

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 180**

51 Int. Cl.:

G01N 35/04 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2009 PCT/US2009/064258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10056903**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09826780 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2356469**

54 Título: **Sistema de procesamiento automatizado de muestras de plataforma abierta**

30 Prioridad:

12.11.2008 US 113855 P

15.12.2008 US 122621 P

03.06.2009 US 183857 P

08.06.2009 US 185081 P

15.09.2009 US 242671 P

09.10.2009 US 588306 P

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

05.03.2020

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)

1 Becton Drive

Franklin Lakes, NJ 07417, US

72 Inventor/es:

SELF, BRIAN, AUSTIN;

EDENS, CARL, THEODORE y

MILLER, JONATHAN, MATTHEW

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 746 180 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de procesamiento automatizado de muestras de plataforma abierta

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud está relacionada con la Solicitud de Patente de Estados Unidos número de serie 12/062.950, presentada el 4 de abril de 2008, que reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número de serie 60/910.565 presentada el 6 de abril de 2007. Esta solicitud también está relacionada con la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número de serie 61/183.857, presentada el 3 de junio de 2009. Esta solicitud también está relacionada con la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número de serie 61/113.855, presentada el 12 de noviembre de 2008, y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número de serie 61/122.621, presentada el 15 de diciembre de 2008. Esta solicitud también está relacionada con la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número de serie 61/185.081, presentada el 8 de junio de 2009, titulada "Ensayo y sistema automatizados del virus del papiloma humano" (expediente número 74708.000200). La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad por cada una de las referencias anteriores. Esta solicitud también reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número de serie 61/242.671, presentada el 15 de septiembre de 2009, titulada "Ensayo y sistema automatizados" (expediente número 74708.000700). Esta solicitud también está relacionada con la Solicitud de Patente de Estados Unidos número de serie 12/855.304, presentada el 9 de octubre de 2009, titulada "Ensayo y sistema automatizados" (expediente número 74708.000401).

Antecedentes25 **1. Campo de la técnica**

La presente descripción se refiere a sistemas de procesamiento automatizado de muestras, y proporciona sistemas y métodos que permiten el procesamiento de especímenes con alto rendimiento. Los sistemas según la invención pueden permitir un rendimiento incrementado en gran medida del procesamiento de muestras, la disminución del número de muestras que no pueden ser analizadas a causa de la detección de volumen inadecuado de muestras destinadas a ensayo, disminuye la necesidad de mano de obra manual y permite un uso productivo del "tiempo libre" de un operador durante el procesamiento de muestras. Aspectos de los sistemas descritos pueden ser usados independientemente o en otros sistemas.

35 **2. Descripción de la técnica relacionada**

Históricamente, las muestras biológicas analizadas en el contexto de servicios médicos han sido procesadas usando métodos manuales de uso intensivo de mano de obra o métodos semiautomatizados que requieren una atenta supervisión por parte de un técnico de laboratorio. Tales sistemas pueden ser propensos a error del operador de muchas formas, tales como prueba inadecuada (por ejemplo, la utilización de un reactivo inadecuado o la lectura defectuosa de los resultados), pérdida de muestra (por ejemplo, derrame de una muestra), y pérdida de identidad (por ejemplo, pérdida del nombre del paciente o asociación de la muestra con el paciente incorrecto). Aunque los métodos semiautomatizados pueden ayudar a reducir los costos de mano de obra y el error del operador, muchos sistemas automatizados son engorrosos de usar. Por ejemplo, muchos sistemas "automatizados" solamente son realmente semiautomatizados, y pueden requerir pasos de preprocesamiento que requieren mucha mano de obra para transferir las muestras de entrada a un formato, por ejemplo, un recipiente de muestra concreto, que la máquina pueda aceptar. Otros realizan un subconjunto de pasos de procesamiento, pero requieren que un operador realice manualmente los otros. También se ha hallado que los sistemas semiautomatizados existentes pueden carecer de controles de seguridad, requieren frecuentes paradas para servicio, operan de forma ineficiente o lenta o tienen otros problemas o inconvenientes.

Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6.141.602 titulada "Sistema de procesamiento de especímenes" y la Publicación de la Patente de Estados Unidos 2005/058574 A1 titulada "Preparación y caracterización de formulaciones en un modo de alta producción" describen sistemas que emplean automatización en serie del tapado y destapado de recipientes en un intento de aumentar el procesamiento de especímenes y/o la eficiencia de la formulación química. La Publicación de la Patente de Estados Unidos 2005/047966 A1 titulada "Aparato de extracción de tapón de tubo de ensayo" describe un medio automatizado con el que los tubos de ensayo pueden ser destapados. Igualmente, la Solicitud de Patente europea EP 0 979 999 A2 titulada, "Manipulador automático para alimentar y sacar recipientes de un instrumento analítico" describe un aparato de manejo de muestras.

Se necesitan en la técnica sistemas alternativos de procesamiento automatizados y semiautomatizados, sistemas de procesamiento que puedan aceptar muestras en varios formatos, y sistemas de procesamiento que puedan procesar simultáneamente diferentes tipos de muestras. También se necesitan métodos alternativos de procesamiento de muestras. También se necesitan equipo y subsistemas alternativos de procesamiento de muestras que puedan ser usados para facilitar las tareas de procesamiento de muestras en sistemas completamente automatizados, semiautomatizados y operados manualmente.

Resumen

5 En un aspecto, se facilita un sistema de procesamiento automatizado de muestras como el expuesto en las reivindicaciones 1 y 9. En otro aspecto, se facilita un método para procesar muestras según la reivindicación 11.

Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1 es una vista isométrica de un sistema ejemplar de procesamiento automatizado de muestras según una realización de la invención.

La figura 2 es una vista esquemática en planta superior de la realización de la figura 1, correspondiendo la parte inferior de la figura a la parte delantera de la máquina.

15 La figura 3 es un diagrama esquemático de un protocolo de ensayo ejemplar que puede ser realizado usando la realización de la figura 1.

20 La figura 4 es una vista isométrica parcial de la zona de admisión de muestras y transferencia inicial de la realización de la figura 1.

La figura 5 es una vista en sección transversal en alzado lateral de una porción de una realización ejemplar de un rack de muestras.

25 Las figuras 6A y 6B son vistas isométricas parciales de un lector de código de barras, unidad agitadora y unidad destapadora/tapadora representada en la posición de destapado en la figura 6A, y la posición de aspiración en la figura 6B.

La figura 7A es una vista isométrica de un agarrador de fuelle ejemplar para uso en una realización de una UDT.

30 La figura 7B es una vista isométrica de un agarrador ejemplar que puede ser usado con una UDT, representado dirigiendo dos botellas de tamaño diferente.

La figura 7C es una vista isométrica de un mecanismo agitador y transportador combinado ejemplar.

35 La figura 7D es una vista isométrica de un aspirador/bomba de reactivo combinados ejemplares.

La figura 8 es un diagrama esquemático de un recorrido de flujo UDT.

40 Las figuras 9A-9C son diagramas esquemáticos de un sistema UDT que representan varios aspectos de su operación y capacidades.

Las figuras 10A-10F son diagramas esquemáticos de un sistema UDT que representan varios aspectos de su operación y capacidades.

45 La figura 11 es una vista isométrica de una unidad de tubos de extracción ejemplar.

La figura 12 es una vista isométrica de un agarrador de unidad de tubos de extracción ejemplar.

50 La figura 13 es una vista isométrica de un mecanismo ejemplar de transporte de unidad de tubos de extracción.

Las figuras 14A y 14B son vistas en alzado lateral que ilustran configuraciones ejemplares de imanes situados adyacentes a una unidad de tubos de extracción.

55 La figura 15A es una vista en alzado lateral de un aspirador ejemplar.

La figura 15B es una vista en alzado lateral de una estación de aspirador ejemplar que emplea el aspirador de la figura 15A.

60 La figura 16 es una vista en alzado lateral de un pipetador ejemplar de separación fija y cuatro canales.

Las figuras 17A y 17B son vistas en sección transversal en alzado lateral del pipetador de la figura 16 representado antes de estar completamente insertado en una UTE en la figura 17A, y después de estar completamente insertado en la figura 17B.

65 La figura 18 es una vista isométrica de un sistema de manipulación para una unidad de transferencia final ejemplar incluyendo el pipetador de la figura 16.

Las figuras 19A-19D son dibujos esquemáticos que ilustran dos operaciones de transferencia final ejemplares entre una UTE y una bandeja de muestras.

5 La figura 20 es una vista esquemática en planta superior de una realización alternativa de un sistema de procesado.

La figura 21 es una vista isométrica de otro mecanismo de transporte UTE ejemplar.

La figura 22 es un diagrama de flujo que ilustra un protocolo de ensayo ejemplar.

10

Las figuras 23-25 son gráficos que ilustran los resultados de un protocolo de ensayo ejemplar.

La figura 26 es una vista isométrica parcial de una realización ejemplar de una UDT de plataforma abierta.

15 **Descripción detallada**

La presente descripción proporciona varias realizaciones ejemplares de sistemas de procesamiento automatizado o semiautomatizado de muestras, métodos para procesamiento automatizado de muestras de alta producción, sistemas de control para coordinar y controlar las operaciones de un sistema de procesamiento de especímenes de alta producción, y varios dispositivos que pueden ser usados en los sistemas anteriores de procesamiento de muestras o en otros procesos, dispositivos o sistemas. Las realizaciones preferidas de la invención pueden proporcionar métodos y máquinas más rápidos, más fiables y más baratos para procesamiento de alta producción de muestras de paciente, pero pueden obtenerse otros beneficios en lugar o además de estos.

20

25 Como se ha indicado anteriormente, las realizaciones ejemplares de estos sistemas pueden proporcionar rendimiento en gran medida incrementado del procesamiento de muestras o especímenes. Por ejemplo, una realización de un sistema aquí descrito puede procesar aproximadamente 1.400 muestras biológicas mediante un protocolo de diez pasos durante un solo turno de trabajo de 8 horas, produciendo ADN purificado en un formato conveniente de 96 pocillos a partir de células animales dispuestas en tubos de recogida de muestra estándar. Otra realización ejemplar de un sistema automatizado puede generar hasta 2000 resultados clínicos por turno de trabajo de 8 horas. Las realizaciones de la invención también pueden disminuir la necesidad de mano de obra manual y permitir el uso productivo del "tiempo libre" del operador durante el procesamiento de muestras. Por ejemplo, el tiempo libre puede incrementarse y utilizarse eficientemente proporcionando grandes depósitos de materiales necesarios (incluyendo las muestras), como también proporcionando acceso continuo o periódico a entradas y salidas. Estas características permiten intervalos de tiempo flexibles para reabastecer la máquina, dejar que la máquina opere a plena capacidad mientras el operador realiza otras tareas hasta que tenga que suministrar de nuevo o sacar muestras completadas de la máquina durante un intervalo de reabastecimiento.

30

35

En otros aspectos, las realizaciones de la invención pueden ofrecer una extracción mejorada de un volumen de muestra de un tubo o vial conteniendo la muestra durante el procesamiento de alto rendimiento. Esto puede dar lugar a menos incidencias de las muestras que no pueden ser analizadas debido a que se dispone de un volumen inadecuado de muestras para detección, lo que, a su vez, minimiza la necesidad de recoger muestras adicionales de pacientes. Además, las realizaciones pueden usar lógica única de procesamiento de muestras para no procesar innecesariamente muestras que tienen demasiado poco volumen para una prueba fiable.

40

45

Los sistemas aquí descritos pueden ser usados para realizar pasos requeridos en muchos métodos comunes en los laboratorios clínicos o de investigación. Las realizaciones ejemplares pueden ser usadas con un ensayo de análisis de ADN, tal como el ensayo de alto riesgo y Next Generation Hybrid Capture® desarrollado por QIAGEN Gaithersburg, Inc., de Gaithersburg, Md. ("Qiagen"). Este ensayo puede mantener una alta sensibilidad clínica para enfermedad cervical de grado alto establecida por Hybrid Capture 2 durante numerosos estudios clínicos a gran escala, creando al mismo tiempo un resultado altamente específico. Ejemplos de este y otros ensayos que pueden ser realizados mediante realizaciones de los sistemas aquí descritos se describen en las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos número de serie 61/231.371, presentada el 5 de agosto de 2009, titulada "Métodos y kits para aislar ácidos nucleicos usando una matriz de intercambio aniónico" y 61/147.862, presentada el 28 de enero de 2009, titulada "Solución de preparación de muestras de gran volumen específica de secuencia utilizando tecnología de captura híbrida".

50

55

Se entenderá que los ensayos anteriores son ejemplares y que el sistema de la invención puede ser usado para realizar otros procesos clínicos o detectar otras fracciones tales como otros ácidos nucleicos, proteínas, moléculas pequeñas, células, virus y análogos. De hecho, aunque los protocolos de laboratorio son a menudo bastante diversos en sus pasos concretos, muchos se basan generalmente en varias operaciones subyacentes comunes, tales como la adición de reactivos, mezcla, incubación, etc. Las realizaciones de la invención descrita en este documento pueden estar adaptadas para proporcionar la capacidad de realizar un conjunto diverso de operaciones comunes de laboratorio en un formato de tubo estándar, con sistemas diferentes de fácil construcción a partir de combinaciones de estaciones de procesamiento para la realización de pasos requeridos virtualmente en cualquier protocolo. Los sistemas aquí proporcionados pueden ser utilizados, por ejemplo, para preparación de alto

60

65

rendimiento de ADN, ARN, proteína, plásmidos, cromosomas, anticuerpos u orgánulos. Otros sistemas pueden ser usados para realizar todos o parte de los métodos tales como: transformación; acoplamiento (por ejemplo, de levadura, nematodos u otros pequeños organismos); clonación; transferencia en mancha (para ADN, ARN, proteína, enzima, etc); mutagénesis; preparación para secuenciación; amplificación de ácido nucleico; síntesis de iniciadores; ELISA; ensayos de enzimas; tinción con X-gal; inmunohistoquímica; inmunofluorescencia; fijación de muestras; citometría de flujo; hibridación in situ; transcripción y/o traducción in vitro; purificación de muestras a partir de agarosa; síntesis de péptidos; preparación de banco combinatorio, etc. Los procesos que usan realizaciones de la invención pueden emplear muestras de virtualmente cualquier origen incluyendo, por ejemplo: celdas procarióticas; células eucariotas; muestras de tejidos de organismos multicelulares; organismos completos (por ejemplo, moscas, gusanos, u otros pequeños organismos de forma similar); medios acondicionados; muestras medioambientales, etc. Los protocolos ejemplares que pueden realizarse incluyen los descritos en los textos "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (Tercera edición, Cold Spring Harbor Press) o "Condensed Protocols from Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (Primera edición, Cold Spring Harbor Press). Además, las realizaciones de la invención pueden adaptarse para proporcionar cualquier formato de salida adecuado, además de los formatos de 96 pocillos y 384 pocillos descritos más adelante, tales como salidas a una membrana o papel secante, placa de cultivo de células bacterianas, de levadura o mamíferos, etc.

Con referencia ahora a las figuras 1 y 2, se describe con detalle una realización ejemplar de un sistema automatizado en forma de un sistema preanalítico ("PAS") 100. La figura 1 es una vista isométrica del PAS 100 que representa el dispositivo con sus cubiertas exteriores en posición. La figura 2 es una vista aérea esquemática del PAS 100, en la que algunos elementos están parcial o completamente oscurecidos por elementos situados encima de dichos elementos, pero su posición y operaciones todavía serán claras por las figuras y la explicación siguiente. Esta realización de un PAS 100 extrae ADN de muestras de pacientes, tal como muestras cervicales tomadas del denominado "papanicolau". Muestras de células cervicales introducidas en a un medio de recogida de muestras tal como el descrito en la Solicitud Provisional 61/108.687 presentada el 27 de octubre de 2008, el descrito en la Solicitud de Estados Unidos número 12/605.605 presentada el 26 de octubre de 2009, o cualquier otra fuente de células del paciente.

El PAS 100 u otras realizaciones de un sistema preanalítico pueden ser usados en unión con un sistema analítico que analice o analice las muestras (por ejemplo, analizando el ADN que puede estar presente en la muestra). Por ejemplo, un sistema analítico ejemplar puede ser capaz de realizar los pasos de una detección de ácido nucleico tal como los descritos en los protocolos del ensayo Hybrid Capture 2 de Qiagen o del ensayo Next Generation Hybrid Capture®. Tales pasos pueden incluir carga de muestras, desnaturalización de ácido nucleico diana, hibridación de sonda, captura de diana, producción de señal, detección de señales y reporte de resultados del ensayo. Un sistema analítico ejemplar que puede ser usado para realizar estos u otros ensayos es el QIAensemble JÉ2000, que se puede obtener de Qiagen.

Una unidad de control central (UCC) puede ser usada para controlar y/o supervisar el PAS 100 y/o un sistema analítico situado hacia abajo, y una UCC ejemplar puede proporcionar una interfaz de procesamiento entre el PAS y el sistema analítico. Por ejemplo, una UCC puede combinarse con un PAS y un sistema analítico para realizar todos los pasos necesarios para preprocesar y analizar una muestra según los protocolos Hybrid Capture 2 o Next Generation Hybrid Capture®.

El PAS ejemplar 100 es una unidad generalmente autónoma que tiene varias posiciones de entrada y salida en las que un operador puede proporcionar suministros y quitar desperdicio y muestras procesadas. En la realización ejemplar, el PAS 100 incluye una entrada de rack de muestras 102, una salida de rack de muestras 104, un punto de acceso a viales de control y viales de rechazo 106, una primera entrada de punta de pipeta 108, una entrada de UTE 110, bandejas de reactivo 112, una segunda entrada de punta de pipeta 114, una entrada de placa de muestras 116, una salida de placa de muestras 118, y una o varias salidas de residuos sólidos 120. Las funciones de estas varias entradas y salidas se describen con más detalle más adelante. El PAS 100 también puede incluir una interfaz eléctrica adecuada (no representada) para conexión a una UCC que controla el dispositivo. Naturalmente, la UCC, o varias partes de ella, pueden estar integradas al PAS 100 propiamente dicho, en cuyo caso el PAS 100 puede estar provisto de una interfaz humana para recibir instrucciones de operación y/o visualizar el estado del sistema. Tal interfaz puede incluir varios elementos de interfaz conocidos en la técnica, tal como un monitor, monitor de pantalla táctil, teclado, ratón, micrófono, altavoz, lector de código de barras, etc. Aunque la disposición representada de entradas y salidas se ha seleccionado para esta realización, se entenderá que otras disposiciones pueden usarse en otras realizaciones.

El PAS ejemplar está adaptado para procesar muestras biológicas, incluyendo muestras de citología de base líquida (CBL) en placas de 96 pocillos estándar conteniendo el ácido nucleico extraído de la muestra. Durante el procesamiento, las muestras son tomadas de recipientes de muestras estándar, y procesadas en una tira de tubos de prueba, llamada la unidad de tubos de extracción ("UTE"). Un ejemplo de una UTE se describe más adelante en detalle con respecto a la figura 11. Cada UTE puede tener cualquier número adecuado de tubos de prueba, pero, en una realización, la UTE tiene ocho tubos de prueba de manera que correspondan convenientemente a una fila de una placa de 96 pocillos.

Preparación del sistema ejemplar

El PAS 100 se prepara para operación cargando en él muestras a procesar, y elementos consumibles, tal como puntas de pipeta 202, 204, reactivos 206, placas de muestras 208, y UTEs 210.

En la realización mostrada, las puntas de pipeta 202, 204 son cargadas en las entradas de punta de pipeta primera y segunda 108, 114. Las puntas de pipeta 202, 204 se pueden disponer en cualquier forma o soporte adecuado. En la realización mostrada, las puntas de pipeta 202, 204 están dispuestas en racks que soportan múltiples puntas 202, 204 en una orientación vertical para facilitar su recuperación por un pipetador automatizado. Múltiples racks de pipetas, que se representan por rectángulos en la figura 2, pueden cargarse en el PAS 100 a la vez, y avanzarse a la posición del pipetador automatizado por transportadores, brazos robóticos, u otros dispositivos adecuados como es conocido en la técnica. En esta realización, las entradas de punta de pipeta 108, 114 incluyen simples aberturas rectangulares que alimentan a los transportadores de racks de pipetas. Si se desea, se puede disponer puertas u otras cubiertas sobre estas aberturas. Los racks pueden depositarse en uno o varios recipientes de residuos sólidos 214 una vez que todas las pipetas se han quitado. Además, las pipetas usadas pueden depositarse en los racks antes de su desecho para minimizar el volumen de residuos sólidos.

Se cargan reactivos 206 en una o varias bandejas de reactivo 112. Las bandejas 112 pueden montarse en racks para que salgan de delante del PAS 100 con el fin de facilitar la carga y descarga. Además, cada bandeja 112 puede contener múltiples botellas de reactivo, que están conectadas a líneas de fluido para transportar los reactivos a las posiciones necesarias. Si es necesario, las bandejas 112 pueden incluir abrazaderas, tiras o cavidades de tamaño apropiado para mantener las botellas en posición. En el sentido en que se utiliza en este contexto, los reactivos pueden incluir cualquier fluido u otro material que se usa en los pasos de procesamiento realizados dentro del PAS 100, tal como soluciones químicas, agua desionizada, lisis, soluciones tampón, aceites, suspensiones de perlas de captura y análogos.

Las placas de muestras 208, como placas de muestras de 96 pocillos estándar conocidas en la técnica, se cargan en la entrada de placa de muestras 116. En la realización mostrada, múltiples placas de muestras 208 están apiladas una encima de otra en la entrada de placa de muestras 116. Durante la operación, la placa inferior 208 es avanzada a una posición de carga de placa de muestras 212 por un transportador u otros medios adecuados. Una vez llena, la placa de muestras 208 se hace volver a la salida de placa de muestras 118, y se añade a la parte inferior de una pila de placas de muestras previamente llenadas 208. Las placas de muestras llenas 208 son elevadas a la salida de placa de muestras 116, donde son recuperadas por un operador.

Se cargan UTEs 210 en la entrada de UTE 110. La entrada de UTE 110 conduce a un rack de UTEs que soporta las UTEs. Transportadores o brazos de robot avanzan las UTE 210 a una primera posición en la que las UTE 210 son llenados, y una segunda posición en la que se quitan del rack y son transportados para procesamiento adicional. Como se explica a continuación, las UTEs se puede construir para facilitar su movimiento a lo largo de un transportador por un brazo robótico o por otro mecanismo.

Las muestras son introducidas en el PAS 100 cargándolas en un rack de muestras 201 (figura 2), y deslizando el rack de muestras 201 a la entrada del rack de muestras 102. El rack de muestras 201 es movido por un transportador desde la entrada de rack de muestras 102 a una posición de procesamiento 216, y luego vuelve a la salida de rack de muestras 104 situada debajo de la entrada de rack de muestras 102. Cualquier sistema transportador adecuado puede ser usado para esta finalidad. Por ejemplo, una correa transportadora, brazos robóticos o rodillos accionados pueden ser usados para mover los racks de muestras 202 lateralmente, y se puede usar un elevador para bajar los racks de muestras 202.

Como se representa en la figura 2, se puede cargar un número de racks de muestras 202 en el PAS 100 en cualquier tiempo dado. Aunque sería posible escalar realizaciones de tal manera que el rack 202 incluya solamente una sola muestra (o eliminar simplemente el rack y usar el recipiente de muestra original como el soporte de muestra), es probable que se logre una productividad más alta incluyendo un número de muestras en cada rack. En una realización, cada rack de muestras 201 puede incluir cuarenta y dos o cuarenta y ocho posiciones de muestra dispuestas en una serie rectangular. Cuando se incrementa el número de posiciones de muestra, puede ser necesario proporcionar mayor exactitud al equipo (tal como un brazo robótico) usado para extraer los recipientes de muestras. Además, cada posición de muestra puede estar configurada para soportar recipientes de muestras de uno o varios tamaños diferentes, lo que es especialmente útil donde el PAS 100 se usa para procesar muestras que proceden típicamente de varias fuentes diferentes. Por ejemplo, el rack de muestras 201 puede estar adaptado para soportar viales de muestras típicamente usados en los kits de prueba PreservCyt, SurePath y/o DCM conocidos.

Visión general del procesamiento ejemplar

El PAS 100 procesa las muestras generalmente a lo largo de un recorrido designado por la línea de flecha de puntos. Hay tres etapas de procesamiento generales: una etapa de transferencia inicial en la que cada muestra es transferida a un recipiente de procesamiento (y en la que puede tener lugar algún otro procesamiento), una segunda etapa en la que las muestras son analizadas o procesadas a un formato analizable, y una etapa final en la que las

muestras son transferidas a un recipiente de salida estandarizado. El recipiente de salida, aquí representado como una placa ejemplar de 96 pocillos, puede sacarse entonces y analizarse.

5 El PAS 100 usa un sistema de procesado en el que los varios pasos son temporizados según un ciclo de reloj interno de longitud fija, repetitivo. El ciclo de reloj puede ser arbitrario, o se puede basar en parámetros de procesamiento, tal como las duraciones de pasos de procesamiento concretos. Por ejemplo, si un paso de procesamiento dura 100 segundos, durando 20 segundos el tiempo de transporte a dicho paso, y los pasos de procesamiento restantes pueden completarse dentro de dicho período de tiempo de 120 segundos, o unos múltiplos de dicho intervalo de tiempo, el ciclo de reloj se puede poner a 120 segundos. En la realización ejemplar, el ciclo de reloj es de aproximadamente 150 segundos (2-1/2 minutos). En esta realización, cada proceso o combinación de procesos tiene lugar generalmente durante un ciclo de reloj completo o un múltiplo del tiempo de ciclo de reloj. En la mayoría de los casos, cada UTE es movida al paso de procesamiento siguiente una vez por ciclo de reloj. En algunos casos, se puede llevar a cabo un paso de procesamiento en múltiples ciclos de reloj, lo que puede hacerse teniendo múltiples estaciones capaces de realizar el mismo paso en paralelo. Se apreciará que puede haber alguna variación en el tiempo de ejecución de cada paso debido a los tiempos de transporte, y algunos procesos pueden durar menos de un ciclo de reloj completo y estar inactivos hasta que comience el proceso siguiente. También se entenderá que el ciclo de reloj puede ser universal a través de todas las estaciones de procesamiento (es decir, el ciclo de reloj en cada estación se mide en base a un solo temporizador universal), o el ciclo de reloj puede ser relativo en cada estación (por ejemplo, el ciclo de reloj en cada estación puede comenzar una vez que se haya colocado una muestra en ella). Este último sistema puede ser útil donde los tiempos de transporte ocupan una porción significativa del ciclo de reloj, que puede ser el caso donde se usa un solo mecanismo de transporte de UTE. Usando el sistema anterior, el rendimiento puede incrementarse procesando múltiples muestras de forma paralela: realizando simultáneamente cada paso de procesamiento en múltiples muestras. Los pasos de procesamiento pueden agruparse con pasos similares para crear estaciones o módulos de procesamiento, lo que puede mejorar la eficiencia y reducir el tamaño del sistema.

En la etapa inicial, las muestras, dispuestas en los racks de muestras 202, son movidas hacia una estación de transferencia que tiene un lector de código de barras 218, una unidad mezcladora 220, y una unidad destapadora/tapadora 222. Cada muestra es procesada en la primera estación de transferencia, como representa el segmento de flecha A2, sacando el recipiente de muestra del rack de muestras 201, leyendo un código de barras en el recipiente de muestra usando el lector de código de barras 218, mezclando el recipiente de muestra en la unidad mezcladora 220 para homogeneizar el contenido, y destapando el recipiente de muestra en la unidad destapadora/tapadora 222. A continuación, un pipetador automatizado (no representado) transfiere una alícuota de la muestra desde el recipiente de muestra a una UTE 210. Cuando está llena, la UTE 210 se hace avanzar a una unidad de transferencia 224 que mueve la UTE desde el rack de UTEs a una zona de procesamiento 226.

En la realización mostrada, la zona de procesamiento 226 incluye una o varias estaciones de procesamiento. El tipo y el número de estaciones de procesamiento puede variar dependiendo del uso concreto para el que se emplee el PAS 100. Por ejemplo, la zona de procesamiento 226 puede incluir una estación de adecuación de muestra 228, una primera estación de mezcla 230, una primera estación de incubación 232, una segunda estación de incubación 234, una segunda estación de mezcla 236, una primera estación de aspiración 238, una segunda estación de aspiración 240, y una estación de transferencia final 242. Las estaciones pueden incluir múltiples recipientes UTE o estar duplicadas para que una operación pueda continuar a través de múltiples ciclos de reloj, como se describe mejor más adelante. Las estaciones de procesamiento se pueden disponer en una fila dentro de una sola cámara continua. Esta disposición puede simplificar la construcción u operación del PAS 100 de varias formas. Por ejemplo, puede ser posible usar un solo mecanismo de transporte, tal como un brazo robótico, para mover las muestras a lo largo de las estaciones de procesamiento. Además, el acceso a todas las estaciones de procesamiento puede estar convenientemente disponible desde la parte trasera de la máquina. Aunque se considera que la disposición lineal anterior proporciona ciertos beneficios, no es necesaria en todas las realizaciones, y en otros casos se puede usar una disposición a modo de carrusel u otras disposiciones.

El uso de un ciclo de reloj fijo y los varios elementos de entrada y salida en el PAS 100 permiten la operación continua con relativamente poca entrada por parte del usuario. Durante la operación, se añaden periódicamente muestras en la entrada de rack de muestras 102, y los racks procesados se quitan de la salida de rack de muestras 104. Se puede cargar cuatro racks en el dispositivo para procesamiento, y hay espacio para tres racks procesados. Sin la intervención del usuario, el procesamiento puede pararse una vez que un cuarto rack ha finalizado el procesamiento (aunque el procesamiento puede continuar durante un corto período de tiempo incluso después de finalizar el cuarto rack proporcionando un brazo de acceso que obtenga muestras de un quinto rack, como se explica más adelante). Así, se puede afirmar que la realización ejemplar opera en un intervalo de servicio de cuatro racks. Los cuatro racks procesados pueden quitarse durante el servicio para permitir la operación continua procese cuatro racks más sin intervención. Al objeto de minimizar la cantidad de tiempo de servicio necesario para operar el sistema, puede ser posible cargar en el PAS suficientes suministros de reactivos, puntas de pipeta, UTEs y bandejas de muestras para procesar cuatro o más racks llenos antes de precisar servicio adicional. Además, durante toda la operación, recipientes de residuos sólidos y líquidos 214, 250 reciben las puntas de pipeta gastadas, UTEs, racks de UTEs, líquidos aspirados, etc. Los tamaños de estos recipientes pueden seleccionarse de manera que se llenen aproximadamente durante el ciclo de servicio de cuatro racks, pero otros tamaños son posibles.

Aunque los elementos anteriores se pueden disponer en algunas realizaciones, el uso de puntos de acceso conveniente permite preferiblemente al usuario añadir suministros de forma continua y sacar residuos virtualmente en cualquier momento durante la operación. Esto maximiza la capacidad de servicio del dispositivo al mismo tiempo que se realizan otras tareas mientras la máquina opera. Se pueden añadir y quitar racks de entrada a medida que las muestras son procesadas. Dado que el sistema procesa un rack de entrada en aproximadamente 15 minutos, se puede añadir racks adicionales (y quitar los racks completados) en cualquier momento entre 15 minutos y 1 hora después del inicio de las operaciones, permitiendo una mayor utilización del tiempo libre. Dos soportes de control y dos soportes de rechazos permiten que las operaciones continúen incluso cuando se precise atención por parte del usuario, puesto que un soporte de control puede llenarse (o vaciarse el soporte de rechazos) mientras el otro sigue estando disponible para uso. Las realizaciones también pueden emplear un indicador visual para indicar cuándo hay que vigilar un soporte de control o rechazos, y pueden bloquear los soportes de control o rechazos u otros puntos de acceso para evitar que el usuario acceda a un soporte que esté reservado para uso o evitar el acceso cuando se estén realizando operaciones internas en el punto de acceso.

Se puede usar varios sensores para detectar la cantidad de suministros, y tal información puede ser visualizada en una interfaz de usuario o comunicada de otro modo a un operador. Por ejemplo, sensores ultrasónicos u otros dispositivos conocidos en la técnica pueden detectar el número de puntas de pipeta, UTEs y placas de salida disponibles, y los niveles de residuos sólidos y líquidos, y reportar estos niveles a la unidad de control. Con el fin de evitar paradas innecesarias durante el procesamiento, la unidad de control puede estar programada para no permitir que comience el procesamiento de muestras a no ser que se disponga de suficientes suministros/capacidad de residuos para que el procesamiento prosiga hasta la terminación. Se puede usar un indicador visual para mostrar los niveles de suministros, residuos y muestras de entrada. Opcionalmente, puede sonar una alarma audible para avisar acerca de niveles críticamente bajos de suministros, y/o para avisar del cese de operaciones debido a bajos niveles de reactivo o a mal funcionamiento. La alarma audible puede incluir indicaciones mediante voz que ayuden a identificar el fallo o los suministros específicos necesarios.

