

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 089**

51 Int. Cl.:

G01N 35/10 (2006.01)

B01L 3/02 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2015** **E 15180477 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020** **EP 3130926**

54 Título: **Procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción y aparato de análisis automático**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2021

73 Titular/es:
**SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS
PRODUCTS GMBH (100.0%)
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg, DE**

72 Inventor/es:
VERHALEN, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 808 089 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

Procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción y aparato de análisis automático

La presente invención se encuentra en el ámbito de los aparatos de análisis automáticos y se relaciona con un aparato de análisis automático, así como con un procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción consistente en una mezcla de un líquido a analizar y al menos un líquido reactivo con la ayuda de un dispositivo de pipeteo.

Los aparatos de análisis actuales, como los empleados de forma rutinaria en la analítica, la ciencia forense, la microbiología y el diagnóstico clínico, son capaces de realizar un gran número de reacciones de detección y análisis con un gran número de muestras. Para poder realizar un gran número de investigaciones de manera automática, diversos dispositivos de operación automática para la transferencia espacial de células de medición, recipientes de reacción y recipientes de líquido reactivo, como, por ejemplo, brazos de transferencia con función de agarre, cintas transportadoras o ruedas de transporte giratorias, así como dispositivos para la transferencia de líquidos, como, por ejemplo, dispositivos de pipeteo, se alojan en una carcasa del aparato. Los aparatos incluyen una unidad de control central, que, por medio del software correspondiente, es capaz de planificar y ejecutar los pasos de trabajo para los análisis deseados de manera considerablemente autónoma.

Muchos de los procedimientos de análisis utilizados en tales aparatos de análisis que trabajan de manera automática se basan en métodos ópticos. Están especialmente extendidos los sistemas de medición basados en principios de medición fotométricos (por ejemplo, turbidimétricos, nefelométricos, fluorométricos o luminométricos) o radiométricos. Estos procedimientos posibilitan la detección cualitativa y cuantitativa de analitos en muestras líquidas, sin tener que planear pasos de separación adicionales. La determinación de parámetros clínicamente relevantes, como, por ejemplo, la concentración o la actividad de un analito, se realiza a menudo mezclando una alícuota de un fluido corporal de un paciente simultánea o sucesivamente con uno o varios reactivos de prueba en un recipiente de reacción para dar una mezcla de reacción, con lo que se pone en marcha una reacción bioquímica, que produce un cambio medible en una propiedad óptica de la mezcla de reacción.

El resultado de la medición se reenvía del sistema de medición nuevamente a una unidad de almacenamiento y se evalúa. A continuación, el aparato de análisis proporciona a un usuario a través de un medio de salida, como, por ejemplo, un monitor, una impresora o una conexión de red, los valores medidos específicos de la muestra.

Numerosas reacciones bioquímicas para la detección de analitos tienen su estado óptimo en un rango de temperatura de aproximadamente 25 a 37 °C, es decir, por encima de una temperatura ambiente típica. Por eso es necesario ajustar y mantener correspondientemente la temperatura de las mezclas de reacción. Esto se lleva a cabo claramente con la ayuda de agujas de pipeteo que se pueden calentar, en las que un volumen aspirado de líquido se calienta, de forma que al dispensar el volumen de líquido en un recipiente de reacción se logra la temperatura deseada en la mezcla de reacción pertinente. El uso de agujas de pipeteo que se pueden calentar es, por tanto, particularmente necesario también porque el reactivo líquido y algunos de los líquidos de muestra en la mayoría de los aparatos de análisis se enfría(n) a temperaturas de alrededor de 4 a 10 ° C para elevar la estabilidad al almacenamiento.

Las agujas de pipeteo que se pueden calentar y su empleo para proporcionar mezclas de reacción templadas se conocen suficiente en el estado actual de la técnica.

Las agujas de pipeteo convencionales están equipadas habitualmente con un dispositivo calentador, un sensor de temperatura y un controlador para el dispositivo calentador. El sensor de temperatura mide la temperatura real de la aguja de pipeteo y la compara con una temperatura teórica predeterminada, por ejemplo, 38 °C, o un rango de temperatura teórica predeterminada. Si, por ejemplo, se detectara, que la temperatura real es inferior a la temperatura teórica predeterminada, el controlador activaría el dispositivo calentador, hasta que se alcance la temperatura teórica. Estos dispositivos de pipeteo se describen, por ejemplo, en la EP-A2-1134024 y la EPA1-2623202.

En la WO 97/02893 se describe un dispositivo de pipeteo, que presenta dos sensores de temperatura, para poder corregir los posibles efectos de una diferencia de temperatura sobre el volumen pipeteado.

Sin embargo, en lo que se refiere al calentamiento de líquidos en una aguja de pipeteo existen numerosos desafíos técnicos, que requieren ajustes especiales. Por ejemplo, es problemático asegurar que también diferentes volúmenes se lleven eficazmente a la temperatura de descarga deseada. En la EP-A2-0496962 se propone para resolver este problema una aguja de pipeteo, que tenga dos dispositivos calentadores operando independientemente, provistos en cada caso de un sensor de temperatura y de un controlador.

En los procedimientos actuales para proporcionar una mezcla de reacción, en los que se usa una aguja de pipeteo que se puede calentar, es, sin embargo, problemático que, a pesar de monitorear y regular la temperatura de la aguja de pipeteo, se pipeteen siempre de nuevo volúmenes de fluido, que no tengan la temperatura de descarga deseada, porque habitualmente sólo cuando se detecte que la temperatura de la aguja de pipeteo a lo largo de un período más largo y/o a lo largo de una pluralidad de procesos de pipeteo no presenta la temperatura teórica predeterminada, se transmite un mensaje de error a la unidad de control del aparato de análisis y sólo entonces se interrumpen todos los análisis en ejecución. Básicamente, de este modo sólo se reconoce un fallo total de la función de templado; los procesos de pipeteo individuales que se desvían de la temperatura teórica no se reconocen nada. Esto tiene el inconveniente de que en casos individuales se proporcionan mezclas de reacción, que no presentan la temperatura de reacción necesaria, lo que podría conducir a un resultado de medición incorrecto. Otra desventaja es que, en caso de fallo total de la función de templado, todos los análisis en curso tienen que interrumpirse y luego comenzar de nuevo, de forma que se pierdan en gran medida valiosos líquidos de muestra y líquidos reactivos. La presente invención se basa, por tanto, en el objeto de proporcionar medios y procedimientos para un aparato de análisis automático, que reduzcan el riesgo de resultados de medición incorrectos debidos a desviaciones de temperatura en las mezclas de reacción y que permitan una interrupción eficiente en materia de recursos de otros análisis, cuando ocurra un fallo total de la función de templado de una aguja de pipeteo.

