



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 750**

51 Int. Cl.:

B01L 7/00 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

B01F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05019229 .3**

86 Fecha de presentación : **30.04.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1614475**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **Dispositivo para agitar el contenido líquido de un contenedor.**

30 Prioridad: **01.05.1998 US 83927 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **GEN-PROBE INCORPORATED**
10210 Genetic Center Drive
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es: **Ammann, Kelly G.;**
Burns, Ralph E.;
Hansberry, Ernest V.;
Horner, Glenn A.;
Jakub, Cheryl A.;
Kling, John E.;
Nieglos, Donald J.;
Schneider, Robert E. y
Smith, Robert J.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Dispositivo para agitar el contenido líquido de un contenedor.

5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo agitador que se utiliza con un analizador automatizado para realizar varios ensayos de diagnóstico de forma simultánea.

10 2. Antecedentes de la invención

Los ensayos de diagnóstico se utiliza de forma generalizada para los diagnósticos clínicos y en la ciencia de investigación sanitaria para cuantificar la presencia o cantidad de antígenos biológicos, alteraciones celulares, estados patológicos y enfermedades asociadas a patógenos como por ejemplo: parásitos, hongos, bacterias y virus presentes en un organismo huésped o en una muestra. Cuando un ensayo de diagnóstico permite la cuantificación, los técnicos investigadores pueden tener la capacidad de calcular mejor el alcance de la infección o enfermedad y determinar el estado de una afección a lo largo del tiempo. En general, los ensayos de diagnóstico se basan o bien en la detección de los antígenos (inmunoensayos) o bien en los ácidos nucleicos (ensayos basados en ácidos nucleicos) que pertenecen a un organismo o virus de interés.

Los ensayos basados en ácidos nucleicos por norma general incluyen diversos pasos que llevan a la detección o cuantificación de una o más secuencias diana de ácido nucleico en una muestra y que son específicas al organismo o virus de interés. Las secuencias diana de ácido nucleico también pueden ser específicas de un grupo identificable de organismos o virus, donde el grupo se determina con, al menos, una secuencia compartida de ácido nucleico que es común a todos los miembros del grupo y específica al grupo de la muestra del ensayo. La detección de individuos o grupos de organismos y de virus mediante el uso de métodos basados en ácido nucleico está totalmente descrita en Kohne, Patente Estadounidense núm. 4.851.330 y Hogan, Patente Estadounidense núm. 5.541.551.

El primer paso en un ensayo basado en ácido nucleico es designar una sonda que muestra la especificidad, bajo rigurosas condiciones de hibridación, para una secuencia de ácido nucleico que pertenece a un organismo o virus de interés. Mientras que los ensayos basados en ácido nucleico se pueden diseñar para detectar o bien ácido desoxiribonucleico (DNA) o bien ácido ribonucleico (RNA), el RNA ribosómico (rRNA) o el gen que codifica el rRNA (rDNA) es habitualmente el ácido nucleico preferido para detectar un organismo procariótico o eucariótico en una muestra. Las secuencias diana de RNA ribosómico son las preferidas por su relativa abundancia en las células y porque el rRNA contiene regiones de variabilidad secuencial que se pueden explotar para diseñar sondas capaces de diferenciar incluso entre organismos muy próximos (El RNA ribosómico es el mayor componente estructural del ribosoma, el cual es el lugar de síntesis de proteínas en una célula). Los virus, que no tienen rRNA, y los cambios celulares a menudo se detectan mejor con una secuencia señal de DNA, RNA o de RNA mensajero (mRNA), que es un intermediario de ácido nucleico que se usa para sintetizar una proteína. Cuando el foco de un ensayo basado en ácido nucleico es la detección de una alteración genética, entonces las sondas normalmente se diseñan para detectar los cambios identificables en el código genético, como el cromosoma Philadelphia asociado con la leucemia mieloide crónica. Véase, por ejemplo, Stephenson *et al.*, Patente Estadounidense núm. 4.681.840.

Al realizar un ensayo basado en ácido nucleico es necesaria la preparación de la muestra para liberar y estabilizar los ácidos nucleicos diana que pueden estar presentes en la muestra. La preparación de la muestra también puede servir para eliminar la actividad nucleasa y eliminar o inactivar los posibles inhibidores de amplificación de ácido nucleico (tratado más adelante) o bien para detectar los ácidos nucleicos diana. Véase, por ejemplo, Ryder *et al.*, Patente Estadounidense núm. 5.639.599, que describe los métodos para preparar el ácido nucleico para la amplificación, incluyendo el uso de agentes complejantes capaces de formar un complejo con iones férricos aportados por glóbulos rojos lisados. El método para la preparación de la muestra puede variar y dependerá en parte de la naturaleza de la muestra que se está procesando (por ejemplo, sangre, orina, heces, pus o esputo). Cuando se extraen los ácidos nucleicos diana de la población de leucocitos presentes en una muestra entera de sangre diluida o no diluida, generalmente se sigue un procedimiento de lisis diferencial. Véase, por ejemplo, Ryder *et al.*, Solicitud de la Patente Europea núm. 93304542.9 y Publicación de la Patente Europea núm. 0547267. Los procedimientos de lisis diferenciales, que son bien conocidos en la materia, están específicamente diseñados para aislar los ácidos nucleicos de los leucocitos, mientras que limitan o eliminan la presencia o actividad de las sustancias de los glóbulos rojos, como el heme, el cual puede intervenir con la amplificación o detección del ácido nucleico.

Antes o después de exponer el ácido nucleico extraído a una sonda, se puede inmovilizar el ácido nucleico diana por medio de captura de dianas, o bien de forma directa o indirecta, mediante el uso de una "sonda de captación" unida a un sustrato, como una cuenta magnética. En Ranki *et al.*, Patente Estadounidense núm. 4.486.539 y en Stabinsky, Patente Estadounidense núm. 4.751.177, se describen ejemplos de metodologías de captura de dianas. Las sondas de captura de dianas generalmente son secuencias cortas de ácidos nucleicos (por ejemplo, oligonucleótido) que pueden hibridar, bajo rigurosas condiciones de hibridación, con una secuencia de ácido nucleico que también tiene una secuencia diana. Se utilizan imanes muy cerca del recipiente de reacción para atraer y mantener las cuentas magnéticas en el lateral del recipiente. Una vez el ácido nucleico diana es inmovilizado de este modo, el ácido nucleico hibridado se puede separar del ácido nucleico no hibridado mediante la aspiración del fluido del recipiente de reacción y opcionalmente realizar uno o más pasos de lavado.

En la mayoría de los casos, se aconseja ampliar la secuencia diana con el uso de varios procedimientos de amplificación de ácido nucleico que se conocen bien en la materia. En concreto, la amplificación del ácido nucleico es la síntesis enzimática de los amplicones (copias) de ácido nucleico que contienen una secuencia que es complementaria a una secuencia de ácido nucleico que se está amplificando. Algunos de los ejemplos de procedimientos de amplificación de ácido nucleico que se practican en el campo incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la amplificación por desplazamiento en cadena (SDA), reacción en cadena de ligasa (LCR) y amplificación asociada a la transcripción (TAA). La amplificación de ácido nucleico es específicamente beneficiosa cuando la cantidad de secuencias diana existentes en una muestra es muy baja. Al amplificar las secuencias diana y detectar los amplicones sintetizados, la sensibilidad de un ensayo se puede mejorar mucho, ya que se necesitan menos secuencias diana al iniciar el ensayo para asegurar mejor la detección del ácido nucleico en la muestra que pertenece al organismo o virus de interés.

Los métodos de amplificación de ácido nucleico están descritos de forma extensa en la bibliografía. La amplificación de PCR, por ejemplo, está descrita en Mullis *et al.* en las Patentes Estadounidenses núm. 4.683.195, 4.683.202 y 4.800.159 y en *Methods in Enzymology*, 155:335-350 (1987). Ejemplos de SDA pueden encontrarse en Walker, *PCR Methods and Applications*, 3:25-30 (1993), Walker *et al.* In *Nucleic Acids Res.*, 20:1691-1996 (1992) y *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89:392396 (1991). LCR está descrito en las Patentes Estadounidenses núm. 5.427.930 y 5.686.272. Y se proporcionan diferentes formatos de TAA en publicaciones como Burg *et al.* en la Patente Estadounidense núm. 5.437.990; Kacian *et al.* en las Patentes Estadounidenses núm. 5.399.491 y 5.554.516; y Gingeras *et al.* en la Solicitud internacional núm. PCT/US87/01966 en la Publicación internacional núm. WO 88/01302 y en la Solicitud internacional núm. PCT/US88/02108 y en la Publicación internacional núm. WO 88/10315.

Para detectar una secuencia de ácido nucleico diana es necesario el uso de una sonda que tenga una secuencia de bases de nucleótidos que sea sustancialmente complementaria a la secuencia diana o, de forma alternativa, su amplicón. Bajo condiciones selectivas de ensayo, la sonda hibridará hacia la secuencia diana o su amplicón de forma que permita al técnico investigador detectar la existencia de la secuencia diana en la muestra. Las sondas efectivas están diseñadas para prevenir la hibridación no específica con cualquier secuencia de ácido nucleico que interferirá al detectar la presencia de la secuencia diana. Las sondas pueden incluir un marcaje capaz de ser detectado, donde el marcaje es, por ejemplo, un marcaje radiactivo, un colorante fluorescente, biotina, un enzima o bien un compuesto quimioluminiscente. Los compuestos quimioluminiscentes incluyen los ésteres de acridina que se pueden utilizar en un ensayo de hibridación protegida (HPA) y luego se pueden detectar con un luminómetro. Ejemplos de compuestos de quimioluminiscentes y métodos para el marcaje de sondas con compuestos quimioluminiscentes se pueden encontrar en Arnold *et al.*, Patentes Estadounidenses números 4.950.613, 5.185.439 y 5.585.481; y Campbell *et al.*, Patente Estadounidense núm. 4.946.958.

HPA es un método de detección basado en hidrólisis diferencial, la cual permite la detección específica de la sonda marcada con éster de acridina hibridada a la secuencia diana o al mismo amplicón. HPA está descrita con detalle en Arnold *et al.* en las Patentes Estadounidenses números 5.283.174 y 5.639.599. Este formato de detección permite que la sonda hibridada se diferencie de la sonda no hibridada en solución e incluye un paso de hibridación y un paso de selección. En el paso de hibridación, se añade un exceso de una sonda marcada con éster de acridina al recipiente de reacción y se le permite hibridar la secuencia diana o su amplicón. Siguiendo el paso de hibridación, el marcaje asociado con la sonda no hibridada queda como no quimioluminiscente en el paso de selección mediante la adición de un reactivo alcalino. El reactivo alcalino de forma específica solo hidroliza este marcaje de éster de acridina asociada con la sonda no hibridada. Entonces la quimioluminiscencia de éster de acridina de la sonda hibridada se puede medir utilizando un luminómetro y la señal se expresa en unidades de luz relativas (RLU).

Después de haber realizado un ensayo basado en ácido nucleico y para evitar una posible contaminación o reacciones de amplificación posteriores, se puede tratar la mezcla de reacción con un reactivo desactivador que destruye los ácidos nucleicos y los productos relacionados con la amplificación en un recipiente de reacción. Dichos reactivos pueden ser oxidantes, reductores y compuestos químicos reactivos, dependiendo de si el ácido nucleico es RNA o DNA. Algunos ejemplos de dichos agentes químicos son los siguientes: soluciones de hipoclorito sódico (lejía), soluciones de permanganato potásico, ácido fórmico, hidrazina, sulfato de dimetilo y compuestos similares. Se pueden encontrar más detalles sobre el protocolo de desactivación en Dattagupta *et al.*, Patente Estadounidense núm. 5.612.000.

Cuando se realiza manualmente, la complejidad y la cantidad de cortes en los pasos de procesamiento asociados a un ensayo basado en ácido nucleico presenta oportunidades de error del técnico investigador, exposición a patógenos y contaminación cruzada entre ensayos. Siguiendo formato de manipulación manual, el técnico investigador debe yuxtaponer de forma segura y correcta las muestras de la prueba, los reactivos, los recipientes de residuos, los recipientes de ensayo, las puntas de las pipetas, el dispositivo de aspiración, el dispositivo dispensador y el soporte magnético para realizar la captura de dianas y al mismo tiempo ser especialmente cuidadoso para no confundir los soportes, las muestras de prueba, los recipientes de ensayo y las puntas asociadas o para no golpear ningún tubo, punta, recipiente o instrumento. Además, el técnico investigador debe realizar con cuidado los pasos de aspiración y dispensación con instrumentos de mano no fijos de una forma que requiere una ejecución precisa para evitar contactos no deseados entre los recipientes del ensayo, la formación de aerosol o la aspiración de partículas magnéticas u otras sustancias utilizadas en un ensayo de captura de dianas. Como una precaución más, el campo magnético en un ensayo de captura de dianas realizado manualmente a menudo solo se aplica a un lado del recipiente de ensayo para que los fluidos se puedan aspirar a través de una punta de pipeta insertada a lo largo del lado opuesto del recipiente de ensayo. Aunque se aplica un campo magnético a solo un lado del recipiente de ensayo es un medio menos eficiente para realizar un ensayo de

captura de dianas, está diseñado para prevenir que las partículas magnéticas sean aspiradas de forma innecesaria a causa de la falta de precisión del técnico investigador.

Existe la necesidad de disponer de un analizador de diagnóstico automatizado que dirige muchos de los intereses asociados con la aproximación manual de realizar ensayos basados en ácido nucleico. En particular, se pueden observar ventajas significativas con una automatización de los distintos pasos del proceso de un ensayo basado en ácido nucleico, incluyendo una gran reducción del riesgo de error del usuario, la exposición a un patógeno, la contaminación y el vertido, y al mismo tiempo se aumenta el volumen de rendimiento. Automatizar los pasos de un ensayo basado en ácido nucleico también reducirá la cantidad de prácticas que necesitan los técnicos investigadores y eliminará casi totalmente el origen de lesiones físicas atribuibles a las aplicaciones manuales de alto volumen.

Ya se conocen en el campo mezcladoras planetarias para agitar los reactivos en analizadores automáticos, por ejemplo en los documentos EP 0 502 638 A y EP 0 435 481 A. Estos dispositivos previos constan de una placa giratoria que tiene un primer eje de rotación y que contienen recipientes giratorios para líquidos con un segundo eje de rotación que coincide con el eje geométrico del recipiente. En US 5 167 448 A se describe una mezcladora planetaria adaptada para mezclar una pasta altamente viscosa (cemento óseo). En este dispositivo se hace rotar un recipiente cerrado en una placa giratoria y sobre un eje desplazado respecto al eje geométrico.

Resumen de la invención

Las necesidades descritas anteriormente están dirigidas para un dispositivo agitador construido y manejado según las características de la presente invención tal como se describe en las reivindicaciones.

El dispositivo es un montaje construido y montado de manera que agita selectivamente el contenido de los recipientes (p. ej. los reactivos de captura de la diana, incluyendo suspensiones de material sólido de soporte) o los expone a la sonda gracias a un sistema robótico automático de pipetas.

Otros objetos, rasgos y características de la presente invención, incluyendo los métodos de funcionamiento y la función e interrelación de los elementos de la estructura, serán más claros al considerar la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas, con referencias a los dibujos que las acompañan, los cuales forman parte del descubrimiento, en el cual, como los números de referencia, designan las partes correspondientes de las diferentes figuras.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un analizador de diagnóstico automatizado de ácidos nucleicos.

La Figura 2 es una vista en perspectiva del patrón estructural del analizador.

La Figura 3 es una vista en planta de una parte de la plataforma de procesamiento del ensayo del analizador.

La Figura 4 es una en perspectiva en explosión de la plataforma de procesamiento del ensayo.

La Figura 5 es una vista en planta de un anillo de muestras y una rueda de punta de pipeta de la plataforma de procesamiento del ensayo del analizador.

La Figura 6 es una vista en perspectiva que representa el anillo de muestra y la rueda de punta de pipeta.

La Figura 6A es una vista transversal parcial a lo largo de la línea 6A-6A en la Figura 5.

La Figura 7 es una vista en perspectiva de un mezclador multieje de la plataforma de procesamiento.

La Figura 8 es una vista en planta de un mezclador multieje de la presente invención.

La Figura 9 es una vista en alzado de lado de un mezclador multieje.

La Figura 10 es una vista en planta de un mezclador multieje con soportes de recipientes y una tapa giratoria quitada del mismo.

La Figura 11 es una vista transversal del mezclador multieje tomada en la dirección 11-11 de la Figura 10.

La Figura 12 es una vista en perspectiva de una unidad de control de un mezclador multieje.

La Figura 13 es una vista en perspectiva de un mecanismo de transporte de la plataforma de procesamiento del analizador.

La Figura 14 es una vista en perspectiva de una placa de montaje de gancho de manipulación y un mecanismo accionador de gancho de manipulación del mecanismo de transporte, con el gancho de manipulación activado con un recipiente de reacción y en una posición plegada.

ES 2 286 750 T3

La Figura 15 es lo mismo que la Figura 14, excepto el miembro del gancho de manipulación en la posición extendida.

La Figura 16 es una en perspectiva en explosión del mecanismo de transporte.

La Figura 17 es una vista en alzado de la estación de elevación de temperatura de la plataforma de procesamiento del analizador.

La Figura 18 es una vista en alzado de frente de la estación de ajuste de temperatura.

La Figura 19 es una vista en perspectiva de la incubadora rotativa de la plataforma de procesamiento del analizador.

La Figura 20 es una vista explosionada de una parte de un alojamiento y de los mecanismos de acceso, apertura y cierre según una primera realización de la incubadora rotativa.

La Figura 21 es una vista parcial de un mezclador lineal de disco oblicuo de la incubadora rotativa, que se muestra unido con un recipiente de reacción que se utiliza en un modo preferido de funcionamiento del analizador.

La Figura 22 es una perspectiva en explosión de la primera realización de la incubadora rotativa.

La Figura 23 es una vista en perspectiva de la incubadora rotativa según una segunda realización de la misma.

La Figura 23A es una perspectiva en explosión de una segunda realización de la incubadora rotativa.

La Figura 23B es una perspectiva en explosión parcial de un mecanismo de acceso, apertura y cierre de la segunda realización de la incubadora rotativa.

La Figura 23C es una vista explosionada de una cinta transportadora de la segunda realización de la incubadora rotativa.

La Figura 24 es una vista en perspectiva de una estación de lavado de separación magnética de la plataforma de procesamiento con la placa lateral retirada.

La Figura 25 es un corte transversal parcial de la estación de lavado de separación magnética.

La Figura 25A es un corte transversal parcial de la punta de un tubo de aspiración de la estación de lavado de separación magnética con una micropunta limitadora de contaminación que prosigue al final del mismo.

La Figura 26 es una perspectiva en explosión de una unidad portadora de recipientes, una unidad de mezcla orbital y una placa divisoria de la estación de lavado de separación magnética.

La Figura 27 es una vista transversal parcial de una boquilla dispensadora del tampón de lavado, un tubo de aspiración con una micropunta limitadora de contaminación unido al final del mismo y una unidad portadora de recipientes de la estación de lavado de separación magnética, que muestra un recipiente de reacción con una unidad multitubo usada en un modo preferido de funcionamiento del analizador transportado en la unidad transportadora de recipientes y el tubo aspirador y la micropunta limitadora de contaminación insertado dentro del recipiente de la unidad multitubo.

La Figura 28 es una vista transversal parcial de una boquilla dispensadora del tampón de lavado, el tubo de aspiración y la unidad portadora de recipientes de la estación de lavado de separación magnética, que muestra la unidad multitubo transportada en la unidad transportadora de recipientes y el tubo de aspiración uniéndose a la micropunta limitadora de contaminación sujeto de una estructura que sujeta un elemento limitador de contaminación de la unidad multitubo.

Las Figuras 29A-29D muestran una sección transversal de una primera realización de un agujero para extraer la micropunta de una placa extractora de micropuntas de la estación de lavado de separación magnética y un funcionamiento de extracción de micropuntas mediante el uso del agujero para extraer la micropunta.

Las Figuras 30A-30D muestran una sección transversal de una segunda realización de un agujero para extraer la micropunta y de un funcionamiento de extracción de la micropunta mediante el uso del agujero para extraer la micropunta.

La Figura 31A es una vista en planta de una tercera realización de un agujero para extraer la micropunta de una placa extractora de micropuntas de la estación de lavado de separación magnética.

Las Figuras 31B-31C muestran una sección transversal de una tercera realización del agujero para extraer la micropunta y un funcionamiento de extracción de la micropunta mediante el uso del agujero para extraer la micropunta.

ES 2 286 750 T3

La Figura 32 es una vista en perspectiva de un mezclador orbital con la placa delantera quitada.

La Figura 33 es una vista explosionada del mezclador orbital de la plataforma de procesamiento del analizador.

5 La Figura 34 es una vista en planta superior del mezclador orbital.

La Figura 35 es una vista en perspectiva de la parte superior de un compartimiento de enfriamiento de reactivos de la plataforma de procesamiento del analizador.

10 La Figura 36 es una vista en perspectiva de la parte superior de un compartimiento de enfriamiento de reactivos con la cubeta contenedora extraída del mismo.

La Figura 37 es una vista en planta de la parte inferior del compartimiento de enfriamiento de reactivos.

15 La Figura 38 es una vista explosionada del compartimiento de enfriamiento de reactivos.

La Figura 39 es una vista en perspectiva de la parte superior de de la cubeta contenedora modular del compartimiento de enfriamiento de reactivos.

20 La Figura 40 es una vista en perspectiva de una primera realización de un luminómetro de la plataforma de procesamiento del analizador.

La Figura 41 es una vista en perspectiva parcial en explosión del luminómetro de la primera realización.

25 La Figura 42A es una vista en perspectiva parcial del mecanismo de transporte de recipientes de la primera realización del luminómetro.

La Figura 42B es una vista posterior del mecanismo de transporte de recipientes de la primea realización del luminómetro.

30 La Figura 42C es una vista de la parte superior del mecanismo de transporte de recipientes de la primea realización del luminómetro.

La Figura 43 es una vista en perspectiva desmembrada de una segunda realización del luminómetro.

35 La Figura 44 es una perspectiva en explosión del conjunto de la puerta de la unidad multitubo para el luminómetro de la segunda realización.

40 La Figura 45 es una perspectiva en explosión de una unidad obturadora para la apertura del fotosensor para el luminómetro de la segunda realización.

La Figura 45A es una vista en perspectiva de una placa de apertura de la unidad obturadora del luminómetro de la segunda realización.

45 La Figura 46 es una vista en perspectiva de la unidad posicionadora del recipiente del luminómetro de la segunda realización, incluyendo un posicionador de recipiente colocado en el marco de un posicionador de recipiente.

La Figura 47 es una vista en perspectiva del posicionador del recipiente.

50 La Figura 48 es una vista en alzado de la unidad posicionadora del recipiente.

La Figura 49 es una vista en perspectiva que muestra el posicionador del recipiente de la unidad posicionadora del recipiente que une de forma operativa la unidad multitubo que se utiliza en un sistema de funcionamiento preferido del analizador.

55 La Figura 50 es una vista en perspectiva del mecanismo de transporte de unidades multitubo del luminómetro de la segunda realización.

60 La Figura 51 es una vista en perspectiva parcial que muestra el transporte de la unidad multitubo y un tornillo de accionamiento del mecanismo de transporte de unidades multitubo del luminómetro.

La Figura 52 es una vista en perspectiva de un bastidor inferior del analizador.

La Figura 53 es una vista en perspectiva de un cajón del lado derecho del bastidor inferior.

65 La Figura 54 es una vista en perspectiva de un cajón del lado izquierdo del bastidor inferior.

ES 2 286 750 T3

La Figura 55 es una vista en perspectiva de una cubeta de tubos de muestras usada en un modo de funcionamiento preferido del analizador.

La Figura 56 es una vista en planta superior de la cubeta de tubos de muestras.

La Figura 57 es un corte transversal parcial de la cubeta de tubos de muestras a través de la línea “57-57” en la Figura 55.

La Figura 58 es una vista en perspectiva de la unidad multitubo utilizada en un modo de funcionamiento preferido del analizador.

La Figura 59 es una vista en alzado de la micropunta que limita el contacto de las pipetas usada en un modo de funcionamiento preferido del analizador y se mantiene en la unidad multitubo que se muestra en la Figura 58.

Y la Figura 60 es una vista ampliada inferior de una parte de la unidad multitubo, vista en la dirección de la flecha “60” en la Figura 58.

Descripción detallada de la realización preferida

Información general del analizador

Un analizador de diagnóstico automatizado en el cual se puede utilizar el dispositivo agitador según una realización preferida de la presente invención por lo general se designa con el número de referencia 50 en las Figuras 1 y 2. El analizador 50 incluye un alojamiento 60 construido en el marco de una estructura interna 62, preferiblemente hecha de acero. El analizador 50 preferiblemente se sostiene con ruedas giratorias 64 montadas estructuralmente a la estructura marco 62 para poder mover el analizador.

Las diferentes estaciones involucradas en la realización de un ensayo automatizado y las muestras de ensayo se alojan en el alojamiento 60. Además, las diferentes soluciones, reactivos y otros materiales utilizados al realizar los ensayos se guardan preferiblemente en el alojamiento 60, así como los desechos generados cuando los ensayos se realizan en el analizador 50.

El alojamiento 60 incluye una apertura de carga de recipientes de prueba 68, la cual se muestra en la Figura 1 dispuesta en un panel frontal del alojamiento 60, pero también se podría colocar en otros paneles del alojamiento 60. Un acceso de pipetas 70 que tiene una ventana 72 y una puerta de carrusel 74 que tiene una ventana 76 están dispuestos bajo una superficie de trabajo horizontal general 66. Un panel arqueado saliente hacia delante 78 aloja un carrusel de muestras, que se describirá más abajo. Una puerta de muestras arqueada que se despliega 80 se une al alojamiento de tal manera que pivota de forma vertical respecto al panel arqueado 78 para proporcionar acceso a una parte delantera del carrusel de muestras detrás del panel 78. Los sensores marcan cuando los accesos están cerrados y el acceso de muestras 80, el acceso de carrusel 74 y el acceso de pipetas 70 están cerrados durante el funcionamiento del analizador. El mecanismo de cierre para cada acceso preferiblemente consiste en un gancho unido a un solenoide rotativo de CC (estimado para función continua) con un muelle de retroceso. Solenoides rotativos preferidos están disponibles en Lucas Control Systems, de Vandalia, Ohio, modelos número L-2670-034 y L-1094-034.

Una parte prolongada 102, preferiblemente hecha de un material transparente o translúcido, se extiende por encima de la parte superior del alojamiento 60 para proporcionar un espacio libre vertical para poder mover los componentes dentro del alojamiento 60.

Los ensayos se realizan principalmente en la plataforma de procesamiento 200, que es la localización general de las diferentes estaciones de ensayo del analizador 50 que se describe más abajo. Para simplificar la ilustración, la plataforma de procesamiento 200 se muestra en la Figura 2 sin las estaciones de ensayo montadas en la misma. La plataforma de procesamiento 200 consta de una placa de datos 82 en la cual se montan directa o indirectamente las diferentes estaciones. La placa de datos 82 preferiblemente está formada por una placa de aluminio mecanizada. La plataforma de procesamiento 200, también llamada plataforma de química, separa la parte interior del alojamiento hacia la zona química, o bastidor superior, por encima de la placa de datos 82 y de las zonas de almacenaje, o bastidor inferior 1100, situado bajo la placa de datos 82.

Preferiblemente, se colocan unos cuantos ventiladores y persianas en la parte superior del bastidor del alojamiento 60 para crear una circulación de aire en todo el bastidor superior para evitar temperaturas demasiado altas en el bastidor superior.

Como el analizador 50 se controla por ordenador, incluye un controlador informático, representado de forma esquemática como la caja 1000 en la Figura 2, que ejecuta un programa controlador del analizador de alto nivel llamado “programa gestor de ensayo”. El programa gestor de ensayo incluye un planificador de tareas que monitoriza y controla el movimiento de las muestras de la prueba a través de la plataforma de química 200.

El sistema informático 1000, el cual controla el analizador 50, puede incluir un sistema informático autónomo con un CPU, un teclado, un monitor y opcionalmente una impresora. También se puede proporcionar un carrito para

ES 2 286 750 T3

guardar los diferentes componentes del ordenador. De manera alternativa, el computador para ejecutar el programa que controla el analizador se puede almacenar íntegramente dentro del alojamiento 60 del analizador 50.

El control del analizador de bajo nivel, como por ejemplo el control de los motores eléctricos y los calentadores utilizados en el analizador 50 y la monitorización de los niveles de fluido dentro de los recipientes de fluido heterogéneo y de fluidos residuales, se realiza con un controlador integrado que preferiblemente consta de un microprocesador Motorola 68332. Los motores de pasos que se utilizan en todo el analizador también se controlan preferiblemente con los chips del microprocesador preprogramados, estándar, disponibles en E-M Technologies, Bala Cynwyd, Pensilvania.

La plataforma de procesamiento 200 aparece de forma esquemática en las Figuras 3 y 4. La Figura 3 representa una vista en planta esquemática de una parte de la plataforma de procesamiento 200 y la Figura 4 representa una vista esquemática en perspectiva de la misma. La placa de datos 82 forma una base de la plataforma de procesamiento 200 en la cual se unen directa o indirectamente todas las estaciones.

La plataforma de procesamiento 200 tiene una cola de entrada de recipientes de reacción 150 que se extiende desde la apertura 68 hasta delante del alojamiento 60. Se cargan varios recipientes de reacción de manera apilada en la cola de entrada 150. La función de la cola de entrada es aguantar un número designado de recipientes de reacción y presentarlos de manera secuencial en posición de recogida para que el mecanismo de transporte (descrito más abajo) los recoja. Un sensor reflexivo situado en la posición de recogida verifica la presencia de un recipiente en esa posición. La cola de entrada también tiene un dispositivo para contar la cantidad de recipientes que están dentro de la misma en un momento dado.

Una unidad de desplazamiento de recipientes de reacción (no mostrada) dentro de la cola mueve los recipientes a lo largo de la ruta de avance de recipientes hacia la posición de recogida. Los sensores ópticos señalan cuando la unidad de desplazamiento está en su lugar y con las posiciones totalmente extendidas. La cola tiene un cajón que se puede abrir para cargar los recipientes dentro. Sin embargo, antes de abrir el cajón, hay que desbloquearlo y la unidad de desplazamiento se debe separar de la ruta de avance de recipientes. Cuando el cajón vuelve a estar cerrado, se bloquea y la unidad de desplazamiento capta los recipientes y los mueve hacia la posición de recogida. Los sensores ópticos señalan cuando el cajón está cerrado y cuando la unidad de desplazamiento ha captado el recipiente. Ya que el mecanismo de transporte extrae cada recipiente de la posición de recogida, la unidad de desplazamiento de recipientes los desplaza según su anchura, de tal manera que el siguiente recipiente esté en la posición de recogida.

Preferiblemente, los recipientes de reacción son sistemas lineales formados íntegramente por tubos de ensayo y se conocen como unidades multitubo, o MTU. Más adelante y de manera detallada se describirá los recipientes preferidos de reacción (MTU).

Una primera unidad de anillo, que en la realización preferida consta de un anillo de muestras 250, está montada en una placa de montaje pivotante 130 a una distancia por encima de la placa de datos 82. El anillo de muestras 250 generalmente es circular y preferiblemente aguanta hasta 9 cubetas de muestras 300 de una parte portadora de recipientes de fluido anular del mismo. Y cada una de las cubetas de muestras preferiblemente aguanta 20 recipientes con muestras o tubos de muestras 320. El anillo de muestras 250 está construido y ajustado para ser giratorio alrededor de un primer eje vertical general de rotación y libera los tubos de muestras 320 en la unidad de pipetas de muestras 450, que suele ser un sistema robótico automatizado de pipetas. Es posible acceder a la parte delantera del anillo de muestras 250 a través de la puerta de carrusel con apertura plegable 80 proporcionada en el alojamiento 60 de tal manera que las cubetas 300 de los tubos de muestras 320 se pueden cargar fácilmente sobre el anillo de muestras 250 y descargar del anillo de muestras. Tal y como se describe con más detalle más adelante, un motor dirige el anillo de muestras 250.

Una segunda unidad de anillo, que en la realización preferida consta de una rueda de puntas de pipeta 350, está situada en la parte interior del anillo de muestras 250, de tal manera que como mínimo una parte del perímetro exterior de la rueda de puntas de pipeta 350 está dispuesta de forma radial en el interior de la periferia interna del anillo 250. La rueda de puntas de pipeta 350 transporta, a su vez, varios paquetes disponibles a nivel comercial de puntas de pipetas. La rueda de puntas de pipeta 350 está controlada con un motor para hacerla rotar con independencia del anillo de muestras 250 de un segundo eje de rotación que generalmente es paralelo al primer eje de rotación del anillo de muestras 250.

Se proporciona, en una parte interior de la rueda de puntas de pipeta 350, una unidad giratoria interna construida y ajustada para transportar una serie de recipientes de fluido. En la realización preferida, la unidad interna giratoria está formada por el mezclador multieje 400 según la presente invención situado de forma radial dentro de la rueda de puntas de pipeta 350 (es decir, la segunda unidad de anillo) y del anillo de muestras 250 (es decir, la primera unidad de anillo). El mezclador multieje 400 incluye una placa giratoria 414 que es giratoria sobre un tercer eje de rotación que generalmente es paralelo al primer y segundo eje de rotación y en el cual están montados cuatro soportes de recipientes giratorios 406 de manera excéntrica e independiente. Cada uno de dichos soportes 406 recibe un recipiente, preferiblemente con forma de botella de plástico con un fluido de suspensión de partículas magnéticas con polinucleótidos inmovilizados y sondas de captura de polinucleótidos. Cada soporte de recipiente 406 generalmente tiene forma cilíndrica y está formado por un eje de simetría o un eje de rotación. El mezclador multieje 400 gira cada uno de los recipientes de forma descentrada respecto al centro del soporte, mientras que al mismo tiempo gira la placa

ES 2 286 750 T3

giratoria 414 de su centro para proporcionar una agitación sustancialmente constante de los recipientes para mantener las partículas magnéticas en suspensión dentro del fluido.

La unidad de pipetas de muestras, o robot, 450 está montada en la estructura marco 62 (véase Figura 2) en una posición por encima del anillo de muestras 250 y la rueda de puntas de pipeta 350. La unidad de pipetas de muestras 450 está formada por una unidad de pipetas 456 que tiene una sonda tubular 457 montada sobre una unidad pórtico para proporcionar movimiento X, Y y Z. En concreto, la unidad de pipetas 456 es linealmente móvil en la dirección Y a lo largo de la pista 458 formada en un riel lateral 454 y el riel lateral 454 es longitudinalmente móvil hacia la dirección X a lo largo de la pista longitudinal 452. La unidad de pipetas 456 proporciona un movimiento vertical o de eje Z de la sonda 457. Los mecanismos de control dentro de la unidad de pipetas de muestras 450 colocan la unidad de pipetas 456 en las coordenadas X, Y y Z correctas dentro del analizador 50 a los fluidos de las pipetas para limpiar la sonda 457 de la unidad de pipetas 456, para desechar la punta de protección de un cabo de la sonda 457 de la unidad de pipetas 456 o para guardar la unidad de pipetas 456 cuando no se use, por ejemplo, en una posición de "inicio". Un motor de velocidad gradual controla cada eje de la unidad de pipetas de muestras 450 de una forma conocida y convencional.

Preferiblemente, la unidad de pipetas es un producto estándar. Por ahora se prefiere el Procesador de muestras robotizado, modelo número RSP9000, disponible en Cavro Inc. Sunnyvale, California. Este modelo consta de un solo brazo de pórtico.

La unidad de pipetas de muestras 450 preferiblemente se une a una bomba de jeringa (no mostrada) (se ha utilizado el Cavro XP 3000) y una bomba de lavado de fluidos con un sistema de control de diafragma (no mostrada). Preferiblemente, la bomba de jeringa de la unidad de pipetas de muestras 450 se monta en la estructura marco interna 62 dentro del alojamiento 60 del analizador 50 en una posición por encima del lado a mano izquierda de la plataforma química 200 y se conecta la unidad de pipetas 456 mediante tuberías adecuadas (no mostradas) u otras estructuras de canalización.

Se proporciona una apertura de preparación de muestras 252 en la placa de montaje 130, para que la unidad de pipetas de muestras 450 pueda acceder a un recipiente de reacción 160 en la cola de entrada 150 localizado debajo de la placa de montaje 130.

La unidad de pipetas de muestras 450 del analizador 50 activa tubos de muestras 320 transportados en el anillo de muestras 250 a través de las aperturas 140, 142 de una tapa elevada 138 y utiliza puntas de pipeta transportadas en la rueda de puntas de pipeta 350 cerca de las partes traseras del anillo de muestras 250 y la rueda de puntas de pipeta 350, respectivamente. Por consiguiente, un operario puede tener acceso a las partes delanteras del anillo de muestras 250 y a la rueda de puntas de pipeta 350 a través de la apertura de carrusel 80 durante el funcionamiento del analizador sin interferir en los procedimientos de pipeteado.

Una estación de limpieza/eliminación de puntas 340 se coloca de forma adyacente al anillo de muestras 250 en la placa de montaje 130. La estación 340 incluye un tubo de eliminación de pipeta 342 y una cubeta de estación de lavado 346. Durante la preparación de las muestras, la unidad de pipetas 456 de la unidad de pipetas de muestras 450 se puede trasladar encima de la cubeta de estación de lavado 346 donde la sonda tubular 457 se puede limpiar bombeando agua destilada a través de la sonda 457 y preferiblemente se conecta la cubeta de la estación de lavado 346, mediante un tubo flexible (no mostrado), a un contenedor de residuos líquidos en el bastidor inferior 1100.

El tubo de eliminación de puntas 342 está formado por un miembro tubular colgante. Durante la transferencia de las muestras de un tubo de muestras 320 a un recipiente de reacción 160, se asegura por fricción una punta de pipeta alargada sobre el extremo de la sonda tubular 457 de la unidad de pipetas 456, para que el material de muestra no entre en contacto con la sonda tubular 457 de la unidad de pipetas 456 cuando se tira el material desde un tubo de muestra 320 y dentro de la punta de pipeta alargada. Una vez se ha transferido la muestra desde un tubo de muestra 320, es muy importante que la punta de pipeta que se ha usado para la transferencia de dicha muestra no se vuelva a utilizar para otra muestra no relacionada. Por lo tanto, después de la transferencia de la muestra, la unidad de pipeta 456 se desplaza hacia una posición por encima del tubo de eliminación de puntas 342 y echa la punta de pipeta desechable usada en el tubo de eliminación de puntas 342 el cual está conectado a uno de los recipientes de residuos sólidos transportado en el bastidor inferior 1100.

También es mejor asegurar por fricción una punta de pipeta alargada a una sonda 457, para transferir el reactivo de captura de diana desde el recipiente transportado en el mezclador multieje 400 hacia el recipiente de reacción 160. Después de la transferencia del reactivo se desecha la punta de la pipeta.

Tal y como se ha señalado, el anillo de muestras 250, la rueda de puntas de pipetas 350 y el mezclador multieje 400 se montan en una placa de montaje pivotante 130 (véase las Figuras 5 y 6) apoyada encima de la placa de datos 82. La placa de montaje 130 está unida con bisagras por su parte trasera 132 (véase Figura 6) de tal manera que la placa y el anillo 250, la rueda 350 y el mezclador 400 montados sobre dicha placa se pueden hacer girar hacia arriba para permitir el acceso a la zona de la plataforma química debajo de la placa de montaje.

Un primer mecanismo de transporte, o del lado derecho 500, está montado sobre la placa de datos 82 debajo de la placa de montaje 130 y del anillo de muestras 250, normalmente en el mismo plano que la cola de entrada

ES 2 286 750 T3

150. El mecanismo de transporte 500 incluye una parte giratoria del cuerpo principal 504 que determina la unidad transportadora de recipientes y el gancho de manipulación extensible 506 montado, dentro del cuerpo principal 504 y que se extiende y pliega respecto a este mediante una unidad de control con un gancho accionado. Cada uno de los recipientes de reacción 160 están formados por una estructura de manipulación que se puede activar con el gancho de manipulación extensible 506, de tal manera que el mecanismo de transporte 500 puede activar y manipular el recipiente de reacción 160 y desplazarlo de un sitio en la plataforma de procesamiento 200 a otro sitio mientras el recipiente de reacción se desplaza de forma secuencial de una estación a otra durante la realización de un ensayo en el recipiente de reacción 160.

10 Un segundo mecanismo de transporte, o de la izquierda, 502 de una construcción bastante igual al primer brazo de distribución 500, también se incluye en la plataforma de procesamiento 200.

Un conjunto de estaciones de estacionamiento de recipientes 210 también están situadas bajo la placa montaje 130. Las estaciones de estacionamiento 210, tal y como su nombre indica, son estructuras para aguantar los recipientes de reacción con muestras hasta que las estaciones para realizar el ensayo de la plataforma de procesamiento 200 del analizador 50 estén preparadas para aceptar los recipientes de reacción. El mecanismo de transporte 500 recupera los recipientes de reacción de dentro de las estaciones de estacionamiento 210 cuando sea necesario.

20 Un mezclador orbital derecho 550 está unido a la placa de datos 82 y este recibe los recipientes de reacción 160 que los introduce el mecanismo de transporte derecho 500. El mezclador orbital se proporciona para mezclar los contenidos del recipiente de reacción 160. Una vez se ha completado la mezcla, el mecanismo de transporte derecho retira el recipiente de reacción del mezclador orbital derecho 500 y lo transporta a otro sitio en la plataforma de procesamiento.

25 Se proporcionan una cantidad de incubadoras 600, 602, 604 y 606 con una construcción bastante idéntica. Preferiblemente, las incubadoras 600, 602, 604 y 606 son giratorias. Aunque el ensayo concreto a realizar y la producción deseada determinarán la cantidad necesaria de incubadoras, con el analizador 50 se proporcionan cuatro incubadoras.

30 Tal y como se describirá más abajo, cada incubadora (600, 602, 604, 606) tiene una primera, y también puede tener una segunda, apertura de acceso de recipiente a través de la cual un mecanismo de transporte 500 o 502 puede o bien introducir un recipiente de reacción 160 en una incubadora o bien recuperar un recipiente de reacción 160 de la incubadora. Dentro de cada incubadora (600, 602, 604, 606) es un carrusel portador de recipiente de reacción giratorio que sujeta varios recipientes de reacción 160 dentro de estaciones de recipiente particulares mientras se están incubando los recipientes. Para el ensayo de diagnóstico basado en ácido nucleico, preferiblemente realizado en el analizador 50, la primera incubadora giratoria 600 es una incubadora de captura de diana y de hibridación, la segunda incubadora giratoria 602 es una incubadora de temperatura activa y de lectura previa de enfriamiento (también conocida como "incubadora AT"), la tercera incubadora giratoria 604 es una incubadora de amplificación y la cuarta incubadora giratoria 606 es una incubadora de ensayo protector de hibridación. La construcción, formación y papel de las incubadoras en toda la realización del ensayo se describirá con más detalle posteriormente.

40 La plataforma de procesamiento 200 también incluye varias estaciones para incrementar la temperatura 700. En la Figura 3 se muestran dos de dichas estaciones 700 adheridas a la placa de datos 82 entre las incubadoras 602 y 604. Se pueden poner estaciones de ajuste de temperatura en otros sitios en la plataforma de procesamiento 200 donde serán accesibles mediante uno de los mecanismos de transporte 500, 502.

45 Un recipiente de reacción 160 se puede situar dentro o retirarse de una estación de ajuste de temperatura 700 mediante bien el mecanismo de transporte 500 o bien el 502. Cada estación de ajuste 700 aumenta o disminuye la temperatura del recipiente de reacción y sus contenidos hasta la temperatura deseada antes de situar el recipiente dentro de una incubadora o de otra estación sensible a la temperatura. Al llevar el recipiente de reacción y sus contenidos a una temperatura deseada antes de introducirla dentro de una de las incubadoras (600, 602, 604, 606), se minimizan las fluctuaciones de temperatura dentro de la incubadora.

50 La plataforma de procesamiento 200 también consta de estaciones de lavado por separación magnética 800 para realizar el procedimiento de lavado por separación magnética. Cada estación de lavado por separación magnética 800 puede alojar y realizar un procedimiento de lavado en un recipiente de reacción 160 al mismo tiempo. Por lo tanto, para conseguir la producción deseada, se prefieren cinco estaciones de lavado por separación magnética 800 trabajando en paralelo. Los recipientes 160 se introducen dentro y se extraen de las estaciones de lavado por separación magnética 800 mediante el mecanismo de transporte 502 izquierdo.

60 Una plataforma de enfriamiento por reactivo 900 está unida a la placa de datos 82, aproximadamente entre las incubadoras 604 y 606. La plataforma de enfriamiento por reactivo 900 consta de una estructura de carrusel que tiene varios recipientes de recipientes para sujetar las botellas de los reactivos sensibles a la temperatura. El carrusel reside dentro de una estructura de alojamiento enfriada que tiene una tapa con unos agujeros para el acceso de las pipetas formados dentro de la misma.

65 Un segundo, o izquierdo, mezclador orbital 552, bastante igual que el mezclador orbital derecho 550, se sitúa entre las incubadoras 606 y 604. El mezclador orbital izquierdo 552 consta de boquillas dosificadoras para distribuir los fluidos en el recipiente de reacción dentro del mezclador orbital izquierdo 552.

ES 2 286 750 T3

Una unidad reactiva de pipeta, o robot, 470 consta de una estructura de doble pórtico adherida a la estructura marco 62 (véase Figura 2) y generalmente se coloca sobre las incubadoras 604 y 606 en el lado izquierdo de la plataforma de procesamiento 200. En concreto, la unidad reactiva de pipeta 470 tiene las unidades de pipeta 480 y 482. La unidad de pipeta 480 consta de una sonda tubular 481 y está montada para un movimiento lineal, generalmente en la dirección X, a lo largo de la pista 474 del riel lateral 476; y la unidad de pipeta 482, que incluye una sonda tubular 483, también está montada para el movimiento lineal, generalmente en la dirección X, a lo largo de la pista 484 del riel lateral 478. Los rieles laterales 476 y 479 se pueden trasladar, generalmente a una dirección Y, a lo largo de la pista longitudinal 472. Cada unidad de pipeta 480, 482 proporciona el movimiento vertical independiente, o eje Z, de la respectiva sonda 481, 483 a las coordenadas X, Y, Z correctas dentro del analizador 50 a los fluidos de pipeta, para lavar las sondas tubulares 481, 483 de las respectivas unidades de pipeta 480, 482; o para guardar las unidades de pipeta 480, 482 durante los períodos que no se usen, por ejemplo en las posiciones de “origen”. Cada eje de la unidad de pipeta 470 está controlado por un motor de pasos.

La unidad reactiva de pipeta 470 preferiblemente es un producto estándar. La presente unidad preferida es el Procesador Cavo Robotic Sample, modelo RSP9000, con dos brazos de pórtico.

Las unidades de pipeta 480 y 482 de la unidad reactiva de pipeta 470 se acoplan a una respectiva bomba de jeringa (no mostrada) (se ha utilizado el Cavo XP 3000) y una bomba de lavado de fluidos con un sistema de control de diafragma DC. Preferiblemente, las bombas de jeringa de la unidad reactiva de pipeta 470 se monta en la estructura marco interna 62 dentro del alojamiento 60 del analizador 50 en una posición por encima del lado izquierdo de la plataforma química 200 y se conecta a las respectivas unidades de pipeta 480 y 482 mediante tuberías adecuadas (no mostradas) u otras estructuras de canalización.