Como sucede con los otros consumibles, uno o varios reactivos pueden ser supervisados con sensores para detectar sus niveles. Los reactivos pueden añadirse en recipientes, con un sifón que baja a cada recipiente de reactivo, y bombas para aspirar reactivos a recipientes situados en placa. Los sensores de nivel de líquido determinan la cantidad de reactivo que hay en cada recipiente, permitiendo que el sistema de control solamente inicie el procesamiento de una muestra cuando haya en placa suficientes reactivos para completar el procesamiento. Adicionalmente, el recipiente en placa actúa como una "trampa de burbujas" porque el aire que entre a la línea de transporte entre un recipiente de reactivo y su depósito subirá a la parte superior del depósito y no será aspirado al sistema dispensador, que usa una entrada separada en el depósito y una bomba asociada para aspirar fluido de cada depósito. El uso de un depósito intermedio también permite cambiar las botellas de reactivo sin interrumpir el suministro de reactivo al PAS. En algunos casos, algunos reactivos pueden requerir mezcla periódica. Por ejemplo, algunos reactivos conteniendo partículas macroscópicas (por ejemplo, perlas de captura, catalizadores sólidos, etc) que son propensas a sedimentación y/o a formar grumos pueden precisar una mezcla periódica. El sistema mantiene tales reactivos suficientemente mezclados por recirculación del reactivo entre su depósito y recipiente de reactivo o dentro del depósito propiamente dicho. Además, cuando se espera que el sistema esté inactivo durante un período de tiempo (por ejemplo, al final de un turno de trabajo, para mantenimiento, etc), tales reactivos pueden ser expulsados de las líneas de dispensación de nuevo a su depósito de entrada. Es probable que los reactivos de alto costo se conserven igualmente bombeándolos de nuevo a su depósito de entrada cuando se espere que el sistema esté inactivo durante un período de tiempo.

Ejemplo de procesamiento

Una realización ejemplar de un método de procesamiento se describe ahora con referencia a las figuras 2 y 3A-3F. Aunque el método de procesamiento ayuda a explicar la operación de procesamiento de un PAS ejemplar 100, así como la operación de las estaciones de procesamiento ejemplares anteriores, se entenderá que no limita la descripción de ninguna forma.

En la realización de las figuras 3A-3F, el PAS 100 está configurado para realizar dos protocolos de ensayo diferentes: los protocolos "PC" y "Surepath". Estos protocolos tienen la finalidad de preparar las muestras para verificar la presencia de ADN del virus del papiloma humano ("VPH"). En esta realización, se usan dos protocolos porque las muestras se pueden disponer en diferentes botellas y/o medios.

Comenzando en el paso 302, se saca un recipiente de muestra de un rack de muestras 201 con un brazo robótico u otro mecanismo adecuado. En algunos casos, por ejemplo, donde se desee verificar los resultados de la prueba o la operación del sistema, el recipiente de muestra puede sacarse en cambio de un rack de muestras de control 244 que soporta un número de muestras de control. En el paso 304, un lector de código de barras 218 lee un código de barras situado en el recipiente de muestra para identificar y/o rastrear la muestra. Si no hay código de barras o el código de barras no está asociado con un paciente o es reconocido de otro modo por el sistema, el recipiente de muestra puede continuar mediante el procesamiento o, más preferiblemente, sacarse a un rack de viales de rechazo 246 como indica el paso 305. El rack de viales de rechazo 246 debe ser vaciado manualmente por el usuario, lo que

ayuda a asegurar que los fallos sean observados por el operador y que se tome alguna acción de seguimiento apropiada. Las muestras pueden ser rechazadas por muchas razones, incluyendo: cantidad insuficiente (CNS), imposibilidad de quitar el tapón, código de barras ilegible o no reconocido, etc. Por ejemplo, los tapones que no se pueden quitar, pueden aflojarse manualmente o la muestra puede ser transferida a otro recipiente; las muestras que tienen códigos de barras no reconocidos o ilegibles pueden ser identificadas manualmente; y las muestras CNS pueden ser procesadas manualmente (opcionalmente con la adición de un agente que facilite la extracción de la muestra) o pueden ser remitidas a un proveedor de atención sanitaria o paciente por no ser susceptible de ensayo.

En el paso 306, la muestra se mezcla para homogeneizar el contenido del recipiente de muestra. Las muestras pueden ser mezcladas o agitadas por varios métodos y dispositivos conocidos en la técnica, y no es necesario explicar aquí los detalles de tales medios de mezcla. Los ejemplos de agitadores incluyen agitadores en órbita, agitadores verticales, agitadores de inversión (adecuados para recipientes de muestras cerrados), agitadores de plataforma, agitadores de combinación (por ejemplo, agitadores similares a los usados como mezcladores de pintura comerciales), mezcladores del tipo de paleta, mezcladores por vibración, mezcladores ultrasónicos, y cualquier combinación de los mismos. Los medios de agitación pueden variar en factores tales como la forma del depósito en que se mantiene la muestra, la naturaleza de las muestras específicas que se analizan y la fracción en la que se detecta.

En el paso 308, se quita el tapón del recipiente de muestra. Si el tapón no se puede quitar, se lleva el recipiente de muestra al rack de rechazos 309 y se trata como se ha indicado anteriormente. Con el tapón quitado, un espécimen de cualquier tamaño adecuado (por ejemplo, 2000 ul en el protocolo PC y 1500 ul en el protocolo Surepath) se saca del recipiente de muestra en el paso 310. En el paso 312, este espécimen es dispensado a un tubo de prueba para procesamiento adicional. Después de sacar la muestra, se vuelve a poner el tapón en el recipiente de muestra, y el recipiente de muestra se vuelve a colocar en el rack de muestras 201, preferiblemente en su posición original. Cualquier dispositivo adecuado puede ser usado para transferir el espécimen al UTE. Por ejemplo, se puede usar un sistema de pipeteado automatizado tal como los que se pueden obtener de STRATEC Biomedical Systems AG de Alemania. Como se ha indicado anteriormente, el tubo de prueba puede ser parte de una UTE que tenga múltiples tubos, pero se puede usar cualquier otro recipiente adecuado para contener el espécimen en otras realizaciones.

En la realización ejemplar, la UTE tiene ocho tubos de prueba, y por lo tanto aloja ocho muestras. Como se explica a continuación, cada UTE es procesada hacia abajo según el ciclo de reloj ejemplar de 150 segundos. Como tal, los pasos 302, 304 y 308 son realizados ocho veces durante cada ciclo de reloj (es decir, una vez cada 18,75 segundos) de modo que la UTE se llena y desplaza a posición para ser preparado cuando comienza cada ciclo de reloj. Naturalmente, estos pasos pueden realizarse de forma más rápida, a condición de que se incluya un retardo para evitar que superen la tasa a la que tienen lugar las operaciones restantes.

A continuación, la UTE conteniendo el espécimen se coloca en la estación de adecuación de muestra 228, donde es comprobado en el paso 314 para determinar la adecuación de la muestra para procesamiento adicional. En una realización ejemplar, la realización del paso 314, que incluye el transporte a la estación de adecuación de muestra 228, puede durar aproximadamente un ciclo de reloj completo de 150 segundos. Se puede usar cualquier dispositivo adecuado de verificación de adecuación de muestra. Por ejemplo, la estación de adecuación de muestra 228 puede incluir un sistema medidor óptico, en el que la turbidez de la muestra es medida ópticamente para determinar si la muestra contiene una cantidad adecuada de células. Ejemplos de tales dispositivos se exponen en la Solicitud de Estados Unidos número 12/588.304, titulada "Garantía de adecuación de muestra usando técnicas de dispersión de luz por turbidez" y presentada el 9 de octubre de 2009 (también identificada como expediente número 74708.000601), y en la Solicitud de Estados Unidos número /___,___, titulada "Garantía de adecuación de muestra usando técnicas de dispersión de luz por turbidez" y presentada el 12 de noviembre de 2009 (también identificada como expediente número 74708.000601). Se realiza preferiblemente una medición de turbidez ejemplar dentro de aproximadamente diez minutos después de la dispensación de la muestra a la UTE para evitar la inexactitud que puede producir la sedimentación de la muestra. Opcionalmente, la UTE puede ser agitada, por ejemplo, por el dispositivo que la lleva a la estación de adecuación de muestra 228, o por un agitador montado en la estación 228, para ayudar a asegurar una medición de turbidez exacta. La turbidez también puede medirse de nuevo después de un intervalo de tiempo para determinar cuánta turbidez inicialmente medida es debida a clases de material no celular con un perfil de sedimentación (más rápido o más lento) diferente del de las células (por ejemplo, vello, mucus, bacteria), lo que puede proporcionar una mayor garantía de exactitud de la muestra. Si se determina que la muestra no es adecuada para pruebas adicionales (por ejemplo, hay demasiado pocas células en la muestra), el sistema de control del PAS 100 puede señalar la muestra en el paso 315. Las muestras señalizadas pueden seguir moviéndose a través de la zona de procesamiento 226, pero no se depositarán reactivos en la muestra para evitar el desperdicio innecesario de consumibles valiosos. Para simplicidad, sin embargo, una muestra inadecuada puede avanzar simplemente como si fuese una muestra adecuada, pero se indicará que los resultados se basan en una muestra inadecuada. En otras realizaciones, si la medición de adecuación de la muestra indica que una muestra contiene insuficientes células, el sistema puede estar configurado para pipetear de nuevo la muestra a su recipiente original y llevar el recipiente al rack de rechazos 246.

En el paso 316, la UTE 210 conteniendo las muestras es movida a la primera estación de mezcla 230. La primera estación de mezcla puede tener dos subestaciones separadas, 230a, 230b, cada una de las cuales está

dimensionada para contener una UTE. Se entenderá que, en otras realizaciones, la primera estación de mezcla puede tener una sola estación, o más de dos subestaciones. Las subestaciones 230a, 230b pueden estar separadas una de otra, pero preferiblemente están conectadas a una plataforma común y una sola unidad agitadora. La UTE se coloca en la primera subestación, donde se añade a las muestras cantidades adecuadas de un primer reactivo (60 ul para ambos protocolos) y una solución tampón (1000 ul para el protocolo PC y 1200 ul para el protocolo Surepath), y entonces se mezclan las muestras (por ejemplo, durante 15 segundos a 1000 rpm). Mientras todavía están en la primera subestación 230a, se puede añadir un segundo reactivo (por ejemplo, 25 ul), y la muestra se puede mezclar más (por ejemplo, 30 segundos a 1000 rpm). La UTE permanece en la primera subestación 230a durante un ciclo de reloj completo (menos tiempo necesario para el transporte). Puede usarse cualquier agitador adecuado o unidad agitadora en la estación de mezcla 230 para mezclar las muestras. Ejemplos de tales dispositivos se han descrito brevemente anteriormente, y no tienen que describirse ahora.

En el paso 318, la UTE es movida a la segunda subestación 230b de la primera estación de mezcla 230. Aquí, las muestras se mezclan (por ejemplo, durante 15 segundos a 1000 rpm), se puede añadir un tercer reactivo (ninguno para el protocolo PC, y 100 ul de un tercer reactivo para el protocolo Surepath), y las muestras se mezclan de nuevo (por ejemplo, durante 30 segundos a 1000 rpm). La UTE permanece en la segunda subestación 230b durante un ciclo de reloj completo (menos tiempo necesario para el transporte). Se entenderá que no es estrictamente necesario mover la UTE desde la primera subestación 230a a la segunda subestación 230b en todas las realizaciones.

Puede proporcionarse uno o varios dispensadores, tal como una unidad dispensadora móvil 248, para añadir las memorias intermedias y los reactivos a las muestras en las subestaciones 230a, 230b. La unidad dispensadora 248 puede ser controlada para dispensar la cantidad correcta de reactivos o memorias intermedias según el tipo de muestra situado en cada tubo de prueba a lo largo de la UTE. Pueden dispensarse reactivos a través de sistemas de fluido usando bombas, pistones y otros medios conocidos en la técnica. Los reactivos pueden ser dispensados a través de una boquilla que está en contacto con una muestra líquida a la que se han de dispensar, en cuyo caso puede ser deseable desechar la boquilla o lavarla entre dispensaciones a diferentes muestras, disminuyendo por ello la transferencia de muestra. Los reactivos también pueden ser dispensados en gotas o corrientes desde una boquilla que no esté en contacto con la muestra. La boquilla puede tener una abertura con un diámetro menor o igual al diámetro de las líneas de transferencia de fluido que transportan la muestra a la boquilla. Opcionalmente la boquilla puede ser simplemente una continuación de la línea de transferencia de fluido. La boquilla se puede hacer de un material hidrófobo o superhidrófobo, por lo que se evita que las gotitas de muestra se adhieran a la boquilla, y la posición y el volumen de dispensación se garantizan mejor. Los dispensadores de reactivo son de tipo multicanal, que permite dispensar un reactivo en paralelo a múltiples recipientes. Los detalles de tales dispensadores son conocidos en la técnica, y aquí no es necesaria su explicación.

En algunas realizaciones, puede ser deseable dispensar reactivos conteniendo partículas macroscópicas (por ejemplo, perlas de captura, catalizadores de sólido, etc) a la muestra. Las partículas macroscópicas pueden ser difíciles de dispensar de forma exacta y sistemática debido a su tendencia a adherirse a las líneas de dispensación y a las boquillas. Para ayudar a resolver estas dificultades potenciales, en una realización el PAS 100 puede dispensar una suspensión de macropartículas (por ejemplo, 60 ul) a la línea de dispensación para un reactivo de mayor volumen que se añade en el mismo paso de procesamiento (por ejemplo, 1000 ml o 1200 ul de solución tampón). Esto ayuda a nivelar las macropartículas a través de la línea de dispensación y asegurar que se añada el volumen correcto de perlas. Esta metodología también puede ayudar a evitar que las macropartículas se sequen, lo que por lo demás produciría pegajosidad y aglutinación, dando lugar a resultados inconsistentes o a tiempo de parada de la máquina. En la realización representada, el primer reactivo puede incluir 60 ul de fluido que tiene una suspensión de perlas macroscópicas de captura. Para obtener una dispensación exacta de este fluido, el brazo dispensador 248 puede colocarse en la posición deseada de la UTE, y entonces la suspensión de partículas macroscópicas se dispensa al recorrido de flujo de la suspensión tampón en una unión en T simple (es decir, la suspensión es inyectada en general en un ángulo recto al recorrido de flujo recto de la solución tampón). La suspensión de partículas macroscópicas puede ser inyectada antes de que comience el flujo de la solución tampón, lo que puede hacer que parte de la solución tampón en el recorrido de flujo salga por la boquilla de dispensación. Una vez que la suspensión está en el recorrido de flujo, el volumen relativamente grande de solución tampón es dispensado horizontalmente a través de la unión en T, haciendo salir las perlas y dispensándolas a la UTE. Cuando el volumen de reactivo es mayor que el volumen del recorrido de flujo, las perlas son dispensadas por completo al UTE. En la realización representada, el recorrido de flujo puede estar recubierto con Teflon™ (politetrafluoroetileno) para ayudar a evitar la adherencia de las macropartículas.

Naturalmente, pueden emplearse otros métodos para introducir las macropartículas al recorrido de reactivo de mayor volumen. Por ejemplo, las macropartículas pueden ser añadidas mediante un bucle de inyección de un inyector HPLC estándar que entonces se gira de manera que esté en línea con la línea de dispensación de solución tampón; o pueden añadirse a la línea de dispensación a través de una válvula controlada o unidireccional. Dado que la suspensión de macropartículas se añade a otro reactivo, puede ser dispensada a través de un recorrido más corto que si se añadiese directamente a las muestras; así, se reduce la longitud de los tubos dedicados a las macropartículas (que pueden requerir un mantenimiento o sustitución más frecuentes que el resto del sistema debido a la acumulación u obstrucción de macropartículas).

Si se desea, se puede proporcionar un sistema en la primera estación de mezcla 230 (o en cualesquiera otras estaciones en las que se añada fluido a las muestras o la medición del volumen de la muestra pueda ser útil) para ayudar a asegurar que los reactivos sean dispensados por completo a las UTE. Por ejemplo, puede usarse uno o varios telémetros ultrasónicos para medir los niveles de fluido en los tubos UTE después de dispensar los reactivos en ellos. Tales dispositivos son conocidos en la técnica y no tienen que describirse aquí. Si se halla que el nivel de fluido de cualquier muestra es más alto o más bajo que un rango de tolerancia predeterminado, se puede dar una alerta y la muestra puede señalizarse como se ha descrito anteriormente en el paso 315. Si los niveles de fluido en un número de tubos UTE son deficientes o están de otro modo fuera de un rango de tolerancia predeterminado, esto puede indicar una pérdida de suministro o un problema en las líneas de suministro, y el sistema puede iniciar un modo de fallo en el que se detiene el procesamiento de muestras adicionales (aunque el sistema puede estar configurado para seguir procesando muestras que tengan un volumen de reactivo adecuado hasta la terminación o algún punto de parada seguro predefinido). El sistema también puede llevar programado un sistema de realimentación para intentar añadir reactivos a muestras deficientemente llenas (a condición de que pueda determinarse el tipo del reactivo que falte), o para medir activamente el nivel de fluido durante la dispensación para asegurar niveles de llenado apropiados durante el proceso de dispensación.

En el paso 320, la UTE es movida a la primera estación de incubación 232, donde las muestras son incubadas durante un tiempo adecuado (por ejemplo, 10 minutos a 60 grados centígrados en ambos protocolos). Como se representa en la figura 2, la primera estación de incubación 232 puede incluir múltiples celdas o subestaciones, cada una de las cuales puede tener una UTE. Se proporcionan múltiples celdas porque las UTE permanecen en la primera estación de incubación 232 cuatro veces más tiempo que el ciclo de reloj de 150 segundos. Así, la provisión de al menos cuatro celdas permite introducir y sacar UTEs a/de la primera estación de incubación 232 cada 150 segundos, al mismo tiempo que cada UTE todavía es incubada adecuadamente durante 10 minutos. Como se representa, la primera estación de incubación 232 puede incluir una o varias celdas extra. Si se desea un tiempo de incubación más grande, puede emplearse un mayor número de posiciones en el bloque de calentamiento para proporcionar espacio suficiente para alojar UTEs para el número correspondiente de ciclos de reloj. Además, suponiendo que el tiempo de incubación dura 10 minutos, la adición de celdas extra también permite que el resto del sistema opere en ciclos de reloj más rápidos; por ejemplo, añadir una celda extra, como se representa, permite un ciclo de reloj de 120 segundos para el resto del sistema.

La primera estación de incubación 232 puede usar cualquier sistema de calentamiento adecuado para incubar las muestras. Por ejemplo, la primera estación de incubación 232 puede incluir uno o varios bloques de calentamiento de aluminio o acero que tienen muescas que se adaptan a la forma de la UTE y en las que los tubos de prueba UTE encajan de forma ajustada para recibir calor del bloque. Los bloques de calentamiento pueden ser calentados por calefactores de resistencia eléctrica u otros medios. En una realización preferida, los bloques de calentamiento aseguran uniformidad de temperatura dentro de aproximadamente un grado del punto establecido incluso cuando se instalan y quitan UTEs. Esto puede realizarse usando mecanismos de control de realimentación para controlar la temperatura del bloque de calentamiento, proporcionando aislamiento rodeando los bloques de calentamiento, proporcionando una masa suficiente del bloque de calentamiento para resistir los cambios de temperatura excesivos, o por cualquier combinación de estas u otras técnicas. Además, la masa y la forma del bloque de calentamiento pueden elegirse para asegurar que la temperatura siga siendo generalmente uniforme y no sea perturbada de forma inaceptable cuando se introduzcan o saquen muestras del bloque. El diseño de incubadoras adecuadas (del tipo de bloque de calentamiento u otros tipos) para la primera estación de incubación 232 es bien conocido en la técnica, y puede determinarse matemáticamente o a través de pruebas rutinarias. Si se desea, puede proporcionarse un interruptor de seguridad para cortar la alimentación al elemento de calentamiento si la temperatura se eleva por encima de un nivel predeterminado, por ejemplo, aproximadamente 85 grados centígrados. Naturalmente, podrían elegirse temperaturas más altas o más bajas de corte de seguridad dependiendo de la aplicación particular. Por ejemplo, si se usa una temperatura establecida más alta, puede ser necesaria una temperatura de corte de seguridad correspondientemente más alta; alternativamente, una temperatura más baja de corte de seguridad puede ser deseable donde se usan disolventes volátiles o disolventes con un punto de inflamabilidad especialmente bajo.

En el paso 322, la UTE es movida a la primera estación de aspiración 238. La primera estación de aspiración 238 incluye una estación de imanes que está adaptada para contener la UTE y tiene uno o varios imanes que están colocados junto a los tubos de prueba UTE. Las estaciones de imanes adecuadas son conocidas en la técnica. Los imanes pueden estar fijados en posición o moverse a posición cuando la UTE esté en posición, y pueden incluir cualquier tipo adecuado de imán o electroimán. Tales imanes son conocidos en la técnica, y realizaciones de disposiciones de imanes se describen más adelante en este documento con respecto a las figuras 14A y 14B. Los imanes atraen perlas macroscópicas paramagnéticas mezcladas con la muestra como el primer reactivo (véase anteriormente), y capturan dichas perlas y cualquier material atraído adyacente a una pared lateral del tubo. En una realización ejemplar, una barra horizontal puede estar situada enfrente de los imanes y ligeramente encima de ellos para producir una ligera interferencia con los tubos de prueba UTE que los presiona contra los imanes. Minimizar la distancia entre los tubos de prueba UTE y los imanes de esta forma puede proporcionar una aplicación más fuerte y más consistente del campo magnético a las perlas, y aumentar la velocidad y la efectividad de la atracción magnética de las perlas. Mientras las perlas son capturadas magnéticamente, se bajan uno o varios aspiradores a

los tubos para extraer fluidos. Cualquier aspirador adecuado, como los conocidos en la técnica o descritos posteriormente aquí con referencia a las figuras 15A y 15B, puede ser usado para aspirar el fluido de los tubos de prueba UTE. En una realización ejemplar, las puntas de aspirador se hacen de un material no magnético para evitar la atracción magnética de las puntas de aspirador al lado del tubo. En la realización ejemplar, los imanes son aplicados a los tubos UTE durante 90 segundos, y entonces se activa el aspirador para quitar el fluido llevándolo a un receptáculo de residuos líquidos 250. Los imanes permanecen aplicados durante la aspiración, y preferiblemente se fijan simplemente en posición y aplican en todo momento. Puede usarse un sensor ultrasónico para verificar que todo el líquido haya sido quitado de los tubos de prueba UTE después de finalizar la aspiración; tales dispositivos son conocidos en la técnica. la UTE permanece en la primera estación de aspiración durante un ciclo de reloj completo (menos tiempo necesario para transporte). Después de la aspiración, las perlas magnéticas y las células que están siendo comprobadas permanecen en los tubos de prueba UTE, posiblemente junto con cierta cantidad pequeña de fluido que no se extrajo durante la aspiración.

Después de aspirar los tubos de prueba UTE en el paso 322, el aspirador puede limpiarse (o pueden sustituirse las puntas) para evitar la transferencia de una muestra a la siguiente. El lavado puede realizarse bajando el aspirador a un baño 254 conteniendo agua y/u otras soluciones limpiadoras (por ejemplo, lejía seguido de agua), y aspirando una cantidad de agua. El lavado se puede hacer durante la aplicación inicial de los imanes durante 90 segundos en el paso 322, y preferiblemente no tarda un ciclo de reloj completo en finalizar. Se considera que esta técnica de lavado es suficiente para evitar la transferencia de muestra en el contexto de un ensayo ejemplar de ácido nucleico VPH. Opcionalmente, el aspirador puede limpiarse sumergiéndolo y sacándolo de una solución de lavado mientras se aplica vacío, creando una mayor turbulencia y fuerza de cizalladura debido a la aspiración intermitente de aire, que se espera que proporcione una mayor capacidad de limpieza. El protocolo anterior también puede lograr suficiente limpieza con menos producción de residuos líquidos. Si se desea, la prueba puede realizarse de forma rutinaria para asegurar que el lavado sea suficiente para lograr niveles aceptablemente bajos de transferencia de muestra. Si se desea una mayor limpieza, se puede emplear detergentes, disolventes orgánicos, sales y/o calentamiento de la solución limpiadora. El baño 254 también puede usar una solución limpiadora de circulación continua o intermitente o un suministro de agua para evitar la acumulación de contaminantes en él.

En el paso 324, la UTE es movida a la segunda estación de mezcla 236. De forma análoga a la primera estación de mezcla 230, la segunda estación de mezcla puede tener dos subestaciones 236a, 236b que están montadas en una plataforma común con un mecanismo de agitación común. En el paso 324, la UTE se coloca en la primera subestación 236a, y se dispensa una cantidad adecuada de una segunda solución tampón a los tubos de prueba UTE (1000 ul en ambos protocolos) por otra unidad dispensadora 252. Esta unidad dispensadora se puede construir como se ha descrito anteriormente o de cualquier otra forma adecuada, como es conocido en la técnica. Después de dispensar la solución tampón, la UTE se mezcla (por ejemplo, durante 30 segundos a 1500 rpm). la UTE permanece en la primera subestación 236a de la segunda estación de mezcla 236 durante un ciclo de reloj completo (menos tiempo necesario para el transporte).

A continuación, en el paso 326, la UTE es movida a la segunda estación de aspiración 240, donde se usa un imán para atraer las perlas paramagnéticas durante 120 segundos, y el fluido es aspirado a residuos usando un aspirador. El aspirador puede ser el mismo aspirador que el usado en el paso 322, y el aspirador puede limpiarse, tal como se ha descrito anteriormente, inmediatamente después de este paso de aspiración. El uso de una aplicación de imán de 120 segundos antes de la aspiración en este paso puede permitir una captura más completa de las perlas magnéticas, y puede ayudar a proporcionar suficiente tiempo de uso del aspirador en el paso 322, limpieza, y a continuación uso en el paso 326 en una UTE que está a lo largo del recorrido del proceso. la UTE permanece en la segunda estación de aspiración durante un ciclo de reloj completo (menos tiempo necesario para el transporte). Si no hay tiempo suficiente para realizar ambos pasos de aspiración (es decir, los pasos 322 y 326) una o ambas estaciones de aspiración pueden incluir una segunda subestación en la que se puede colocar un segundo UTE. Esto permite que la aspiración del paso 326 solape ciclos de reloj o que se produzca al inicio de un segundo ciclo de reloj.

En el paso 328, la UTE es movida a la segunda subestación 236b de la segunda estación de mezcla 236. Aquí, se dispensa una cantidad adecuada de una tercera solución tampón a los tubos de prueba UTE (30 ul en ambos protocolos), y el contenido de los tubos de prueba UTE se mezcla de nuevo (por ejemplo, durante 30 segundos a 1500 rpm). la UTE permanece en la segunda subestación 236b durante un ciclo de reloj completo (menos tiempo necesario para el transporte).

A continuación, las UTE son transportadas a la segunda estación de incubación 234, donde, en el paso 330, las muestras son incubadas durante un tiempo adecuado (por ejemplo, 10 minutos a 68,5 grados centígrados en ambos protocolos). La segunda estación de incubación puede incluir cualquier incubador, como es conocido en la técnica. Como se representa en la figura 2, la segunda estación de incubación 234 puede incluir múltiples celdas, cada una de las cuales puede contener una UTE. Se puede proporcionar celdas adicionales o menos celdas, según sea necesario.

Después de finalizar la segunda incubación, las muestras son movidas a la estación de transferencia final 242 donde las muestras son transferidas a una bandeja de muestras 208 en el paso 332. Aquí, las UTE se colocan en montajes que las mantienen en posición, y de nuevo se aplican imanes a los lados de los tubos de prueba UTE para atraer y

capturar las perlas macroscópicas paramagnéticas. Los imanes pueden ser aplicados, por ejemplo, durante 120 segundos antes de que las muestras (que en este caso pueden incluir ácido nucleico concentrado) sean aspiradas de los tubos de prueba UTE y transferidas a respectivos pocillos, por ejemplo, en una placa de muestras de 96 pocillos 208. En otra realización, que usa un ciclo de reloj de 120 segundos, los imanes pueden ser aplicados durante aproximadamente 50 segundos. La transferencia completa de muestras puede ser verificada por medición ultrasónica del nivel de líquido en la placa, como es conocido en la técnica. Se puede añadir reactivos o sustancias adicionales, por ejemplo, 20 ul de solución tampón y 45 ul de aceite, a cada pocillo además de cada muestra. Una vez que la placa de muestras 208 está llena, es transportada a la salida de placa de muestras 118 para eventual extracción.

Se puede usar cualquier dispositivo adecuado para transferir las muestras a la placa de muestras 208. Se puede usar, por ejemplo, uno o varios pipeteadores para llevar a cabo la transferencia final del paso 332. Ejemplos de tales dispositivos son conocidos en la técnica. En una realización preferida, sin embargo, se puede usar un pipetador de anchura fija y cuatro canales para aspirar muestras de los ocho tubos de prueba UTE a una fila de ocho pocillos en una placa estándar de 96 pocillos. Esta realización se describe con más detalle con referencia a las figuras 16-17B. Usando este dispositivo, el pipetador fija nuevas puntas de pipeta desechables, aspira muestras de cuatro tubos de prueba UTE adyacentes, dispensa las muestras a cada segundo pocillo a lo largo de una fila de una placa estándar de 96 pocillos, luego expulsa las puntas de pipeta usadas a los tubos UTE vaciados. El pipetador repite esta operación para los cuatro tubos de prueba UTE restantes para llenar los ocho pocillos en la placa de muestras 208. Toda esta operación en dos partes se completa para procesar completamente una UTE una vez cada ciclo de reloj. Para obtener cierta flexibilidad cuando este proceso empieza y se detiene, la estación de transferencia final 242 puede tener múltiples subestaciones que contienen una UTE. Esto permite que el paso de transferencia final 332 se inicie y pare entre ciclos de reloj del sistema.

Las pipetas usadas y las UTE son transferidas a un depósito de residuos sólidos 214. La expulsión de las pipetas a los tubos de prueba UTE disminuye el volumen de residuos sólidos, y permite que el sistema opere durante intervalos más grandes antes de vaciar la salida de desechos sólidos 214.

En el contexto de algunos ensayos, se espera que el proceso y sistema ejemplares anteriores permitan un rendimiento de muestras de hasta aproximadamente 1.400 muestras de pacientes por día, realizando destapado, un proceso de preparación de muestra de diez pasos (comenzando con el paso de adecuación de muestra), y salida de ADN purificado en un formato conveniente de 96 pocillos que puede ser procesado en equipo analítico existente. El primer grupo de muestras (es decir, el primer UTE lleno de muestras) es procesado aproximadamente 50 minutos después de arrancar el sistema, completándose UTEs adicionales a intervalos de 2,5 minutos después. En consecuencia, la primera placa de salida de 96 pocillos se produce en aproximadamente 77,5 minutos, con intervalos de 30 minutos para completar las placas posteriores. En otras realizaciones, el rendimiento esperado del sistema puede ser de aproximadamente 35 minutos a la terminación del primer UTE, completándose UTEs posteriores a intervalos de aproximadamente 2 minutos. Esto da lugar a un tiempo de terminación de la primera placa de 96 pocillos de aproximadamente 57 minutos y tardando cada placa posterior aproximadamente 24 minutos en completarse posteriormente. Naturalmente, el tiempo del intervalo y la tasa de producción variarán en otras realizaciones, dependiendo del número de pasos de procesamiento, el volumen de procesamiento de muestras (es decir, el número de muestras procesadas en cualquier tiempo dado), etc.

Se entenderá por el ejemplo anterior que las realizaciones pueden proporcionar un beneficio significativo por estar adaptadas a la realización de múltiples protocolos de ensayo diferentes en muestras. Incluso puede disponerse una mezcla aleatoria de tales muestras en un solo rack de muestras. Durante el procesamiento, el tipo de muestra puede ser identificado reconociendo e identificando un elemento del recipiente de muestra, leyendo un elemento indicativo en un código de barras, o por otros medios. Alternativamente, el tipo de muestras en un rack puede ser mapeado y asociado con un código de barras en el rack que se lea cuando se coloque en el sistema, o el usuario puede introducir simplemente de forma manual los tipos de muestra en el sistema. Independientemente de los medios para identificar el tipo de muestra, el sistema puede prepararse y programarse para procesar tipos diferentes de muestras según diferentes protocolos, como se ha descrito anteriormente con relación a los protocolos PC y Surepath. Como tal, grupos mezclados de muestras de PreservCyt y SurePath pueden acomodarse simultáneamente incluso en el mismo UTE. El sistema puede rastrear automáticamente qué tipo de muestra hay en qué posición y puede acomodar ininterrumpidamente las diferencias de protocolo (por ejemplo, diferencias en la cantidad o el tipo de reactivo añadido). En el ejemplo anterior, el ciclo de reloj acomoda ambos protocolos, y en otras realizaciones el ciclo de reloj y los pasos de procesamiento pueden ser modificados para acomodar varios protocolos.

Aunque el ejemplo anterior requiere poco procesamiento adicional para los dos protocolos, en otras realizaciones, pueden proporcionarse reactivos y estaciones de procesamiento adicionales, si es necesario, para proporcionar los pasos de procesamiento dispares necesarios. En otras realizaciones, puede ser posible modificar los protocolos de procesamiento de dos tipos de muestras diferentes para minimizar o eliminar cualesquiera pasos dispares de procesamiento. Por ejemplo, puede ser posible usar unos protocolos más similares o incluso idénticos para muestras de prueba de PC y Surepath, por ejemplo, pretratando muestras de uno o ambos tipos en una etapa precoz del procesamiento (por ejemplo, añadiendo solución tampón para proporcionar volúmenes de procesamiento uniformes). Otras variaciones serán evidentes a la luz de la presente descripción. También será evidente que la

naturaleza de los reactivos concretos, soluciones tampón, muestras de prueba y análogos, variará dependiendo del uso deseado de la realización concreta, y los detalles de cualquier protocolo concreto que se desee seguir durante el procesamiento. Como tal, no se considera que una comprensión de la naturaleza exacta de los materiales concretos que pueden usarse en realizaciones ejemplares sea necesaria para facilitar o esclarecer la comprensión de la invención, y no es necesario en esta descripción identificar específicamente tales elementos.

