



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 211**

51 Int. Cl.:
G01N 35/10 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **0611128 .2**
96 Fecha de presentación : **15.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1681571**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

54 Título: **Aparato y método para manipular fluidos para análisis.**

30 Prioridad: **19.06.2003 US 479710 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.09.2010

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
D-377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008, US

72 Inventor/es: **Lowrey, Michael;**
Safar, Scott;
Dunn, Chadwick, M.;
Galitz, Charles, M.;
Toth, Julius, J.;
Kukla, Ronald, E.;
Herchenbach, Stephen y
Shain, Eric, B.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 345 211 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

Aparato y método para manipular fluidos para análisis.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al ensayo de muestras y, particularmente, a un aparato y un método para el procesamiento de muestras durante los ensayos, incluyendo la adición de fluidos tales como reactivos durante el procesamiento de muestras.

10

Antecedentes de la invención y problemas técnicos planteados por la técnica anterior

Los ensayos en muestras de ensayo biológicas se realizan habitualmente, por ejemplo, para comprobar la presencia de un elemento de interés, elemento que puede ser o incluir todo o porciones de una región específica de ADN, ARN, o fragmentos de los mismos, complementos, péptidos, polipéptidos, enzimas, priones, proteínas, ARN mensajero, ARN de transferencia, ARN o ADN mitocondrial, anticuerpos, antígenos, alérgenos, partes de entidades biológicas tales como células, virones o similares, proteínas de superficie, o equivalentes funcionales de los anteriores, etc. Las muestras tales como los fluidos corporales de un paciente (por ejemplo, suero, sangre completa; orina, frotis, plasma, líquido cefalorraquídeo, líquidos linfáticos, sólidos tisulares) pueden analizarse usando una serie de ensayos diferentes para proporcionar información acerca de la salud de un paciente.

20

En tales ensayos, es fundamental que las muestras se manejen de forma que se prevenga la introducción de contaminantes en las muestras, tanto desde el ambiente externo como entre muestras. Por ejemplo, si se permite involuntariamente que el virus VIH de una muestra contamine la muestra de un paciente diferente, el consecuente resultado del ensayo con falso positivo podría potencialmente tener efectos psicológicos catastróficos sobre el paciente, incluso aunque ensayos posteriores descubrieran el error más tarde. Además, puesto que dichos ensayos son altamente sensibles, incluso las menores cantidades de contaminación pueden causar resultados de ensayo erróneos. Dicho de forma sencilla, es fundamental que las muestras se manejen adecuadamente.

25

En estos ensayos sofisticados, también es fundamental que los diversos reactivos que pueden usarse en los ensayos se manejen también adecuadamente, no sólo para evitar contaminantes sino también para asegurar que se usa el reactivo apropiado en cantidades apropiadas y en los momentos apropiados.

30

Habitualmente, dichos ensayos se realizan usando dispositivos automáticos que manejan varias muestras y fluidos (generalmente, reactivos). Dichos dispositivos automáticos típicamente usan conjuntos de pipetas para mover diversos fluidos desde sus recipientes originales (normalmente receptáculos tales como tubos abiertos por la parte superior) a recipientes en los que las muestras van procesarse. Por ejemplo, un conjunto de 8 muestras pueden estar contenidas en 8 tubos u otros receptáculos montados en una rejilla en el dispositivo, y un cabezal que lleva 8 pipetas moverá, por movimiento programado, las pipetas dentro de esos 8 tubos, donde se aplicará vacío para extraer una cantidad seleccionada de cada muestra de su tubo a las pipetas. El cabezal entonces retirará las pipetas de los tubos y se moverá a otro conjunto de tubos situado en una estación de procesamiento, depositando las cantidades extraídas de cada muestra de las pipetas en conjuntos de tubos de ensayo.

35

40

En dichos dispositivos automáticos, las rejillas o bandejas de múltiples tubos se mueven habitualmente de una estación a la siguiente para las distintas etapas del procesamiento. Por ejemplo, se puede proporcionar un elemento calefactor en una estación, y se puede proporcionar un elemento magnético que introduce un campo magnético en los tubos en otra estación. Además, en tales situaciones, múltiples bandejas de múltiples tubos pueden procesarse activamente en serie y simultáneamente en diferentes estaciones. Sin embargo, tal procesamiento puede dar como resultado una competencia de recursos, en el que se retrasa la colocación de una rejilla de tubos en una estación mientras otra rejilla de tubos completa su procesamiento en esa estación cuando, como suele ser el caso, el tiempo de procesamiento en una estación es distinto del tiempo de procesamiento en otra estación. Por ejemplo, una bandeja de tubos que ha completado el procesamiento en una estación puede ver retrasado su procesamiento en la siguiente estación hasta que otra bandeja de tubos en esa siguiente estación haya completado su procesamiento allí. Como una cadena que no es más fuerte que su eslabón más débil, dicho dispositivo mecánico proporcionará un tiempo global de procesamiento que es una función del tiempo de procesamiento en la estación más lenta. Por supuesto, un tiempo de procesamiento global lento puede reducir la cantidad de ensayos que se realizan durante un día determinado y, de ese modo, o retrasar la finalización de los ensayos o requerir una inversión adicional de capital significativa en dispositivos adicionales para permitir un nivel de capacidad de ensayo deseado.

45

50

55

En las estaciones de procesamiento de tales dispositivos automáticos, las muestras de ensayo se manejan de formas diversas según el propósito del ensayo (por ejemplo, se incuban, preparan, lisan, eluyen, etc.). Por ejemplo, las muestras pueden prepararse para ser analizadas, como por ejemplo, separando ADN o ARN de la muestra. Las muestras pueden también o alternativamente analizarse. Habitualmente, tales procesos implican la adición de diversos fluidos (generalmente reactivos) a la muestra en cada tubo. Por ejemplo, en una primera etapa, puede añadirse un reactivo a cada uno de los tubos para lavar las muestras, y pueden añadirse segundos y terceros (y más) reactivos a las muestras mientras se realizan otros procesos para, por ejemplo, desligar y/o separar el ADN o ARN de interés de modo que pueda extraerse de la muestra en cada tubo para ensayos posteriores. También pueden darse procesos similares en los que el mismo o distintos reactivos se añaden a y/o se extraen de los tubos, después de que la muestra se haya preparado como parte del análisis de las muestras preparadas.

60

65

ES 2 345 211 T3

En algunos procesos, se han usado campos magnéticos para ayudar a separar los analitos de interés del fluido en los tubos. Por ejemplo, los analitos de interés se han unido a partículas magnéticas dentro de un reactivo y se ha aplicado un campo magnético para tirar de las partículas y fijar el analito a un lateral del tubo, con lo que puede sacarse el reactivo del tubo para dejar una concentración de analito dentro del mismo. Cuando ha sido necesario ajustar el campo magnético dentro de los tubos (por ejemplo, para cambiar el lugar a donde se van a dirigir los analitos), los tubos se han movido para conseguir la orientación deseada del campo magnético en los tubos.

La manipulación de los reactivos y otros fluidos con dispositivos automáticos como se ha descrito previamente puede ser problemático. Aunque los reactivos pueden moverse automáticamente de los receptáculos a los tubos que contienen las muestras en la estación de procesado mediante el uso del cabezal y las pipetas como se ha indicado, en el primer caso es necesario cargar el reactivo apropiado en el receptáculo apropiado en el dispositivo, para asegurar que el cabezal y las pipetas están añadiendo el reactivo apropiado al tubo apropiado que contiene la muestra en el momento apropiado del proceso. Además, debería reconocerse que es necesario que los receptáculos se limpien fácilmente, tanto para retirar posibles contaminantes como para permitir el uso de distintos fluidos en relación con distintos procesos. Como resultado de dichos requerimientos, los receptáculos son normalmente fácilmente separables del aparato para tal acción.

Hasta ahora, la carga del reactivo apropiado en el receptáculo apropiado se ha logrado de diversas maneras. En uno de estos procedimientos, el individuo que controla el dispositivo mide manualmente y añade los reactivos a los receptáculos, y después coloca esos receptáculos en el dispositivo. En otro de estos procedimientos, la carga de los reactivos se realiza automáticamente por el propio dispositivo, que utiliza algún aparato de transferencia (tal como un cabezal y pipeta(s) como se ha descrito previamente) para mover los reactivos de las existencias de reserva de reactivos proporcionadas con el dispositivo.