Cada unidad de pipeta 480 y 482 tiene, preferiblemente, la habilidad de percibir el nivel capacitivo. La percepción del nivel capacitivo, que se suele conocer en el campo de la instrumentación médica, utiliza los cambios capacitivos cuando el dieléctrico de un condensador, formado mediante la unidad de pipeta como una placa del condensador y la estructura y el soporte físico que rodea un recipiente activado por la unidad de pipeta como la placa opuesta, pasa de aire a fluido para percibir cuando la sonda de la unidad de pipeta ha penetrado el fluido dentro de un recipiente. Mediante la averiguación de la posición vertical de la sonda de la unidad de pipeta, la cual se puede conocer monitorizando el motor de pasos que controla el movimiento vertical de la unidad de pipeta, se puede determinar el nivel del fluido dentro del recipiente activado por la unidad de pipeta.

La unidad de pipeta 480 transporta los reactivos desde la plataforma de enfriamiento por reactivo 900 hasta los recipientes de reacción situados dentro de la incubadora 606 o del mezclador orbital 552; y la unidad de pipeta 482 transporta los materiales reactivos desde la plataforma de enfriamiento por reactivo 900 hasta los recipientes de reacción situados dentro de la incubadora de amplificación 604 o del mezclador orbital 552.

Las unidades de pipeta 480 y 482 utilizan la percepción del nivel capacitivo para averiguar el nivel de fluido dentro del recipiente y solo sumergen una parte pequeña de la punta de la sonda de la unidad de pipeta para pipetear fluido de pipeta del contenedor. Las unidades de pipeta 480 y 482 descienden al pipetear el fluido dentro de las respectivas sondas tubulares 481 y 483 para mantener el final de las sondas sumergidas a una profundidad constante. Después de tirar el reactivo en la sonda tubular de la unidad de pipeta 480 o 482, las unidades de pipeta crean una bolsa de aire de recorrido mínimo de 10 μ l al final de la respectiva sonda 481 o 483 para asegurar que no gotee el final de la sonda cuando se pasa la unidad de pipeta a otro sitio sobre la plataforma química 200.

Los resultados del ensayo realizados en el analizador 50 se averiguan mediante la cantidad de quimioluminiscencia, o luz, emitida desde el recipiente 162 durante la finalización de la preparación de los pasos apropiados. En concreto, los resultados del ensayo se determinan a partir de la cantidad de luz emitida por el marcador asociado con la sonda polinucleotídica hibridada al final del ensayo. Por consiguiente, la plataforma de procesamiento 200 consta de un luminómetro 950 para detectar y cuantificar la cantidad de luz que emiten los contenidos del recipiente de reacción. De forma breve, el luminómetro 950 consta de un alojamiento a través del cual un recipiente de reacción viaja bajo la influencia de un mecanismo de transporte, un tubo fotomultiplicador y la electrónica asociada. Posteriormente se describirán en detalle diferentes realizaciones de luminómetros.

La plataforma de procesamiento 200 también incluye una cola de desactivación 750. El ensayo realizado en el analizador 50 involucra el aislamiento y la amplificación de los ácidos nucleicos que pertenecen a al menos un organismo o célula de interés. Por lo tanto, es deseable desactivar los contenidos del recipiente de reacción 160, normalmente mediante la distribución de un reactivo basado en lejía dentro del recipiente de reacción 160 al final del ensayo. Esta desactivación se da dentro de la cola de desactivación 750.

Después de la desactivación, los contenidos desactivados del recipiente de reacción 160 se guardan en uno de los recipientes de residuos líquidos del bastidor inferior 1100 y el recipiente de reacción se desecha en un recipiente para residuos sólidos dentro del bastidor inferior 1100. Preferiblemente el recipiente de reacción no se vuelve a utilizar.

Funcionamiento del analizador

El funcionamiento del analizador 50 y la construcción, cooperación e interacción de las estaciones, componentes y módulos descritos anteriormente se explicaran al describir el funcionamiento del analizador 50 en una sola muestra de

ES 2 286 750 T3

prueba en la realización de un tipo de ensayo que se puede realizar don el analizador 50. Otros ensayos de diagnóstico, los cuales pueden requerir el uso de una o más estaciones, componentes y módulos descritos aquí mismo, también se pueden realizar con el analizador 50. La descripción que se da aquí de un procedimiento de ensayo particular se hace sencillamente con el objetivo de ilustrar el funcionamiento y las interacciones de las distintas estaciones, componentes y módulos del analizador 50 y no tienen el objetivo de limitar. Aquellos expertos en el campo de las pruebas diagnósticas apreciarán que con el analizador 50 se pueden realizar una serie ensayos químicos y biológicos de un modo automatizado.

Inicialmente, el analizador 50 está configurado para la ejecución de un ensayo mediante la carga de los fluidos heterogéneos en la plataforma de almacenaje de fluidos a heterogéneos del bastidor inferior 1100 y conectar los recipientes de fluido heterogéneos a los tubos apropiados (no mostrados).

Preferiblemente el analizador se enciende en un proceso secuencial, encendiendo primero las estaciones, o módulos, que se necesitaran pronto en el proceso y después se enciende las estaciones que no se necesitarán hasta casi el final del proceso. Esto sirve para conservar la energía y también evita las cargas de energía fuertes que podrían acompañar todo el encendido del analizador y que podrían provocar cortes de energía. El analizador también utiliza el modo "sleep" cuando no se está utilizando. Durante este modo, se sigue suministrando una cantidad mínima de energía al analizador para evitar, otra vez, las cargas de energía fuertes necesarias para encender el analizador cuando está apagado completamente.

Una cantidad de recipientes de reacción 160, preferiblemente de plástico, unidades multitubo de forma íntegra (MTU), las cuales se describen con más detalle posteriormente, se cargan a través de la apertura 68 dentro de la cola de entrada 150. Los recipientes de reacción, de aquí en adelante MTU, consistentes con la manera preferida de utilizar el analizador 50.

La unidad de desplazamiento de recipiente de reacción (no mostrada) dentro de la cola de entrada 150 transporta las MTU 160 desde la apertura de carga 68 hasta la posición de recogida al final de la cola 150. El mecanismo de transporte derecho 500 coge una MTU 160 del final de la cola 150 y la lleva al lector de código de barras 253 para leer la única etiqueta con código de barras en dicha MTU la cual lo identifica. Desde el lector de código de barras 253, la MTU se transporta a una estación de transferencia de muestras 255 que esté disponible debajo de la apertura 252.

Unidades multitubo

Tal y como se muestra en la Figura 58, una MTU 160 está formada por varios recipientes individuales 162, preferiblemente cinco. Los recipientes 162, son normalmente tubos cilíndricos con las puntas superiores abiertas y con las puntas inferiores cerradas, están conectados entre ellos mediante una estructura de sujeción 164 la cual determina un borde encarado hacia abajo que se extiende de manera longitudinal a lo largo de cualquier lado de la MTU 160.

Preferiblemente, la MTU 160 está hecha de polipropileno moldeado por inyección. El polipropileno más aconsejable lo vende Montell Polyolefins, de Wilmington, Delaware, número de producto PD701NW. Se usa el material Montell porque es fácilmente moldeable, químicamente compatible con la forma de funcionamiento preferida del analizador 50 y tiene una cantidad limitada de sucesos de descarga estática que pueden obstruir la detección cuidadosa o la cuantificación de quimioluminiscencia.

En un extremo de las MTU 160, se proporciona una estructura arqueada protectora 169. Una estructura de manipulación de MTU 166 que debe engranarse a uno de los mecanismos de transporte 500 y 502 se extiende desde la estructura protectora 169. La estructura de manipulación de MTU 166 está formada por una placa que se extiende de forma lateral 168 desde la estructura protectora 169 con una pieza que se extiende de forma vertical 167 en el extremo opuesto de la placa 168. Una pared de refuerzo 165 se extiende hacia abajo desde la placa lateral 168 entre la estructura protectora 169 y la pieza vertical 167.

Tal y como se ha mostrado en la Figura 60 la estructura protectora 169 y la pieza vertical 167 tienen superficies convexas que se encaran mutuamente. El mecanismo de transporte 500 y 502 y otros componentes engranan la MTU 160, como se describe posteriormente, al transportar un miembro engranado de forma lateral (en la dirección de "A") dentro del espacio entre la estructura protectora 169 y la pieza vertical 167. Las superficies convexas de la estructura protectora 169 y la pieza vertical 167 proporcionan, para varios puntos de entrada para un miembro de engranado, experimentar un movimiento lateral relativo en el espacio. Las superficies convexas de la pieza vertical 167 y de la estructura protectora 169 tiene partes elevadas 171 y 172 respectivamente, que están formadas en las partes centrales de las mismas. El propósito de las partes 171 y 172 se describirá más adelante.

Se proporciona en un extremo de la MTU 160 opuesta a la estructura protectora 169 y la estructura de manipulación de MTU 166, una estructura receptora de etiquetas 174 que tiene una superficie receptora de etiquetas plana 175. Las etiquetas, como códigos de barras que se pueden escanear, se pueden situar en la superficie 175 para proporcionar la identificación y la información de instrucciones sobre la MTU 160.

La MTU 160, suele estar formada por estructuras de sujeción de las micropuntas 176 adyacentes a la boca abierta de cada recipiente respectivo 162. Cada estructura de sujeción de micropuntas 176 proporciona un orificio cilíndrico dentro del cual se recibe una micropunta de contacto limitado 170. La fabricación y el funcionamiento de la micropunta

ES 2 286 750 T3

170 se describirán más adelante. Cada estructura de sujeción 176 está fabricada y ajustada para recibir por fricción una micropunta 170 de una forma que previene que la micropunta 170 caiga fuera de la estructura de sujeción 176 cuando se invierte la MTU 160, pero permite sacar la micropunta 170 de la estructura de sujeción 176 cuando se fija a una pipeta.

Tal y como se muestra en la Figura 59, la micropunta 170 consta de una estructura generalmente cilíndrica que tiene una pestaña de aro periférico 177 y un collar superior 178 que generalmente tiene un diámetro mayor que la parte inferior 179 de la micropunta 170. La micropunta 170 normalmente es de polipropileno conductor. Cuando se inserta una micropunta 170 en un orificio de una estructura de sujeción 176, la pestaña 177 entra en contacto con la estructura superior 176 y el collar 178 proporciona un ajuste de interferencia bien ajustado pero suelto entre la micropunta 170 y la estructura de sujeción 176.

Un orificio pasante que se extiende de forma axial 180 pasa por la micropunta. El orificio 180 tiene un extremo exteriormente acampanado 181 en la parte superior de la micropunta 170 el cual facilita la inserción de una sonda tubular de pipeta (no mostrada) dentro de la micropunta 170. Dos aristas anulares 183 revisten la pared interior del orificio 180. Las aristas 183 proporcionan un ajuste de fricción por interferencia entre la micropunta 170 y una sonda tubular insertada en la micropunta 170.

El extremo inferior de la micropunta 170 normalmente incluye una parte biselada 182. Cuando se utiliza la micropunta 170 en el extremo de un aspirador que se inserta en la parte inferior de un recipiente de reacción, como el recipiente 162 de una MTU 160. La parte biselada 182 previene que se forme un vacío entre el extremo de la micropunta 170 y la parte inferior del recipiente de reacción.

Bastidor inferior

En las Figuras 52 y 54 se muestra una realización del bastidor inferior. El bastidor inferior 1100 incluye un armazón de acero 1101 con un revestimiento de polvo de poliuretano negro, una bandeja de goteo extraíble 1102 situada debajo del bastidor, un cajón derecho 1104 y un cajón izquierdo 1106. El cajón izquierdo 1106, en realidad, está situado en la parte central dentro del bastidor inferior 1100. La parte más a la izquierda del bastidor inferior 1100 aloja distintas partes del sistema de suministro de energía y otros mecanismos del analizador como, por ejemplo, siete bombas de jeringa 1152 montadas en una plataforma de montaje 1154, una bomba de vacío 1162 normalmente montada en el suelo del bastidor inferior 1100 en los aisladores de vibración (no mostrados), una unidad de suministro de energía 1156, un filtro de energía 1158 y los ventiladores 1160.

Una bomba de jeringa diferente 1152 está diseñada para cada una de las cinco estaciones de lavado por separación magnética 800, una está diseñada para el mezclador orbital izquierdo 552 y la otra para la cola de desactivación 750. Aunque se prefieren las bombas de jeringa, también se pueden usar como alternativa las bombas peristálticas.

La bomba de vacío 1162 presta servicio a cada una de las estaciones de lavado por separación magnética 800 y a la cola de desactivación 750. La estimación preferida de la bomba de vacío es de 5,3-6,5cfm a 0"Hg y 4,2-5,2cfm a 5"Hg. Una bomba de vacío preferida está disponible en Thomas Industries, Inc. de Sheboygan, Wisconsin, con el número de modelo 2750CGHI60. Se vende un condensador 1172 conjuntamente con la bomba 1162.

La unidad de suministro de energía 1156 preferiblemente es una ASTEC, modelo número VS1-B5-B7-03, disponible en ASTEC America, Inc., de Carlsbad, California. La unidad de suministro de energía 1156 acepta 220 voltios desde 50-60HZ, es decir, la energía de una toma habitual de pared de 220 voltios. El filtro de energía 1158 preferiblemente es un filtro de 20MV1 del modelo Corcom, disponible en Corcom, Inc. de Libertyville, Illinois. Los ventiladores 1160 es mejor que sean Whisper XLDC disponibles en Comair Rotron de San Ysidro, California. Cada ventilador se acciona con un motor de 24VDC y tiene una toma de 75cfm. Tal y como se muestra en la Figura 52, los ventiladores 1160 se suelen colocar cercanos a la pared exterior izquierda del bastidor inferior 1100 y se suelen dirigir exteriormente para desplazar el aire a través del bastidor inferior de su derecha hasta su izquierda, y por lo tanto, desplazar el calor excesivo fuera del bastidor inferior.

Otras partes del sistema de suministro de energía están alojados en la parte trasera izquierda del bastidor inferior 1100, incluyendo un interruptor 1174, preferiblemente un interruptor de 2 polos de circuito Eaton, series JA/S, disponible en Cutler-Hammer Division of Eaton Corporation de Cleveland, Ohio; y un módulo de toma de energía 1176 en el cual se conecta un cable de energía (no mostrado) para conectar el analizador 50 a una fuente de energía externa. El sistema de suministro de energía del analizador 50 también tiene una caja de terminales (no mostrada), para fijar varias terminales eléctricas; un conmutador en estado sólido (no mostrado) el cual es mejor que sea un Crydom Series 1, modelo número D2425, disponible en Cal Switch, Carson City, California, para cambiar entre los diferentes circuitos; y un puerto de conexión RS232 claviija 9 para conectar el analizador 50 al controlador informático externo 1000.

Los compartimientos del cajón de la derecha y del de la izquierda están encerrados preferiblemente detrás de una o dos puertas (no mostradas) delante del analizador, las cuales se suelen bloquear con el programa de gestión de ensayo durante el funcionamiento del analizador. Se suelen proporcionar microinterruptores para confirmar que la puerta esté cerrada. El compartimiento de más a la izquierda está cubierto con un panel frontal. Los paneles finales se proporcionan en los cabos opuestos del bastidor inferior para encerrar el bastidor.

ES 2 286 750 T3

Cuatro patas niveladoras 1180 se extienden hacia abajo de las cuatro esquinas del bastidor 1100. Las patas niveladoras 1180 tienen ejes roscados con almohadillas en sus partes inferiores. Cuando se ha situado el analizador en el lugar deseado, se puede bajar las patas 1180 hasta que las almohadillas tocan el suelo para nivelar y estabilizar el analizador. Las patas también se pueden elevar para permitir que el analizador se pueda mover sobre sus ruedas.

Los fluidos heterogéneos que normalmente contienen los recipientes del bastidor inferior 1100 pueden incluir un tampón de lavado (para limpiar la diana inmovilizada), agua destilada (para limpiar las puntas de pipeta fijadas), reactivos de prueba de diagnóstico, aceite de silicio (utilizado como fluido flotante para estratificar los reactivos de prueba y las muestras) y un reactivo basado en lejía (utilizado para desactivar las muestras).

En la Figura 53 se muestra en detalle el cajón derecho 1104. El cajón derecho 1104 incluye una estructura de cajón parecida a una caja con un tirador frontal 1105. Aunque el tirador del cajón 1105 se muestra como un tirador convencional, en la realización preferida del analizador 50, el tirador 1105 es un pestillo de tirador-T, como los que están disponibles en Southco, Inc. de Concordville, Pennsylvania. El cajón 1104 está montado en el bastidor inferior sobre los soportes correderos (no mostrados) de tal manera que el cajón 1104 se pueda introducir y extraer del bastidor inferior. Preferiblemente, se proporciona un sensor (no mostrado) para confirmar que el cajón 1104 está cerrado. La parte delantera del cajón incluye receptáculos de botella 1122 para sostener la botella 1128 (mostrada en la Figura 52), que es una botella especial de residuos de limpiar pipetas; y la botella 1130 (también mostrada en la Figura 52), que es una botella de residuos para contener los residuos del lavado magnético, procedimiento de captura de diana. Preferiblemente la botella 1130 se desecha.

El analizador 50 no iniciará el procesamiento de los ensayos si cualquiera de las botellas que se necesiten en el bastidor inferior 1100 no están. Los receptáculos de botella 1122 suelen tener sensores de presencia de botellas (no mostrados) para confirmar la presencia de botella en cada receptáculo 1122. Los sensores de presencia de botellas suelen ser sensores ópticos de tipo reflectante difuso disponibles en SUNX/Ramco Electric, Inc., de West Des Moines, Iowa, modelo EX-14A.

El cajón derecho 1104 además tiene un cubo de residuos 1108 para sostener dentro las puntas gastadas de las MTU y las muestras. El cubo de residuos 1108 es una estructura en forma de caja abierta con un base sensora 1112 en su parte superior para montar allí mismo un sensor, preferiblemente un conmutador reflector optodifuso 24VDC (no mostrado), para detectar si el cubo de residuos 1108 está lleno. Otro sensor óptico de tipo reflector difuso (no mostrado) está situado dentro del cajón derecho 1104 para confirmar que el cubo de residuos 1108 está en su lugar. Son preferidos los sensores ópticos de tipo reflector difuso también están disponibles en SUNX/Ramco Electric, Inc., de West Des Moines, Iowa, modelo EX-14A.

Un deflector 1110 se extiende de forma indirecta desde un lado del cubo de residuos 1108. El deflector 1110 está situado directamente debajo de una rampa a través de la cual las MTU gastadas se tiran dentro del cubo de residuos 1108 y desvía las MTU desechadas al medio del cubo de residuos 1108 para evitar que las MTU se acumulen en una esquina. El deflector 1110 se suele montar de forma giratoria de tal manera que pueda girar hacia arriba hasta una posición bastante vertical para que cuando la bolsa de residuos, la cual alinea el cubo de residuos 1108 y cubre el deflector 1110, se quita del cubo de residuos 1108; el deflector 1110 girará hacia arriba con la bolsa ya que esta se extrae y por lo tanto no rasgará la bolsa.

Una placa de circuito impreso (no mostrada) y una tapa 1114 se pueden montar en la parte delantera del cubo de residuos 1108. Los montajes de sensor 1116 y 1117 también se pueden montar en la parte delantera del cubo de residuos 1108. Los sensores 1118 y 1119 están montados en el montaje de sensor 1116 y los sensores 1120 y 1121 en el montaje sensor 1117. Los sensores 1118, 1119, 1120 y 1121 suelen ser sensores de proximidad capacitiva de CC. Los sensores superiores 1118 y 1119 señalan cuando los frascos 1128 y 1130 están llenos, y los sensores inferiores 1120 y 1121 señalan cuando los frascos están vacíos. Preferentemente, los sensores 1118-1121 son los que están disponibles en Stedham Electronics Corporation de Reno, Nevada, modelo número C2D45AN1-P, los cuales fueron escogidos por su perfil físico relativamente plano que necesita menos espacio dentro de los límites ajustados del bastidor inferior 1100 y porque los sensores Stedman proporcionan una escala de distancia de detección de 3-20 mm.

El analizador 50, preferentemente, no empezará a realizar ningún ensayo si el programa de gestión de ensayo detecta que cualquiera de los recipientes de fluido residual en el cajón derecho 1104 no está vacío desde el inicio.

Los sensores de proximidad capacitiva 1118-1121 y los sensores ópticos de presencia de botella, de presencia del cubo de residuos y de presencia del cubo de residuos lleno del cajón derecho 1104 están conectados a la placa de circuito impresa (no mostrada) detrás de la tapa 1114; y la placa de circuito impresa está conectada al controlador empujado del analizador 50.

Como el cajón derecho 1104 no se puede sacar del todo del bastidor inferior 1100, es necesario poder extraer hacia delante el cubo de residuos 1108 para permitir el acceso al cubo de residuos para instalar y extraer la bolsa de residuos. Con este propósito, se ha montado un tirador 1126 en la parte delantera del cubo de residuos 1108 y se han dispuesto unas tiras de teflón 1124 en el suelo inferior del cajón derecho 1104 para facilitar el deslizamiento adelante y hacia atrás del cubo de residuos 1108 en el cajón 1104 cuando se extraen las botellas 1128 y 1130.

ES 2 286 750 T3

En la Figura 54 se muestran los detalles del cajón izquierdo 1106. Dicho cajón 1106 está formado por una estructura parecida a una caja con un tirador frontal 1107 montado dentro del bastidor inferior 1100 en los soportes correderos (no mostrados). Aunque el tirador 1107 se muestra como un tirador convencional, en la realización preferida del analizador 50, el tirador 1107 es un pestillo de tirador-T, como los que están disponibles en Southco, Inc. de Concordville, Pennsylvania. Se proporciona un sensor para confirmar que el cajón izquierdo 1106 está cerrado.

El cajón izquierdo 1106 incluye un cubo de residuos de micropuntas 1134 con una estructura de montaje 1135 para montar en el mismo un sensor para detectar cuando dicho cubo está lleno (no mostrado). Normalmente, se proporciona un sensor para el cubo de residuos de micropuntas en el cajón izquierdo 1106 para confirmar que el cubo de residuos de micropipetas 1134 está debidamente instalado. Son preferibles los sensores ópticos de tipo reflector difuso de SUNX/Ramco Electric, Inc., de West Des Moines, Iowa, modelo EX-14A, tanto para el sensor para detectar si dicho cubo está lleno como para el sensor para detectar la presencia del cubo.

Se proporcionan las estructuras de embalaje 1132 para asegurar y embalar los diferentes tubos y cables (no mostrados) dentro del bastidor inferior 1100. Las estructuras de embalaje que se suelen usar son las Energy Chain Systems fabricadas y vendidas por Igus, Inc. de East Providence, Rhode Island.

Se monta una placa de circuito impreso 1182 detrás de la placa 1184 que está situada detrás del cubo de residuos de micropuntas 1134. Se sitúa una placa de montaje de válvulas solenoides 1186 debajo del cubo de residuos de micropuntas 1134.

El cajón izquierdo 1106 incluye una estructura delantera de sujeción de contenedores para sostener dentro seis botellas que midan más o menos lo mismo. La estructura de contenedores incluye unas paredes divisorias 1153, 1155, 1157 y 1159 y unos bloques de contenedor 1151 con un borde frontal con forma de botella, que juntos determinan seis zonas de sujeción de contenedores. Los sensores inferiores 1148 y los superiores 1150 (seis de cada) están montados en las paredes divisorias 1155, 1157 y 1159. Los sensores superiores e inferiores 1148 y 1150 suelen ser sensores de proximidad capacitiva CC (preferiblemente los sensores disponibles en Stedham Electronics Corporation de Reno, Nevada, modelo número C2D45AN1-P, escogidos por su perfil llano y su campo de detección). Los sensores superiores 1150 señalan cuando están llenas las botellas sostenidos de la estructura del contenedor y los sensores inferiores 1148 señalan cuando las botellas están vacíos. En las disposiciones preferidas, las dos botellas de la izquierda 1146 contienen un agente detector ("Detect I"), las dos botellas del medio 1168 contienen aceite de silicio y las dos botellas de la derecha 1170 contienen otro agente de detección ("Detect II").

Los sensores de detección de presencia de botellas (no mostrados) se suelen proporcionar en cada una de las zonas de sujeción de contenedores determinadas por los bloques de recipientes 1151 y las paredes divisorias 1153, 1155, 1157 y 1159 para comprobar la presencia de las botellas en cada zona de sujeción de contenedores. Los sensores de detección de presencia de botellas suelen ser sensores ópticos del tipo reflector difuso de SUNX/Ramco Electric, Inc., de West Des Moines, Iowa, modelo EX-14A.

Un receptáculo de contenedores grande situado en la zona central 1164 sostiene una botella 1140 (mostrada en la Figura 52), que preferentemente contiene agua desionizada. Los receptáculos de contenedores 1166 (en la Figura 54 solo se puede ver uno) sostienen las botellas 1142 y 1144 (también mostradas en la Figura 52) que contienen una solución de tampón de lavado. Una pared divisoria 1143 entre el receptáculo 1164 y el 1166 ha montado sensores encima de la misma, como el sensor 1141 para monitorizar el nivel del fluido en las botellas 1140, 1142 y 1144. Los sensores, como el sensor 1141, preferentemente son sensores de proximidad capacitiva CC (mejor sensores disponibles en Stedham Electronics Corporation de Reno, Nevada, modelo número C2D45AN1-P).

Los receptáculos de contenedores 1164 y 1166 suelen incluir sensores de presencia de botellas (no mostrados) para comprobar que las botellas están adecuadamente situadas en sus respectivos receptáculos. Los sensores de presencia de botellas suelen ser sensores ópticos del tipo reflector difuso de SUNX/Ramco Electric, Inc., de West Des Moines, Iowa, modelo EX-14A.

El analizador 50 no empezará a realizar ningún ensayo si el programa de gestión de ensayo determina que alguno de los contenedores de fluidos heterogéneos del cajón izquierdo 1106 está vacío al inicio.

Los sensores del nivel de fluido de proximidad capacitiva, los diferentes sensores de presencia de botellas, el sensor detección de llenado del cubo de residuos de micropuntas y los sensores de presencia del cubo de residuos de micropuntas están todos conectados a la placa de circuito impresa 1182; y la placa de circuito impresa 1182 está conectada al controlador empotrado del analizador 50.

Cuatro válvulas de solenoide (no mostradas) están montadas debajo de la placa de montaje de válvula solenoide 1186. Las válvulas solenoides conectan las botellas de fluidos heterogéneos donde los fluidos se guardan en pares de botellas, es decir, los frascos 1140 y 1142 contienen la solución de tampón de lavado, las dos botellas 1146 contienen el agente "Detect I", las dos botellas 1168 contienen aceite y las dos botellas 1170 contienen el agente "Detect II". Las válvulas solenoides, en respuesta a las señales de los respectivos sensores de proximidad capacitiva, cambian las botellas de las cuales se está extrayendo el fluido cuando una de las dos botellas que tiene el mismo fluido está vacía. Además, las válvulas solenoides pueden cambiar las botellas después de que se hayan realizado una cantidad de pruebas prescritas. Las válvulas solenoides preferidas son las de teflón disponibles en Beco Manufacturing Co., Inc. de

ES 2 286 750 T3

Laguna Hills, California, modelos número S313W2DFRT y M223W2DFRLT. Los dos números de modelos diferentes corresponden a las válvulas solenoides adaptadas para utilizar con dos medidas de tubos distintas. Se prefieren las válvulas solenoides de teflón porque es menos probable que contaminen los fluidos que fluyen a través de las válvulas y así estas no se dañan con los fluidos corrosivos que fluyen a través suyo.

La botella 1136 (véase Figura 52) es una trampa vacía sostenida en el soporte de trampa vacía 1137 y la botella 1138 contiene un agente desactivador, como el reactivo con lejía. Una vez más, los sensores de presencia de botellas se suelen proporcionar para comprobar la presencia de las botellas 1136 y 1138.

Se puede proporcionar un lector de códigos de barra de mano 1190 en el bastidor inferior 1100 para escanear la información proporcionada en las etiquetas de los recipientes que se pueden escanear dentro del programa de gestión de ensayo. El lector 1190 está conectado mediante un cable a la placa de circuito impreso 1182 del cajón izquierdo 1106 y se suele guardar en un soporte (no mostrado) montado en la pared divisoria 1143. Los lectores están disponibles en Symbol Technologies, Inc., de Holtsville, Nueva York, serie LS2100.

Anillo de muestras y bandejas de tubos de muestras

Las muestras están dentro de los tubos de muestras 320 y los tubos se cargan dentro de las bandejas de tubos 300 fuera del analizador 50. Las cubetas 300 que llevan los tubos de muestras 320 se sitúan sobre el anillo de muestras 250 a través de la apertura de acceso proporcionada mediante la apertura de la puerta de carrusel plegable.

Referente a las Figuras 5 y 6, la primera unidad de anillo o anillo de muestras 250 está formado por aluminio endurecido o fresado e incluye una estructura de anillo elevada que determina una artesa anular 251 alrededor de la periferia exterior del anillo 250 con varios divisores 254 elevados y extendidos de forma radial que se prolongan a través de la artesa 251. Preferentemente, nueve divisores 254 dividen la artesa 251 en nueve pozos arqueados de recepción de las bandejas de tubos de muestras 256. La artesa 251 y los pozos 256 determinan una parte anular portadora de contenedores de fluidos construida y ajustada para transportar varios contenedores tal y como se describirá posteriormente.

El anillo de muestras 250 se suele sostener por rotación mediante tres rodillos de estría-V espaciados 120° 257, 258 y 260 los cuales activan una cresta-V continua 262 formado en la periferia interna del anillo 250, tal y como se muestra de las Figuras 5 Y 6, de tal manera que el anillo 250 es giratorio sobre un primer eje central de rotación. Los rodillos suelen estar hechos por Bishop-Wisecarver Corp. de Pittsburg, California, modelo número W1SSX. Los rodillos 257 y 260 están montados por rotación en ejes fijos y el rodillo 258 está montado en un soporte que gira sobre un eje vertical y tiene una elasticidad parcial para impulsar el rodillo 258 hacia el exterior de forma radial contra la periferia interna del anillo 250. Tener dos rodillos fijos y un rodillo móvil de forma radial permite que los tres rodillos ajusten un defecto de circularidad de la periferia interna del anillo 250. Además, el anillo 250 se puede instalar fácilmente y extraer con solo apretar hacia el interior el rodillo giratorio 250 y de forma radial para permitir que el anillo de muestras 250 se mueva de forma lateral para separar la cresta-V continua 262 de los rodillos de estría-V fijos 257 y 260.

El anillo de muestras está controlado por el motor de pasos 264 (se prefieren los motores a pasos VEXTA disponibles en Oriental Motor Co., Ltd. de Tokio, Japón como el modelo número PK266-01A) a través de una correa continua 270 (disponible en SDP/SI de New Hyde Park, Nueva York, como el modelo número A6R3M444080) que se extiende por los rodillos guía 266 y 268 y alrededor de la periferia externa del anillo 250. Se proporcionan un sensor de origen y un sensor de sector (no mostrados), preferentemente sensores ópticos encajados, se proporcionan de forma adyacente al anillo 250 en una posición original giratoria y en una posición correspondiente a uno de los pocillos de recepción de bandejas de tubos de muestras 256. El anillo 250 incluye una bandera de origen (no mostrada) situada en una posición original en la rueda y nueve banderas de sector espaciadas por igual (no mostradas) correspondientes a las posiciones de cada uno de los nueve pozos de recepción de bandejas de tubos de muestras 256. La bandera de origen y las banderas de sector cooperan con el sensor original y los sensores de sectores para proporcionar información sobre la posición del anillo al programa de gestión de ensayo y para controlar el anillo 250 para parar en nueve posiciones separadas correspondientes a las coordenadas establecidas por la recarga del usuario y el acceso mediante la unidad de pipetas 450. Los sensores preferidos por el sensor original y el sensor de sector son los sensores ópticos encajados Optek, modelo número OPB857, disponibles en Optek de Carrollton, Texas.

Se pone una tapa de muestras sobre una zona de la parte transportadora de contenedores de fluido anular, o artesa 251, y comprende una placa de cubierta arqueada 138 fijada en una posición elevada respecto a la rueda 250 en los tres postes de montaje 136. La placa 138 tiene una forma arqueada que generalmente conforme a la curva de la artesa 251. Una primera apertura 142 está formada en la placa 138 y una segunda abertura 140 está formada en la placa 138 a una distancia radial mayor del eje de rotación del anillo 250 que la apertura 142 y a una posición espaciada de forma circunferencial de la apertura 142.

Referente a las Figuras 55-57, cada bandeja de tubos de muestras 300 consta de una estructura en forma de gradilla de tubos de pruebas que esta curvada para formar la curvatura del anillo 250. Cada bandeja 300 tiene una estructura de pared central 304 con paredes finales laterales 303 y 305 colocadas en cualquier extremo de la pared 304. Un suelo 312 se extiende a través de la parte inferior de la cubeta 300. Las funciones principales de la bandeja de tubos de muestras son sostener los tubos de muestras en el anillo de muestras 250 para acceder mediante la unidad de pipetas de muestras 450 y facilitar la carga y descarga de muchos tubos de muestras dentro y desde el analizador.

ES 2 286 750 T3

Un conjunto de divisores 302 en forma de “Y” están espaciados de forma equidistante a lo largo de los bordes opuestos de la cubeta 300. Cada pareja de divisores 302 contiguos define un área de recepción de tubos de ensayo 330. La pared final 303 presenta unas pestañas curvadas hacia dentro 316 y 318 y la pared final 305 presenta otras pestañas equivalentes 326 y 328. Las respectivas pestañas curvadas hacia dentro de las paredes finales 303 y 305, junto con el último de los divisores 302, definen las áreas de recepción de tubos 332 finales. Las áreas de recepción 330, 332 están alineadas formando un arco a lo largo de dos filas arqueadas a ambos lados de la estructura de pared central 304.

En referencia a la Figura 57, dentro de cada área de recepción de tubo 330, 332 se encuentra un elemento de resorte de lámina 310 adjunto a la pared central 304. Este elemento de resorte de lámina 310, preferiblemente hecho de acero inoxidable para muelles, se desvía elásticamente cuando se inserta un tubo de ensayo 320 en el área de recepción de tubo 330 o 332 y impulsa al tubo 320 hacia fuera contra los divisores 302. Por lo tanto, el tubo 320 se encuentra asegurado en una orientación vertical. La forma de los divisores 302 y la elasticidad de los elementos de resorte de lámina 310 permiten que la cubeta 300 pueda alojar tubos de muestras de diferentes formas y tamaños como son los tubos 320 y 324. Cada cubeta 300 incluye preferiblemente nueve divisores 302 a lo largo del borde que, junto con las paredes finales 303 y 305, constituyen diez áreas de recepción de tubos 330, 332 a cada lado de la estructura de pared central 304 lo que representa un total de veinte áreas de recepción de tubos por cubeta. Se pueden proporcionar indicaciones en la cubeta, tales como los numerales en relieve 306 que aparecen en la pared central 304, para designar las áreas de recepción de tubos 330 y 332.

Cada cubeta 300 puede incluir además unos botones 308, mostrados en el componente ilustrado, integrados en los divisores 302 finales. Existe la posibilidad de incorporar un asa en forma de “U” invertida dispuesta verticalmente (no mostrada) a la cubeta mediante dichos botones 308 o bien en algún otro lugar adecuado. Las asas verticales pueden facilitar el manejo de la cubeta 300 en el momento de carga y descarga de la misma a través de la puerta de carrusel arqueada 80, pero no son necesariamente preferibles.

Se dispone de un espacio entre los divisores 302 contiguos para que las etiquetas del código de barras 334, u otra información que tenga que ser leída o escaneada, estén accesibles cuando se coloca el tubo en la cubeta 320. Cuando una cubeta 300 que está siendo transportada por la rueda 250 pasa bajo la placa 138 de la cubierta de muestras, un tubo 320 situada en una fila curvada en una posición radialmente hacia dentro respecto a la pared 304 estará alineado con la segunda abertura 140. El anillo 250 está indexado para mover secuencialmente cada tubo 320 y situarlo bajo las aberturas 140, 142 para permitir el acceso a los tubos.

De nuevo refiriéndonos a la Figura 5 los lectores de códigos de barras 272 y 274 están dispuestos junto al anillo 250. Son preferibles los lectores de Opticon, Inc., número de modelo LHA2126RR1S-032, disponibles en Opticon, Inc. de Orangeburg, New York. El lector 272 está situado fuera del anillo 250 y el lector 274 se encuentra dentro del anillo. Ambos lectores están dispuestos para poder leer las etiquetas de datos de código de barras de cada tubo de muestras 320 transportado en la cubeta de tubos de muestras 300 mientras el anillo 250 gira una cubeta 300 de tubos de muestras 320 frente a los lectores 272, 274. Además, los lectores 272, 274 leen la etiqueta del código de barras 337 (véase la Figura 55) en la porción más externa de las pestañas curvadas 316 y 318 de la pared final 303 de cada cubeta 300 mientras la cubeta 300 es llevada dentro del área de preparación de muestras. Se puede colocar en los tubos y/o en cada cubeta 300 información diversa, como por ejemplo la identificación de ensayos y de muestras, información que además puede ser leída por los lectores 272, 274 y almacenada en el ordenador central. En el caso de que no haya ningún tubo de muestras la cubeta 300 presenta un código especial 335 (véase la Figura 55) que leerán los lectores 272, 274.

Rueda de puntas de pipeta

Tal como se ha mostrado en las Figuras 5 y 6 la unidad del anillo secundario de la realización preferida es una rueda de puntas de pipeta 350. Comprende un anillo circular 352 en una porción inferior del mismo, un panel superior 374 que define una periferia interna circular y cinco secciones 370 espaciadas circunferencialmente y protuberantes en forma radial, y un gran número de contrahuellas generalmente rectangulares 354 que separan el panel superior 374 del anillo 352 y que preferiblemente están sujetas por unos cierres mecánicos 356 que se extienden a través del panel superior 374 y del anillo 352 para entrar en las contrahuellas 354. En el panel superior 374 se encuentran cinco aberturas rectangulares próximas a cada sección 370, y bajo el panel 374 se encuentra una caja rectangular 376 en cada abertura 358. El panel superior 374, el anillo 352 y las contrahuellas 354 están fabricados preferiblemente con aluminio labrado mientras que las cajas 376 están fabricados preferiblemente con láminas de acero inoxidable.

Las aberturas 358 y las cajas 376 asociadas están construidas y dispuestas para recibir la cubeta 372 que sostienen un conjunto de puntas de pipeta desechables. Las cubetas de puntas de pipeta 372 son preferiblemente las fabricadas y comercializadas por TECAN (TECAN U.S. Inc., Research Triangle Park, North Carolina) bajo el nombre comercial de “Disposable Tips for GENESIS Series”. Cada punta tiene una capacidad de 1000 μ l y es conductora. Cada cubeta sostiene noventa y seis puntas desechables alargadas.

Las ranuras laterales 378 y las ranuras longitudinales 380 se encuentran en el panel superior 374 dispuestas a lo largo de los bordes lateral y longitudinal, respectivamente, de cada abertura 358. Las ranuras 378, 380 reciben a unas pestañas que se prolongan hacia abajo (no mostradas) dispuestas a lo largo de los bordes lateral y longitudinal de las cubetas 372. Las ranuras 378, 380 y las pestañas asociadas de las cubetas 372 sirven para registrar adecuadamente las cubetas 372 con respecto a las aberturas 358 y para mantener a las cubetas 372 en su sitio sobre el panel 374.

ES 2 286 750 T3

La rueda de puntas de pipeta 350 está sostenida en su rotación preferiblemente por tres rodillos espaciados cada 120° y estriados en “V” 357, 360, 361 los cuales engranan una cresta continua en “V” 362 formada en la periferia interna del anillo 352, tal como se muestra en las Figuras 5, 6 y 6^a. De este modo la rueda de puntas de pipeta 350 se puede girar sobre un segundo eje de rotación central que generalmente es paralelo al primer eje de rotación del anillo de muestras 250. Los rodillos están fabricados preferiblemente por Bishop-Wisecarver Corp. de Pittsburg, California, número de modelo W1SSX. Los rodillos 357 y 360 están montados para la rotación sobre unos ejes fijos mientras que el rodillo 361 está montado sobre un soporte que pivota sobre un eje vertical y está desviado por resorte con la finalidad de impulsar al rodillo 361 radialmente hacia fuera contra la periferia interna del anillo 352. Además, la rueda 350 puede instalarse y desinstalarse fácilmente solo empujando el rodillo 361 radialmente hacia dentro para permitir el movimiento lateral del anillo 352 que desengranará la cresta continua 362 de los rodillos estriados en “V” fijos 357, 360.

La rueda de puntas de pipeta 350 es dirigida por un motor 364 que presenta un engranaje recto montado sobre un eje que engrana con los dientes del engranaje que encajan formados en un perímetro externo del anillo 352. El motor 364 es preferiblemente un motor de pasos de cabeza de engranaje VEXTA, número de modelo PK243-A1-SG7.2, que presenta una reducción de engranaje 7.2:1 y que está disponible en Oriental Motor Co., Ltd de Tokio, Japón. Este tipo de motor es preferible porque proporciona un movimiento suave de la rueda de puntas de pipeta 350 allí donde el engranaje recto del motor 364 está directamente engranado con el anillo 352.

Se proporcionan un sensor de origen y un sensor de sector (no mostrados), preferiblemente sensores ópticos de ranura, adyacentes a la rueda de puntas de pipeta 350 en una posición inicial giratoria y en una posición de una de las cajas 376. La rueda de puntas de pipeta 352 incluye una banderilla de origen (no mostrada) situada en la rueda en la posición inicial y cinco banderillas sectoriales equidistantes (no mostradas) correspondientes a las posiciones de cada una de las cinco cajas 376. La banderilla de origen y las banderillas sectoriales cooperan con el sensor de origen y los sensores sectoriales para proporcionar información sobre la posición de la rueda al programa de gestión del ensayo y para controlar que la rueda de puntas de pipeta 350 se pare en cinco posiciones discretas correspondientes a las coordenadas establecidas para la recarga del usuario y el acceso de la unidad de pipeta 450. Los sensores preferibles como sensor de origen y sectorial son sensores ópticos de ranura Optek Technology, Inc., número de modelo OPB980, disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas.

30 *Mezclador multi-eje*

En referencia a las Figuras 7-12, el mezclador multi-eje 400 de la presente invención incluye una estructura de plataforma giratoria 414 (ver Figura 10) montada de forma giratoria sobre un eje central 428 aguantado por cojinetes centrales 430 a una base fija 402 montada sobre la placa de montaje 130 por medio de unos sujetadores mecánicos (no mostrados) que se extienden a través de aberturas 419 formadas en la periferia externa de la base fija 402. Una tapa 404 está unida y gira con la plataforma giratoria 414.

La plataforma giratoria 414 está preferiblemente en forma de cruz en ángulo recto que comprende tres brazos rectangulares espaciados 90° 444 de igual longitud que se extienden radialmente hacia afuera desde el centro de la plataforma giratoria 414 y un cuarto brazo 445 que presenta una extensión 417 haciendo al brazo 445 ligeramente más largo que los brazos 444. Como se muestra en las Figuras 10-12, la porción central de la plataforma giratoria 414 está conectada al eje central 428 mediante un tornillo 429.

Cuatro sujeciones de contenedores 406 están dispuestos en los extremos de los brazos 444 y 445 del marco de la plataforma giratoria 414. Cada sujeción de contenedor 406 está unido a uno de cuatro ejes verticales 423, que están apoyados de forma giratoria en los cojinetes de las sujeciones de contenedores 415. Los cojinetes de las sujeciones de contenedores 415 están presionados en los brazos 444 y 445 de la plataforma giratoria 414 y están dispuestos a las mismas distancias radiales del eje 428.

La tapa 404 incluye cuatro aberturas circulares con bridas periféricas giradas hacia arriba 401 a través de las cuales se extienden los ejes 423. Las bridas giradas hacia arriba 401 pueden prevenir de forma ventajosa el derrame de líquidos desde las aberturas.

Las sujeciones de contenedores 406 comprenden generalmente miembros cilíndricos con un fondo abierto y un techo abierto para recibir y sujetar un contenedor 440, preferiblemente una botella de plástico de reactivo de captura de dianas.

El reactivo de captura de dianas utilizado en el ensayo preferido incluye partículas magnéticamente sensibles con polinucleótidos inmovilizados, sondas de captura de polinucleótidos, y reactivos suficientes para lisar células que contienen los ácidos nucleicos diana. Tras la lisis celular, los ácidos nucleicos diana están disponibles para la hibridación ajo un primer grupo de condiciones de hibridación predeterminadas con una o más sondas de captura, con cada sonda de captura con una región de secuencias de bases de nucleótido que es capaz de hibridar con una región de secuencias de bases de nucleótido contenida en al menos uno de los ácidos nucleicos diana. Bajo un segundo grupo de condiciones de hibridación predeterminadas, una cola de homopolímero (por ejemplo, oligo(dT)) de los polinucleótidos inmovilizados es capaz de hibridar con una cola de homopolímero complementaria (por ejemplo, oligo(dA)) contenida en una sonda de captura, inmovilizando de esta manera los ácidos nucleicos diana. Los métodos de captura de dianas y los procedimientos de lisado son bien conocidos en la materia y están descritos más profundamente en la sección de antecedentes anterior.

ES 2 286 750 T3

Un resorte de retención de contenedor 408 abarca una ranura lateral formada en la pared de cada sujeción de contenedor 406 y ayuda a sujetar el contenedor 440 dentro de la sujeción de contenedor 406 instando al contenedor 440 hacia una porción de la pared periférica interna de la sujeción 406 opuesta al resorte 408.

5 Cada sujeción de contenedor 406 está asegurada con un eje vertical asociado 423 mediante una estructura de bloque del eje 432. La estructura de bloque del eje 432 incluye porciones finales curvadas que se ajustan al interior de la sujeción cilíndrica del contenedor 406 y la sujeción de contenedor 406 está asegurada al bloque mediante cierres 434. Una abertura circular 449, generalmente recibe el eje 423. Una ranura 438 se extiende desde la abertura 449 hacia un extremo del bloque 432 que no se extiende todo el camino hacia el interior de la sujeción del contenedor 406, y una
10 segunda ranura 436 que se extiende desde un filo del bloque 432 generalmente perpendicularmente a la ranura 438 para definir un brazo voladizo 435. Un tornillo 437 atraviesa un agujero pasante 441 formado en el lateral traspasando el bloque 432 y en un agujero roscado 447 formado en el lateral a través del brazo 435. Si el tornillo 437 se tensa, el brazo 435 se desliza, tensando a su vez la abertura 449 alrededor del eje 423.

15 La estructura del bloque del eje 432, el eje 423, y los cojinetes de sujeción del contenedor 415 asociado con cada sujeción del contenedor 406 define una estructura preferida de montaje de sujeción del contenedor asociado con cada sujeción del contenedor 406 que está construido y dispuesto para montar la sujeción del contenedor 406 en la plataforma giratoria 414 y permitir a la sujeción del contenedor 406 girar sobre el eje de rotación 412 del eje 423.