Realizaciones ejemplares del equipo de procesamiento y métodos relacionados

Como se ha sugerido anteriormente, se apreciará que se puede usar cualquier maquinaria o equipo adecuado para desplazar las muestras a través del PAS 100 y sus varios pasos de procesado. Por ejemplo, los sistemas aquí empleados pueden usar una variedad de dispositivos robóticos conocidos en la técnica para automatizar el movimiento de muestras, reactivos y otros componentes del sistema. Los sistemas robóticos ejemplares tienen capacidades de mover muestras en uno, dos o tres ejes y/o de girar muestras alrededor de uno, dos o tres ejes. Los dispositivos robóticos ejemplares se mueven en una pista que puede estar situada encima, debajo o al lado de las piezas. Típicamente un componente robótico incluye un componente funcional, por ejemplo, un brazo capaz de agarrar y/o mover una pieza, insertar un pipetador, dispensar un reactivo, aspirar, etc. Los dispositivos robóticos pueden ser trasladados en una pista, por ejemplo, en la parte superior, la parte inferior o el lado de una zona de trabajo, y/o pueden incluir segmentos articulados que permiten que el brazo llegue a posiciones diferentes en la zona de trabajo. Los dispositivos robóticos pueden ser movidos por motores conocidos en la técnica, que pueden ser accionados, por ejemplo, eléctrica, neumática o hidráulicamente. Cualquier sistema de control de accionamiento adecuado puede ser usado para controlar los dispositivos robóticos, tal como programación PLC estándar u otros métodos conocidos en la técnica. Opcionalmente, los dispositivos robóticos incluyen sistemas de realimentación de posición que miden óptica o mecánicamente la posición y/o la fuerza, y permiten que el robot sea guiado a una posición deseada. Opcionalmente, los dispositivos robóticos también incluyen mecanismos de certeza de posición, tal como topes mecánicos, marcadores ópticos o guías láser, que permiten obtener posiciones particulares repetidas veces.

A la luz de la presente descripción, el diseño de realizaciones adecuadas cae dentro de los conocimientos de las personas de conocimientos ordinarios en la técnica sin experimentación excesiva. No obstante, se ha hallado que varios subsistemas que tienen diseños concretos pueden ser usados en varias posiciones dentro del PAS 100 u otros sistemas de procesamiento para proporcionar una operación adecuada o mejorada. Ejemplos de tales sistemas se describen más adelante.

Equipo ejemplar de admisión y transferencia inicial

La figura 4 proporciona una vista isométrica parcial de la zona de admisión de muestras y transferencia inicial de la realización de la figura 1. Aquí, se puede ver que la entrada de rack de muestras 102 conduce a una pista transversal lateral 402 por la que los racks de muestras 201 llegan al lector de código de barras 218, los mezcladores 220 y la unidad destapadora/tapadora 222. El rack de muestras 201 que llega más lejos a lo largo de la pista 402 puede colocarse en un elevador, tal como una plataforma con contrapeso servooperada. Una vez que todas las muestras del rack de muestras 201 han sido procesadas, el elevador baja el rack de muestras 201 a una pista transversal lateral inferior 414 que transporta los racks de muestras 201 a la salida de rack de muestras 104. Cualquier transportador adecuado, por ejemplo, rodillos accionados, correas sinfín, brazos robóticos de lanzadera, etc, pueden ser usados para mover los racks 201 a lo largo de las pistas 402, 414.

Dos racks de muestras de control 244 y dos racks de viales de rechazo 246 están instalados en el punto de acceso a viales de control y viales de rechazo 106 situados en la parte delantera del dispositivo. Estos racks 244, 246 están montados en pistas correspondientes dentro del PAS 100. Los racks y pistas adecuados para esta finalidad son conocidos en la técnica y no es necesario describirlos aquí.

Con referencia a la figura 5, los racks de muestras 201 pueden incluir cualquier rack adecuado que tenga cualquier número de soportes de muestra 502. Cada soporte de muestra 502 puede estar adaptado para soportar botellas de muestra 504 de varios tamaños diferentes. Por ejemplo, cada soporte 502 puede tener en su extremo inferior 506 un diámetro relativamente pequeño que está adaptado para soportar botellas más pequeñas 504, y en su extremo superior 508 un diámetro relativamente grande para soportar botellas más grandes (no representadas). Se puede disponer una zona rebajada o abertura 510 en la parte inferior del soporte 502 para ayudar a centrar y soportar botellas 504 que tienen un extremo puntiagudo, redondeado o cónico 512, tal como la botella representada 504.

Con referencia de nuevo a la figura 4, un brazo de acceso 404 está montado pivotante y verticalmente en una lanzadera 406 que, a su vez, está adaptada para moverse lateralmente a lo largo de una pista de brazo de acceso 408 situada encima de los racks de muestras 201. Girando selectivamente el brazo de acceso 404 alrededor de la lanzadera 406, subiendo y bajando el brazo de acceso 404, y desplazando la lanzadera a lo largo de la pista 408, el brazo de acceso 404 puede acceder a todas las muestras situadas en el rack de muestras 201 más próximo al lector de código de barras 218. Además, para obtener una operación continua cuando el elevador está bajando los racks a la pista inferior para extracción, el brazo de acceso 404 también puede estar adaptado para acceder a al menos algunas de las muestras situadas en el rack de muestras siguiente 201. Se puede usar cualesquiera mecanismos de

accionamiento y sistemas de control adecuados para manipular el brazo de acceso 404, y tales dispositivos son conocidos en la técnica y no es necesario describirlos aquí. El brazo de acceso 404 puede ser sustituido alternativamente por un brazo robótico multipivote que puede acceder a todas las posiciones de rack de muestras necesarias sin requerir una lanzadera móvil. En otras realizaciones, los racks 201 pueden ser movidos para asistir al brazo de acceso en la subida y el depósito de botellas de muestra 412. Se puede usar otras variaciones en un brazo de acceso 404 u otros tipos de mecanismos de transferencia en otras realizaciones.

En su extremo distal, el brazo de acceso 404 tiene un agarrador 410 que está adaptado para agarrar y mover botellas de muestra 412 que tienen varios tamaños. El agarrador incluye una superficie de contacto que transmite fuerza a la botella de muestra para controlar su posición y movimiento. El agarrador puede incluir múltiples elementos que aplican fuerzas diferenciales a la botella de muestra. Por ejemplo, un elemento puede sujetar el cuerpo de botella, y otro puede sujetar el tapón de la botella y aplicar una fuerza para quitarlo. Muchos agarradores diferentes son conocidos en la técnica y pueden ser usados dentro del alcance de la presente descripción; consiguientemente, las descripciones siguientes de agarradores ejemplares se deberán entender en sentido ilustrativo, más bien que como limitación. En el ejemplo mostrado, el agarrador 410 puede incluir un plato expansible o tipo de dedo que tiene mordazas que acomodan botellas de muestra generalmente circulares 412. Las mordazas pueden estar escalonadas para agarrar botellas que tienen diámetros diferentes en cada posición de escalón. Una o varias mordazas pueden ser móviles, por ejemplo, ser accionadas neumáticamente, accionadas hidráulicamente, movidas por un motor, o estar acopladas a un muelle o un material flexible. El movimiento puede ser traslacional y/o de pivote. Un ejemplo de otro agarrador adecuado se expone en la Publicación de la Patente de Estados Unidos número 2008/0247914.

También se pueden usar otros agarradores adecuados. Por ejemplo, se puede usar un agarrador de fuelle o un agarrador de tira (es decir, agarradores que tienen un material flexible, tal como metal, cuero, caucho, plástico, etc, formando un bucle que se cierra alrededor de una pieza). También se puede usar un agarrador de ventosa. Los agarradores de ventosa tienen una superficie de contacto capaz de formar un cierre hermético contra una pieza, permitiendo que la pieza sea sujeta por vacío. Se puede formar un cierre hermético de vacío evacuando el aire (usando una bomba o presionando la ventosa contra la pieza) de una cámara definida por la superficie de la pieza y la superficie del agarrador. Alternativamente, o, además, el volumen de la cámara puede incrementarse aplicando una fuerza que tira de la superficie del agarrador, dando lugar también a vacío parcial. Una vez establecido un vacío parcial, la pieza es sujeta contra el agarrador por presión atmosférica. La pieza puede ser liberada entonces restableciendo la presión ambiente dentro de la cámara, que rompe el cierre hermético, por ejemplo, abriendo un paso a través del agarrador, por deformación de la superficie de contacto entre el agarrador y la pieza, o dejando que salga aire u otro fluido de o a través de la pieza a la cámara. También se puede usar un agarrador magnético. Los agarradores magnéticos incluyen una porción magnetizada capaz de aplicar fuerza a una pieza. La fuerza magnética puede ser liberada de forma controlable, por ejemplo, utilizando un electroimán que se enciende y apaga, y/o teniendo una porción magnetizada que es capaz de moverse con relación a una superficie de contacto, de tal manera que la porción magnetizada pueda ser alejada de una pieza para facilitar la liberación. Alternativamente, un agarrador magnético puede liberar una pieza haciendo que la pieza sea agarrada por otro agarrador, por lo que la pieza es liberada cuando el agarrador magnético se retira.

El brazo de acceso 404 está programado para quitar cada botella de muestra 412 del rack de muestras 201, colocar la botella 412 en el lector de código de barras 218, quitar la botella 412 del lector de código de barras 218 después de tomar una muestra, y devolver la botella 412 a la posición en el rack 201 del que se tomó. Además, el brazo de acceso 404 puede estar adaptado para quitar muestras de control de los racks de muestras de control 244, y colocar las muestras rechazadas en los racks de viales de rechazo 246.

Equipo UDT ejemplar

Las figuras 6A y 6B ilustran un lector de código de barras ejemplar 218, una unidad agitadora 220 y una unidad destapadora/tapadora 222 con más detalle. Colectivamente, estos se denominan aquí la "UDT", pero una UDT también puede incluir solamente algunos de estos elementos y/u otros elementos. La UDT puede ser usada según los procesos aquí descritos, o de otras formas, para proporcionar alto volumen de procesamiento de especímenes en varios contextos y para reducir la necesidad de depender de procesos que requieren mucha mano de obra y que pueden someter al personal a exposición a muestras y lesiones por movimiento repetitivo. Por ejemplo, la UDT puede ser usada como un sistema de plataforma abierta que puede estar integrado en varios sistemas de procesamiento, o usarse como una unidad autónoma separada. Existen varias aplicaciones para una UDT tal como las aquí descritas, y pueden tener aplicación concreta en procesos de citología líquida, tal como procesamiento de especímenes cervicales, prueba de mancha PAP, prueba de ADN VPH, etc.

En la realización ejemplar, un lector de código de barras 218 puede incluir una cámara cilíndrica 602 en la que un brazo de acceso u otro dispositivo inserta una botella de muestra 604. La cámara 602 puede estar adaptada para contener varios tipos diferentes de botellas de muestra 604, como las explicadas en otro lugar en este documento. Uno o varios escáneres de código de barras 606 están dispuestos alrededor de la periferia del lector de código de barras 218. La cámara 602 puede estar adaptada para girar y poner un código de barras de la botella 604 a la vista de uno o ambos escáneres 606 para leer el código. En otras realizaciones, se puede usar un brazo de transporte

608 para sujetar y girar la botella 604. El brazo de transporte 608 puede incluir cualesquiera mecanismos adecuados de agarre y de accionamiento, y puede estar adaptado para transportar la botella 604 a la unidad agitadora 220 y/o la unidad destapadora/tapadora 222. Un ejemplo de un agarrador de brazo de transporte adecuado se representa en la figura 7B, que ilustra un plato 720 que tiene dos mordazas 722 montadas en él. El plato 720 está montado en un husillo y es movido en rotación por un motor adecuado. Las mordazas 722 están adaptadas para entrar y salir radialmente con relación al eje de giro del plato 720 con el fin de agarrar las botellas 724, 726, aunque en otras realizaciones se puede usar otros movimientos de agarre, como es conocido en la técnica. Como se representa en las dos ilustraciones, al menos dos botellas de tamaño diferente 724, 726 pueden ser manipuladas por el plato 720. Esto puede facilitarse dotando a las mordazas 722 de escalones 728, 730 que corresponden a diferentes tamaños de botella, como se representa. En otras realizaciones, pueden acomodarse diferentes tamaños de botella dotando a las mordazas 722 de un rango de recorrido grande, o por otros medios. Aunque el lector de código de barras representado 218 puede ser adecuado en algunas realizaciones, se apreciará que puede ser movido o sustituido por un lector de código de barras montado en un brazo de acceso que cargue muestras directamente a la unidad agitadora 220 o la unidad destapadora/tapadora 222. También se puede colocar un lector en otras posiciones, como se describe en otro lugar de este documento.

La unidad agitadora 220 puede incluir cualquier disposición adecuada de uno o varios mezcladores de muestra. Tales dispositivos son operados típicamente por un sistema de accionamiento descentrado u otro mecanismo, y son conocidos en general en la técnica. En la realización mostrada, se han colocado dos agitadores en la unidad agitadora 220. Cada agitador incluye un par de cámaras cilíndricas adyacentes 610, 612, cada una de las cuales está adaptada para contener botellas de uno o varios tamaños diferentes. En una realización, representada en la figura 7C, un par de agitadores 702 puede estar montado en una plataforma 704 que está adaptada para moverse a lo largo de una pista 706 antes, después o durante la operación de agitación. Estos agitadores 702 pueden incluir múltiples cámaras unidas para contener botellas de tamaño diferente. Además, una cámara de contención inactiva 708 que no se agita, pero que está asociada con la UDT y se utiliza para contener una o varias botellas de muestra en etapas de transporte intermedias, se puede disponer en la plataforma 704 o en otro lugar en esta u otras realizaciones.

La unidad destapadora/tapadora 222 está situada adyacente a la unidad agitadora 220. La unidad destapadora/tapadora 222 incluye dos dispositivos de agarre de botella 614 que están adaptados para sujetar las partes inferiores de las botellas de muestra 604 (preferiblemente independientemente del tamaño o la forma), y dos agarradores de tapón 616 que están adaptados para agarrar y girar los tapones de las botellas. Los dispositivos de agarre de botella 614 pueden estar montados en una plataforma rotativa 618, cuya finalidad se describe más adelante. Con referencia a la figura 7A, un dispositivo ejemplar de agarre de botella 614 puede incluir un dispositivo de agarre de fuelle. Los agarradores de fuelle son dispositivos accionados neumática o hidráulicamente que tienen una vejiga inflable 712 que puede inflarse para ejercer presión de contacto con la botella 604. La vejiga 712 tiene en general una forma análoga a un cilindro, toro o toro alargado, y está situada dentro de un cilindro rígido 716 contra el que ejerce presión para generar una fuerza de agarre cuando se infle. En otras realizaciones, la vejiga 712 puede tener otras formas, y puede operar presionando la botella 604 contra una superficie estacionaria o por otros medios. La vejiga 712 se puede hacer de cualquier material capaz de expandirse cuando la sustancia de accionamiento es presurizada, tal como caucho, plástico u otro material elastomérico. La superficie de la vejiga puede usarse para contactar y agarrar la botella 604.

En la realización ejemplar mostrada, varios nervios 714 están dispuestos en varias posiciones alrededor de la circunferencia interior de la vejiga 712 y fijados a la vejiga 712 por adhesivos, puntadas u otros medios. Se considera que los nervios 714 ayudan a orientar la botella 604 en una orientación vertical, y pueden mejorar el agarre en la botella 604. Los nervios 714 pueden ayudar a agarrar botellas de tamaño diferente, pero también puede ser deseable en otras realizaciones quitar los nervios con el fin de facilitar posiblemente un mayor rango de tamaños de botella. Los nervios 714 pueden ser vástagos lisos, o pueden ser tratados para aumentar su contacto de rozamiento con la botella. Incluso habiendo nervios 714, parte de la superficie de la vejiga todavía puede contactar la botella 604 cuando la vejiga está inflada. La vejiga 712 puede incluir otros elementos en otras realizaciones. Por ejemplo, la vejiga 712 puede tener pasos circunferenciales para ayudar a centrar y sujetar botellas de muestra de tamaño diferente 604. Aunque los agarradores de fuelle anteriores 614 pueden ser preferibles en algunas realizaciones, otros agarradores, tales como platos de expansión o mordazas, agarradores de tira y análogos, pueden ser usados en otras realizaciones.

Como se ha indicado anteriormente, la unidad destapadora/tapadora 222 también incluye un par de agarradores de tapón 616. Los agarradores de tapón pueden incluir cualquier mecanismo adecuado que tenga un agarrador para sujetar los tapones de botella de tamaño apropiado y un mecanismo de accionamiento para girar el agarrador. Los agarradores de tapón 616 también pueden tener un componente de movimiento vertical para elevarlos y bajarlos cuando haya que agarrar y quitar los tapones de botella. Una realización de tal agarrador se ha explicado anteriormente con respecto a la figura 7B. Naturalmente, se pueden usar otros diseños en otras realizaciones, tal como los descritos en otro lugar en este documento o como es conocido en la técnica. Por ejemplo, las realizaciones de las figuras 6A y 6B son similares a la representada en la figura 7B, pero pueden usar tres mordazas escalonadas 620 en lugar de dos. Los agarradores de tapón 616 pueden montarse en un brazo de movimiento transversal o un

rack de modo que puedan moverse lateralmente. En tal realización, los agarradores de tapón 616 pueden ser usados para tomar botellas de la unidad agitadora 220 y moverlas a los dispositivos de agarre de botella 614.

5 En el uso, un mecanismo de transferencia, que puede ser el brazo de transporte 608 usado para girar las botellas en el lector de código de barras 218 o algún otro mecanismo, tal como los agarradores de tapón 616, transporta botellas a los dispositivos de agarre de botella 614 y los baja a posición. El fuelle en los dispositivos de agarre de botella 614 se infla preferiblemente antes de que el mecanismo de transferencia suelte la botella 604, para expandir por ello la vejiga 712 y mantener fijamente la botella 604 centrada en el fuelle. Esta acción de centrado ayuda a asegurar que las botellas estén centradas y que los agarradores de tapón 616 sean capaces de agarrar efectivamente los tapones de botella. El fuelle se mantiene inflado para asegurar la retención de la alineación apropiada durante los pasos posteriores y hasta que se termine el retapado. Cada fuelle 614 puede inflarse preferiblemente de forma independiente, pero esto no es estrictamente necesario.

15 Durante el destapado, el dispositivo de agarre de botella 614 sujeta la parte inferior de la botella 604, y el dispositivo de agarre de tapón 616 sujeta el tapón de botella. El dispositivo de agarre de tapón 616 se gira y el destapado puede ser detectada midiendo el desplazamiento en función del tiempo, desenroscándose completamente un tapón roscado cuando el desplazamiento ya no aumenta con la rotación adicional. En este punto, el agarrador de tapón 616 puede ser elevado activamente para dejar libre el resto de la botella 604. El destapado también puede realizarse aplicando una fuerza hacia arriba que separa inmediatamente la base y el tapón una vez que las roscas ya no están enganchadas. Los tapones roscados de botellas de muestras cervicales como los usados en viales SurePath o PreservCyt® estándar, pueden quitarse usando estos u otros métodos. Donde el dispositivo de agarre de tapón 616 debe acomodar tapones de tamaños diferentes y botellas de diferentes longitudes, el dispositivo de agarre de tapón 616 puede ser controlado de cualquier forma adecuada. En una realización, en la que hay dos botellas, de las que una es más alta y más estrecha y la otra es más corta y más ancha, la diferencia de forma puede tenerse en cuenta para hacer simplemente que las mordazas de agarre de tapón 616 se gradúen para sujetar la botella alta y estrecha en una posición superior, y la botella ancha y baja en una posición inferior. La realización de las figuras 6A y 6B puede proporcionar esta funcionalidad.

30 El retapado se lleva a cabo esencialmente invirtiendo los pasos del destapado. Preferiblemente, la base de la abertura del tapón es ligeramente más ancha que la parte superior de la botella de tal manera que la alineación se simplifica. La alineación de la base y el tapón puede ser asistida o realizada por sensores (por ejemplo, sensores ópticos o ultrasónicos que directa o indirectamente determinan la posición de la base o del tapón) o controlando las posiciones de los agarradores 614, 616 usando mecanismos de control de movimiento exacto tales como motores paso a paso o servos.

35 Aunque las realizaciones representadas se refieren generalmente a operaciones de destapado y tapado de tapones desenroscables, se entenderá que, en otras realizaciones, la UDT puede estar adaptada para realizar estas operaciones en tapones de empuje en lugar o además de tapones roscados. En tal realización, los agarradores 614, 616 pueden estar adaptados para aplicar una fuerza para quitar el tapón de una botella. Tales modificaciones serán evidentes en base a la presente descripción. Realizaciones ejemplares de tales tapones de empuje se pueden ver, por ejemplo, en la Solicitud de Estados Unidos número 61/272.603, titulada "Cierre y método de usarlo" y presentada el 9 de octubre de 2009 (también identificada como expediente número 74708.000101), y en la Solicitud de Estados Unidos número /___,___, titulada "Cierre y método de usarlo" y presentada el 12 de noviembre de 2009 (también identificada como expediente número 74708.000101).

45 Como se ha indicado anteriormente, la unidad destapadora/tapadora 222 puede ir montada en una plataforma rotativa 618. La plataforma 618 se puede girar cuando sea necesario por cualquier mecanismo de accionamiento y sistema de control adecuados. Como se explica con más detalle en los ejemplos de proceso ejemplares siguientes, la plataforma 618 se puede girar para colocar las botellas contenidas en los dispositivos de agarre de botella 614 en varias posiciones para varios pasos de procesamiento. Por ejemplo, la plataforma se puede girar 90 grados para colocar una botella en una estación de pipeteado donde se usa una pipeta para aspirar una muestra de la botella. La unidad destapadora/tapadora 222 se representa en la posición de destapado (y tapado) en la figura 6A, y en la posición de aspiración en la figura 6B.

55 Para no chocar con la punta de pipeta en la parte inferior de un tubo, la aspiración puede efectuarse con una pipeta a cierta distancia de la parte inferior de un tubo. Las muestras se pueden disponer en una botella de fondo plano o tubo u otra configuración de la que es difícil pipetear automáticamente toda la muestra, dando lugar a un volumen muerto alto. En una realización ejemplar, la botella de muestra de entrada 604 puede inclinarse (por ejemplo, sujetarse a un ángulo de entre aproximadamente 15 y 20 grados con respecto a la vertical) durante el pipeteado, de tal manera que el volumen muerto se reduzca haciendo que la muestra se recoja en la parte bajada del tubo. Por ejemplo, el pipeteado puede realizarse con la punta de pipeta a aproximadamente 1 milímetro de la parte inferior de un vial PreservCyt estándar, dando lugar a aproximadamente 1 ml de volumen muerto debido al fondo plano del tubo. Inclinando el vial, la misma separación de aproximadamente 1 mm entre la punta de pipeta y la parte inferior del tubo da lugar a un volumen muerto de sólo aproximadamente 0,1 ml. Así, la inclinación permite recuperar aproximadamente 0,9 ml de volumen adicional de la muestra. Dado que el volumen de ensayo requerido es típicamente de sólo unos pocos mililitros (dependiendo del ensayo concreto que se realice), la recuperación

incrementada de 0,9 ml adicionales puede disminuir en gran medida la fracción de muestras que en caso contrario sería rechazada (o que requeriría intervención manual) debido a volumen insuficiente.

5 La inclinación puede realizarse mediante métodos estándar conocidos en la técnica. En la realización mostrada, los dispositivos de agarre de botella 614 están montados en porciones articuladas de la plataforma rotativa 618. Articulaciones neumáticas 622 están conectadas a la plataforma 618, y adaptadas para elevar la plataforma 618 en la estación de pipeteado, tal como se representa en la figura 6B. Cuando no es necesario inclinar el vial, las porciones articuladas de la plataforma pueden mantenerse en una posición horizontal por las articulaciones 622 o simplemente por gravedad. Justo antes del pipeteado, la articulación neumática se activa para bascular la
10 plataforma 618, el agarrador 614 y la botella 604.

15 La unidad destapadora/tapadora 222 puede estar provista de otras características y funciones. Por ejemplo, se puede usar un flujo de proceso para asegurar que solamente un recipiente de muestra de entrada se abra en cualquier tiempo dado para minimizar el riesgo de contaminación cruzada o de mala colocación inadvertida de un tapón en un recipiente de muestra de entrada diferente de su recipiente de muestra de entrada original. Además, la pipeta que aspira la muestra de la botella 604 puede estar adaptada para añadir un reactivo adicional a la botella. Un ejemplo de tal pipeta se representa en la figura 7D. Aquí, un pipetador estándar (por ejemplo, un pipetador de 5 ml) ha sido modificado incluyendo una bomba integral de dispensación de reactivo 734 (por ejemplo, una bomba de serie Z que se puede obtener de Tricontinent Scientific, Inc. O Grass Valley, California). También se proporciona un
20 cilindro neumático 736 para expulsar puntas de pipeta 738 usadas.

UDT de plataforma abierta ejemplar ("UDT-PA")

25 Como se ha indicado anteriormente, en una realización, se puede disponer una UDT en un formato de plataforma abierta. Para facilidad de referencia, una UDT de plataforma abierta se denomina aquí "UDT-PA". Una UDT-PA puede ser deseable, por ejemplo, donde se desea preprocesar gran número de muestras para pruebas posteriores, pero los pasos de preprocesamiento generalmente no incluyen pasos de procesamiento intensivo de muestras tales como la incubación y las múltiples aspiraciones. Una UDT-PA también puede ser deseable, incluso en aplicaciones de volumen relativamente bajo, donde se desea evitar la exposición directa a una muestra o reducir peligros
30 ergonómicos tales como los trastornos por esfuerzo repetitivo.

Una UDT-PA puede ser controlada como se ha descrito anteriormente con respecto al PAS 100, o usando cualesquiera otros medios adecuados. En una realización, una UDT-PA puede ser controlado por un ordenador que ejecuta software y que tiene una interfaz gráfica de usuario, pantalla táctil, teclado, escáner de código de barras, ratón u otros elementos. Los datos pueden ser transferidos entre la UDT y el ordenador u otros dispositivos por
35 cualesquiera medios adecuados, tal como unidades flash, conexión directa, conexión inalámbrica, etc.

40 Una UDT-PA puede ser operado preferiblemente de forma continua o como un dispositivo en modo discontinuo. Las muestras y los materiales pueden ser suministrados al UDT-PA usando mecanismos análogos a los descritos anteriormente (por ejemplo, rack de muestras, rack de UTEs, brazo de acceso, etc), pero se puede usar otros sistemas, incluyendo operación manual, en otras realizaciones. La salida puede ser a UTEs u otros racks de muestras. Los ejemplos de racks de salida estándar (que también se pueden usar en otras realizaciones aquí descritas) incluyen racks QIASymphony y racks de agitadores vorticiales MST. También puede desarrollarse un rack específico para el sistema UDT-PA, o el sistema puede estar adaptado para usar cualquier rack genérico adecuado.
45

Una UDT-PA puede ser operado de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, en una realización, una UDT-PA puede ser operado alimentando la máquina, seleccionando el tipo apropiado de tubo de salida de una lista de tipos de tubo soportados, y seleccionando un tipo de rack de salida de una lista de tipos de rack de salida soportados. Con el fin de proporcionar amplias capacidades de plataforma abierta, el sistema puede incluir una amplia librería de formatos de muestras de entrada y salida adecuados. El sistema de manejo de racks y entrada de UDT-PA está adaptado para manejar racks de soporte de muestras que soportan numerosos formatos de muestra (por ejemplo, tubos de muestras cervicales, tubos de orina, tubos de sangre, etc), así como racks alternativos adicionales para soportar otros formatos. Para proporcionar mayor flexibilidad aún, la UDT-PA puede ser programada para que un usuario pueda introducir las dimensiones de los tubos de entrada, racks de entrada o racks de salida, tales como altura,
50 diámetro, anchura, longitud, separación de muestras, posiciones y dimensiones de pocillos, etc, y la máquina puede usar esta entrada para calcular algoritmos apropiados para hallar y manipular muestras.
55

60 El operador puede crear códigos de barras adaptados para tubos de entrada y salida, y luego etiquetar los tubos. Los tubos de entrada o las muestras pueden ser explorados entonces y colocados en un rack en un orden especificado por el software (el rack también puede ser especificado por el software), de modo que el software tiene un mapa exacto del contenido del rack. Los tubos de salida también pueden ser explorados y colocados en un rack en un orden especificado por el software. Estos pasos pueden ayudar a asegurar que el software tenga un mapa exacto del contenido del rack. Los racks cargados pueden colocarse entonces en la UDT-PA, junto con cualesquiera reactivos y consumibles necesarios, tales como puntas de pipeta. Antes de iniciar una pasada, el operador también puede vaciar los recipientes de residuos sólidos y líquidos. El operador también puede introducir valores para volúmenes de deposición de reactivo, tiempos de mezcla, volúmenes de muestra, etc. Después de finalizar las
65

preparaciones, el operador inicia una pasada de procesamiento, y puede supervisar la pasada, revisar el informe de ejecución, y editar, guardar e imprimir el informe cuando sea necesario. El informe también puede ser guardado automáticamente y transmitido a otras estaciones de procesamiento, tales como un analizador de muestras en el que las muestras procesadas son cargadas eventualmente o una unidad de control central que comunica con la UDT-PA y el analizador.

Durante la ejecución, la UDT-PA puede usar un controlador PLC u otra lógica de control para seleccionar y usar sensores que supervisen algunos o todos los pasos de procesamiento para asegurar el control de calidad y el manejo correcto de las muestras. Puede usarse cualquier código de barras adecuado u otro sensor para asistir dicha supervisión. Las anomalías del flujo de trabajo o exploraciones pueden ser reportadas y también rastreadas. Estas características son de especial interés en los mercados clínicos, en los que el control y la supervisión de muestras asegura un diagnóstico correcto o información correcta acerca del estado de salud de los pacientes.

La figura 26 ilustra una realización ejemplar de una UDT-PA 2600. Aquí, la UDT-PA incluye dos racks de carga 2602, 2604. El rack izquierdo 2602 soporta puntas de pipeta 2606 y bandejas de salida 2608, botellas de reactivo 2610, y un recipiente de residuos sólidos y líquidos 2612. La bandeja derecha 2604 soporta racks de muestras 2614, cada uno de los cuales soporta un número de botellas 2616 (por ejemplo, botellas de muestra Preservcyt™ que se pueden obtener de Hologic, Inc de Bedford Massachusetts). Las bandejas 2602, 2604 deslizan a posición en el alojamiento de UDT-PA 2618 para operación. Se puede disponer un ordenador asociado 2620 junto al alojamiento 2618. Preferiblemente, los racks 2602, 2604 están configurados para permitir que tengan lugar operaciones de exploración manual cuando los varios componentes son cargados en ellos, y se pueden disponer de modo que estén aproximadamente a la misma altura que un banco o carro de laboratorio estándar que faciliten la exploración y carga. Si se desea, toda la UDT-PA puede ir montada sobre ruedas de modo que sea móvil.

Aunque la UDT-PA puede enviar muestras a UTEs o placas de muestras, por ejemplo, placas de 96 pocillos, también puede estar adaptado para enviar muestras a tubos de prueba individuales. Los ejemplos de tubos de salida incluyen: viales de 15 ml que tienen partes inferiores cónicas, partes superiores roscadas, un diámetro de 17 mm y una longitud de 118 mm; viales de 10 ml que tienen extremos inferiores interiores redondos, partes superiores roscadas, un diámetro de 16 mm y una longitud de 79 mm; viales de 14 ml que tienen extremos inferiores redondos, partes superiores con pestaña, un diámetro de 17 mm y una longitud de 100 mm; viales de 10 ml que tienen extremos inferiores redondos, partes superiores no roscadas, un diámetro de 16 mm y una longitud de 100 mm; viales de 9 ml que tienen extremos inferiores redondos, partes superiores no roscadas, un diámetro de 13 mm y una longitud de 100 mm; y viales de 4 ml que tienen extremos inferiores redondos, partes superiores roscadas, un diámetro de 15 mm y una longitud de 75 mm. Preferiblemente, una UDT-PA puede estar configurado para procesar todos estos tipos de viales de salida diferentes, y puede ser capaz de procesar más de un tipo de vial de salida en una sola pasada operativa. Naturalmente, realizaciones de otros sistemas aquí descritos, tal como el PAS 100, también pueden enviar a tubos individuales, tales como los descritos anteriormente o contruidos de otro modo.

Durante la operación, la UDT-PA puede realizar cualquiera de los procesos aquí descritos, y también puede realizar otros procesos.