La retirada de reactivos de los tubos se consigue de forma similar, tal como mediante el uso de un cabezal que coloca pipetas en el tubo y el vacío extrae el fluido de los tubos a las pipetas. Tal proceso puede consumir tiempo, e inmovilizar el cabezal para otros usos, particularmente si la prevención de contaminación entre tubos hace que sea necesario usar una nueva pipeta para cada tubo. En tales casos, puede ser necesario mover repetidamente el cabezal para descargar, descartar y recoger nuevas pipetas cada vez que se extrae fluido de los tubos (por ejemplo, un cabezal que lleve ocho pipetas puede tener que realizar 6 ciclos cuando se usa con una bandeja de 48 tubos, si cada ciclo requiere descargar y descartar las pipetas usadas, y recoger nuevas pipetas). Por supuesto, en tales situaciones, se consumirán múltiples pipetas con cierto coste. La Patente de Estados Unidos N° 6.117.398 describe alternativamente la extracción de fluido del fondo de un recipiente de muestra, en el que una válvula se sitúa entre cada recipiente de procesado de muestras y el recipiente de residuos.

La presente invención se refiere a superar uno o más de los problemas planteados previamente.

El documento WO 01/70402 describe un método para procesar al menos una sustancia en un recipiente capaz de retener al menos una sustancia y que tiene una abertura en el fondo cuyo tamaño puede ajustarse de modo que la tensión superficial del fluido dentro de la abertura sea suficiente para evitar fugas a través de la abertura. Se puede aplicar vacío cuando el fluido se extrae del recipiente a través de la abertura. Se pueden soportar más recipientes en un soporte.

El documento US 4 948 564 describe una tira de filtro y conjuntos compuestos para filtrar cantidades de microlitros de fluidos. Un conjunto lineal de pocillos con los extremos superior e inferior abiertos se conectan mediante redes frágiles en relación espaciada con membranas de filtro específico que cierran los extremos inferiores de cada pocillo. Los extremos de la tira de filtro están provistos de lengüetas para sujetar a la misma y soportar la tira en un soporte rectangular. La tira de filtro puede usarse en un colector de vacío para aplicar un diferencial de presión a través de la membrana de filtro y dirigir el filtrado a una apertura alineada de un pocillo de fondo cerrado de un conjunto de pocillos que se encuentra dentro del colector, o con una placa de transferencia para dirigir el filtrado desde cada pocillo de la tira de filtro a un pocillo alineado de un conjunto de pocillos de fondo cerrado. Otro montaje compuesto incluye un colector de presión para aplicar una presión mayor sobre las membranas.

El documento DE 198 28 995 describe un recipiente de micro-reacción, con al menos una abertura de llenado y una cámara de reacción, que tiene al menos una abertura de salida formada por una fuerza externa y/o calentamiento local, además de un conjunto de varios de esos recipientes en una fila o líneas o columnas, específicamente en una disposición similar a una placa de microtitulación convencional y un método para descargar líquido de un recipiente de micro-reacción (o un conjunto de tales recipientes), usando al menos una abertura de salida formada por una fuerza externa y/o calentamiento local.

El documento US 2002/137194 A1 describe un analizador automático para realizar múltiples ensayos de diagnóstico simultáneamente, en los cuales aspectos específicos de los ensayos se realizan en muestras fluidas contenidas en recipientes de reacción y un método para realizar un ensayo de diagnóstico automático incluyendo un proceso automático para aislar y amplificar un analito diana. El proceso se realiza moviendo automáticamente cada uno de una pluralidad de recipientes de reacción que contienen un material de soporte sólido y una muestra fluida entre estaciones para incubar los contenidos del recipiente de reacción y para separar el analito diana unido al soporte sólido de la muestra fluida.

ES 2 345 211 T3

El documento US 6 231 760 describe un aparato para realizar la separación por afinidad de una sustancia diana y un medio de ensayo líquido mezclando partículas magnéticas que tienen un ligando o receptor inmovilizado en superficie dentro del medio de ensayo para promover una reacción de unión por afinidad entre el ligando y la sustancia diana. El medio de ensayo con las partículas magnéticas en un recipiente adecuado se monta de forma que pueda desmontarse en un aparato que crea un gradiente de campo magnético en el medio de ensayo. Este gradiente magnético se usa para inducir que las partículas magnéticas se muevan, provocando de ese modo la mezcla.

El documento US 3 985 649 describe un método para realizar una reacción química en fase sólida o una etapa de filtración para separar un sólido de un líquido utilizando partículas ferromagnéticas. El proceso implica la adición de las partículas ferromagnéticas a un fluido potencialmente reactivo. Después de que el fluido haya reaccionado como resultado del contacto con el material biológicamente activo o por un proceso que genere un precipitado en el fluido, las partículas pueden separarse del fluido aproximando las partículas con un imán, tal como un electroimán. Cuando se tienen suficientes partículas en un recipiente alargado y se ejerce una fuerza magnética para retener las partículas en una masa porosa a lo largo del recipiente, pueden moverse las partículas a través del líquido para filtrar las partículas sólidas del líquido.

Sumario de la invención

En un aspecto de la presente invención se proporciona una zona de procesado para un dispositivo de manipulación de muestras como se define en la reivindicación 1, que incluye un soporte para múltiples recipientes de reacción que tienen aberturas de drenaje en el fondo, conductos adaptados para comunicar con las aberturas de drenaje del fondo de los recipientes de reacción soportados, y una fuente de aire a presión distinta de la atmosférica adaptada para drenar el fluido selectivamente a través de las aberturas de drenaje en los recipientes de reacción soportados. Las aberturas de drenaje están adaptadas para soportar una altura de fluido seleccionada en los recipientes.

El soporte está adaptado para soportar la pluralidad de recipientes de reacción en al menos dos filas, teniendo cada fila un espacio concreto desde al menos una fila adyacente. El espacio concreto entre filas es una ranura longitudinal generalmente vertical, y un imán en barra se extiende normalmente en horizontal y se soporta para el movimiento vertical específico en la ranura.

En una forma de este aspecto de la invención, la fuente de aire a presión distinta de la atmosférica es una fuente de vacío para generar un vacío en los conductos.

En otra forma de este aspecto de la invención, se proporciona un calentador para calentar los recipientes de reacción soportados en la zona de procesado.

En otra forma más, los recipientes de reacción están adaptados para contener selectivamente fluidos que tienen una tensión superficial suficiente para soportar una altura de fluido seleccionada sin que el fluido se drene a través de las aberturas de drenaje, y la fuente de aire a presión distinta de la atmosférica está adaptada para crear selectivamente una presión ligeramente más baja en la abertura de drenaje que en la parte superior del fluido para superar la tensión superficial del fluido y drenar selectivamente el fluido a través de las aberturas de drenaje.

En otra forma más, el soporte está adaptado para soportar la pluralidad de recipientes de reacción en al menos cuatro filas y el espacio concreto es una primera ranura generalmente vertical entre la primera y la segunda filas y una segunda ranura generalmente vertical entre la tercera y la cuarta filas, siendo el imán en barra un primer imán en barra soportado para movimiento vertical específico en la primera ranura y un segundo imán en barra soportado para movimiento vertical específico en la segunda ranura. En otra forma más, el primer y segundo imanes en barra se soportan para movimiento vertical juntos.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para procesar analitos en fluidos en recipientes de reacción, que incluye las etapas de (1) soportar un recipiente de reacción que contiene un analito en un fluido, teniendo el soporte de reacción una abertura de drenaje en el fondo capaz de soportar una altura de fluido específica en el recipiente por la tensión superficial del fluido, (2) atraer el analito a un lateral del recipiente para concentrar el analito separado de la abertura de drenaje, y (3) crear selectivamente un diferencial de presión entre la parte superior del fluido y el fondo de la abertura de drenaje suficiente para superar la tensión superficial del fluido y drenar el fluido a través de la abertura de drenaje.

La etapa de atracción incluye la unión del analito a una partícula magnética, e introducir un campo magnético en el recipiente que atraiga la partícula magnética y una el analito al lateral del recipiente.

En una forma de este aspecto de la invención, la etapa de creación selectiva de un diferencial de presión incluye crear selectivamente un vacío bajo la abertura de drenaje.

En otra forma más, el campo magnético se mueve verticalmente a lo largo de la altura del recipiente de reacción para atraer las partículas magnéticas y unir el analito en un sedimento en el recipiente de reacción. En otra forma más, la etapa de movimiento mueve el campo magnético hacia abajo desde una posición superior cerca de la parte superior del fluido en el recipiente de reacción hasta una posición cercana al fondo del recipiente de reacción, por lo que el sedimento se forma cerca de un lado inferior del recipiente de reacción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una zona de procesado y un recipiente de reacción de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención;

5

Las Figuras 2a, 2b y 2c son vistas en sección transversal de una zona de procesado que soporta una pluralidad de recipientes de reacción que ilustran los imanes en diferentes posiciones de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

10

La Figura 3a es una vista en sección transversal, en perspectiva, de una zona de procesado que incluye la presente invención;

La Figura 3b es una vista parcial en sección transversal, ampliada, que muestra dos recipientes de reacción soportados en la zona de procesado;

15

La Figura 4a es una vista en sección transversal de un recipiente de reacción adecuado para ser soportado en la zona de procesado de la presente invención;

Las Figuras 4b, 4c, 4d y 4e son vistas parciales en sección transversal, ampliadas, de diferentes recipientes de reacción adecuados para ser soportados en la zona de procesado de la presente invención;

20

La Figura 4f es una vista parcial en sección transversal de un recipiente de reacción usado con una válvula pasiva adecuada para ser soportada en la zona de procesado de la presente invención.