Este objeto se resuelve según las reivindicaciones 1 a 5. Entre otros, se describe un dispositivo de pipeteo y su empleo. Un dispositivo de pipeteo adecuado se caracteriza porque la aguja de pipeteo está equipada con un primer sensor de temperatura a poca distancia de la punta de la aguja de pipeteo y un segundo sensor de temperatura a mayor distancia de la punta de la aguja de pipeteo, donde el segundo sensor de temperatura, más alejado de la punta de la aguja, no presenta como tal ninguna conexión a un controlador para un dispositivo calentador y únicamente sirve para medir un valor de la temperatura de referencia. Se describe un dispositivo de pipeteo comprendiendo

- una aguja de pipeteo con una punta y con un primer sensor de temperatura a poca distancia de la
- punta de la aguja de pipeteo y un segundo sensor de temperatura a mayor distancia de la punta de la aguja de pipeteo,
- un dispositivo calentador para la aguja de pipeteo, y
- un controlador para el dispositivo calentador,

donde el primer sensor de temperatura está conectado con el controlador para el dispositivo calentador y el segundo sensor de temperatura no presenta ninguna conexión a un controlador para un dispositivo calentador.

Una aguja de pipeteo es una aguja hueca, por ejemplo, de acero inoxidable, con un eje longitudinal, donde el extremo de la aguja hueca, previsto para la incorporación y descarga de un líquido a transferir, se designa como punta. Partiendo de la punta, a lo largo del eje longitudinal de la aguja de pipeteo del dispositivo de pipeteo están montados primero un primer sensor de temperatura a poca distancia de la punta de la aguja de pipeteo y luego, a mayor distancia de la punta de la aguja de pipeteo, un segundo sensor de temperatura. Sólo el primer sensor de temperatura está conectado con el controlador para el dispositivo calentador.

Bajo el término "controlador para un dispositivo calentador" deber entenderse un controlador, que pueda recibir y procesar los valores medidos de temperatura detectados por un sensor de temperatura y a continuación regule la actividad del dispositivo calentador.

Preferentemente, el dispositivo de pipeteo se fija a un brazo de transferencia automáticamente desplazable o pivotante, que es parte de un aparato de análisis automático. Con ello, el dispositivo de pipeteo puede desplazarse horizontalmente entre por lo menos una posición de extracción del líquido y al menos una posición de descarga del líquido. Además, el dispositivo de pipeteo o al menos la aguja de pipeteo puede desplazarse en dirección vertical. En una posición de extracción del líquido, la aguja de pipeteo se desplaza lo más posible a lo largo del eje central del recipiente de líquido verticalmente hacia abajo, hasta que la punta de la aguja se sumerja en el líquido. La inmersión se detecta con la ayuda de un sensor correspondiente. Generando una presión negativa en la aguja de pipeteo por medio de una bomba dosificadora se aspira un volumen definido del líquido, la aguja de pipeteo se desplaza verticalmente hacia arriba y a continuación horizontalmente a la posición de descarga del líquido. En la posición de descarga del líquido se descarga entonces una cantidad definida de líquido en un recipiente de destino, por ejemplo, un recipiente de reacción.

Un objeto de la presente invención es el empleo de un dispositivo de pipeteo descrito en un procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción consistente en una mezcla de un líquido a analizar y al menos un líquido reactivo en un recipiente de reacción. El procedimiento comprende los siguientes pasos:

- aspiración de un volumen de un líquido reactivo en la aguja de pipeteo que se puede calentar;
 - desplazamiento de la aguja de pipeteo al lugar deseado de descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en un recipiente de reacción; entonces
 - medición de la temperatura con el primer y con el segundo sensor de temperatura;
- 5 • comparación de la temperatura medida por el primer sensor de temperatura con una temperatura mínima predeterminada y una temperatura máxima predeterminada; y
- determinación de que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura o bien
- (i) supera la temperatura máxima predeterminada, o
- 10 (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada, o
- (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada,
- donde
- cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (i) supera la temperatura máxima predeterminada o (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada
- 15 - el volumen aspirado del líquido reactivo sea descargado por la aguja de pipeteo y entonces se deseche.
- En el procedimiento conforme a la invención, en comparación con los procedimientos del estado actual de la técnica, selectivamente antes de cada descarga de un volumen de líquido se mide la temperatura de la aguja de pipeteo y se comprueba si la temperatura medida se encuentra dentro de un rango de valores teóricos. Si la comprobación demostrara que la temperatura medida se encuentra fuera del rango de valores teóricos, se procuraría que con el
- 20 volumen de líquido contenido en la aguja de pipeteo y supuestamente mal templado no se proporcione ninguna mezcla de reacción, que se use al final para determinar un resultado de medición. En su lugar se procura que el volumen de líquido supuestamente mal templado se deseche, es decir, se rechace. Esto ofrece la ventaja de que se reduce considerablemente el riesgo de un resultado de medición incorrecto debido a una desviación de temperatura en la mezcla de reacción.
- 25 Para llevar a cabo el procedimiento conforme a la invención no es absolutamente necesario usar un dispositivo de pipeteo con una aguja de pipeteo, que presente un primer y un segundo de sensor temperatura, donde solo el primer sensor de temperatura, cercano a la punta de la aguja, está conectado con el controlador para el dispositivo de calentamiento. También es claramente posible el empleo de un dispositivo de pipeteo con una aguja de pipeteo, que presente un primer y un segundo sensor de temperatura, donde el primer sensor de temperatura, cercano a la punta
- 30 de la aguja, y también el segundo sensor de temperatura, alejado de la punta de la aguja, están conectados con un controlador para el(los) dispositivo(s) calentador(es), mientras se asegure un correspondiente control de los pasos procedimentales.
- En el procedimiento conforme a la invención se prevé además que - cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de
- 35 la temperatura mínima predeterminada – se ejecuten los siguientes pasos procedimentales:
- determinación de la diferencia de temperatura absoluta entre la temperatura medida por el primer sensor de temperatura y la temperatura medida por el segundo sensor de temperatura;
 - comparación de la diferencia de temperatura determinada con un valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura; y
- 40 • determinación de que la diferencia de temperatura determinada o bien
- (a) es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura o
- (b) es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura,
- donde

- cuando se detecte que (a) la diferencia de temperatura determinada es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura
- el volumen aspirado del líquido reactivo sea descargado por la aguja de pipeteo y entonces se deseche.