Flujo de proceso UDT ejemplar

La figura 8 ilustra un flujo de proceso para extraer y procesar un recipiente de muestra. Este proceso puede ser usado por las UDTs o UDT-PAs descritas anteriormente u otros sistemas. En esta realización ejemplar, se accede a la muestra y es transferida a un recipiente de salida. Se pueden hacer muchas variaciones y disposiciones del proceso. Por ejemplo, se puede efectuar una determinación de adecuación de muestra usando técnicas conocidas en la materia o descritas o referenciadas en otro lugar de este documento. Aunque la figura 8 ilustra un flujo de proceso para un solo recipiente de muestra se deberá entender que, según la invención, diferentes recipientes de muestras son procesados simultáneamente. En estas realizaciones, uno o varios recipientes de muestras secundarios son procesados durante el procesamiento de una primera muestra. Se usan componentes redundantes o los componentes con capacidad de manejar una pluralidad de muestras para facilitar el procesamiento simultáneo de muestras y aumentar el rendimiento del procesamiento de muestras. Por ejemplo, una estación de mezcla puede contener una pluralidad de mezcladores que puede permitir la mezcla simultánea de una pluralidad de muestras. Una estación de destapado y retapado contiene una pluralidad de agarradores y destapadores. Los procesos que manejan múltiples muestras simultáneamente pueden tomar una o varias precauciones para evitar la contaminación de muestras. Por ejemplo, un tapón de un recipiente de muestra puede no ser liberado del recipiente de muestra o ponerse de otro modo en contacto con una superficie distinta del recipiente de muestra correspondiente.

Volviendo al proceso ejemplar de la figura 8, el proceso puede comenzar en el paso 802. En el paso 802, un recipiente de muestra puede ser expulsado de un rack de entrada por un brazo de transferencia que tiene un agarrador adaptado para sujetar el recipiente de muestra. El brazo de transferencia puede ser capaz de moverse en uno, dos o tres ejes, y puede ser operado por cualquier accionador eléctrico, hidráulico, neumático u otros accionadores adecuados. Los componentes de un brazo de transferencia pueden proporcionar más capacidades de colocación y manipulación de muestra (por ejemplo, un agarrador puede ser capaz de girar o bascular una muestra). Un rack de entrada puede ser de uno o varios tamaños estándar, y puede soportar muestras de varios tamaños.

- 5 El tamaño de un rack de entrada y el tamaño y las coordenadas de uno o varios recipientes de muestras asociados con el rack pueden ser conocidos o determinados por un procesador acoplado con comunicación al brazo de transferencia, como es conocido en la técnica. Según algunas realizaciones, el brazo de transferencia puede contener sensores adicionales para facilitar la colocación del agarrador para recuperar el recipiente de muestra. Tales sensores pueden incluir, aunque sin limitación, sensores ópticos, sensores ultrasónicos y sensores de presión. También se puede usar sistemas de seguridad de posición tales como, por ejemplo, topes mecánicos. Una vez que el brazo de transferencia está situado sobre una muestra deseada, el agarrador puede ser usado para recuperar la muestra.
- 10 En el paso 804 del proceso ejemplar, se puede leer un código de barras, se puede detectar una etiqueta RFID o se pueden llevar a la práctica otros métodos para verificar la identidad de un recipiente de muestra recuperado. El brazo de transferencia que recupera el recipiente de muestra puede contener un lector de código de barras o puede pasar el recipiente de muestra por delante de un lector de código de barras. En tales realizaciones, el agarrador puede estar configurado con un cabezal rotativo que puede girar el recipiente de muestra delante del lector de código de barras, dondequiera que esté colocado, para facilitar la exploración del código de barras. De esta forma, la exploración del código de barras puede ser realizada cuando un rack de entrada de muestras va a una posición deseada. El lector de código de barras también puede incluir una estación separada en la que se coloca el recipiente de muestra, tal como se ha descrito anteriormente.
- 15 En el paso 806, se puede colocar una muestra en una estación de mezcla. Una estación de mezcla puede tener uno o varios mecanismos para mezclar o agitar una muestra (por ejemplo, una mezcladora orbital). Una estación de mezcla puede ser de una posición conocida de modo que un procesador acoplado con comunicación a un brazo de transferencia puede proporcionar coordenadas a un brazo de transferencia. Una estación de mezcla puede tener uno o varios mezcladores o agitadores capaces de recibir un recipiente de muestra. Los tiempos de mezcla pueden ser especificados por un proceso acoplado con comunicación con la estación de mezcla o pueden ser preestablecidos en un componente de la estación de mezcla.
- 20 Según algunas realizaciones, un aparato de mezcla o agitación puede estar incorporado a un brazo de transferencia de modo que una muestra pueda mezclarse durante el tránsito. En estas realizaciones, la transferencia a una estación de mezcla puede no ser necesaria y se puede colocar una muestra en una estación de destapado después de la recuperación de una bandeja de entrada.
- 25 En el paso 808, después de la terminación de la mezcla, una muestra puede ser transferida a una estación de destapado. Según algunas realizaciones, la transferencia de una estación de mezcla puede ser realizada por un segundo brazo de transferencia que puede estar separado y operar independientemente de un brazo de transferencia que recupera muestras de una bandeja de entrada. Según otras realizaciones, el mismo brazo de transferencia puede recuperar muestras de una bandeja de entrada y colocar muestras en una estación de destapado.
- 30 Una estación de destapado puede contener uno o varios agarradores para recibir, sujetar y liberar un recipiente de muestra. Una estación de destapado también puede contener uno o varios destapadores. Una estación de destapado puede ser capaz de girar una muestra recibida entre dos o más posiciones. Por ejemplo, una primera posición puede ser usada para recibir una muestra de un brazo de transferencia, una segunda posición puede estar situada debajo de un primer destapador, una tercera posición puede ser usada para pipetear o acceder de otro modo a una muestra, y una cuarta posición puede estar situada debajo de un segundo destapador. Después de recibir una muestra de un brazo de transferencia, una estación de destapado puede girar o transportar de otro modo la muestra debajo de un destapador.
- 35 En el paso 810, el tapón de recipiente de muestra se puede quitar. Después de la extracción del tapón de muestra, la muestra se puede girar o transportar de otro modo a una posición para acceso a la muestra. A la posición puede acceder un brazo de pipeteado.
- 40 Antes del pipeteado se pueden realizar uno o varios pasos adicionales. En el paso 812, se puede detectar un nivel de líquido en un recipiente de muestra. El nivel de líquido en un vial de muestra es detectado opcionalmente (por ejemplo, con un sensor óptico, ultrasónico o másico, o midiendo el volumen líquido pipeteado del vial) para determinar si hay que inclinarlo para obtener el volumen deseado de la muestra y/o para cerciorarse de que el volumen de la muestra es suficientemente bajo para poder inclinarlo a un ángulo dado sin derramarlo.
- 45 En el paso 814, la muestra puede ser dividida en alícuotas por un brazo de pipeteado. La muestra dividida en alícuotas puede ser transferida a un recipiente de salida (por ejemplo, una posición abierta en una UTE).
- 50 Después de que la muestra ha sido retirada, la estación de destapado puede girar la muestra bajo el mismo destapador que quitó dicho tapón de muestra. En el paso 816, el recipiente de muestra se puede volver a tapar invirtiendo esencialmente los mismos pasos que los empleados en el destapado.
- 55
- 60
- 65

Después de volver a colocar el tapón, la estación de destapado puede girar la muestra a una posición accesible por un brazo de transferencia para retorno al rack de entrada. En el paso 818, la muestra puede ser devuelta al rack de entrada.

5 La figura 9A proporciona una vista general de una estación ejemplar que realiza el destapado de muestra de entrada y la transferencia a UTEs. Las muestras están dispuestas en tubos que se soportan en un rack de muestras 902 de cualquier tipo adecuado. Se proporciona una estación de mezcla 912 que tiene mezcladores M1 y M2 que son capaces de agarrar un tubo y agitar su contenido mediante un movimiento orbital de la plataforma. H1 es una estación de sujeción capaz de agarrar un tubo. G1 y G2 son agarradores 926 y 928 (por ejemplo, agarradores de fuelle) que sujetan la parte inferior de un tubo para destaparlo. Los agarradores 926 y 928 están montados en una estación de destapado 924 que gira a posiciones diferentes para permitir que la muestra contenida en cada agarrador acceda a funciones diferentes (entrada o salida de muestra, destapado, pipeteado). Formas variantes del rack de salida 936 pueden emplear diferentes formatos de recipiente, tales como tubos cónicos de 15 ml, UTEs, placas de 96 pocillos, placas de 384 pocillos, etc. Obsérvese que la palabra "salida" se refiere a la salida del proceso de destapado y transferencia de muestras, y, consiguientemente, la salida puede ser usada como la entrada de un paso de procesamiento automatizado posterior.

20 Como se ilustra en la figura 9A, al rack de entrada 902 puede acceder el brazo de transferencia 904. El brazo de transferencia 904 puede tener un agarrador 906 para recuperar, sujetar y liberar la muestra 908. El brazo de transferencia 904 puede recuperar una o varias muestras como se describe con referencia al paso 802 de la figura 8. El brazo de transferencia 904 también puede contener un lector de código de barras 910 para leer un código de barras de muestra según el paso 804 de la figura 8. En el paso 806 el brazo de transferencia 904 puede colocar una muestra recuperada en la mezcladora 914 o la mezcladora 918 de la estación de mezcla 912. La estación de mezcla 912 también puede contener una estación de sujeción H1 en una posición de sujeción 916 que puede recibir, sujetar y liberar muestras procedentes de uno o varios brazos de transferencia. Las muestras recibidas en la estación de mezcla 912 pueden mezclarse según el paso 806.

30 Como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 8, en el paso 808, el brazo de transferencia 920 puede recuperar una o varias muestras, tal como la muestra 922, de la estación de mezcla 912 para transportarla a la estación de destapado 924. A los agarradores 926 y 928 de la estación de destapado 924 pueden acceder uno o varios destapadores para destapado, como se describe en el paso 810. La estación de destapado 924 también puede girar permitiendo el acceso al brazo de pipeteado y dispensación 930. El brazo de pipeteado y dispensación 930 puede tener uno o varios sensores para detectar el nivel de la muestra según el paso 812 de la figura 8. El brazo de pipeteado y dispensación 930 puede tener una pipeta 932 para la división en alícuotas de una muestra como se ha descrito con referencia al paso 814 de la figura 8. El brazo de pipeteado y dispensación 930 puede contener un dispensador 934 para dispensar reactivos u otros materiales a uno o varios recipientes de salida, tales como, por ejemplo, un depósito o una porción del rack de salida 936. La dispensación puede tener lugar cuando todos los recipientes de muestras están tapados para reducir la posibilidad de contaminación. Según algunas realizaciones, la dispensación puede tener lugar con respecto a una pluralidad de recipientes en un rack de salida después de haberse llenado el rack de salida.

45 Una vez completada la extracción de una muestra, la estación de destapado 924 puede girar un recipiente de muestra volviéndolo a una posición debajo de un destapador de modo que el depósito puede ser tapado de nuevo. El retapado puede tener lugar como se ha descrito anteriormente con referencia al paso 816 de la figura 8. Una vez finalizado el retapado, el brazo de transferencia 920 puede recuperar una muestra de la estación de destapado y colocar la muestra en posición de sujeción 916 de la estación de mezcla 912. El brazo de transferencia 904 puede devolver la muestra al rack de entrada 902.

50 La figura 9B representa funciones realizadas por una estación de destapado ejemplar. La figura 9B ilustra la rotación de los agarradores a posiciones diferentes para proporcionar acceso a los tubos de muestra para funciones diferentes. La figura 9C representa las funciones disponibles en cada posición. El destapador 1 (U1) y el destapador 2 (U2) son activados independientemente para destapar y volver a tapar un vial de muestra. Un sistema puede estar configurado para asegurar que solamente un vial sea destapado a la vez, lo que disminuye la posibilidad de contaminación cruzada y evita que los tapones sean recolocados en un vial diferente del que se tomaron. El brazo de transferencia se refiere al acceso para entrada o salida de viales de muestras. El brazo de pipeteado se refiere a acceso de un pipetador, por ejemplo, para extraer un volumen de la muestra del vial de muestra. Opcionalmente, antes de o durante el pipeteado de la muestra del vial de muestra, el vial se inclina a un ángulo, por ejemplo, un ángulo de entre aproximadamente 10-20 grados o aproximadamente 10-35 grados, de tal manera que disminuya el volumen muerto de la muestra. El ángulo de inclinación exacto puede variar dependiendo de la botella de muestra concreta y la geometría de la pipeta, y, aunque se considera que estos rangos tienen un uso beneficioso concreto en algunas circunstancias, se pretende que sean ejemplares. El nivel de líquido en un vial de muestra es detectado opcionalmente (por ejemplo, con un sensor óptico, ultrasónico o másico, o midiendo el volumen líquido pipeteado del vial) para determinar si es necesaria la inclinación para obtener el volumen deseado de la muestra y/o asegurarse de que el volumen de la muestra es suficientemente bajo para poder inclinarla a un ángulo dado sin derramarla.

65

Las figuras 10A-F ilustran un flujo de trabajo ejemplar de destapado y transferencia de muestra. Los viales de muestras se indican con las minúsculas a a f. El rendimiento del sistema se ilustra con muestras subsiguientes que pasan secuencialmente una detrás de otra a través de las varias estaciones. El uso de la estación H1 para sujeción de muestras es opcional; por ejemplo, el primer brazo de transferencia puede llegar directamente a la posición de transferencia en la estación de destapado. El lector de código de barras puede ir montado en el primer brazo de transferencia como se ilustra, o puede estar situado en una posición fija; además, un brazo de transferencia separado puede tomar muestras para leer los códigos de barras. Los problemas con una muestra concreta, tal como código de barras no reconocido, volumen insuficiente de la muestra, turbidez insuficiente de la muestra, incapacidad de quitar el tapón, etc, puede dar lugar a que una muestra sea devuelta a su vial (si ya ha sido aspirada) y a que el vial sea depositado en una "bandeja de rechazos" más bien que de nuevo en su posición original en el rack de entrada. Como se ilustra en la figura 10A, la muestra a puede mezclarse en la mezcladora 914 por separado e independientemente de la muestra b. La muestra b puede mezclarse simultáneamente en la mezcladora 918.

Como se ilustra en la figura 10B, la muestra a puede ser transferida al agarrador 926 después de terminar la mezcla. Esto puede permitir la transferencia de la muestra c desde el rack de entrada 902 a la mezcladora 914. Como se representa en la figura 10C, la estación de destapado 924 puede recibir la muestra a en el agarrador 926 y girar la muestra a debajo del destapador 1002. El destapador 1002 puede quitar el tapón a. Como se representa en la figura 10D, la estación de destapado 924 se puede girar de modo que a la muestra a pueda acceder el brazo de pipeteado y dispensación 930. En esta posición, al agarrador 928 puede acceder el brazo de transferencia 920. El brazo de transferencia 920 puede poner la muestra b en el agarrador 928. Después de la extracción de la muestra b de la mezcladora 918, el brazo de transferencia 904 puede recuperar la muestra d, explorar un código de barras de la muestra d, y poner la muestra d en la mezcladora 918. La mezcla de la muestra d puede comenzar.

Como se ilustra en la figura 10E, después de la terminación de la extracción de la muestra a con el brazo de pipeteado y dispensación 930 y de depositar la muestra b en el agarrador 928, la estación de destapado 924 puede girar la muestra a de nuevo debajo del destapador 1002. Se puede volver a poner el tapón en la muestra a. Después de volver a poner el tapón, según algunas realizaciones, el brazo de pipeteado y dispensación 930 puede añadir uno o varios reactivos a la muestra a en el rack de salida 936. Después de taponar la muestra a, el destapador 1004 puede destapar la muestra b. Una vez que la muestra b está destapada, la estación de destapado 924 puede girar permitiendo que la muestra a sea recuperada por el brazo de transferencia 920 y colocada en la posición de sujeción 916 de la estación de mezcla 912. Después de poner la muestra a en la posición de sujeción 916, el brazo de transferencia 920 puede recuperar la muestra c de la mezcladora 914.

Como se representa en la figura 10F, el brazo de transferencia 920 puede poner la muestra c en el agarrador 926 de la estación de destapado 924. A la muestra b puede acceder simultáneamente el brazo de pipeteado y dispensación 930 para poder aspirar una muestra y depositarla en el rack de salida 936. El brazo de transferencia 904 puede recuperar la muestra e, explorar un código de barras de la muestra e, y depositar la muestra e en la mezcladora 914. La mezcla de la muestra e puede comenzar. El brazo de transferencia 904 puede devolver la muestra a de la posición de sujeción 916 al rack de entrada 902.

Como sucede con otros elementos, procesos y dispositivos aquí descritos, las realizaciones anteriores de una UDT y sus pasos de procesado pueden ser usados en otras realizaciones, y pueden incluso proporcionarse como una unidad autónoma que se usa para procesamiento de muestras hacia arriba.

45 Unidades y agarradores de tubo de extracción ejemplares

La figura 11 ilustra una realización ejemplar de una unidad de tubos de extracción ("UTE") 1100 que puede ser usada como un recipiente intermedio en los procesos y sistemas aquí descritos o en otros sistemas. Esta UTE 1100 puede ser similar o idéntico al descrito anteriormente con respecto a las figuras 1 y 2. Típicamente, una UTE incluirá un elemento de identificación, tal como un código de barras, y una superficie de agarre que facilita la sujeción y/o el movimiento de la UTE por un sistema automatizado. Una posición de muestra individual o tubo de prueba dentro de una UTE puede denominarse un tubo UTE o una posición UTE.

La UTE ejemplar 1100 incluye un bastidor 1102 y un número de tubos de prueba 1104. En esta realización, se proporcionan ocho tubos de prueba 1104, y cada UTE corresponde a una columna de una placa de muestras típica de 96 pocillos. Sin embargo, en otras realizaciones pueden usarse UTEs de doce tubos y UTEs que tienen otros números de tubos de prueba. El bastidor 1102 puede incluir una estructura rígida que tiene adecuada resistencia para transportar los tubos 1104 y las muestras que contienen por todos los pasos de procesamiento sin deformarse sustancialmente bajo las cargas aplicadas. El material también deberá ser estable y suficientemente fuerte a las temperaturas operativas dentro del sistema. Los materiales adecuados pueden incluir, por ejemplo, metal, madera o plástico (por ejemplo, nylon, cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestirenos tal como ABS y HIPS, etc).

Los tubos 1104 pueden tener cualquier forma adecuada. La realización ilustrada tiene una parte inferior redonda que facilita la mezcla vorticial y minimiza el volumen muerto de pipeteado. Tubos inferiores cónicos también compartirían estas características. Otras formas, por ejemplo, formas con fondo plano, pueden ser usadas en otras realizaciones. Los tubos 1104 pueden estar configurados para facilitar el procesamiento hacia arriba o hacia abajo. Por ejemplo, la

5 distancia entre cada tubo 1104 puede ser de aproximadamente 18 mm, que corresponde a aproximadamente dos veces el espacio entre los pocillos en una microplaca estándar de 96 pocillos. Esta separación permite que un pipetador de cuatro canales y anchura fija aspire muestras de 4 tubos dentro de la UTE y dispense las muestras a posiciones alternas en una microplaca de 96 pocillos como se describe más adelante, lo que facilita la transferencia de muestras. Los tubos 1104 se pueden hacer de cualquier material adecuado, tal como vidrio o plástico. Donde se realizan pruebas ópticas, por ejemplo, en una prueba de turbidez, los tubos de prueba 1104 se forman preferiblemente en parte o totalmente de un material transparente o semitransparente que tiene suficiente claridad y transparencia para permitir la prueba deseada. Los tubos de prueba 1104 se pueden formar integralmente con el bastidor 1102 (por ejemplo, formándolos del mismo material que forma el bastidor 1102 o moldeándolos en posición dentro del bastidor 1102), o formar por separado y unirse al bastidor (por ejemplo, por encaje a presión, adhesivos, sujetadores, roscas formadas en los tubos de prueba 1104, etc).

15 Los tubos de prueba 1104 están dispuestos en una línea a lo largo de la longitud del bastidor 1102, pero, en otras realizaciones, en las que el bastidor 1102 puede tener formas diferentes, los tubos de prueba 1104 se pueden disponer en cualquier otra serie o configuración adecuada.

20 Como se representa en la figura 11, el bastidor 1102 es alargado, y puede tener extremos ampliados 1106 que dan lugar a que se formen rebajes a lo largo de uno o ambos lados largos del bastidor 1102. En la realización mostrada, el bastidor tiene una forma de "hueso de perro" según se ve desde arriba. Como resultado de proporcionar los extremos ampliados 1106, los rebajes crean espacios entre UTEs adyacentes cuando los múltiples UTEs están herméticamente empaquetados juntos. Esto permite que un agarrador 1200, descrito más adelante, acceda y agarre individualmente cada UTE 1100. La UTE 1100 también puede incluir características de correspondencia que ayudan al usuario a alinear adecuadamente la UTE en el sistema. Por ejemplo, donde se desee que la UTE 1100 esté colocada en el PAS 100 en una orientación solamente, el bastidor 1102 puede tener en un extremo una ranura 1118 que ayude a identificar la orientación apropiada. La ranura 1118 u otro elemento de correspondencia también puede enganchar un elemento correspondiente en el PAS 100 u otro equipo para evitar la instalación en la orientación incorrecta.

30 El bastidor puede tener una ranura horizontal 1108 y una ranura vertical 1110 en cada lado largo. Las ranuras 1108, 1110 se pueden formar usando cualquier proceso de fabricación adecuado. En la realización mostrada, el bastidor de UTE 1102 se moldea a partir de plástico en un molde de dos partes. La mitad superior del molde forma la parte superior del bastidor 1102, y la parte inferior del molde forma la parte inferior del bastidor 1102. Se ha hallado que esta disposición es favorable en al menos algunas realizaciones porque permite formar el bastidor 1102 de forma fácil y barata con una pared perimétrica exterior rígida 1112, salientes cilíndricos 1114 para soportar cada tubo 1104, y una o varias muescas o rebajes 1116 entre la pared perimétrica 1112 y los salientes 1114. Esto produce un bastidor 1102 que es rígido, pero ligero y consume menos plástico u otros materiales de fabricación. Aunque las ranuras verticales 1110 se forman fácilmente usando un simple proceso de moldeo de dos partes, puede ser necesario usar un inserto lateral que forme las ranuras horizontales 1108. La necesidad de tales pasos de moldeo adicionales y gasto ha sido eliminada en la realización de la figura 11 formando la ranura horizontal 1108 en segmentos decalados. En esta realización, las caras superiores formadas en la mitad inferior del molde forman las porciones orientadas hacia abajo (es decir, el borde superior) de la ranura horizontal 1108, y las caras situadas hacia abajo de la mitad superior del molde forman las porciones orientadas hacia arriba (es decir, el borde inferior) de la ranura horizontal 1108. Naturalmente, cualquier otro método adecuado de fabricación puede ser usado en otras realizaciones.

45 Las ranuras 1108, 1110 en la UTE 1100 corresponden a estructuras similares en un agarrador 1200, representado en la figura 12, que se usa para mover y manipular la UTE 1100. Como se representa en la figura 12, el agarrador ejemplar 1200 incluye dos mordazas opuestas 1202 que pueden ser movidas juntas cuando sea necesario para agarrar la UTE 1100 a lo largo de sus lados largos. Como sucede con otros agarradores descritos en este documento, una o ambas mordazas 1202 pueden ser móviles por cualesquiera medios adecuados, tal como un servomotor o pistón de accionamiento neumático o hidráulico, y el agarrador 1200 puede tener formas y construcciones alternativas. Las mordazas 1202 también pueden ser empujadas simplemente por muelle para flexión y fijación sobre la UTE por fuerza elástica, en cuyo caso se puede usar algún tipo de fijación u otro elemento de agarre para sujetar la UTE cuando se desee liberarla de las mordazas 1202, o las mordazas 1202 pueden incluir un accionador que las abre para liberar la UTE. Otras variaciones serán fácilmente evidentes a la luz de la presente descripción.

60 Cada mordaza 1202 tiene un nervio horizontal 1204 y un nervio vertical 1206. Los nervios horizontales 1204 están conformados y dimensionados extendiéndose a las ranuras horizontales 1108, y los nervios verticales 1206 están conformados y dimensionados extendiéndose a las ranuras verticales 1108. Cuando están colocadas de esta forma, las mordazas de agarre 1202 sujetan fijamente el bastidor de UTE 1102. Además, algunos o todos los nervios 1204, 1206 y las ranuras 1108, 1110 pueden estar achaflanados, redondeados o biselados para contribuir a que enganchen completa y adecuadamente, aunque haya cierta desalineación entre las mordazas 1202 y el bastidor 1102. Un ejemplo de tal chaflán se representa en las figuras. En esta realización, el agarrador y la UTE están configurados de tal manera que las mordazas 1202 se realinean y agarran la UTE 1100 aunque estén desalineadas hasta aproximadamente de 1 a 2 milímetros. Esto ayuda a mantener la UTE herméticamente durante el movimiento

a alta velocidad y puede tolerar una discordancia relativamente grande en la posición de la UTE. Esta configuración enchavetada puede permitir que los agarradores operen sin la adición de un material flexible que pueda estar sujeto a desgaste, pero se entenderá que la ausencia de cualquier material flexible no es necesaria en todas las realizaciones.

5

Mecanismo de transporte UTE ejemplar

Como se ha indicado anteriormente, cualquier mecanismo adecuado puede ser usado para transportar las UTE a través de un sistema de procesamiento ejemplar. Por ejemplo, las UTE en la realización de las figuras 1 y 2 pueden cargarse en el PAS 100 en un rack que soporta la UTE 1100 por cada extremo del bastidor 1102. Tal rack puede tener cualesquiera muelles, brazos, transportadores adecuados y análogos que muevan la UTE 1100 a lo largo del rack desde la posición de entrada 110, pasando por la posición de carga donde recibe muestras, a la posición de salida donde es transferido por una unidad de transferencia 224 a una zona de procesamiento 226. La unidad de transferencia 224 puede incluir cualquier mecanismo de articulación adecuado, como es conocido en la técnica, y puede incluir mordazas como las descritas con respecto a la figura 12, para agarrar las UTE 1100. Una vez en la zona de procesamiento 226, se puede usar uno o varios dispositivos de movimiento de UTE para transportar las UTE entre las varias estaciones de procesamiento. Donde se usan múltiples dispositivos de movimiento de UTE, los dispositivos de movimiento pueden operar en pistas paralelas y cada uno puede tener acceso a todas las posiciones o estaciones, o se puede disponer múltiples dispositivos de movimiento en las mismas o diferentes pistas y tener acceso solamente a algunas posiciones.

10

15

20

25

30

La figura 13 ilustra un ejemplo de un dispositivo de movimiento de UTE 1300 que puede ser usado como una sola unidad que transfiere todas las UTE entre las varias estaciones. El dispositivo de movimiento de UTE incluye un cabezal agarrador 1302 que está conectado a una lanzadera 1304 por un tornillo mecanizado de servocontrol 1306, cilindro hidráulico o neumático, o por cualquier otro dispositivo adecuado, para que el cabezal 1302 pueda moverse verticalmente con respecto a la lanzadera 1304. La lanzadera 1304 está conectada de forma móvil a una pista 1308 que está montada en el bastidor de PAS 1310 encima de la zona de procesamiento 226, y provisto de medios adecuados para atravesar la lanzadera 1304 lateralmente a lo largo de la pista 1308. Tales dispositivos de cruce son conocidos en la técnica y no es necesario describirlos aquí. El cabezal agarrador 1302 incluye un agarre, tal como las mordazas 1202 descritas anteriormente, para agarrar y mover las UTE.

35

40

En el uso, el dispositivo de movimiento de UTE 1300 opera durante todo el ciclo de reloj para mover UTEs de una estación a la siguiente. Típicamente, el dispositivo de movimiento de UTE 1300 comienza en el último proceso (por ejemplo, moviendo UTEs a un receptáculo de residuos sólidos) para liberar la última estación de procesamiento, y luego retrocede a través del recorrido de flujo para mover cada UTE a la posición siguiente. El dispositivo de movimiento de UTE completa preferiblemente todos los movimientos de UTE necesarios una vez por ciclo de reloj. Durante el arranque y las últimas etapas de operación durante un desplazamiento, las UTE puede no estar presentes en todas las estaciones. Por ejemplo, el primer UTE que es procesado permanece en el incubador durante múltiples ciclos de reloj. En estas circunstancias, el dispositivo de movimiento de UTE 1300 puede estar programado para saltar operaciones, o puede seguir simplemente operando como si hubiese UTEs en todas las estaciones. Esta última opción puede ser preferible para simplificar la operación y reducir la probabilidad de errores.

Imanes ejemplares

45

50

Las figuras 14A y 14B muestran disposiciones ejemplares de imanes para uso en una estación de aspiración, tal como las estaciones de aspiración primera y segunda 238, 240 descritas anteriormente. Los sistemas ilustrados usan múltiples imanes de barra 1402 del tipo de tierras raras (por ejemplo, neodimio-hierro-boro), pero cualquier otro tipo adecuado de imán puede ser usado (por ejemplo, electroimanes, imanes férricos, imanes cerámicos, imanes plásticos, etc).

55

60

65

Los imanes 1402 están situados en un lado de los tubos UTE 1104 para atraer perlas paramagnéticas dentro de los tubos 1104. Aunque se puede usar un solo imán fuerte para uno o varios tubos 1104, se puede utilizar múltiples imanes 1402 para cada tubo, o a través de un número de tubos. Una barra transversal 1404 puede estar colocada enfrente de los imanes 1402 para ayudar a presionar los tubos 1104 hacia o contra los imanes 1402. Típicamente, la serie de imanes tiene dos o más imanes dependiendo del volumen de la solución de perlas paramagnéticas. Para mejorar la atracción de perlas paramagnéticas, se puede poner un espacio pequeño entre los imanes en las zonas entre imanes adyacentes. La separación exacta puede mantenerse usando un espaciador de aluminio. Esta disposición ayuda a atraer rápidamente las perlas a lo largo de la pared del tubo. Los imanes 1402 se pueden disponer de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, la orientación representada en la figura 14A tiene los imanes adyacentes dispuestos norte a norte y sur a sur. Se considera que esta disposición atrae perlas más rápidamente que la disposición norte a sur representada en la figura 14B, pero se puede usar cualquier configuración. Sin limitación a ninguna teoría de operación, se considera que la orientación norte a norte y sur a sur representadas en la figura 14A hace que el campo magnético se extienda más a la muestra que una orientación norte a sur, como la representada en la figura 14B, dando lugar a una mayor fuerza de atracción y a una atracción más rápida. Las posibles configuraciones adicionales incluyen el uso de imanes en ambos lados del tubo o rodeando el tubo. Otra configuración utilizaría una sonda magnética insertada en el tubo para atraer las perlas, que después se podría

retirar o mantener simplemente para permitir la aspiración de líquido. Por ejemplo, una sonda magnética también podría incluir una entrada de aspiración. Opcionalmente una sonda magnética incluye un material magnético que puede ser metido y sacado de una envuelta, de tal manera que las perlas son capturadas contra la envuelta y luego liberadas cuando se retira el imán. Una sonda magnética o paramagnética puede ser movida dentro del volumen de la muestra para aumentar la tasa a la que perlas encuentran el campo magnético y son empujadas a la sonda, produciendo una atracción más rápida de la muestra.

Se ha hallado que se puede usar imanes de barra de 6" de largo x 1/8" de alto por 5/16" de fondo. La longitud de 6 pulgadas se extiende toda la longitud de una UTE ejemplar 1100. Alternativamente, se puede usar dos imanes de 3 pulgadas extremo con extremo. Sin limitación a tamaños concretos, el grosor vertical de los imanes en la realización ejemplar puede incluir una dimensión mínima de 1/8", siendo el máximo aproximadamente la longitud del tubo de prueba 1404, o aproximadamente 3 pulgadas.

Conjuntos aspiradores ejemplares

Las figuras 15A y 15B ilustran un aspirador ejemplar 1500 y estación aspiradora 1502 que pueden ser usados en varias realizaciones de la invención. El aspirador 1500 está montado en un bastidor de aspirador 1504 que está conectado a un brazo de accionamiento adecuado 1506 para mover lateralmente el aspirador 1500 a varias estaciones de procesamiento y entrar y salir verticalmente de los tubos UTE 1104. El aspirador 1500 incluye un cuerpo de aspirador 1508 que está montado en el bastidor de aspirador 1504, un número de puntas huecas de aspirador 1510 que están conformadas y dimensionadas para extenderse a las partes inferiores de los tubos 1104, y conectores 1512 que conectan fluidicamente las puntas 1510 a una o varias fuentes de aspiración.

Como se ha indicado anteriormente, el aspirador 1500 puede ser usado durante un paso de procesamiento en el que se usan imanes para atraer perlas magnéticas en los tubos 1104. Tal disposición se representa en la figura 15B, en la que la UTE 1100 está montada en una estación aspiradora 1514 que tiene aberturas 1516 a través de las que los tubos 1104 están expuestos a imanes (no representados). Como tal, si las puntas 1510 incluyen un material magnético, pueden desviarse durante la aspiración. Para superar esta posible dificultad, las puntas 1510 se pueden hacer de Inconel™ (Special Metals Corporation, New Hartford, N.Y.), una superaleación austenítica a base de níquel-cromo. Otros diseños podrían emplear otros materiales no magnéticos, tales como plástico, aluminio o acero austenítico, usar materiales magnéticos con refuerzo lateral para evitar la deflexión, o curvarse alejándose de la posición del imán de tal manera que la deflexión hacia los imanes no aleje sus aberturas de la posición deseada. Podría aplicarse un recubrimiento no humectante, tal como Teflon™ (politetrafluoroetileno) o vapor cerámico, a las puntas para reducir la probabilidad de transferencia de una muestra a otra.