20 El engranaje planetario de la sujeción del contenedor 422 está unido a los extremos opuestos de los ejes 423. Los engranajes planetarios 422 engranan de forma funcional un engranaje solar estacionario 416. Una polea de transmisión 418 está unida a un eje central 428 y está acoplada a un motor de transmisión 420 mediante una correa de transmisión (no mostrado). El motor de transmisión 420 está montado preferiblemente para extenderse a través de la abertura (no mostrado) en la placa de montaje 130 debajo de la base 402. El motor de transmisión 420 es preferiblemente un motor de pasos, y más preferiblemente un motor de pasos VEXTA, número de modelo PK264-01A, disponible en Oriental
25 Motor Co., Ltd. De Tokio, Japón. El motor de transmisión 420, mediante la correa de transmisión y la polea de transmisión 418, jira el eje central 428 y la plataforma giratoria 414 unida a este. A medida que el marco de la plataforma giratoria 414 gira sobre la línea central del eje central 428, los engranajes planetarios 422 engranan con el engranaje solar 416 provocando la rotación de los ejes 423 y la sujeción de los contenedores 406 unidas a este, hacia los extre-
30 mos de los brazos 444 del marco de la plataforma giratoria 414. Cada sujeción de los contenedores 406 está montado preferiblemente de tal forma que el eje de rotación 410 del mismo está desplazada del eje de rotación 412 del eje asociado 423. De acuerdo con esto, los engranajes planetarios 422 y el engranaje solar 416 constituyen los elementos de acción giratoria y están situados para provocar la rotación de la sujeción de los contenedores 406 sobre los ejes res-
35 pectivos de rotación de los ejes 423 a medida que la plataforma giratoria 414 gira sobre el eje de rotación del eje 428.

Un dispositivo de lectura de códigos de barra 405 está montado preferiblemente en un soporte 403 y lee la información del código de barras de los contenedores 440 mediante una ranura de lectura 407 formada en cada sujeción del contenedor 406. El lector preferido es un lector con el número de modelo NFT1125/002RL, disponible en Opticon, Inc. de Orangeburg, New York.

40 El mezclador multi-eje 400 gira normalmente mientras opera el analizador 50 para agitar el contenido de fluidos de los contenedores 440 para mantener así el reactivo de captura de diana en suspensión, parando solo brevemente para permitir a la unidad de pipeta 456 retirar una cantidad de mezcla de uno de los contenedores. La unidad de pipeta 456 recoge mezcla de una botella en la misma localización cada vez. Por lo tanto, es deseable monitorizar las posiciones de las botellas para que la botella de la que se recoge la mezcla cada vez pueda especificarse.

Cuatro sensores ópticos ranurados 426, cada uno de ellos comprendiendo un emisor óptico y un detector, se estacionan alrededor de la periferia de la base fija 402. espaciados en intervalos de 90°. Son preferibles los sensores ópticos disponibles en Optek Technology, Inc. De Carrollton, Tejas, número de modelo OPB490P11. Una lengüeta sensora
50 424 se extiende hacia abajo desde la extensión 417 al final del brazo 445 de la plataforma giratoria 414. Cuando la lengüeta sensora 424 pasa a través de un sensor 426, la comunicación entre el emisor y el detector se rompe proporcionando una señal de "contenedor presente". La lengüeta 424 se proporciona sólo en una localización, por ejemplo la localización del primer contenedor. Conociendo la posición del primer contenedor, las posiciones de los contenedores restantes, que están fijos respecto a la posición del primer contenedor, son también conocidas.

55 Las señales de energía y control se proporcionan al mezclador multi-eje 400 mediante un conector de datos y de energía. Mientras que el mezclador multi-eje 400 proporciona el mezclado por rotación y revolución excéntrica, también pueden utilizarse otras técnicas de mezclado como la vibración, inversión, etcétera.

60 *Procedimiento de preparación de muestras*

Para iniciar la preparación de muestras, la unidad de pipeta 456 se desplaza para transferir el reactivo de captura de dianas, preferiblemente el reactivo mag-oligo, de un contenedor 440 llevado sobre el mezclador multi eje 400 en cada uno de los recipientes 162 de la MTU 160. El reactivo de captura de dianas incluye un material de soporte
65 capaz de unirse e inmovilizar un analito diana. El material de soporte preferiblemente comprende partículas sensibles magnéticamente. Al inicio del proceso de preparación de muestras, la unidad de pipeta 456 de la unidad de pipetas del lado derecho 450 se desplaza lateralmente y longitudinalmente a una posición en que la sonda 457 está situada de forma funcional sobre una punta de pipeta en una de las bandejas 372.

ES 2 286 750 T3

Las bandejas de puntas 372 son transportadas en la rueda de puntas de pipeta 350 para situarlas de forma precisa para alcanzar un registro adecuado entre las puntas de pipeta y la sonda tubular 457 de la unidad de pipeta 456. La unidad de pipeta 456 se desplaza hacia abajo para insertar el extremo libre de la sonda tubular 457 en el extremo abierto de una punta de pipeta y ajustar por fricción la punta de pipeta. Los procesadores Cavo, utilizados preferiblemente para la unidad de pipeta 456, incluye un collar (no mostrado), que es único en los procesadores Cavo. Este collar se mueve ligeramente hacia arriba cuando la punta de pipeta se ajusta por fricción al extremo de la sonda tubular 457 y el collar desplazado envía un cambio eléctrico a la unidad de pipeta 456 para verificar que la punta de pipeta está presente. Si la inserción de la punta no tiene éxito (por ejemplo, debido a la pérdida de puntas en la bandeja 372 o un desalineamiento), se genera una señal de pérdida de puntas y la unidad de pipeta 456 puede moverse para reintentar ajustar una punta en una localización diferente.

El programa gestor del ensayo causa una breve pausa en la rotación del mezclador multi-eje 400 para que la unidad de pipeta 456 pueda desplazarse a otra localización con la sonda tubular 457 y unido a punta de pipeta de la unidad de pipeta 456 alineada sobre uno de los contenedores estacionarios 440. La unidad de pipeta 456 baja la punta de pipeta unida a la sonda tubular 457 en el contenedor 440 y coge una cantidad deseada de reactivo de captura de diana en la punta de pipeta. La unidad de pipeta 456 desplaza entonces la sonda 457 fuera del contenedor 440, el mezclador multi-eje 400 para de girar, y la unidad de pipeta 456 se desplaza hacia una posición sobre la abertura 252 y la estación de transferencia de muestras 255. Posteriormente, la unidad de pipeta 456 desciende, moviendo la punta de pipeta y la sonda tubular 457 hacia la abertura 252 y dispensa una cantidad necesaria de captura de diana (normalmente 100-500 μ l) en uno o más de los recipientes 162 de la MTU 160. Es preferible que el reactivo de captura de diana se recoja solo dentro de la punta de pipeta y no dentro de la sonda 457 en sí. Además, es preferible que la punta de pipeta tenga la capacidad volumétrica suficiente para cargar suficiente reactivo para los cinco recipientes 162 de la MTU 160.

Después de la transferencia del reactivo de captura, la unidad de pipeta 456 se desplaza hacia una posición de “descarte de puntas” sobre el tubo de desecho de puntas 342, donde la punta desechable de pipeta se empuja o eyecta del extremo de la sonda 457 de la unidad de pipeta 456, y cae a través del tubo 342 hacia un contenedor de desecho sólido. Un sensor óptico (no mostrado) se dispone al lado del tubo 342, y después de descartar la punta, la unidad de pipeta de muestras 450 desplaza la unidad de pipeta 456 en una posición sensible para el sensor. El sensor detecta si la punta está unida al extremo de la sonda tubular 457 de la unidad de pipeta 456, confirmando de esta manera que la punta estaba en la sonda tubular 457 durante toda la preparación de muestras. Un sensor preferido es un sensor óptico ranurado de hueco amplio, modelo OPB900W, disponible en Optek Technology, Inc. De Carrollton, Texas.

Preferiblemente, la punta de pipeta es eyectada por el collar (no mostrado) de la sonda tubular 457 de la unidad de pipeta 456. El collar fija una parada rápida cuando alcanza la sonda tubular 457, por lo que la sonda 457 continúa ascendiendo, el collar permanece fijo y se jifa a un extremo de la punta de pipeta forzándola a desprenderse de la sonda 457.

Tras pipetear la captura de sonda y descartar la punta de pipeta la sonda 457 de la unidad de pipeta 456 puede lavarse pasando agua destilada a través de la sonda tubular 457 en la cubeta de la estación de lavado de puntas 346. El agua de lavado de las puntas se recoge y drena hacia un contenedor de desecho de líquidos.

Tras el procedimiento de dispensación de reactivos, la unidad de pipeta 456 sobre la unidad de pipetas derecha 450 se desplaza lateralmente y longitudinalmente hacia una posición en que la sonda tubular 457 de la unidad de pipeta 456 está centrada sobre una nueva punta de pipeta sobre una de las bandejas de puntas 372. Tras el ajuste exitoso de la punta, la unidad de pipeta 456 vuelve hacia el anillo de muestras 250, situado al lado de la abertura de preparación de muestras 252 y retira una muestra de prueba (alrededor de 25-900 μ l) de un tubo de muestras 320 que está alineado con una de las aberturas 140, 142 de la tapa 138. Advertir que ambas aberturas 140, 142 incluyen pestañas periféricas que se extienden hacia arriba para prevenir que cualquier fluido salpique la placa 138 al moverse entre las aberturas 140, 142. La unidad de pipeta 456 se desplaza entonces sobre la MTU 160 en la estación de transferencia de muestras 255, se desplaza hacia abajo a través de la abertura 252 y dispensa la muestra de prueba en los recipientes 162 de la MTU 160 que contiene el reactivo de captura de diana. La unidad de pipeta 456 se mueve entonces hacia la posición de “descarte de puntas” sobre el tubo de desecho de puntas 342 y la punta desechable de pipeta se eyecta en el tubo 342. La unidad de pipeta 456 coge entonces una nueva punta de pipeta desechable de la rueda de puntas de pipeta 350, el anillo de muestras 250 indica que un nuevo tubo de muestras está accesible para la unidad de pipeta 456, la unidad 456 se mueve y coge fluido de muestra del tubo de muestras en la punta de pipeta desechable, la unidad de pipeta 456 se mueve hacia una posición sobre la estación de transferencia de muestras 255 y dispensa el fluido de muestras en un recipiente diferente 162 que contiene el reactivo de captura de dianas. Este proceso se repite de forma preferida hasta que los cinco recipientes 162 contengan una combinación de muestra de fluido y reactivo de captura de dianas.

De forma alternativa y dependiendo del protocolo o protocolos del ensayo a realizar por el analizador 50, la unidad de pipeta 456 puede dispensar el mismo material de muestra de prueba en dos o más recipientes 162 y el analizador puede realizar el mismo o diferentes ensayos en cada una de las alícuotas.

Tal como se ha descrito antes respecto a las unidades de pipeta 480,482, la unidad de pipeta 456 también incluye la capacidad de sentir el nivel capacitivo. Las puntas de pipeta utilizadas en el extremo de la sonda tubular 457 están preferiblemente realizadas de un material conductor, por lo que la sensibilidad del nivel capacitivo puede realizarse con la unidad de pipeta 456, aún cuando una punta se lleva sobre el extremo de la sonda tubular 457. Después de que una unidad de pipeta haya completado un procedimiento de dispensación de muestra prueba, la unidad de pipeta

ES 2 286 750 T3

456 desplaza la sonda tubular 457 de vuelta hacia el recipiente 162 hasta que la parte superior del nivel de fluido sea detectado por el cambio en la capacitancia. La posición vertical de la sonda tubular 457 se advierte para determinar si la cantidad adecuada de material de fluido está contenido en el recipiente 162. La falta de material suficiente en un recipiente 162 puede ser provocado por la coagulación en la muestra prueba, que puede coagularse en la punta al final de la sonda tubular 457 y evitar la correcta aspiración del material de la muestra prueba en la punta y/o puede prevenir la dispensación adecuada de la muestra prueba en la punta de pipeta.

Después de transferir la muestra se descarta la punta de pipeta en el tubo de descartado de pipeta 342 como se ha descrito antes. De nuevo la sonda tubular 457 de la pipeta de la unidad puede lavarse, si se desea, con agua destilada, pero el lavado de la sonda típicamente no es necesario debido a que, en el método preferido de operación, el material de muestra solo entra en contacto con la punta de pipeta desechable.

El programa de gestión de ensayos incluye una unidad de control lógica de pipeta, que controla los movimientos de las unidades de pipeta 456, 480, 482 y preferiblemente provoca que la unidad de pipeta 456 se desplace de tal forma que nunca pase sobre un tubo de muestras 320 sobre el anillo de muestras 250, excepto que cuando la unidad de pipeta 456 posiciona la sonda tubular 457 sobre un tubo de muestras 320 para retirar una muestra prueba o cuando el tubo de muestras 320 está debajo de la placa 138 de la tapa de muestras. De esta manera, se evita que caigan inadvertidamente gotitas de fluido de la sonda tubular 457 de la unidad de pipeta 456 en otro tubo de muestras, que puede resultar en una contaminación cruzada.

Tras la preparación de muestras, la MTU 160 se desplaza por el mecanismo de transporte del lado derecho 500 desde la estación de transferencia de muestras hacia el mezclador orbital derecho 550 en que son mezcladas las mezclas de muestra/reactivo. La estructura y funcionamiento de los mezcladores orbitales 550, 552 se describirán en más detalle a continuación.

Después de retirar la MTU 160 de la estación de transferencia de muestras mediante el mecanismo de transporte del lado derecho 500, la unidad de lanzamiento del recipiente de reacción dentro de la cola de entrada 150, avanza la siguiente MTU en una posición para ser recuperada por el mecanismo de transporte del lado derecho 500 que mueve la siguiente MTU hacia la estación de transferencia de muestras. Los procedimientos de preparación de muestras se repiten entonces para la siguiente MTU.

Mecanismos de transporte

Los mecanismos de transporte del lado izquierdo y del lado derecho 500, 502 se describen a continuación con detalle. En referencia a las Figuras 13-16, el mecanismo de transporte del lado derecho 500 (así como el mecanismo de transporte del lado izquierdo 502) posee un miembro de manipulación en forma de gancho que, en la realización ilustrada, incluye un gancho distribuidor extensible 506, que se extiende desde una estructura montadora 508 que se puede deslizar de forma radial en una ranura 510 sobre una placa 512. El alojamiento 504 sobre la placa 512 posee una abertura 505 diseñada para recibir la porción superior de una MTU 160. Un motor de pasos 514 montado sobre la placa 512 gira un eje enroscado 516, que en cooperación con un tornillo guía, mueve el gancho distribuidor 506 desde la posición extendida mostrada en las Figuras 13 y 15, hacia la posición retraída mostrada en la Figura 14, el motor de pasos 514 y el eje enroscado 516 constituyen elementos de un miembro de gancho de ensamblaje dirigido. El motor de pasos 514 es preferiblemente un HSI modificado, serie 46000. Los motores de pasos HSI están disponibles en Haydon Switch y Instrument, Inc. De Waterbury, Connecticut. El motor HSI está modificado mediante la manipulación de un extremo de la rosca del eje enroscado 516, por lo que el eje 516 puede recibir la estructura montadora del gancho 508.

El alojamiento 504, el motor 514, y la placa 512 están preferiblemente cubiertas por una torreta ajustada 507.

Tal como se muestra en la Figura 16, el motor de pasos 518 gira una polea 520 mediante una correa 519. (se prefiere el motor de pasos VEXTA, número de modelo PK264-01A, disponible en Oriental Motor Co., Ltd. De Tokyo, Japón y correas de tiempo SDP, número de modelo A6R51M200060, disponible en SDP/SI de New Hyde Park, New York). La polea 520, es preferiblemente una polea a medida con ciento sesenta y dos (162) ranuras axiales dispuestas alrededor de su perímetro. El eje principal 522 fijado a la placa 512, mediante el bloque de montaje de forma exclusiva 523, se extiende hacia abajo a través de una base 524 y se fija a la polea 520. La base 524 se monta sobre la placa de datos 82 mediante cierres mecánicos que se extienden desde las aberturas 525 formadas cerca de la parte externa de la base 524. Un circuito flexible 526 proporciona energía y señales de control a la estructura montadora de ganchos 508 y el motor 514, permitiendo a su vez a la placa 512 (y a los componentes llevados en la placa) pivotar de forma suficiente para rotar hasta 340° respecto a la base 524. El mecanismo de transporte 500, 502, ensamblado preferiblemente, incluye piezas de separación duras (no mostradas) en cada extremo del camino de la unidad rotacional.

Un codificador de la posición del brazo 531 se monta de forma preferible en un extremo del eje principal. El codificador de la posición del brazo es preferiblemente un codificador absoluto. Son preferibles los codificadores de la serie A2 de U.S. Digitals en Seattle, Washington, número de modelo A2-S-K-315-H.

El programa de gestión del ensayo proporciona señales de control a los motores 518 y 514, y hacia la estructura montadora del gancho 508, para mandar al gancho distribuidor 506, engranar la estructura de manipulación de la MTU 166 sobre la MTU 160. Con el gancho 506 engranado, el motor 514 puede hacer rotar el eje 516 y por lo tanto retirar el gancho 506, y la MTU 160, devuelta al alojamiento 504. La MTU 160 se sostiene firmemente por el mecanismo

ES 2 286 750 T3

de transporte 500, 502 mediante el engranaje por deslizamiento de la lengüeta conectora 164 de la MTU 160 con los bordes opuestos 511 de la placa 512 adyacente a la ranura 510. La placa 512 constituye por lo tanto un elemento de una unidad transportadora de recipientes preferida que está construida y ajustada para rotar alrededor de un eje de rotación (es decir, el eje 522) y para recibir y cargar un recipiente de reacción (por ejemplo, MTU 160). El motor 518 puede rotar la polea 520 y el eje 522 mediante la correa 519 para rotar la placa 512 y la cubierta 504 respecto a la base 524. La rotación de la cubierta 504 cambia así de orientación a la MTU engranada, llevando así a la MTU a alinearse con una estación diferente en la plataforma de procesamiento.

Los sensores 528, 532 se proporcionan en lados opuestos del alojamiento 504 para indicar la posición del gancho distribuidor 506 dentro del alojamiento 504. El sensor 528 es un sensor de final de trayecto, y el sensor 532 es un sensor de origen. Los sensores 528, 532 son preferiblemente sensores ópticos ranurados disponibles en Optek Technology, Inc. De Carrollton, Texas, número de modelo OPB980T11. Para el sensor de origen 532, el haz del sensor se rompe por una bandera de origen 536 que se extiende desde la estructura montadora de gancho 508 cuando el gancho 506 está en su posición totalmente retraída. El haz del sensor de final de trayecto 528 se rompe por una bandera de final de trayecto 534 que se extiende desde el lado opuesto de la estructura montadora de gancho 508 cuando el gancho 506 está totalmente extendido.

Un sensor presente en la MTU 530 montado en el lado del alojamiento 504 nota la presencia de una MTU 160 en el alojamiento 504. El sensor 530 es preferiblemente un sensor SUNX, infra rojo, disponible en SUNX/Ramco Electric, Inc., de West Des Moines, Iowa.

Estaciones de ajuste de temperatura

Una o más estaciones de ajuste de temperatura 700 se colocan preferiblemente debajo de la placa de plantilla 130 y el anillo de muestras 250 (no se muestran en las Figuras estaciones de ajuste de temperatura colocadas debajo del anillo de muestras 250). Después de mezclar los contenidos de la 160 dentro del mezclador orbital 550, el mecanismo de transporte del lado derecho 500 puede mover la MTU 160 desde el mezclador orbital derecho 550 a una estación de ajuste de temperatura 700, dependiendo del protocolo del ensayo.

El propósito de cada estación de ajuste de temperatura 700 es ajustar la temperatura de una MTU 160 y su contenido arriba o abajo como se desee. La temperatura de la MTU y su contenido puede ajustarse para aproximar una incubadora de temperatura antes de insertar la MTU dentro de la incubadora para evitar grandes fluctuaciones de temperatura dentro del incubadora.

Como se muestra en las Figuras 17-18, una estación de ajuste de temperatura 700 incluye un alojamiento 702 en la que se puede insertar una MTU 160. El alojamiento 702 incluye las bridas de soporte 712, 714 para aguantar la estación de ajuste de temperatura 700 en la placa de datos 82. Un módulo termoelectrico 704 (también conocido como dispositivo Peltier) en contacto térmico con una estructura disipadora de calor 706 está unida al alojamiento 702, preferiblemente a la base 710.

Los módulos termoelectricos preferidos son aquellos que están disponibles en Melcor, Inc. de Trenton, New Jersey, número de modelo CP1.4-127-06L. Aunque un módulo termoelectrico 704 se muestra en la Figura 17, la estación de ajuste de temperatura 700 preferiblemente incluye dos de estos módulos termoelectricos. Alternativamente, la superficie externa del alojamiento 702 puede cubrirse con una película de material en lámina resistente al calor, mylar (no mostrado) para calentar la estación de ajuste de temperatura. Las láminas de calentamiento mylar adecuadas son láminas grabadas disponibles en Minco Products, Inc. de Minneapolis, Minnesota y de Heatron, Inc. de Leavenworth, Kansas. Para la estación de aumento de temperatura (es decir, calentadores), se utilizan preferiblemente elementos resistentes al calor, y para las estaciones de descenso (es decir, refrigeradores), se utilizan preferiblemente los módulos termoelectricos 704. El alojamiento 702 se cubre preferiblemente con una estructura de camisa térmica aislante (no mostrada).

La estructura de disipador de calor utilizado junto con el módulo termoelectrico 704 preferiblemente comprende un bloque de aluminio con aletas disipadoras de calor 708 que se extienden desde este.

Dos sensores térmicos (no mostrado) (preferiblemente resistencias térmicas limitadas a 10 KOhm a 25°C) se proporcionan preferiblemente en una localización sobre o dentro del alojamiento 702 para monitorizar la temperatura. Son preferibles las resistencias térmicas de la serie YSI 44036 que están disponibles en YSI, Inc. de Yellow Springs, Ohio. YSI. Las resistencias térmicas de la serie YSI son preferibles debido a su alta precisión y la intercambiabilidad de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ proporcionada por las resistencias térmicas YSI de un termistor a otro. Uno de los sensores térmicos es para el control primario de la temperatura, esto es, envía señales al controlador insertado para controlar la temperatura dentro de la estación de ajuste de temperatura, y el otro sensor térmico es para monitorizar la estación de ajuste de temperatura como un control de seguridad del sensor térmico del control primario de la temperatura. El controlador insertado monitoriza los sensores térmicos y controla las láminas de calentamiento del módulo termoelectrico de la estación de ajuste de temperatura para mantener la temperatura deseada generalmente de manera uniforme, dentro de la estación de ajuste de temperatura 700.

Se puede insertar una MTU 160 en el alojamiento, aguantada por las bridas de soporte MTU 718 que engranan la lengüeta conectora 164 de la MTU 160. SE hace un recorte 720 en el lado frontal de un panel del alojamiento 702.

ES 2 286 750 T3

El recorte 720 permite al gancho distribuidor 506 de un mecanismo de transporte 500 o 502 engranar o desengranar la estructura manipuladora de la MTU 166 de una MTU 160 insertada hasta el final de una estación de ajuste de temperatura 700 por un movimiento lateral respecto a este.

5 *Incubadoras giratorias*

Continuando con la descripción general del procedimiento del ensayo, tras el aumento suficiente de temperatura en una estación de ajuste de temperatura 700, el mecanismo de transporte del lado derecho 500 recupera la MTU de la estación de ajuste de temperatura 700 y sitúa la MTU 160 dentro de la incubadora de hibridación y captura de dianas 600. En un modo preferido de operación del analizador 50, la incubadora de hibridación y captura de dianas 600 incuba el contenido de la MTU 160 a alrededor de 60°C. Para algunas pruebas, es importante que la temperatura de incubación de hibridación no varíe en más de $\pm 0,5^\circ\text{C}$ y que la temperatura de incubación de la amplificación (descrito a continuación) no varíe en más de $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Como consecuencia, las incubadoras están diseñadas para proporcionar una temperatura uniforme consistente.

Los detalles de la estructura y operación de las dos realizaciones de las incubadoras rotatorias 600, 602, 604 y 606 no serán descritos. En referencia a las Figuras 19-23, cada uno de las incubadoras se alberga en una porción generalmente cilíndrica 610, montada de forma adecuada sobre la placa de datos 82, dentro de una camisa aislante 612 y una tapa aislante 611.

La porción cilíndrica 610 está preferiblemente construida de aluminio fundido chapado en níquel y la porción metálica de la tapa 611 está realizada preferiblemente en aluminio. La porción cilíndrica 610 está preferiblemente montada en la placa de datos 82 sobre tres o más "pies" de resina 609. Los pies 609 están preferiblemente formados de Ultem[®]-1000 suministrado por General Electric Plastics. El material es un conductor térmico pobre, y por lo tanto la función del pie 609 es aislar térmicamente la incubadora de la placa de datos. El aislante 612 y el aislante de la tapa 611 están preferiblemente compuestos de 1/2 pulgada de espesor de polietileno suministrado por Boyd Corporación de Pleasantown, California.

Las aberturas de acceso de los recipientes 614, 616 están formadas en la porción cilíndrica 610, y las aberturas de acceso de los recipientes cooperantes 618, 620 están formados en la camisa 612. Para las incubadoras 604 y 602, un grupo de las aberturas de acceso se posiciona para estar accesible para el mecanismo de transporte del lado derecho 500 y el otro grupo de aberturas de acceso se posiciona para estar accesible para el mecanismo de transporte del lado izquierdo 502. Las incubadoras 604 y 606 necesitan estar accesibles solo para el mecanismo de transporte del lado izquierdo 502 y por lo tanto solo poseen una abertura de acceso a los recipientes.

Los mecanismos de cierre que comprenden puertas giratorias 622, 624 están posicionadas de forma giratoria dentro de las aberturas 614 y 616. Cada puerta giratoria 622, 624 posee una ranura de MTU 626 que se extiende a través del cuerpo cilíndrico. La ranura de MTU 626 está configurada para ajustarse estrechamente con el perfil de la MTU 160, con una porción superior más ancha en comparación con la porción inferior. Un rodillo de puertas 628, 630 está unido encima de cada una de las puertas 622, 624, respectivamente. Las puertas giratorias 622, 624 se mueven por solenoides (no mostrado) que están controlados por órdenes desde el programa de gestión de ensayos para abrir y cerrar las puertas 622, 624 en los tiempos adecuados. Una puerta 622 o 624 se abre al girar la puerta 622, 624 por lo que el 626 de la misma se alinea con la respectiva abertura de acceso de los recipientes 614, 616 y se cierra al girar la puerta 622, 624 por lo que la ranura MTU 626 de la misma se extiende transversalmente hacia la abertura de acceso respectiva 614, 616. La porción cilíndrica 610, la tapa 611, las puertas 622, 624, y un panel de suelo (no mostrado) constituye un cierre que define la cámara de incubación.

Las puertas 622, 624 se abren para permitir la inserción o recuperación de una MTU en o desde una incubadora y se cierran completamente el resto de veces para minimizar la pérdida de calor de la incubadora a través de las aberturas de acceso 614, 616.

Un ventilador radial situado en el centro 632 está controlado por un motor interno de ventilador (no mostrado). Un ventilador centrífugo Papst, número de modelo RER 100-25/14, disponible en ebm/Papst de Farmington, Connecticut, con un motor 24VDC y limitado a 32 cfm es preferido debido a que su forma encaja bien en la incubadora.

Respecto a la Figura 22, un carrusel de MTU 671 es un transportador de recipiente preferido que lleva un conjunto de MTU 160 orientadas radialmente y dispuestas en circunferencia dentro de la incubadora. El carrusel de MTU 671 es transportado por una placa superior 642, que está sujeta por la porción cilíndrica 610 del alojamiento, y está preferiblemente controlado por un motor de rotación 640, preferiblemente un motor de pasos, sujetado a un borde periférico de la placa superior 642. El motor de rotación 640 es preferiblemente un motor de pasos VEXTA, número de modelo PK246-OIA, disponible en Oriental Motor Co., Ltd. de Tokyo, Japón.

El carrusel de MTU 671 incluye un buje 646 dispuesto bajo la placa 642 y acoplado, mediante un eje 649 que se extiende a través de la placa superior 642, hacia una polea 644. La polea 644 es preferiblemente una polea a medida con ciento sesenta y dos (162) ranuras axiales dispuestas alrededor de su perímetro y está acoplada al motor 640 a través de una correa 643, por lo que el motor 640 puede rotar el buje 646. La correa 643 es preferiblemente una correa de tiempo de la serie GT[®] disponible en SDP/SI de New Hyde Parle, New York. Se proporciona preferiblemente una relación 9:1 entre la polea 644 y el motor 640. El buje 646 posee un conjunto de ranuras de aire internas espaciadas

ES 2 286 750 T3

equitativamente 645 opcionalmente separadas por paredes orientadas de forma radial, dispuestas en circunferencia 647. En la ilustración, sólo se muestran tres paredes divisorias 647, aunque se entenderá que las paredes divisorias se pueden proporcionar alrededor de la circunferencia entera del buje 646. En la realización preferida, las paredes divisorias 647 están omitidas. Un disco de soporte 670 está unido al buje 646 y dispuesto bajo la placa superior 642 en una relación
5 generalmente paralela a esto. Un conjunto de miembros de sujeción de MTU orientados de forma radial, dispuestos en circunferencia 672 están unidos al fondo del disco de soporte 670 (sólo tres miembros de sujeción de MTU 672 se muestran para mayor claridad). Los miembros de sujeción de MTU 672 poseen surcos de soporte 674 que se extienden hacia los lados opuestos de los mismos. Las MTU orientadas de forma radial, son transportadas en el carrusel de MTU 671 dentro de las estaciones 676 definidas por los miembros de sujeción de MTU circunferencialmente adyacentes
10 672, con los surcos de soporte 674 sujetando la lengüeta conectora 164 de cada MTU 160 llevado por el carrusel de MTU 671.

La unidad del carrusel de MTU rota sobre el eje de dirección del carrusel sobre el que la polea de dirección está unido (644 en la realización ilustrada). Un codificador de la posición del carrusel está preferiblemente montado
15 sobre el extremo exterior del eje de dirección del carrusel. El codificador de la posición del carrusel preferiblemente comprende una combinación de rueda ranurada y un interruptor de ranura óptica (no mostrado). La rueda ranurada puede acoplarse al carrusel 671 rotando con este, y el interruptor de ranura óptica puede fijarse a la porción cilíndrica 610 de la cubierta de la placa superior 642 para estar estacionario. La combinación de rueda ranurada/interruptor de ranura puede utilizarse para indicar una posición rotacional del carrusel 671 y puede indicar una posición "origen" (por ejemplo, una posición en que la estación MTU 676 designada estación #1 está frente a la abertura de acceso 614). Son preferidos los codificadores de las series A2 de U.S. Digital en Seattle, WA, número de modelo A2-S-K-315-H.

Se proporciona una fuente de calor en comunicación térmica con la cámara de la incubadora definida dentro del alojamiento de la incubadora comprendiendo la porción cilíndrica 610 y la tapa 611. En la realización preferida,
25 las láminas calentadoras eléctricamente resistivas cubiertas por una película Mylar 660 rodean al alojamiento 610 y pueden unirse también a la tapa 611. Las láminas calentadoras de película mylar son láminas grabadas disponibles en Minco Products, Inc. de Minneapolis, Minnesota y Heatron, Inc. de Leavenworth, Kansas. Fuentes de calor alternativo puede incluir elementos calentadores resistivos montados internamente, chips calentadores termoelectrónicos (Peltiers), o un mecanismo remoto generador de calor conectado térmicamente con el alojamiento mediante un conducto o
30 similar.

Como se muestra en las Figuras 19 y 22, una ranura de pipeta 662 se extiende a través de la tapa de la incubadora 611, los agujeros de pipeta alineados radialmente 663 se extienden a través de la placa superior 642, y las ranuras de pipeta 664 están formadas en el disco de soporte 670 sobre cada estación MTU 676, para permitir el pipeteo de los reactivos en las MTU dispuestas dentro de las incubadoras. En la realización preferida del analizador 50 para el modo
35 de operación preferido, sólo dos de las incubadoras, la incubadora de amplificación 604 y la incubadora del ensayo de protección de hibridación 606, incluye los agujeros de pipeta 663 y las ranuras de pipeta 662 y 664, ya que, en el modo de operación preferido, solo en estas dos incubadoras se dispensan los fluidos en los MTU 160 mientras están en la incubadora.

Dos sensores de temperatura 666, preferiblemente resistencias térmicas (00 KOhm a 25°C), están posicionados en la placa superior 642. Son preferidas las resistencias térmicas YSI serie 44436 disponibles en YSI, Inc. de Yellow Springs, Ohio. Las resistencias térmicas de la serie YSI son preferibles debido a su alta precisión y la intercambiabilidad de $\pm 0,1^\circ\text{C}$ proporcionada por las resistencias térmicas YSI de una resistencia térmica a otra. Uno de los sensores
45 666 es para el control primario de la temperatura, esto es, envía señales al controlador insertado para controlar la temperatura dentro de la incubadora, y el otro sensor es para monitorizar la temperatura de la incubadora como un control de seguridad del sensor del control primario de la temperatura. El controlador insertado monitoriza los sensores 666 y controla las láminas de calentamiento 660 y el ventilador 632 para mantener la temperatura deseada generalmente de manera uniforme, dentro del alojamiento de la incubadora 610.

Como mecanismo de transporte 500, 502 se prepara para cargar una MTU 160 en una incubadora 600, 602, 604, o 606, el motor 640 gira el buje 646 para alinear la estación MTU 676 con la abertura de acceso al recipiente 614 (o 616). Cuando esto ocurre, el solenoide que actúa sobre la puerta gira a su vez un cuarto la puerta giratoria 622 (o 624) alineando la ranura de MTU 626 de la puerta con la estación MTU 676. La abertura de acceso 614 se expone así para
55 permitir la colocación o retirada de una MTU 160. El mecanismo de transporte 500 o 502 adelanta entonces el gancho distribuidor 506 de la posición retraída a la posición extendida, empujando la MTU 160 fuera de la cubierta 504, a través de la abertura de acceso 614, y dentro de una estación MTU 676 en la incubadora. Después de retirar el gancho distribuidor 506, el motor 640 gira el buje 646, cambia de posición la MTU previamente insertada 160 respecto la abertura de acceso 614, y la puerta giratoria 622 se cierra de nuevo. Esta secuencia se repite para las siguientes MTU
60 insertadas en la incubadora giratoria. La incubación de cada MTU cargada continúa a medida que la MTU avanza alrededor de la incubadora (contador según el sentido de las agujas del reloj) hacia la ranura de salida 618.

Un sensor MTU (preferiblemente un sensor óptico reflexivo infrarojo) en cada una de las estaciones MTU 676 detecta la presencia de una MTU 160 dentro de la estación. Los sensores Optek Technology, Inc., número de modelo
65 OPB770T, disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas son preferidos debido a la capacidad de estos sensores de resistir los ambientes a altas temperaturas de las incubadoras y debido a la capacidad de estos sensores de leer los códigos de barras fijados en las superficies receptoras de etiquetas 175 de las estructuras receptoras de etiquetas 174 de las MTU 160. Además, cada puerta montada (puertas giratorias 622, 624 o puerta montada 650) preferiblemente

ES 2 286 750 T3

incluye sensores ópticos ranurados (no mostrados) para indicar las posiciones de abertura y cierre de la puerta. Son preferibles los sensores disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas, número de modelo OPB98OT11, debido a la relativamente fina resolución proporcionada que permite monitorizar de forma precisa la posición de la puerta. Se proporciona un mezclador lineal de disco oblicuo (también conocido como placa de fondo movido) 634 dentro del alojamiento 610 adyacente al carrusel de MTU 671 y actúa como mecanismo mezclador de recipiente. El mezclador 634 comprende de un disco montado de forma oblicua en el buje de un motor 636 que se extiende a través de la abertura 635 dentro del alojamiento 610. El motor es preferiblemente un motor de pasos VEXTA, número de modelo PK264OIA, disponible en Oriental Motors Ltd. de Tokyo, Japón, que es el mismo motor preferiblemente usado para el carrusel MTU 671. Una válvula armónica viscosa 638 se une preferiblemente al motor 636 para amortiguar las frecuencias armónicas del motor que puede bloquear el motor. Las válvulas armónicas preferidas son las VEXTA válvulas armónicas, disponible en Oriental Motors Ltd. El funcionamiento del mezclador lineal de disco oblicuo se describe a continuación.

Solo dos de las incubadoras, la incubadora de amplificación 604 y la incubadora de ensayo de protección de hibridación 606, incluyen un mezclador lineal de disco oblicuo 634, ya que, en el modo de operación preferido, solo es en estas dos incubadoras donde se dispensan los fluidos en las MTU 160 mientras éste está en la incubadora. Así, sólo es necesario proporcionar un mezclado lineal de una MTU 160 mediante el mezclador lineal de disco oblicuo 634 en la incubadora de amplificación 604 y la incubadora de ensayo de protección de hibridación 606.

Para efectuar un mezclado lineal de una MTU 160 en la incubadora mediante el mezclador lineal 634, el carrusel de MTU 671 mueve la MTU 160 alineándola con el mezclador lineal de disco oblicuo 634 y el disco oblicuo del mezclador lineal de disco oblicuo 634 engrana la estructura manipuladora de MTU 166 de la MTU 160. Cuando el motor 636 gira el disco oblicuo del mezclador lineal de disco oblicuo 634, la porción de la estructura del disco oblicuo engranado con la MTU 160 se mueve radialmente adentro y afuera respecto la pared del alojamiento 614, engranando así de forma alternativa la pieza vertical 167 de la estructura manipuladora de MTU 166 y la estructura protectora 169. De acuerdo con esto, la MTU 160 engranada con el mezclador lineal de disco oblicuo 634 se mueve radialmente adentro y afuera, preferiblemente a alta frecuencia, proporcionando un mezclado lineal del contenido de las MTU 160. Para el paso de incubación de la amplificación en el modo preferido de preparación, que ocurre en la incubadora de amplificación 604, es preferible una frecuencia de mezclado de 10 Hz. Para el paso de incubación de la sonda del modo preferido de operación, que ocurre en la incubadora del ensayo de protección de hibridación 606, es preferible una frecuencia de mezclado 14Hz. Finalmente, para el paso de incubación seleccionado del modo preferido de operación, que también ocurre en la incubadora del ensayo de protección de hibridación 606, es preferible una frecuencia de mezclado 13 Hz.

Las porciones arqueadas elevadas 171,172 pueden proporcionarse en medio de las superficies convexas de la pieza vertical 167 y de la estructura de protección 169 de la MTU 160, respectivamente, (véase Figura 47) para minimizar la superficie de contacto entre el mezclador lineal de disco oblicuo 634 y la MTU 160 para minimizar la fricción entre la MTU 160 y el mezclador lineal de disco oblicuo 634.

En la realización preferida, se proporciona un sensor en el mezclador lineal de disco oblicuo 634 para asegurar que el mezclador lineal de disco oblicuo 634 pare de girar en la posición "origen" mostrada en la Figura 21; de este modo la estructura de manipulación de MTU 166 puede engranarse y desengranarse del mezclador lineal de disco oblicuo 634 mientras el carrusel MTU 671 gira. El sensor "origen" preferido es una clavija que se extiende lateralmente del mezclador lineal de la estructura de disco oblicuo y un interruptor óptico ranurado que verifica la orientación de la unidad del mezclador lineal de disco oblicuo cuando la clavija interrumpe el haz del interruptor óptico. También se pueden utilizar sensores de efecto Hall basados en magnetismo.

Una unidad del carrusel MTU alternativa y mecanismo de control del carrusel se muestran en las Figuras 23A y 23C. Como se muestra en la Figura 23A, la incubadora alternativa incluye una unidad de alojamiento 1650 que comprende generalmente una porción cilíndrica 1610 construida de aluminio fundido chapado en níquel, una tapa 1676 preferiblemente fabricada en aluminio, el aislamiento 1678 para la tapa 1676, y una camisa aislante 1651 que rodea la porción cilíndrica 1610. Como en la realización anterior de la incubadora previamente descrita, la incubadora puede incluir un mecanismo mezclador lineal que incluye un motor mezclador lineal 636 con una válvula armónica 638. Un mecanismo de cierre 1600 (descrito más abajo) sirve para cerrar o permitir el acceso a través de la abertura de acceso al recipiente 1614. Como en la realización descrita anteriormente, la incubadora puede incluir una o dos aberturas de acceso 1614 dependiendo de la localización de la incubadora y su función en el analizador 50.

Un ventilador centrífugo 632 se monta en la porción inferior del alojamiento 1650 y está controlado por un motor (no mostrado). Una tapa de ventilador 652 se dispone sobre el ventilador e incluye aberturas suficientes como para permitir el flujo de aire generado por el ventilador 632. El eje de soporte del carrusel 1654 incluye un eje inferior 1692 y un eje superior 1690 dividido por un disco de soporte 1694. El eje de soporte 1654 se sustenta mediante el eje inferior 1692 que se extiende hacia la tapa del ventilador 1652 que está sujetado giratoriamente y asegurado por cojinetes (no mostrado).

Un carrusel MTU 1656 incluye un disco superior 1658 que posee una porción central 1696. La superficie superior del disco de soporte 1694 se engrana y está unido a la superficie inferior de la porción central 1696 del disco superior 1658 por lo que el peso del carrusel 1656 está soportado desde abajo. Como se muestra en la Figura 23C, un conjunto de divisores de la estación que se extiende radialmente, y espaciados circunferencialmente 1660 están unidos debajo

ES 2 286 750 T3

del disco superior 1658. Un disco inferior 1662 incluye un conjunto de bridas radiales 1682 que surgen de la porción anular interior 1688. Las bridas radiales 1682 corresponden en número y espacio a los divisores de la estación 1660, y el disco inferior 1662 está sujetado por las superficies del fondo de los divisores de la estación del carrusel 1660, con cada brida 1682 asegurada a uno de los divisores 1660.

Las bridas radiales 1682 definen un conjunto de ranuras radiales 1680 entre los pares adyacentes de las bridas 1682. Como se puede apreciar en la Figura 23C, la anchura en la dirección circunferencial de cada brida 1682 en el extremo interno 1686 de la misma es inferior que la anchura en la dirección circunferencial de la brida 1682 en el extremo externo 1684 de la misma. La forma en cuña de las bridas 1682 asegura que el lado opuesto de las ranuras 1680 son generalmente paralelas las unas de las otras.

Cuando el disco inferior 1662 está unido debajo de los divisores de la estación de carrusel 1660, la anchura de las bridas a lo largo de al menos una porción de sus longitudes respectivas, son mayores que las anchuras de los respectivos divisores 1660, que pueden también estar en cuña de un extremo exterior del mismo hacia el extremo inferior del mismo. Las bridas 1684 definen los estantes laterales a lo largo de los laterales de los pares de divisores adyacentes 1660 para sujetar la lengüeta de conexión 164 de una MTU 160 insertado en cada estación MTU 1663 definida entre los pares adyacentes de los divisores 1660.

Una polea 1664 está sujeta a la parte de arriba de la porción central 1696 del disco superior 1658 y un motor 1672 está llevado por un soporte de montaje 1670 que abarca el diámetro de la unidad de alojamiento 1650 y está sujeta a la porción cilíndrica 1610 del alojamiento al extremo opuesto del mismo. El motor es preferiblemente un motor de pasos Vexta PK264-01A y está acoplado a la polea (con una relación 9:1 respecto al motor) por una correa 1666, preferiblemente una suministrada por Gates Rubber Company. Un codificador de posición 1674 está sujeta a la porción central del soporte de montaje 1672 y está acoplado con el estante superior 1690 del estante de soporte del carrusel 1654. El codificador 1674 (preferiblemente un codificador absoluto de las serie A2 de U.S. Digital Corporation de Vancouver, Washington) indica la posición rotacional del carrusel 1656.

Una tapa de incubadora está definida por una placa de incubadora 1676, preferiblemente fabricada en aluminio y un elemento de aislamiento 1678. La tapa 1676 y el elemento de aislamiento 1678 incluye las aberturas apropiadas para acomodar el codificador 1674 y el motor 1672 y puede también incluir ranuras radiales formadas allí para dispensar fluidos en las MTU llevadas dentro de la incubadora como se ha descrito en la realización anterior.

Un mecanismo de cierre alternativo y preferido 1600 se muestra en la Figura 23B. La porción cilíndrica 1610 del alojamiento de la incubadora incluye al menos una abertura de acceso al recipiente 1614 con porciones de las paredes proyectadas externamente 1616, 1618 que se extiende integralmente de la porción cilíndrica 1610 hacia los lados opuestos de la abertura de acceso 1614.

Una puerta giratoria 1620 está montada de forma funcional respecto a la abertura de acceso 1614 por medio de una estructura de montaje de puertas 1636 unida a la porción cilíndrica 1610 del alojamiento anterior de la abertura de acceso 1614. La puerta 1620 incluye un panel de cierre arqueado 1622 y una porción de bisagra que se extiende de forma transversal 1628 con un agujero 1634 para recibir un poste de montaje (no mostrado) de la estructura de montaje de puertas 1636. La puerta 1622 es rotatoria sobre la abertura 1634 con respecto a la abertura de acceso 1614 entre la primera posición en que el panel de cierre arqueado 1622 coopera con las porciones de las paredes proyectadas 1616, 1618 para cerrar la abertura de acceso 1614 y una segunda posición que rota externamente respecto a la abertura de acceso 1614 para permitir el movimiento de un recipiente a través de la abertura de acceso 1614. Una superficie arqueada interna del panel arqueado 1622 conforma con una superficie arqueada 1638 de la estructura de montaje de puertas 1636 y una superficie arqueada 1619 dispuesta debajo de la abertura de acceso al recipiente 1614 para permitir el movimiento del panel arqueado 1622 respecto a las superficies 1638 y 1619 proporcionando un hueco mínimo entre las superficies respectivas para minimizar la pérdida de calor entre ellas.

La puerta 1620 se mueve por un motor 1642 montado en el alojamiento de la incubadora por medio de un soporte de montaje del motor 1640 asegurado por la porción cilíndrica 1610 de cada alojamiento debajo de la abertura de acceso al recipiente 1614. El eje del motor 1644 está acoplado en un sitio de actuación inferior 1626 de la puerta giratoria 1620 por lo que la rotación del eje 1644 se transmite en la rotación de la puerta giratoria 1620. El motor 1642 es más preferiblemente un motor de pasos HSI 7,5° disponible en Haydon Switch and Instrument, Inc. de waterbury, Connecticut. El motor HSI se escoge debido a su coste relativamente bajo y porque la unidad de cierre 1600 no requiere de un motor robusto de par alto.

Los sensores de posición del motor 1646 y 1648 (preferiblemente sensores ópticos ranurados) están montados de forma funcional a los lados opuestos de la estructura de montaje de la puerta 1636. El sensor 1646 y 1648 coopera con las lengüetas del sensor 1632 y 1630 y la bisagra 1628 de la puerta 1620 para indicar la posición relativa de la puerta giratoria 1620 y puede configurarse para indicar, por ejemplo, un estado de abertura y cierre de la puerta.

