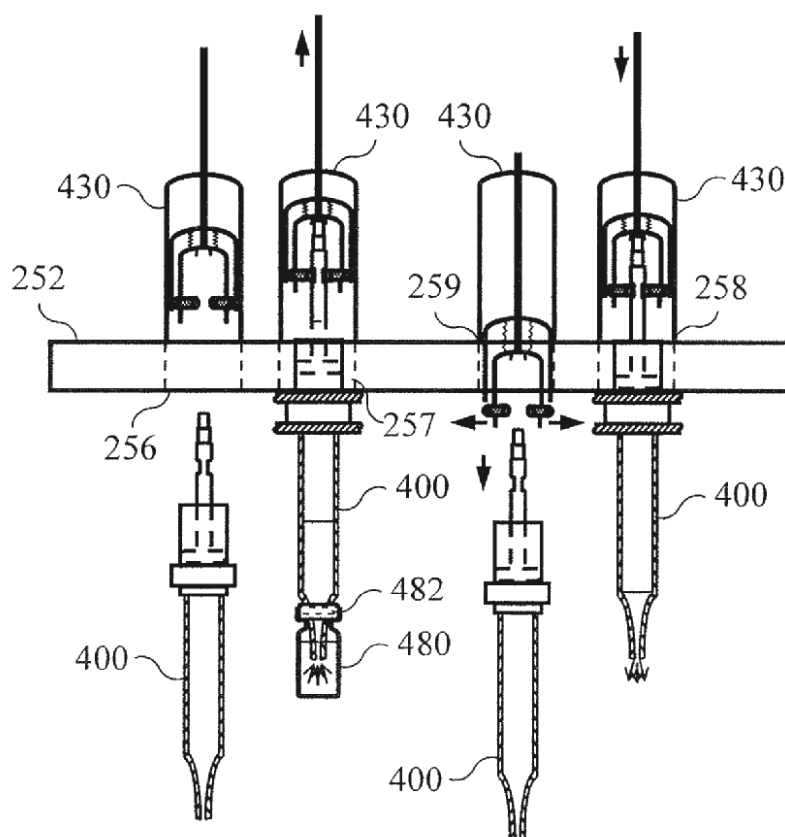


FIG. 7

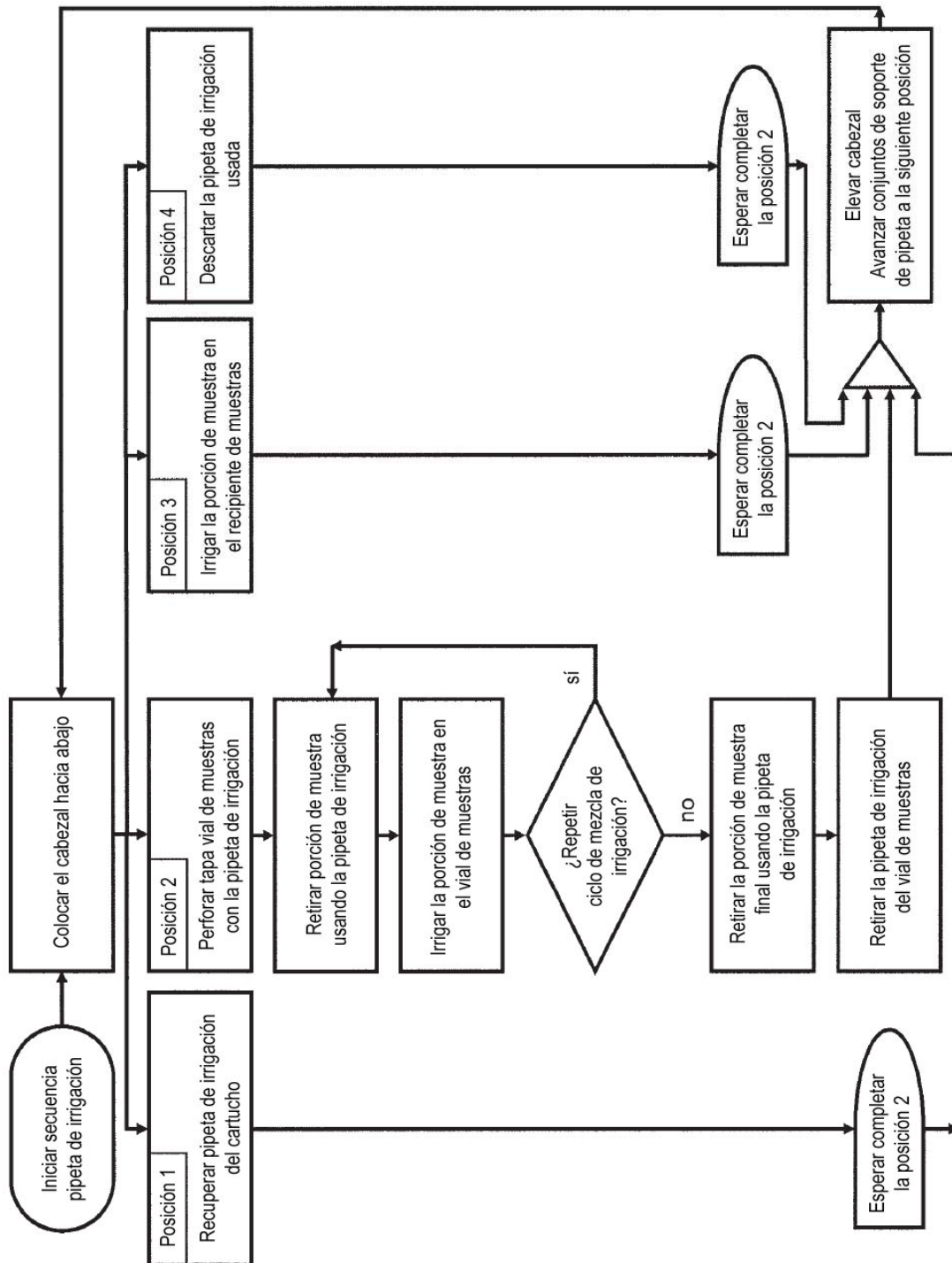


FIG. 8

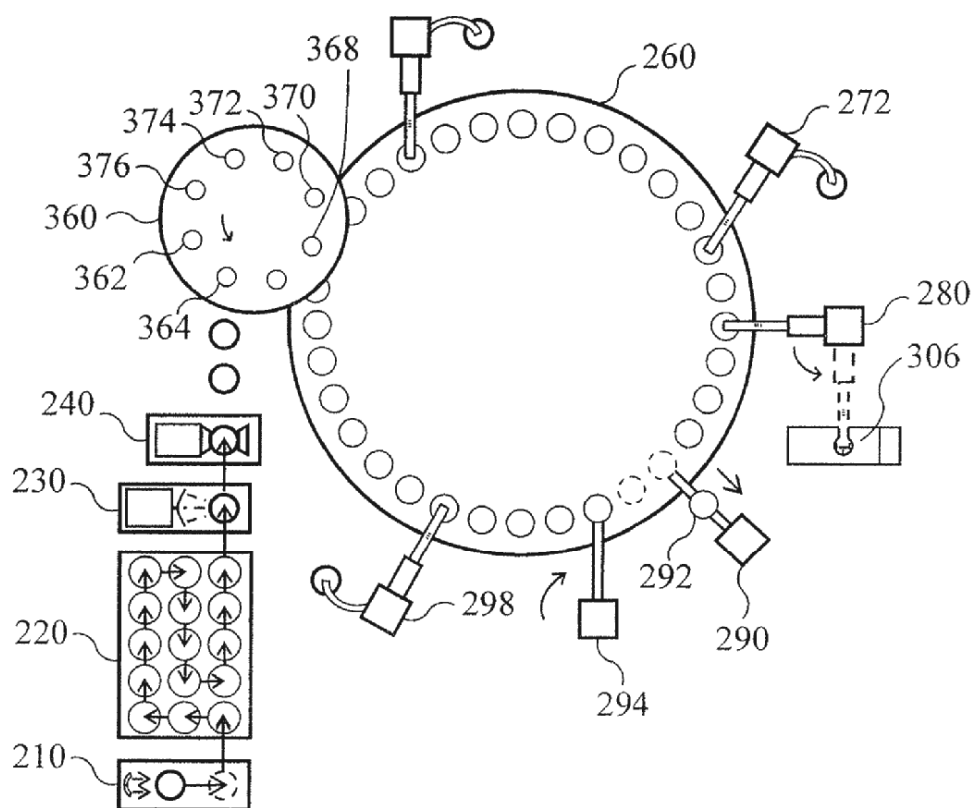


FIG. 9

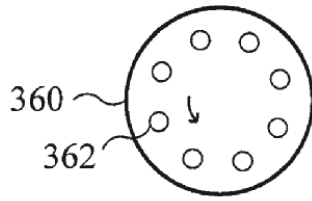


FIG. 10A