25

La Figura 4g es una vista parcial en sección transversal, ampliada, de un recipiente de reacción usado con una válvula activa adecuada para ser soportada en la zona de procesado de la presente invención;

La Figura 5 es un gráfico que muestra la carga o altura teórica de un fluido particular que se retendrá, basado en el diámetro de la gota de fluido en la abertura de drenaje;

30

La Figura 6 es un gráfico que ilustra los resultados de ensayo de la carga o altura de un fluido particular que se retendrá en un recipiente de reacción que tiene diferentes diámetros de orificio;

35

La Figura 7 es un gráfico que ilustra el tiempo predicho requerido para evacuar una muestra de 3,5 ml a través de diferentes aberturas de drenaje; y

La Figura 8 es un diagrama de un mecanismo de manipulación de fluidos de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

40

Descripción detallada de la invención

En la Figura 1 se ilustran dos zonas de procesado 20, 22, de acuerdo con la presente invención y que pueden utilizarse con un dispositivo de ensayo automatizado adecuado (no mostrado). Por simplicidad de explicación de la invención, el dispositivo de ensayo global no se muestra (y no es necesario hacerlo) en las figuras. Por ejemplo, un dispositivo de ensayo automático adecuado puede adaptarse para el aislamiento sustancial de ácidos nucleicos a partir de muestras biológicas, incluyendo el aislamiento y ensayo de ácidos nucleicos a partir de muestras biológicas.

45

En un dispositivo de ensayo automatizado adecuado para dicho uso, por ejemplo, puede proporcionarse una campana para proteger contra la contaminación del entorno en el que las zonas 20, 22 están localizadas, para evitar que los contaminantes exteriores entren en su interior, como se sabe en la técnica. Dicho dispositivo de ensayo automático puede incluir también, ventajosamente, una o más de las siguientes características: (1) un receptáculo para contener y separar de las muestras y reactivos las puntas de pipeta usadas, de manera que la contaminación por las puntas usadas se minimiza, (2) dispositivos de control de aerosol, por ejemplo, sin limitación, (a) un sellante para tubo de muestra o tubo de reactivos, (b) electrodos para tratar las superficies y/o líquidos con corriente eléctrica capaz de modificar los ácidos nucleicos, (c) una fuente de luz ultravioleta capaz de degradar o modificar los ácidos nucleicos, (d) un aparato para provocar el flujo de aire laminar en o alrededor del dispositivo de ensayo automático, y (3) un detector óptico (por ejemplo, un fluorómetro) para medir la absorbancia o fluorescencia de la luz de las muestras procesadas. Tecan AG fabrica un instrumento de pipeteado de laboratorio de propósito general con el que pueden usarse diversos aspectos descritos de la invención. Sin embargo, debe entenderse que muchas características de dichos instrumentos, aunque utilizables con la presente invención, no forman parte de la invención y, por lo tanto, no se muestran en las figuras. Aquellos expertos en la materia que obtienen una comprensión de la presente invención, reconocerán dichas características, tal como se describe, por ejemplo, en el documento de Estados Unidos con N° de Serie 10/360.956 titulado "Apparatus and Method for Handling Fluids for Analysis" presentado el 7 de febrero de 2003, la Patente de Estados Unidos N° 6.413.780, titulada "Structure and Method for Performing a Determination of an Item of Interest in a Sample", y la Publicación de Estados Unidos N° 2002-0127727 titulada también "Structure and Method for Performing a Determination of an Item of Interest in a Sample".

65

ES 2 345 211 T3

Adicionalmente, puede usarse una pluralidad de zonas de procesado con un solo dispositivo de ensayo, tal como se muestra, que no sólo incluyen múltiples zonas de procesado 20, 22, que representan aspectos de la presente invención tal como se muestra en la Figura 1, sino también zonas de procesado adicionales (no mostradas) para diferentes tipos de procesado o manipulación de muestras. Por ejemplo, pueden proporcionarse zonas de manipulación adicional en las que los recipientes de reacción pueden prepararse antes del procesado deseado añadiendo muestras etc. Las múltiples zonas de procesado 20, 22 ilustradas en la Figura 1 ayudan a minimizar la contención de recursos, es decir, conflictos que surgen cuando el procesado usando un grupo de recipientes de reacción puede retrasarse hasta que otro grupo de recipientes de reacción haya completado el procesado en la siguiente zona de procesado requerida 20.

La Figura 1 ilustra generalmente una zona de procesado 20 en la que puede realizarse el ensayo de especímenes de muestra. En dispositivos de ensayo adecuados con los que pueden usarse las zonas de procesado 20, 22 analizadas en este documento, los recipientes de reacción 26 (sólo uno de los cuales se muestra en la Figura 1) que contienen las muestras para el ensayo pueden cargarse sobre los soportes 30, 32 en cada zona 20, 22. Los soportes 30, 32 pueden ser brazos de soporte o rejillas, por ejemplo, que definen filas en las que los recipientes de reacción 26 pueden soportarse, cada uno con una parte superior abierta hacia arriba. Los soportes 30, 32 pueden servir como protecciones térmicas para proteger a un usuario de los bloques calefactores existentes bajo los mismos (como se describe a continuación). Pueden usarse también soportes móviles adecuados que pueden transportarse hacia y desde las zonas de procesado 20, 22 (por ejemplo, manualmente o mediante un brazo robótico adecuado) para facilitar la manipulación de los recipientes de reacción cuando se desee.

Los soportes 30, 32 ilustrados en la Figura 1 soportarán los recipientes de reacción 30 en un patrón de repetición, con un patrón que consiste en una fila de ocho recipientes de reacción 26, repetidas seis veces, con lo que pueden procesarse un total de cuarenta y ocho recipientes de reacción 26 simultáneamente en una zona de procesado 20 a 22. De esta manera, en la presente descripción, el procesado puede ser para aislar los analitos de interés desde hasta cuarenta y ocho muestras (por ejemplo, ADN o ARN), después de lo cual, el procesado del analito aislado puede ensayarse adicionalmente de acuerdo con un protocolo apropiado. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no se limita de ninguna manera a dicho procesado y que podría usarse fácilmente con un dispositivo en el que se realiza un procesado o protocolo diferente.

En la realización ilustrada, cada una de las zonas de procesado 20, 22 incluye bloques calefactores 40 que pueden controlarse adecuadamente para calentar los recipientes de reacción 26 a cualquier temperatura, durante cualquier periodo de tiempo, que requiera el procesado o protocolo que se está realizando. Los bloques calefactores 40 pueden configurarse tal como para rodear los recipientes de reacción 26 para disipar calor de un calefactor adecuado 42, uniformemente por todos los recipientes de reacción 26 en la zona de procesado 20, 22.

Los bloques calefactores 40 pueden disponerse también con una ranura vertical, longitudinal, entre filas adyacentes de recipientes de reacción 26. Por ejemplo, como se ilustra en las Figuras 2a-2c, hay una ranura 46 entre las dos filas a la izquierda de los recipientes 26, una ranura 48 entre las dos filas a la derecha de los recipientes 26 y una ranura 50 entre las dos filas medias de los recipientes 26.

Los imanes de barra adecuados 60, 62, 64 se soportan para el movimiento en las ranuras 46, 48, 50 entre las filas de recipientes de reacción 26. Los imanes de barra 60, 62, 64 están soportados adecuadamente para un movimiento vertical seleccionado junto con las ranuras 46, 48, 50, como mediante un accionador controlado 68 que mueve un soporte transversal 70 sobre las varillas de guía verticales 72. Sin embargo, estaría dentro del alcance de este aspecto de la presente invención el uso de cualquier estructura que controlara adecuadamente el movimiento vertical de los imanes de barra 60, 62, 64, como se describe posteriormente en este documento, tal como para mover el campo magnético 76 (véase la Figura 2a) en los recipientes de reacción 26. Además, estaría dentro del alcance de la presente invención el uso de otros imanes adecuados, tal como electroimanes.