Una tapa de la puerta 1612 se sujeta al exterior de la porción cilíndrica 1610 del alojamiento para cubrir la estructura de soporte de la puerta 1636 y una porción de la puerta giratoria 1620. La tapa 1612 incluye una abertura de acceso 1613 alineada con la abertura de acceso 1614 del alojamiento de la incubadora y además incluye un puente de recipiente 1615 que se extiende lateralmente desde el filo de la abertura de acceso 1613. El puente del recipiente 1615 facilita la inserción de un recipiente (por ejemplo, una MTU 160) para su entrada y retirada de la incubadora.

ES 2 286 750 T3

Mientras tanto, en la incubadora de captura de dianas e hibridación 600, la MTU 160 y las muestras de prueba se mantienen a una temperatura preferiblemente a alrededor de $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la hibridación entre las sondas de captura y los ácidos nucleicos diana. Bajo estas condiciones, las sondas de captura preferiblemente no hibridarán con aquellos polinucleótidos directamente inmovilizados por las partículas magnéticas.

Tras la incubadora de captura de dianas y la incubadora de hibridación 600, la MTU 160 gira mediante el carrusel incubadora hacia la puerta de entrada 622, también conocido como la puerta distribuidora del lado derecho o número uno. La MTU 160 se recupera de su estación de MTU 676 dentro de la incubadora 600 y se transfiere entonces por el mecanismo de transporte del lado derecho 500 a una estación de disminución de temperatura (no mostrado) bajo el anillo de muestras 250. En la estación de disminución de temperatura, la temperatura de la MTU se reduce al nivel del siguiente incubadora. Esta estación de disminución de temperatura que precede la temperatura activa y la incubadora de enfriamiento de pre-lectura 602 es técnicamente un calentador, opuesto a un enfriador, debido a que la temperatura a la que disminuye la MTU, alrededor de 40°C , es aún mayor que la temperatura ambiente del analizador, alrededor de 30°C . De acuerdo con esto, esta estación de disminución de temperatura, preferiblemente utiliza elementos de calentamiento resistivos, en oposición a un módulo termoelectrico.

De la estación de enfriamiento, la MTU 160 se transfiere mediante el mecanismo del lado derecho 500 en la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602. El diseño y operación de la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602 es similar al de la incubadora de captura de dianas e hibridación 600, como se ha descrito antes, excepto que la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602 incubado a $40 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$.

En la incubadora AT 602, las condiciones de hibridación son tales que la cola de politimidina del polinucleótido inmovilizado puede hibridar con la cola de poliamina de la sonda de captura. El ácido nucleico diana proporcionado hibrida con la sonda de captura en la incubadora de hibridación 600, pudiendo formar un complejo de hibridación entre el polinucleótido inmovilizado, la sonda de captura y el ácido nucleico diana en la incubadora AT 602, inmovilizando de esta manera el ácido nucleico diana.

Durante la incubación de la unión de temperatura activa, la unidad de carrusel 1656 (o 671) de la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602 gira la MTU hacia la puerta de salida 624, también conocida como la puerta distribuidora número dos o del lado izquierdo, de la que la MTU 160 puede retirarse por el mecanismo de transporte del lado izquierdo 502. El mecanismo de transporte del lado izquierdo 502 retira la MTU 160 de la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602 y lo sitúa en una estación de lavado de separación magnética disponible 800.

La estación de ajuste de temperaturas 700 puede ser un cuello de botella en el procesado de MTU a través de la plataforma química 200. Es posible utilizar una estación MTU infrautilizada 616 en uno o más de los incubadoras en que la sensibilidad de temperatura es de menor importancia. Por ejemplo, el proceso de unión de temperatura activa que sucede dentro de la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602 a alrededor de 60°C no es tan sensible a temperaturas como los otros incubadoras, y hasta quince (15) de las treinta (30) estaciones incubadoras 676 pueden estar en desuso en cualquier momento. Tal como se contempla aquí, la plataforma química posee solo alrededor de ocho estaciones de aumento de temperatura o calentadores. De acuerdo con esto, pueden precalentarse más MTU dentro de las ranuras no utilizadas de la incubadora de temperatura activa y de pre-lectura de enfriado 602 que dentro de las estaciones de aumento de temperatura 700. Además, si se utilizan ranuras de incubadoras no utilizados en lugar de calentadores permite la omisión de algunos o todos los calentadores, liberando así el espacio en la plataforma química.

Estaciones de lavado de separación magnética

Referente a las Figuras 24-25, cada estación de lavado de separación magnética 800 incluye una cubierta modular 802 que tiene una sección superior 801 y una sección inferior 803. Las pestañas de la montura 805, 806 se extienden desde la sección inferior 803 para montar la estación de lavado de separación magnética 800 a la placa de datos 82 mediante modos de cierres mecánicos adecuados. Las clavijas localizadoras 807 y 811 se extienden desde la parte superior de la sección inferior 803 de la cubierta 802. Las clavijas 807 y 811 registran con aberturas (no mostradas) formadas en la placa de datos 82 para ayudar a localizar la estación de lavado de separación magnética 800 sobre la placa de datos 82 antes de que la cubierta 802 se asegure con cierres.

Una ranura de carga 804 se extiende a través de la pared frontal de la sección inferior 803 para permitir un mecanismo de transporte (por ejemplo 502) para colocar una MTU 160 y eliminar una MTU 160 a partir de la estación de lavado de separación magnética 800. Una extensión de la ranura estrecha 821 rodea una porción de la ranura de carga 804 para facilitar la inserción de MTU a través de la ranura 804. Un divisor 808 separa la sección superior 801 de la sección inferior 803.

Una estructura magnética de movimiento giratorio 810 se une a la sección inferior 803 a un pivote 812 para poder girarlo alrededor del punto 812. La estructura magnética móvil 810 transporta imanes permanentes 814, que se posicionan en el otro lado de una ranura MTU 815 formada en la estructura magnética móvil 710. Preferiblemente cinco imanes, uno correspondiente a cada recipiente 162 de la MTU 160, se colocan de manera alineada en cada lado

ES 2 286 750 T3

- de la estructura magnética móvil 810. Los imanes preferiblemente están hechos de neodiminio-hierro-boro (NdFeB), grado mínimo n-35 y tienen dimensiones preferidas de 0,5 pulgadas de ancho, 0,3 pulgadas de altura, y 0,3 pulgadas de profundidad. Un accionador eléctrico, generalmente representado en 816, pivota la estructura magnética móvil 810 arriba y abajo, en consecuencia moviendo los imanes 814. Como se muestra en la Figura 25, el accionador 816
- 5 preferiblemente comprende un motor de pasos giratorio 819 que gira un mecanismo para enroscar acoplado a la estructura magnética móvil 810 para elevar y bajar selectivamente la estructura magnética móvil 810. El motor 819 es preferiblemente un accionador de pasos lineales HSI, número de modelo 26841-05, disponible en Haydon Switch and Instrument, Inc. de Waterbury, Connecticut.
- 10 Un sensor 818, preferiblemente un sensor óptico insertado, se coloca dentro de la sección inferior 803 de la cubierta para indicar la posición baja u “origen” de la estructura magnética móvil 810. El sensor 818 es preferiblemente un Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas. Otro sensor (no mostrado), también preferiblemente un Optek Technology, Inc., modelo número OPB980T11, sensor óptico insertado, es preferiblemente proporcionado para indicar la posición de arriba o ocupada de la estructura magnética móvil 810.
- 15 Una unidad transportadora de MTU 820 se dispone de forma adyacente a la ranura de carga 804, debajo del divisor 808, para soportar de manera operativa una MTU 160 dispuesto dentro de la estación de lavado de separación de magnética 800. Volviendo a la Figura 26, las unidades transportadoras de MTU 820 tiene una ranura 822 para recibir el extremo superior de una MTU 160. Una placa de la horquilla 824 se une a la parte inferior de la unidad transportadora 820 y soporta la parte inferior de la lengüeta conectora 164 de la MTU 160 cuando se desliza en la unidad transportadora 820 (ver Figuras 28 y 29). Un cierre de resorte 826 se une a la unidad transportadora 820 con sus puntas opuestas 831, 833 que se extienden en la ranura 822 para mantener suelta la MTU dentro de la unidad transportadora 820.
- 20 Un montaje del mezclador orbital 828 se acopla a la unidad transportadora 820 para mezclar orbitalmente los contenidos de una MTU que se comporta según la unidad transportadora de MTU 820. El montaje mezclador orbital 828 incluye un motor de pasos 830 montados sobre una placa de montaje de motor 832, un rodillo conductor 834 que tiene una clavija excéntrica 836, un rodillo tensor 838 que tiene una clavija excéntrica 840, y una correa 835 que conecta el rodillo conductor 834 con el rodillo tensor 838. El motor de pasos 830 es preferiblemente un VEXTA, modelo número PK245-02A, disponible en Oriental Motors Ltd. Of Tokyo, Japón, y la correa 835 es preferiblemente una correa dentada, modelo número A 6G16-170012, disponible en SDP/SI de New Hyde Park, New York. Como se muestra en las Figuras 25 y 26, la clavija excéntrica 836 se mantiene dentro de una ranura 842 formada longitudinalmente en la unidad transportadora MTU 820. La clavija excéntrica 840 mantiene dentro una abertura circular 844 formada en el extremo opuesto de la unidad transportadora de MTU 820. Como el motor 830 gira el rodillo conductor 834, el rodillo tensor 838 también rota a través de la correa 835 y la unidad transportadora de MTU 820 se mueve en una ruta orbital horizontal mediante las clavijas excéntricas 836, 840 acopladas a las aberturas 842, 844, respectivamente, formadas en la unidad transportadora 820.
- 25 El eje de rotación 839 del rodillo tensor 838 preferiblemente extiende ascendentemente y tiene una ranura transversal 841 formada a través de este. El sensor óptico de la ranura 843 se dispone al mismo nivel que la ranura 841 y mide la frecuencia del rodillo tensor 838 mediante el rayo sensor intermitentemente dirigido a través de la ranura 841 puesto que el eje 839 gira. El sensor 839 es preferiblemente un Optek Technology, Inc., modelo número OPB980T11, sensor, disponible en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas.
- 30 El rodillo conductor 834 también incluye una placa localizadora 846. La placa localizadora 846 pasa a través de los sensores ópticos de la ranura 847, 848 montados a un soporte del sensor del montaje 845 que se extiende desde la placa motor del montaje 832. Los sensores 847, 848 son preferiblemente Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas. La placa localizadora 846 tiene un conjunto de aberturas axiales espaciadas circunferencialmente formadas ahí que registran uno o ambos sensores 847, 848 para indicar una posición del montaje orbital del mezclador 828, y en consecuencia una posición de la unidad transportadora MTU 820.
- 35 Volviendo a las Figuras 24 y 25, los tubos de reparto de la solución tampón de lavado 854 conectan los accesorios 856 y se extienden a través de la superficie superior del módulo de alojamiento 802. Los tubos de reparto del tampón de lavado 854 se extienden a través del divisor 808 mediante los accesorios 856, para formar una red de reparto de tampón de lavado.
- 40 Como se muestra en las Figuras 28 y 29, las boquillas de dispensación de tampón de lavado 858 que se extienden desde los accesorios 856, que se disponen dentro del divisor 808. Cada boquilla se localiza sobre los recipientes respectivos 162 de la MTU 160 en una dirección lateralmente descentrada con respecto al recipiente 162. Cada boquilla incluye una porción inferior dirigida lateralmente 859 para dirigir el tampón de lavado en el recipiente respectivo desde la posición descentrada. Los fluidos dispensados en los recipientes 162 en una dirección que tiene un componente lateral que puede limitar el salpicado puesto que el fluido corre por los laterales de los recipientes 162. Además, el fluido dirigido lateralmente puede enjuagar el material que se queda en los laterales de los recipientes 162.
- 45 Como se muestra en las Figuras 24 y 25, los tubos aspiradores 860 se extienden a través de una abrazadera de tubos 862, al que los tubos 860 se sujetan de forma fijada, y se extienden a través de las aberturas 861 en el divisor 808. Un yugo de la guía del tubo 809 (Figura 26) se une mediante cierres mecánicos a los laterales del divisor 808, debajo de las aberturas 861. Las cubiertas del aspirador 864 conectadas a los tubos del aspirador 860 se extienden a la bomba de
- 50
- 55

ES 2 286 750 T3

vacío 1162 (ver Figura 52) dentro del analizador 50, con el fluido aspirado extraído en el contenedor de desecho de fluido llevado en el bastidor inferior 1100. Cada uno de los tubos aspiradores 860 tiene una longitud preferida de 12 pulgadas con un diámetro interior de 0,041 pulgadas.

5 La abrazadera de tubos 162 se une al tornillo conductor 866 actuó mediante un motor elevador 868. El motor elevador 868 es preferiblemente un VEXTA, modelo número PK245-02A, disponible en Oriental Motors Ltd. de Tokyo, Japan, y el tornillo conductor 866 es preferiblemente un tornillo metálico anti-retroceso, disponible en Kerk Motion Products, Inc. de Hollis, New Hampshire. La abrazadera de tubos 862 se une a una funda protectora 863 del tornillo conductor 866. La barra 865 y el riel deslizante 867 funcionan como una guía para la abrazadera de tubos 862. Los
10 sensores del eje Z 829, 827 (sensores ópticos insertados) cooperan con una etiqueta que se extiende desde la funda protectora 863 para indicar la parte más alta y más baja de las posiciones de descarga de los tubos aspiradores 860. Los sensores de los ejes Z son preferiblemente Optek Technology, Inc., modelo número OPB980T11, sensores, disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas.

15 Los cables llevan energía y señales de control a la estación de lavado de separación magnética 800, mediante un conector 870.

La estructura magnética móvil 810 inicialmente está en una posición baja (mostrado en artificial en la Figura 25), puesto que se ha verificado mediante el sensor 818, cuando la MTU 160 se inserta dentro de la estación de lavado
20 de separación magnética 800 a través de la abertura de inserción 804 y dentro de la unidad transportadora de MTU 820. Cuando la estructura magnética móvil 810 está en la posición baja, los campos magnéticos de los imanes 814 no tendrán un efecto sustancial sobre las partículas magnéticamente sensibles contenidas en la MTU 160. En el presente contexto, "efecto no sustancial" significa que las partículas magnéticamente sensibles no salen de la suspensión por la atracción de los campos magnéticos de los imanes 814. El montaje orbital del mezclador 828 mueve la unidad
25 transportadora de MTU 820 una porción de un orbital completo de manera que para mover la unidad transportadora de MTU 820 y una MTU 160 lateralmente, puesto que cada una de las micropuntas 170 transportadas mediante las estructuras que sujetan las micropuntas 176 de la MTU 160 se alinean con cada uno de los tubos de aspiración 960, como se muestra en la Figura 28. La posición de la unidad transportadora de MTU 820 puede ser verificada a través de la placa localizadora 846 y uno de los sensores 847, 848. Alternativamente, el motor de pasos 830 puede ser trasladado
30 un número conocido de pasos para colocar la unidad transportadora MTU 820 en la posición deseada, y uno de los sensores 847, 848 puede ser omitido.

La abrazadera de tubos 862 y los tubos aspiradores 860 se bajaron mediante el motor elevador 868 y el tornillo conductor 866 hasta que cada uno de los tubos aspiradores 860 introduce por fricción una micropunta 170 mantenida
35 en una estructura transportadora asociada 176 sobre la MTU 160.

Como se muestra en la Figura 25A, el extremo inferior de cada tubo aspirador se caracteriza por una construcción de pasos, que se estrecha, en consecuencia el tubo 860 tiene una primera porción 851 a lo largo de la mayor parte de la extensión del tubo, una segunda porción 853 que tiene un diámetro más pequeño que el de la primera porción 851,
40 y una tercera porción 855 que tiene un diámetro más pequeño que los de la segunda porción 853. El diámetro de la tercera porción 855 es tal para permitir que el extremo del tubo 860 se inserte dentro de la porción brillante 181 a través del orificio 180 de la micropunta 170 y para crear una fricción de interferencia se mantiene entre la superficie externa de la tercera porción 855 y las dos cadenas anulares 183 (ver Figura 46) que bordea la pared interior del orificio 180 de la micropunta 170. Un margen anular 857 se define en la transición entre la segunda porción 853 y la tercera
45 porción 855. El margen 857 limita la extensión a la que el tubo 860 puede ser insertado dentro de la micropunta 170, de manera que se pueda quitar la micropunta después de usarla, como se describirá más adelante.

Las micropuntas 170 al menos son parcialmente conductoras de electricidad, de manera que la presencia de una micropunta 170 sobre un tubo aspirador 860 puede ser verificada mediante la capacidad de un condensador que comprime
50 los tubos aspiradores 860 como una mitad del condensador y el soporte físico que le rodea de la estación de lavado de separación magnética 800 como la otra mitad del condensador. La capacidad cambiará cuando las micropuntas 170 se unan con los extremos de los tubos aspiradores 860.

Además, cinco sensores ópticos ranurados (no mostrados) pueden ser estratégicamente colocados encima del di-
55 visor 808 para verificar la presencia de una micropunta 170 sobre el extremo de cada tubo aspirador 860. "Sensores de presencia de micropuntas" preferidas son sensores Optek Technology, Inc., número de modelo OPB930W51, disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas. Una micropunta 170 sobre el extremo de un tubo aspirador 860 romperá el rayo de un sensor asociado para verificar la presencia de la micropunta 170. Si, tras el movimiento de retirada de una micropunta, la unión de la micropunta no se verifica mediante los sensores presentes en la micropunta
60 para los cinco tubos aspiradores 860, la MTU 160 debe ser abortada. La MTU abortada se recupera de la estación de lavado de separación magnética 800 y se envía a la cola de desactivación 750 y finalmente se descarta.

Tras la unión exitosa de la micropunta, el montaje orbital del mezclador 828 devuelve la unidad transportadora MTU 820 a una posición de transferencia de fluido mostrada en la Figura 27 en cuanto se verifica mediante la placa
65 localizadora 846 y uno o ambos sensores 847, 848.

La estructura magnética móvil 810 se eleva hasta la posición superior mostrada en la Figura 24 de manera que los imanes 814 se disponen adyacentes a los laterales opuestos de la MTU 160. Con los contenidos de la MTU sujetos

a los campos magnéticos de los imanes 814, las partículas magnéticamente sensibles unidas indirectamente con los ácidos nucleicos diana llegarán a los laterales de los recipientes individuales 162 adyacentes a los imanes 814. El material restante dentro de los recipientes 162 debería permanecer sustancialmente indemne, por lo que se aíslan los ácidos nucleicos diana. La estructura magnética móvil 810 permanecerá en la posición elevada durante un tiempo de reposo apropiado, como se define mediante el protocolo del ensayo y se controla mediante el programa de gestión del ensayo, para permitir a las partículas magnéticas adherirse a los laterales de los recipientes respectivos 162.

Los tubos aspiradores se bajan entonces dentro de los recipientes 162 de la MTU 162 para aspirar el contenido del fluido de los recipientes individuales 162, mientras que las partículas magnéticas quedan en los recipientes 162, adheridas a los laterales de los mismos, adyacentes a los imanes 814. Las micropuntas 170 en los extremos de los tubos aspiradores 860 aseguran que el contenido de cada vaso del recipiente 162 no está en contacto con los laterales de los tubos aspiradores 860 durante el procedimiento de aspirado. A causa de que las micropuntas 170 se desharán antes que una MTU subsiguiente se procese en la estación de lavado de separación magnética 800, se minimiza la probabilidad de contaminación cruzada por los tubos aspiradores 860.

Las micropuntas 170 eléctricamente conductoras pueden usarse de manera conocida para comprobar el nivel de capacidad de fluido dentro de los recipientes 162 de las MTU. Los tubos aspiradores 860 y las micropuntas conductoras 170 comprenden la mitad de un condensador, la estructura conductora que rodea dentro de la estación de lavado de la separación magnética comprende la segunda mitad del condensador, y el fluido medio entre las dos mitades del condensador constituye el dieléctrico. La capacidad cambia debido a que puede detectarse un cambio en la naturaleza del dieléctrico.

El circuito capacitivo de los tubos aspiradores 860 puede fijarse de manera que los cinco tubos aspiradores 860 operan como un mecanismo sensor del nivel de banda simple. Como un mecanismo sensor del nivel de banda simple, el circuito solo determinará si el nivel de fluido en uno de los recipientes 162 es alto, sino que no puede determinar si el nivel de fluido en uno de los recipientes es bajo. En otras palabras, cuando cualquiera de los tubos aspiradores 860 y su micropunta 170 asociada contacta con el fluido dentro de un recipiente, la capacitividad del sistema cambia debido a los cambios en el dieléctrico. Si la posición Z de los tubos aspiradores 860 en la que el cambio de capacitividad tiene lugar es demasiado alta, entonces está indicado un nivel de fluido alto en al menos un recipiente, implicando en consecuencia un fallo de la aspiración. Por otro lado, si la posición Z de los tubos aspiradores a la que tienen lugar el cambio de capacitividad es correcto, el circuito no puede diferenciar entre los tubos aspiradores, y, por tanto, si uno o más de los otros tubos no han contactado todavía con la parte superior del fluido, debido a un nivel de fluido bajo, el nivel de fluido bajo no será detectado.

Alternativamente, el circuito de capacidad del tubo aspirador puede fijarse de manera que cada uno de los cinco tubos aspiradores 860 opere como un mecanismo sensor del nivel individual.

Con los cinco mecanismos sensores del nivel, el circuito sensor del nivel de la capacidad puede detectar la aspiración del fluido fallida en uno o más de los recipientes 162 si el nivel de fluido en uno o más de los recipientes es alto. El circuito sensor individual del nivel de capacidad puede detectar la dispensación de fluido fallida en uno o más de los recipientes 162 si el nivel de fluido en uno o más de los recipientes es bajo. Además, el circuito sensor del nivel de capacidad puede usarse para la verificación del volumen para determinar si el volumen en cada recipiente 162 están dentro de un rango prescrito. La verificación del volumen puede ser realizada parando el descenso de los tubos aspiradores 860 en una posición por encima de los niveles esperados del fluido, p.ej. 110% de los niveles esperados del fluido, para asegurar que ningún vaso del recipiente tiene un nivel alto, y entonces detiene el descenso de los vasos aspiradores de los tubos 860 en una posición por debajo de los niveles esperados de fluido, por ejemplo, el 90% de los niveles esperados de fluido, para asegurar que cada uno de los recipientes tiene un nivel de fluido al menos alto.

Tras la aspiración, los tubos aspiradores 860 se elevan, la estructura magnética móvil 810 se baja, y un volumen prescrito de tampón de lavado se dispensa en cada recipiente 162 de la MTU 160 a través de la boquilla del dispensador del tampón de lavado 858. Para prevenir que cuelguen gotas de la boquilla del dispensador de tampón de lavado 858, se prefiere una post-aspiración breve del aire dispensado.

La unidad mezcladora orbital 828 traslada entonces los transportadores de la MTU 820 en una ruta orbital horizontal a alta frecuencia para mezclar el contenido de la MTU 160. Se prefiere mezclar mediante movimiento, o agitación, la MTU en un plano horizontal para evitar salpicar el contenido del fluido de la MTU y para evitar la creación de aerosoles. Tras el mezclado, la unidad mezcladora orbital 828 detiene la unidad transportadora MTU 820 en la posición de transferencia del fluido.

Para purificar más los ácidos nucleicos diana, la estructura magnética móvil 810 se vuelve a alzar y se mantiene en la posición superior durante un periodo de reposo prescrito. Tras el reposo del movimiento magnético, los tubos aspiradores 860 con las micropuntas 170 unidas se bajan a las partes inferiores de los recipientes 162 de la MTU 160 para aspirar el fluido de la muestra prueba y el tampón de lavado en un procedimiento de aspiración esencialmente el mismo que el descrito anteriormente.

Uno o más ciclos de lavado adicionales, cada uno comprendiendo una dispensación, mezcla, reposo del movimiento magnético, y secuencia de aspirado, pueden ser realizados como se define en el protocolo del ensayo. Aquellos entendidos en el campo de los ensayos diagnósticos basados en ácidos nucleicos serán capaces de determinar los tiem-

ES 2 286 750 T3

pos de reposo del movimiento magnético apropiados, número de ciclos de lavado, tampones de lavado, etcétera, para un procedimiento de captura de la diana deseada.

5 Mientras el número de estaciones de lavado de separación magnética 800 puede variar, dependiendo del rendimiento deseado, el analizador 50 preferiblemente incluye cinco estaciones de lavado de separación magnética 800, de manera que un procedimiento de lavado de separación magnética puede realizarse sobre cinco MTU diferentes en paralelo.

10 Tras el paso de lavado final, la estructura magnética móvil 810 se traslada a la posición baja y la MTU 160 se traslada desde la estación de lavado de separación magnética 800 por el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 y luego se coloca en el mezclador orbital izquierdo 552.

15 Después que la MTU 160 se traslade desde la estación de lavado, las micropuntas 170 se desmontan de los tubos de aspiración 860 mediante una placa eyectora 872 localizada en la parte inferior de la sección inferior 803 de la cubierta 802.

20 La placa eyectora 872 tiene un número de orificios desmontadores alineados 871 correspondientes en número al número de tubos de aspiración 860, que es cinco en la realización preferida. Como se muestra en las Figuras 29A a 29D, cada orificio eyector 871 incluye una primera porción 873, una segunda porción 875 más pequeña que la primera porción 873, y un bisel 877 que rodea las porciones 873 y 875. La placa eyectora 872 está orientada en la parte inferior de la cubierta 802 de manera que la porción pequeña 875 de cada orificio eyector 871 se alinea generalmente con cada uno de los tubos de aspiración asociados 860, como se muestra en la Figura 29A. Los tubos de aspiración 860 se bajan de manera que la micropunta 170 al extremo de cada tubo aspirador 860 se traba con el orificio eyector 871. La porción pequeña 875 es demasiado pequeña para albergar el diámetro de una micropunta 170, así el bisel 877 dirige la micropunta 170 y el tubo aspirador 860 hacia la porción más grande 873; como se muestra en la Figura 29B. Los tubos aspiradores 860 están hechos de un material elásticamente flexible, preferiblemente acero inoxidable, de manera que, como los tubos aspiradores 860 continúan para descender, la porción biselada 877 provoca que los tubos aspiradores 860 se deslicen lateralmente. La porción pequeña 875 del orificio eyector 871 puede albergar el diámetro del tubo aspirador 860, de manera que después de que el borde 177 del micropunta 170 despeje la parte inferior del orificio eyector 871, cada uno de los tubos aspiradores 860 se desliza, debido a su propia resistencia, en la porción pequeña 875 del orificio eyector 871 como se muestra en la Figura 29C. Los tubos aspiradores 860 entonces se elevan, y el borde 177 de cada micropunta 170 se traba con el borde periférico inferior de la porción 875 del orificio eyector 871. Como los tubos aspiradores 860 ascienden más, las micropuntas 170 se desmontan de los tubos aspiradores 860 mediante los orificios eyectores 871 (ver Figura 29D). Las micropuntas desmontadas 170 están dirigidas por una rampa en un contenedor de desecho de sólidos, tales como el cubo de desecho de micropuntas 1134.

La capacidad de los tubos de aspiración 860 se evalúa para verificar que todos las micropuntas 170 han sido desmontadas y descartadas. El paso de desmontaje puede repetirse si es necesario.

40 Una placa eyectora alternativa 882 se muestra en las Figuras 31A a 31C. La placa eyectora 882 incluye un número de orificios eyectores 881 correspondientes al número de tubos aspiradores 860, que es cinco en la realización preferida. Cada orificio eyector 881 incluye un orificio pasante 883 rodeado por una fresadora biselada 887. Un par de espigas 885 se extienden lateralmente desde posiciones diamétricamente opuestas debajo del orificio pasante 883. Las espigas 885 preferiblemente están hechas de una rueda de cierre e incluye una muesca en v en sus extremos.

45 Puesto que un tubo aspirador 860 con un micropunta 170 dispuesto sobre su extremo se baja hacia el orificio eyector 881, la porción biselada 887 asegura que cualquiera de los tubos desalineados se coloquen en el tubo pasante 883. El espacio entre los extremos de las espigas opuestas 885 es menor que el diámetro de la micropunta 170, de manera que el tubo aspirador 860 y la micropunta 170 se bajan, la micropunta se traba con las espigas 885, causando el deslizamiento descendiente puesto que la micropunta 170 está forzada entre las espigas 885. Cuando los tubos aspiradores 860 se elevan, las muescas 886 de las espigas 885 agarran el material relativamente blando de la micropunta 170, previniendo así el movimiento ascendente de la micropunta 170 con respecto a las espigas 885. Puesto que los tubos continúan ascendiendo, las espigas 885 quitan el tubo 860 del micropunta 170. Cuando los tubos aspiradores 860 se bajan subsiguientemente para desmontar el siguiente conjunto de micropuntas, la micropunta sostenida entre las espigas del desmontaje anterior, se presiona a través de las espigas mediante la siguiente micropunta y se dirige hacia el cubo de desechos 1134 (ver Figura 52) localizada en el bastidor inferior 1100 generalmente debajo de las cinco estaciones de lavado de separación magnética 800.

60 Otra placa eyectora alternativa 1400, que es la preferida, se muestra en las Figuras 30A-30D. La placa eyectora 1400 incluye cinco cavidades desmontadoras 1402, cada una incluyendo una porción frusto-cónica inicial 1404. La porción frusto-cónica 1404 se estrecha abajo hacia una porción en forma de cuello 1406 que conecta con una sección recta alargada 1408. La sección recta 1408 se compensa con respecto al centro de la porción en forma de cuello 1406, de manera que un lateral de la sección recta 1408 se nivela con un lateral de la porción en forma de cuello 1406, y un lateral opuesto de la sección recta 1408 se compensa a partir de y rebaja el lateral de la porción en forma de cuello 1406, de ese modo formando una cornisa 1414. Tras la sección recta 1408, una porción en pendiente 1410 se proporciona en un lado de la cavidad desmontadora 1402 opuesta a la cornisa 1414. La porción en pendiente 1410 se estrecha interiormente hacia una abertura de la parte inferior 1412.

ES 2 286 750 T3

Como un tubo aspirador 860 con un micropunta 170 sobre su extremo se traslada hacia la cavidad desmontadora 1402, la porción frusto-cónica 1404 dirige el micropunta 170 y el tubo 860 hacia la porción en forma de cuello 1406. El tubo aspirador 860 continúa descendiendo, y el micropunta 170 entra la sección recta 1408 como el borde 177 del micropunta 170 despeja la parte inferior de la porción frusto-cónica 1404 y pasa a través de la porción en forma de cuello 1406.

Si el tubo aspirador 860 y la cavidad desmontadora 1402 están cercanos, preferiblemente alineados, una porción del borde 177 del micropunta 170 estará dispuesta debajo de la repisa 1414 de la cavidad desmontadora 1402 cuando el micropunta 170 se ha trasladado a través de la porción en forma de cuello 1406 y en la sección recta 1408. Para asegurar que una porción del borde 177 estará dispuesta debajo de la repisa 1414, el micropunta 170 une la porción encajada más baja 1410 puesto que el tubo aspirador 860 desciende más para impulsar el tubo aspirador lateralmente para dirigir el micropunta 170 debajo de la repisa 1414.

El margen anular 857 (ver Figura 25A) formado en la parte inferior del tubo aspirador 860 asegura que el tubo 860 no esté forzado en el orificio pasante 180 de la micropunta 170 puesto que el tubo 860 se baja en la cavidad desmontadora 1402. El tubo aspirador 860 entonces asciende, y la repisa 1414 coge el borde 177 y desmonta el tubo 860 de la micropunta 170. La micropunta 170 desprendida cae a través de la abertura de la parte inferior 1412 y en el cubo de desecho 1134 en el bastidor inferior 1100 (ver Figura 52).

Con cada uno de las placas eyectoras descritas anteriormente, la posición de los elementos micropunta-desmontadora no son todas las mismas. Por ejemplo, las repisas 1414 de las cavidades desmontadoras 1402 de la placa eyectora 1400 no están todas las cavidades a la misma altura. Preferiblemente, tres elementos micropunta-desmontados están a una altura, y dos elementos micropunta-desmontados están ligeramente a una altura diferente encima o debajo de los otros tres elementos. El resultado de los elementos compensados micropunta-desmontadora es que la fricción estática del micropunta 170 sobre el extremo del tubo aspirador 860 no debe superarse, o interrumpirse, para los cinco tubos 860 a la vez. Puesto que los tubos aspiradores 860 empiezan a ascender, la fricción estática de los micropunta 170 se interrumpe por un conjunto (dos o tres) de tubos aspiradores 860 primero, y luego, puesto que los tubos 860 continúan ascendiendo, la fricción estática de las micropuntas 170 se interrumpe para los tubos 860 restantes. Por no interrumpir la fricción estática de las micropuntas 170 para los cinco tubos aspiradores 860 enseguida, las cargas alas que la abrazadera de tubos 862, el tornillo conductor 866, funda protectora 863, y motor elevador 868 se mantienen sujetos a un nivel bajo.

Mezcladores orbitales

El mezclador orbital izquierdo 552 (y el mezclador orbital derecho 550), como se muestra en las Figuras 32-34, se construyen y se utilizan de la misma manera como la sección del alojamiento inferior 803 y la unidad mezcladora orbital 828 de las estaciones de lavado de separación magnética 800 descritos antes.

Específicamente, el mezclador orbital 550 (552) incluye un alojamiento 554, incluyendo una placa frontal 551, una placa trasera, y pestañas de montar 555, 556, para montar el mezclador orbital 550 (552) a la placa de datos 82. Una abertura insertada 557 se forma en un borde del alojamiento 554. Un transportador de MTU 558 tiene una placa de horquilla 560 unida a la parte inferior de la misma y una horquilla 562 que retiene las MTU unidas a la porción trasera del transportador 558 con puntas opuestas de la horquilla 562 que se extienden en una cavidad interior del transportador 558 que acomoda la MTU. Un montaje del mezclador orbital 564 incluye un motor conductor 566 montado a una placa de montaje del motor 567, una rueda motriz 568 que tiene una clavija excéntrica 570, una rueda tensora 572 que tiene una clavija excéntrica 573, y una correa 574. El motor conductor 566 es preferiblemente un motor de pasos, y más preferiblemente un VEXTA, modelo número PK245-02A, disponible en Oriental Motors Ltd. de Tokyo, Japón. La correa 574 es preferiblemente una correa de distribución, modelo número A 6G16-170012, disponible en SDP/SI de New Hyde Park, Nueva York. La unidad mezcladora orbital 564 se acopla al transportador de MTU 558 en una ruta orbital para agitar el contenido de la MTU. La rueda motriz 568 incluye una placa localizadora 576, que, junto con el sensor 578 unido a la placa de montaje del sensor 579, verifica el posicionamiento cercano del transportador de MTU 558 para insertar una MTU 160 en el mezclador orbital 552 (550) y recuperar una MTU 160 del mezclador orbital. El sensor 578 es preferiblemente un Optek technology, Inc. de Carrollton, Texas.

Una placa de la parte superior 580 se une al alojamiento de la parte superior 554. La placa de la parte superior 580 del mezclador orbital izquierdo 552 incluye un número de accesorios de los tubos 582, preferiblemente cinco, a los que se acoplan un número parecido de tubos flexibles de reparto (no mostrados) para distribuir un fluido desde un contenedor grande de fluidos a una MTU 160 localizada dentro del mezclador mediante boquillas dispensadoras 583. La placa de la parte superior 580 también incluye un conjunto de aberturas de la pipeta 581, correspondientes en número al número de recipientes individuales 162 que comprende una MTU simple 160, que es preferiblemente cinco.

Con la MTU 160 estacionaria en el mezclador orbital izquierdo 552, la unidad de pipeta 480 de la unidad de pipeta de la izquierda 470 transfiere un volumen prescrito de reactivo de amplificación desde un contenedor dentro de la cámara refrigerante del reactivo 900 en cada recipiente 162 de la MTU 160 a través de las aberturas de la pipeta 581. El reactivo de amplificación usado dependerá del procedimiento de amplificación que se sigue. Varios procedimientos de amplificación son bien conocidos para aquellos entendidos de la materia de ensayos diagnósticos basadas en ácidos nucleicos, un número de los cuales se discute en la sección de antecedentes anterior.

ES 2 286 750 T3

A continuación, el contenido de la MTU se mezcla mediante la unidad mezcladora orbital 564 del mezclador orbital 552 para asegurar la exposición cercana del ácido nucleico diana al reactivo de amplificación. Para un procedimiento de amplificación deseado, aquellos entendidos en la materia de ensayos diagnósticos basadas en ácidos nucleicos serán capaces de determinar los componentes apropiados y cantidades de un reactivo de amplificación, así como mezclar frecuencias y duraciones.

Tras pipetear el reactivo de amplificación en la MTU 160, la unidad de la pipeta 480 se traslada a un vaso de enjuagado (descrito más adelante) sobre la cubierta de procesamiento 200, y la unidad de la pipeta 480 se lava con agua destilada a través de la sonda 481. El agua destilada se bombea desde el contenedor 1140 del bastidor inferior 1100, y el agua purgada se recoge en un contenedor de recuperación de líquidos 1128 en el bastidor inferior 1100.

Tras mezclar los contenidos de la MTU 160, una capa de aceite de silicio se dispensa en cada vaso del recipiente a través de las boquillas dispensadoras 583. La capa de aceite, bombeado desde los contenedores 1148 en el bastidor inferior 1100, ayuda a prevenir la evaporación y el salpicado del contenido de fluidos de la MTU 160 durante la subsiguiente manipulación e incubación de la MTU 160 y su contenido.

Cámara refrigerante de reactivos

La cámara de refrigeración de reactivos 900 ahora será descrita.

En referencia a las Figuras 35-39, la cámara de refrigeración de reactivos 900 incluye una camisa aislante 902 ajustada alrededor de una cubierta cilíndrica 904, preferiblemente hecha de aluminio. Una tapa 906, preferiblemente hecha de Delrin, colocada a lo alto de la cubierta 904 con una etiqueta de registro 905 de la tapa 906 encajada dentro de la ranura 907 en la cubierta 904 para asegurar la orientación cercana de la tapa 906. Un sensor óptico puede proporcionarse próximo a o dentro de la ranura 907 para verificar que la etiqueta 905 se sitúa dentro de la ranura 907. Alternativamente, una unidad de sensor óptico 909 puede estar asegurado a una repisa de un borde superior del alojamiento 904 para verificar la localización de la tapa. El montaje del sensor óptico 909 coopera con la estructura de conexión del sensor (no mostrada) sobre la tapa 906 para verificar que la tapa está en su sitio. La unidad de sensor óptico 909 preferiblemente incluye un sensor óptico insertado de Optek Technology, Inc., modelo número OPB980T11, disponible en Optek technology, Inc. de Carrollton, Texas. La tapa 906 también incluye aberturas de pipetas 908 a través de las que las unidades de pipetas 480, 482 pueden acceder a los contenedores de reactivos dentro de la cámara de refrigeración 900.

El alojamiento 904 se une a una plancha inferior 910, y la plancha 910 se une a la placa de datos 82 mediante formas de cierres mecánicos adecuados que se extienden a través de las aberturas formadas en las pestañas montadoras 911 espaciadas alrededor de la periferia de la plancha 910. Las unidades refrigerantes 912, preferiblemente dos, se unen a la plancha 910. Cada unidad refrigerante 912 comprende un módulo termoeléctrico 914 unido a la superficie de la parte inferior de la plancha 910. Los módulos termoeléctricos disponibles en Melcor, Inc. de Trenton, New Jersey, modelo número CP1.4-127-06L, proporcionan la capacidad refrigerante deseada. Un radiador 916, incluyendo un conjunto de aletas disipadoras de calor 915, se une a, o puede estar integrado con la superficie de la parte inferior de la plancha 910, directamente debajo del módulo termoeléctrico 914. Una unidad ventiladora 918 se une a una posición para disipar calor lejos del radiador 916. Las unidades ventiladoras 918 son preferiblemente ventiladores Orix, modelo número MD825B-24, disponible en Oriental Motors Ltd. De Tokyo, Japón. Juntas, las unidades refrigerantes 912 enfrían el interior de la cubierta 904 a una temperatura prescrita para el beneficio de los reactivos sensibles a la temperatura (por ejemplo, enzimas) almacenados dentro de la cámara 900.

Dos sensores de temperatura (no mostrados) se disponen dentro del alojamiento 904 cámara refrigerante 900 para monitorizar y controlar la temperatura interior de la misma. Los sensores de temperatura son preferiblemente resistencias térmicas (10KOhm a 25°C), y resistencias térmicas de series YSU 44036 disponibles e YSI, Inc. de Yellow Springs, Ohio son más preferidos. Las resistencias térmicas YSI son preferidas a causa de su alta precisión y la intercambiabilidad de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ proporcionada por las resistencias térmicas YSI desde una resistencia térmica a otra. Uno de los sensores es un sensor de control primario de la temperatura, y el otro es un sensor de la monitorización de la temperatura. En la base de las indicaciones de temperatura del sensor de control primario, el controlador insertado ajusta la potencia a los módulos termoeléctricos 914 y/o la potencia a las unidades ventiladoras 918 para controlar la temperatura de la cámara de refrigeración. El sensor de monitorización de la temperatura proporciona una comprobación de la verificación del sensor de control primario de la temperatura.

Como se muestra en la Figura 37, la cubeta contenedora 922 es una estructura giratoria de una pieza con cavidades del soporte de contenedores 924 medidas y moldeadas para recibir y soportar contenedores específicas de reactivos 925. Un sistema conductor para la bandeja contenedora 922 incluye un motor 926, un rodillo pequeño 931 sobre el árbol del motor 926, una correa 928, un rodillo 930, y un eje 932.

(es preferido un motor de pasos VEXTA, modelo número PK265-02A, disponible en Oriental Motor Co., Ltd. de Tokyo, Japón, y una correa de distribución SDP, Series GT®, disponible en SDP/SI de New Hyde Park, Nueva York.). El motor 926 y las unidades refrigerantes 912 se extienden a través de aberturas (no mostrado) formadas en la placa de datos 82 y se extienden debajo de la plancha 910.

ES 2 286 750 T3

La bandeja contendora 922 puede incluir una palanca central 923 para facilitar la instalación de la bandeja 922 dentro y la retirada de la bandeja 922 desde el alojamiento 904. Una porción de la parte superior 933 del eje 932 se extiende a través de la plancha 910 y es recibida mediante una abertura de unión (no mostrada) en la parte inferior de la bandeja 922. Un sensor 940 que se extiende a través de la plancha 910 y en el alojamiento 904 verifica que la bandeja 922 está en su sitio dentro del alojamiento 904. El sensor 904 es preferiblemente un sensor de la capacidad de proximidad disponible en Advance Controls, Inc., de Bradenton, Florida, modelo número FCP2.

Un codificador de posiciones 934 (preferiblemente un disco insertado) junto con un sensor óptico 935 puede usarse para detectar la posición de la bandeja contendora 922, de manera que una botella de reactivos específicos 925 puede alinearse bajo las aberturas de la pipeta 908 en la tapa 906.

Como se muestra en la Figura 36, una alternativa preferida a al codificador de posiciones 934 y el sensor óptico 935 incluye cuatro sensores ópticos insertados 937 (solo dos sensores son visibles en la Figura 36) proporcionados dentro de la cubierta 904 a lo largo con una clavija indicadora (no mostrada) que se extiende desde la parte inferior de la bandeja contendora 922. Un sensor se proporciona para cada cuadrante de la bandeja contendora 922, y el indicador pone en marcha uno de los cuatro sensores para indicar qué cuadrante de la bandeja contendora 922 se alinea con las aberturas de la pipeta 908. Los sensores 937 son preferiblemente sensores Optek Technology, Inc., modelo número OPB980T11, disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas.

Una alternativa preferida a la cubeta contendora de una pieza 922 mostrada en la Figura 37 es una bandeja modular 1922 mostrado en las Figuras 35 Y 39. La bandeja 1922 incluye una placa de base circular 1926 y un poste de la palanca 1923 unido a una porción central del mismo. Las piezas modulares 1930 que tienen cavidades del soporte de contenedores 1924 son preferiblemente conectadas una a la otra y a la placa base 1926 mediante las clavijas 1928 y tornillos (no mostrados) para formar la bandeja circular 1922. Otros modos de asegurar las piezas modulares 1930 pueden ser empleados en la alternativa a las clavijas 1928 y tornillos. Las piezas modulares 1930 mostradas en las Figuras son cuadrantes de un círculo, y así, por supuesto, estas cuatro piezas requerirían completar la cubeta 1922. Aunque se prefieren los cuadrantes, las piezas modulares sin embargo pueden ser sectores de varios tamaños, tales como, por ejemplo, la $\frac{1}{2}$ de un círculo $\frac{1}{8}$ de un círculo.

Las etiquetas alfanuméricas de la localización de contenedores 1940 están preferiblemente en la placa base 1926 para identificar posiciones dentro de la bandeja 1922 para contenedores de reactivos. El esquema de etiquetaje preferido incluye una pareja de número-letra rodeadas con un círculo que comprenden una letra principal A, E, P, o S con un número seguido 1, 2, 3, o 4. Las letras A, E, P, y S designan el reactivo de amplificación, reactivo enzimático reactivo sonda, y reactivo selectivo, respectivamente correspondientes al modo preferido de uso del analizador 50, y los números 1-4 designan un cuadrante de la bandeja 1922. Cada pieza modular 1930 incluye un orificio circular 1934 en la parte inferior de cada cavidad del soporte de contenedores 1924. Los orificios 1934 se alinean con las etiquetas de localización de contenedores 1940, de manera que las etiquetas 1940 pueden verse cuando las piezas modulares 1930 están en su lugar sobre la placa base 1926.

Las piezas modulares 1930 de la bandeja contendora 1922 están configuradas para acomoda los contenedores de reactivos de diferentes tamaños correspondientes a las cantidades de reactivos suficientes para realizar doscientos cincuenta (250) ensayos o cantidades de reactivo suficientes para realizar quinientos (500) ensayos. Los cuatro cuadrantes modulares de 250 ensayos permiten que la cámara refrigerante de reactivos se mantenga para 1000 ensayos, y los cuatro cuadrantes modulares de 500 ensayos permiten que la cámara refrigerante de reactivos se mantenga para 2000 ensayos. Los cuadrantes modulares para los kits de reactivos de los 250 o 500 ensayos pueden ser mezclados y combinados para configurar la bandeja contendora para albergar varios números de un tipo de ensayo simple o varios números de múltiples tipos de ensayos diferentes.

Una arandela de aislamiento 938 se dispone entre la bandeja del contenedor 922 y la plancha 910. Se proporcionan potencia, control, temperatura, y señales de posición a y desde la cámara de refrigeración de reactivos 900 mediante un conector 936 y un cable (no mostrado) unido al controlador insertado del analizador 50.

Un lector de códigos de barras 941 está montado en una placa detectora montada 939 unida a la plancha 910 enfrente de una abertura 942 formada en una pared lateral de la cámara de refrigeración 900. El detector de código de barras 941 es capaz de detectar información del código de barras de cada uno de los contenedores de reactivos llevados por la bandeja contendora 922. Como se muestra en la Figura 39, las ranuras longitudinales se forman a lo largo de las cavidades del soporte de contenedores 1924, y la información del código de barras dispuesta en los laterales del contenedor de reactivos mantenido en las cavidades del soporte de contenedores 1924, puede ser alineado con las ranuras 1932 para permitir que el detector de código de barras 941 detecte la información del código de barras. Un detector de código de barras preferido está disponible en Microscan de Newbury Park, California bajo el número de modelo FTS-0710-0001.