Si la comprobación demostrara que aunque la temperatura medida por el primer sensor de temperatura se encuentra dentro del rango de tolerancia predeterminada, sin embargo, la diferencia de temperatura determinada es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura, se procurará que con el volumen de líquido contenido en la aguja de pipeteo y supuestamente mal templado no se proporcione ninguna mezcla de reacción, que se use al final para determinar un resultado de medición. En su lugar se procura que el volumen de líquido supuestamente mal templado se deseche, es decir, se rechace. Esto ofrece la ventaja de que se reduce aún adicionalmente el riesgo de un resultado de medición incorrecto debido a una desviación de temperatura en la mezcla de reacción.

La eliminación de un volumen aspirado de líquido reactivo puede realizarse de diferentes maneras. La eliminación puede realizarse, por ejemplo, desplazando la aguja de pipeteo a una posición, en la que se lleva a cabo la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en un recipiente de residuos. En los aparatos de análisis automáticos, que disponen de estaciones de lavado para agujas de pipeteo, la eliminación también puede realizarse desplazando que la aguja de pipeteo a una posición, en la que se lleva a cabo la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en una estación de lavado para agujas de pipeteo. Esto ofrece la ventaja de que no tiene que proporcionarse ningún recipiente de residuos separado y que la eliminación del líquido supuestamente mal templado y la limpieza de la aguja de pipeteo pueden efectuarse en un único paso de trabajo. Alternativamente, puede preverse también que el volumen aspirado del líquido reactivo, a pesar de su temperatura supuestamente falsa, sea descargado por la aguja de pipeteo en el recipiente de reacción previsto y entonces se deseche el recipiente de reacción con la mezcla de reacción.

En el procedimiento conforme a la invención se prevé además que - cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada - se ejecuten los siguientes pasos procedimentales:

- determinación de la diferencia de temperatura absoluta entre la temperatura medida por el primer sensor de temperatura y la temperatura medida por el segundo sensor de temperatura;
- comparación de la diferencia de temperatura determinada con un valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura; y
- determinación de que la diferencia de temperatura determinada o bien (a) es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura o (b) es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura,

donde

- cuando se detecte que (b) la diferencia de temperatura determinada es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura - el volumen aspirado del líquido reactivo sea descargado por la aguja de pipeteo en el recipiente de reacción y se alimente el recipiente de reacción con la mezcla de reacción a una unidad de medición, en la que se mide una propiedad física de la mezcla de reacción.

La temperatura máxima y la temperatura mínima, que definen básicamente el rango de tolerancia de temperatura, así como el valor máximo de la diferencia de temperatura son variables dependientes del sistema, que han de determinarse empíricamente en series de ensayos. Factores influyentes dependientes del sistema son, por ejemplo, la longitud, diámetro y calidad del material de la aguja de pipeteo, el tamaño de los volúmenes a pipetear de líquido reactivo, la temperatura absoluta inicial del líquido reactivo, la temperatura absoluta inicial del líquido de muestra, la temperatura absoluta que debería alcanzarse en la mezcla de reacción, etc. Para un sistema de análisis determinado, por tanto, para determinar la temperatura máxima, temperatura mínima, valor máximo de la diferencia de temperatura, se lleva a cabo una serie de ensayos, con la que se determina un valor apropiado para la respectiva variable.

Otro objeto de la presente invención es un aparato de análisis automático con por lo menos un dispositivo de pipeteo fijado a un brazo de transferencia automáticamente desplazable o rotatorio, como se describió anteriormente.

El aparato de análisis automático conforme a la invención comprende además varias posiciones de recepción para la incorporación de recipientes de reacción, varias posiciones de recepción para la incorporación de recipientes de reacción, al menos una unidad de medición para medir una propiedad física de una mezcla de reacción, así como un

controlador, que está configurado de tal forma que controle un procedimiento conforme a la invención para proporcionar una mezcla de reacción.

Particularmente, el controlador está configurado de tal forma que controle un procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción consistente en una mezcla de un líquido a analizar y al menos un líquido reactivo en un recipiente de reacción con los siguientes pasos:

- 5
 - calentamiento de la aguja de pipeteo del dispositivo de pipeteo;
 - aspiración de un volumen de un líquido reactivo en la aguja de pipeteo calentada;
 - desplazamiento de la aguja de pipeteo al lugar deseado de descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en un recipiente de reacción; entonces
- 10
 - medición de la temperatura con el primer y con el segundo sensor de temperatura;
 - comparación de la temperatura medida por el primer sensor de temperatura con una temperatura mínima predeterminada y una temperatura máxima predeterminada; y
 - determinación de que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura o bien
- (i) supera la temperatura máxima predeterminada, o
 - 15 (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada, o
 - (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada,
- donde
- 20
 - cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (i) supera la temperatura máxima predeterminada o (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada
 - el volumen aspirado del líquido reactivo sea descargado por la aguja de pipeteo y entonces se deseche.
- El aparato de análisis automático comprende además un controlador, que está configurado además de tal forma que
- cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada
- 25
 - se ejecuten además los siguientes pasos procedimentales:
 - determinación de la diferencia de temperatura absoluta entre la temperatura medida por el primer sensor de temperatura y la temperatura medida por el segundo sensor de temperatura;
 - comparación de la diferencia de temperatura determinada con un valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura; y
- 30
 - determinación de que la diferencia de temperatura determinada o bien
 - (a) es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura o
 - (b) es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura,
- donde
- 35
 - cuando se detecte que (a) la diferencia de temperatura determinada es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura,
 - el volumen aspirado del líquido reactivo sea descargado por la aguja de pipeteo y entonces se deseche.