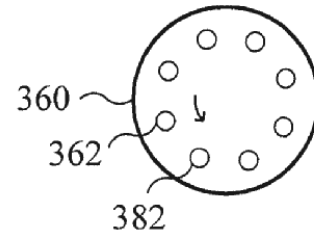


FIG. 10B

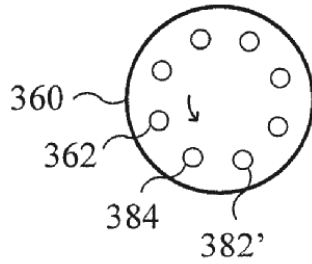


FIG. 10C

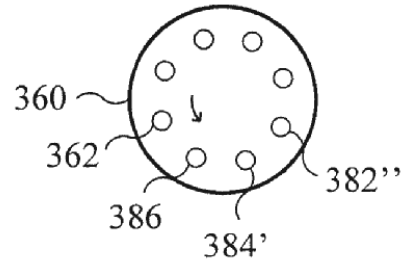


FIG. 10D

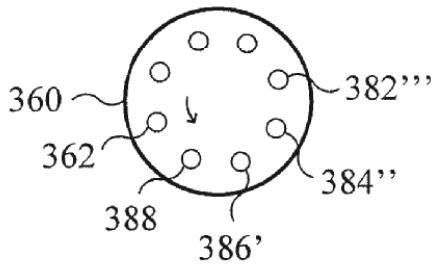


FIG. 10E