Las cubetas de enjuague de pipetas 1942, 1944 se unen al lateral de la cubierta 904. Cada cubeta de enjuague 1942, 1944 proporciona una estructura cerrada con una abertura receptora de sondas 1941, 1945, respectivamente, formadas en una panel de la parte superior de las mismas y un tubo de drenaje de desechos 1946, 1948, respectivamente, conectados a una porción de la parte inferior de los mismos. Una sonda de una unidad de pipeta puede ser insertada en la cubeta de enjuague 1942, 1944 a través de la abertura receptora de sondas 1941, 1945, y un fluido de lavado y/o de enjuague puede pasar a través de la sonda y dentro de la cubeta. El fluido en la cubeta de enjuague 1942, 1944 es

ES 2 286 750 T3

conducido por el respectivo tubo de drenaje de desechos 1946, 1948 al contenedor de desechos de fluidos apropiado en el bastidor inferior 1100. En la colocación preferida y el modo de operación del analizador 50, la sonda 481 de la unidad de pipeta 480 se enjuaga en la cubeta de enjuague 1942, y la sonda 483 de la unidad de pipeta 482 se enjuaga en la cubeta de enjuague 1944.

Después de añadir el reactivo de amplificación y el aceite a los recipientes 162 de la MTU 160 en el mezclador orbital izquierdo 552, el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 recupera la MTU 160 a partir del mezclador orbital izquierdo 552 y traslada la MTU 160 a una estación de aumento de temperatura 700 que es accesible al mecanismo de transporte lateral izquierdo 502, p.ej., sobre el lateral izquierdo de la cubierta química 200, para incrementar la temperatura de la MTU 160 y su contenido a alrededor de 60°C.

Tras el suficiente tiempo de calentamiento en la estación de aumento de temperatura 700, el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 entonces traslada la MTU 160 al incubadora de captura de dianas y de hibridación 600. Se abre la puerta distribuidora lateral izquierda de la incubadora de captura de dianas y de hibridación 600, y la unidad 671 del carrusel de la MTU que se encuentra en la incubadora 600 presenta una estación 676 vacía que permitirá que el mecanismo de transporte lateral izquierdo inserte la MTU en la incubadora 600. Entonces se incuba la MTU 160 junto con su contenido aproximadamente a unos 60°C durante el tiempo de incubación recomendado. Durante la incubación la unidad 671 del carrusel de la MTU puede estar rotando de forma continua en la incubadora 600 mientras otros MTU 600 son extraídos o insertados en el mismo.

La incubación a 60°C en la incubadora de hibridación 600 permite la disociación del complejo de hibridación de ácido nucleico de la captura de la sonda o de la diana del polinucleótido inmovilizado que se encuentra en la solución de ensayo. A esta temperatura los cebadores de oligonucleótidos introducidos a partir del compartimiento de enfriamiento de reactivos 900 puede hibridarse con el ácido nucleico diana y por lo tanto facilitar la amplificación de la secuencia de bases nucleotídicas diana.

Tras la incubación la unidad 671 del carrusel de la MTU que se encuentra en la incubadora 600 hace rotar a la MTU 160 hacia la puerta de distribución lateral izquierda 624, esta puerta se abre y el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 retira la MTU 160 de la unidad del carrusel 671 de la incubadora de captura de dianas y de hibridación. El mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 pasa a mover e insertar la MTU 160 en una estación de disminución de temperatura 700 disponible, que a su vez es accesible para el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502. La temperatura de la MTU 160 y de su contenido es disminuida hasta unos 40°C en dicha estación. Seguidamente el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 retira la MTU 160 de la estación y la lleva a la incubadora de temperatura activa y de enfriamiento de lectura previa 602. Se abre la puerta de distribución lateral izquierda de la incubadora AT 602 y la unidad de carrusel de la MTU 671 de la incubadora 602 presenta una estación de MTU 676 vacía. De este modo el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 puede insertar la MTU en la incubadora 602. Dentro de la incubadora de temperatura activa y de enfriamiento de lectura previa 602 la MTU es incubada a unos 41°C durante un periodo de tiempo necesario para estabilizar la temperatura de la MTU.

A partir de esta última incubadora, el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 mueve la MTU hacia la incubadora de amplificación 604 en la cual la temperatura de la MTU se estabiliza a 41,5°C. La unidad de carrusel de la MTU 671 de la incubadora de amplificación 604 rota para colocar la MTU en la estación de pipeteado bajo la abertura para las pipetas 662 creada en la cubierta 611 (véase por ejemplo la Figura 19). La cubeta contenedora 922 del compartimiento de enfriamiento de reactivos 900 gira para situar el recipiente de los reactivos enzimáticos bajo una abertura de pipeta 908; la unidad de pipeta 482 de la unidad de pipeta 470 transfiere el reactivo enzimático desde el compartimiento de enfriamiento de reactivos 900 a cada uno de los recipientes 162 de la MTU 160.

Tal como se ha explicado anteriormente, las unidades de pipeta 480, 482 utilizan un sistema de detección del nivel de capacidad para asegurar el nivel de fluido del recipiente y así sumergir solamente una pequeña porción del final de la sonda 481, 483 de la unidad de pipeta 480, 482 para pipetear líquido del recipiente. Las unidades de pipeta 480, 482 descienden preferentemente a la vez que el líquido es llevado hacia la sonda respectiva 481, 483 para mantener el fragmento final de la sonda sumergido a una profundidad constante. Después de pipetear reactivo en la unidad de pipeta 480 o en la 482, la unidad crea una burbuja de aire de 10 μ l en el final de la sonda respectiva 481 o 483 para asegurar que no cae ninguna gota a partir del final de dicha sonda.

Después de añadir reactivo enzimático a cada recipiente 162 la unidad de carrusel de la MTU 671 de la incubadora de amplificación 604 hace girar la MTU 160 hacia el mezclador lineal de disco oblicuo 634 de la incubadora de amplificación 604. Así, la MTU y su contenido son mezclados, tal como se describe anteriormente, a unos 10Hz para facilitar la exposición del ácido nucleico diana al reactivo enzimático añadido. La unidad de pipeta 482 es movida hacia la cubeta de enjuague 1942 y la sonda 483 es enjuagada con un pase de agua destilada.

La MTU 160 pasa a ser incubada en una incubadora de amplificación 604 a 41,5°C aproximadamente durante un periodo de tiempo recomendado. El periodo de incubación debería ser suficientemente largo como para permitir la amplificación de por lo menos una secuencia de bases nucleotídicas diana contenida en uno o más ácidos nucleicos diana que pueden estar presentes en los tubos del recipiente 162. A pesar de que la realización preferida se diseña para facilitar la amplificación mediante un procedimiento de amplificación mediado por la transcripción (AMT), comentado en la sección *supra* de los antecedentes, los técnicos apreciarán fácilmente aquellas modificaciones necesarias para realizar otros procedimientos de amplificación usando el analizador 50. Además, es preferible añadir una secuencia

ES 2 286 750 T3

al principio del ensayo para así poder confirmar que las condiciones de amplificación y los reactivos fueron los apropiados para el proceso. Los controles internos son ampliamente conocidos en la profesión por lo que no es necesario comentarlos aquí.

5 Después de la incubación de amplificación el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 mueve la MTU 160 desde la incubadora de amplificación 604 hasta una estación de aumento de temperatura disponible 700 que sea accesible para dicho mecanismo de transporte y así llevar la MTU 160 y su contenido a una temperatura de unos 60°C. Entonces el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 sitúa la MTU 160 en la incubadora de hibridación 606 donde será girada hacia una estación de pipeteado. A partir del compartimiento de enfriamiento de reactivos 900 la
10 unidad de pipeta 480 pipetea un reactivo de sonda en cada recipiente a través de las aberturas 662 de la tapa 611 de la incubadora de hibridación 606. El reactivo de sonda incluye sondas de detección quimioluminiscente y preferentemente sondas marcadas con éster de acridinio (EA) que pueden ser detectadas mediante un ensayo de protección de hibridación (HPA). Tanto las sondas marcadas con éster de acridinio como el ensayo HPA son ampliamente conocidos en la profesión y están descritos más detalladamente en la sección *supra* de los antecedentes. Es preferible el uso de las
15 sondas marcadas con éster de acridinio y del ensayo HPA, pero el analizador 50 se puede adaptar convenientemente para dar cabida a una serie de métodos de detección y sus sondas asociadas, tanto las marcadas como las no marcadas. Se puede conseguir una confirmación de que se ha añadido la sonda de detección a los recipientes 162 mediante un control interno (o su amplicón) que es capaz de hibridar con una sonda en el reactivo de sonda, diferente de la sonda de detección, bajo las condiciones del ensayo HPA existentes en los recipientes 162 de la incubadora de hibridación
20 606. El marcador de esta sonda debe distinguirse del de la sonda de detección.

La unidad de pipeta 480, después de administrar el reactivo de sonda en cada uno de los recipientes 162 de la MTU 160, se mueve hacia la base de enjuague 1944 donde la sonda 481 de la unidad de pipeta es enjuagada con agua destilada.

25 La unidad de carrusel de la MTU 671 hace girar a la MTU 160 hacia el mezclador lineal de disco oblicuo 634 donde se mezclan la MTU 160 y sus componentes, tal como se ha descrito anteriormente, a unos 14 Hz para facilitar la exposición del amplicón diana a las sondas de detección añadidas. Entonces la MTU 160 es incubada durante un periodo de tiempo suficiente como para permitir la hibridación de las sondas de detección con el amplicón diana.

30 Tras la incubación de hibridación, la MTU 160 es girada de nuevo en la incubadora 606 por la unidad de carrusel de la MTU 671 hacia la posición de pipeteado bajo la abertura para pipetas 662. La unidad de pipeta 480 pipetea en cada uno de los recipientes 162 un reactivo de selección almacenado en un contenedor del compartimiento de enfriamiento del reactivo 900. Se utiliza un reactivo de selección con el ensayo HPA que contiene un reactivo alcalino que hidroliza de manera específica al marcador de éster de acridinio el cual está asociado a una sonda no hibridada, destruyendo o
35 inhibiendo su capacidad de quimioluminiscencia. En cambio no hidroliza al marcador de éster de acridinio asociado a la sonda hibridada con un amplicón diana (o amplicón del estándar interno) y puede ser quimioluminiscente de forma detectable bajo unas condiciones de detección adecuadas.

40 Seguidamente a la adición de la sonda de selección a cada uno de los recipientes 162 de la MTU 160, la sonda de pipeta 481 de la unidad de pipeta 480 es enjuagada con agua destilada en la base de enjuague de pipetas 1944. La unidad de carrusel de la MTU 671 hace girar a la MTU 160 en la incubadora 606 hacia el mezclador lineal de disco oblicuo 634 donde es mezclado, tal como se ha descrito anteriormente, a unos 13Hz para facilitar la exposición del amplicón diana al reactivo de selección añadido. Entonces la MTU es incubada en la incubadora 606 durante un
45 periodo de tiempo suficiente para completar el proceso de selección.

Una vez completada la incubación de selección, el mecanismo de transporte lateral izquierdo 502 transfiere la MTU 160 hacia una estación de disminución de temperatura 700 disponible que sea accesible para dicho mecanismo de transporte y así enfriar la MTU 160. Una vez enfriada, la MTU es retirada de la estación por el mecanismo de
50 transporte lateral izquierdo 502 y llevada a la incubadora de enfriamiento de lectura previa 602 para estabilizar la temperatura de la MTU en unos 40°C.

Cuando ha transcurrido el periodo de tiempo necesario para estabilizar la temperatura de la MTU 160 la unidad de carrusel de la MTU 671, que se encuentra en la incubadora de enfriamiento de lectura previa 602, gira para colocar la
55 MTU 160 frente a la puerta del distribuidor lateral derecho de la incubadora 602. Esta puerta se abre y la MTU 160 es extraída de la incubadora de enfriamiento de lectura previa 602 mediante el mecanismo de transporte lateral derecho 500.

Este mecanismo de transporte coloca la MTU 160 en un lector de código de barras (no está mostrado) que analiza
60 la información del código de barras de la MTU y que está situado en la superficie receptora de etiquetas 175 de la estructura receptora de etiquetas 174 de la MTU 160. El lector de código de barras está preferiblemente situado junto a una pared externa de la carcasa del luminómetro 950. Se aconseja un lector de código de barras que se puede adquirir en Opticon, Inc., de Orangeburg, New York, con número de partida LHA1127RR1S-032. El lector verifica el tiempo total del ensayo antes de la entrada al luminómetro 950 mediante la confirmación de que la MTU es la correcta en el
65 tiempo de ensayo correcto. A partir de aquí el mecanismo de transporte lateral derecho 500 dirige la MTU hacia el luminómetro 950.

ES 2 286 750 T3

Preferiblemente, previo a este último movimiento, el mecanismo de transporte lateral derecho 500 coloca la MTU 160 en una estación de disminución de temperatura de las MTU, o refrigerador, donde se bajará la temperatura de la MTU hasta unos $24\pm 3^{\circ}\text{C}$. Se ha determinado que los contenidos de la MTU muestran Un “apagado” de quimioluminiscencia más constante a esta menor temperatura.

5

Luminómetro

En referencia a las Figuras 40 a 42C una primera composición del luminómetro 950 comprende una unidad electrónica 952 con un alojamiento 954. Un tubo fotomultiplicador (PMT) 956 unido a la unidad electrónica se extiende a partir de la alojamiento 954 a través de una placa del PMT 955 y con el extremo anterior del PMT 956 alineado con una abertura 953. Se puede encontrar el PMT recomendado en Hamamatsu Corp. De Bridgewater, New Jersey con el número de modelo HC 135. Las mediciones de señal obtenidas con este PMT están basadas en el conocido sistema contador de fotones.

La abertura 953 está centrada en una caja de la abertura 958 situada delante de la placa del PMT 955. Tanto la abertura 953 como la caja de la abertura 958 se encuentran totalmente encerradas en una carcasa que evita la entrada de luz parásita por la abertura 953, que se encuentra unida a la placa de datos 82 y que está definida por: una placa basal 964, una placa superior 966, la palca del PMT, un marco posterior 965 y una placa posterior 967. Frente a la abertura 953 y a través de la carcasa se extiende una vía de transporte de las MTU que generalmente es transversal a un eje óptico de la abertura y por la cual transcurren las MTU 160 cuando pasan a través del luminómetro 950. A ambos lados de la vía de transporte de las MTU están dispuestas una guía posterior 991 y una guía anterior 995 que proporcionan unas pestañas horizontales paralelas cuya función es aguantar la lengüeta conectora 164 de una MTU 160 que se encuentre en el luminómetro. Las puertas giratorias 960 se encuentran sostenidas en la rotación por los alojamientos asociados a las puertas 961 situadas en los extremos opuestos de la vía de transporte de las MTU y son giradas por los motores de las puertas 962 que pueden ser motores de pasos o motores de engranajes de CC.

En los alojamientos de las puertas 961 existen unas aberturas a través de las cuales las MTU 160 pueden entrar y salir del luminómetro 950. Una MTU entra en el luminómetro 950 mediante el mecanismo de transporte lateral derecho 500 que la inserta a través de una de los alojamientos de las puertas 961. La MTU 160 sale del luminómetro llevada por una unidad de transporte de MTU, varias composiciones del cual están descritas más adelante, que mueve a las MTU a través de la vía de transporte y finalmente fuera del luminómetro a través de otro alojamiento de la puerta 961.

Las puertas giratorias 960 generalmente son cilíndricas e incluyen una porción recortada 963. Cada puerta giratoria 960 puede rotarse entre una posición abierta, en la cual la porción recortada 963 suele estar alineada con la abertura de los alojamientos de la puerta 961 asociada para que así una MTU 160 pueda pasar por dicha abertura, y una posición cerrada en la que un lado de la puerta giratoria opuesto a la porción recortada 963 se extiende a lo largo de la abertura del alojamiento de la puerta 961 asociada de manera que no puedan pasar a través de dicha abertura ni una MTU 160 ni la luz. Excepto en el caso de que este entrando o saliendo una MTU 160 del luminómetro 950 las puertas giratorias se encuentran preferiblemente en sus respectivas posiciones cerradas para evitar la entrada de luz parásita en el luminómetro. Dado que los resultados del ensayo se determinan según la cantidad de luz que detecta el PMT 956 la entrada de luz parásita proveniente de fuentes que no sean el recipiente 160 que se está muestreando puede provocar resultados erróneos.

Tal como se muestra en las Figuras 39-41, la unidad de transporte de las MTU puede comprender un motor de avance de las MTU 972 que dirige un tornillo guía 974 a través de una correa de distribución (no mostrada) o unos engranajes cónicos 975. Un tornillo seguidor 976 engranado con el tornillo guía 974 está unido a un soporte de la MTU 977 que se extiende alejándose del tornillo guía 974 para engranar la MTU 160. El soporte de la MTU 977 presenta una pestaña guía 978 con una perforación guía 979 alargada y ligeramente arqueada formada allí mismo. A lo largo del luminómetro 950, junto al tornillo guía 974 y en paralelo con él, se extiende una barra guía 980. Esta barra guía se extiende a través de la perforación guía 979.

Para avanzar el soporte de la MTU 977 (de abajo a arriba en la Figura 40c) el tornillo guía 974 gira en el sentido contrario a las agujas del reloj, tal como se ve en la Figura 42B. Debido a la fricción del sistema el tornillo seguidor 976 y el soporte de la MTU 977 también girarán en el mismo sentido que el tornillo guía 974 hasta que la barra guía 980 entre en contacto con el lado izquierdo de la perforación de guía 979. Cuando la barra guía 980 entra en contacto con el lateral de la perforación de guía 979, el soporte de la MTU 977 y el tornillo seguidor 976 ya no pueden rotar más junto con el tornillo guía 974. Si continúa la rotación del tornillo guía 974 el soporte de la MTU 977 y el tornillo seguidor 976 avanzarán a lo largo del mismo tornillo guía 974. Mientras el tornillo guía 974 sigue rotando los brazos 981 que se extienden a partir del soporte de la MTU 977 también rotarán en el sentido contrario a las agujas del reloj sobre un arco limitado para así engranar la MTU 160 y hacerla avanzar a lo largo del luminómetro 950.

Una vez la MTU 160 ha pasado el PMT 956 esa misma MTU es expelida del luminómetro 950 de modo que la siguiente MTU pueda ser transportada a través del luminómetro 950. El soporte de la MTU 977 se desplaza hacia el extremo de entrada de las MTU de la vía de transporte de las MTU mediante la rotación en el sentido de las agujas del reloj del tornillo guía 974. La fricción del sistema provocará que el tornillo seguidor 976 y el soporte de la MTU 977 roten en el sentido de las agujas del reloj hasta que la barra guía 980 entre en contacto con el lado derecho de la perforación de guía 979, después de lo cual la rotación continua del tornillo guía 974 provocará que el tornillo

ES 2 286 750 T3

seguidor 976 y el soporte de la MTU 977 retrocedan a lo largo del tornillo guía 974. Este movimiento en el sentido de las agujas del reloj del soporte de la MTU 977 hará que los brazos 981 giren en el sentido de las agujas del reloj durante un arco limitado para desengranarse de la MTU y de este modo el soporte de la MTU 977 puede retroceder sin entrar en contacto con la MTU. Es decir, los brazos pasarán por encima de la MTU mientras el soporte de la MTU 977 retrocede.

Tal como se muestra en la Figura 39, una cámara oscura 982, controlado por un accionador de la cámara oscura 993, se desplaza verticalmente de arriba abajo en línea con la abertura 953. La cámara oscura 982 está formado por un panel frontal 983 que está construido para el movimiento deslizante sobre la caja de la abertura 958 y que tiene una abertura generalmente rectangular (no mostrada) formada allí mismo y que puede ser alineada con la abertura 953. Una porción superior del panel frontal 983 no se encuentra alineada con la abertura 953 y por lo tanto funciona como un obturador para la misma. La cámara oscura 982 también está formado por dos paredes laterales 987, dispuestas en paralelo en lados opuestos de la abertura y generalmente perpendiculares al panel frontal 983, y por una pared posterior 988 que une los bordes posteriores de las paredes laterales 987 en posición opuesta a la pared frontal 983 y generalmente en paralelo con la misma. Las paredes laterales 987 y la pared posterior 988 definen un recinto rectangular parcial que debe albergar un recipiente 162 de la MTU 160 cuando el accionador de la cámara oscura 993 dirige la cámara oscura 982 hacia arriba bajo uno de los recipientes 162 de una MTU 160. Puede tratarse de un accionador de la cámara oscura 993 de pasos lineal que está compuesto por un motor de pasos 992 y un tornillo guía 994. Aquí se han utilizado los accionadores de pasos lineales HSI, disponibles en Haydon Switch and Instrument, Inc. De Waterbury, Connecticut.

Una vez colocada la MTU 160 en el luminómetro 950 por el mecanismo de transporte lateral derecho 500, el motor 972 recibe energía para llevar el primer recipiente de la MTU en línea con la abertura 953. El accionador de la cámara oscura 993 eleva la cámara oscura 982, que normalmente se encuentra fuera del paso de la vía de transporte de las MTU, hasta que las paredes laterales 987 y la pared posterior 988 de la cámara oscura 982 rodean al recipiente 162 y la abertura creada en el panel frontal 983 se alinea con la abertura 953. La cámara oscura 982 evita considerablemente la llegada de luz a la abertura 953 proveniente de otras fuentes que no sean el recipiente 162 que se encuentra frente a la misma abertura; de este modo el PMT 556 solamente detecta las emisiones de luz del recipiente que está directamente delante de la abertura 953.

Con el obturador del PMT abierto se vierten secuencialmente diferentes reactivos de detección (Detect I y Detect II), extraídos a partir de los contenedores 1148 y 1170 del bastidor inferior 1100, en el recipiente 162 a través de líneas de reparto especiales (no mostradas) que se prolongan hasta un puerto de reactivos 984 en la parte superior del luminómetro 950. Los reactivos Detect I y Detect II son reactivos que contienen peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio respectivamente, y se combinan formando una solución básica de peróxido de hidrógeno que activa la quimioluminiscencia del marcador de éster de acridinio que no ha sido hidrolizado. Dado que el peróxido de hidrógeno básico es inestable, los reactivos Detect I y Detect II se combinan preferiblemente en el recipiente 162 justo antes de la detección en el luminómetro 950.

Una vez añadido el Detect II, la luz emitida por el contenido del recipiente 162 es detectada por el PMT 956 y entonces se cierra el obturador del PMT. El PMT 956 convierte la luz emitida por los marcadores quimioluminiscentes en señales eléctricas que son procesadas por la unidad electrónica 952 y de ahí enviadas al controlador 1000 o a otra unidad periférica a través de cables (no mostrados) unidos a un conector 986.

En aquellos casos en que se necesita menos sensibilidad cabe la posibilidad de utilizar un sensor óptico en lugar de un tubo fotomultiplicador. Un diodo sería un ejemplo de un sensor óptico adecuado que se puede utilizar con el luminómetro 950. Un sensor óptico también puede ser apropiado en el caso de que el material de la MTU 160 sea relativamente transparente mejor que el material de apariencia translúcida, como en el caso del polipropileno preferido. Cuando se selecciona un material para la MTU 160 se debe poner atención en evitar materiales que sean luminiscentes de manera natural o que tengan una predisposición a acumular energía electrostática ya que cualquiera de los dos puede causar un aumento de la probabilidad de que aparezca un falso positivo o bien interferir con las mediciones de cuantificación.

El proceso que se acaba de describir se repite para cada recipiente 162 de la MTU 160. Una vez medida la señal quimioluminiscente de cada uno de los recipientes 162 de la MTU 160 el motor 972 avanza para desplazar la MTU 160 a través de la puerta de salida 961 y sacarla del luminómetro 950 e introducirla en la estación de desactivación del amplificador 750.

Un luminómetro alternativo, y preferible en este caso, se designa por el número de referencia 1360 en la Figura 43. El luminómetro 1360 está compuesto por una carcasa 1372 que tiene una pared inferior 1370, las unidades de las puertas 1200 a cada lado de la pared inferior 1370 que definen los extremos de la carcasa 1372, una unidad del obturador del sensor óptico 1250 que define una pared anterior de la misma carcasa, una pared superior (no mostrada) y una pared posterior (no mostrada) que completan la carcasa 1370 definiendo así un alojamiento. La unidad de la puerta lateral derecha 1200 define una abertura de entrada al recipiente 1374 y la unidad de la puerta lateral izquierda 1200 define una abertura de salida del recipiente 1376 a través de la cual la MTU 160 puede ser introducida y sacada de la carcasa 1370. Cada una de las unidades de las puertas 1200 controla el acceso a través de las aberturas respectivas 1374 y 1376 y comprende una pared final 1202, una placa de cubierta 1232 y una puerta giratoria 1220 rotativamente dispuesta entre la pared de fondo 1202 y la placa de cubierta 1232. La unidad del obturador de la abertura del sensor óptico 1250 controla la entrada de luz en un sensor óptico (no mostrado en la Figura 43) como por ejemplo un tubo

ES 2 286 750 T3

fotomultiplicador. La unidad 1250 incluye una pared de montaje del receptor de luz 1250 y una placa de cubierta 1290 que presenta una abertura 1292 formada allí.

5 Existe un lector de códigos de barras 1368 unido a la parte anterior de la carcasa 1372 cuya función es hacer la lectura de las MTU previamente a su entrada en el luminómetro 1360.

10 Una unidad de transporte de recipientes 1332 mueve un recipiente (por ejemplo una MTU 160) a través del luminómetro 1360 desde la abertura de entrada 1374 hasta la abertura de salida 1376. La unidad 1332 está formada por un sistema de transporte 1342 llevado en movimiento sobre un tornillo guía roscado 1340 que a su vez gira por la acción de un motor 1336 unido al tornillo guía 1340 por una correa (no mostrado).

15 Existe una boquilla dispensadora 1362 unida a la pared superior (no mostrada) que, a través de unos tubos conductores 1364 y 1366, está conectada a una bomba y finalmente a los contenedores 1146 y 1170 en el bastidor inferior 1100. La boquilla 1362 dispensa los reactivos "Detect I" y "Detect II" en los recipientes 162 de la MTU 160 en el alojamiento 1372.

20 Un dispositivo posicionador de recipientes 1300 se encuentra situado en el alojamiento 1372 y está construido y dispuesto de modo que cada tubo 162 de la MTU 160 sea posicionado frente a la abertura 1292. También está dispuesto para aislar ópticamente cada tubo posicionado de los tubos adyacentes de forma que solamente entre en la abertura 1292 luz proveniente de un tubo cada vez. El dispositivo posicionador 1300 está compuesto por un posicionador de recipientes 1304 situado sobre un marco posicionador 1302 que se encuentra fijado al suelo del alojamiento 1372.

25 En la Figura 44 se muestra la unidad de la puerta 1200 para la abertura de entrada 1374 y la abertura de salida 1376 de las MTU en el luminómetro 1360. La unidad de la puerta 1200 está formada por una pared final 1202 que constituye una pared final para el alojamiento 1372 del luminómetro. Esta pared presenta una primera área cóncava 1206 y una segunda área cóncava circular 1208 sobrepuesta sobre la primera. Un canal 1207 se extiende circularmente a lo largo de la periferia del área circular cóncava 1208. En el mismo área, a un lado del centro, existe también una ranura 1204 con una forma que generalmente se adapta al perfil longitudinal de una MTU 160. Del centro del área circular cóncava 1208 sobresale un corto poste central 1209.

30 La puerta giratoria 1220 tiene una forma circular y presenta una pared axial 1222 que se prolonga por toda la periferia de la puerta 1220. La pared axial 1222 se encuentra situada a una corta distancia radial del borde periférico externo de la puerta giratoria 1220 de manera que define un saliente anular 1230 en el borde periférico más externo fuera de la pared axial 1222. En la puerta giratoria 1220 y en una posición descentrada, se forma una hendidura 1226 que presenta una forma que generalmente se adapta al perfil longitudinal de una MTU 160.

35 La puerta giratoria 1220 está instalada dentro del área circular cóncava 1208 de la pared final 1202. Una abertura central 1224 recibe el poste central 1209 de la pared final 1202 y el canal central 1207 recibe la pared axial 1222. El saliente anular 1230 se apoya en la superficie plana del área cóncava 1206 que rodea al área cóncava circular 1208.

40 La pared final 1202 presenta una estructura de alojamiento del engranaje de transmisión de retroceso 1210 que, evidentemente, aloja un engranaje de transmisión 1212 unido al eje de transmisión de un motor 1213 (véase la Figura 43 en la cual solo se muestra el motor 1213 correspondiente a la unidad de la puerta lateral derecha 1200). Este motor 1213 es preferiblemente un motor de transmisión de CC. Preferiblemente se puede encontrar uno en Micro Mo Electronics, Inc. de Clearwater, Florida, bajo el número de modelo 1524TO24SR 16/7 66:1. La circunferencia exterior de la pared axial 1222 de la puerta giratoria 1220 tiene unos dientes de engranaje que encajan con el engranaje de transmisión 1212 cuando el obturador está instalado dentro del área cóncava 1208.

50 La placa de cubierta 1232 generalmente es rectangular y presenta un área elevada 1234 que tiene una forma y un tamaño que generalmente se adapta al área cóncava 1206 de la pared final 1202. La placa de cubierta 1232 presenta a su vez una abertura 1236 con una forma que se adapta al perfil longitudinal de una MTU y, cuando la placa de cubierta 1232 está instalada en la pared final 1202, el área rectangular elevada 1234 es recibida dentro del área rectangular cóncava 1206 y la abertura 1236 se encuentra alineada de forma general con la abertura 1204. Por lo tanto la puerta giratoria 1220 queda comprimida entre la placa de cubierta 1232 y la pared final 1202 y las aberturas 1236 y 1204 definen conjuntamente la abertura de entrada 1374 y la abertura de salida 1376.

55 Cuando el engranaje de transmisión 1212 gira mediante el motor 1213, la puerta de rotación 1220, enredada con el engranaje de transmisión 1212, comienza a girar alrededor del poste central 1209. Cuando la abertura 1226 se alinea con las aberturas 1204 y 1236, la MTU 160 puede pasar a través de la abertura 1374 (1376) del montaje de la puerta 1200. Con la puerta de rotación 1220 dispuesta dentro del área circular ahuecada 1208 y el área elevada 1234 de la placa de tapa 1232 dispuesta dentro del área ahuecada 1206 de la pared final 1202, se consigue una estructura sustancialmente de luz estrecha, por la que entra poca o nada de luz a través de la puerta, cuando la abertura 1226 no se alinea con las aberturas 1204, 1236.

60 Los sensores ópticos de las ranuras se disponen dentro de las ranuras 1214 y 1216 dispuestos sobre el borde exterior del área circular ahuecada 1208 en posiciones diamétricamente opuestas. Los sensores preferidos están disponibles en Optek Technology, Inc. de Carrollton Texas, modelo número OPB857. Los sensores de la ranura dispuestos dentro de

ES 2 286 750 T3

las ranuras 1214 y 1216 detectan la presencia de un corte 1228 formado en la pared axial 1222 para señalar el estado abierto o cerrado de la puerta.

El montaje obturador de la abertura del sensor óptico 1250 se muestra en la Figura 45. Un receptor de luz, así como un tubo fotomultiplicador 956, se acopla con una abertura receptora de luz 1254 formada en una pared que monta el receptor de luz 1252. La pared que monta el receptor de luz 1252 incluye un área elevada de dos escalones 1256, generalmente rectangular, que define un saliente generalmente regular 1257 y un área circular ahuecada 1258 superpuesta en el área elevada rectangular 1256. Un surco circular 1261 se extiende alrededor de la periferia del área circular ahuecada 1258. La abertura receptora de luz 1254 se forma en el área circular ahuecada 1258. En la realización ilustrada, la abertura del receptor de luz 1254 se dispone bajo el poste central 1259, pero la abertura receptora de luz 1254 podría ser colocada en cualquier posición dentro del área circular ahuecada 1258.

El montaje obturador de la abertura 1250 incluye un obturador giratorio 1270 que tiene una pared axial 1274 con dientes del engranaje formados sobre la periferia exterior del mismo. La pared axial 1274 se forma cerca, pero no en la periferia exterior del obturador 1270, de manera que se define el saliente anular 1276. El obturador giratorio 1270 se instala en el área circular ahuecada 1258 con el poste central 1259 acogido dentro de la abertura central 1272 formada en el obturador giratorio 1270 y con pared axial 1274 acogida dentro del surco circular 1261. Un engranaje de transmisión 1262 dispuesto dentro de un hueco del engranaje 1260 y acoplado a un motor de transmisión 1263 se engrana con los dientes del engranaje exterior formados sobre la pared axial 1274 del obturador giratorio 1270 para girar el obturador giratorio 1270 alrededor del poste central 1259. Un motor de transmisión preferido 1263 es un motor de transmisión CC disponible en Micro Mo Electronics, Inc. de Clearwater, Florida, con el número de modelo 1254TO24SR 16/7 66:1. Los motores de transmisión Micro Mo son preferidos porque proporcionan una calidad alta, y un par motor bajo. Una abertura 1280 se forma en el obturador giratorio 1270 que puede ser trasladado dentro y fuera del alineamiento con la abertura del receptor de luz 1254 puesto que el obturador giratorio 1270 gira.

Con el obturador 1270 instalado en el área circular ahuecada 1258, una placa cubierta, o pared de la abertura del sensor, 1290 se instala sobre el montaje del sensor 1252. Como se muestra en la Figura 45A, la pared de la abertura del sensor 1290 incluye un área ahuecada de dos escalones 1296 que define un saliente generalmente rectangular 1297 y que se mide y se moldea para acoger ahí el área elevada rectangular 1256 del montaje sensor 1252. Una abertura del sensor 1292 se forma a través de la pared de la abertura 1290 y se alinea generalmente con la abertura receptora de luz 1254 formada en el montaje sensor 1252. La abertura del sensor 1292 es generalmente en la forma de un óvalo elongado que tiene una amplitud generalmente correspondiente a la amplitud de un vaso individual del recipiente 162 de una MTU 160 y una altura correspondiente a la altura del área de la vista prevista. Aunque la abertura 1280 del obturador 1270 se muestra en la realización ilustrada para ser circular, la abertura 1280 puede tener otras formas, así como rectangular, con una amplitud correspondiente a la amplitud del recipiente 162 o un óvalo elongado similar a la abertura del sensor 1292. La rotación del obturador giratorio 1270 a una posición en que la abertura 1280 se alinea con la abertura del receptor de luz 1254 y la abertura del sensor 1292 permite que la luz alcance el sensor 956, y la rotación del obturador giratorio 1270 a una posición en que la abertura 1280 no se alinea con la abertura del receptor de luz 1254 y la abertura del sensor 1292 previene la luz al alcance del sensor 956.

Los sensores ópticos ranurados se disponen en las ranuras 1264 y 1266 y detectan un corte 1278 formado en la pared axial 1274 del obturador 1270 para detectar las posiciones abiertas y cerradas del obturador 1270. Los sensores ópticos de la ranura preferidos están disponibles en Optek Technology, Inc., de Carrollton, Texas, con el número de modelo OPB857.

La pared de la abertura 1290 incluye un saliente orientado hacia arriba 1294 que se extiende a través de la amplitud del mismo. Un saliente orientado hacia abajo de la MTU 160, definido por la estructura conectora 164 de la MTU 160 (ver Figura 45), se aguanta mediante el saliente 1294 puesto que la MTU 160 se desliza a través del luminómetro.

La unidad posicionadora de recipientes 1300 se muestra en las Figuras 46 y 48-49. El posicionador de recipientes 1304 está dispuesto de forma funcional dentro del marco del posicionador de recipientes 1302. El posicionador de recipientes 1304 se monta en el marco del posicionador de recipientes 1302 para girar alrededor de un eje 1308. El eje 1308 se acopla de forma funcional a un solenoide giratorio, o, más preferiblemente, un motor de transmisión 1306, para girar selectivamente el posicionador de recipientes 1304 entre la posición retraída mostrada en la Figura 46 y la posición completamente extendida mostrada en la Figura 48. Un motor de transmisión directo preferido está disponible en Micro Mo Electronics, Inc. de Clearwater, Florida, con el número de modelo 1724T024S+16/7 134:1+X0520.

Como se muestra en la Figura 47, el posicionador de recipientes 1304 incluye una estructura en bloque-V 1310 definiendo dos paredes paralelas 1312. El posicionador de recipientes 1304 además incluye un área al extremo inferior del mismo donde una porción del espesor del posicionador de recipientes 1304 se traslada, definiendo así una pestaña arqueada relativamente delgada 1314.

Cuando una MTU 160 se inserta dentro del luminómetro 1360, el posicionador de recipientes 1304 está en la posición retraída mostrada en la Figura 46. Cuando un vaso individual del recipiente 162 se dispone en frente de la abertura del sensor 1292 (ver FIGURA 45A), de manera que un sensor de lectura de la quimioluminiscencia del contenido del recipiente 162 puede ser tomado, el posicionador de recipientes 1304 gira hacia delante a la posición unida mostrada en la FIGURA 49. En la posición engranada mostrada en la Figura 49, el bloque-V 1310 engrana

ES 2 286 750 T3

al recipiente 162, sujetando así el recipiente en la posición adecuada en alineamiento con la abertura receptora de luz 1292 del luminómetro. Como se muestra en la Figura 45, la pared de la abertura 1290 incluye una protusión 1298 que se extiende desde la parte trasera de la pared 1290 en el pasaje de la MTU del luminómetro. La protusión 1298 se alinea con la abertura 1292 de manera que cuando el posicionador de recipientes 1304 se une a un recipiente 162, el recipiente se empuja lateralmente y encuentra la protusión 1298 como una parada fuerte, previniendo así al posicionador del recipiente 1304 de una inclinación significativa del recipiente 162 dentro del pasaje de la MTU. Las paredes secundarias paralelas 1312 del bloque-V 1310 previenen que la luz se desvíe desde los vasos adyacentes al recipiente 162 de la MTU 160 de alcanzar el receptor de luz mientras se está realizando una lectura del recipiente 162 dispuesto directamente enfrente de la abertura 1292.

Un sensor óptico ranurado 1318 se monta a una porción inferior del marco 1302, con la pestaña arqueada 1314 colocada de forma funcional con respecto al sensor 1318. Un sensor óptico ranurado preferido está disponible en Optek Technology, Inc., de Carrollton, Texas, con el número de modelo OPB930W51. Una abertura 1316 está formada en la pestaña 1314. La abertura 1316 está alineada adecuadamente con el sensor 1318 cuando el posicionador de recipientes 1304 se une al recipiente 162 y el recipiente 162 y la protusión 1298 previenen otra rotación del posicionador de recipientes 1304. Si el recipiente 162 no se coloca adecuadamente enfrente del posicionador de recipientes 1304, el posicionador de recipientes 1304 girará hacia abajo a la posición mostrada en la Figura 48, en que la abertura de la caja 1316 no estará alineada con el sensor 1318 y se generará una señal de error.

Si el motor de transmisión 1306 se emplea para la rotación del posicionador de recipientes 1304, es necesario proporcionar un sensor secundario (no mostrado) para generar un posicionador-retraído, es decir, una señal "origen" para apagar el motor de transmisión cuando el posicionador de recipientes 1304 está completamente retraído, como se ha mostrado en la Figura 46. Un sensor preferido está disponible en Optek Technology, Inc. de Carrollton, Texas con el número de modelo OPB900W.

La unidad de transporte de MTU 1332 se muestra en la Figura 50. La unidad de transporte de MTU 1332 está colocado de forma funcional junto a un borde de la parte superior de una pared intermedia 1330 (no mostrada en la Figura 43) del luminómetro 1360. La pared intermedia 1330, que define un lateral del camino de transporte de la MTU a través de la cubierta del luminómetro 1372, incluye una abertura rectangular 1334. El marco del posicionador de recipientes 1302 (ver, por ejemplo la Figura 57) se monta en la pared intermedia 1330 próxima a la abertura 1334, y el posicionador de recipientes 1304 gira para engranar una MTU 160 a través de la abertura 1334.

El transporte de la MTU 1342 se lleva sobre el tornillo principal enroscado 1340 e incluye un tornillo seguidor 1334 que tiene roscas que se engranan con las roscas del tornillo guía 1340 y un yugo MTU 1346 formado íntegramente con el tornillo seguidor 1334. Como se muestra en la Figura 51, el yugo MTU 1346 incluye una porción 1356 que se extiende longitudinalmente y dos brazos que se extienden lateralmente 1348 y 1350, con una extensión longitudinal 1352 que se extiende a partir del brazo 1350. El tornillo guía 1340 es conducido, a través de una correa de transmisión 1338, por un motor de pasos 1336. Un motor de pasos preferido es un motor VEXTA, disponible en Oriental Motors Ltd. De Tokio, Japón, modelo PK266-01A, y una correa de transmisión preferida está disponible en SDP/SI de New Hyde Park, New York.

Cuando una MTU 160 se inserta dentro del camino de transporte del luminómetro 950 mediante el mecanismo de transporte del lado derecho 500, el primer recipiente 162 de la MTU 160 está preferiblemente dispuesto directamente enfrente de la abertura del sensor 1292 y así está colocado adecuadamente durante la primera lectura. La amplitud del yugo 1346 entre los brazos laterales 1348 y 1350 corresponde a la longitud de una MTU simple 160. El transporte 1342 se traslada entre una primera posición mostrada de forma oculta en la Figura 50 y una segunda posición mediante rotación del tornillo guía 1340. Los sensores ópticos de las ranuras 1341 y 1343 respectivamente indican que el transporte 1342 está en cualquiera de la primera o segunda posición. Debido a la fricción entre el tornillo guía 1340 y el tornillo seguidor 1344, el transporte de la MTU 1342 tendrá una tendencia para rotar con el tornillo guía 1340. La rotación del transporte de la MTU 1342 con el tornillo guía 1340 está preferiblemente limitada, sin embargo, a 12 grados mediante la unión de una porción inferior del yugo 1346 con la parte superior de la pared intermedia 1330 y la unión de una parada superior 1354 con la cubierta superior (no mostrada) de la cubierta del luminómetro 1372.

Para engranar la MTU que ha sido insertada en el luminómetro 1360, el tornillo guía 1340 gira en una primera dirección, y la fricción dentro de las roscas del tornillo seguidor 1334 y el tornillo guía 1340 provoca la rotación del transporte 1342 con el tornillo guía 1340 hacia arriba hasta que la parada superior 1354 encuentra la cubierta superior (no mostrada) del luminómetro 1360.

En este punto, la rotación continuada del tornillo guía 1340 provoca que el transporte 1342 vaya hacia atrás a la posición mostrada en oculto en la Figura 50. Los brazos laterales 1348, 1350 pasan por encima de la parte superior de la MTU puesto que el transporte 1342 va hacia atrás. La rotación inversa del tornillo principal 1340 provoca primero la rotación del transporte 1342 hacia abajo con el tornillo guía 1340 hasta que una porción inferior del yugo 1346 encuentra el borde superior de la pared 1330, en este punto los brazos laterales 1348 y 1350 del yugo 1346 se extienden a ambos lados de la MTU 160 dispuesta dentro del luminómetro 1360.

El mecanismo de transporte de la MTU 1332 se utiliza entonces para trasladar la MTU 160 incrementalmente hacia adelante la posición de cada uno de los recipientes individuales 162 de la MTU 160 enfrente de la abertura del sensor óptico 1292. Después de haber medido el último recipiente 162 mediante el receptor de luz dentro del luminómetro,

ES 2 286 750 T3

5 el transporte 1342 traslada la MTU 160 a una posición adyacente a la puerta de salida, el punto en que el tornillo guía 1340 revierte la dirección, retrayendo así el transporte 1342 hacia atrás, como se ha descrito antes. El montaje de la puerta de salida 1200 se abre y la extensión longitudinal 1352 del yugo 1346 une la MTU que manipula la estructura 166 de la MTU 160 para empujar la MTU 160 fuera de la puerta de salida del luminómetro y dentro de la cola de desactivación 750.

Estación de desactivación

10 En la estación de desactivación de amplicón 750, las líneas de distribución especiales (no mostradas) añadieron una solución de desactivación, como puede ser lejía tamponada, en los recipientes 162 de la MTU 160 para desactivar el fluido restante en la MTU 160. El contenido de fluido de los recipientes se aspira mediante elementos tubulares (no mostrados) conectados a las líneas de aspiración especiales y recogidas en un contenedor de pérdida de fluido especial en el bastidor inferior 1100. Los elementos tubulares preferiblemente tienen una longitud de 4,7 pulgadas y un diámetro interior de 0,041 pulgadas.

15 Una lanzadera de MTU (no mostrado) traslada las MTU 160 incrementalmente (a la derecha en la Figura 3) con la distribución de cada MTU 160 subsiguiente a la estación de desactivación 750 desde el luminómetro 950. Antes que una MTU pueda ser distribuida a la cola de desactivación 750 mediante el luminómetro 950, la lanzadera de la MTU debe ser retraída a una posición inicial, puesto que se ha detectado mediante un cambio de ranura óptica colocada estratégicamente. Tras recibir una MTU 160 desde el luminómetro, la lanzadera traslada la MTU 160 a una estación de desactivación donde las líneas de distribución especial conectadas a los inyectores especiales dispensan la solución de desactivación en cada recipiente 162 de la MTU 160. Las MTU anteriores en la cola de desactivación, si hay, serán empujadas hacia delante la distancia que avance la lanzadera de MTU. Los sensores de la estación de desactivación verifican la presencia tanto de la MTU como de la lanzadera de MTU, de este modo evitan que se de una inyección de fluido desactivante en una MTU inexistente o una inyección doble en la misma MTU.

30 Una estación de aspiración (no mostrada) presenta cinco tubos de aspiración conectados mecánicamente e instalados para un movimiento vertical en una gradilla de tubos de aspiración y acoplados a un accionador para subir y bajar los tubos de aspiración. La estación de aspiración está en la posición final de la cola de desactivación antes de que las MTU se dejen caer por un orificio en la placa de datos 82 para caer en el contenedor de residuos 1108. Cada vez que entra una MTU en la estación de desactivación los tubos de aspiración hacen un ciclo de arriba abajo, tanto si hay una MTU dentro de la estación de aspiración como si no. En el caso de que sí la haya, los tubos de aspiración aspiran el contenido de fluidos de la MTU. Cuando la lanzadera de la MTU introduce la siguiente MTU en la estación de desactivación, la última MTU que ha sido aspirada es empujada hacia el final de la cola de desactivación y cae en el contenedor de residuos 1108.

40 Los pasos y la secuencia del procedimiento del ensayo descrito realizado en el analizador 50 en el modo de operación preferible se encuentran descritos gráfica y detalladamente en el documento Gen-Probe TIGRIS Storyboard v. 1.0, 23 junio 1997. Una copia de dicho documento se encuentra archivada con la descripción provisional mediante la cual se reivindica la prioridad de la presente especificación y cuyo contenido se incorpora aquí mediante referencia.

45 Idealmente el analizador 50 puede realizar alrededor de 500 ensayos preferidos en un período de 8 horas o alrededor de 1000 ensayos preferidos en un periodo de 12 horas. Una vez instalado e iniciado el analizador 50 no requiere ninguna o casi ninguna asistencia o intervención del operario. Cada muestra es manejada de igual forma para un ensayo determinado, aunque el analizador es capaz de realizar simultáneamente múltiples tipos de ensayos en los que diferentes MTU pueden ser o no manejadas de forma idéntica. Consecuentemente se evita el pipeteado manual, el tiempo de incubación, el control de la temperatura y demás limitaciones asociadas con la realización manual de ensayos múltiples y por lo tanto se incrementa la fiabilidad, la eficiencia y el rendimiento. Además, ya que la exposición del operario a las muestras generalmente se limita a la carga de las mismas, el riesgo de una posible infección se ve reducido en gran medida.