Específicamente, durante el procesado de una muestra dentro del recipiente de reacción 26, el analito de interés dispersado en el recipiente de reacción 26 puede unirse adecuadamente a un material o partículas magnéticas de una manera adecuada, tal como se sabe en la técnica. Durante el procesado posterior, los imanes 60, 62, 64 pueden moverse selectivamente verticalmente en las ranuras 46, 48, 50 para atraer las partículas magnéticas (y unir el analito de interés) a un lateral del recipiente 26. Además, mediante el movimiento selectivo de los imanes 60, 62, 64 a lo largo del lateral de los recipientes 26 en las ranuras, las partículas magnéticas y el analito de interés unido dentro del recipiente de reacción 26 pueden atraerse fuertemente hacia el lateral de los recipientes 26 a lo largo de la altura del recipiente 26, sometiendo básicamente los contenidos del recipiente a una fuerza magnética uniforme a lo largo de su altura. Adicionalmente, moviendo los imanes 60, 62, 64 desde una posición superior (captura de lisis), como se ilustra en la Figura 2c hasta una posición inferior (captura de lavado), como se ilustra en la Figura 2b, las partículas magnéticas y el analito de interés unido no pueden dirigirse al lateral de los recipientes 26 sino que pueden empujarse también hacia abajo a lo largo del lateral de los recipientes 26 a medida que los imanes 60, 62, 64 se mueven hacia abajo, con lo que se forma un sedimento deseado de dichos materiales en la esquina inferior de los recipientes 26.

Las Figuras 3a-3b ilustran otro aspecto más de la presente invención. Específicamente, cada zona de procesado 20, 22 puede incluir huecos cóncavos 78 (véase la Figura 3b) para recibir las colas de los recipientes de reacción 26, por ejemplo, en los bloques calefactores 40. Un pasaje o canal de drenaje horizontal 80 puede extenderse a lo largo de la longitud de los bloques calefactores 40 por debajo de cada fila de recipientes 26, con un pasaje vertical 32 que conecta con el pasaje horizontal 80. Una fuente de vacío adecuada, (indicada esquemáticamente como 86 en

ES 2 345 211 T3

la Figura 3a) puede aplicarse a los pasajes 80, 82 para atraer/drenar selectivamente el fluido desde los recipientes 26, como se describe más adelante. Aunque en este documento se describe una fuente de vacío 86, debe entenderse que la característica significativa es una menor presión por debajo de las aberturas de descarga o drenaje en el fondo de los recipientes 26 (como se describe en detalle más adelante) respecto a la presión en el fluido en la parte superior de los recipientes 26. Por lo tanto, debe entenderse que este aspecto de la invención podría conseguirse también mediante la aplicación, por ejemplo, de alta presión a la parte superior de los recipientes de reacción 26 donde los pasajes 80, 82 están a presión atmosférica, o una combinación de presión y vacío.

Específicamente, como se ilustra en la Figura 4a, se contempla como un ejemplo que un recipiente de reacción 26 pueda proporcionarse con un fluido 90 y una muestra que tiene una profundidad (o altura o carga) H.

Se proporciona una abertura de descarga o drenaje 92 en el fondo del recipiente de reacción 26, donde la abertura de drenaje 92 está configurada de manera que la tensión superficial del fluido 90, en su condición en la zona de procesado 20, 22, es insuficiente para soportar la altura de fluido sin que el fluido drene a través de la abertura de drenaje 92. Debe entenderse que, aunque sólo se muestra una abertura 92 en la Figura 4a, sería ventajoso dentro del alcance de la presente invención, definir la abertura de drenaje mediante múltiples aberturas a través del fondo del recipiente 26.

La Figura 4b ilustra un recipiente de reacción 26 con una configuración de aberturas de drenaje 92, donde el fluido 90 ha pasado a través de la abertura de drenaje 92 tal como para formar una gota 94 alrededor de la abertura 92. Siempre y cuando la abertura 92 sea suficientemente pequeña para mantener una gota 94 que no sea de un tamaño mayor que la tensión superficial que puede mantener el fluido 90, el fluido 90 se soportará en el recipiente 26 (es decir, hasta que se cree selectivamente una fuerza adicional, una presión relativa entre la parte superior e inferior del fluido 90, por la introducción de un vacío en los pasajes 80, 82, por debajo de los recipientes 26).

La Figura 4c describe un recipiente de reacción 26a adecuado para soportarlo en la zona de procesado de la presente invención, en el que un recubrimiento o superficie no humedecible adecuado 96 se proporciona alrededor de la abertura de drenaje 92a.

Dicho recubrimiento no humedecible 96 evitará que una gota se disperse sobre el recubrimiento (la Figura 4b ilustra una gota 94 que se dispersa sobre la superficie externa del recipiente 26), de manera que puede usarse una abertura de drenaje de mayor tamaño 92a mientras que aún mantiene la capacidad de la tensión superficial del fluido 90 para soportar una altura de fluido deseada 90 en el recipiente 26a.

La Figura 4d describe otro recipiente de reacción más 26b adecuado para soportarlo en la zona de procesado de la presente invención, en el que un tubo o reborde sobresaliente 28 se proporciona alrededor de la abertura de drenaje 92b.

El reborde 28 puede evitar también que la gota se disperse a un área mucho mayor que el reborde 98, permitiendo de esta manera, el uso de una abertura de drenaje mayor 92b mientras que aún mantiene la capacidad de que la tensión superficial del fluido 90 soporte el fluido 90 como se describe para la Figura 4c.

La Figura 4e describe otro recipiente de reacción adicional 26c adecuado para soportarlo en la zona de procesado de la presente invención, en el que una frita hidrófoba 99 u otro material poroso hidrófobo adecuado (tal como pueda obtenerse a partir de Porex Coporation of Fairbum Georgia) se asocia con el recipiente 26c para definir la abertura de drenaje 92c. La frita hidrófoba 99 puede seleccionarse ventajosamente, basándose en el fluido, con lo que la frita 99 soportará la altura deseada de fluido 90 en el recipiente 26c y permitirá que el fluido pase a su través cuando se introduce un diferencial de presión seleccionado entre la parte superior del recipiente 26c y por debajo de la frita 99/abertura de drenaje 92c. De esta manera, cuando se usa un fluido que tiene propiedades de baja tensión superficial (por ejemplo, alcohol) la porosidad del material de la frita puede ser ventajosamente menor que la del material usado con los fluidos que tienen mayores propiedades de tensión superficial para permitir que la altura de fluido deseada se soporte como se desea.

Los recipientes descritos anteriormente 26, 26a, 26b, 26c son particularmente ventajosos en tanto que dichos recipientes son desechables a bajo coste. Sin embargo, debe entenderse que pueden usarse otros recipientes adicionales que tienen aberturas de drenaje que soportarán una altura de fluido 90 por medios distintos de la tensión superficial de fluido, mientras que permiten que el fluido se drene selectivamente desde el recipiente en respuesta a un diferencial de presión seleccionado (por ejemplo, por la introducción de un vacío en los pasajes 80, 82 por debajo de los recipientes 26).

Por ejemplo, puede proporcionarse una abertura de drenaje, que consiste no sólo en una abertura en el recipiente 26 sino también en una válvula pasiva adecuada, para proporcionar el flujo de fluido deseado, desviándose la válvula pasiva para bloquear el flujo de fluido a menos que se cree un diferencial de presión seleccionada a través de la válvula. La Figura 4f ilustra un recipiente de reacción 26b que tiene una válvula de pico de pato 100 como un ejemplo de una válvula adecuada, que podría abrirse mediante un diferencial de presión seleccionado resultante de un vacío en los pasajes 80, 82. Aquellos expertos en la materia reconocerán que otras muchas estructuras de válvula que proporcionan dicha operación serían adecuadas, incluyendo, por ejemplo, válvulas de paraguas, válvulas de charnela y válvulas esféricas de retención accionadas por resorte, y podrían usarse ventajosamente también con ciertos aspectos de la presente invención.

ES 2 345 211 T3

Las válvulas activas pueden usarse también, ventajosamente, con ciertos aspectos de la presente invención. La Figura 4g ilustra un recipiente de reacción 26e con una conexión adecuada 102 a los pasajes 80', 82', con una válvula de presión 104 y un control 106 adecuado para cerrar y abrir selectivamente el pasaje 80' según se desee para su funcionamiento. Puede proporcionarse también una frita hidrófoba 99' en la abertura inferior del recipiente 26e. Pueden seleccionarse ventajosamente válvulas activas, que soportarán la altura deseada de fluido y pueden abrirse para permitir que el fluido se drene desde el recipiente 26e sin ayuda de un diferencial de presión. Sin embargo, estaría dentro del alcance de ciertos aspectos de la presente invención proporcionar adicionalmente un vacío para ayudar a dicho drenaje cuando las válvulas activas 104 están abiertas.

Las válvulas tales como las descritas anteriormente pueden ser una parte del recipiente de reacción o parte de los pasajes de vacío 80, 82 por debajo del recipiente.