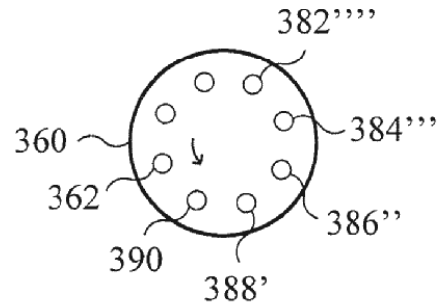


FIG. 10F

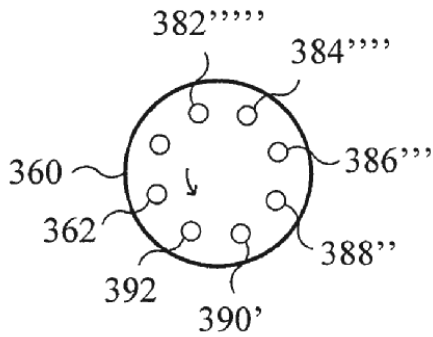


FIG. 10G

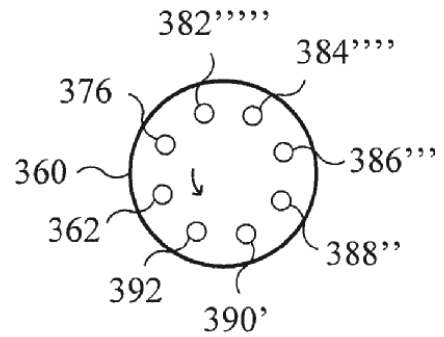


FIG. 10H

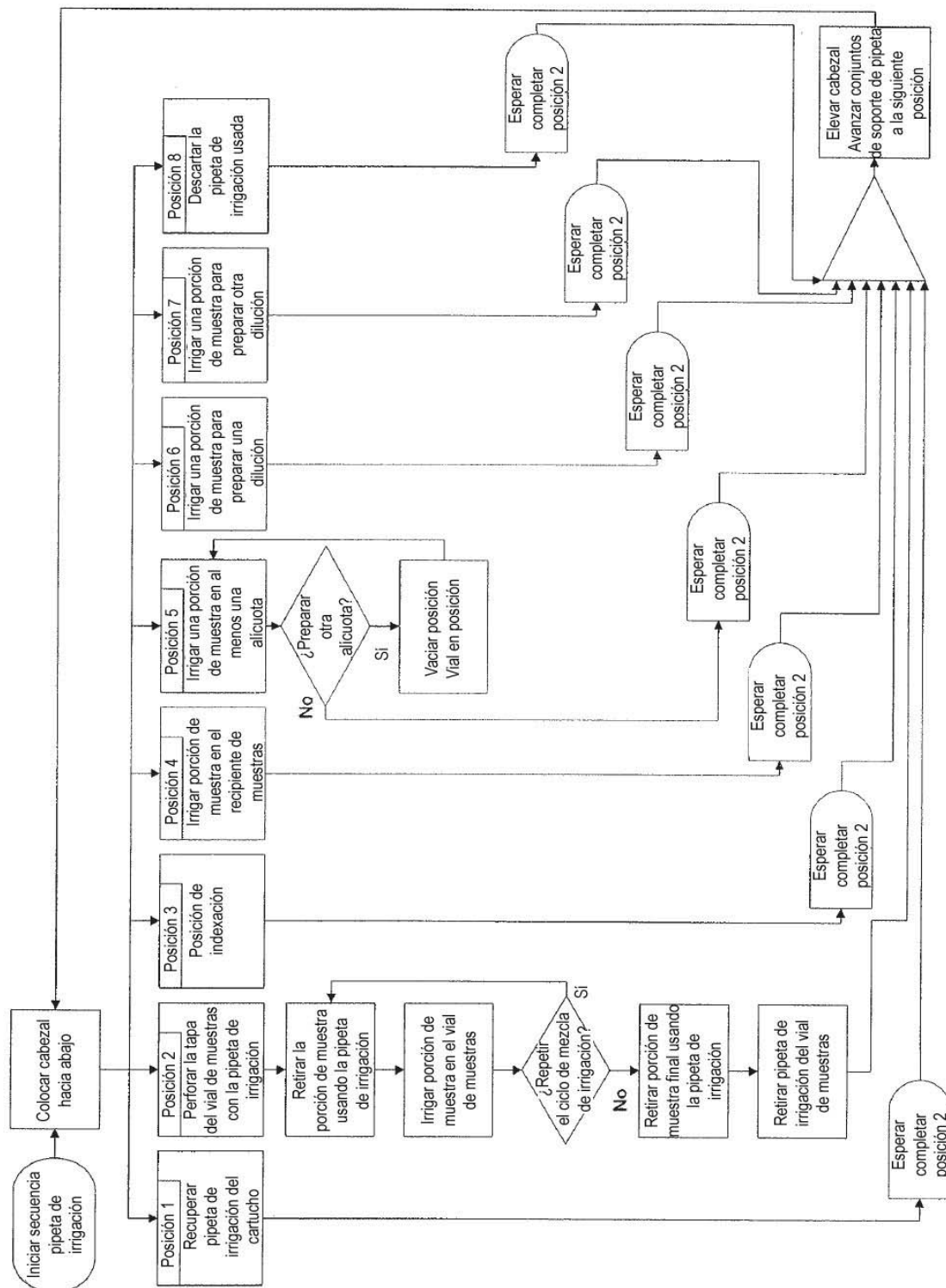


FIG. 11

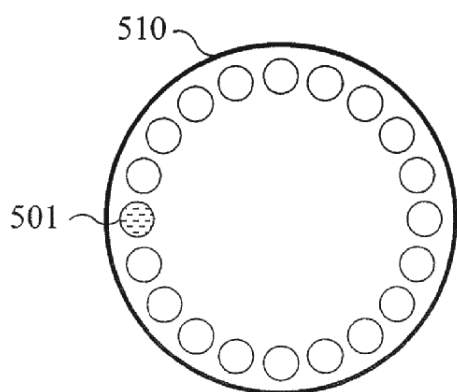