Un aparato de análisis automático preferente puede presentar una posición de recepción para un recipiente de residuos y/o para una estación de lavado para agujas de pipeteo. La eliminación de un volumen aspirado de líquido reactivo puede realizarse entonces desplazando la aguja de pipeteo a una posición, en la que se lleva a cabo la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en el recipiente de residuos o en la estación de lavado.

- 5 En un modo de operación preferido, el aparato de análisis automático comprende un controlador, que está configurado además de tal forma que - cuando se detecte que en por lo menos tres procesos de pipeteo sucesivos con el procedimiento conforme a la invención se realizó en cada caso una eliminación de líquido reactivo aspirado - se ejecuten además los siguientes pasos procedimentales:

- generación de un mensaje de error, y/o

- 10 • desconexión del dispositivo de pipeteo.

El controlador está configurado preferentemente de tal manera que el mensaje de error se muestre en forma de mensaje de texto o en forma de pictograma en una pantalla del aparato de análisis automático o se emita en forma de una señal acústica por un altavoz del aparato de análisis automático o en forma de una señal visual por una lámpara de advertencia del aparato de análisis automático. Esto permite a un usuario la intervención más rápida posible para corregir el error, por ejemplo, sustituyendo el dispositivo de pipeteo defectuoso.

- 15 La desconexión del dispositivo de pipeteo garantiza que no se desperdicie ningún líquido reactivo o de muestra adicional.

En otro modo de operación, el aparato de análisis automático comprende un controlador, que está configurado además de tal forma que - cuando se detecte que (b) la diferencia de temperatura determinada es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura - se ejecuten los siguientes pasos procedimentales:

- 20

- descarga del volumen aspirado del líquido reactivo por la aguja de pipeteo en el recipiente de reacción,
- alimentación del recipiente de reacción con la mezcla de reacción a una unidad de medición, y
- medición de una propiedad física de la mezcla de reacción en la unidad de medición.

- 25 La unidad de medición del aparato de análisis automático puede ser, por ejemplo, un fotómetro para medir la absorbancia, un nefelómetro para medir la luz dispersa, un luminómetro para medir la descarga de luz (por ejemplo, fluorescencia, fosforescencia, etc.) o un radiómetro.

- 30 Por un "líquido a analizar" deben entenderse en el sentido de la presente invención principalmente los fluidos corporales humanos o animales, como, por ejemplo, sangre, plasma, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, etc., pero también, por ejemplo, cultivos celulares, líquidos vegetales, muestras de agua y de aguas residuales, alimentos o fármacos.

Por un "líquido reactivo" debe entenderse un líquido, que contenga al menos una sustancia, necesaria para la detección cualitativa o cuantitativa de un analito. En función del tipo de analito y de la reacción de detección se emplean como sustancias de detección, por ejemplo, sustancias inmunorreactivas, como anticuerpos o antígenos, o componentes de una reacción enzimática, como, por ejemplo, sustratos cromogénicos.

- 35 La invención se aclara a continuación en base a un dibujo.

Allí muestran

FIG. 1 una aguja de pipeteo de un dispositivo de pipeteo;

FIG. 2 un aparato de análisis automático conforme a la invención;

- 40 FIG. 3 un diagrama de flujo de una primera variante del procedimiento conforme a la invención para proporcionar una mezcla de reacción; y

FIG. 4 un diagrama de flujo de una segunda variante del procedimiento conforme a la invención para proporcionar una mezcla de reacción.

Las mismas piezas están provistas en todas las figuras de los mismos símbolos de referencia.

La FIG. 1 es una representación esquemática de una aguja de pipeteo que se puede calentar 1, que es parte de un dispositivo de pipeteo no representado a fondo de un aparato de análisis automático. La aguja de pipeteo 1 consiste en una aguja hueca cilíndrica de acero inoxidable recubierta con un cable calefactor 2. La aguja de pipeteo 1 tiene por un extremo una abertura 3, que puede conectarse con un sistema de aspiración, por ejemplo, con un cilindro y un émbolo desplazable dentro. Por el otro extremo, la aguja de pipeteo 1 tiene una punta 4 diseñada de forma cónica con una abertura 5. La aguja de pipeteo 1 presenta un primer sensor de temperatura 10 y un segundo sensor de temperatura 20. El primer sensor de temperatura 10, que está menos alejado de la punta de la aguja 4 que el segundo sensor de temperatura 20, está conectado directamente con un controlador 11, que puede regular directamente la generación de calor por parte del cable calefactor 2. El controlador 11 está conectado además con una unidad de control 12 de nivel superior, a la que puede transmitir la temperatura medida en un determinado instante por el sensor de temperatura 10. El segundo sensor de temperatura 20 sirve únicamente como sensor de temperatura de referencia y, por lo tanto, no presenta ninguna conexión a un controlador 11, sino únicamente una conexión con la unidad de control 12 de nivel superior, a la que puede transmitir la temperatura medida en un momento determinado por el sensor de temperatura 20.

La FIG. 2 es una representación esquemática de un aparato de análisis automático 30 con algunos componentes allí contenidos. En este contexto sólo se representan muy simplificada las piezas más importantes, para aclarar la función fundamental del aparato de análisis automático 30, sin representar en este contexto detalladamente las partes individuales de cada componente.

El aparato de análisis automático 30 está diseñado para realizar de manera completamente automática los más diversos análisis de sangre u otros fluidos corporales, sin que para ello sea necesaria ninguna actividad del usuario. Las intervenciones necesarias de un usuario se limitan más bien al mantenimiento o reparación y operaciones de rellenado, cuando, por ejemplo, tengan que rellenarse cubetas o reemplazarse recipientes de reacción.