Se puede usar una o varias bombas (no representadas) para todas las puntas 1510, pero una configuración usando una sola bomba puede perder aspiración en algunos o todos los tubos cuando se vacía un tubo. Como tal, en una realización, cada adaptador de aspirador 1512 puede estar conectado a un cabezal de una bomba de dos cabezales. Aunque esto requiere múltiples bombas (por ejemplo, cuatro bombas para un aspirador que tenga ocho puntas, como se representa), asegura que todos los tubos serán aspirados generalmente de forma independiente, aunque un tubo se vacíe antes que otros, y proporciona mayor independencia de operación. Durante la aspiración, las puntas 1510 son empujadas a las partes inferiores de los tubos UTE 1104. Para acomodar, al menos parcialmente, ligeras variaciones en las longitudes de los tubos o la colocación no uniforme de la UTE 1100, el cuerpo de aspirador 1508 puede estar montado de forma móvil en el bastidor de aspirador 1504 con uno o varios muelles 1518 que permiten que las puntas 1510 se adapten a la posición de la UTE. Los muelles 1518 están capturados entre el cuerpo de aspirador 1508 y los tapones de extremo 1520 para que el cuerpo de aspirador 1508 se pueda mover hacia arriba comprimiendo los muelles 1518. En la realización mostrada, en cada extremo del cuerpo de aspirador 1508 se ha dispuesto un muelle 1518, que permite que las puntas 1510 del cuerpo de aspirador 1500 basculen a lo largo de la longitud del bastidor 1506. Aunque se considera que esta cantidad de movimiento es adecuada para obtener una aspiración aceptable a través de una UTE de 8 tubos, si se desea mayor exactitud o controles más independientes, cada punta de aspirador 1510 o grupos de puntas 1510 puede montarse en muelles separados en otras realizaciones.

Unidad de transferencia final ejemplar y métodos

La figura 16 ilustra un ejemplo de una unidad de transferencia final 1600 que puede ser usada en realizaciones ejemplares para transferir muestras procesadas de una UTE a una bandeja de muestras. Aunque la unidad de transferencia final representada 1600 tiene aplicación particular en un PAS, se puede usar naturalmente en otros contextos y con otros sistemas y procesos. La unidad de transferencia final ejemplar 1600 incluye un pipetador de separación fija y cuatro canales 1602 que está montado en una plataforma móvil 1604. El pipetador 1602 puede llevar hasta cuatro puntas de pipeta 1606, cada una de las cuales está conectada de forma soltable y fluidicamente a un canal de pipeta 1610. Para facilitar la automatización, las puntas 1606 pueden engancharse bajando los canales 1610 a las puntas 1606 y aplicando presión para fijarlas juntas, y pueden desengancharse usando un eyector de puntas motorizado 1612 que presiona una placa de eyector 1608 para deslizar las puntas 1606 sacándolas de los canales 1610. La relación entre la placa de eyector 1608 y las puntas de pipeta 1606 se representa en las figuras 17A y 17B, que muestran la placa de eyector con agujeros 1712 suficientemente grandes

para pasar por encima de los canales de pipeta 1610, pero suficientemente pequeños para apoyar en un extremo de la punta de pipeta 1606 para sacarla del canal 1610. También se representan en estas figuras puntas de canal 1714 que están montadas en cada canal 1610 e incluyen un material deformable dispuesto en su superficie exterior que comprime una superficie interior de la punta de pipeta cuando está insertada, fijando por ello la punta 1606 al canal 1610 y creando un cierre estanco al aire adecuado. Las puntas de pipeta y eyectores sustituibles son conocidos en la técnica y no es necesario describirlo en detalle en este documento.

Como se representa mejor en las figuras 17A y 17b, los canales de pipetador 1610 pueden ir montados dentro de agujeros respectivos 1702 a través de la plataforma de pipeta 1604. Los canales 1610 pueden deslizarse al menos cierta distancia a lo largo de los agujeros 1702, pero están capturados en posición, por ejemplo, por aros de retención superior e inferior 1704, 1706, que evitan que los canales 1610 salgan de los agujeros 1702. Un muelle 1708 está capturado entre el aro de retención inferior 1706 y la plataforma de pipeta 1604 y está dimensionado para aplicar una fuerza restauradora que empuja los canales 1610 hacia abajo, como se representa en la figura 17A. En el uso, estos muelles 1708 proporcionan un grado de movimiento vertical independiente a cada canal de pipeta 1610. Cuando el pipetador 1602 está completamente bajado al UTE 1100, como se representa en la figura 17B, los muelles 1708 pueden comprimirse independientemente cuando las puntas de pipetador 1606 contactan las partes inferiores 1710 de cada tubo UTE 1104. A condición de que la distancia de recorrido del muelle en cada canal de pipetador 1610 sea suficiente para acomodar la diferencia en las longitudes de tubo o cualquier desviación en la UTE, este movimiento independiente deberá permitir que todas las puntas de pipetador 1606 contacten la parte inferior de sus tubos respectivos UTE 1104. En esta posición, se puede realizar una aspiración sobre volumen, y se tiene una certeza significativa de que se aspirará todo el fluido de cada tubo.

La disposición anterior, o las disposiciones similares en las que una o varias puntas pueden ser independientemente móviles con respecto a las otras, puede ser especialmente útil donde el volumen en los tubos puede ser pequeño, y la detección del nivel de líquido puede no ser adecuada para contribuir a la transferencia de líquido. Por ejemplo, en los protocolos PC y Surepath explicados anteriormente, la unidad de transferencia final 1600 transfiere ácidos nucleicos extraídos contenidos en las UTE a la columna correspondiente de una placa de 96 pocillos; sin embargo, el volumen de la solución de ácido nucleico concentrada final puede ser menos de aproximadamente 100 ul. Se ha hallado que, a pesar del bajo volumen, el uso de puntas de pipetador independientemente móviles 1606 permite la transferencia consistente y completa de tales fluidos. En este caso, la detección de nivel de líquido, que es difícil de implementar cuando hay menos de aproximadamente 100 ul de líquido en un tubo, no es necesaria.

Donde el volumen de transferencia es el mismo para todos los tubos, la unidad de transferencia final 1600 puede usar un mecanismo de pipeteado incluyendo una serie de cilindros de aire y/o líquido que son movidos por un solo motor o bomba. Sin embargo, en otras realizaciones, se puede usar múltiples bombas para asegurar la aspiración y dispensación exactas para cada pipeta.

Con referencia ahora a la figura 18, se muestra un ejemplo de un sistema de manipulación para una unidad de transferencia final ejemplar 1600. Aquí, la plataforma de pipetador 1604 está montada en una primera lanzadera 1802 que está adaptada para moverse verticalmente en una primera pista 1804. Un servomotor 1806 o cualquier otro mecanismo de accionamiento adecuado puede ser usado para esta finalidad. La primera pista 1804 está montada, a su vez, en una segunda lanzadera 1808 que es lateralmente móvil a lo largo de una segunda pista 1810 por su propio motor 1812. La segunda pista 1810 está montada en una tercera lanzadera 1814, que es lateralmente móvil a lo largo de una tercera pista 1816 en una dirección perpendicular a la segunda pista 1810. Se ha dispuesto un tercer motor 1818 para controlar el movimiento de la tercera lanzadera 1814. La disposición anterior proporciona movimiento tridimensional a la unidad de transferencia final 1600. Si se desea, pueden proporcionarse mecanismos para controlar la rotación alrededor de cualquier eje. Además, en otras realizaciones, se puede usar diferentes mecanismos y dispositivos de control para manipular la unidad de transferencia final 1600 en todo su rango deseado de movimiento. Por ejemplo, puede no ser necesario proporcionar movimiento a lo largo de un eje horizontal en la realización de las figuras 1 y 2, en cuyo caso la tercera lanzadera, la pista y el motor pueden omitirse. Otras variaciones serán fácilmente evidentes a la luz de la presente descripción.

Con el fin de completar la operación de transferencia final, la unidad de transferencia final 1600 debe mover muestras desde los tubos UTE relativamente grandes y muy espaciados a los pocillos relativamente pequeños y poco espaciados de una placa de muestras típica. Una forma de llevarlo a cabo puede ser usar una disposición "varispan", en la que la anchura entre las puntas de pipetador se puede variar. Esto requiere mecanismos y controles adicionales, pero es posible en algunas realizaciones. Se ha hallado que, seleccionando adecuadamente las distancias entre las puntas de pipeta y los tubos UTE y usando un único protocolo de transferencia, el uso de pipetadores varispan puede no ser necesario. Esto puede simplificar el diseño, reducir costos y mejorar la fiabilidad eliminando un posible punto de fallo. Ejemplos de esta construcción y protocolo se muestran en las figuras 19A-19D, que son diagramas esquemáticos que ilustran dos operaciones ejemplares de transferencia de muestras en las que las muestras son transferidas desde una unidad de tubos de extracción ejemplar a una placa de muestras estándar usando pipetadores de anchura fija.

En la realización ejemplar, las placas de muestras finales incluyen placas de 96 pocillos estándar 208 en las que los pocillos están espaciados aproximadamente 9 mm. Los tubos UTE están espaciados aproximadamente 18 mm, que

es el doble de la distancia entre los pocillos. En un primer paso, representado en la figura 19A, la unidad de transferencia final aspira líquido de cuatro tubos adyacentes 1104 en la UTE 1100, y deposita el líquido en cuatro pocillos alternos 1900 en la placa de muestras 208. En el paso siguiente, representado en la figura 19B, la unidad de transferencia final aspira líquido de los otros cuatro tubos adyacentes 1104 en la UTE 1100, y deposita el líquido en los otros cuatro pocillos alternos 1900 en la misma fila de placa de muestras 208. Como se ha explicado anteriormente, después de cada paso, la unidad de transferencia final puede desechar las puntas usadas a los tubos UTE vacíos para reducir el volumen de residuos sólidos. En una realización alternativa, representada en las figuras 19C y 19D, se usa un proceso similar para transferir líquido de una UTE de doce tubos 1902 al lado de 2 filas de una placa estándar de 96 pocillos, usando un pipetador de anchura fija y seis canales. Para facilitar estas realizaciones, la distancia entre centros de tubos UTE adyacentes son aproximadamente iguales a un múltiplo completo "N" de las distancias entre posiciones adyacentes en el recipiente de salida. La transferencia de todas las muestras de UTE puede realizarse con un pipetador de anchura fija en N transferencias. Además, tanto el número de tubos en una UTE como el número de posiciones en una columna en el recipiente de salida son divisibles por N, de tal manera que se usan todas las posiciones en un recipiente de salida. Se entenderá que la capacidad de una UTE y la capacidad de una columna en el recipiente de salida no tienen que ser iguales; más bien, todas las posiciones en el tubo de UTE pueden ser aspiradas y todas las posiciones en el recipiente de salida pueden llenarse con un pipetador de anchura fija multicanal, a condición de que el número de canales sea un divisor común de (a) el número de posiciones en una columna en el tubo de UTE, y (b) el número de posiciones en una columna en la bandeja de salida dividido por N. También se apreciará que, en otras realizaciones, la distancia entre tubos adyacentes puede ser cualquier múltiplo completo de la distancia entre pocillos adyacentes en una placa de muestras. Por ejemplo, se puede usar un pipetador de dos canales y anchura fija para transferir fluido de una UTE de seis tubos a una placa de seis pocillos, a condición de que la separación entre los tubos sea cualquiera de tres veces la separación entre los pocillos. Otras variaciones se entenderán a la luz de la presente descripción sin experimentación excesiva.

25 Sistema de procesamiento ejemplar alternativo

Un sistema de procesamiento ejemplar alternativo se representa en la figura 20. En esta realización, el sistema 2000 está dispuesto en una disposición generalmente lineal. Las muestras se suministran en UTEs, y son transportadas a través del sistema por un dispositivo de movimiento de UTE de seis ejes 2004. Como se representa en la figura 21, el dispositivo de movimiento de UTE 2004 tiene dos agarradores 2006, en lados opuestos de una columna central 2102. La columna central gira 180 grados o más en un pedestal 2104, para que los agarradores 2006 cambien de posiciones cuando sea necesario. Cada agarrador 2006 está montado en una lanzadera 2106, que, a su vez, está montada en una pista vertical respectiva 2108. Se proporcionan accionadores lineales adecuados 2110 para subir y bajar los agarradores 2006, según sea preciso durante el procesamiento. Si se desea, puede proporcionarse un accionador angular 2116 u otros accionadores lineales para dar a los agarradores 2006 una maniobrabilidad aún mayor. Todo el dispositivo de movimiento de UTE 2004 está montado en una pista 2112 y se proporciona un accionador lineal 2114 para mover el dispositivo de movimiento de UTE 2004 de un lado al otro a lo largo de la pista 2112.

Con referencia de nuevo a la figura 20, las estaciones de procesamiento están dispuestas en general a lo largo de un eje lineal, con el dispositivo de movimiento de UTE 2004 y su pista 2112 situados entre las estaciones. Durante la operación, la UTE puede comenzar en la estación de UTE 2008 con dos agarradores vacíos, tomar un nuevo UTE en un agarrador, ir a la primera estación de procesamiento 2010, tomar la UTE en dicha estación, girar y depositar el nuevo UTE en dicha estación. El dispositivo de movimiento de UTE 2004 lleva entonces la UTE recuperado de la primera estación de procesamiento 2010, se desplaza a la estación siguiente 2012, recupera la UTE en dicha estación 2012, y gira y deposita la UTE de la estación anterior 2010 en dicha estación 2012. Este proceso continúa de esta manera hasta que todas las UTE necesarias han sido movidas. La UTE completa preferiblemente todas las transferencias durante el transcurso de un ciclo de reloj. En una realización, el ciclo de reloj puede ser de aproximadamente 2 minutos, pero otros ciclos son posibles.

Las estaciones de procesamiento pueden incluir una estación de suministro de UTE 2008, una primera estación de mezcla 2010, una segunda estación de mezcla 2012 que tiene tres subestaciones 2012a, 2012b, 2012c, una estación de incubación 2014 que tiene múltiples subestaciones 2014a, 2014b, y una estación de aspiración 2016 que tiene dos subestaciones 2016a, 2016b, y una estación de transferencia final 2018. Estas estaciones pueden operar como las descritas con respecto a la figura 2, o de otras formas, como se apreciará a la luz de la presente descripción. El sistema también puede incluir varios brazos de dispensación de reactivo 2020, un aspirador 2022 y una unidad de transferencia final 2026, tal como los descritos previamente en este documento o según otras construcciones. También se puede proporcionar recipientes de residuos 2024 y reactivos, como se describe en otro lugar de este documento.

Como en la realización antes explicada, algunas estaciones pueden incluir múltiples subestaciones o ranuras para soportar UTEs para múltiples ciclos. Una versión simplificada de esta realización puede eliminar el eje rotativo, en cuyo caso los dos agarradores 2006 y todas las estaciones de procesamiento se pueden disponer en un lado de la pista 2112. Otra versión simplificada de este sistema puede tener solamente un componente de movimiento vertical. En esta realización, que es similar a la descrita anteriormente con respecto a la figura 13, el robot puede arrancar desde el último paso de procesamiento y tomar UTEs de la ranura de procesamiento anterior y cargarlos en la

ranura de procesamiento actual. De nuevo, esto se repite con todos los pasos de procesamiento en aproximadamente un intervalo de 2 minutos, pero se puede usar otros intervalos.

Integración de seguimiento de muestras/código de barras

5 Como se ha indicado anteriormente, la impresión de código de barras u otra tecnología de identificación puede integrarse en varias realizaciones de sistemas de procesamiento. En la realización ejemplar de la figura 1, se pueden utilizar ampliamente códigos de barras para identificar muestras, hacer el seguimiento de la posición de las
10 muestras en recipientes de entrada, salida y procesamiento intermedio (tales como UTEs y placas de muestras de salida), y por lo general ayudan a garantizar el control de calidad. Por ejemplo, todas las botellas de muestra cargadas en cada rack de muestras pueden llevar un código de barras, y el código de barras es leído cuando se accede inicialmente a cada muestra. Esto puede usarse para garantizar tanto que el sistema identifique la muestra como una destinada a análisis en el sistema como que la muestra pueda ser identificada para procesamiento. Usando este protocolo, una muestra puede ser colocada en la bandeja de rechazos si es reconocida, pero se
15 determina que es una muestra destinada a algún otro proceso, o si no es reconocida debido a que el código de barras es desconocido o falta. El sistema puede recibir información acerca de si ha de ser analizado un código de barras concreto procedente de la UCC u otro sistema informático o archivo de datos. Si se puede identificar de otro modo una muestra con un código de barras desconocido o ausente, puede recibir un código de barras y ser procesada. El sistema también puede operar en un modo de prueba forzado que permite procesar muestras tanto si un código de barras es reconocido como si no.

Los reactivos también pueden llevar código de barras. Preferiblemente, los números de lote y/o fechas de caducidad de los reactivos están codificados en el código de barras y son reconocidos por el sistema. Opcionalmente (por
25 ejemplo, si lo exige la normativa local), pueden usarse códigos de barras para asegurar que los reactivos antiguos sean lavados por completo siempre que se añada un nuevo reactivo de un lote nuevo para evitar la mezcla de lotes. El seguimiento por código de barras también se puede usar para rastrear mejor el uso de reactivos, y asegurar que los reactivos caducados no se utilicen. Puede disponerse un escáner de códigos de barras para los reactivos, por ejemplo, en la cámara que contiene el reactivo, como un dispositivo separado, o como un escáner que está conectado flexiblemente al sistema por un hilo o cable eléctrico.

30 En una realización preferida, cada UTE puede llevar un código de barras. Las UTE pueden ser exploradas antes, cuando o después de añadirles las muestras, y se puede generar un mapa para asociar las muestras a sus posiciones particulares (es decir, tubos) en la UTE. la UTE puede ser explorado de nuevo justo antes de que las muestras sean transferidas a una placa de 96 pocillos u otro recipiente de salida. Se puede llevar a cabo exploraciones adicionales en otras posiciones. Esto proporciona una mayor certeza de la operación apropiada de la máquina y de la ausencia de interferencia exterior, y ayuda a confirmar que cada UTE ha sido completamente procesada a través de todos los pasos de proceso y que cada muestra en la bandeja de salida corresponde exactamente a la muestra esperada. La incorporación de códigos de barras al UTE u otros recipientes de procesamiento de muestras también puede permitir la recuperación de una máquina que falla o se interrumpe durante las operaciones, permitiendo que una exploración automatizada o manual asocie cada muestra con su etapa de procesamiento concreta. En tal sistema, puede ser posible reanudar exactamente el procesamiento de cada muestra después de reparar la máquina o de ponerla de nuevo en condición operativa, o transfiriendo las muestras a una máquina de trabajo o continuando el procesamiento manualmente desde la última operación de procesamiento.

45 Además, cada placa de 96 pocillos puede llevar un código de barras y ser explorada antes, durante o después de transferirle las muestras. Esto se puede hacer para relacionar cada muestra de la UTE (y, por correlación, de cada recipiente de muestra) con una posición de placa concreta mediante un mapa que es generado por el sistema y transmitido a una unidad de control central.

50 Otros componentes, tal como los racks de muestras, también pueden llevar código de barras para hacer el seguimiento de su uso o movimiento o para identificar su contenido.

Se puede usar cualesquiera lectores de códigos de barras adecuados para explorar los varios códigos de barras, y tales lectores pueden estar situados en cualquier posición adecuada. Por ejemplo, un lector de código de barras puede estar colocado en una posición fija, siendo leídos los códigos de barras cuando pasan por el lector. En otras realizaciones, un lector de código de barras puede estar montado en un brazo robótico, que puede ser movido para permitir la exploración de muestras desde posiciones y ángulos diferentes. En otras realizaciones, un lector de código de barras puede estar montado en un brazo robótico u otro mecanismo que transporte el objeto, en cuyo caso el lector de código de barras puede explorar el objeto cuando es transportado. Tales dispositivos pueden mantener el objeto en una plataforma rotativa o móvil que recolocque el objeto para poner el código de barras dentro de la visión del lector. Por ejemplo, un cabezal rotativo que sujete un objeto puede facilitar la lectura de códigos de barras con un lector de código de barras fijo o con un lector de código de barras montado en un brazo robótico. Otras realizaciones ejemplares emplean espejos y/u otra óptica para permitir la exploración de códigos de barras en posiciones diferentes, en objetos situados en ángulos diferentes, en objetos situados a distancias diferentes de un lector, etc.

La construcción y la operación de lectores de códigos de barras adecuados son conocidas en la técnica, y no hay que explicarlas con detalle aquí. Se entenderá que se puede usar cualquier sistema y formato lineal, omnidireccional, bidimensional, holográfico, de reconocimiento de configuración u otro sistema de exploración. Además, en el sentido en que se usa aquí, el término “código de barras” también abarca no solamente cualquiera y todos los sistemas ópticos de identificación, sino también sistemas no ópticos, tal como sistemas de identificación por radiofrecuencia (RFID). Los sistemas RFID pueden incluir una etiqueta RFID y un lector, que puede emplearse de formas similares a los códigos de barras ópticos, a excepción de que puede no ser necesaria una línea de visión. Pueden usarse métodos conocidos en la técnica para evitar las ambigüedades potencialmente creadas por la naturaleza omnidireccional de la señal RFID, tal como el uso de antenas direccionales para transmisión o recepción de señales; el uso de sistemas efectivos solamente a corto alcance (que permiten la desambiguación mediante la atenuación de la señal o mediante la disminución del número de etiquetas dentro del rango del receptor); el uso de etiquetas RFID para objetos de un tipo que son únicos dentro de un sistema; o el uso de etiquetas RFID conjuntamente con otra información espacial (por ejemplo, una etiqueta RFID asociada con un rack completo de muestras, conjuntamente con información conocida acerca de qué muestra está en qué posición en el rack).

Ejemplo clínico 1

Se puso en funcionamiento una realización ejemplar para el procesamiento de especímenes citológicos de base líquida usando el ensayo Next Generación Hybrid Capture® High Risk de Qiagen. El sistema fue adaptado para acomodar especímenes en medio PreservCyt® (PC) en el ensayo Hybrid Capture 2 (HC2) existente, que requiere volúmenes de muestra de 4 ml. El sistema preanalítico fue desarrollado para producir hasta diez placas de 96 pocillos de ADN extraído en menos de 5 a 6 horas para posterior análisis en el Next Generation Hybrid Capture Assay® (NGA) (véase la Solicitud Provisional de Estados Unidos 61/108.687 presentada el 27 de octubre de 2008). A partir de la puesta en marcha del sistema, la primera placa completamente procesada se obtuvo en 59 minutos, estando disponibles las placas posteriores cada 24 minutos. El objetivo de este estudio era comparar el método de extracción manual de ácido nucleico de 1 ml de muestras PC con el método de automatización de alto rendimiento en lo que respecta a la recuperación, transferencia, producción y reproducibilidad de ADN VPH procesado.

En este ejemplo se usó química de extracción de ADN en una versión automatizada del proceso manual de conversión de muestra (extracción de ácido nucleico de una muestra de citología). Especímenes PC HC2 positivo se adicionaron a especímenes HC2 negativo combinados y las alícuotas replicadas fueron procesadas en el instrumento de procesamiento de preparación de muestras o manualmente. La recuperación se determinó por la señal de HC2 comparativa salida de cada método. La transferencia se evaluó midiendo RLU/CO de especímenes negativos que fueron procesados justo antes y justo después de un espécimen positivo alto. La reproducibilidad intraplacas se midió con plásmido introducido en el proceso de preparación de la muestra y se comparó con plásmido comprobado directamente en NGA. La reproducibilidad intraplacas se midió comparando copias conocidas de ADN de plásmido VPH procesado a partir de 10 placas.

En dos pasadas separadas de una mezcla clínica PC positiva, (n = 32 réplicas cada pasada) las recuperaciones de señal por ciento del método automatizado fueron 99% (9% CV) y 93% (6% CV). Los resultados de mezclas negativas pasadas a través del sistema automatizado también fueron comparables a los resultados del método manual: RLU/CO de las mezclas clínicas procesadas manualmente (n = 8) comparados con mezclas procesadas automatizadas (n = 40) de tres pasadas separadas fueron: de 0,27 a 0,26 (11% CV); de 0,28 a 0,32 (20% CV); y de 0,31 a 0,27 (15% CV). En mediciones de transferencia, la diferencia RLU/CO media entre especímenes negativos procesados antes (n = 40, 16, 12) y después (n = 40, 40, 52) de un positivo alto fue mínima: de 0,26 a 0,32 (20% CV); de 0,32 a 0,30 (20% CV); y de 0,32 a 0,37 (32% CV). En otro estudio de transferencia diana, se añadieron 8 copias de 10⁶ de HPB16 ADN a un panel de muestra negativo, y se demostró que las muestras contiguas no daban una señal positiva. La reproducibilidad intraplacas e interplacas era muy buena con bajo CV. El procesamiento de 80 réplicas de muestras negativas o positivas (ADN VPH16) exhibió muy baja variabilidad de muestra a muestra (CV 12% para muestras negativas y 5% para muestras positivas). La alta fiabilidad y la baja variabilidad de las perlas magnéticas quedaron demostradas empleando varios lotes de perlas magnéticas y observando niveles de señal comparables (valores RLU/CO) entre lotes. Se analizaron satisfactoriamente diez placas de especímenes PC clínicos individuales a través del sistema automatizado de forma continua en justo más de 4,5 horas.

Se considera que este sistema integrado de esta realización es especialmente ventajoso debido al bajo rendimiento del protocolo manual de conversión de muestras.

Ejemplo clínico 2

Se realizó un ensayo Next Generation Hybrid Capture® ADN VPH completamente automatizado en un sistema analítico automatizado. Se halló que la sensibilidad analítica para el sistema automatizado era 1875 copias (95% CI 1615-2290) de plásmido VPH 16, en comparación con 1950 copias (95% CI 1650-2800) de plásmido VPH 16 en el ensayo manual. La especificidad del ensayo se evaluó con 22 tipos VPH LR en el ensayo Next Generation Hybrid Capture Assay® (NGA) (véase la Solicitud Provisional en tramitación 61/108.687 presentada el 27 de octubre de 2008) y se comparó con la prueba actual ADN HC2 VPH. Los 22 tipos VPH LR fueron comprobados a una concentración alta de 2,0 ng/ml. Los resultados de las pruebas analíticas muestran que el número de tipos VPH de

bajo riesgo que hibridan con el ensayo NextGen se reduce de forma significativa en comparación con el ensayo HC2. Se usaron especímenes clínicos con tasas de prevalencia de 30% para evaluar el rendimiento entre los ensayos del sistema automatizado y manual. Las concordancias totales, positivas y negativas, fueron 96% (95%CI 89-98%), 85% (95%CI 64-95%) y 99% (95%CI 74-98%), respectivamente. El valor Kappa fue 0,87 para este estudio.

5 La reproducibilidad del ensayo en el sistema automatizado mejoró en comparación con el ensayo manual usando plásmidos VPH 16. El ensayo completamente automatizado tenía un rendimiento consistente de placa a placa y día a día. No se halló indicación de transferencia diana cuando se procesaron muestras conteniendo hasta $7,5 \times 10^5$ copias/ml de ADN VPH tipo 16 en el sistema automático.

10 Se considera que, en general, los datos analíticos y clínicos presentados demuestran que el ensayo ADN VPH completamente automatizado Next Generation Hybrid Capture® en un sistema analítico automatizado puede mejorar de forma significativa la especificidad del ensayo y la reproducibilidad del ensayo sin poner en peligro la sensibilidad de detección del virus HR. El sistema automatizado proporciona también plena automatización del ensayo de ADN VPH de Next Generation Hybrid Capture con un alto rendimiento.

15 Ejemplo clínico 3

En este estudio se evaluó un nuevo protocolo de extracción que es compatible con varios medios de recogida y que puede conducir a automatización de alto rendimiento. Un método de prueba de ADN VPH, estándar y reproducible, que usa muestras residuales de medios SurePath no ha sido reportado previamente. La mayoría de los métodos usan procedimientos engorrosos y más tiempo de incubación de lisis, que no es adecuado para el flujo de trabajo de alto volumen de un laboratorio. La extracción química deseada no tarda preferiblemente más de aproximadamente 60 minutos en procesar 96 muestras y puede ser compatible con QIAensemble SP del sistema Next Generation Hybrid Capture®, de rendimiento ultraalto, de Qiagen. Se desarrolló un protocolo universal de extracción química para uso con ambos medios PerservCyt y SurePath a base de líquido.

En este estudio, la nueva química de procesamiento de muestras se evaluó contra el estándar en la industria: el método Digene Hybrid Capture® 2 High-Risk ADN VPH Test®. Se añadieron células SiHa VPH16 positivo (20.000 células) a 4 ml de una mezcla de especímenes clínicos PC negativos usando un método estándar de conversión manual HC2. Se añadió la misma cantidad de células SiHa a una mezcla de 1,5 ml PC y se procesó con el nuevo protocolo de extracción. Los mismos volúmenes de mezclas clínicas Surepath® VPH positiva y negativa por HC2 fueron comprobados por ambos métodos de procesamiento de muestras. Se ilustran protocolos de ensayo en la figura 22. El paso de centrifugación puede realizarse como parte de un sistema automatizado o manualmente. Eluatos de ADN generados por ambos métodos se volvieron a comprobar después uno al lado del otro con el método HC2. La recuperación se determinó por la señal HC2 comparativa salida de cada método. El protocolo de la nueva química se integró con el prototipo instrumentado y el rendimiento se evaluó con el método HC2 mediante prueba de especímenes clínicos individuales.

Con referencia ahora a las figuras 23-25, los resultados con mezclas PC positivas y negativas muestran similar rendimiento con ambos protocolos de procesamiento de muestras sin aumento de la señal de fondo (la columna izquierda en cada grupo es el método de referencia; la columna derecha en cada grupo es el método de prueba). En muestras SurePath®, el nuevo método de extracción dio lugar a un aumento de 3,5 veces la señal con relación al método HC2 estándar ("mezcla clínica SP-Pos"), fondo relativamente bajo con muestras negativas ("mezcla clínica SP-Neg") y buena reproducibilidad. El nuevo método mostró 93% de recuperación de ADN en comparación con la entrada directa de ADN en HC2. Los especímenes clínicos Surepath® individuales (n=160) procesados por automatización de NextGen y comparados con el proceso manual HC2 mostraron una concordancia de ensayo superior a 90%. Se considera que este estudio establece un nuevo protocolo universal y una solución de automatización para pruebas de ADN VPH con especímenes de citología residuales de base líquida (CBL) y demuestra alta compatibilidad de rendimiento procesando 96 muestras en 60 minutos. Estos resultados también demuestran la flexibilidad de los sistemas automatizados aquí proporcionados.

Aunque la invención se ha descrito por medio de ejemplos y realizaciones preferidas, se entiende que los términos usados en este documento son descriptivos, más bien que limitativos. Se puede hacer cambios, dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, sin apartarse del alcance de la invención. Aunque la invención se ha descrito aquí con referencia a medios, materiales y realizaciones concretos, se entiende que la invención no se limita a los detalles descritos. La invención se extiende a todas las estructuras, medios y usos equivalentes que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de procesamiento de muestras de carga continua (100) incluyendo:

5 una entrada de muestras (102) adaptada para recibir al menos un rack de recipientes de muestras (201) proporcionado manualmente por un usuario;

una entrada de consumibles (108, 112, 114) adaptada para recibir uno o varios suministros de consumibles no usados proporcionados manualmente por un usuario;

10 una salida de desechos (120) adaptada para recibir suministros consumibles usados;

un centro de procesamiento automatizado, adaptado para realizar el procesamiento simultáneo de una pluralidad de recipientes de muestras de diferentes formatos sujetos por el al menos único rack de recipientes de muestras, incluyendo:

una estación de destapado y retapado (222) adaptada para quitar simultáneamente los tapones de una pluralidad de recipientes de muestras y volver a poner simultáneamente los tapones en la pluralidad de recipientes de muestras dispuestos en el al menos único rack de recipientes de muestras,

20 un pipetador multicanal (1620) adaptado para sacar simultáneamente un espécimen de una pluralidad de recipientes de muestras y transferir cada espécimen a un recipiente de salida, y

una salida de muestras (118) adaptada para recibir al menos un recipiente de salida y presentar el al menos único recipiente de salida a un usuario para extracción manual.

2. El sistema de la reivindicación 1, donde la estación de destapado y retapado incluye al menos una unidad destapadora/tapadora combinada.

30 3. El sistema de la reivindicación 2, donde la salida de muestras (116) incluye al menos un rack de salida (936) adaptado para recibir la pluralidad de recipientes de salida.