La Figura 5 ilustra una altura H de retención teórica del siguiente fluido 90, tal como lo que se encuentra habitualmente como un ejemplo:

Contenido del recipiente	1 ml de Plasma + 2,5 ml de Solución Tampón
Altura de muestra	5 cm
Temperatura	50 grados C
Densidad de la muestra, ρ	1 g/cc
Tensión superficial de la muestra, σ	60×10^{-7} N/m (60 dinas/cm) (est. a 50 grados C)
Viscosidad de la muestra, μ	0,87 cP (est. a 50 grados C)

Como puede observarse a partir de la curva 106 en la Figura 5, para dicho fluido, la tensión superficial de 60×10^{-7} N/m (60 dinas/cm) sería suficiente para soportar una altura H de fluido de 5 cm si el diámetro de gota es ligeramente menor de 0,51 mm (0,02 pulgadas) (o menor). De esta manera, cualquier abertura de drenaje 92 que forme un diámetro de gota no mayor que ligeramente menor de 0,51 mm (0,02 pulgadas) será capaz de retener al fluido 90 en el recipiente de reacción 26 hasta que se introduce una presión relativa a través del vacío 86.

Como se ilustra en las Figuras 4b y 6, sin embargo, puede que la abertura de drenaje 92 como en la Figura 4b no sea tan grande como el tamaño de gota permisible, en tanto que la gota puede tender a dispersarse alrededor de la abertura 92. La Figura 6 muestran los resultados 110, 112, 114 de los ensayos usando agua DI a 22 grados C (con una tensión superficial σ de $72,7 \times 10^{-7}$ N/m (72,7 dinas/cm)), en la que puede verse que la altura real de líquido soportado 90 (generalmente aproximadamente de 1 a 2 cm) para un diámetro de orificio dado está bastante por debajo de la altura de retención de líquido teórica máxima 118 para una gota de dicha agua que tiene el mismo diámetro. Dicha insuficiencia puede atribuirse en gran parte a la dispersión de la gota (véase 94 en la Figura 4b) alrededor de la abertura 92. Como se ha analizado previamente, las realizaciones de las Figuras 4c y 4d abordan este aspecto limitando la dispersión de la gota alrededor de la abertura 92a, 92b.

La Figura 7 ilustra el tiempo predicho para evacuar una muestra de 3,5 ml (por ejemplo, una altura de fluido de 5 cm desde un recipiente de reacción convencional) basado en el diámetro de orificio. Las condiciones teóricas diferentes se ilustran usando el fluido de muestra de la Figura 5 (que tiene una viscosidad de fluido μ de 0,87 cP a una temperatura de 50 grados C). Se ilustran longitudes de orificio de 1,02 mm (0,040 pulgadas) y 2,03 mm (0,080 pulgadas) y un vacío de -254 mm (-10 pulgadas) de Hg y -508 mm (-20 pulgadas) de Hg. Específicamente, el tiempo de evacuación teórico para una longitud de orificio de 2,03 mm (0,080 pulgadas) usando un vacío de -254 mm (-10 pulgadas) de Hg se muestra en 120, el tiempo de evacuación teórico para una longitud de orificio de 1,02 mm (0,040 pulgadas) usando un vacío de -254 mm (-10 pulgadas) de Hg se muestra en 122, el tiempo de evacuación teórico para una longitud de orificio de 2,03 mm (0,080 pulgadas) usando un vacío de Hg de -508 mm (-20 pulgadas) se muestra en 124 y el tiempo de evacuación teórico para una longitud de orificio de 1,02 mm (0,040 pulgadas) usando un vacío de Hg de -508 mm (-20 pulgadas) se muestra en 126.

Como puede verse a partir de curvas 120, 122, 124, 126 de la Figura 7, la longitud del orificio tiene un impacto teórico menor sobre el tiempo de evacuación predicho. La cantidad de ayuda de vacío tiene un mayor impacto sobre el tiempo, aunque es aún relativamente pequeño. Es de particular importancia la indicación de que los diámetros de orificio que son de aproximadamente 0,25 mm (0,01 pulgadas) o menores tendrán tiempos de evacuación significativamente mayores, siendo los orificios mucho menores de aproximadamente 1,27 mm (0,05 pulgadas) incapaces, teóricamente, de evacuar el fluido con los niveles de vacío indicados. Puesto que el tiempo de evacuación podría ralentizar de esta manera potencialmente el procesado de las muestras significativamente, debería apreciarse que cuanto mayores sean los diámetros de los orificios por encima de 0,25 mm (0,01 pulgadas) proporcionaría una aceleración

ES 2 345 211 T3

ventajosa del procesado sobre diámetros de orificio más pequeños. De esta manera, las realizaciones de las Figuras 4c y 4d, por ejemplo, que posibilitarán que los recipientes de reacción 26a, 26b retengan la altura deseada de fluido 90 con aberturas de drenaje de mayor tamaño 92a, 92b tal como se ha descrito previamente, pueden usarse ventajosamente particularmente con la presente invención.

5 Por tanto, debería apreciarse que esta manera de drenar el fluido 90 de los recipientes de reacción 26 es rápida y conveniente. Adicionalmente, debería apreciarse que dicho drenaje puede conseguirse con un coste mínimo de pipetas desechables. Además, debe apreciarse que el uso de recipientes de reacción 26 con aberturas de drenaje en el fondo 92, tal como se ha descrito, puede usarse ventajosamente con los imanes móviles descritos anteriormente 60, 62, 64, en tanto que los imanes 60, 62, 64 funcionan para atraer las partículas magnéticas y unir el analito de interés al lado inferior del recipiente 26, con lo que el sedimento de dicho material se aclarará de la abertura de drenaje 92.

15 La Figura 8 describe un cabezal de desplazamiento 200 conectado al suministro a granel de fluido, con lo que pueden añadirse las cantidades deseadas de dichos fluidos a conjuntos de recipientes 26 (no mostrado en la Figura 8).

20 Específicamente, el cabezal 200 incluye dos conjuntos de salidas 204, 206, usándose un conjunto de salidas 204, por ejemplo, para el lavado, y usándose un segundo conjunto de salidas 206 para lavar y cebar las pipetas. Puede proporcionarse un segundo conjunto de salida (o adicional) 206, por ejemplo, donde puede desearse un tipo diferente de descarga (por ejemplo, una boquilla de pulverización). En la realización ilustrada, los conjuntos de salida 204, 206 incluyen ocho conjuntos de salida dispuestos en una fila para ajustar el patrón de los recipientes 26 soportados en las zonas de procesado 20, 22. De esta manera, el cabezal 200 puede disponerse por encima de cualquier fila de ocho recipientes 26 del patrón seleccionado, en una zona de procesado 20, 22, con lo que las ocho salidas de un conjunto seleccionado 204, 206 se alinearán por encima de los ocho recipientes seleccionados 26, de manera que el fluido descargado de las salidas del cabezal entrará en los recipientes seleccionados 26.

25 Asociada con el cabezal 200 hay una bomba adecuada 220 que puede medir cantidades deseadas de fluido seleccionados (como se describe adicionalmente más adelante) para cada una de las salidas en un conjunto 204, 206. Una de dichas bombas de medición 220 adecuada se ilustra en la Figura 8 como un motor Cavro con señal a 24V, 48V, que incluye ocho bombas de pistón de 2,5 ml 222. Cavro Scientific Instruments Inc. se localiza en 2450 Zanker Road, San Jose, California, EE.UU. 95131. Como se describe adicionalmente en este documento, esta bomba 220 medirá una cantidad deseada (por ejemplo, 2,5 ml) de fluido desde el suministro a granel para cada número X (ocho en la realización ilustrada) de salidas de cada conjunto de salida 204, 206. Sin embargo, debe entenderse que los detalles de esta bomba 220 no forman parte de la invención, y cualquier bomba y sistema de válvulas que mida un número seleccionado (X, por ejemplo, ocho) de una cantidad seleccionada (por ejemplo, 2,5 ml) de fluido para la descarga a través de las salidas de un conjunto de salidas seleccionado 204, 206, sería adecuado.

30 Los suministros a granel adecuados 230, 232 pueden proporcionarse de acuerdo con las necesidades esperadas del ensayo. En el ejemplo ilustrado, hay un suministro a granel 230 de suministro de lavado y un suministro a granel 230 de tampón de lisis de una sola etapa (SSLB). Como se ilustra en la Figura 8, cada suministro a granel 230, 232 puede incluir un tanque rellenable 236, 238, que está conectado a un tanque de dosificación y sellado 240, 242. Una válvula 246, 248 puede conectar selectivamente el tanque de dosificación 240, 242 o una fuente de vacío (depósito de vacío 254 y bomba de vacío 256) para ayudar en el mantenimiento de un nivel deseado de fluido en el tanque de dosificación 236, 238 y permitir que el fluido se extraiga de la parte superior de los tanques de dosificación 240, 242 si se desea. Otra válvula de vacío 260 puede usarse para atraer selectivamente dichos materiales a un recipiente de residuos 262. Debe entenderse, sin embargo, que la estructura de suministro a granel ilustrada es meramente un ejemplo adecuado de una estructura que puede usarse con este aspecto de la invención, y que cualquier suministro a granel adecuado desde el que la bomba de dosificación 220 pueda bombear los fluidos necesarios puede usarse con este aspecto de la presente invención.