Las muestras de pacientes se alimentan al aparato de análisis automático 30 sobre patines no representados a fondo a través de un rail de alimentación 31. La información en lo que se refiere a los análisis a realizar por muestra puede, por ejemplo, transmitirse por medio de los códigos de barras aplicados sobre los recipientes de muestra, que se leen en el aparato de análisis automático 30. Con la ayuda de un primer dispositivo de pipeteo 32 se extraen de los recipientes de muestra alícuotas de muestra con una aguja de pipeteo.

Las alícuotas de muestra se alimentan asimismo en cubetas no representadas a fondo, dispuestas en posiciones de recepción 33 de un equipo de incubación 34 rotatorio templado a 37 °C. Las cubetas se extraen de un depósito de almacenamiento de cubetas 35. En el tanque de almacenamiento de recipientes de reacción 36 enfriado a aprox. 8-10 °C se guardan recipientes de reacción 37 con diferentes líquidos reactivos. El líquido reactivo se extrae por medio de una aguja de pipeteo que se puede calentar 1, como la representada en la FIG. 1, de un segundo dispositivo de pipeteo 38 conforme a la invención de un recipiente de reacción 37 y se descarga, para proporcionar una mezcla de reacción, en una cubeta, que contiene ya una alícuota de muestra. Si en la comprobación de la temperatura de la aguja de pipeteo, antes de la descarga del líquido reactivo, se detectase que la temperatura se encuentra en el rango de tolerancia predeterminado, la cubeta sería transportada con la mezcla de reacción por un brazo de transferencia no representado con una pinza desde el equipo de incubación 34 a una unidad de medición fotométrica 39, donde se mide la absorbancia de la mezcla de reacción. Tras concluir la medición, la cubeta se desecha en un recipiente de residuos 40 para cubetas usadas. Si en la comprobación de la temperatura de la aguja de pipeteo antes de la descarga del líquido reactivo se detectase, sin embargo, que la temperatura se encuentra fuera del rango de tolerancia predeterminado, la cubeta sería transportada con la mezcla de reacción por el brazo de transferencia desde el equipo de incubación 34 directamente al recipiente de residuos 40.

Todo el proceso es controlado por una unidad de control 12, como, por ejemplo, un ordenador conectado a través de una línea de datos 41, reforzado por un gran número de circuitos electrónicos y microprocesadores adicionales, no representados a fondo, dentro del aparato de análisis automático 30 y sus componentes.

La FIG. 3 representa un diagrama de flujo de un procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción en el aparato de análisis automático 30 mostrado en la FIG. 2, que comprende, entre otros, un dispositivo de pipeteo 38 con una aguja de pipeteo 1 como la mostrada en la FIG. 1.

En el paso 50, la unidad de control central 12 autoriza una orden para llevar a cabo una operación de análisis que comprende varios pasos. El dispositivo de pipeteo 38 contiene instrucciones específicas, los pasos necesarios para este proceso de análisis para realizar el suministro del reactivo líquido en una determinada cubeta. En un primer paso 51 del proceso de pipeteo, el dispositivo de pipeteo 38 se desplaza horizontalmente respecto al recipiente de reactivo 37 que contiene el reactivo líquido requerido, la aguja de pipeteo calentada 1 se sumerge en el líquido reactivo enfriado (aprox. 8-10 °C), el volumen solicitado se aspira, y la aguja de pipeteo 1 se retira del líquido reactivo. En un segundo paso 52 del proceso de pipeteo, el dispositivo de pipeteo 38 se desplaza horizontalmente respecto al dispositivo de incubación 34, previsto en una de las posiciones de recepción 33 para la incorporación del líquido reactivo y que ya contiene una cubeta llena de líquido de muestra. Durante el desplazamiento del dispositivo

de pipeteo 38 del lugar de extracción al de descarga, se calienta el líquido reactivo en la aguja de pipeteo calentada 1. En el paso 53 del proceso de pipeteo, en el punto de descarga, antes de la descarga del líquido reactivo, los valores medidos de temperatura son registrados por los sensores de temperatura 10, 20 de la aguja de pipeteo 1 y transmitidos a la unidad de control de nivel superior 12. En la unidad de control 12, en el paso 54, se compara primero la temperatura medida por el primer sensor de temperatura 10 cercano a la punta de la aguja con una temperatura mínima predeterminada y con una temperatura máxima predeterminada. Si en el paso 54 se detectara que la temperatura medida por el sensor de temperatura 10 se encuentra en el rango de tolerancia predeterminado, entonces en el paso 55 se determinaría en la unidad de control 12 la diferencia de temperatura absoluta entre la temperatura medida por el primer sensor de temperatura 10 y la temperatura medida por el segundo sensor de temperatura 20 y se compararía con un valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura. Si en el paso 55 se detectara que la diferencia de temperatura absoluta es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura, entonces en el paso 56 se dispensaría el líquido reactivo en la cubeta. En el paso 57 se transporta la cubeta con la mezcla de reacción desde el equipo de incubación 34 a la unidad de medición fotométrica 39, donde se mide la absorbancia de la mezcla de reacción. Los valores medidos de absorbancia se transmiten a la unidad de control 12, en la que entonces se lleva a cabo la evaluación de los resultados de la medición y la emisión de un resultado del análisis.

Sin embargo, si en el paso 54 se detectara que la temperatura medida por el sensor de temperatura 10 está fuera del rango de tolerancia especificado, o en el paso 55 se detectara que la temperatura diferencia de temperatura absoluta de las temperaturas medidas por ambos sensores de temperatura es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura, tras la descarga del líquido reactivo en la cubeta en el paso 56 no se pasaría al paso 57, sino al paso 58, en el que se interrumpe el proceso de análisis, transportando la cubeta con la mezcla de reacción desde el equipo de incubación 34 al recipiente de residuos 40 y desechándose allí. En el paso 59 se transmite a la unidad de control 12 la información sobre la interrupción del proceso de análisis, después de lo cual la unidad de control 12 autoriza otra vez la orden para ejecutar el proceso de análisis según el paso 50.

En el caso de que el mismo proceso de análisis tuviera que cancelarse tres veces seguidas, porque en los pasos 54 o 55 no se cumplen los criterios requeridos, en el paso 60 la unidad de control central 12 desconectaría el dispositivo de pipeteo 38 y se generaría un mensaje de error para un usuario.