50 A pesar de que la invención ha sido descrita con respecto a las que actualmente se consideran las realizaciones más prácticas y preferidas, se debe aclarar que la invención no se encuentra limitada a las realizaciones descritas sino que, por el contrario, está pensada para cubrir distintas modificaciones incluidas dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para agitar el contenido líquido de al menos un contenedor, que comprende:

una estructura de plataforma giratoria (414) construida y dispuesta para pueda girar alrededor de un primer eje de rotación;

una o varias sujeciones de contenedores (406), cada una de las cuales posee un eje geométrico (410) y está construida y dispuesta de forma que sujete un contenedor (440); habiendo al menos una de dichas sujeciones de contenedores que sostiene un contenedor con líquido que está abierto en su parte superior y posee un eje geométrico que en general coincide con el eje geométrico (410) del soporte del contenedor (406); estando dichos soportes de contenedores (406) montados sobre dicha estructura de plataforma giratoria (414) de modo que puedan girar con ella y de forma que dicho eje geométrico (410) de cada soporte de contenedores (406) se encuentra en general paralelo a dicho primer eje de rotación;

una estructura de montaje de sujeciones de contenedores asociada a cada sujeción de contenedor, estando dicha estructura de montaje de sujeciones de contenedores construida y dispuesta para colocar dicha sujeción de contenedor asociada (406) sobre la estructura de plataforma giratoria (414) y para permitir que dicha sujeción de contenedor asociada (406) gire sobre un segundo eje de rotación (412); y

elementos de acoplado para el movimiento giratorio que están asociados funcionalmente a dicha estructura de plataforma giratoria (414) y a dicha estructura de montaje de sujeciones de contenedores y que están contruidos y dispuestos de modo que provoquen la rotación de cada sujeción de contenedor (406) sobre el segundo eje de rotación (412) mientras la plataforma giratoria (414) gira sobre el primer eje de rotación, **caracterizada** porque dicho segundo eje de rotación generalmente es paralelo tanto al primer eje de rotación como a el eje geométrico antes mencionado (410) de dicha sujeción de contenedor asociado y se encuentra a una cierta distancia de los mismos.

2. El dispositivo de la reivindicación 1 que además comprende cuatro soportes de contenedor (406) con una separación entre sí de 90 grados.

3. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicha estructura de plataforma giratoria (414) tiene forma de cruz con cuatro brazos separados entre sí 90 grados (444, 445) que se prolongan radialmente a partir de dicho primer eje de rotación.

4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que tres de los cuatro brazos (444) tienen generalmente la misma longitud y un cuarto brazo (445) es más largo que los otros tres.

5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 3-4 que además comprende cuatro sujeciones de contenedor (406), cada una de las cuales está montada sobre uno de dichos brazos (444, 445) de la estructura de plataforma giratoria (414) al que está asociado y todos ellos están montados sobre dicha estructura de plataforma giratoria (414) a una distancia radial equivalente respecto del primer eje de rotación.

6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en el que cada sujeción de contenedor (406) contiene:

un miembro generalmente cilíndrico con un extremo superior abierto para recibir y sujetar un contenedor (440); y

un resorte de retención del contenedor (408) que abarca una ranura lateral formada en una parte lateral de dicho miembro cilíndrico para sujetar el contenedor (440) en dicho miembro cilíndrico.

7. El dispositivo de la reivindicación 6, en el que dicha estructura de montaje de sujeciones de contenedores comprende:

un eje vertical (423) montado de forma giratoria sobre dicha estructura de plataforma giratoria (414); y

un sistema de bloque de unión al eje adaptado para colocar dicho miembro cilíndrico sobre dicho eje vertical (423), dicho sistema de bloque de unión al eje comprende lo siguiente:

una estructura en bloque (432) que posee los extremos curvados que se ajustan a una pared interior de dicho miembro cilíndrico, una abertura normalmente circular (449) para recibir dicho eje vertical (423), una primera ranura (438) que se extiende desde dicha abertura hasta un extremo de dicha estructura en bloque (432), y una segunda ranura (436) que se extiende desde uno de los bordes de dicha estructura en bloque (432) generalmente de forma perpendicular a dicha primera ranura (438) de manera que queda definido un brazo voladizo (435); y

un tornillo (437) que se extiende desde un orificio de paso (441) colocado lateralmente a través de dicha estructura en bloque (432), atravesando dicha primera ranura (438), y dentro de un orificio roscado (447) alineado que se sitúa

ES 2 286 750 T3

lateralmente a través de dicho brazo voladizo (435) de manera que dicho tornillo (437) queda apretado, y dicho brazo voladizo (435) se desvía de manera que aprieta dicha abertura (449) alrededor del eje vertical (423).

8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 en el que dichos elementos de acoplamiento del movimiento giratorio comprenden lo siguiente:

un engranaje planetario (422) asociado funcionalmente con cada una de dichas sujeciones (406) del contenedor para que estas giren; y

un engranaje solar (416) fijo respecto a dicha estructura de plataforma giratoria (414) y que se une funcionalmente a cada engranaje planetario (422) de manera que la rotación de dicha estructura de plataforma giratoria (414) alrededor del primer eje de rotación provoca la correspondiente rotación de cada uno de dichos engranajes planetarios (422) y de la sujeción del contenedor (406) asociada alrededor del segundo eje de rotación (412).

9. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 que además comprende un dispositivo de lectura de códigos de barras (405) montado de forma adyacente a dicha estructura de plataforma giratoria (414) y construido y dispuesto para leer la información del código de barras de un contenedor (440) transportado por dicha sujeción del contenedor (406).

10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 que además comprende un sistema sensor construido y dispuesto para determinar la posición de giro de dicha estructura de plataforma giratoria (414).

11. El dispositivo de la reivindicación 10 en el que dicho sistema sensor comprende lo siguiente:

cuatro sensores ópticos (426) fijos respecto a dicha estructura de plataforma giratoria (414) y montados de forma adyacente a esta a intervalos de 90°; y

una lengüeta sensora (424) fijada respecto a dicha estructura de plataforma giratoria (414) y colocada de manera que active cada uno de los cuatro sensores ópticos de forma secuencial durante la rotación de dicha estructura de plataforma giratoria (414).

12. El dispositivo de la reivindicación 11 en el que dicha lengüeta sensora (424) se fija respecto a dicha estructura de plataforma giratoria (414) en una localización correspondiente a una de dichas sujeciones del contenedor (406).

13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12 en el que dicha estructura de plataforma giratoria (414) tiene forma de cruz con cuatro brazos separados entre sí 90 grados (444, 445) que se prolongan radialmente a partir de dicho primer eje de rotación, y dicha lengüeta sensora (424) se extiende desde uno de dichos cuatro brazos.

14. El dispositivo de la reivindicación 13 que además comprende una extensión (417) conectada al extremo de uno de dichos cuatro brazos (445), provocando que dicho brazo (445) al que se ha añadido dicha extensión sea más largo que los otros brazos (444), y en el que dicha lengüeta sensora (424) esta conectada con dicha extensión (417).

15. Un método para agitar el contenido líquido de un contenedor que presenta un eje de rotación que comprende lo siguiente:

proporcionar un contenedor abierto que contiene líquido que tiene un eje de simetría geométrico;

rotar el contenedor sobre el primer eje de rotación que es paralelo al eje geométrico del contenedor y que se encuentra separado del eje geométrico del contenedor; y

rotar simultáneamente el contenedor sobre un segundo eje, **caracterizado** porque dicho segundo eje de rotación es paralelo al eje geométrico del contenedor y se encuentra desplazado respecto al eje geométrico del contenedor y al primer eje de rotación.

16. El método de la reivindicación 15 en el que el contenido líquido de dicho contenedor incluye un soporte sólido para unir e inmovilizar un analito diana que pueda encontrarse en una muestra.

17. El método de la reivindicación 16 en el que dicho soporte sólido puede tratarse de partículas sensibles a estímulos magnéticos.

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17 en el que dicho analito diana es un ácido nucleico diana.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 16 a la 18 en el que el contenido líquido de dicho contenedor también incluye un polinucleótido sonda de captura que hibrida con una región de una secuencia de nucleótidos diana presente en dicho ácido nucleico diana bajo una primera serie de condiciones de hibridación predeterminadas.

ES 2 286 750 T3

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 19 en el que dichas partículas sensibles a estímulos magnéticos incluyen un polinucleótido inmovilizado que hibrida con dicho polinucleótido sonda de captura bajo una segunda serie de condiciones de hibridación predeterminadas.

5 21. El método de la reivindicación 20 que además comprende lo siguiente:

extraer una alícuota del contenido líquido de dicho contenedor;

10 proporcionar dicha alícuota a dicha muestra, estando dicha muestra en un recipiente de reacción; y

exponer dicha muestra a la primera y segunda serie de condiciones de hibridación predeterminadas.

15 22. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 21 que además comprende el someter dicha muestra a un campo magnético, de forma que se aíslan las partículas sensibles a estímulos magnéticos de dicho recipiente de reacción.

20 23. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 22 que además comprende la separación de al menos una parte de dicha muestra respecto de dichas partículas sensibles a estímulos eléctricos aisladas de dicho recipiente de reacción, de manera que se separan los ácidos nucleicos que no son diana de aquellos ácidos nucleicos diana que puedan encontrarse en dicha muestra.

25 24. El método de la reivindicación 23 que además comprende la determinación de la presencia o ausencia de dicho ácido nucleico diana en dicha muestra como indicador de la presencia o ausencia de un microorganismo, virus o uno o más miembros de un grupo de microorganismos o virus en dicha muestra.

25 El método de la reivindicación 24 que además comprende la amplificación de dicha región de la secuencia de nucleótidos diana de forma previa a la fase de determinación.

30 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 15 a la 25 en el que el contenido líquido de dicho contenedor incluye sistemas de capturas de dianas.

35

40

45

50

55

60

65

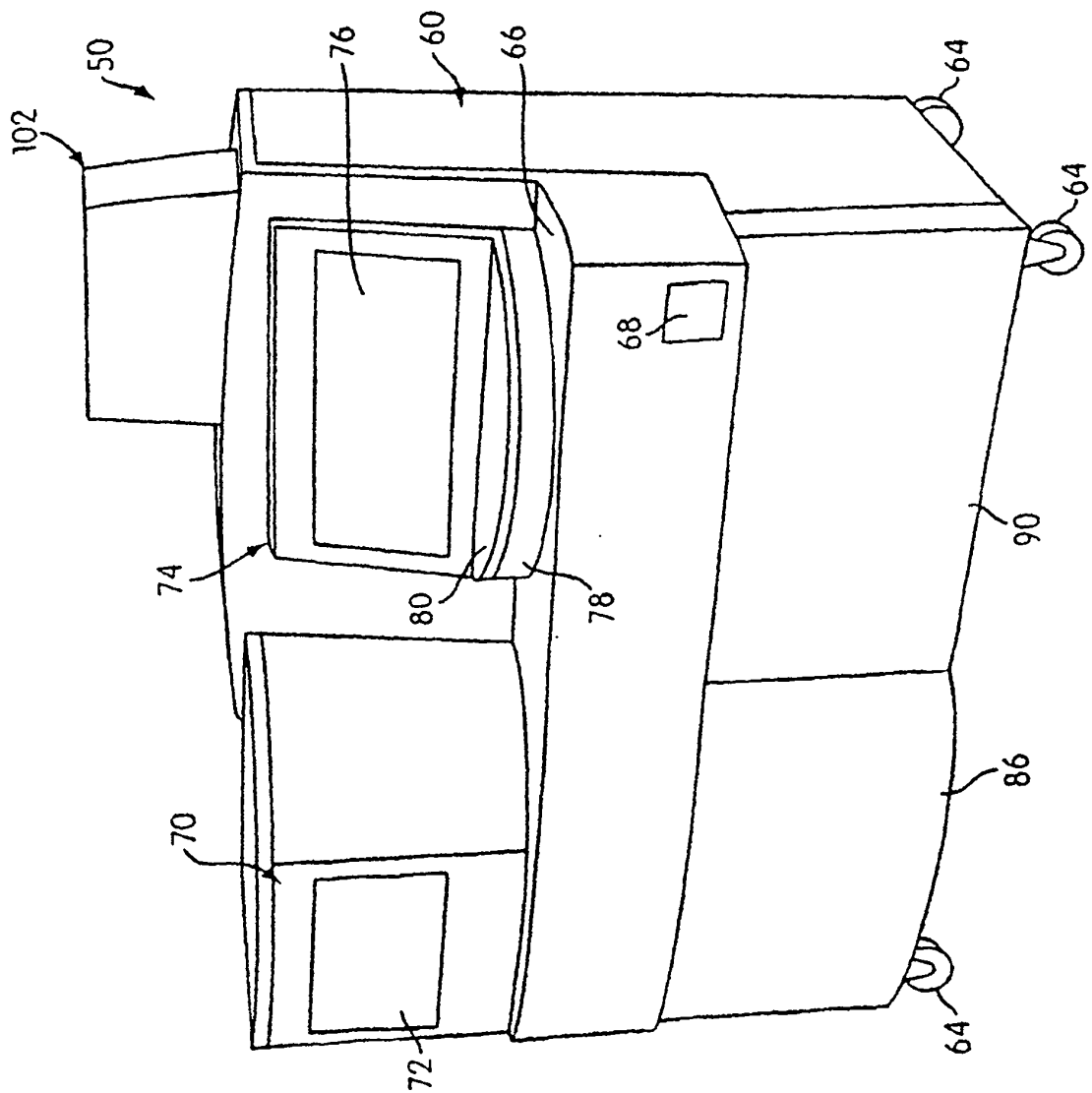


Fig. 1

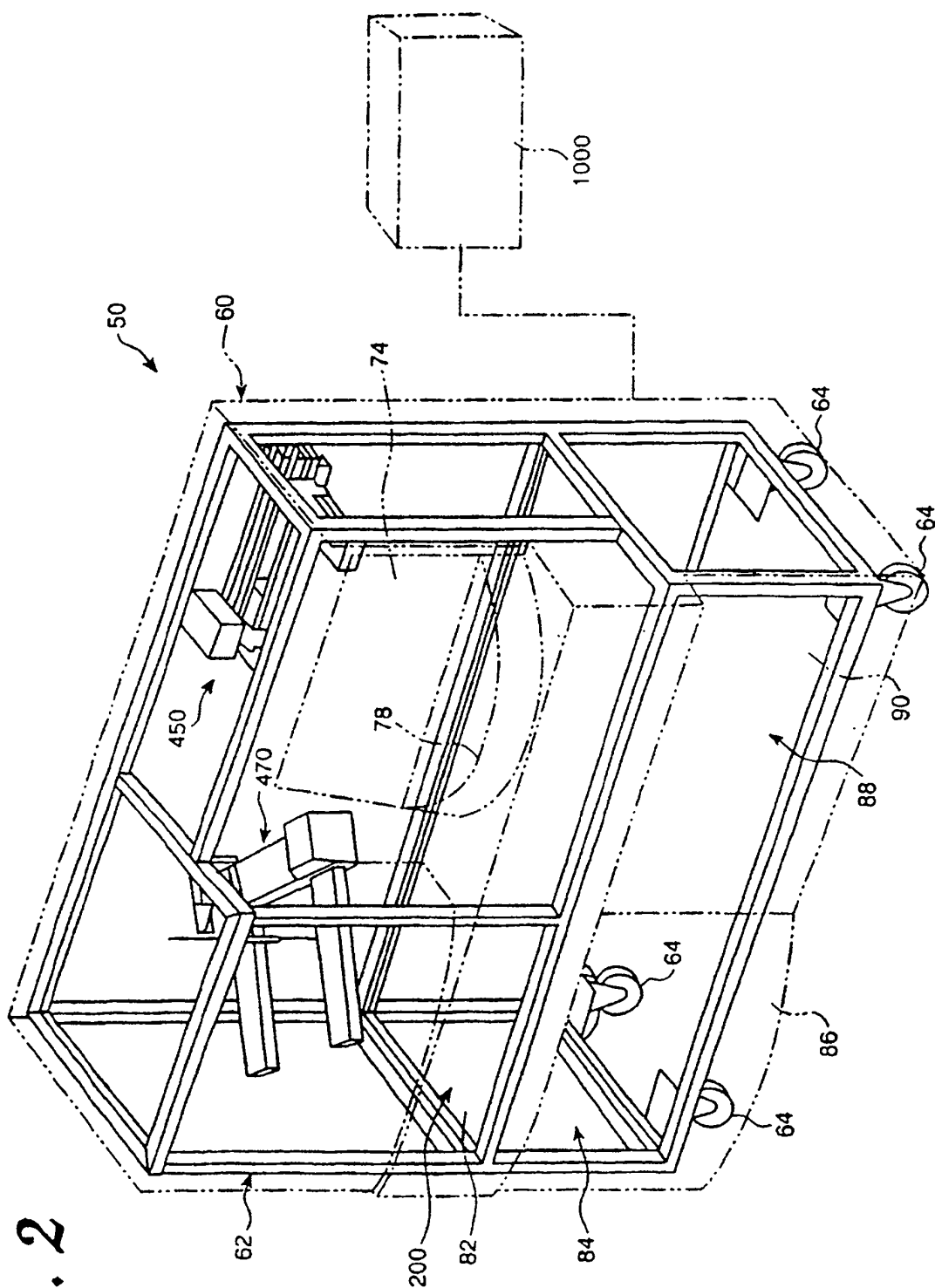


Fig. 2

Fig. 3

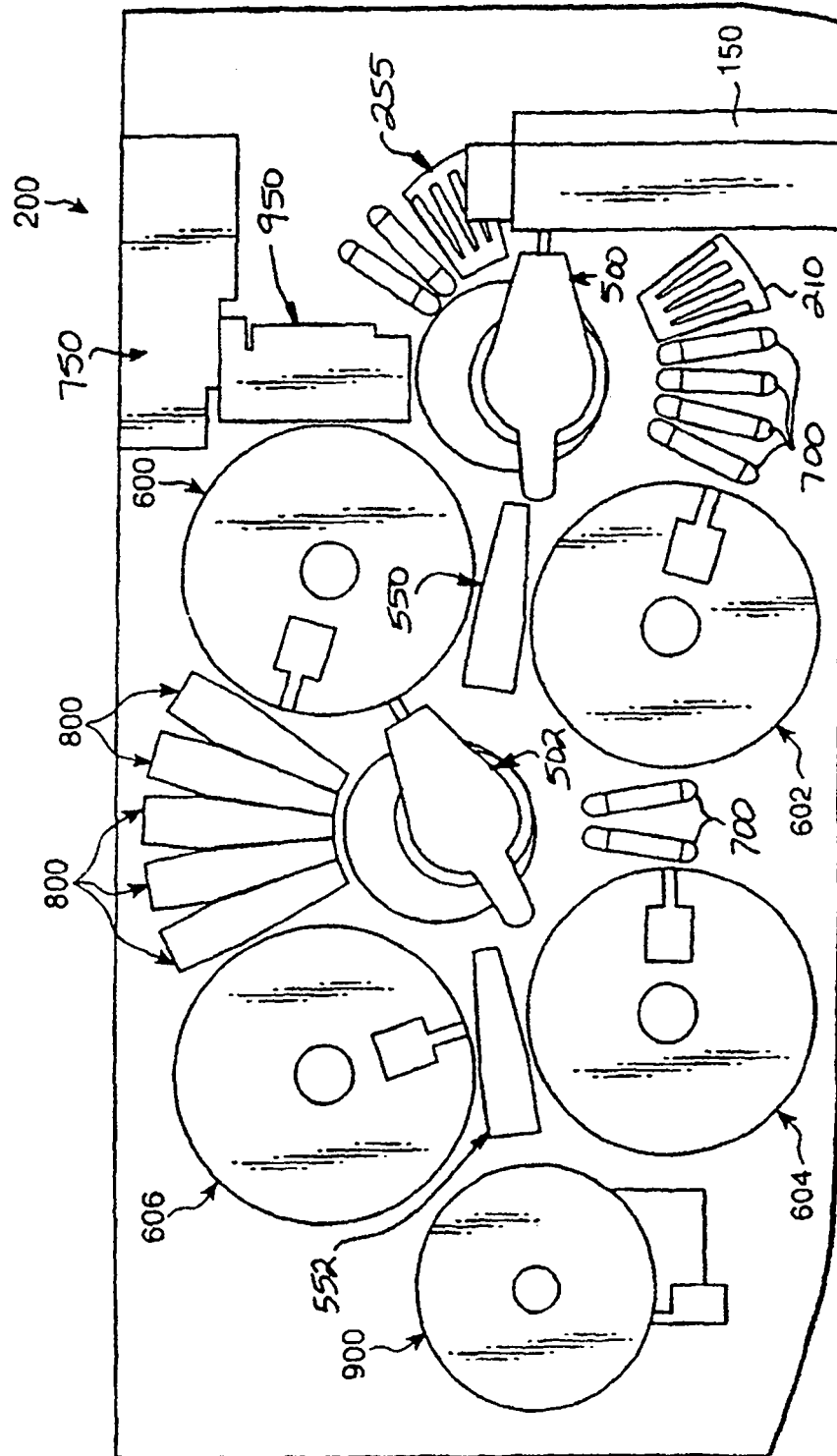
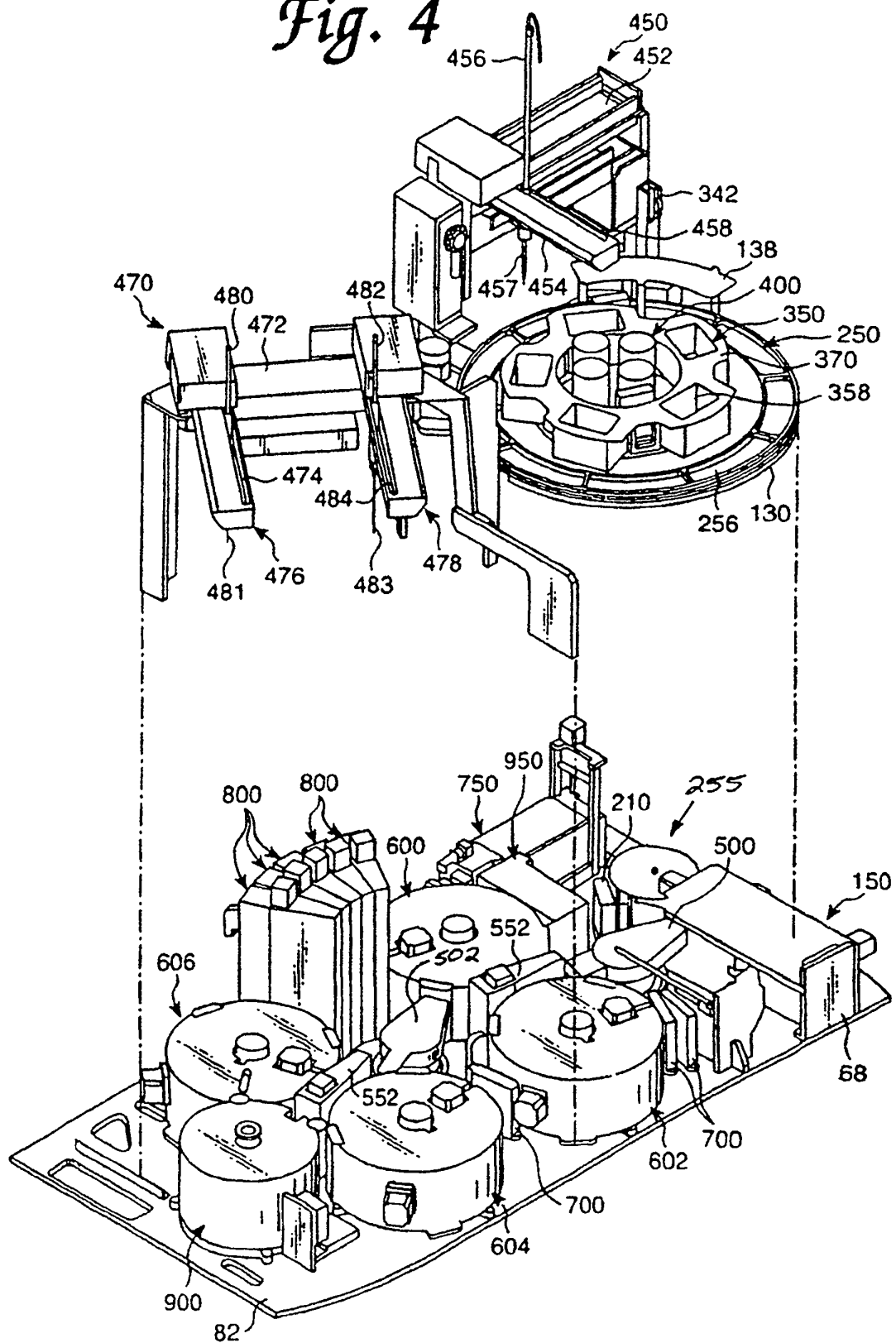


Fig. 4



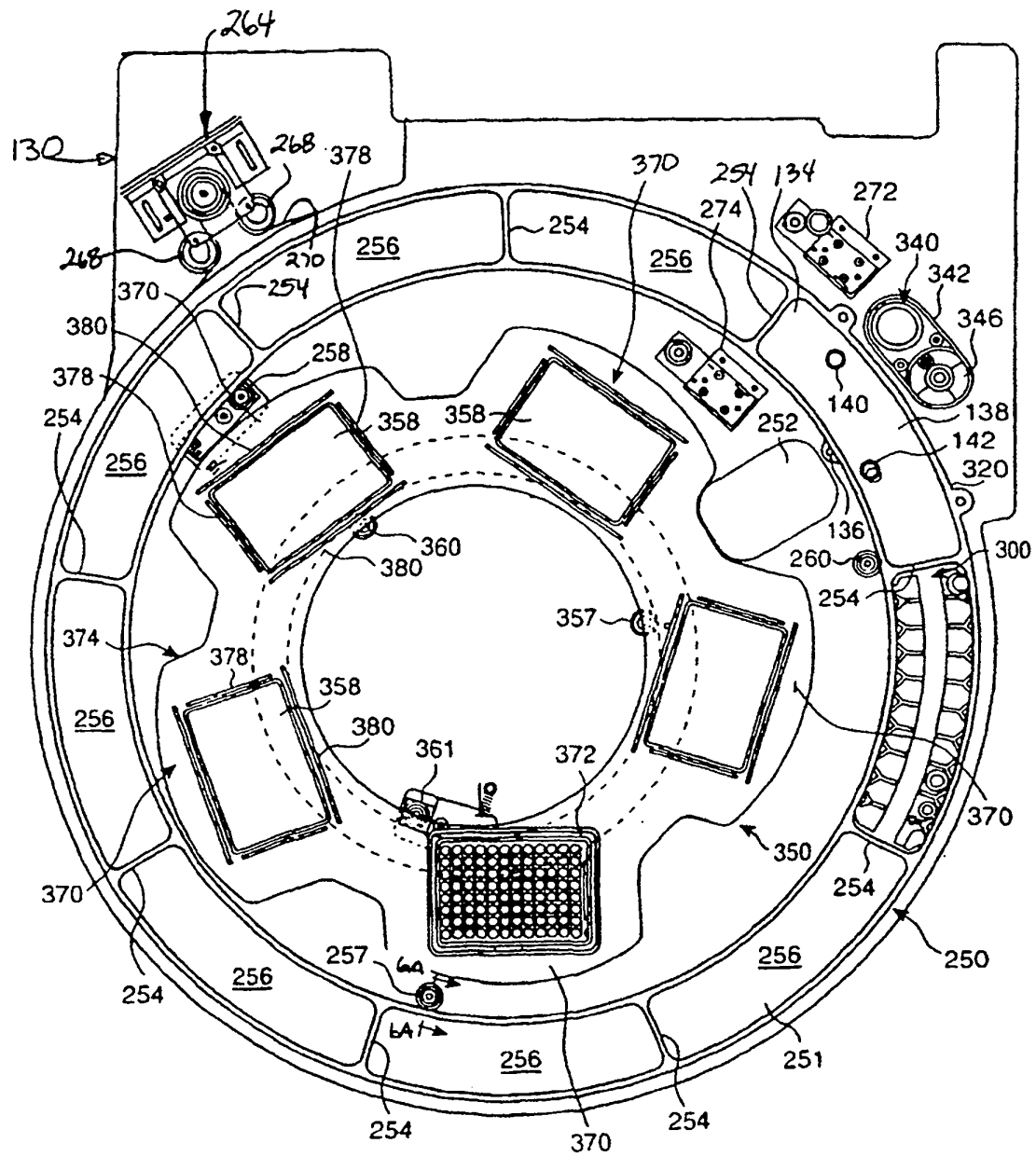


Fig. 5

Fig. 6

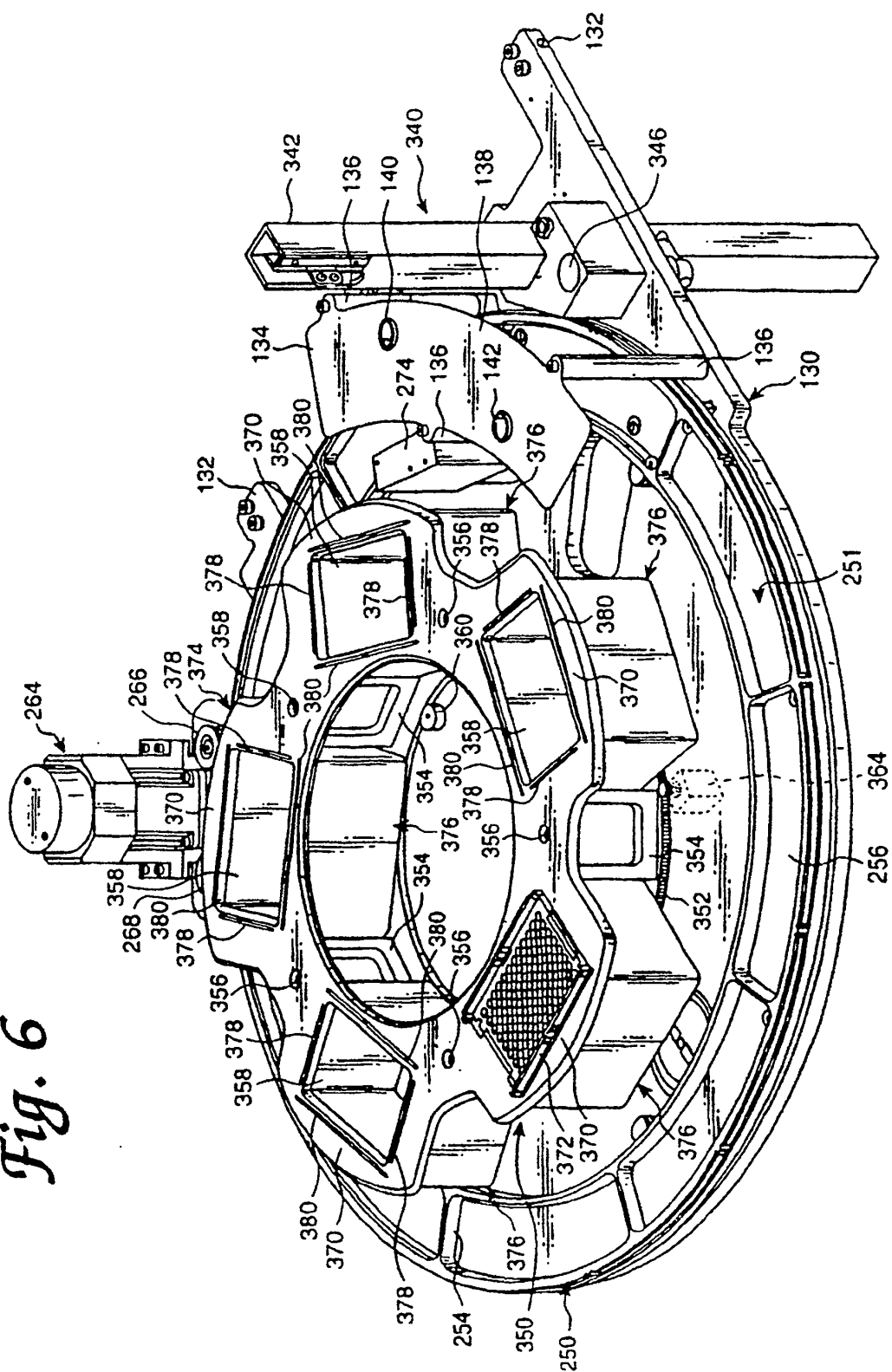


Fig. 6A

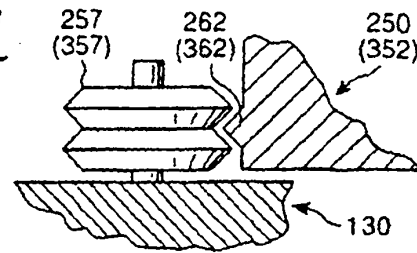


Fig. 7

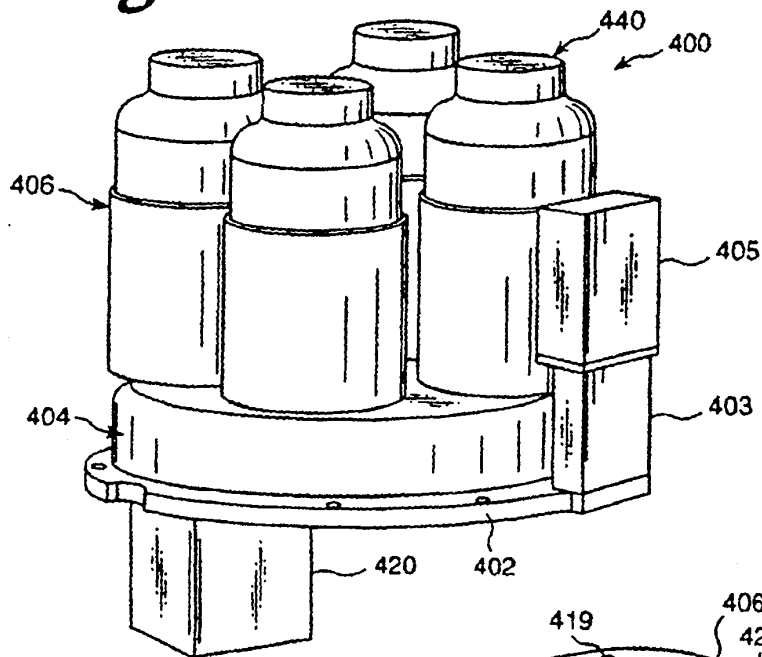
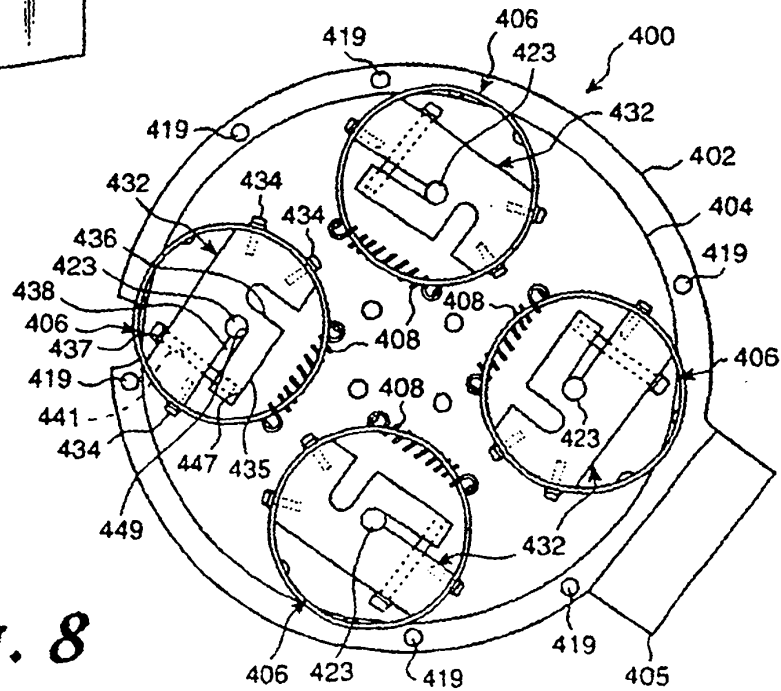


Fig. 8



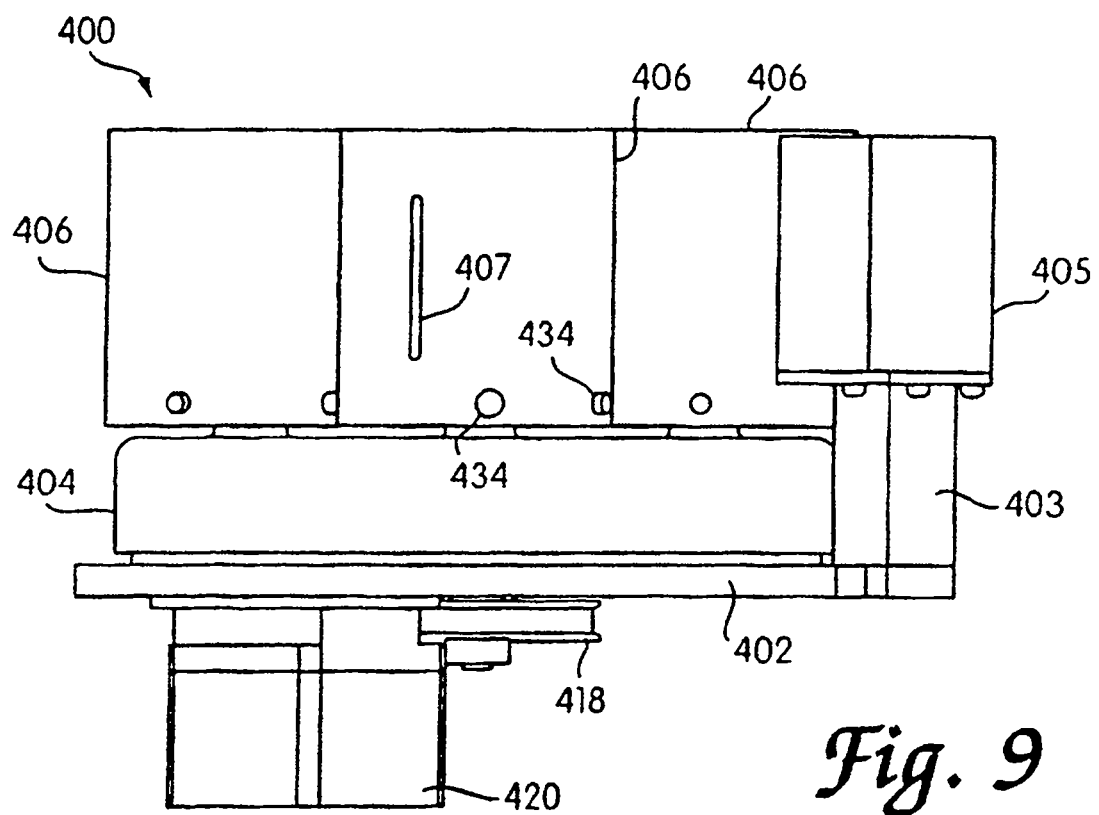


Fig. 9

Fig. 10

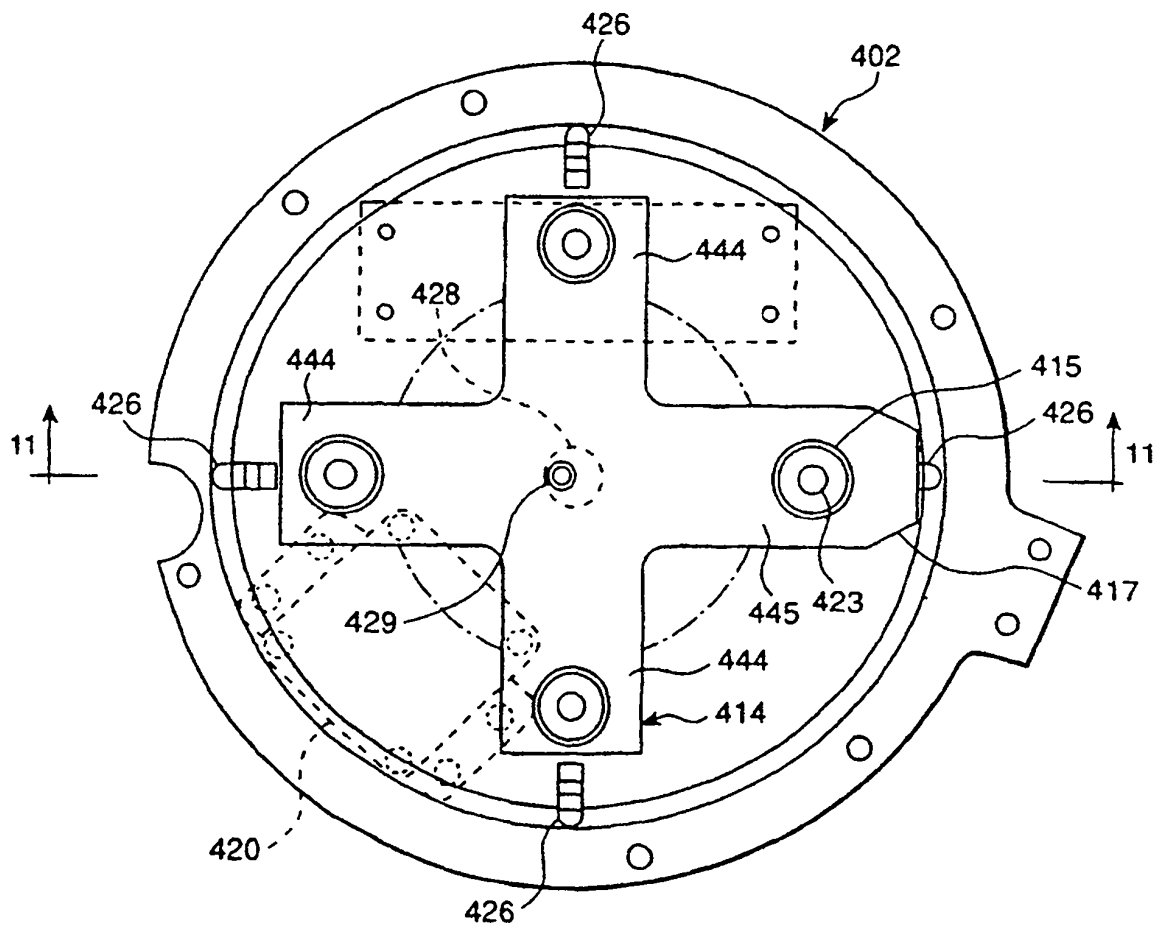


Fig. 11

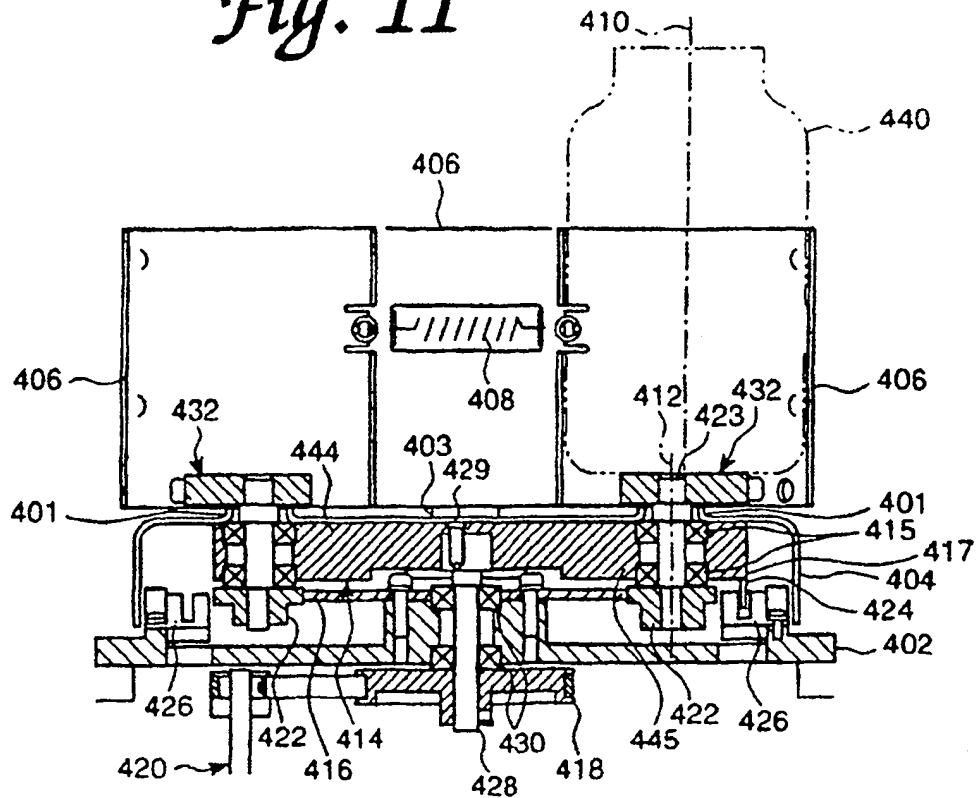
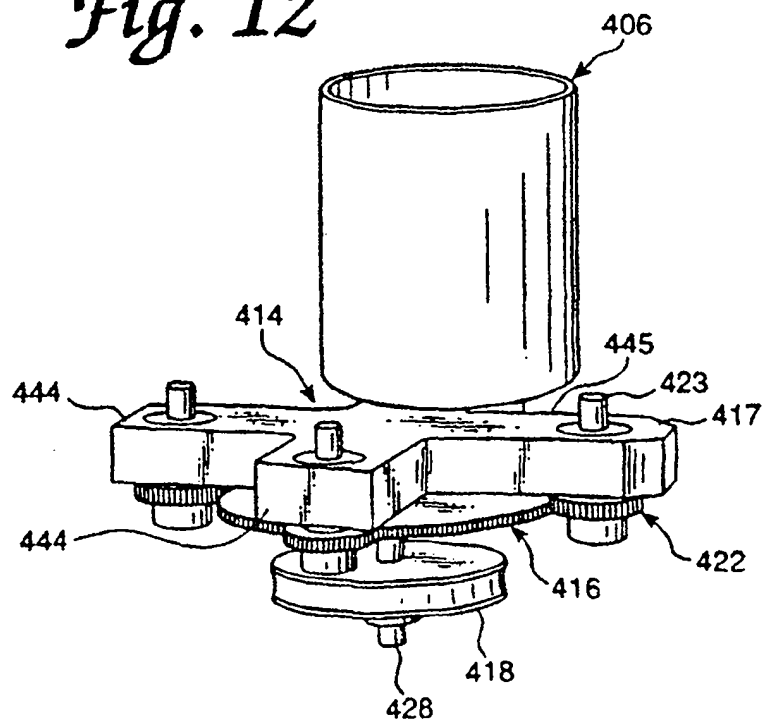