35 Los tanques de dosificación 236, 238 se conectan adecuadamente al cabezal de desplazamiento 200, como mediante mangueras flexibles 270, 272.

40 Se proporciona una estructura de válvula adecuada para posibilitar que la bomba dosificadora 220 se conecte selectivamente al suministro a granel del fluido seleccionado para obtener X (por ejemplo, ocho) unidades de la cantidad seleccionada (por ejemplo, 2,5 ml), después de lo cual las X unidades de fluido seleccionado pueden enviarse a un conjunto de salida seleccionado 204, 206, para su descarga en un conjunto seleccionado de recipientes de reacción 26 sobre el que el cabezal 200 ha situado el conjunto de salida seleccionado 204, 206.

45 Una estructura de válvula que sería adecuada para un cabezal 200 conectado a dos suministros a granel 236, 238, y que tiene dos conjuntos de salida 204, 206 es la estructura de tres válvulas ilustrada en la Figura 8. Una de dichas estructuras de válvula está asociada con cada una de las bombas de pistón 222 ilustradas. Aunque la realización ilustrada puede usarse ventajosamente con este aspecto de la invención, debe reconocerse que este aspecto de la invención puede practicarse de forma fácil con diferentes estructuras de válvula.

50 Específicamente, la estructura de tres válvulas ilustrada incluye las válvulas 280, 282, 284, cada una de las cuales puede cambiarse selectivamente entre la trayectoria A y la trayectoria B. Durante un ciclo único, por ejemplo, la válvula 280 puede conectarse a la trayectoria A, después de lo cual la bomba dosificadora 220 puede activarse para extraer 2,5 ml de fluido de lavado del suministro a granel 230 a través de la manguera 270 en las bombas de pistón

ES 2 345 211 T3

222. La válvula 280 puede cambiarse entonces a la trayectoria B, la válvula 228 cambiarse a la trayectoria A y la válvula 284 cambiarse a la trayectoria B, con lo que las bombas de pistón 222 pueden hacerse funcionar entonces para descargar las ocho unidades de 2,5 ml de fluido de lavado a través de ocho salidas del conjunto de salida 284 en los recipientes 26 (no mostrados) localizados por debajo de estas salidas.

5

Cuando se usa con una zona de procesado 20, 22 en la que hay seis filas de ocho recipientes de reacción 26, tal como se ha descrito previamente, el proceso anterior puede repetirse seis veces para proporcionar el fluido de lavado a los cuarenta y ocho recipientes de reacción 26.

10

Después de que el fluido se haya descargado en todos los recipientes de reacción seleccionados 26, puede cambiarse el funcionamiento de la estructura de válvula para suministrar un fluido diferente, si fuera necesario, basándose en el ensayo realizado. Por ejemplo, si posteriormente se desea un fluido SSLB, la válvula 280 se sitúa en la trayectoria B, la válvula 282 se sitúa en la trayectoria A y la válvula 284 se sitúa en la trayectoria A, con lo que las bombas de pistón 228 pueden hacerse funcionar entonces para extraer 2,5 ml de fluido SSLB del suministro a granel 232, a través de la manguera 272 en las bombas de pistón 222. Después, la válvula 280 puede mantenerse en la trayectoria B y la válvula 282 cambiarse a la trayectoria B, con lo que las bombas de pistón 222 pueden hacerse funcionar para descargar las ocho unidades de 2,5 ml de fluido SSLB a través de las ocho salidas del conjunto de salida 284 a los recipientes 26 (no mostrado) localizados por debajo de estas salidas. Este procesado puede repetirse después, según sea necesario, para proporcionar el fluido SSLB a todos los recipientes de reacción seleccionados 26.

15

20

Debe apreciarse que el aspecto de la invención de la Figura 8 permitirá que las zonas de procesado 20, 22 se usen eficazmente y de forma fiable. Las cantidades deseadas de fluido pueden medirse de forma fácil y fiable en las cantidades deseadas. Adicionalmente, esto puede conseguirse rápidamente, sin el tiempo de retraso que requeriría un cabezal de dosificación que se desplaza hacia atrás y hacia delante desde las zonas de procesado y los suministros a granel, cada vez que un conjunto de recipientes de reacción requiere dichos fluidos.

25

Debe apreciarse también que los diversos aspectos de la invención descrita en este documento pueden combinarse para proporcionar una zona de procesado que puede hacerse funcionar ventajosamente para procesar muestras de forma eficaz y rápida.

30

Otros aspectos, objetos y ventajas adicionales de la presente invención pueden obtenerse a partir de un estudio de la memoria descriptiva, los dibujos y las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse, sin embargo, que la presente invención podría usarse en formas alternativas, en las que se obtendrían menos objetos y ventajas de la presente invención y la realización preferida, como se ha descrito anteriormente.

35

Cuando las características técnicas mencionadas en cualquier reivindicación van seguidas de signos de referencia, aquellos signos de referencia se han incluido con el único propósito de aumentar la inteligibilidad de las reivindicaciones y, por consiguiente, dichos signos de referencia no tienen ningún efecto limitante sobre el alcance de dicho elemento identificado a modo de ejemplo por dichos signos de referencia.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Una zona de procesado para un dispositivo de manipulación de muestras, comprendiendo dicha zona de procesado: un soporte (30, 32) para una pluralidad de recipientes de reacción (26), que tiene aberturas de drenaje (92) en sus partes inferiores, estando adaptadas dichas aberturas para soportar una altura seleccionada de fluido en dichos recipientes; pasajes (80, 82) adaptados para comunicarse con las aberturas de drenaje inferiores de los recipientes de reacción soportados; y una fuente de aire a presión distinta de la atmosférica adaptado para drenar selectivamente el fluido a través de las aberturas de drenaje en los recipientes de reacción soportados, estando dicho soporte adaptado para soportar la pluralidad de recipientes de reacción en al menos dos filas, teniendo cada fila un espacio definido desde al menos una fila adyacente, **caracterizado** por que dicho espacio definido entre filas comprende una ranura longitudinal generalmente vertical (46, 48, 50); y comprende adicionalmente un imán (60, 62, 64), que se extiende generalmente horizontalmente y que está soportado para el movimiento vertical seleccionado en dicha ranura.

15 2. La zona de procesado de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que dicha fuente de aire a presión distinta de la atmosférica es una fuente de vacío para crear un vacío en dichos pasajes.

3. La zona de procesado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un calefactor (42) para calentar los recipientes de reacción soportados en dicha zona de procesado.

20 4. La zona de procesado de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que dichos recipientes de reacción (26) están adaptados para contener selectivamente fluidos que tienen una tensión superficial suficiente para soportar una altura de fluido seleccionada sin que el fluido drene a través de dichas aberturas de drenaje (92) y dicha fuente de aire a presión distinta de la atmosférica está adaptada para crear selectivamente una presión relativamente menor en una abertura de drenaje que en la parte superior del fluido para superar dicha tensión superficial del fluido y drenar selectivamente el fluido a través de las aberturas de drenaje.

30 5. La zona de procesado de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que dicho soporte está adaptado para soportar la pluralidad de recipientes de reacción (26) en al menos cuatro filas, y dicho espacio definido comprende una primera ranura longitudinal, generalmente vertical, (46) entre la primera y segunda filas, y una segunda ranura longitudinal, generalmente vertical, (48) entre la tercera y cuarta filas, y dicho imán comprende un primer imán de barra (60) soportado para el movimiento vertical seleccionado en la primera ranura (46) y un segundo imán de barra (64) soportado para el movimiento vertical seleccionado en la segunda ranura (48).

35 6. La zona de procesado de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** por que dicho primer y segundo imanes de barra (60, 64) están soportados para movimiento vertical conjunto.

40 7. Un método para procesar analitos en fluidos en recipientes de reacción, que comprende: soportar un recipiente de reacción (26) que contiene un analito en un fluido, teniendo dicho recipiente de reacción una abertura de drenaje (92) en su fondo capaz de soportar una altura seleccionada de dicho fluido en dicho recipiente mediante la tensión superficial del fluido; atraer dicho analito a un lateral de dicho recipiente para concentrar dicho analito y aclararlo de dicha abertura de drenaje, y crear selectivamente un diferencial de presión entre la parte superior del fluido y la parte inferior de la abertura de drenaje, suficiente para superar dicha tensión superficial del fluido y drenar el fluido a través de la abertura de drenaje, en el que dicha etapa de atracción comprende: unir dicho analito a una partícula magnética e introducir un campo magnético en dicho recipiente que atraiga la partícula magnética y una el analito al lateral del recipiente.