La FIG. 4 representa un diagrama de flujo de un procedimiento algo modificado para proporcionar una mezcla de reacción en el aparato de análisis automático 30 mostrado en la FIG. 2, que comprende, entre otros, un dispositivo de pipeteo con una aguja de pipeteo como la mostrada en la FIG. 1 y una estación de lavado para agujas de pipeteo.

Los pasos 50 a 57 son sustancialmente idénticos a los pasos 50 a 57 del procedimiento mostrado en la FIG. 3. La diferencia consiste en que, cuando en el paso 54 se detecta que la temperatura medida por el sensor de temperatura 10 está fuera de rango de tolerancia predeterminado, o cuando en el paso 55 se determina que la diferencia de temperatura absoluta entre las temperaturas medidas por los dos sensores de temperatura es mayor que el valor máximo especificado de diferencia de temperatura, no se realice ninguna descarga del líquido reactivo en la cubeta en el paso 56, sino que se pase al paso 70, en el que el proceso de análisis se interrumpe desplazando el dispositivo de pipeteo 38 con el líquido reactivo todavía aspirado en la aguja de pipeteo 1 a una estación de lavado para agujas de pipeteo (no representada en la FIG. 2) y descargando el líquido reactivo en la estación de lavado y eliminándolo así.

Esta variante del procedimiento tiene la ventaja de que el líquido de muestra en la cubeta está disponible para repetir el proceso de análisis.

Los pasos 59 y 60 son asimismo idénticos a los pasos 59 y 60 del procedimiento mostrado en la FIG. 3.

Lista de símbolos de referencia

- 1 aguja de pipeteo
- 2 cable calefactor
- 3 abertura
- 4 punta
- 5 abertura
- 10 sensor de temperatura

	11	controlador
	12	unidad de control
	20	sensor de temperatura
	30	aparato de análisis
5	31	raíl de alimentación
	32	dispositivo de pipeteo
	33	posición de recepción
	34	equipo de incubación
	35	recipiente de almacenamiento de cubetas
10	36	tanque de almacenamiento de recipientes de reacción
	37	recipiente de reacción
	38	dispositivo de pipeteo
	39	unidad de medición
	40	recipiente de residuos
15	41	línea de datos
	50-70	pasos procedimentales

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción consistente en una mezcla de un líquido a analizar y por lo menos un líquido reactivo en un recipiente de reacción, en el que se utiliza un dispositivo de pipeteo (38) sujeto a un brazo de transferencia automáticamente desplazable o pivotante comprendiendo una aguja de pipeteo que se puede calentar (1) y donde la aguja de pipeteo (1) presenta un primer sensor de temperatura (10) a poca distancia de la punta (4) de la aguja de pipeteo (1) y un segundo sensor de temperatura (20) a mayor distancia de la punta (4) de la aguja de pipeteo (1), comprendiendo el procedimiento los siguientes pasos:
- aspirar un volumen de un líquido reactivo en la aguja de pipeteo (1) que se puede calentar;
 - desplazar la aguja de pipeteo (1) al deseado lugar de descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en un recipiente de reacción; entonces
 - medir la temperatura con el primer y con el segundo sensor de temperatura (10, 20);
 - comparar la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) con una temperatura mínima predeterminada y una temperatura máxima predeterminada; y
 - determinar que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) o bien
 - (i) supera la temperatura máxima predeterminada, o
 - (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada, o
 - (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada,
 donde
 - cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) (i) supera la temperatura máxima predeterminada o (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada - el volumen aspirado del líquido reactivo por la aguja de pipeteo (1) se descargue y entonces se deseche, y
 - cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada
 - se ejecuten además los siguientes pasos procedimentales:
 - determinación de la diferencia de temperatura absoluta entre la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) y la temperatura medida por el segundo sensor de temperatura (20);
 - comparación de la diferencia de temperatura determinada con un valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura; y
 - determinación de que la diferencia de temperatura determinada o bien
 - (a) es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura o
 - (b) es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura,
 donde
 - cuando se detecte que (a) la diferencia de temperatura determinada es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura - el volumen aspirado del líquido reactivo es dispensado por la aguja de pipeteo y entonces se deseche, y
 - cuando se detecte que (b) la diferencia de temperatura determinada es menor o igual que el valor máximo de la diferencia de temperatura predeterminada,

- se dispensa el volumen aspirado del líquido reactivo por la aguja de pipeteo (1) en el recipiente de reacción y se alimenta el recipiente de reacción con la mezcla de reacción a una unidad de medición (39), en la que se mide una propiedad física de la mezcla de reacción.
- 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo y su eliminación se realizan desplazando la aguja de pipeteo (1) a una posición, en la que se lleva a cabo la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en un recipiente de residuos.
- 3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo y su eliminación se realizan desplazando la aguja de pipeteo (1) a una posición, en la que se lleva a cabo la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en una estación de lavado para agujas de pipeteo.
- 4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la descarga del volumen aspirado del líquido reactivo y su eliminación se realizan, descargando desde la aguja de pipeteo (1) el volumen aspirado del líquido reactivo en el recipiente de reacción y desechándose el recipiente de reacción con la mezcla de reacción.
- 5. Aparato de análisis automático (30) con
 - al menos un dispositivo de pipeteo (38) sujeto a un brazo de transferencia automáticamente desplazable o pivotante, el dispositivo de pipeteo (38) comprendiendo
 - (a) una aguja de pipeteo (1) con una punta (4) y con un primer sensor de temperatura (10) a poca distancia de la punta (4) de la aguja de pipeteo (1) y un segundo sensor de temperatura (20) a mayor distancia de la punta (4) de la aguja de pipeteo (1),
 - (b) un dispositivo calentador (2) para la aguja de pipeteo (1), y
 - (c) un controlador (11) para el dispositivo calentador (2),
 donde el primer sensor de temperatura (10) está conectado con el controlador (11) para el dispositivo calentador (2) y el segundo sensor de temperatura (20) no presenta ninguna conexión a un controlador (11) para un dispositivo calentador (2) y con
 - varias posiciones de recepción para la incorporación de recipientes de reacción (37) y con varias posiciones de recepción (33) para la incorporación de recipientes de reacción y con por lo menos una unidad de medición (39) para medir una propiedad física de una mezcla de reacción,
 caracterizado porque el aparato de análisis (30) comprende además un controlador, que está configurado de tal forma que controle un procedimiento para proporcionar una mezcla de reacción consistente en una mezcla de un líquido a analizar y al menos un líquido reactivo en un recipiente de reacción con los siguientes pasos:
 - calentamiento de la aguja de pipeteo (1) del dispositivo de pipeteo (38);
 - aspiración de un volumen de un líquido reactivo en la aguja de pipeteo (1) calentada;
 - desplazamiento de la aguja de pipeteo (1) al deseado lugar de descarga del volumen aspirado del líquido reactivo en un recipiente de reacción; entonces
 - medición de la temperatura con el primer y con el segundo sensor de temperatura (10, 20);
 - comparación de la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) con una temperatura mínima predeterminada y una temperatura máxima predeterminada; y
 - determinación de que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) o bien
 - (i) supera la temperatura máxima predeterminada, o
 - (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada, o
 - (iii) queda por debajo de, la temperatura mínima predeterminada