4. El sistema de la reivindicación 1, donde el centro de procesamiento automatizado incluye además

35 (a) una pluralidad de brazos de transferencia (904) adaptados para quitar simultáneamente una pluralidad de recipientes de muestras del rack de recipientes de muestras (201) y colocar la pluralidad de recipientes de muestras en la estación de destapado y retapado (222),

40 (b) al menos un agitador (220) adaptado para agitar la pluralidad de recipientes de muestras, o

(c) al menos un agitador adaptado para agitar la pluralidad de recipientes de muestras; y un sistema de transferencia de brazos adaptado para: quitar la pluralidad de recipientes de muestras del al menos único rack de recipientes de muestras y colocar la pluralidad de recipientes de muestras en el al menos único agitador; quitar la pluralidad de recipientes de muestras del al menos único agitador y colocar la pluralidad de recipientes de muestras en la estación de destapado y retapado; y quitar la pluralidad de recipientes de muestras de la estación de destapado y retapado y colocar la pluralidad de recipientes de muestras en el al menos único rack de recipientes de muestras,

50 preferiblemente donde el centro de procesamiento automatizado incluye además un lector de código de barras (218) adaptado para leer cualquier código de barras legible en la pluralidad de recipientes de muestras.

5. El sistema de la reivindicación 2, donde la estación de destapado y retapado (222) incluye una pluralidad de destapadores/tapadores combinados, incluyendo cada uno:

55 al menos un dispositivo de agarre de botella (614) adaptado para sujetar una porción de botella del al menos único recipiente de muestra;

y al menos un dispositivo de agarre de tapón (616) adaptado para sujetar el tapón; donde el dispositivo de agarre de botella y el dispositivo de agarre de tapón son móviles uno con relación a otro para quitar el tapón de la porción de botella.

60 6. El sistema de la reivindicación 5, donde

(a) cada uno de la pluralidad de dispositivos de agarre de botella (614) en la estación de destapado y retapado (222) incluye un dispositivo de agarre de fuelle (926, 928) que tiene un fuelle flexible con un agujero de tamaño variable adaptado para recibir la porción de botella a lo largo de un eje del agujero de tamaño variable, y uno o varios nervios (714) montados en el fuelle flexible dentro de él y alineados con el eje del agujero de tamaño variable, o

- (b) cada uno de la pluralidad de dispositivos de agarre de botella en la estación de destapado y retapado está montado en una plataforma (618), estando adaptada la plataforma para desplazarse selectivamente a una primera posición accesible para el al menos único dispositivo de agarre de tapón, y una segunda posición accesible para el pipetador, y estando adaptada además para bascular la porción de botella con relación a un eje vertical en la segunda posición.
7. El sistema de la reivindicación 1, donde el al menos único rack de recipientes de muestras (201) incluye uno o varios soportes de muestra (502) adaptados para soportar al menos un primer recipiente de muestra que tiene un primer tamaño, y al menos un segundo recipiente de muestra que tiene un segundo tamaño que es diferente del primer tamaño.
8. El sistema de la reivindicación 1, incluyendo además una entrada de reactivo (112) adaptada para recibir uno o varios reactivos no usados (206) proporcionados manualmente por un usuario, preferiblemente donde el centro de procesamiento automatizado incluye además al menos un dispensador de reactivo (248) adaptado para dispensar al menos uno del uno o varios reactivos no usados al al menos único recipiente de muestra.
9. Un sistema de procesamiento de muestras (100) incluyendo:
- una entrada de muestras (102) adaptada para recibir simultáneamente una pluralidad de recipientes de muestras de diferentes formatos;
 - una entrada de consumibles (108, 112, 114) adaptada para recibir uno o varios suministros de consumibles no usados;
 - una salida de desechos adaptada para recibir suministros de consumibles usados;
 - un centro de procesamiento automatizado (120) incluyendo:
 - una estación de destapado y retapado (222) adaptada para quitar simultáneamente los tapones de una pluralidad de recipientes de muestras,
 - un pipetador multicanal (1620) adaptado para sacar simultáneamente un espécimen de una pluralidad de recipientes de muestras y transferir cada espécimen a un recipiente de salida, y estando adaptada la estación de destapado y retapado para volver a colocar simultáneamente los tapones en la pluralidad de recipientes de muestras;
 - una salida de muestras (116) adaptada para recibir al menos un recipiente de salida; y
 - una interfaz de usuario adaptada para recibir una entrada del usuario indicando la identidad del al menos único recipiente de muestra, y controlar al menos una operación en base a una propiedad física del al menos único recipiente de muestra.
10. El sistema de la reivindicación 9, donde:
- (a) la pluralidad de recipientes de muestras incluye al menos un primer recipiente de muestra que tiene un primer tamaño, y al menos un segundo recipiente de muestra que tiene un segundo tamaño que es diferente del primer tamaño,
 - (b) la entrada de muestras (102) está adaptada para recibir simultáneamente una pluralidad de recipientes de muestras en un rack de recipientes de muestras (201),
 - (c) el rack de recipientes de muestras incluye uno o varios soportes de muestra (502) adaptados para soportar al menos un primer recipiente de muestra que tiene un primer tamaño, y al menos un segundo recipiente de muestra que tiene un segundo tamaño que es diferente del primer tamaño, o
 - (d) el sistema incluye además una entrada de reactivo (112) adaptada para recibir uno o varios reactivos no usados, preferiblemente donde el centro de procesamiento automatizado incluye además al menos un dispensador de reactivo (248) adaptado para dispensar al menos uno del uno o varios reactivos no usados al al menos único recipiente de muestra.
11. Un método manual-automatizado híbrido para procesar muestras, incluyendo el método:
- proporcionar manualmente una pluralidad de recipientes de muestras de diferentes formatos en una entrada de muestras (102);

- proporcionar manualmente suministros consumibles no usados en una entrada de consumibles (108, 112, 114);
- quitar automática y simultáneamente un tapón de la pluralidad de recipientes de muestras usando un sistema automatizado (222, 810);
- 5 extraer automática y simultáneamente un espécimen de una pluralidad de recipientes de muestras usando el sistema automatizado (814);
- 10 transferir automática y simultáneamente cada uno de los especímenes a un recipiente de salida usando el sistema automatizado;
- volver a poner automáticamente el tapón en cada uno de la pluralidad de recipientes de muestras usando el sistema automatizado (222, 816);
- 15 transportar automáticamente al menos un recipiente de salida a una posición de salida de muestras usando el sistema automatizado;
- y sacar manualmente el al menos único recipiente de salida de la posición de salida de muestras (118).
- 20 12. El método de la reivindicación 11, incluyendo además:
- (a) programar el sistema automatizado para controlar al menos una operación en base a una propiedad física de al menos un primer recipiente de muestra, preferiblemente donde programar el sistema automatizado incluye programar manualmente el sistema automatizado, o
- 25 (b) programar el sistema automatizado para controlar al menos una operación de una primera manera en base a una propiedad física de al menos un primer recipiente de muestra, y de una segunda manera en base a una propiedad física de al menos un segundo recipiente de muestra.
- 30 13. El método de la reivindicación 11, donde la pluralidad de recipientes de muestras incluye al menos un primer recipiente de muestra que tiene una primera dimensión física y al menos un segundo recipiente de muestra que tiene una segunda dimensión física que es diferente de la primera dimensión física.
- 35 14. El método de la reivindicación 11, incluyendo además proporcionar manualmente uno o varios reactivos no usados en una entrada de reactivo (112), y dispensar automáticamente (248, 934) al menos uno del uno o varios reactivos no usados a al menos un recipiente de muestra.