45 8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** por que dicha etapa de crear selectivamente un diferencial de presión comprende crear selectivamente un vacío por debajo de dicha abertura de drenaje.

50 9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente mover dicho campo magnético verticalmente a lo largo de la altura de dicho recipiente de reacción, para atraer dichas partículas magnéticas y unir el analito junto en un sedimento en dicho recipiente de reacción.

55 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado** por que dicha etapa de movimiento mueve dicho campo magnético hacia abajo desde una posición superior cerca de la parte superior del fluido en el recipiente de reacción (26) hasta una posición cerca del fondo del recipiente de reacción, con lo que dicho sedimento se forma cerca del lado inferior de dicho recipiente de reacción (26).

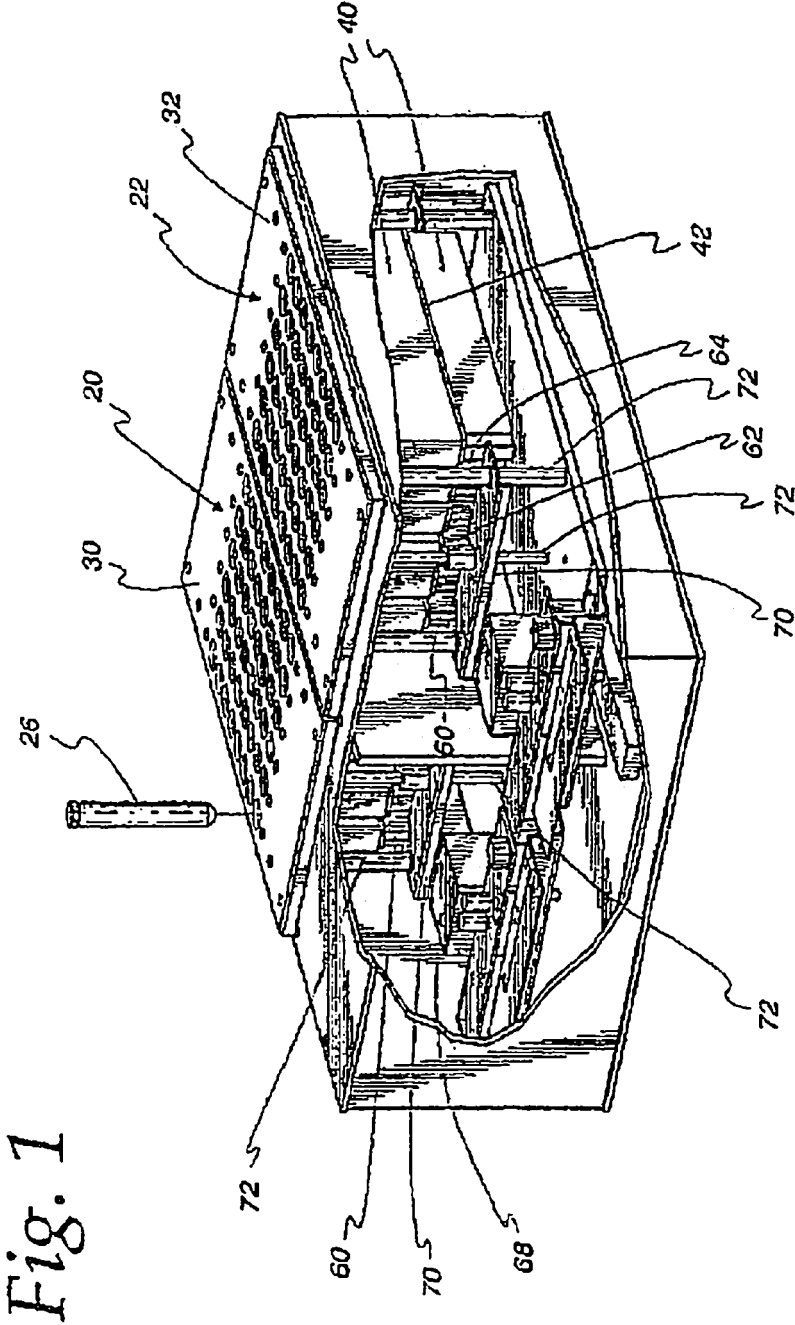


Fig. 2a