FIG. 12A

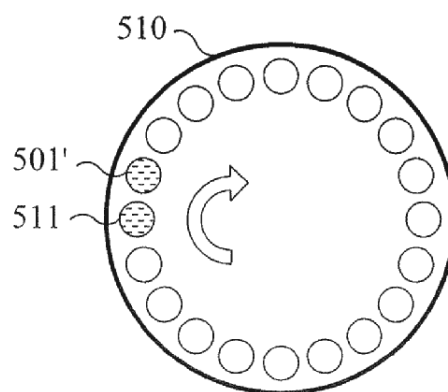


FIG. 12B

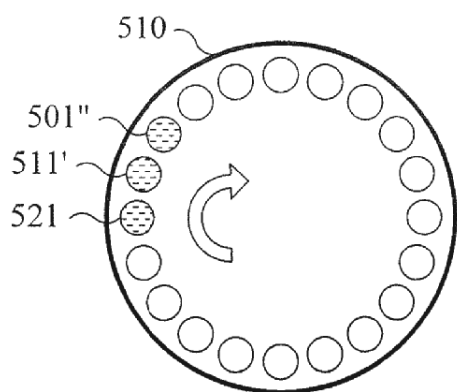


FIG. 12C

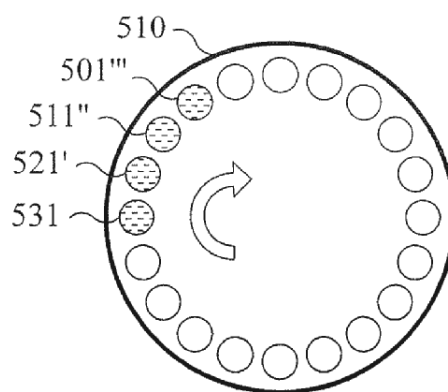


FIG. 12D

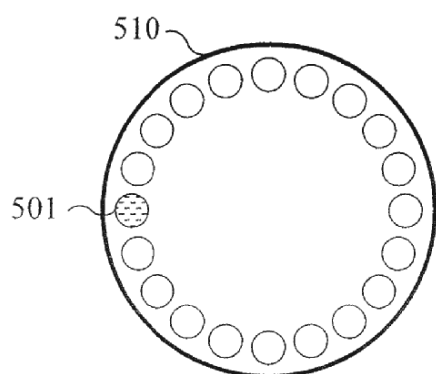