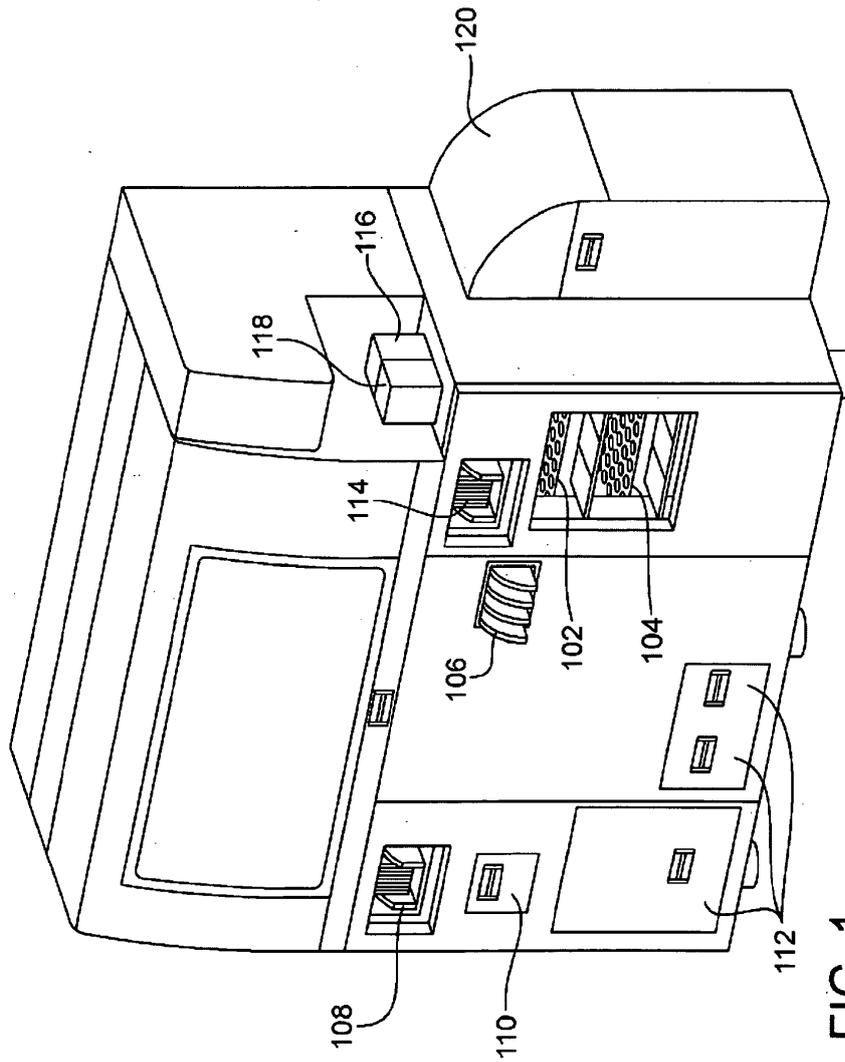


FIG. 1

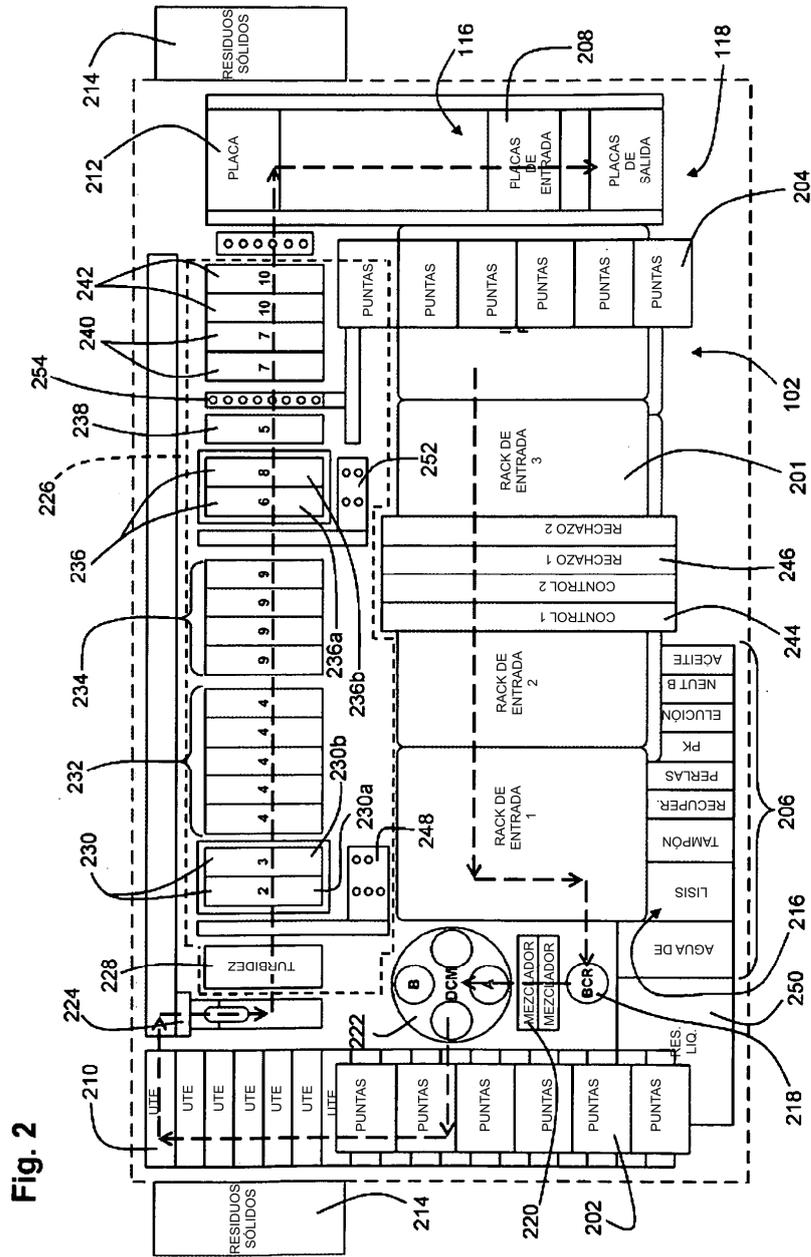


Fig. 2

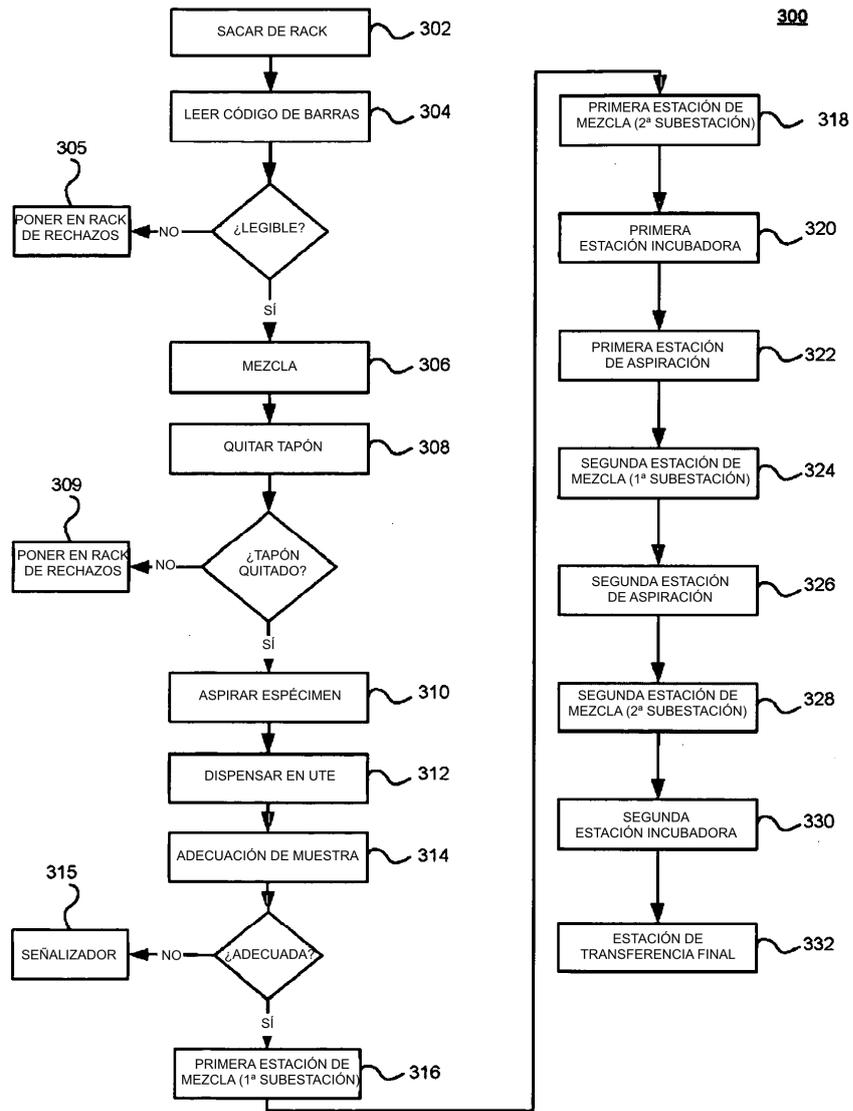


FIGURA 3

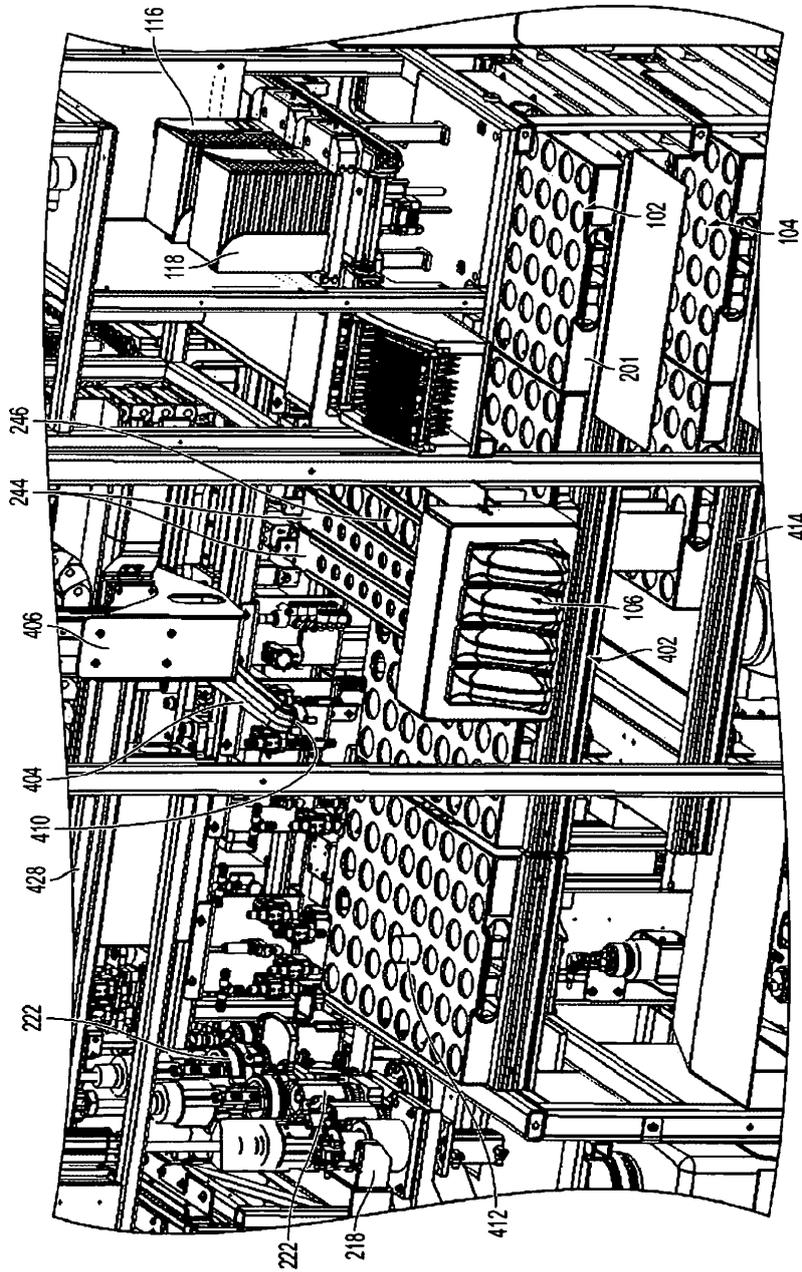


FIG. 4

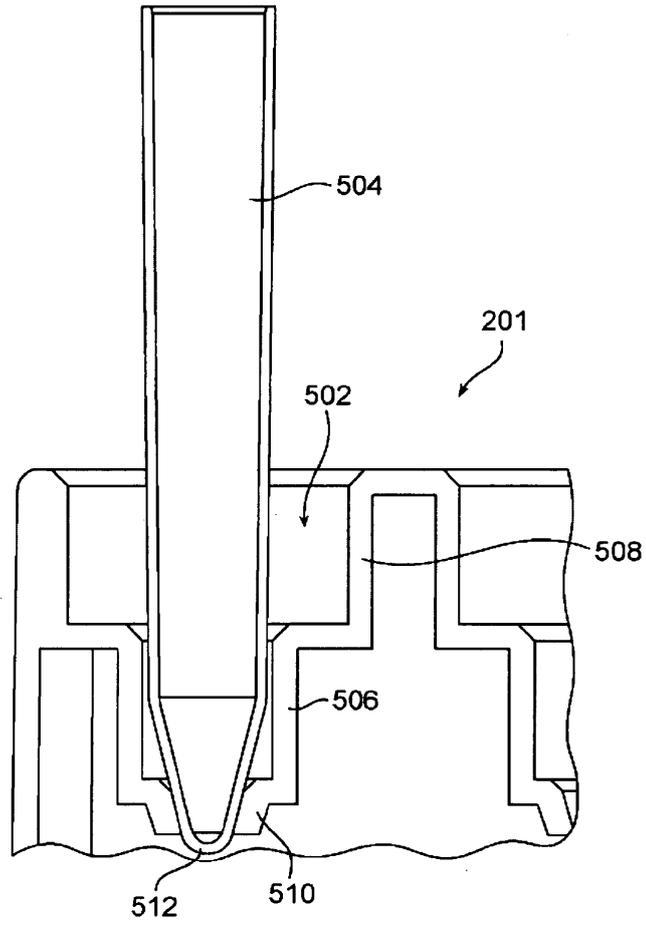


FIG. 5

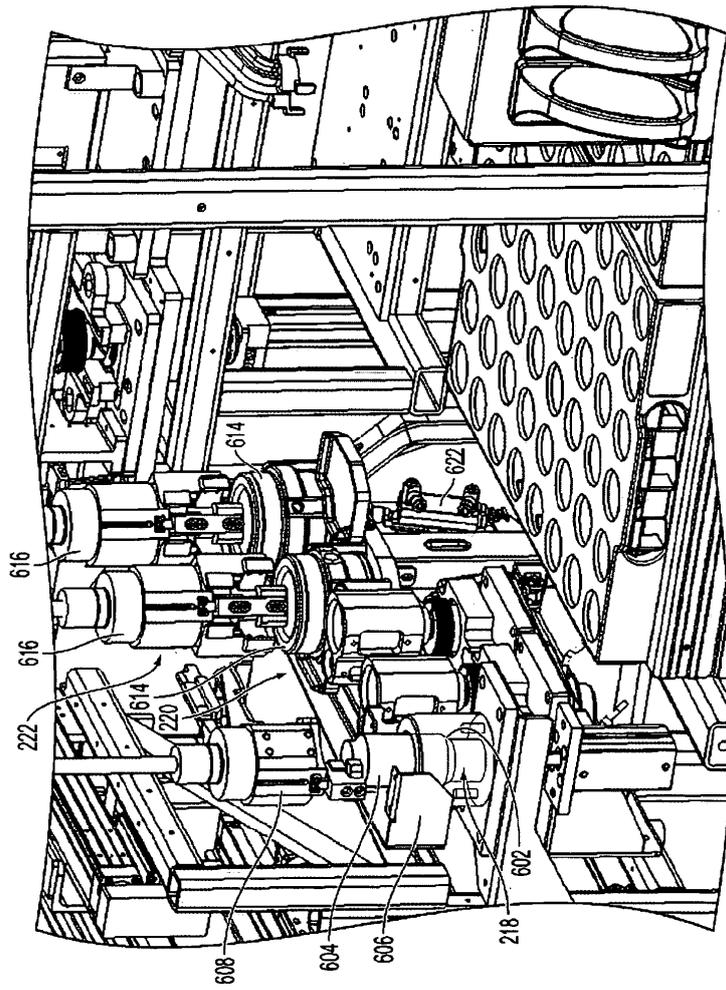


FIG. 6A

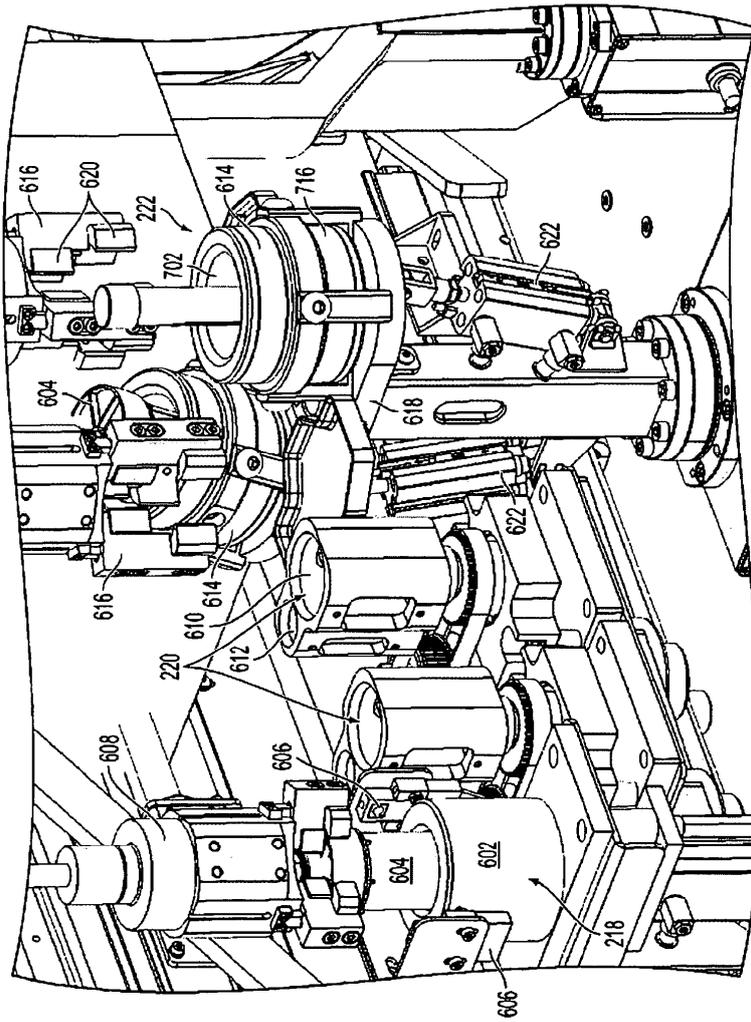


FIG. 6B

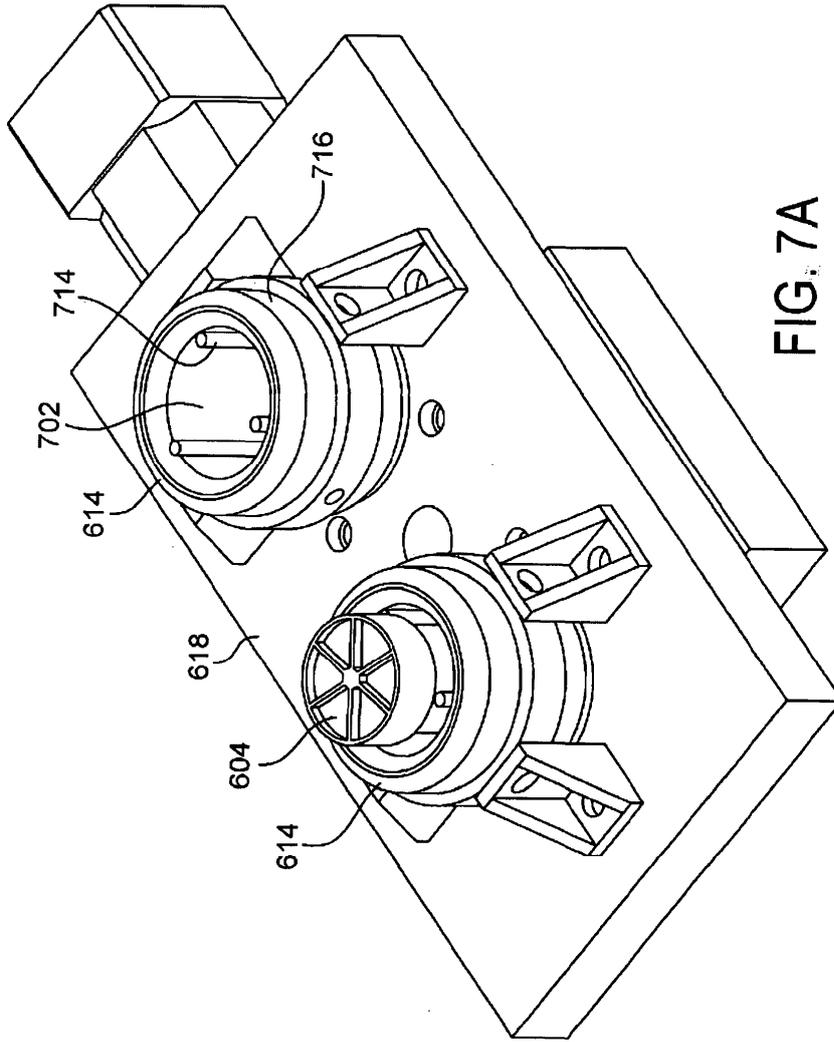


FIG. 7A

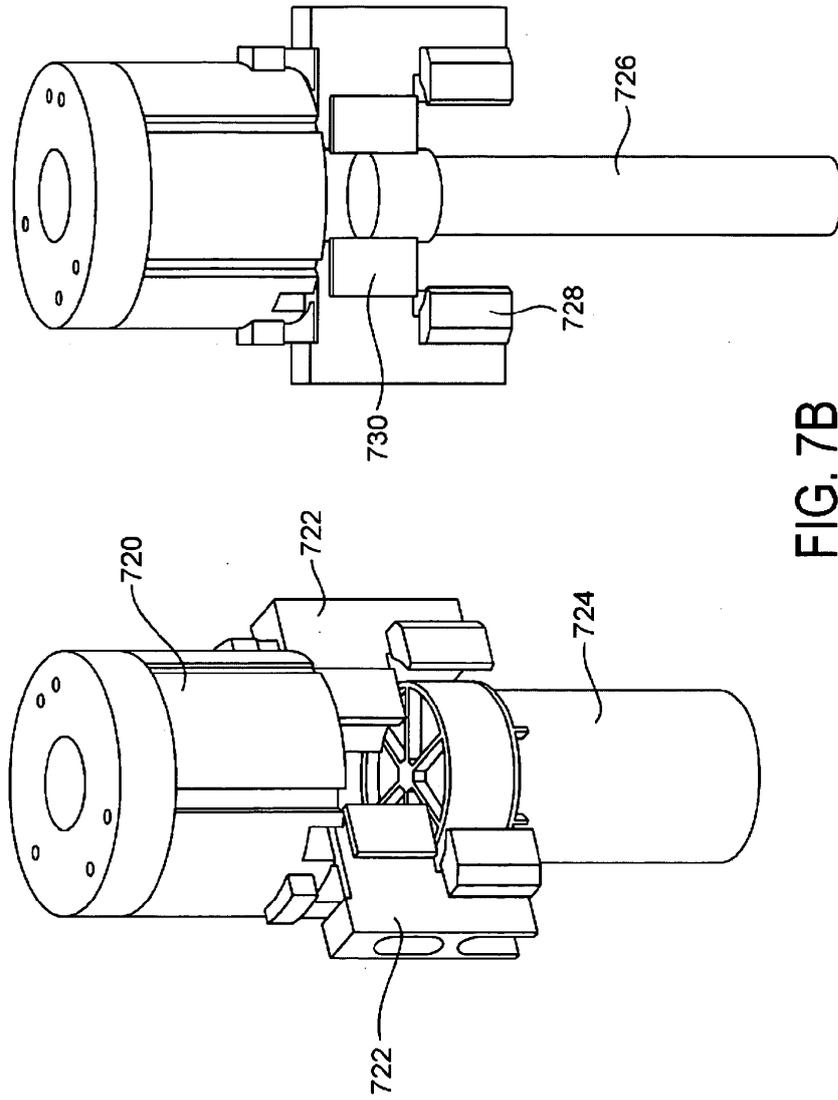


FIG. 7B

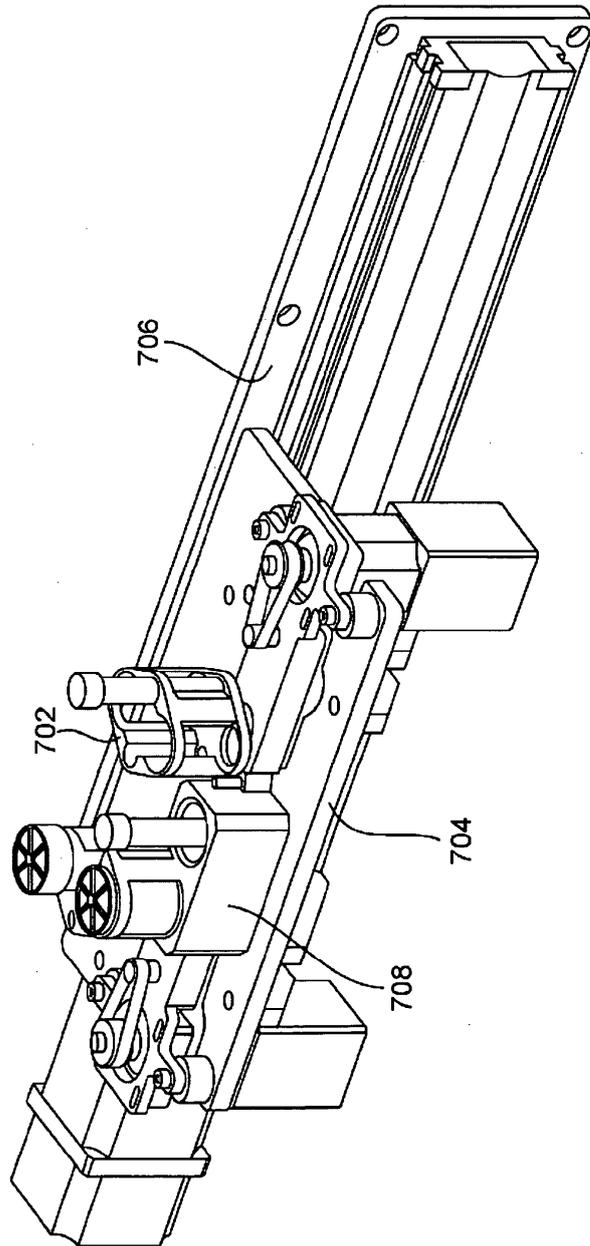


FIG. 7C

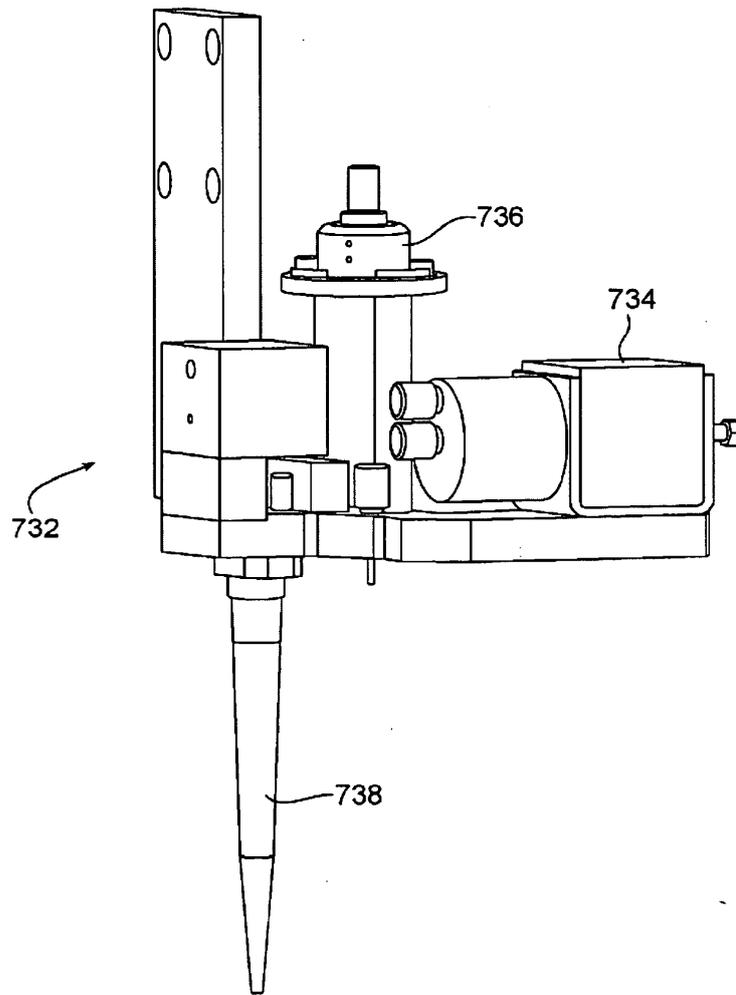


FIG. 7D

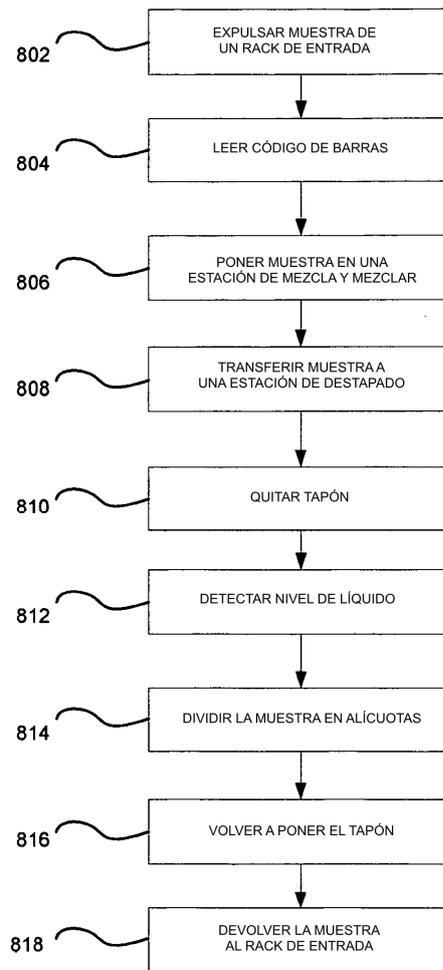


Fig. 8

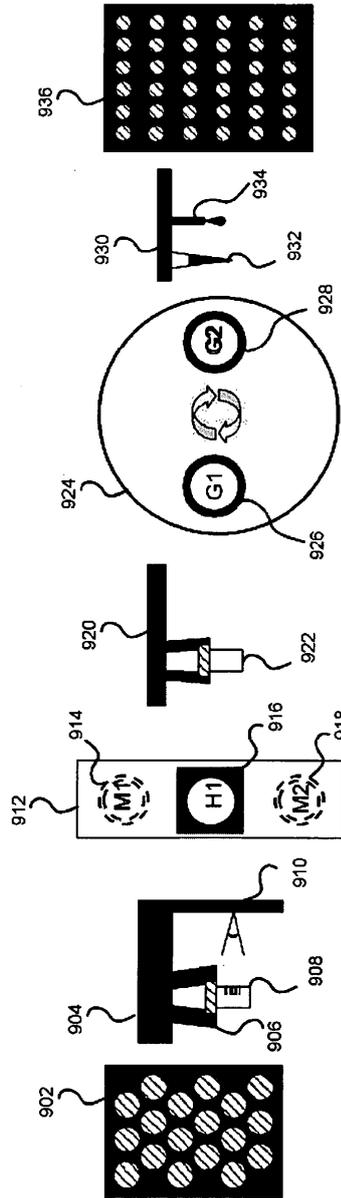


Fig. 9A

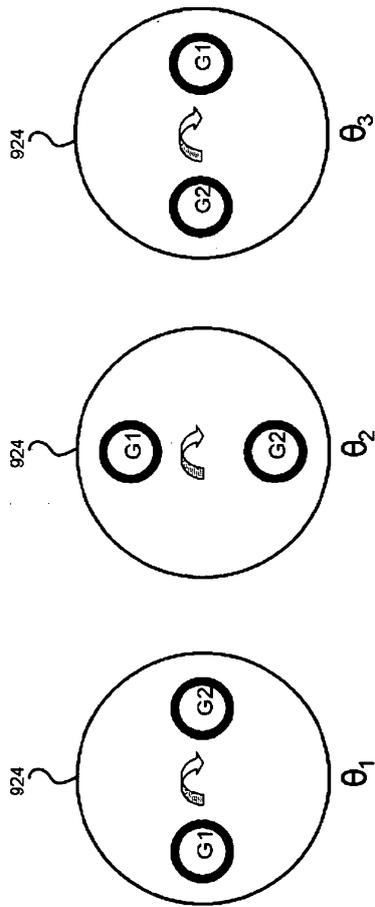


Fig. 9B

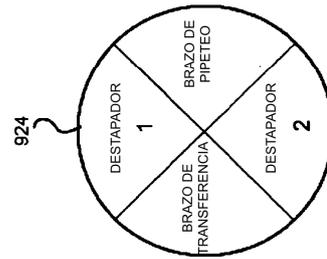


Fig. 9C

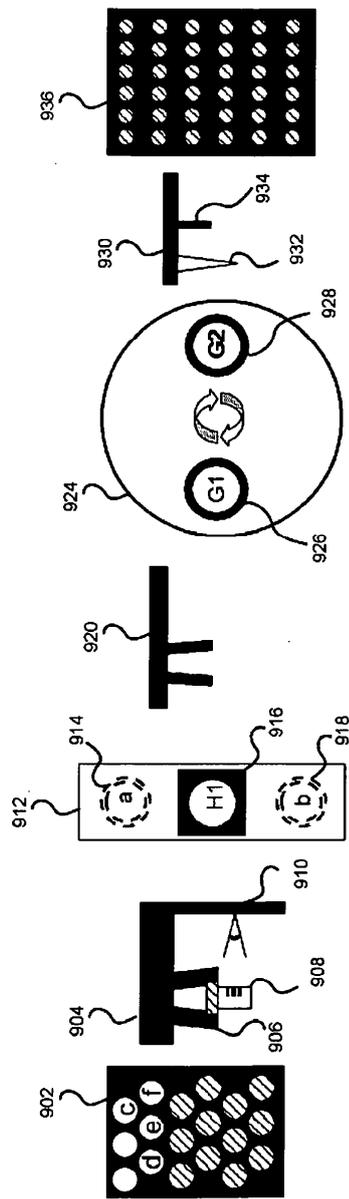


Fig. 10A

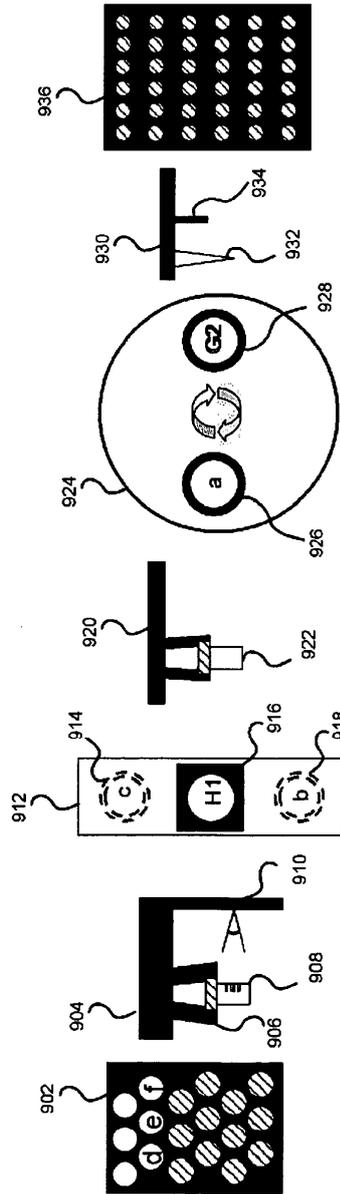


Fig. 10B

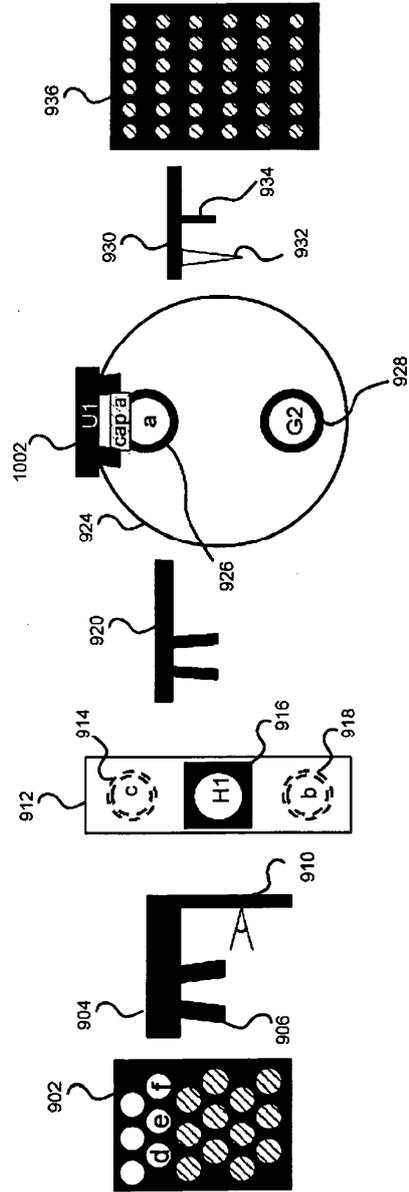


Fig. 10C

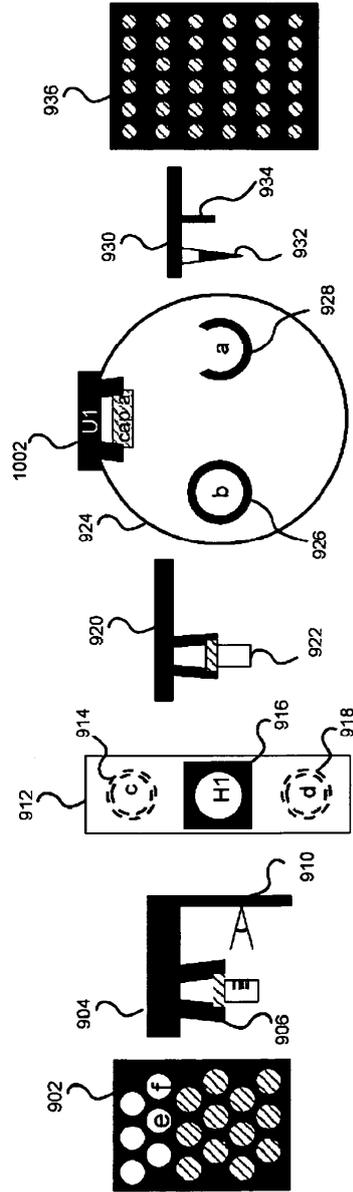


Fig. 10D

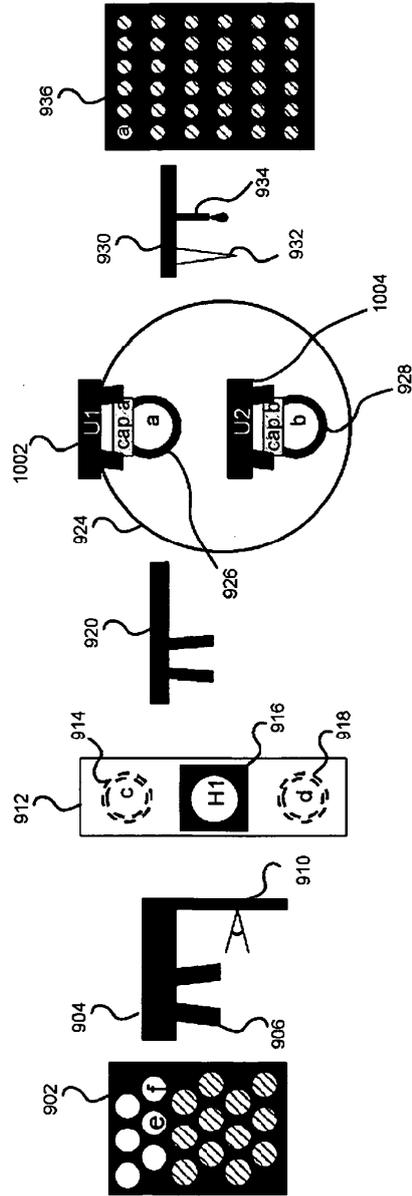


Fig. 10E

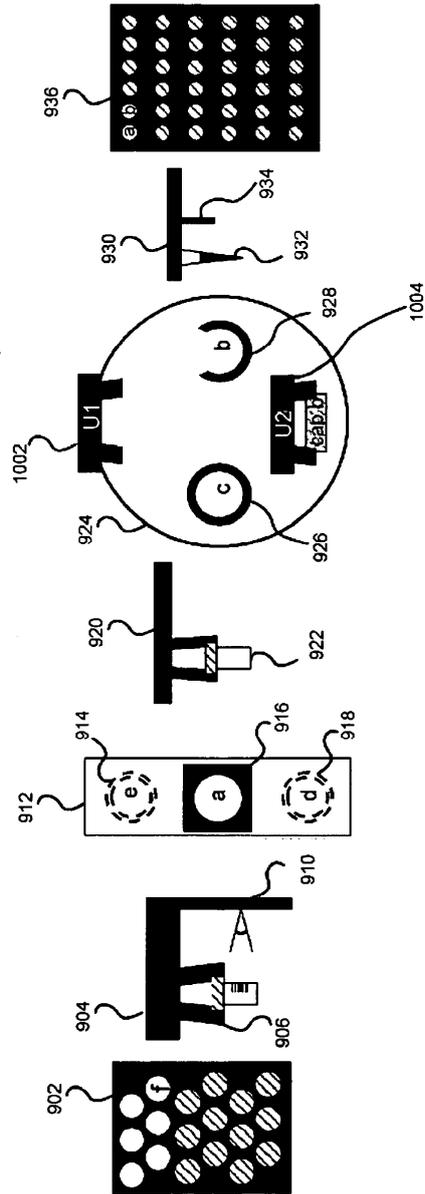


Fig. 10F

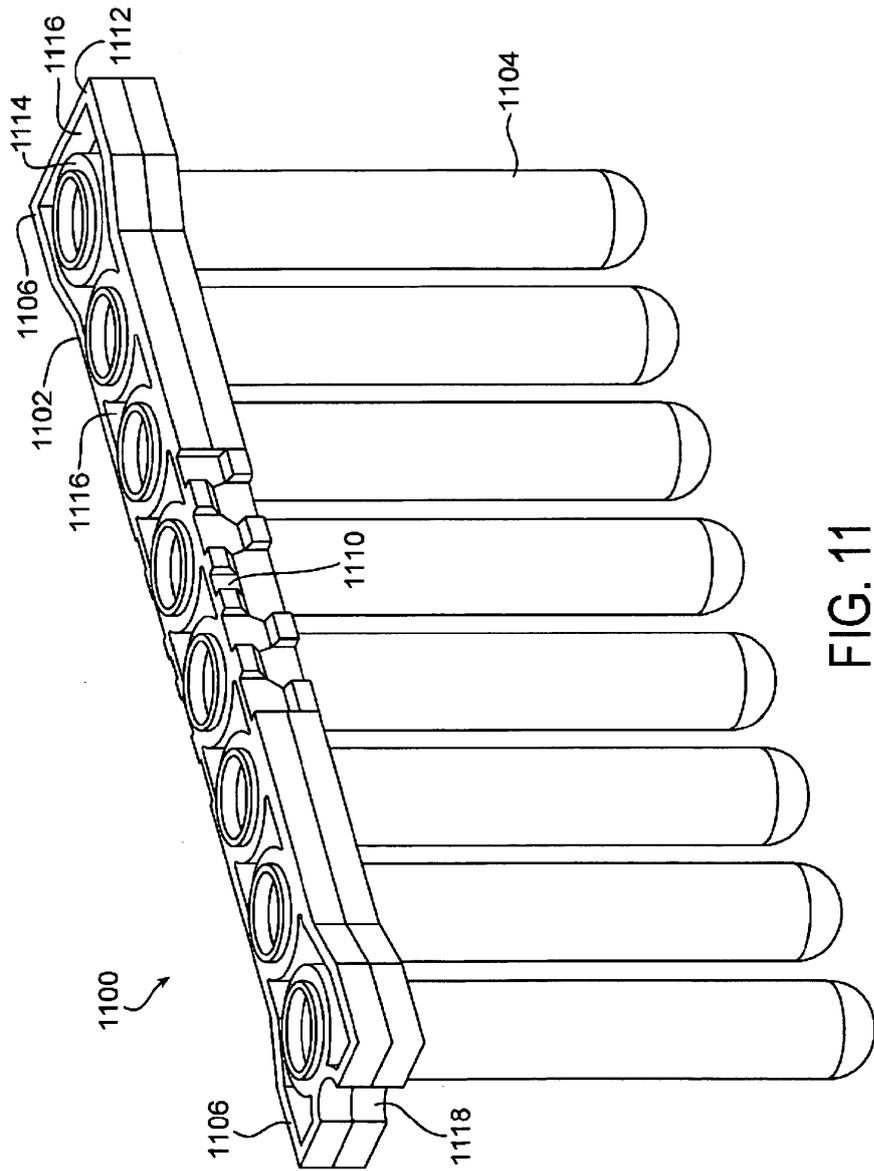


FIG. 11

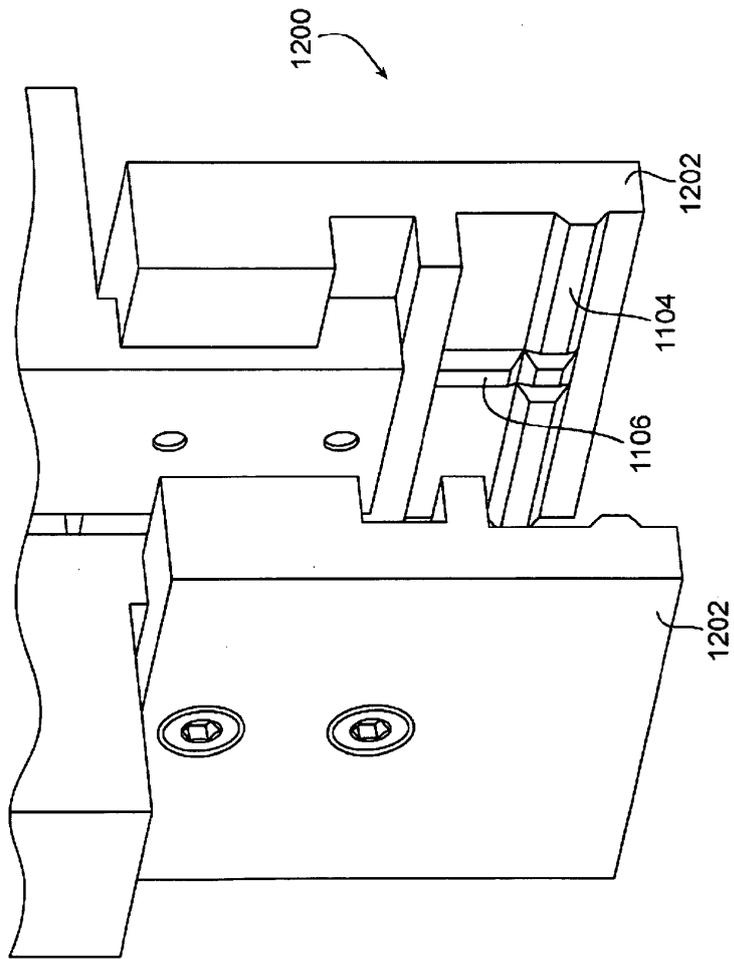


FIG. 12

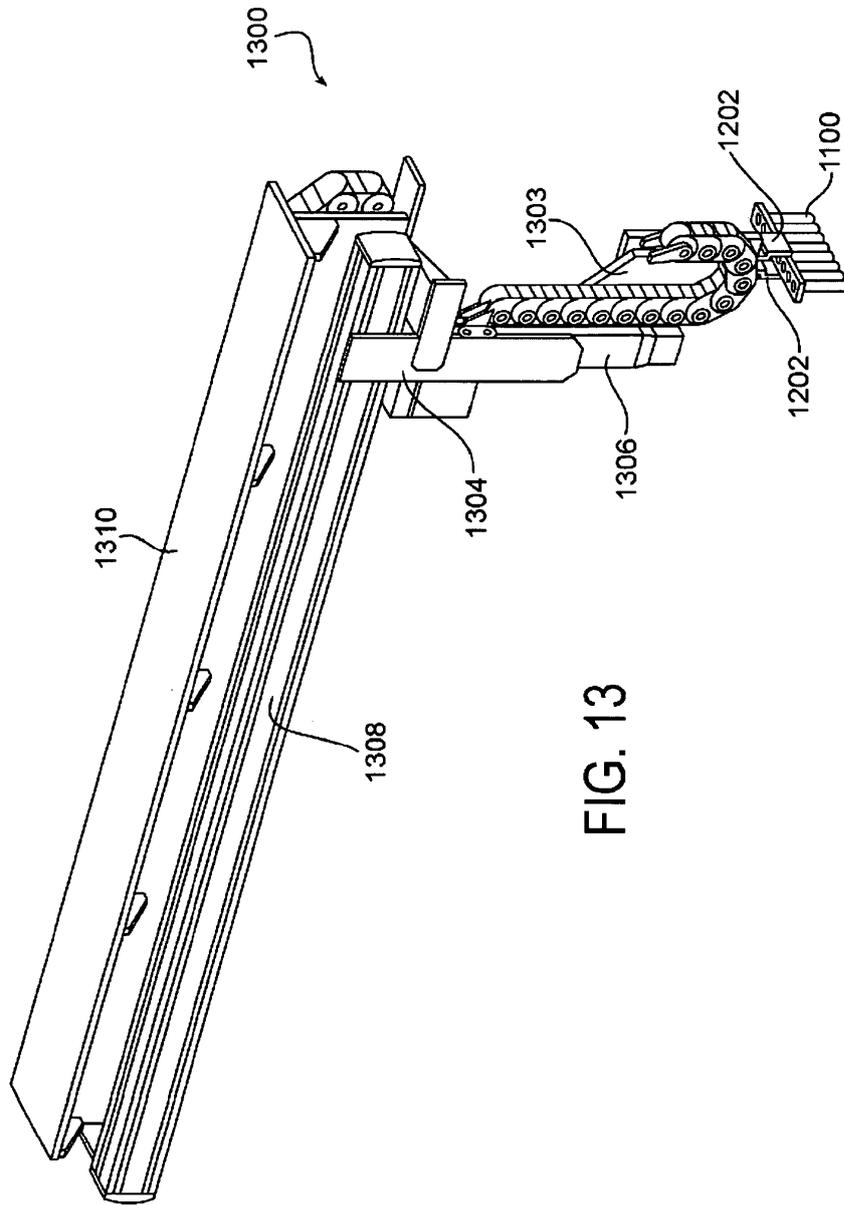


FIG. 13

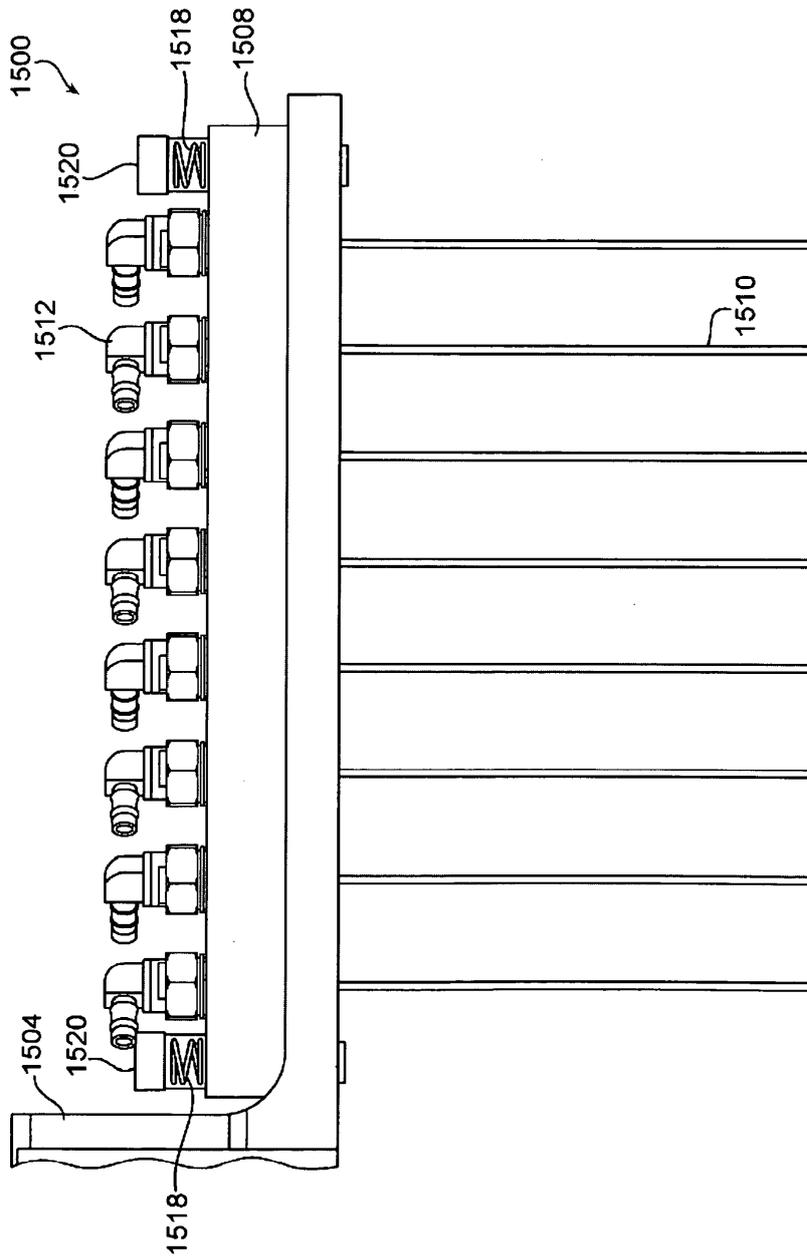


FIG. 15A

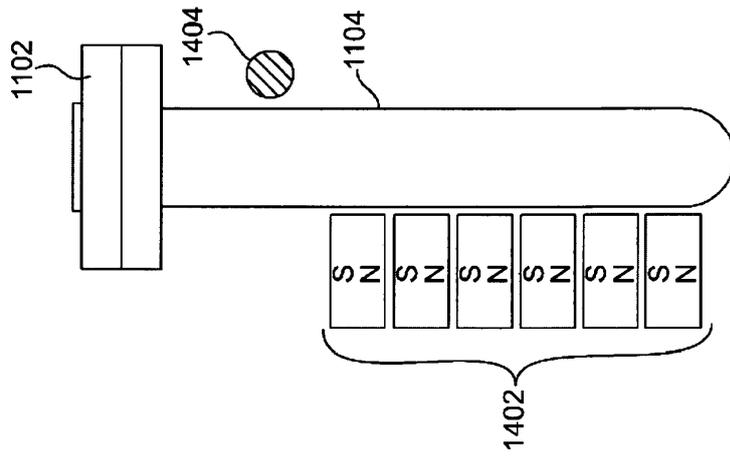


FIG. 14B

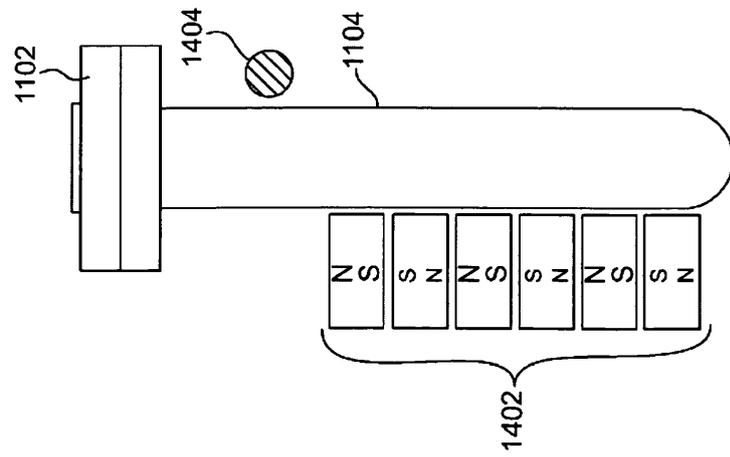


FIG. 14A