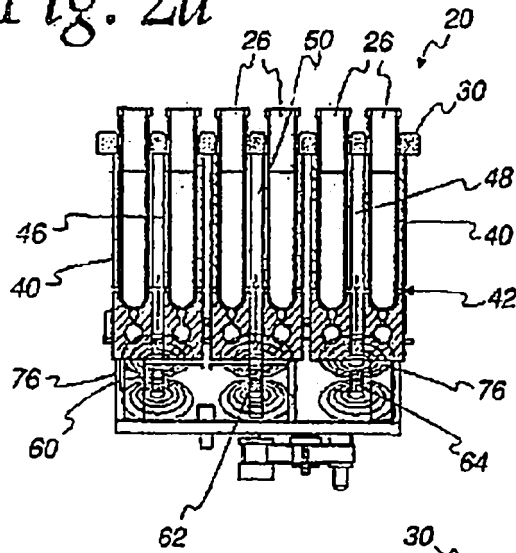


Fig. 2b

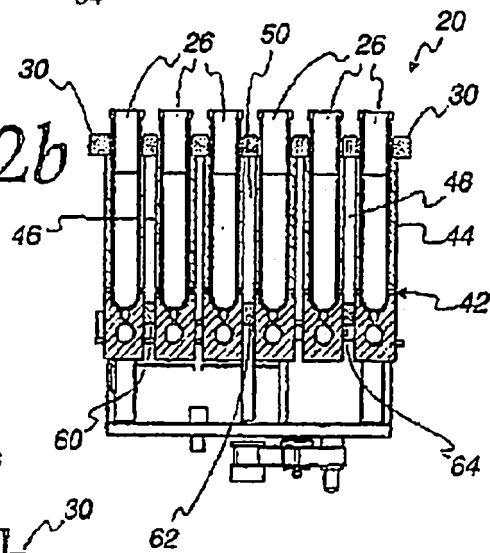


Fig. 2c

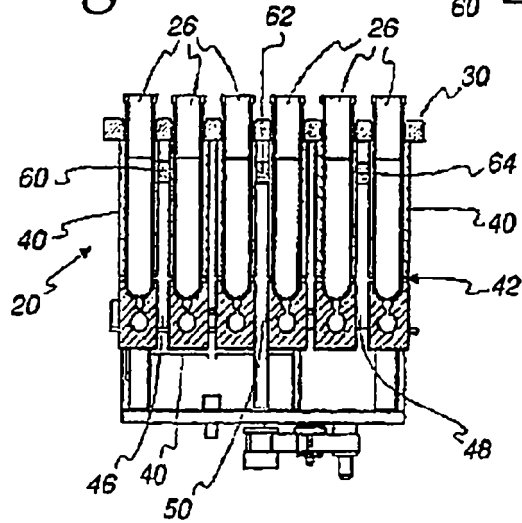


Fig. 3a

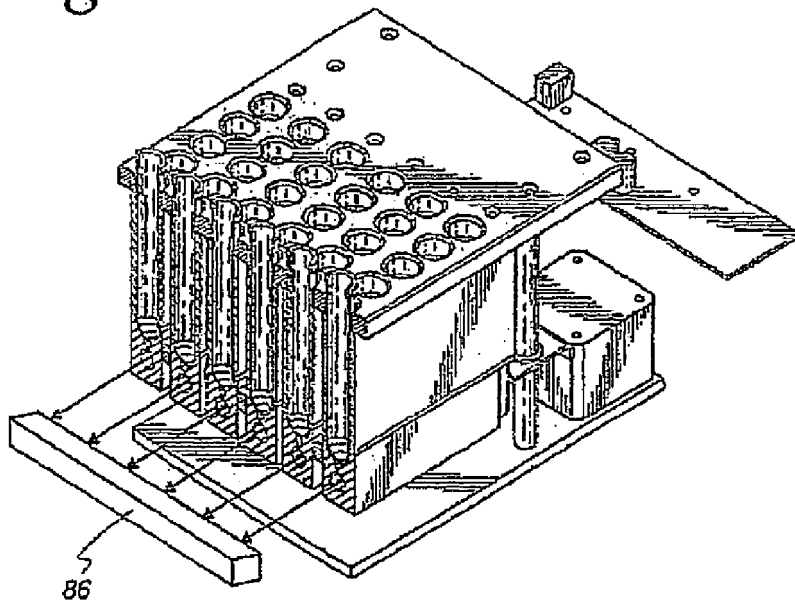


Fig. 3b

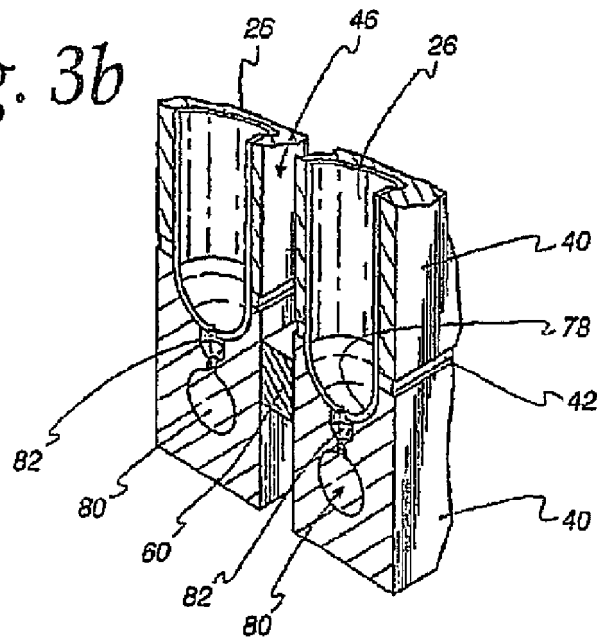


Fig. 4a

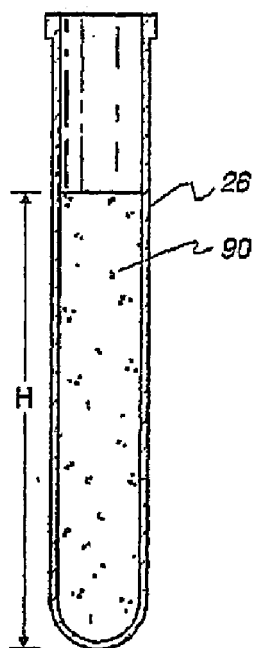


Fig. 4b

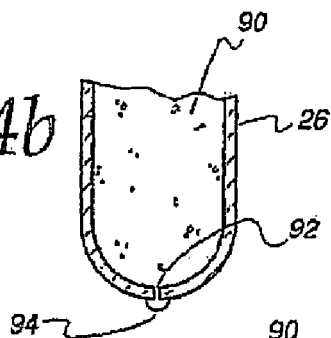


Fig. 4c

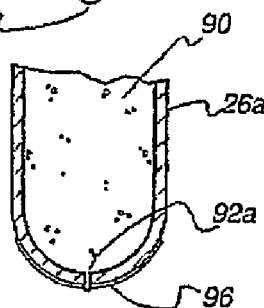


Fig. 4d

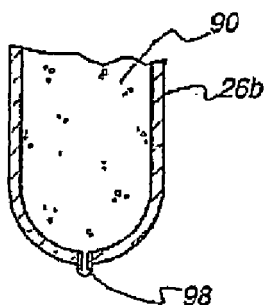


Fig. 4e

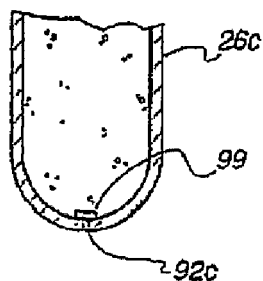
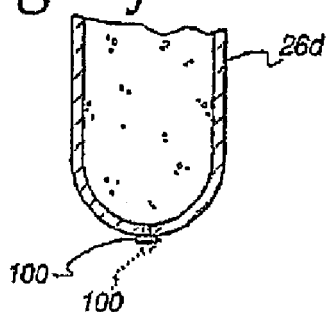


Fig. 4f



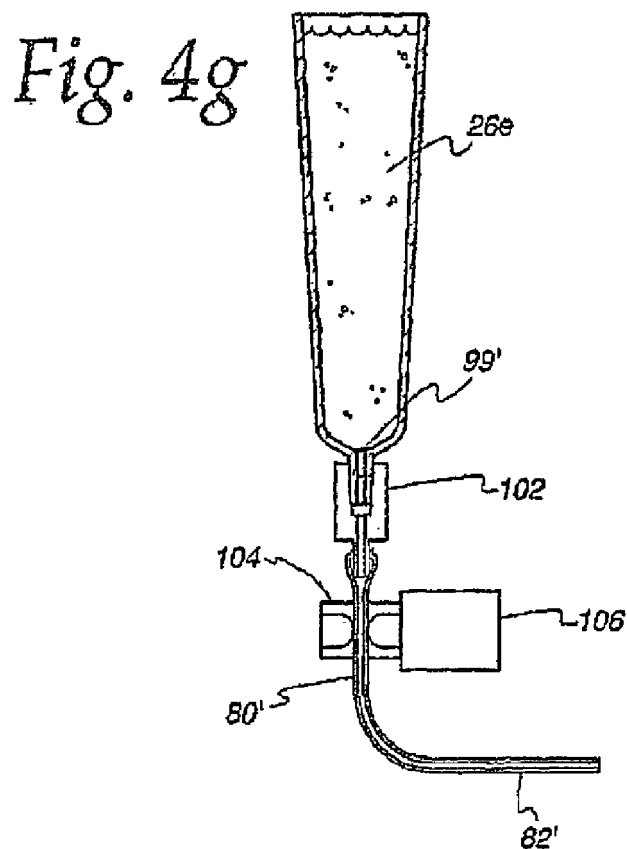


Fig. 5

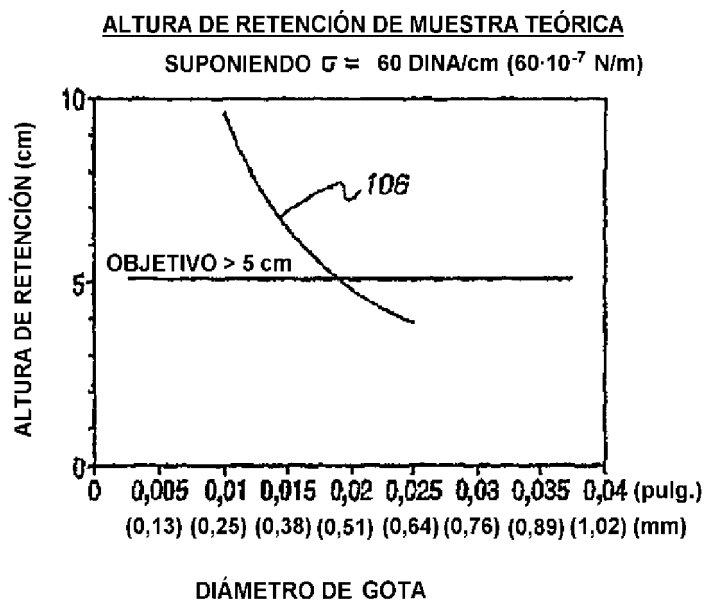


Fig. 6

ENSAYOS DE RETENCIÓN DE LÍQUIDO USANDO AGUA DI A 22°C

ORIFICIOS PERFORADOS EN EL FONDO DEL RECIPIENTE 3 VECES POR RECIPIENTE

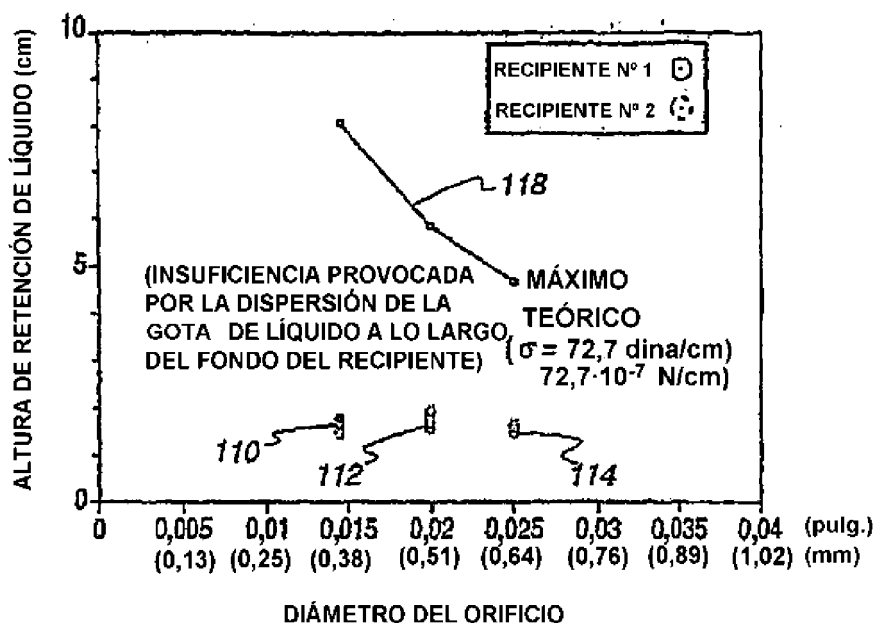


Fig. 7

TIEMPO PREDICHO PARA EVACUAR UNA MUESTRA DE 3.5 ml

SUPONIENDO $\mu = 0,87 \text{ cP}$ ($T = 50^\circ\text{C}$)