FIG. 13A

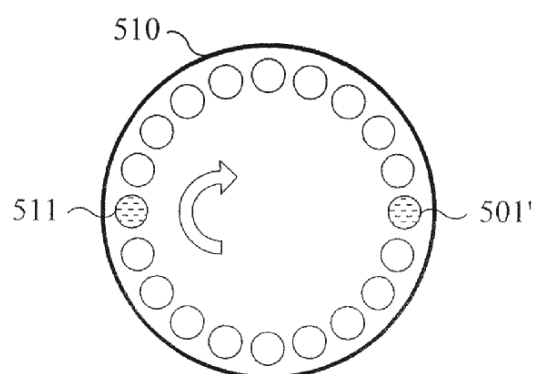


FIG. 13B

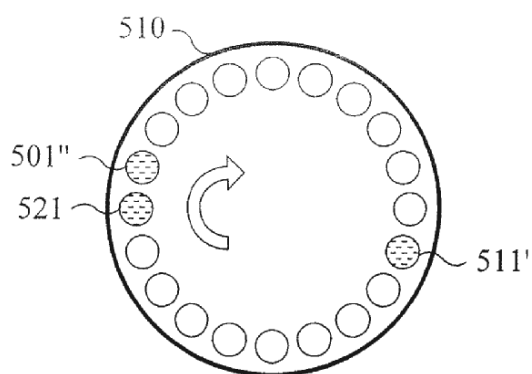


FIG. 13C

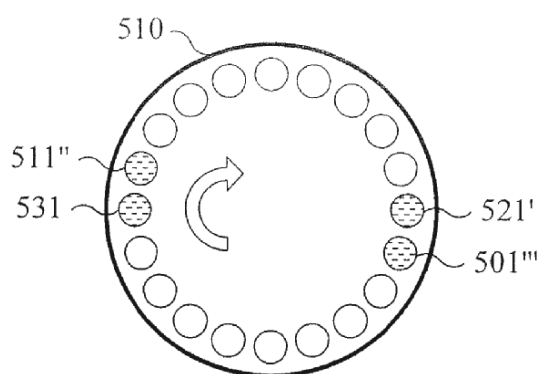


FIG. 13D

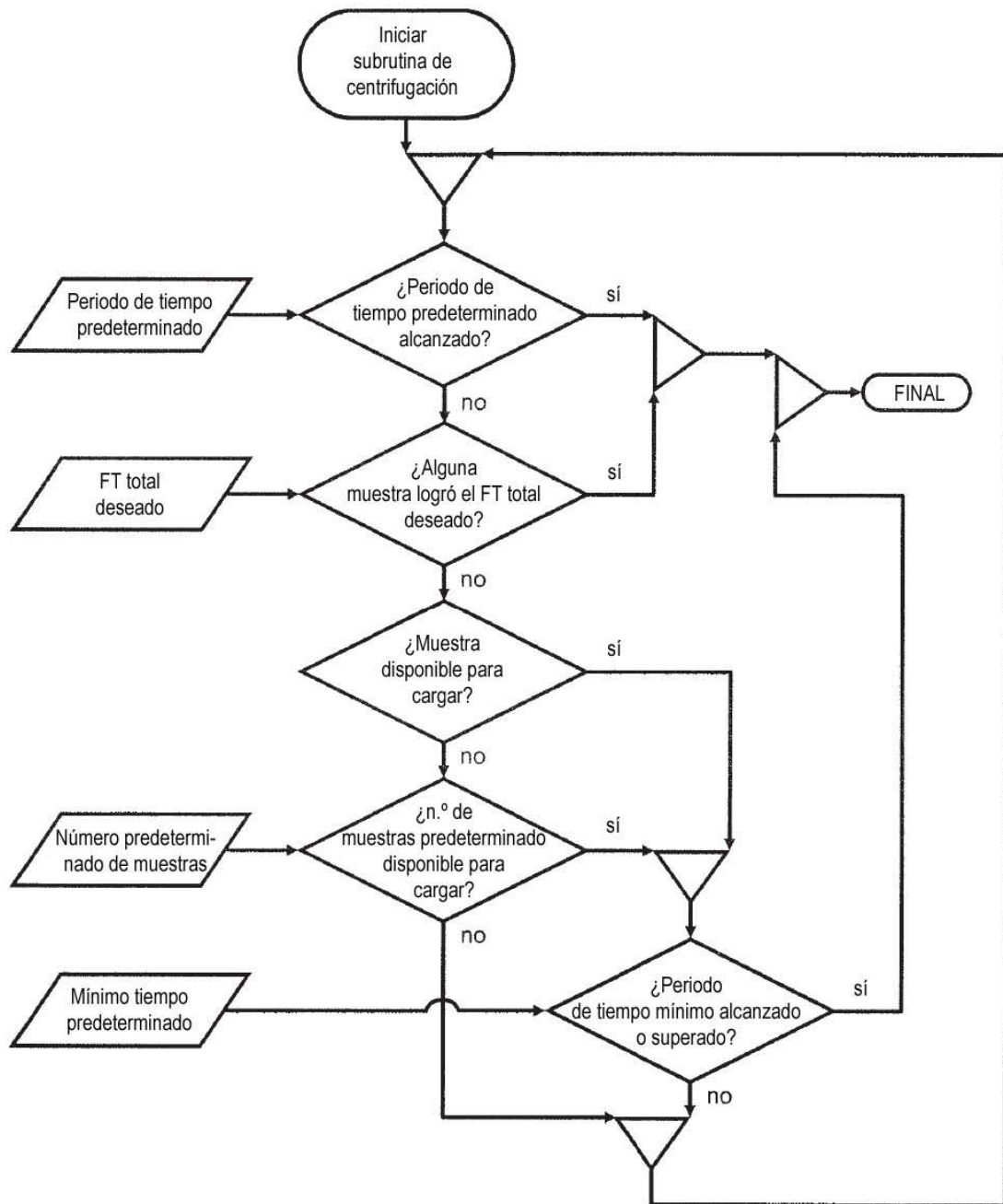