Fig. 12



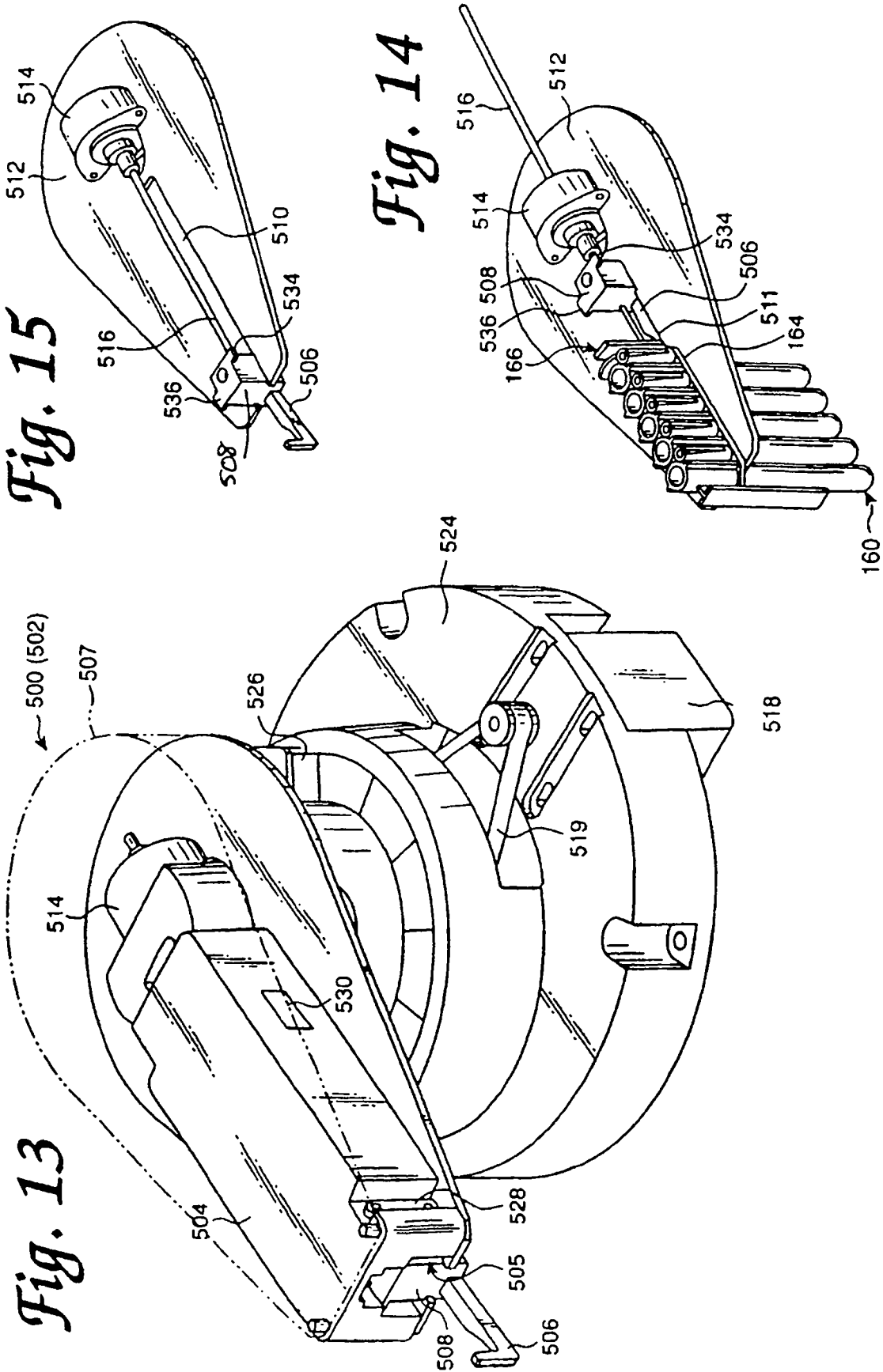


Fig. 16

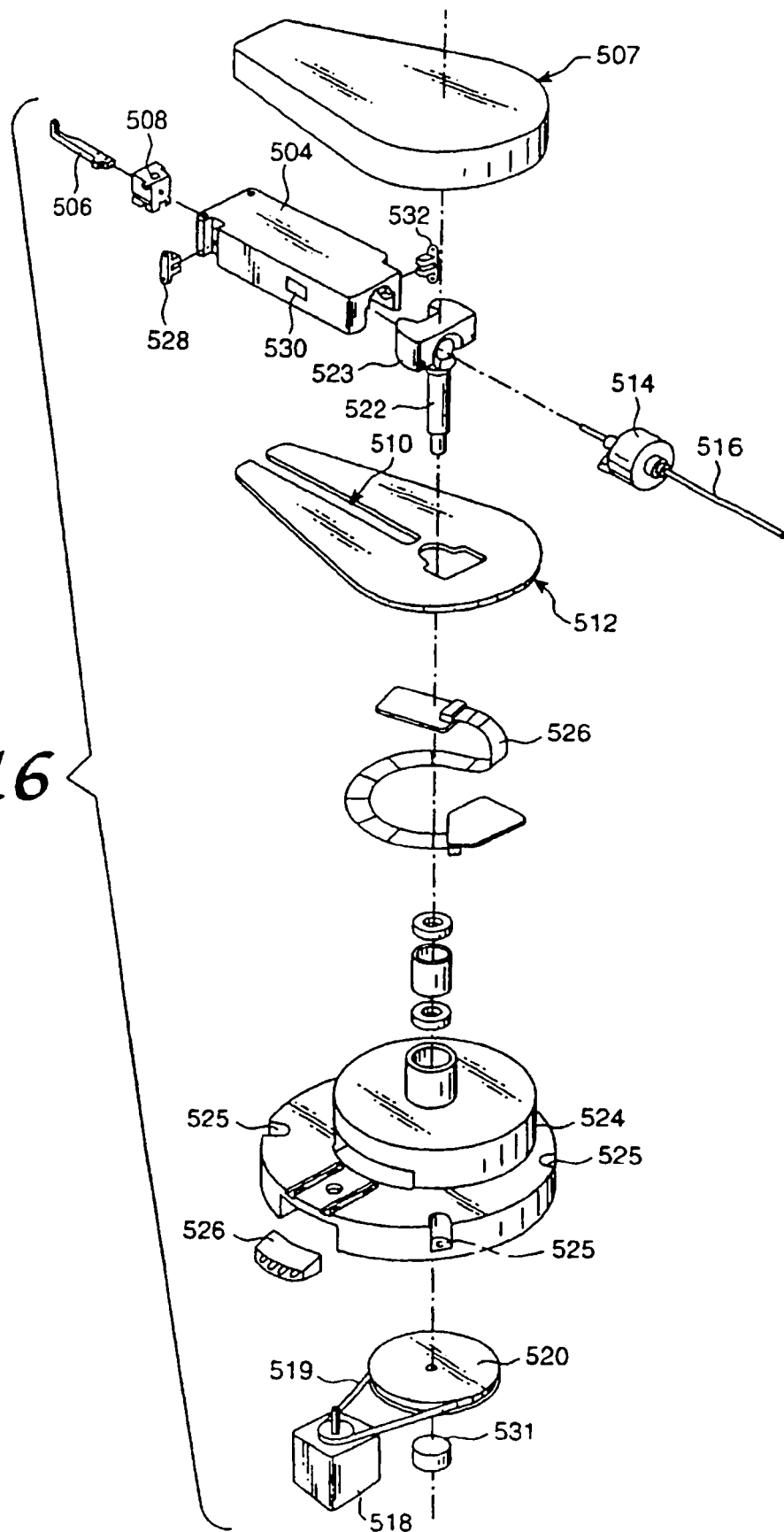


Fig. 17

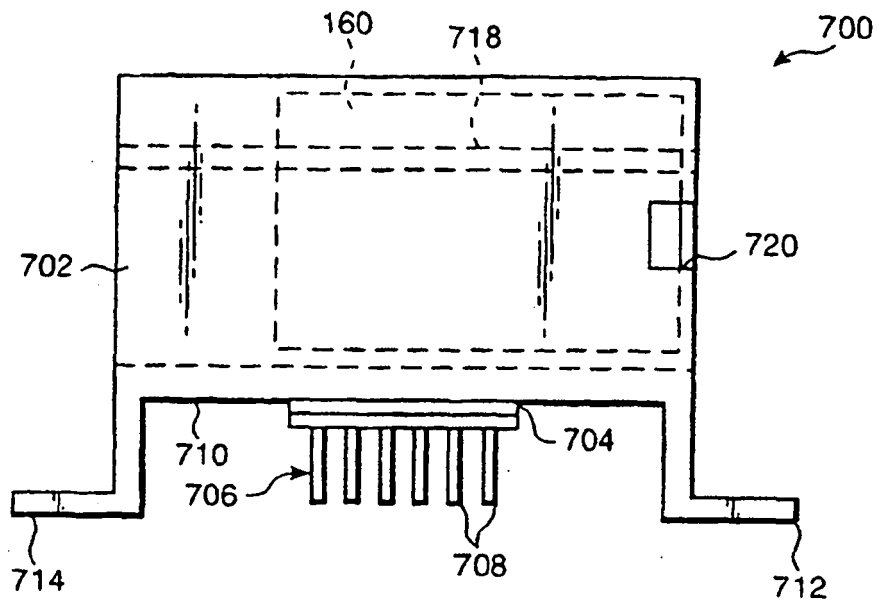


Fig. 18

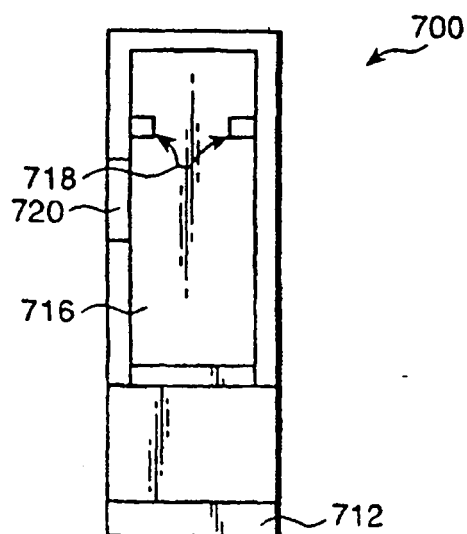


Fig. 19

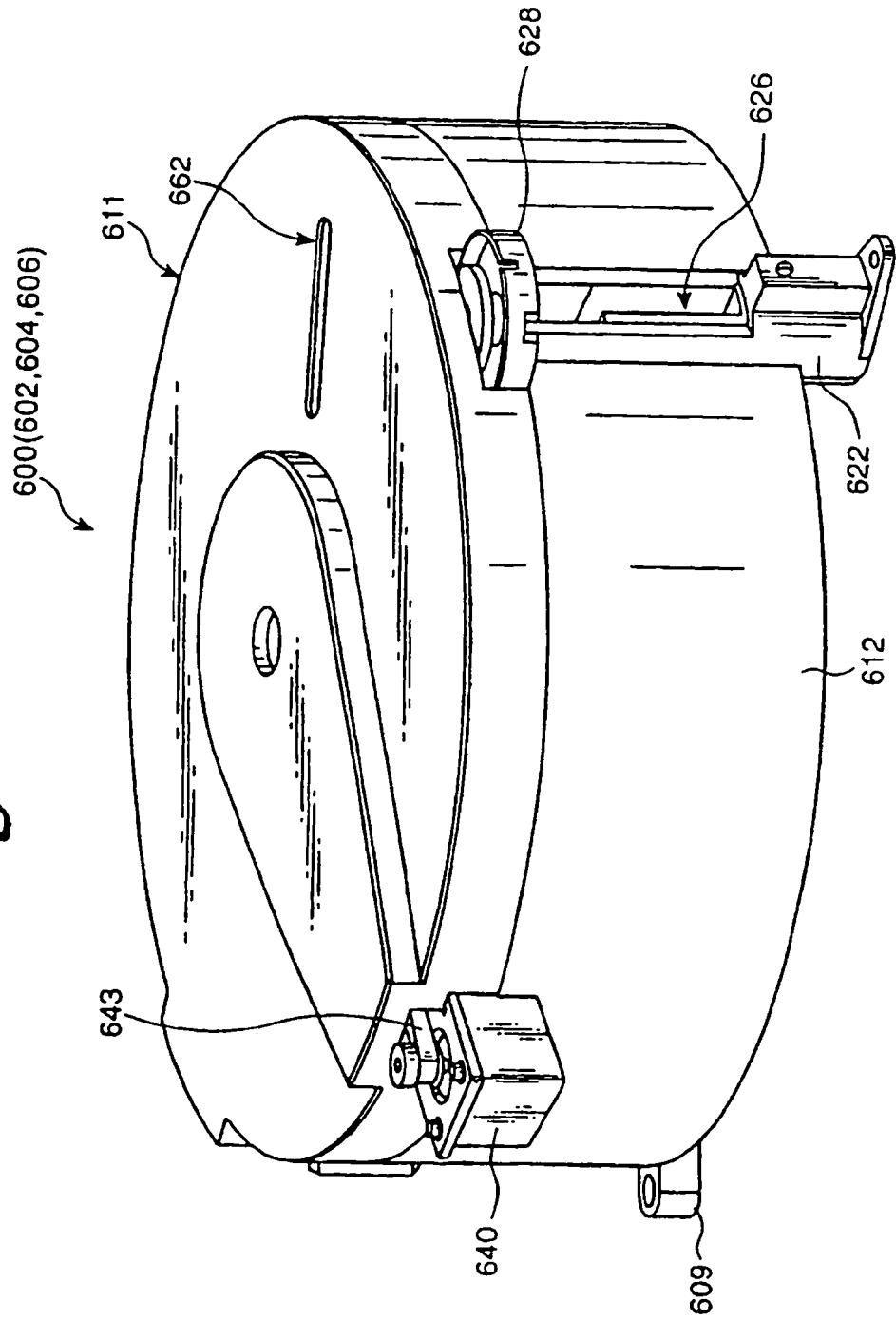
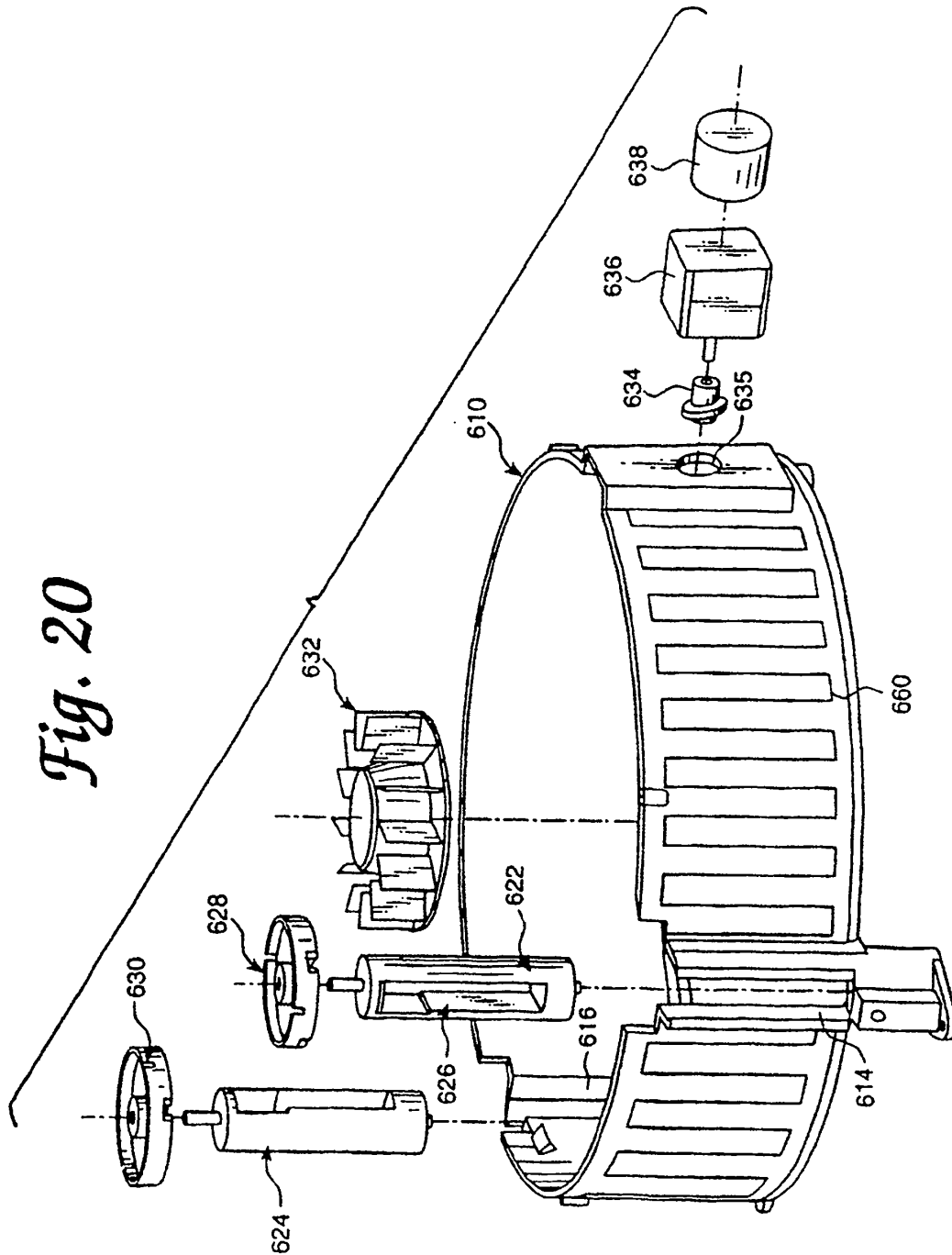


Fig. 20



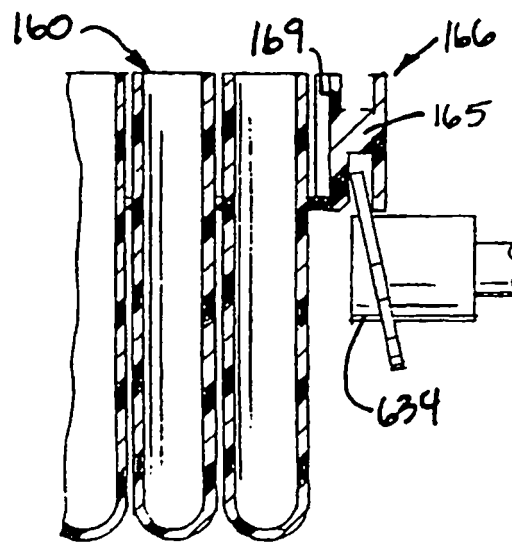


Fig. 21

Fig. 22

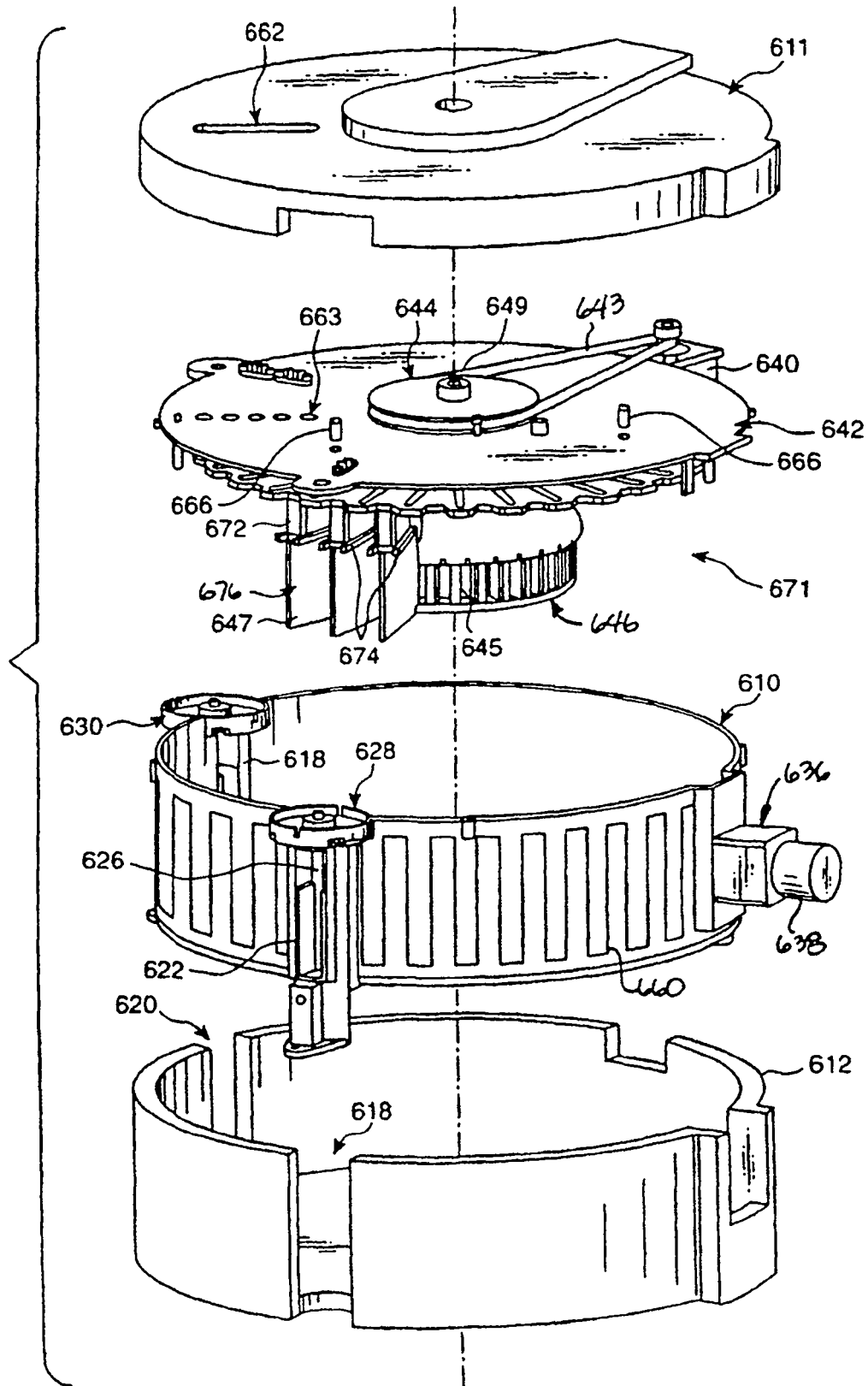


Fig. 23

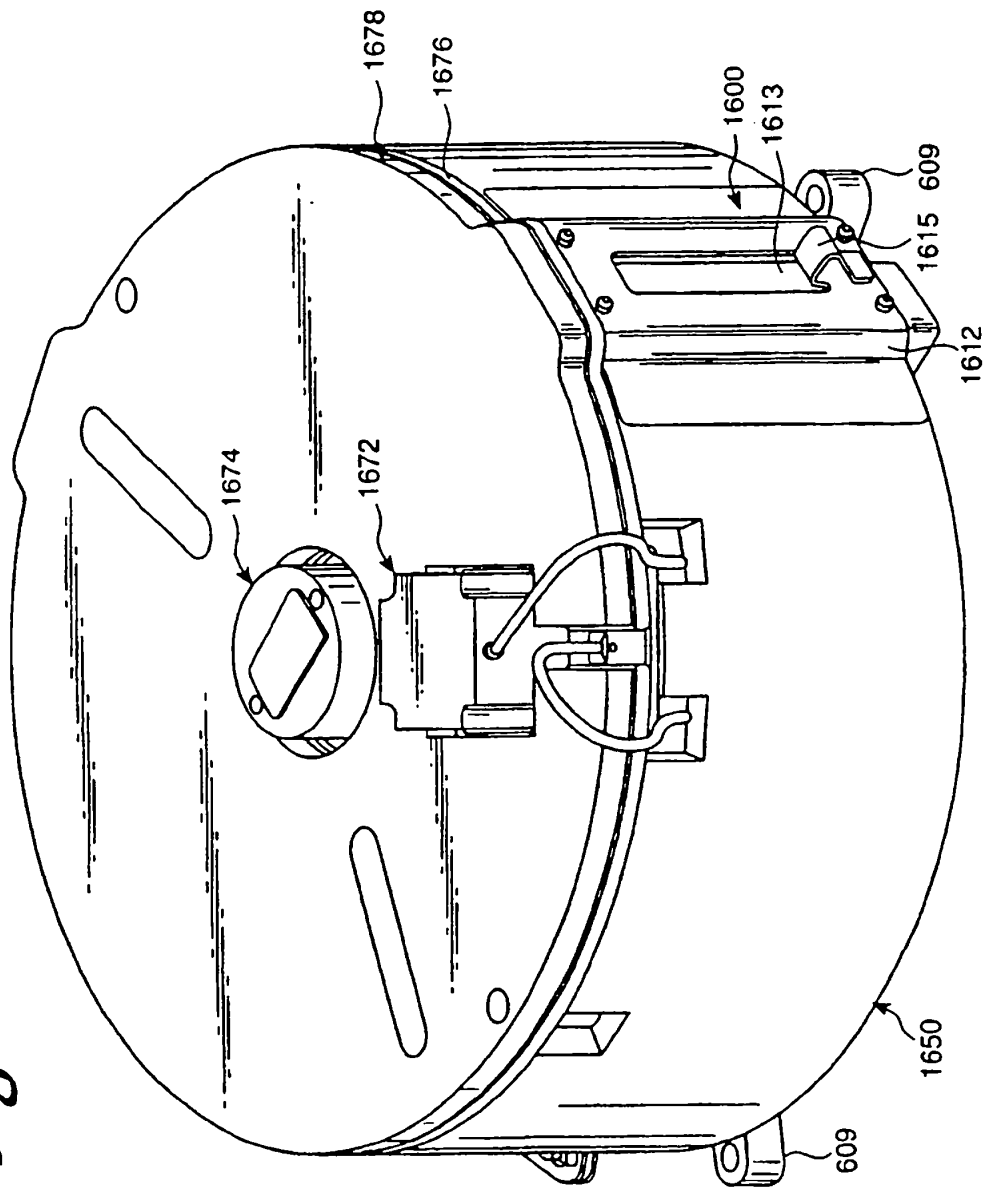


Fig. 23A

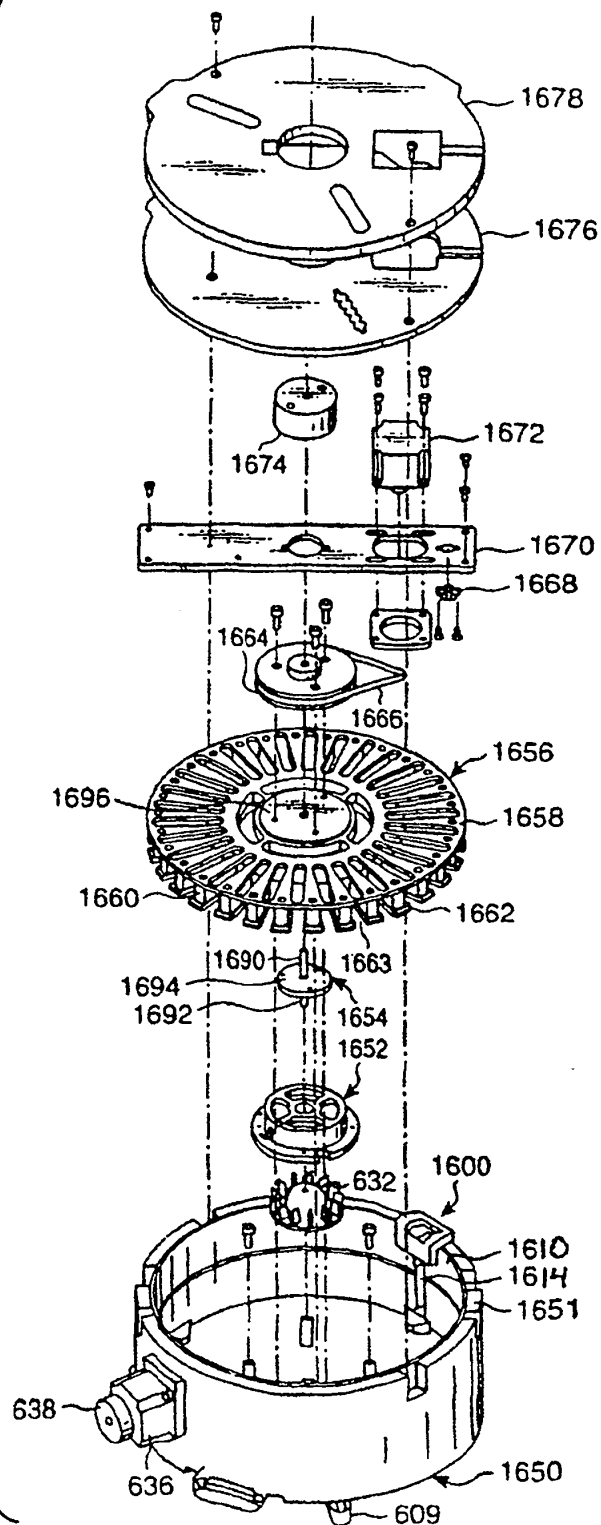


Fig. 23B

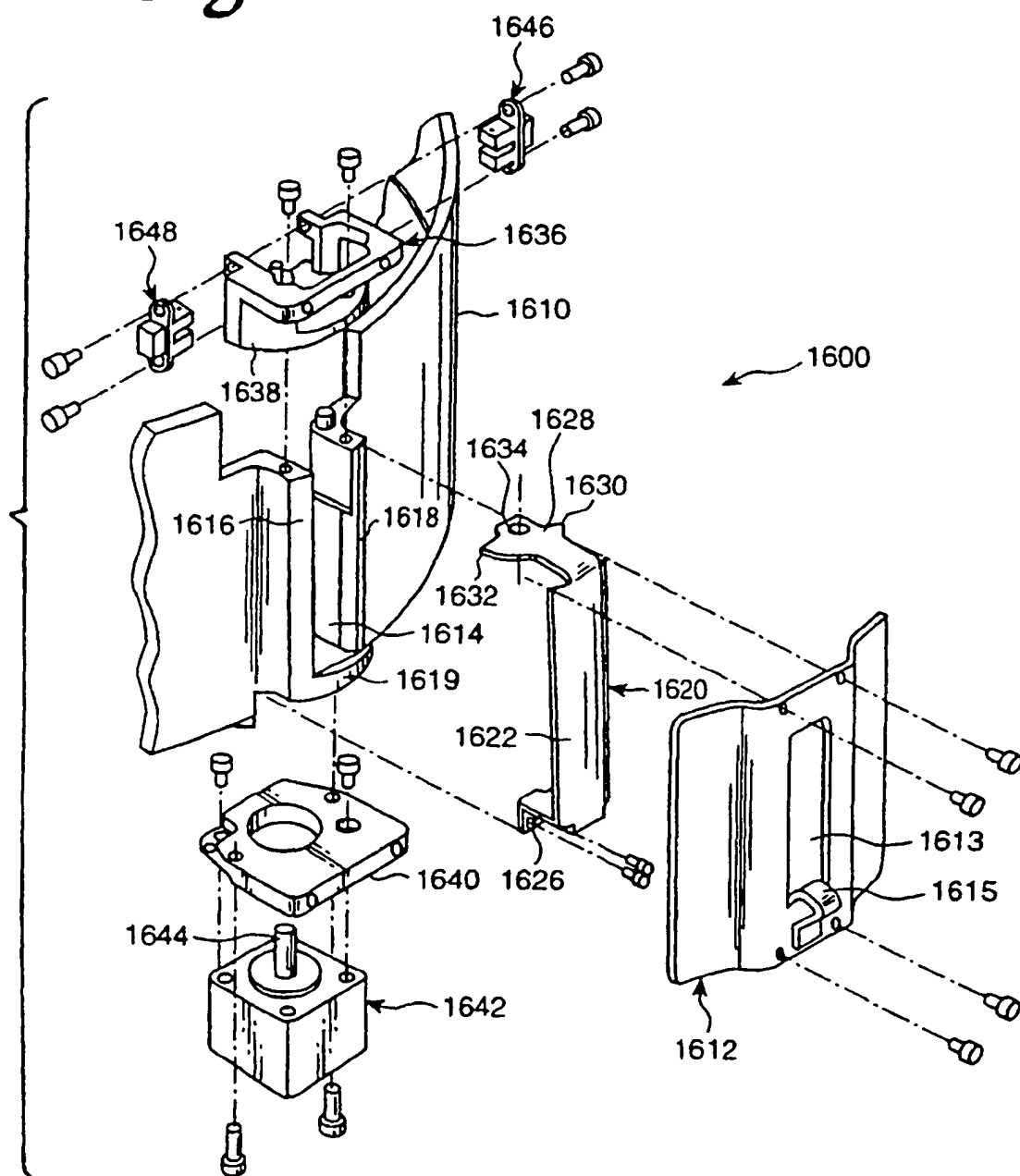


Fig. 23C

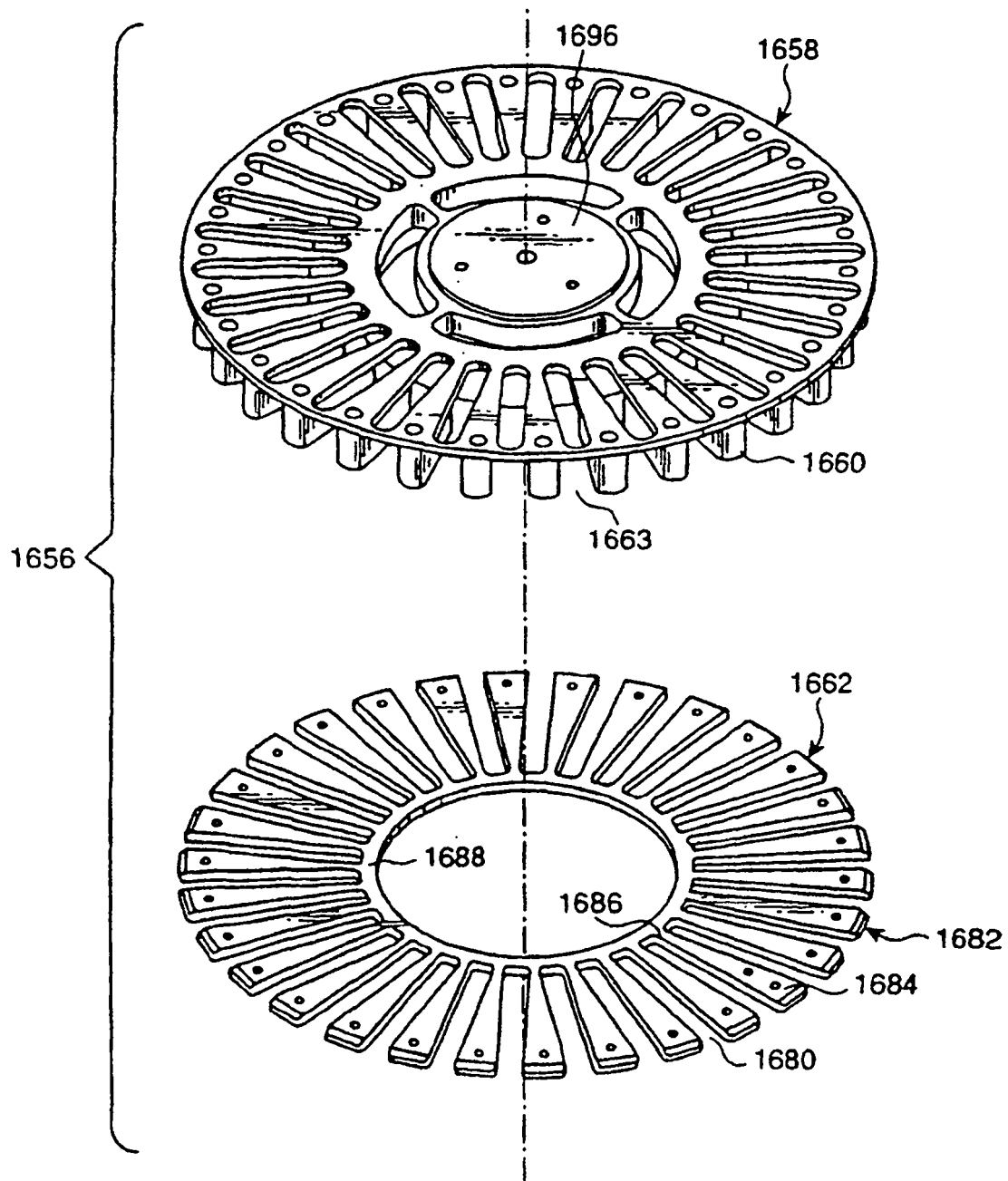


Fig. 24

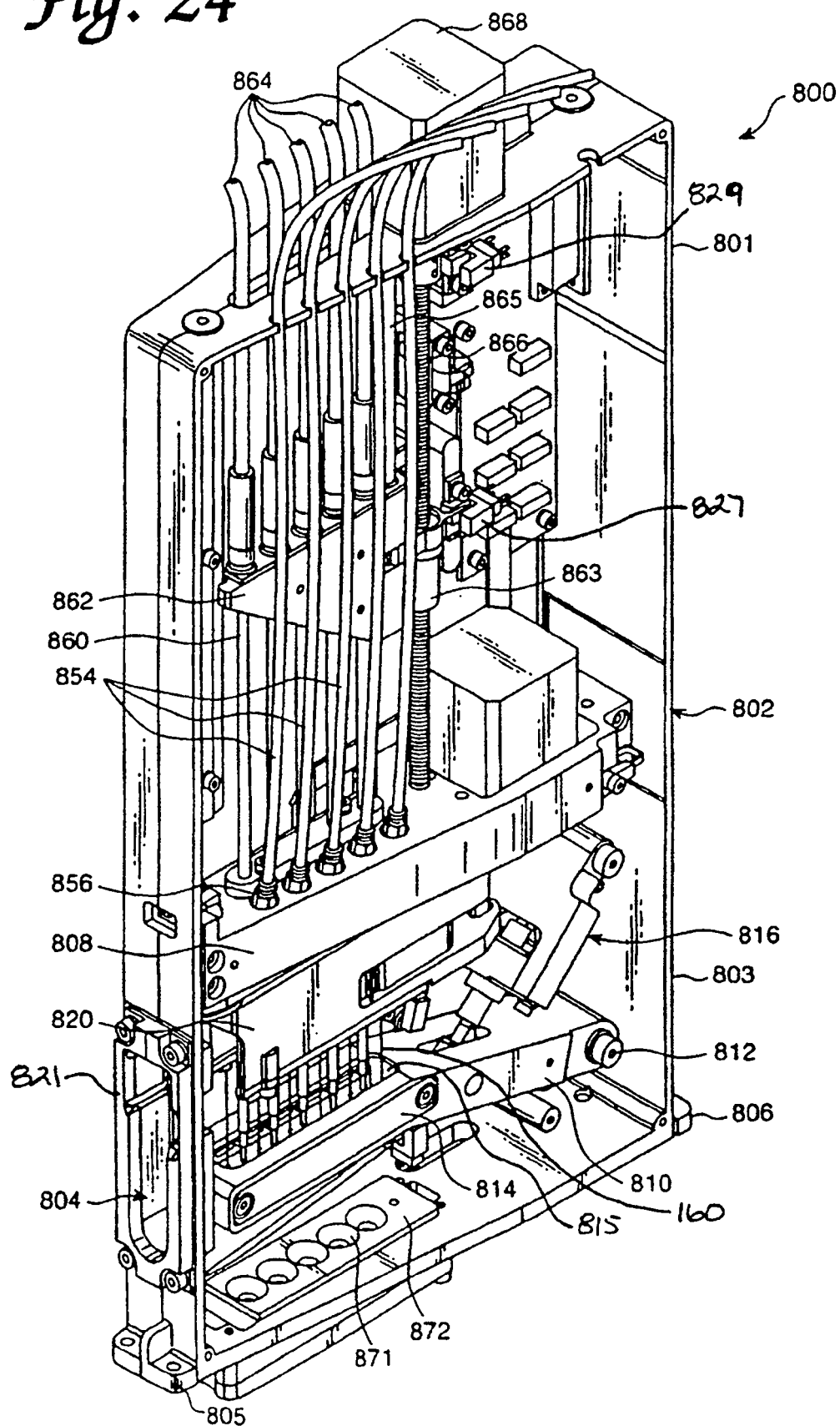


Fig. 25

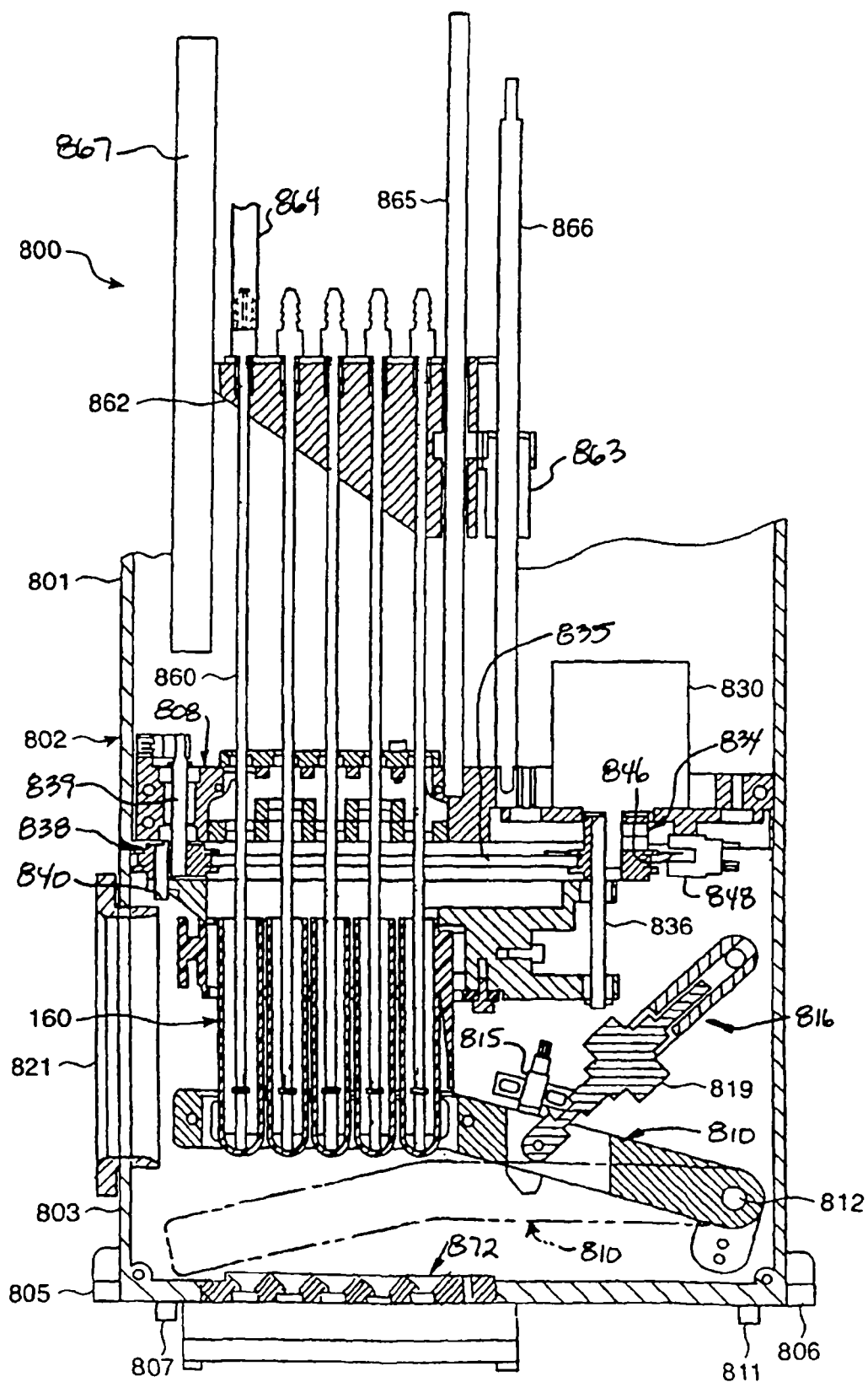
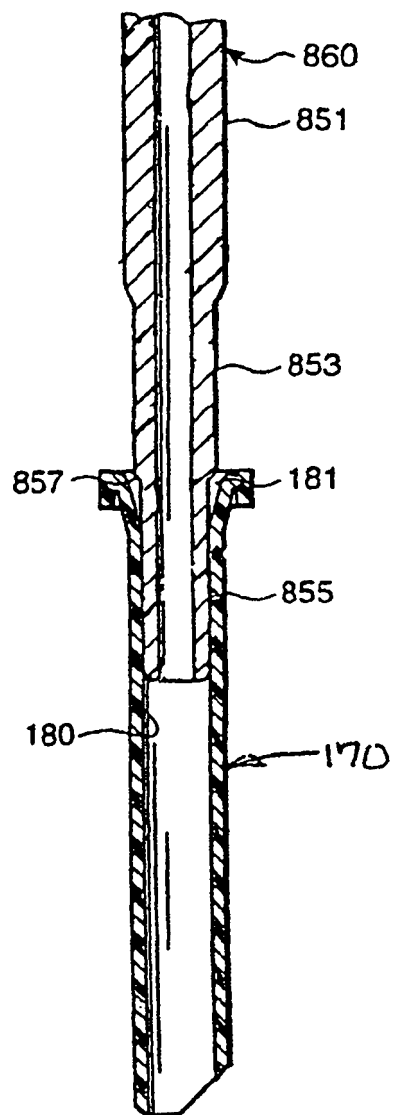