donde

- cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) (i) supera la temperatura máxima predeterminada o (iii) queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada
- 5 - el volumen aspirado del líquido reactivo por la aguja de pipeteo (1) es dispensado y entonces se desecha, y donde el controlador está además configurado de tal forma que
- cuando se detecte que la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) (ii) no supera la temperatura máxima predeterminada y no queda por debajo de la temperatura mínima predeterminada
- se ejecuten además los siguientes pasos procedimentales:
- 10 • determinación de la diferencia de temperatura absoluta entre la temperatura medida por el primer sensor de temperatura (10) y la temperatura medida por el segundo sensor de temperatura (20);
- comparación de la diferencia de temperatura determinada con un valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura; y
- 15 • determinación de que la diferencia de temperatura determinada o bien
 - (a) es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura o
 - (b) es menor o igual que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura,

donde

- 20 - cuando se detecte que (a) la diferencia de temperatura determinada es mayor que el valor máximo predeterminado de la diferencia de temperatura - el volumen aspirado del líquido reactivo z por la aguja de pipeteo y entonces se desecha.

6. Aparato de análisis automático (30) según la reivindicación 5, donde el controlador está configurado además de tal forma que - cuando se detecte que (b) la diferencia de temperatura determinada es menor o igual que el valor máximo de la diferencia de temperatura predeterminada – se ejecutan los siguientes pasos procedimentales:

- 25 • descarga del volumen aspirado del líquido reactivo por la aguja de pipeteo (1) en el recipiente de reacción,
- alimentación del recipiente de reacción con la mezcla de reacción a una unidad de medición (39),
- medición de una propiedad física de la mezcla de reacción en la unidad de medición (39).