FIG. 14

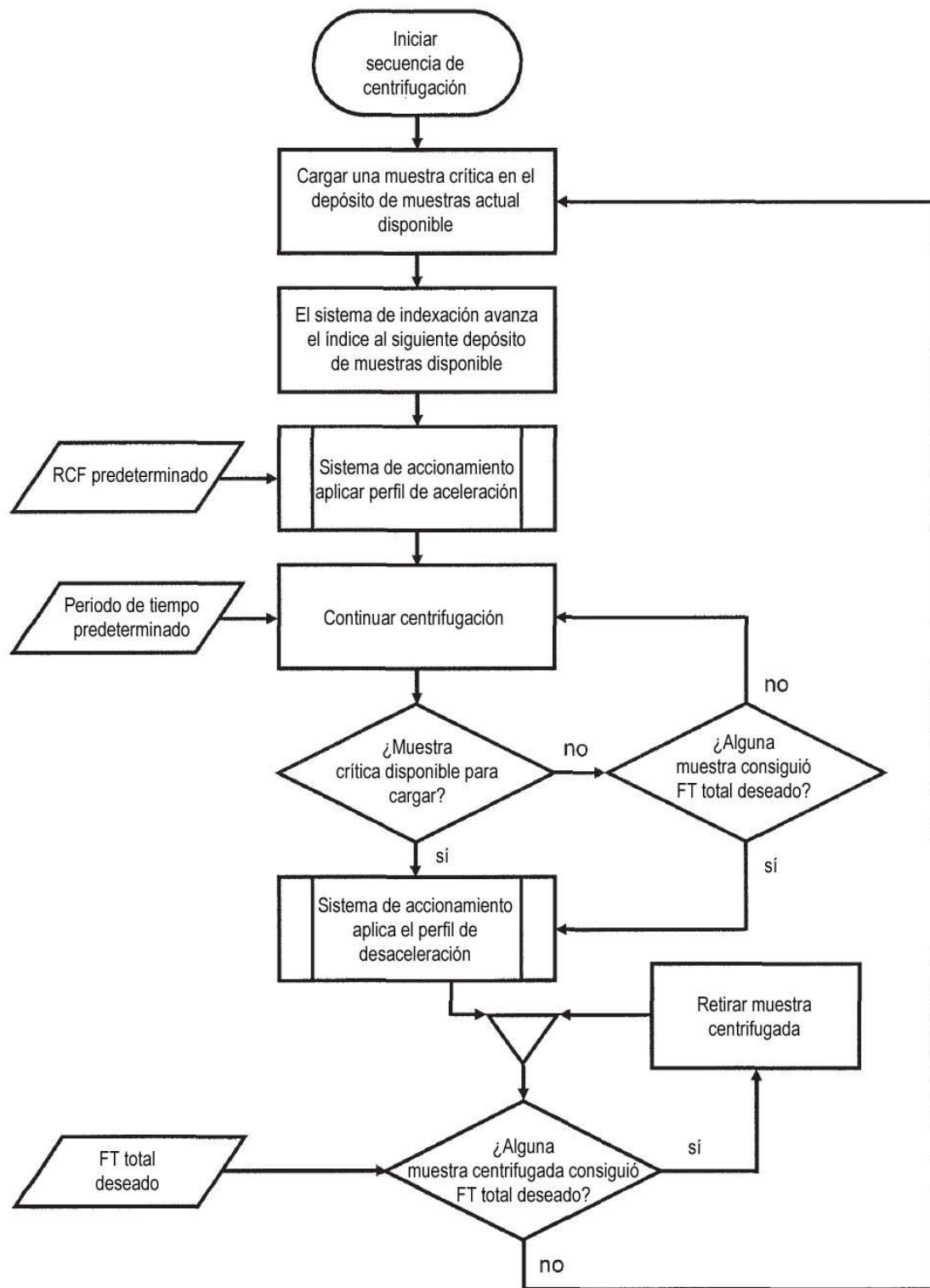


FIG. 15

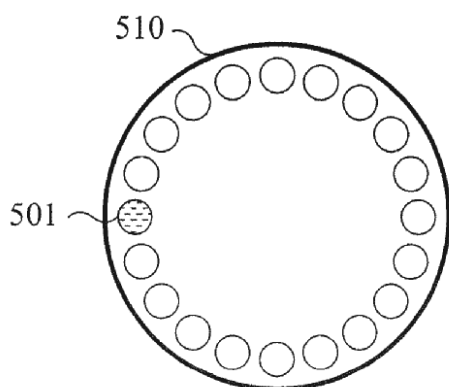


FIG. 16A

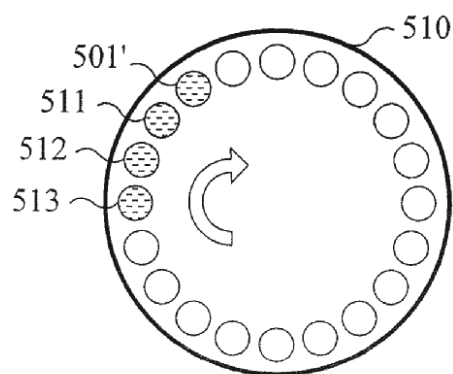


FIG. 16B

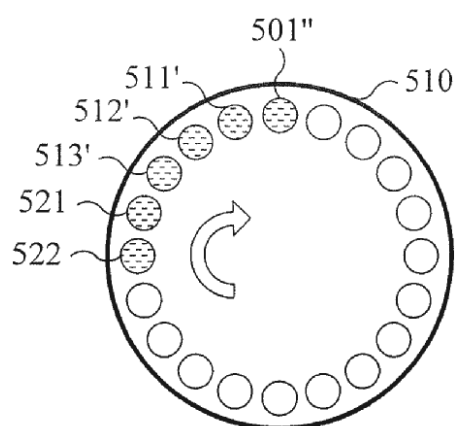