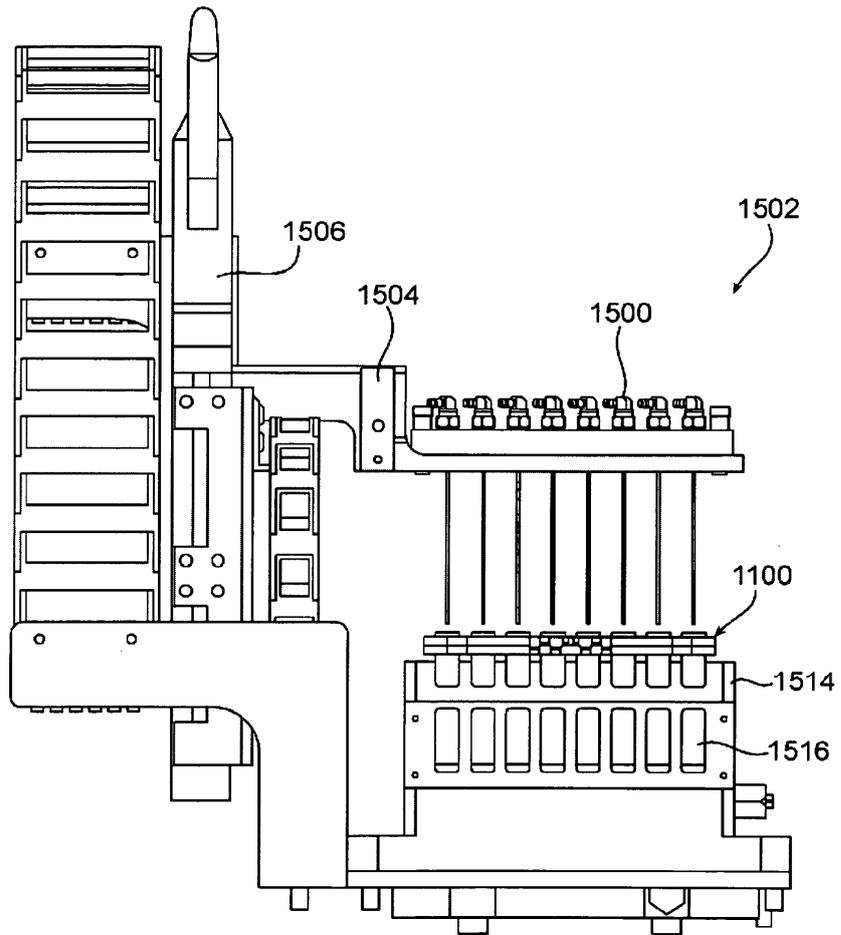


FIG. 15B

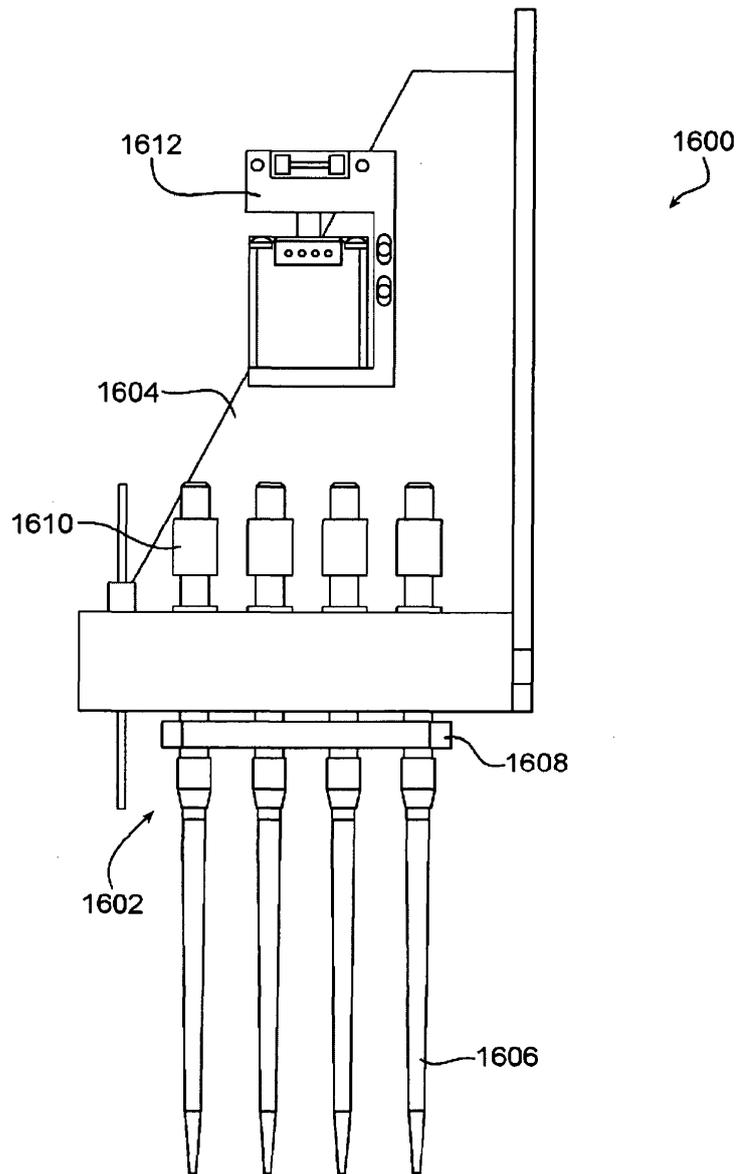


FIG. 16

Fig. 17A

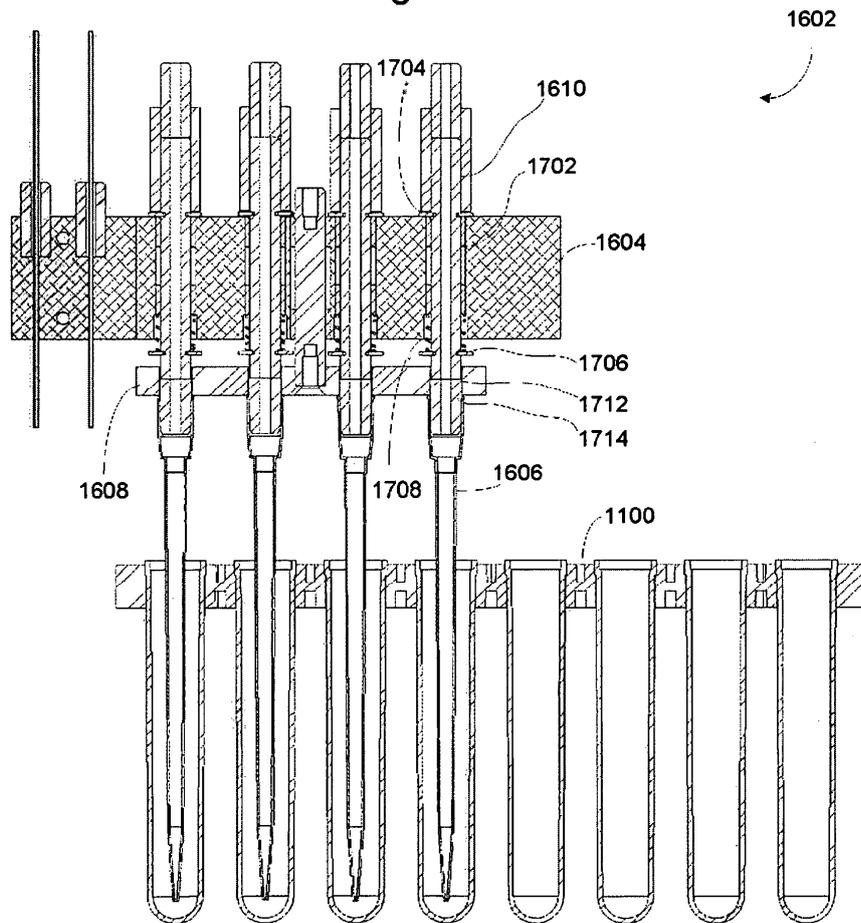
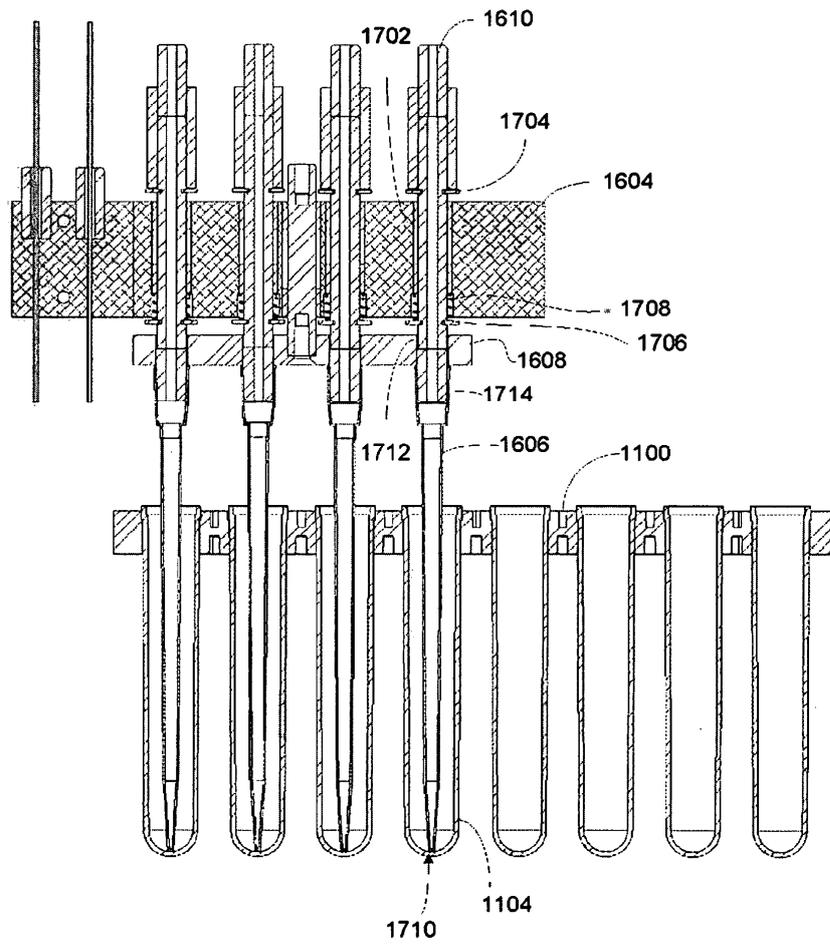


Fig. 17B



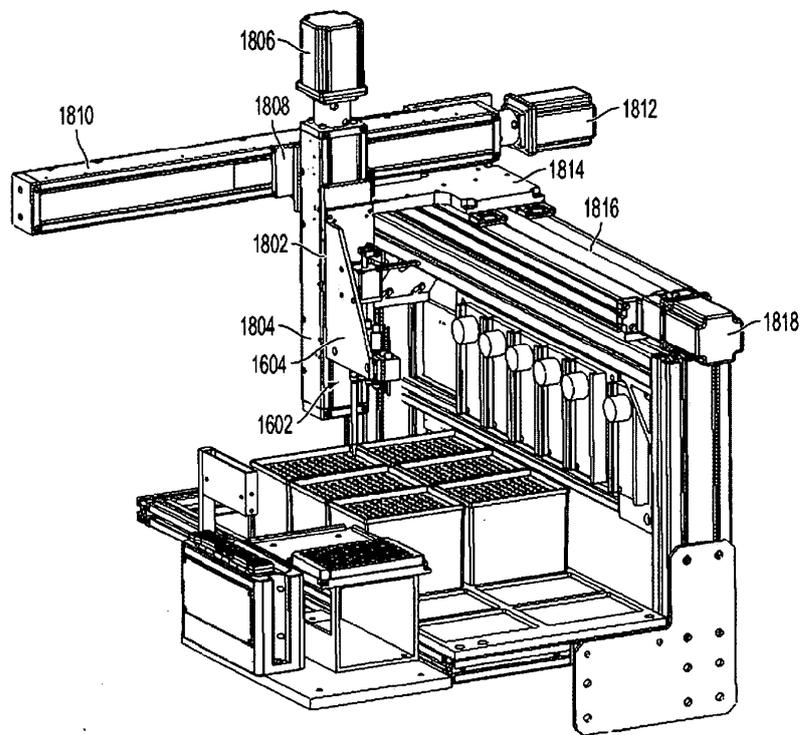


FIG. 18

Fig. 19A

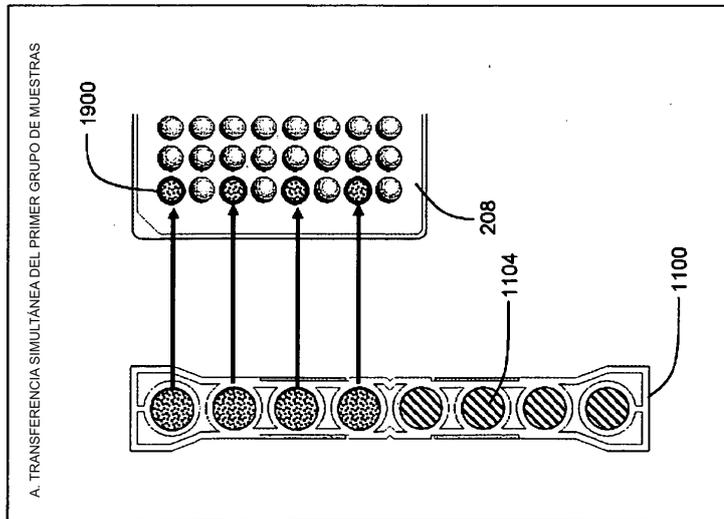


Fig. 19B

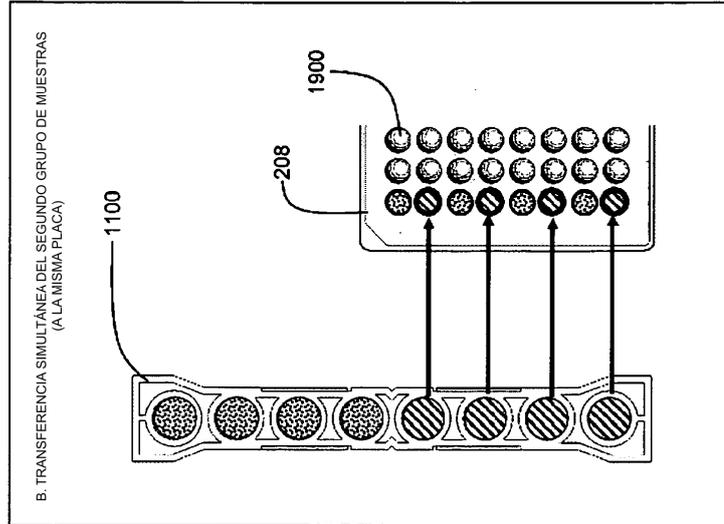


Fig. 19C

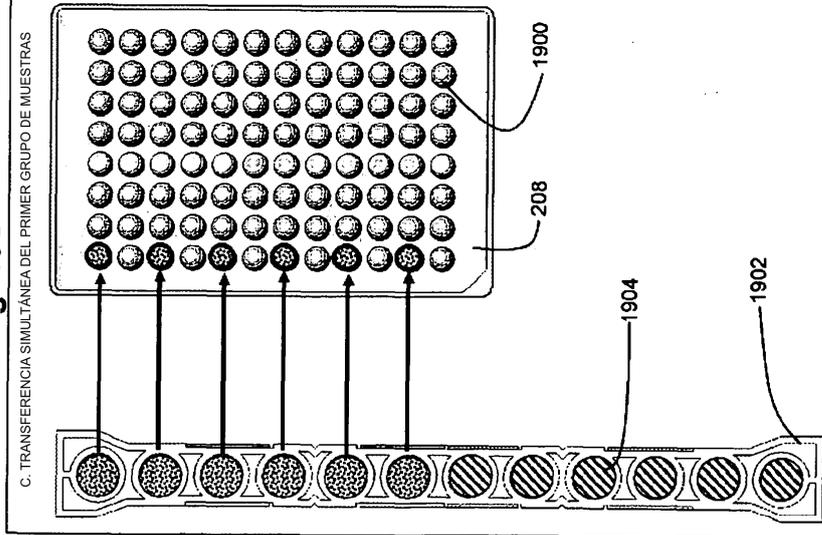
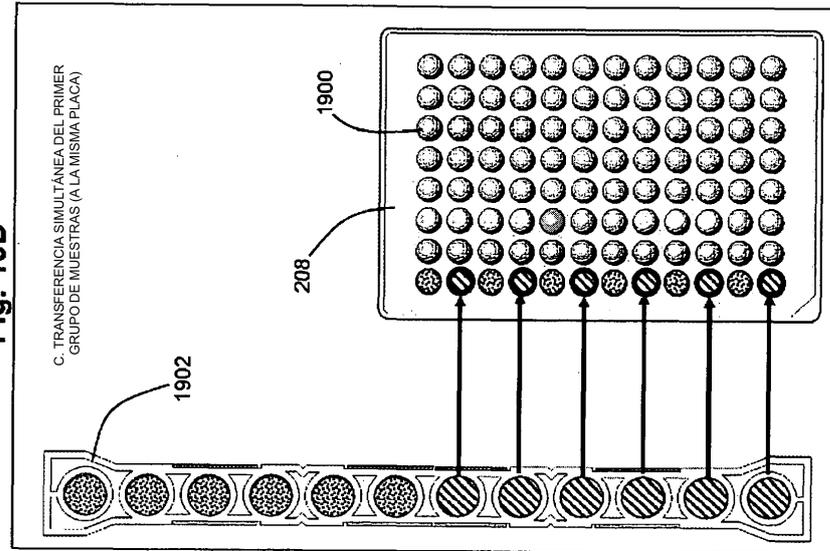
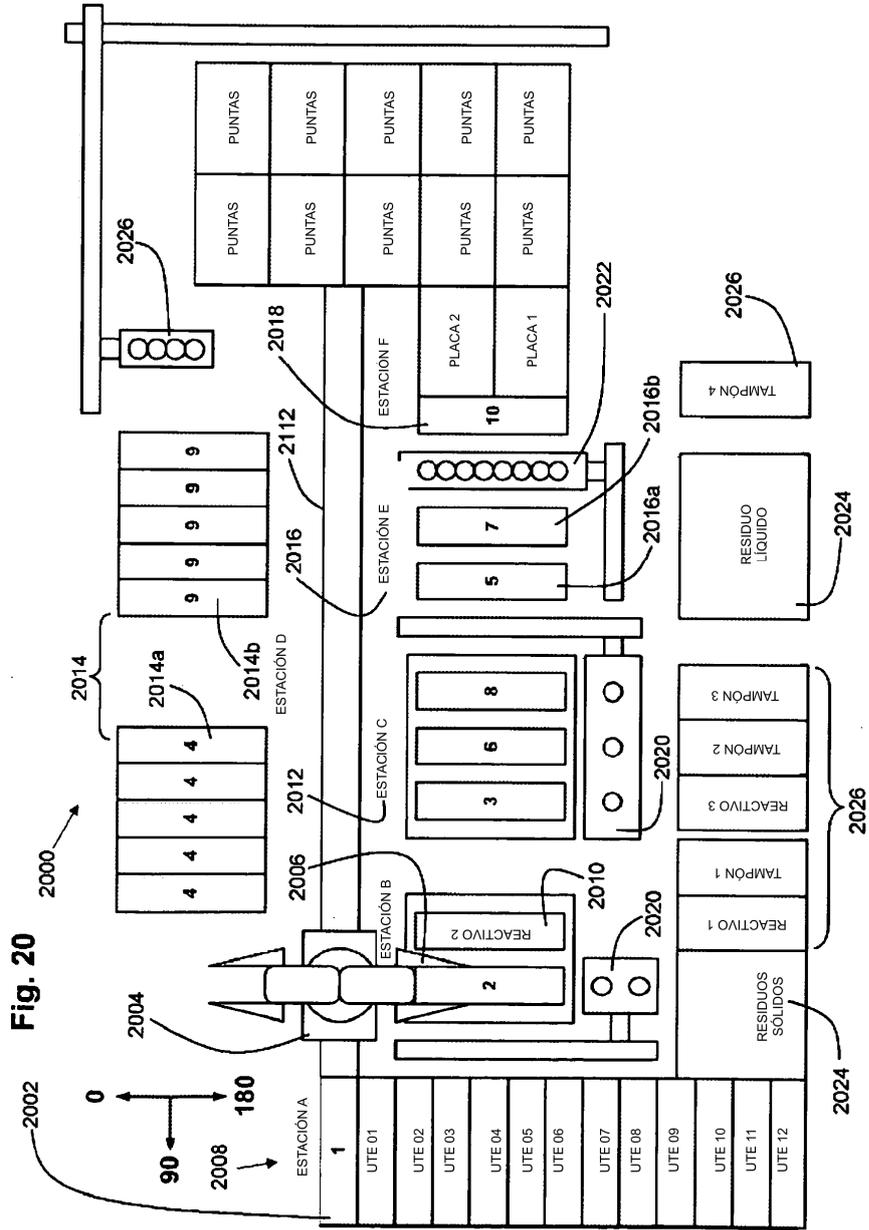


Fig. 19D





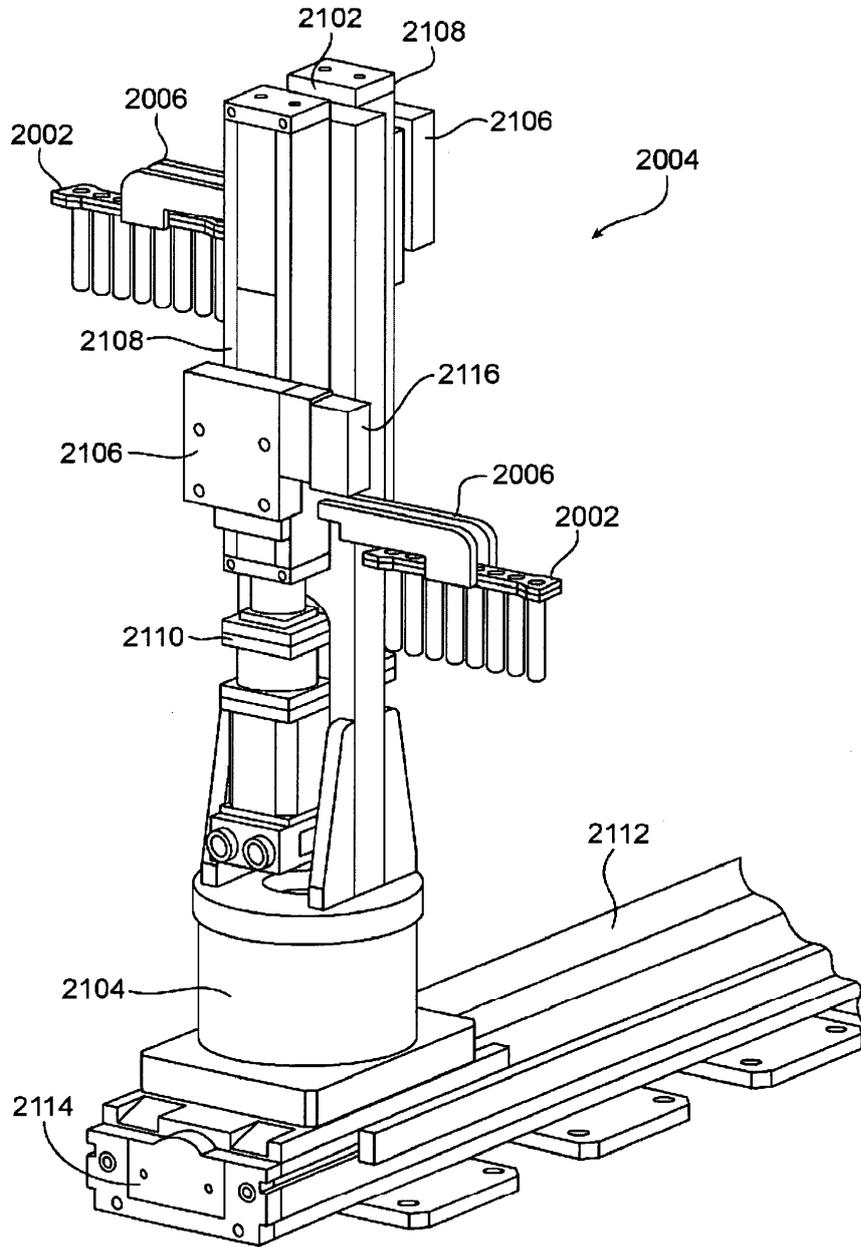
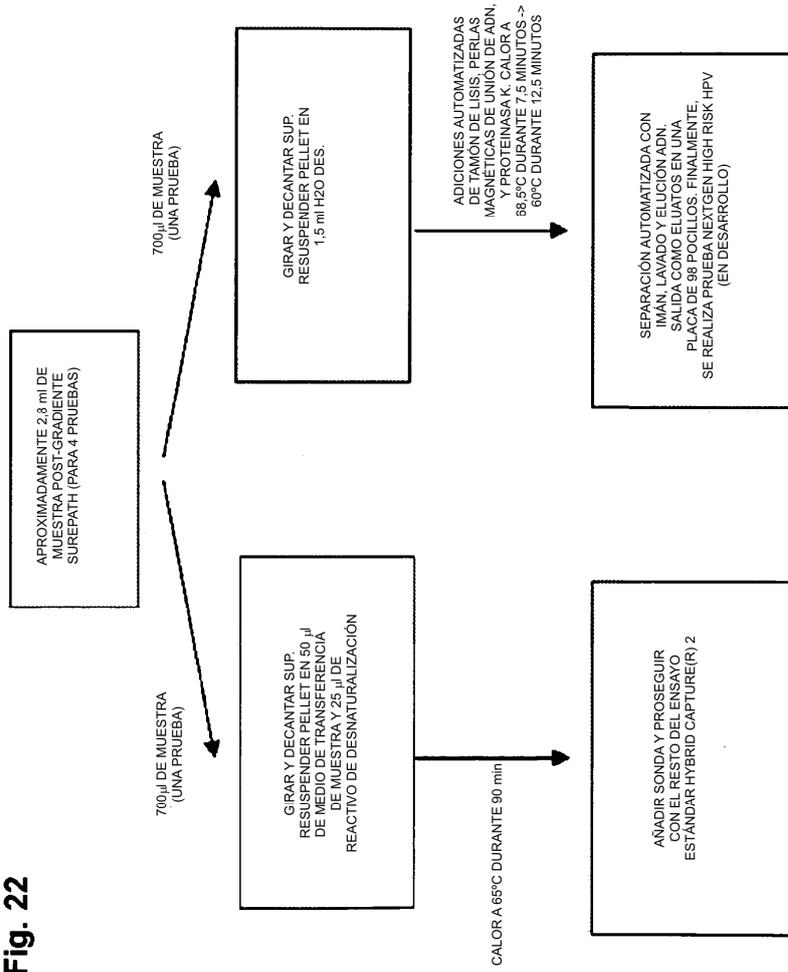
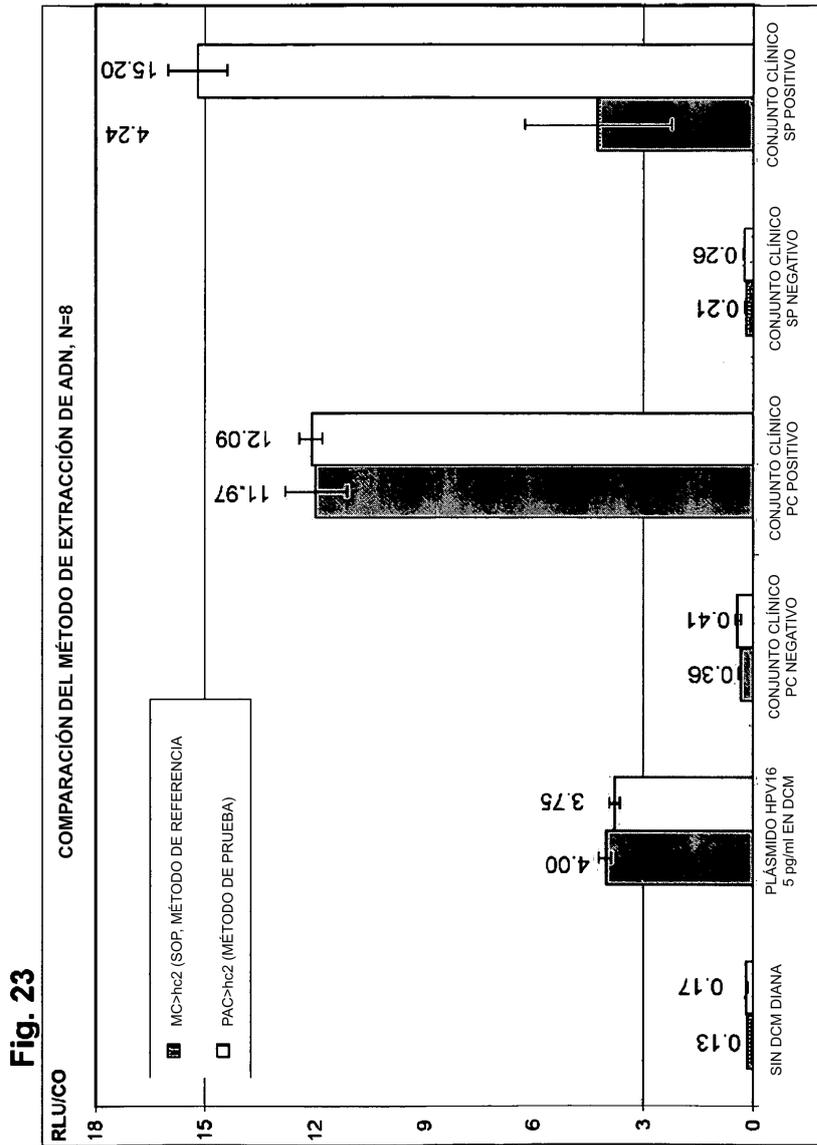


FIG. 21

Fig. 22





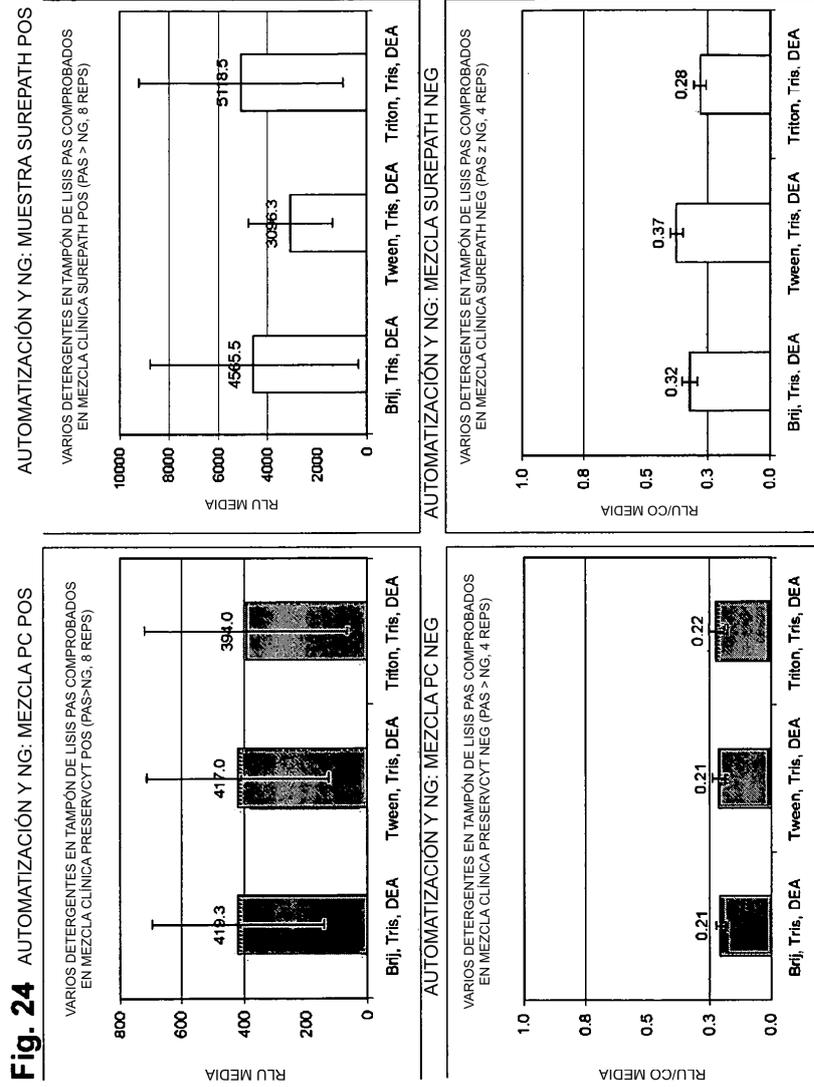


Fig. 25

CONCORDANCIA DE ENSAYOS EN UN TOTAL DE 150 ESPECÍMENES SUREPATH:
 PROCESAMIENTO AUTOMATIZADO>MANUAL NG FRENTE A hc2

ANTES DE GENOTIPIFICACIÓN		HC2 +	HC2 -	
PAS>NG +		33	8	41
PAS>NG -		4	115	119
		37	123	160

CONCORDANCIA POS %	89,189%	INFERIOR	SUPERIOR
CONCORDANCIA NEG %	93,496%	(75,291%	95,715%)
CONCORDANCIA TOTAL %	92,500%	(87,690%	96,668%)
		(87,349%	95,658%)

kappa = 0,797

ADJUDICADO DESPUÉS DE GENOTIPIFICACIÓN			
	HC2 +	HC2 -	INDETERMINADO
PAS>NG +	33	7	1
PAS>NG -	1	115	3
	37	123	

CONCORDANCIA POS %	97,059%	INFERIOR	SUPERIOR
CONCORDANCIA NEG %	94,262%	(85,08%	99,479%)
CONCORDANCIA TOTAL %	94,872%	(88,629%	97,193%)
		(90,208%	97,379%)

kappa = 0,859

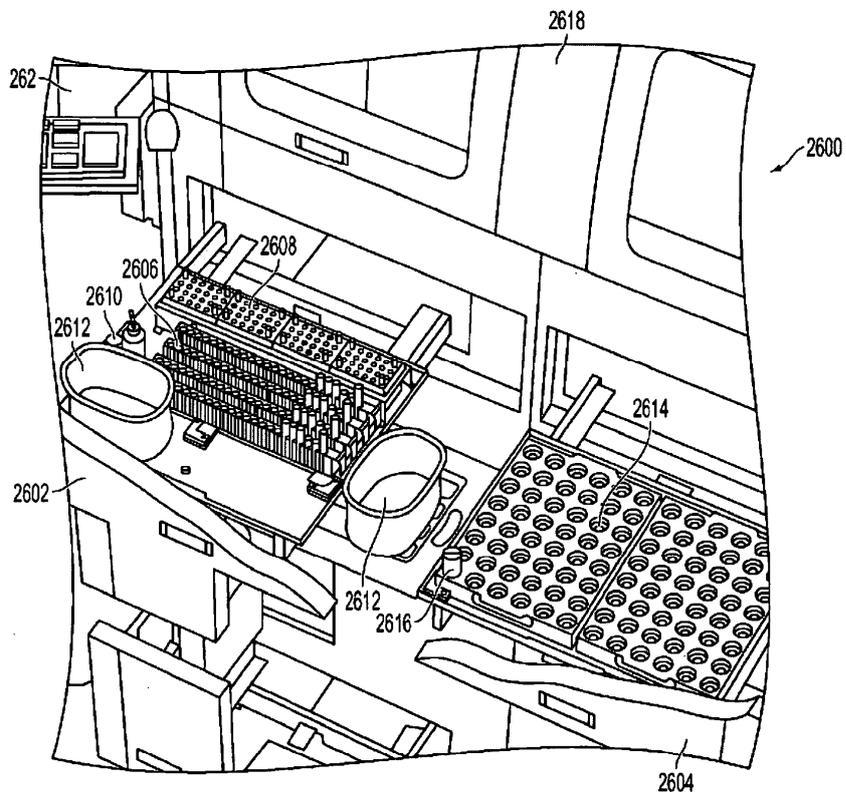


FIG. 26