30

FIG 1

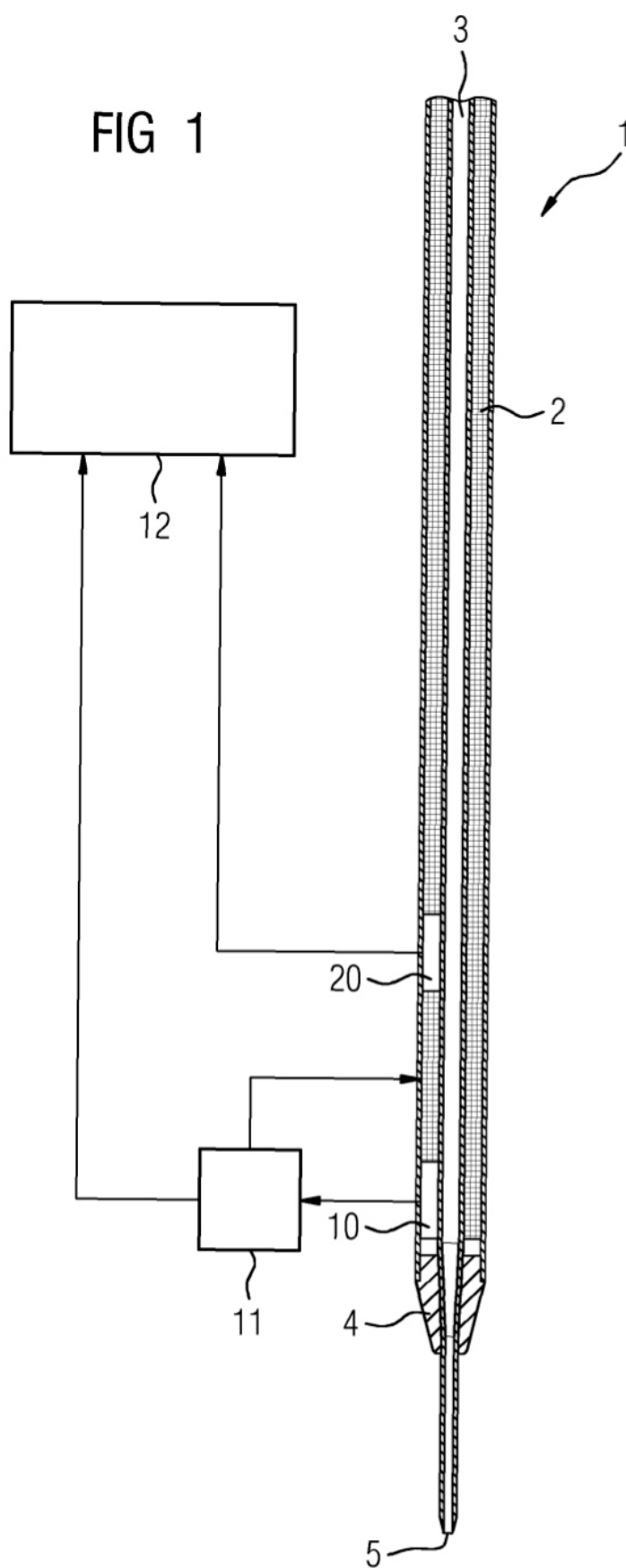


FIG 2

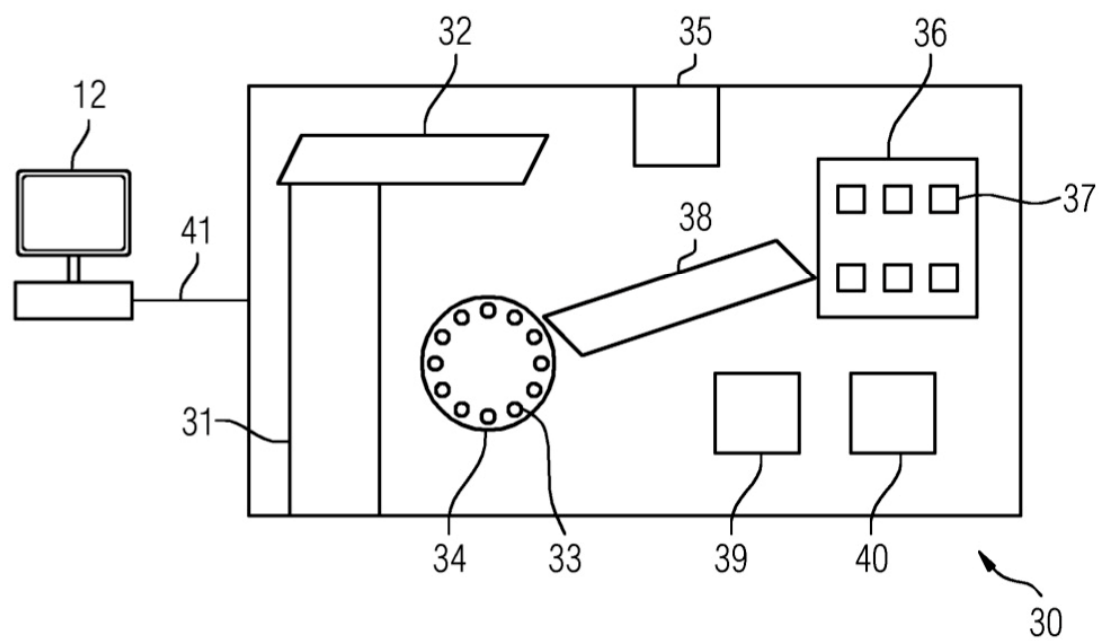


FIG 3

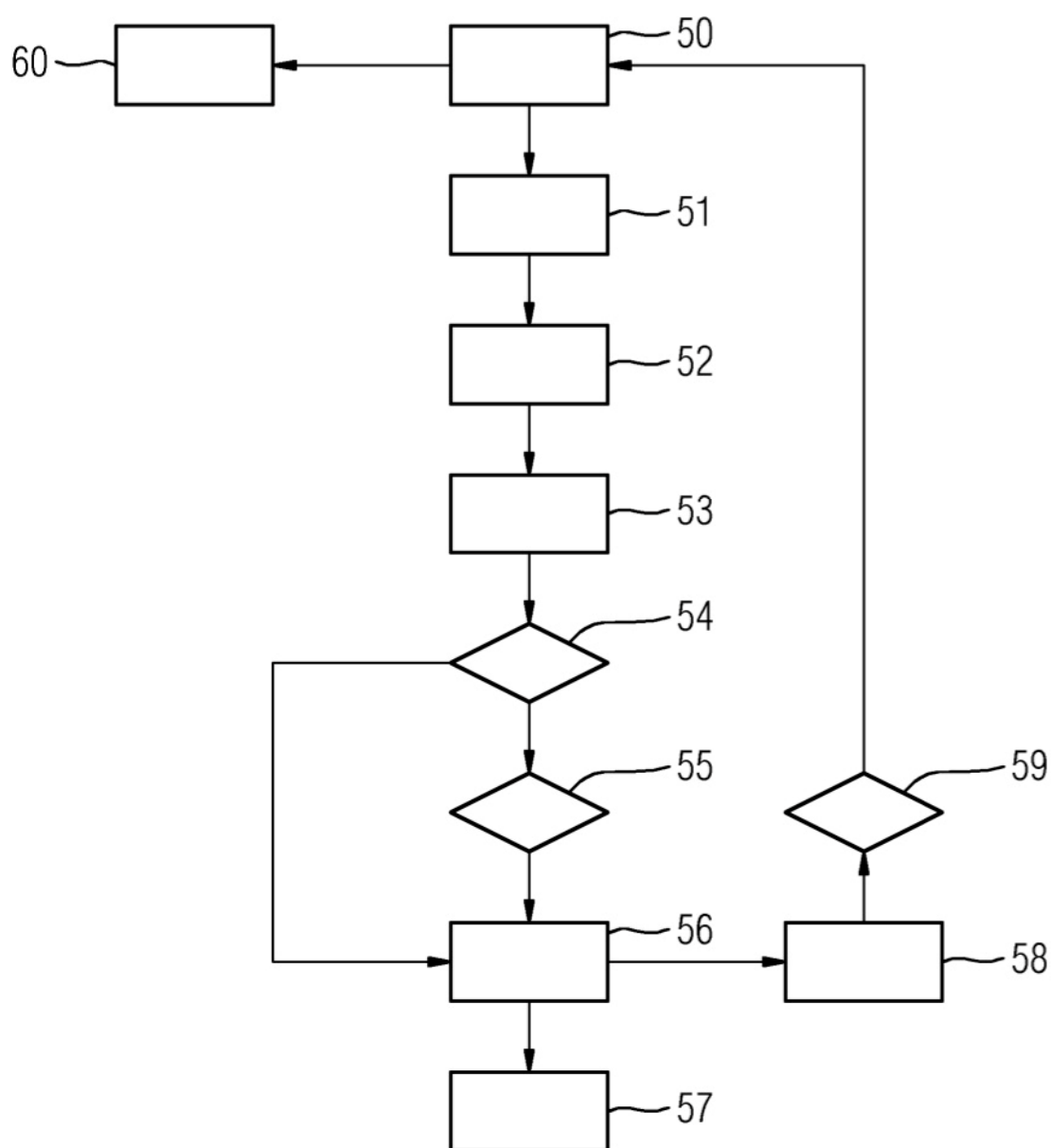


FIG 4