FIG. 16C

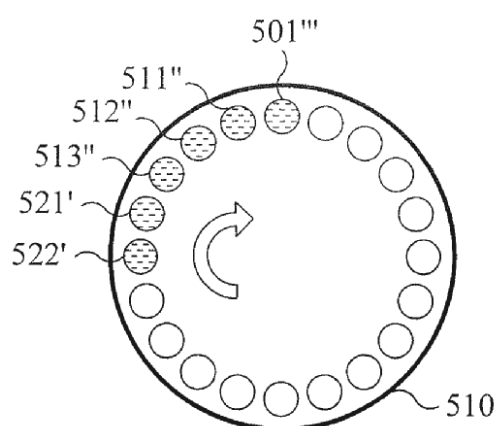


FIG. 16D

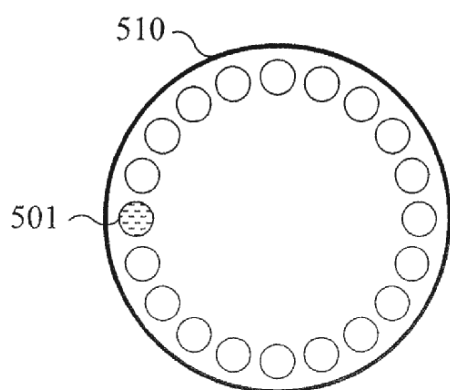


FIG. 17A

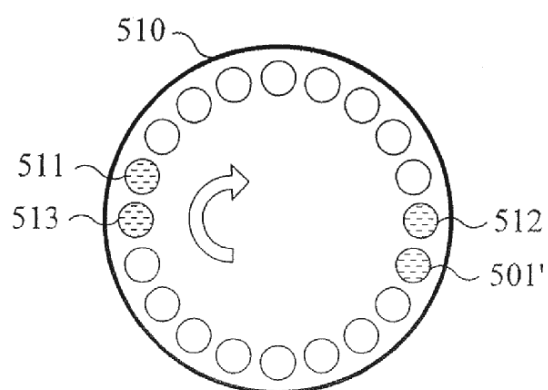


FIG. 17B

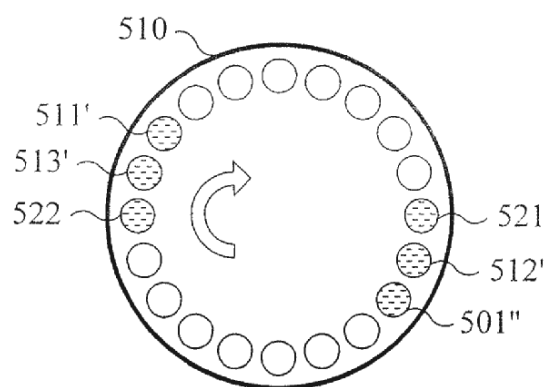


FIG. 17C

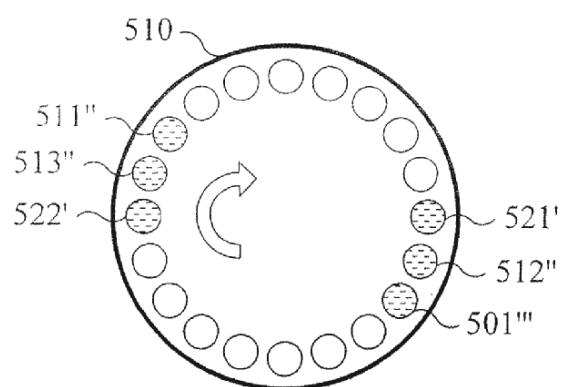


FIG. 17D

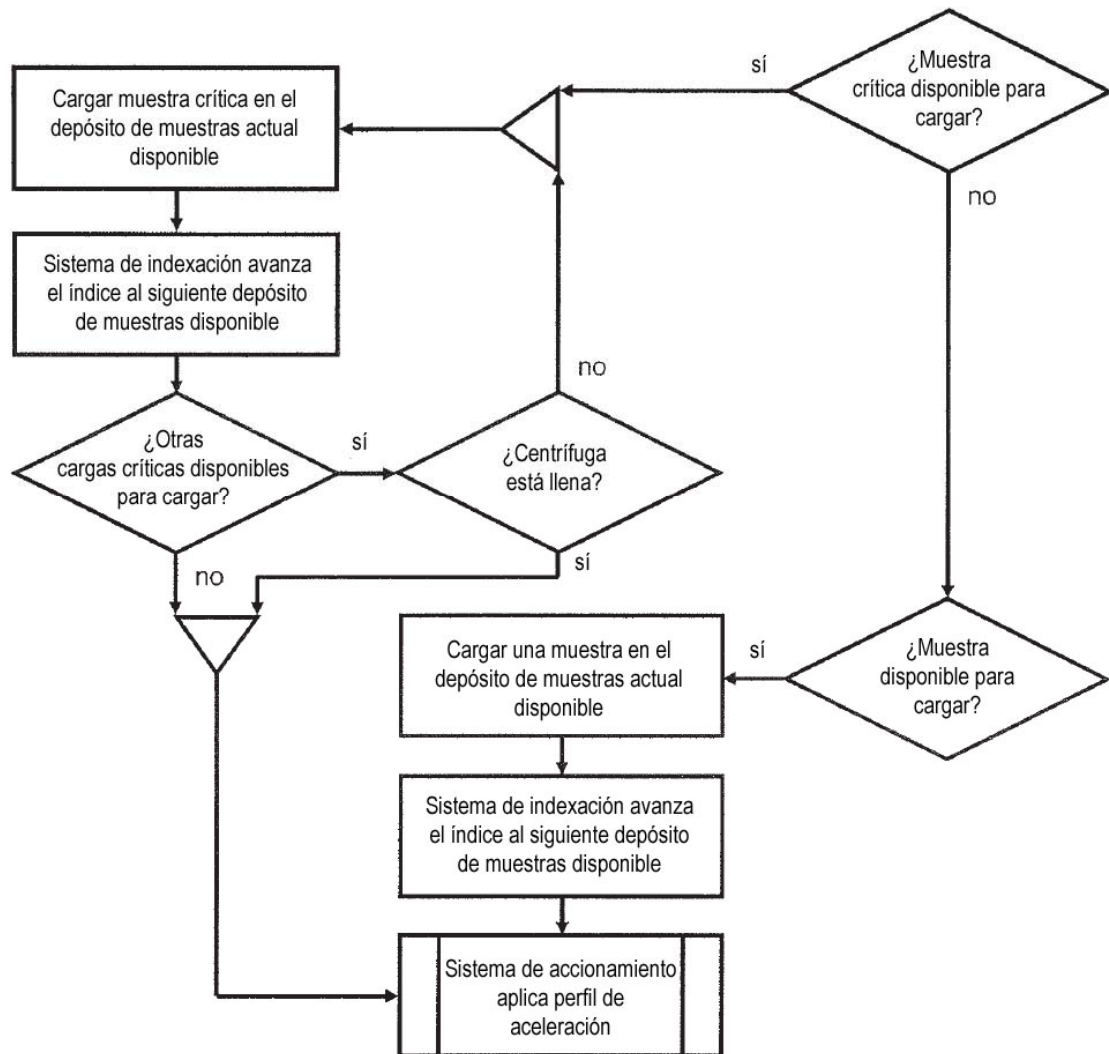


FIG. 18

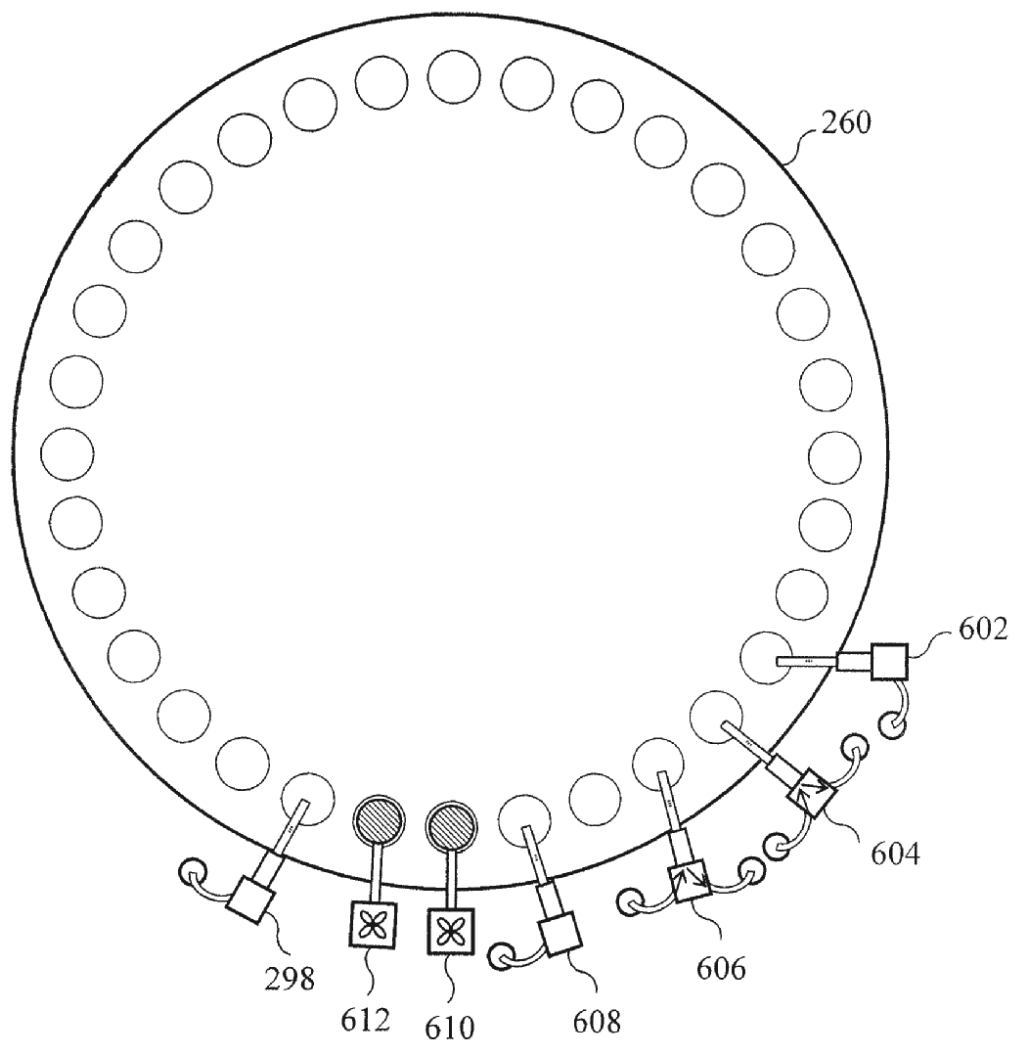


FIG. 19

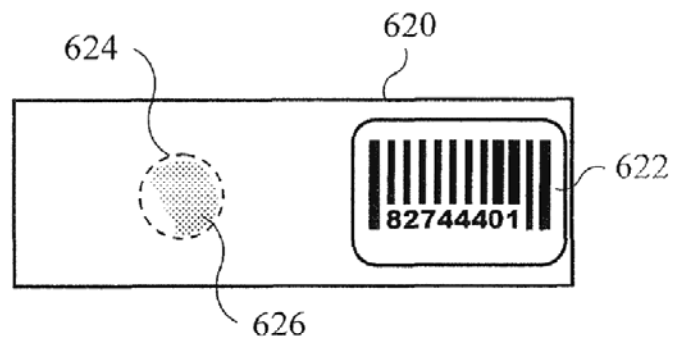


FIG. 20