Fig. 25A



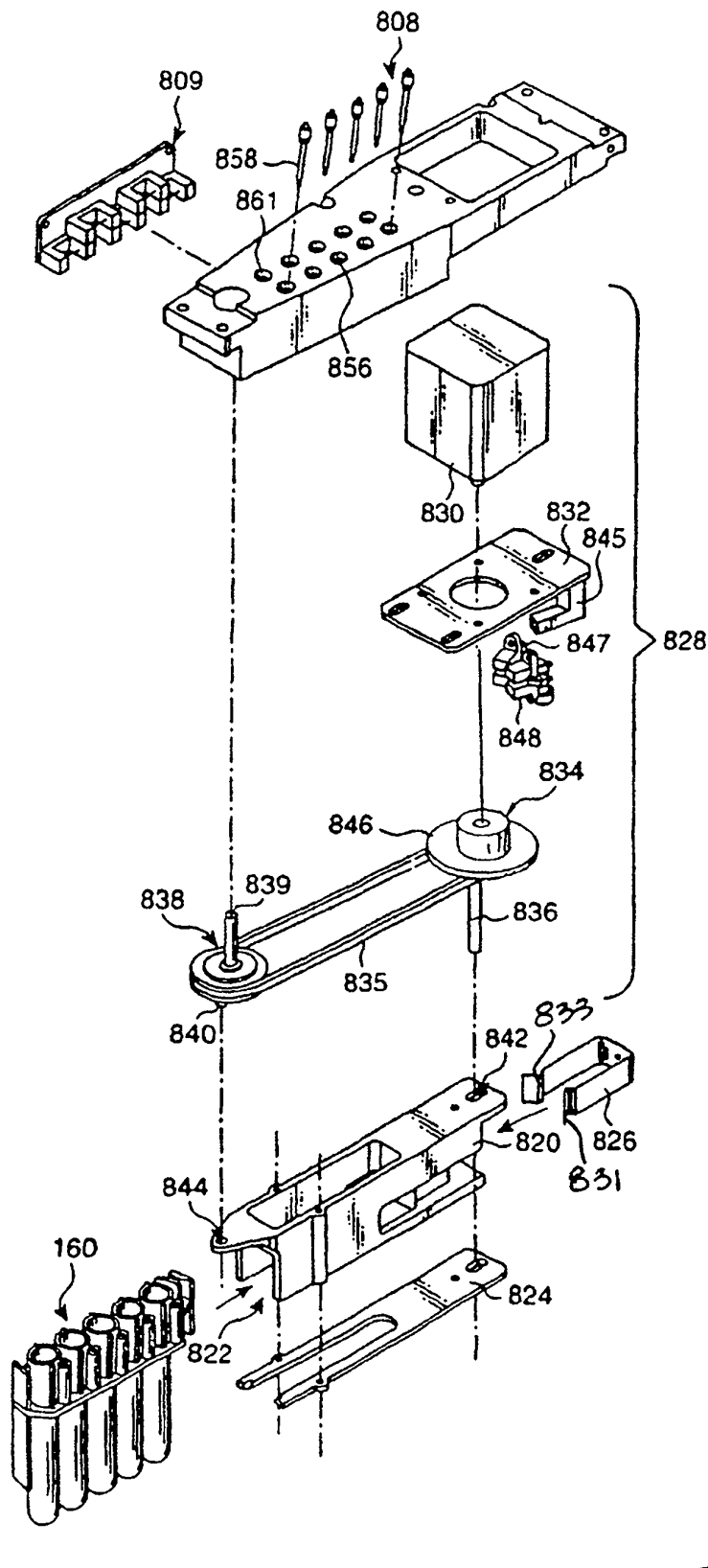


Fig. 26

Fig. 27

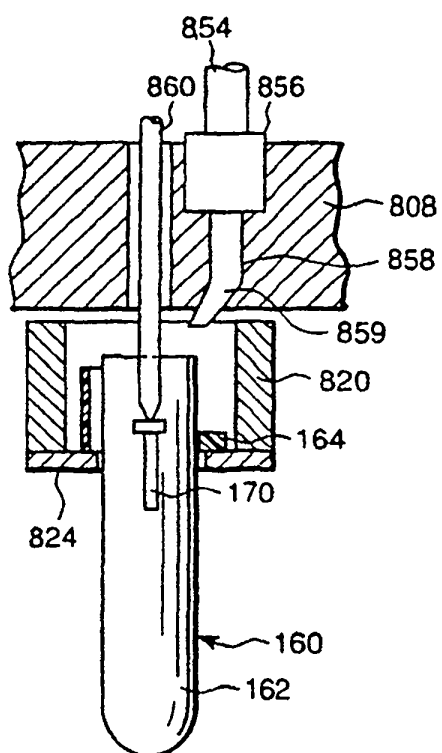
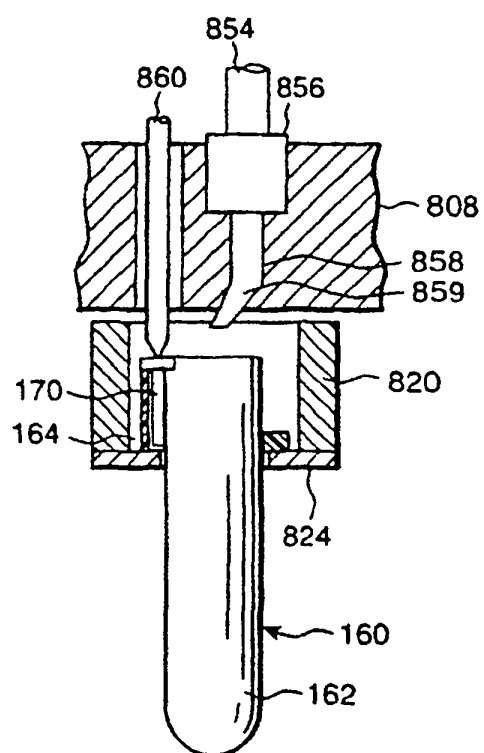


Fig. 28



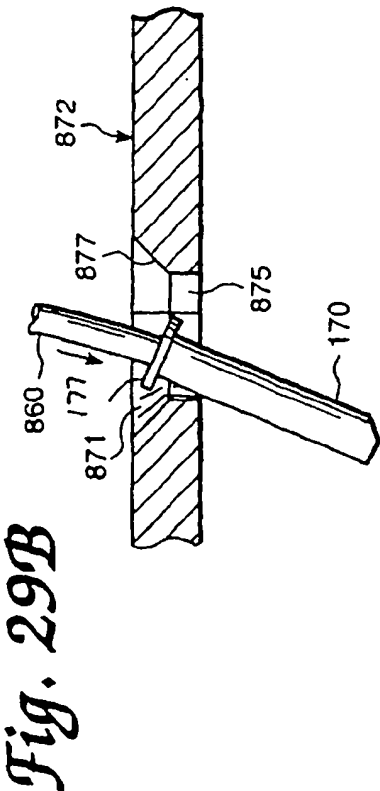
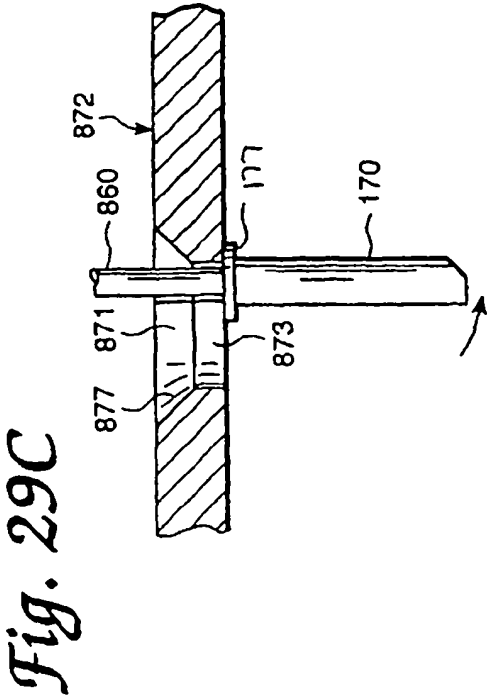
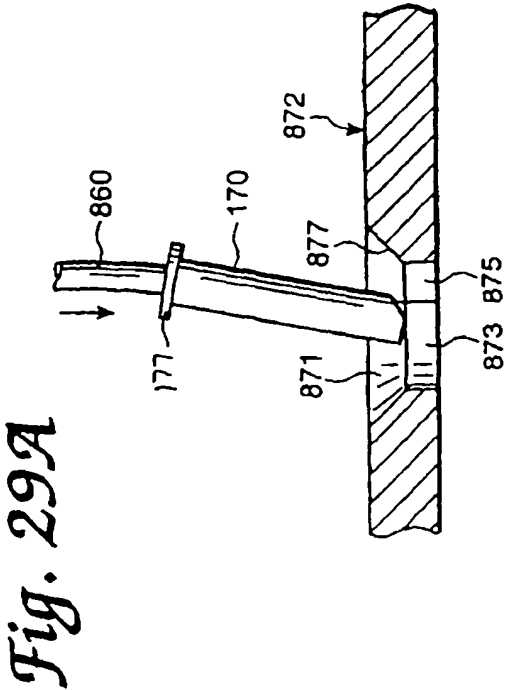
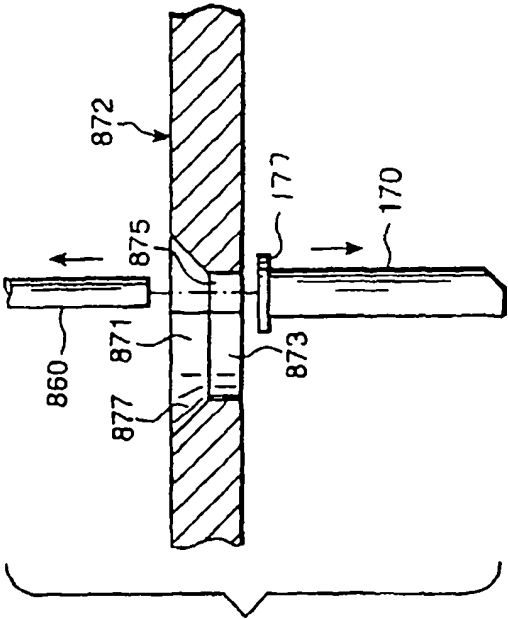


Fig. 29D



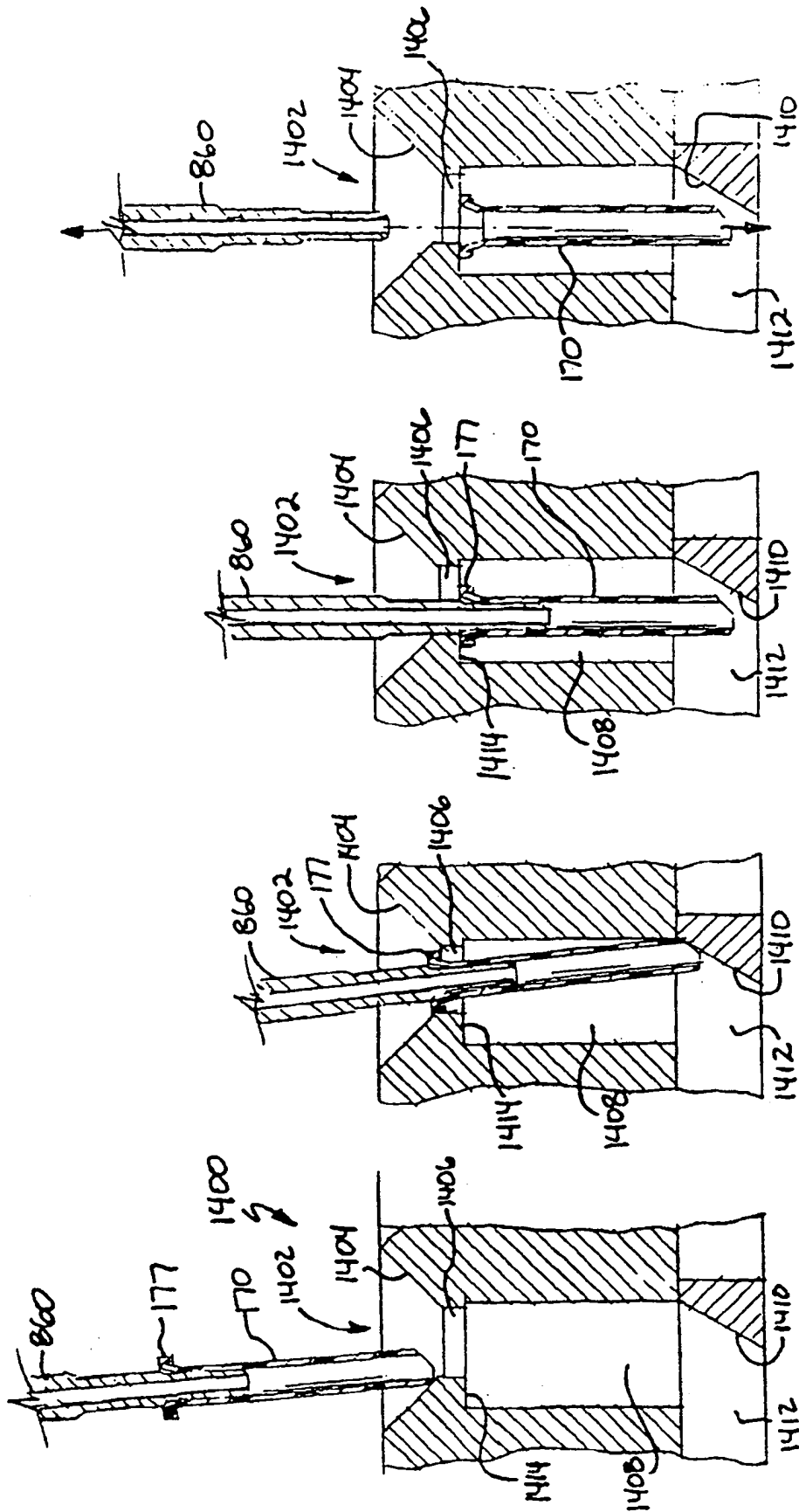


Fig. 30A Fig. 30B Fig. 30C Fig. 30D

Fig. 31A

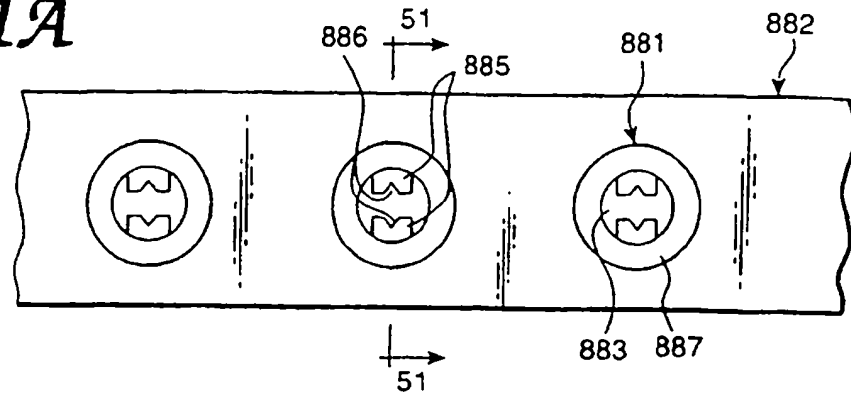


Fig. 31B

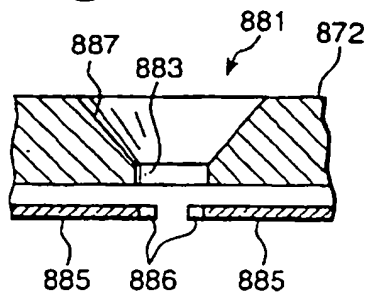


Fig. 31C

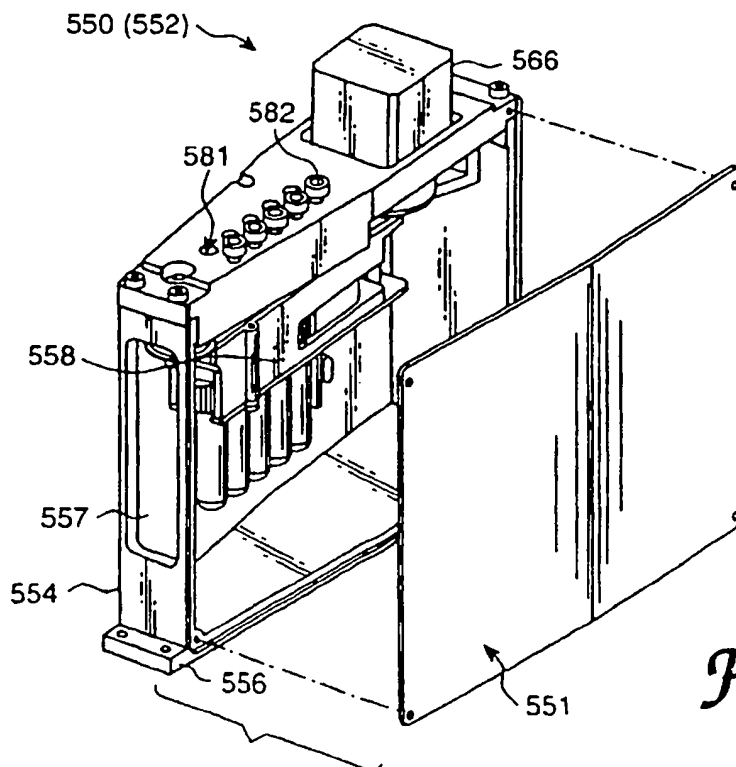
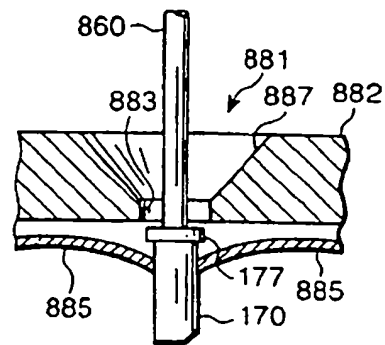


Fig. 32

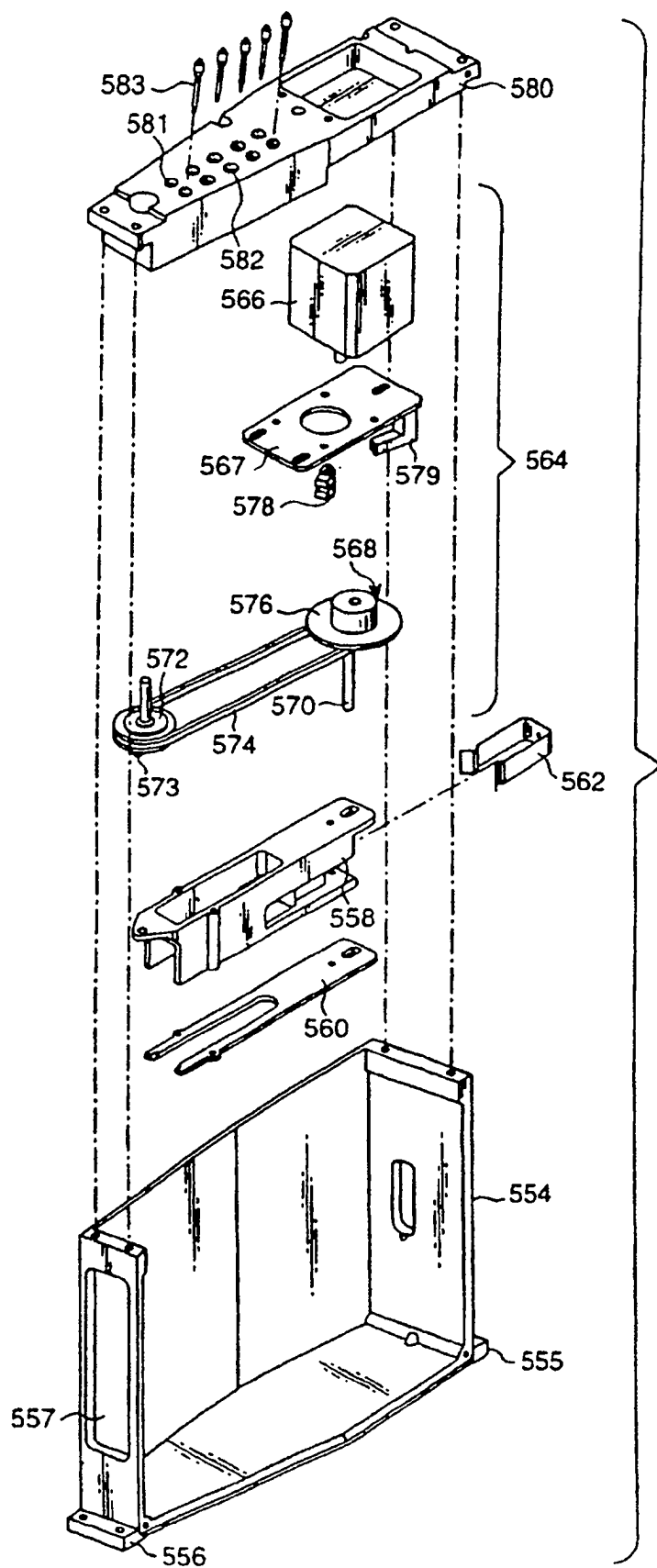


Fig. 33

Fig. 34

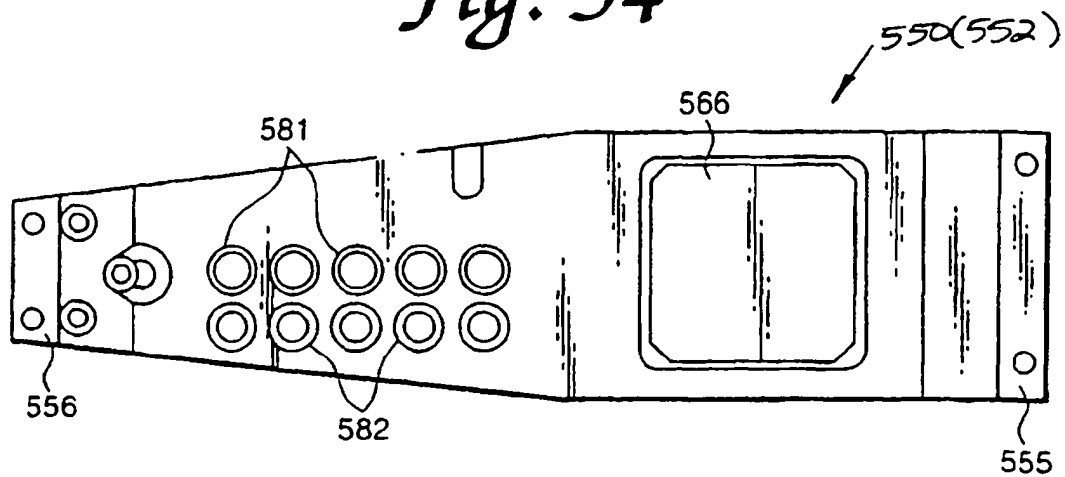


Fig. 35

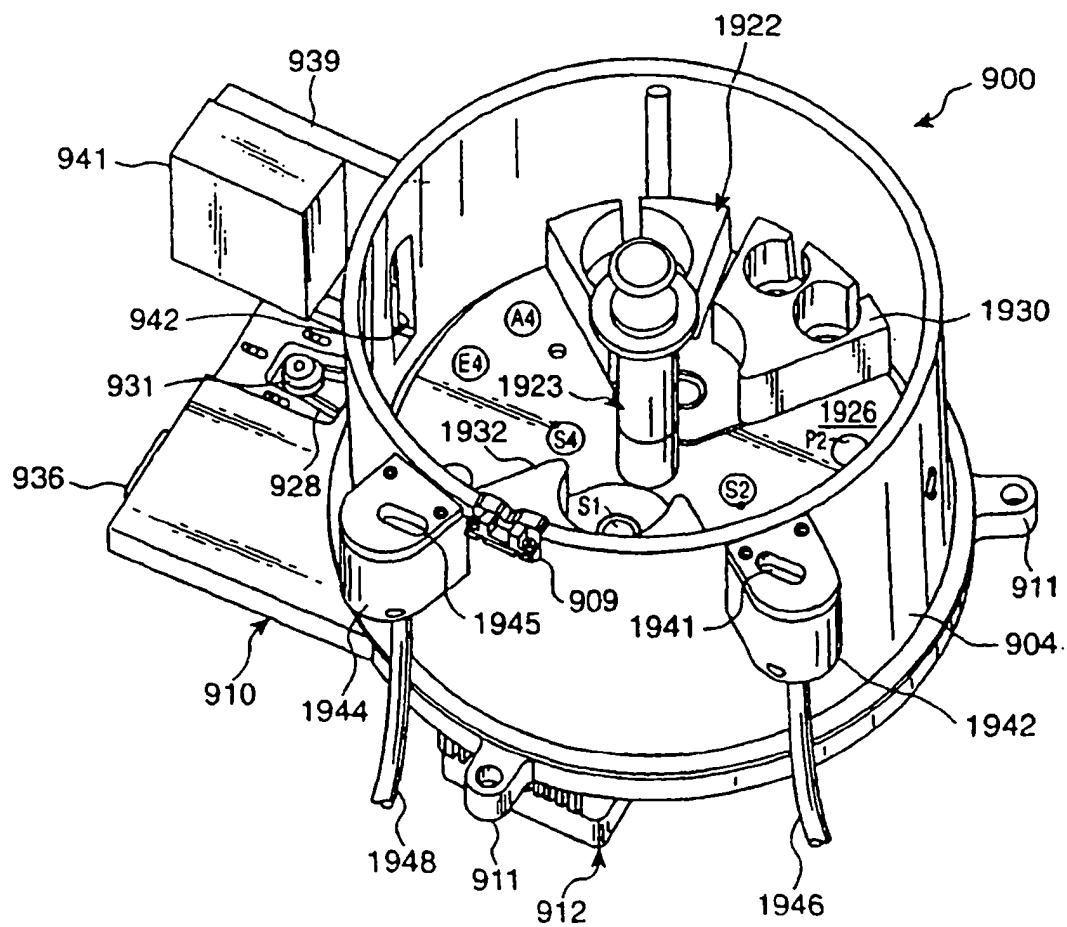


Fig. 36

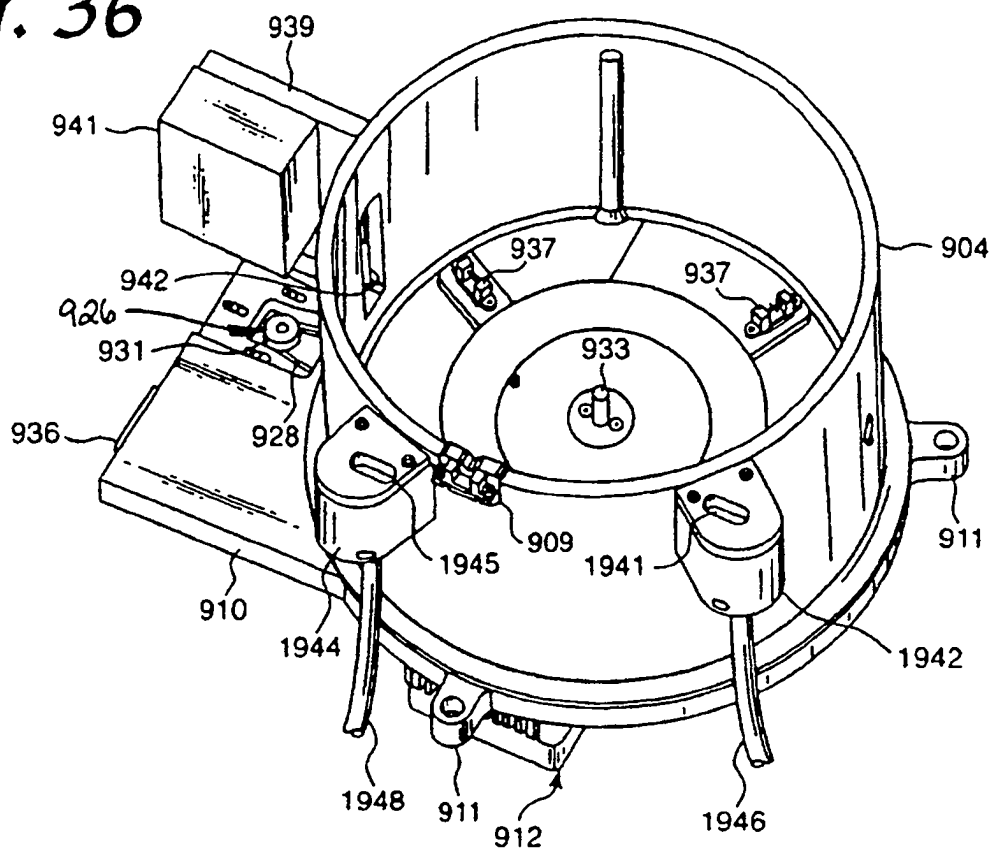


Fig. 37

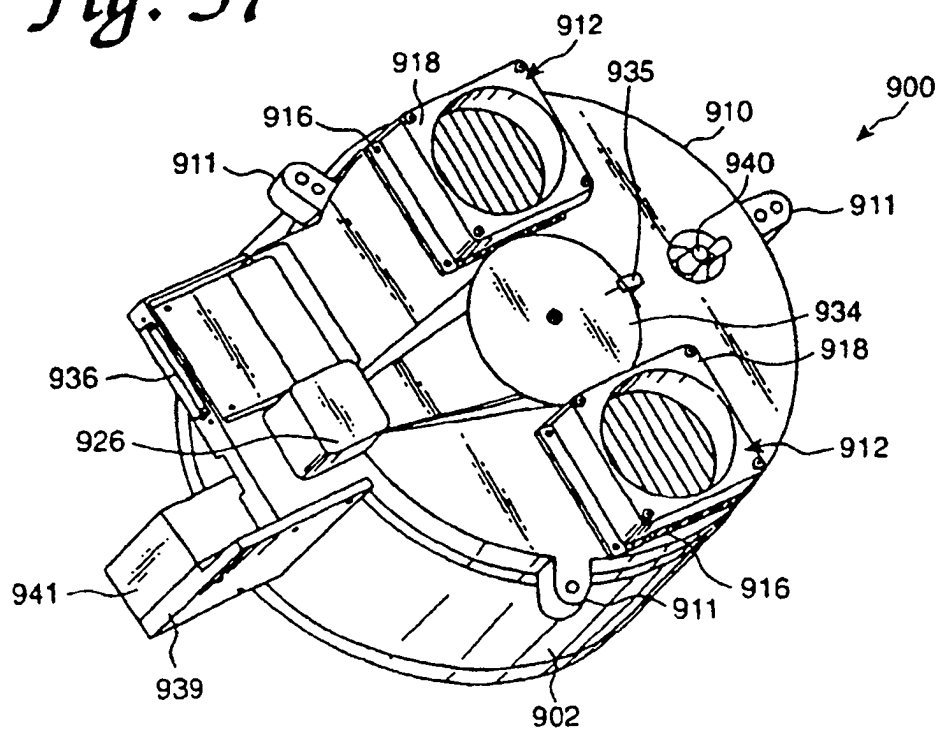


Fig. 38

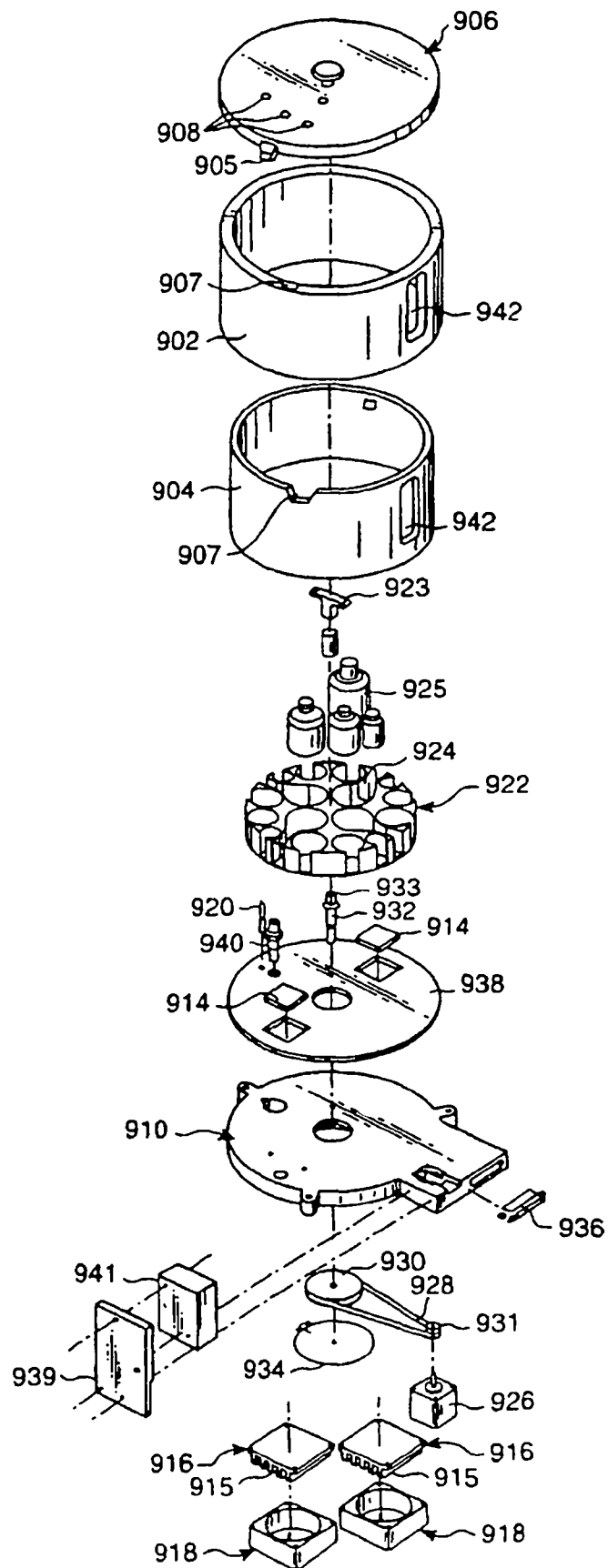


Fig. 39

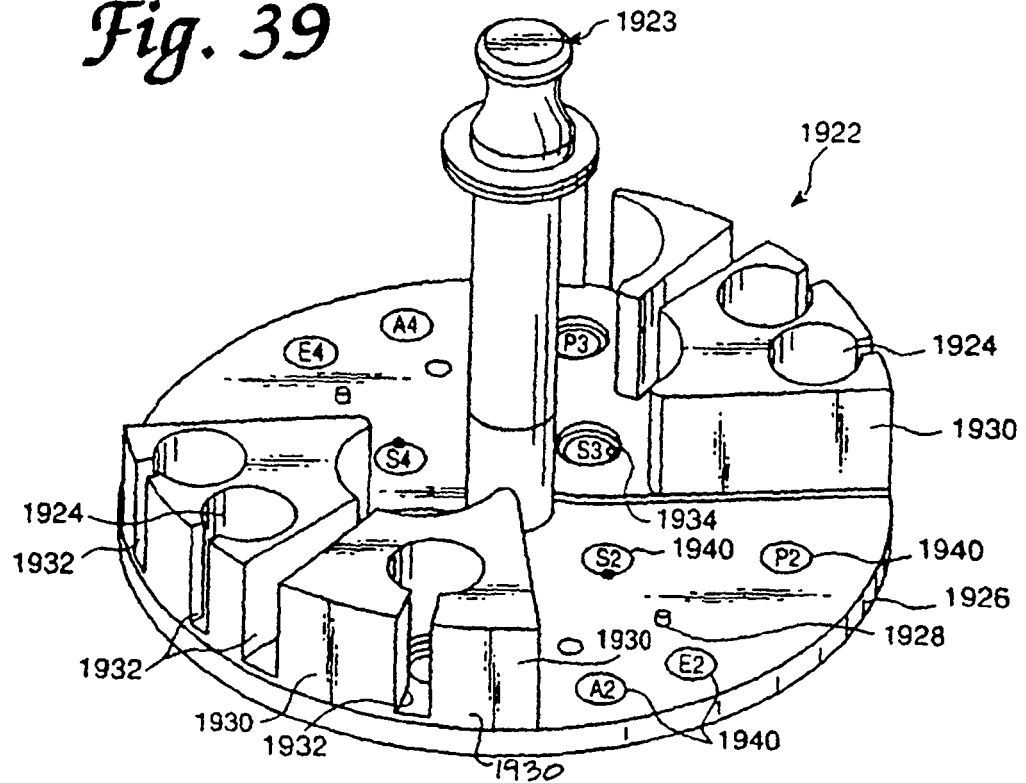


Fig. 40

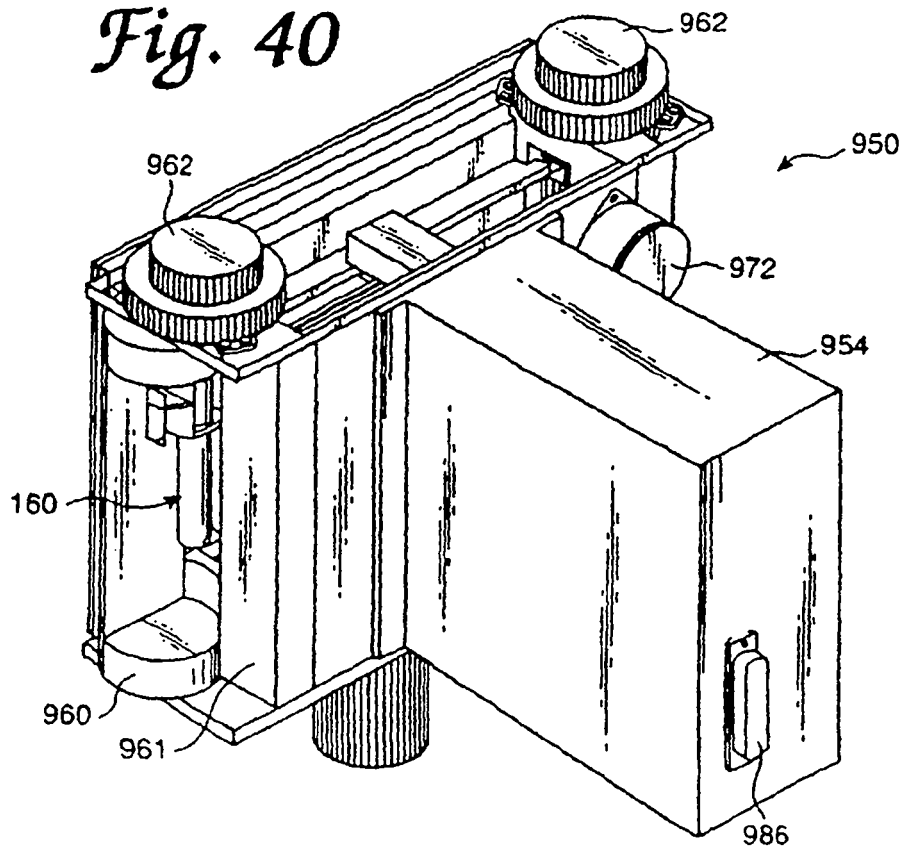


Fig. 41

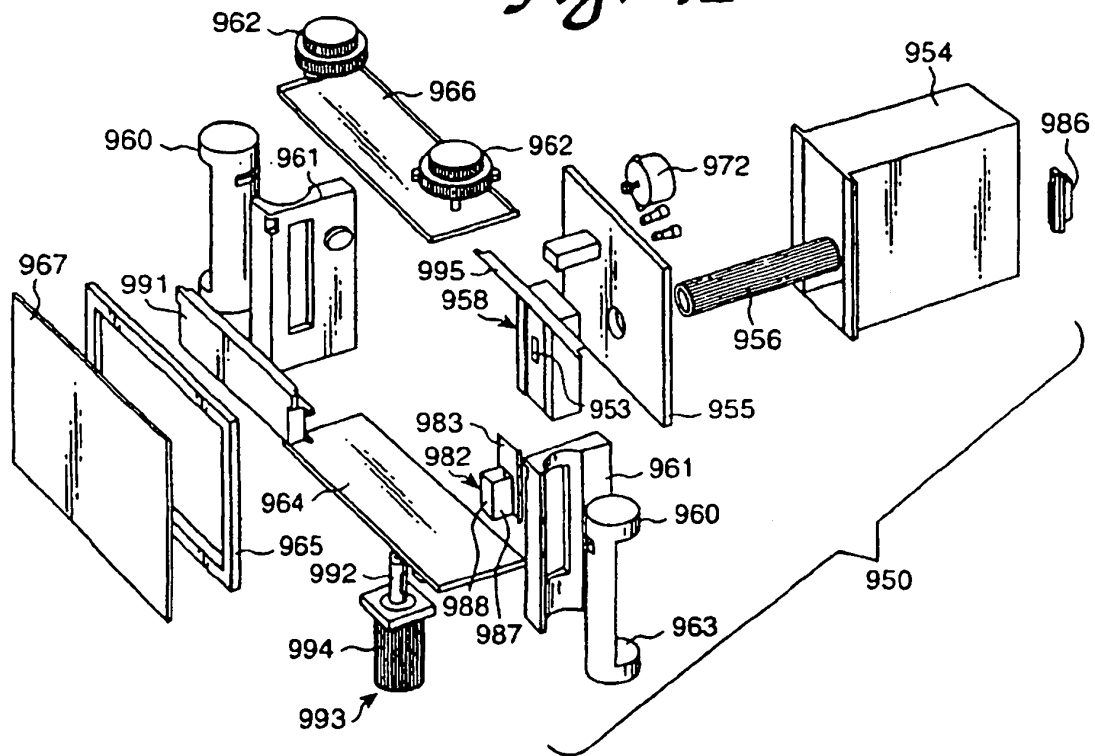


Fig. 42A

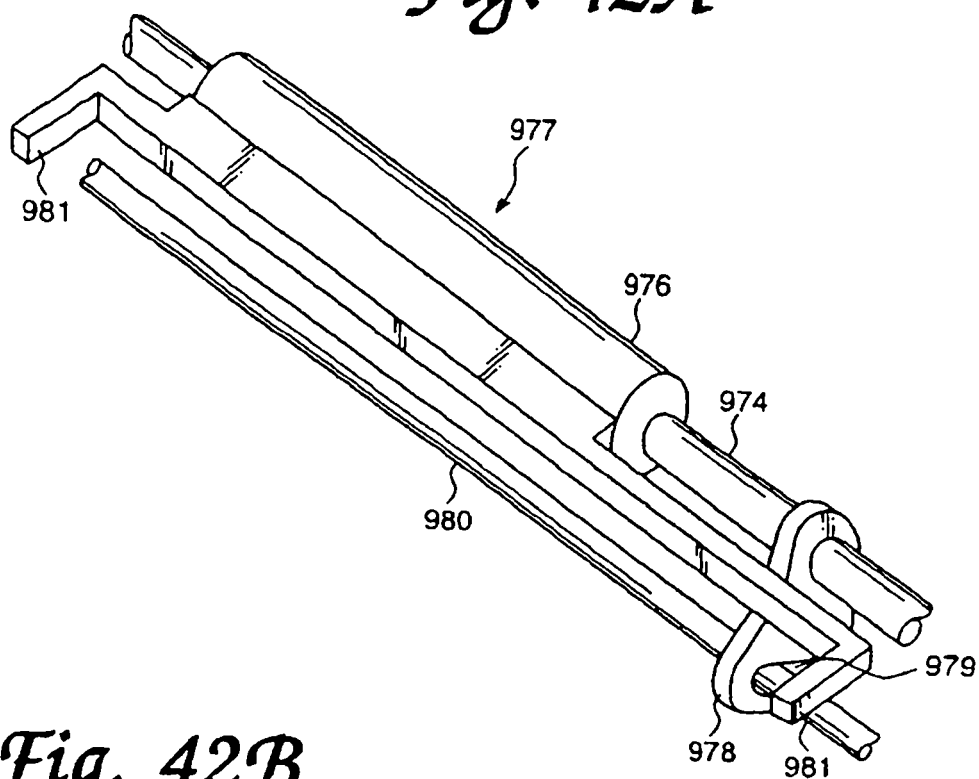


Fig. 42B

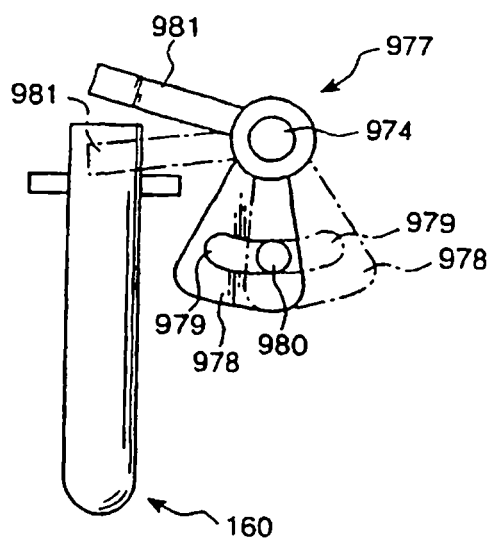


Fig. 42C

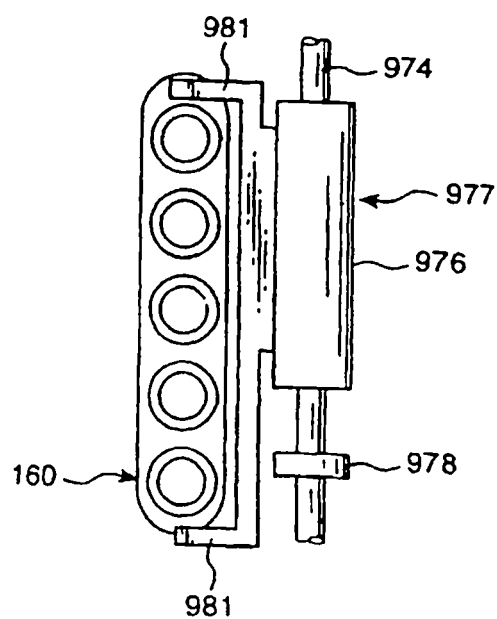


Fig. 43

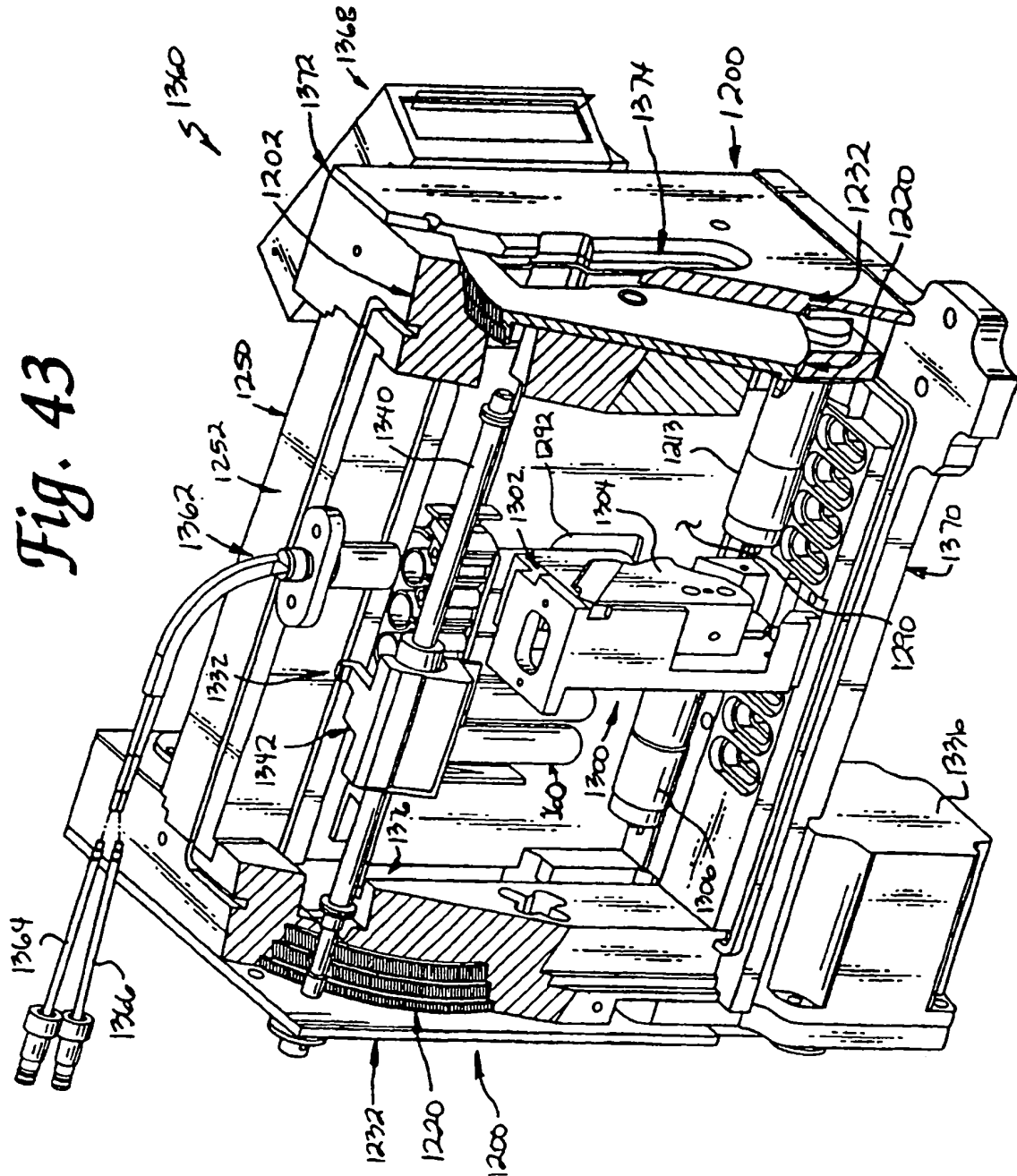
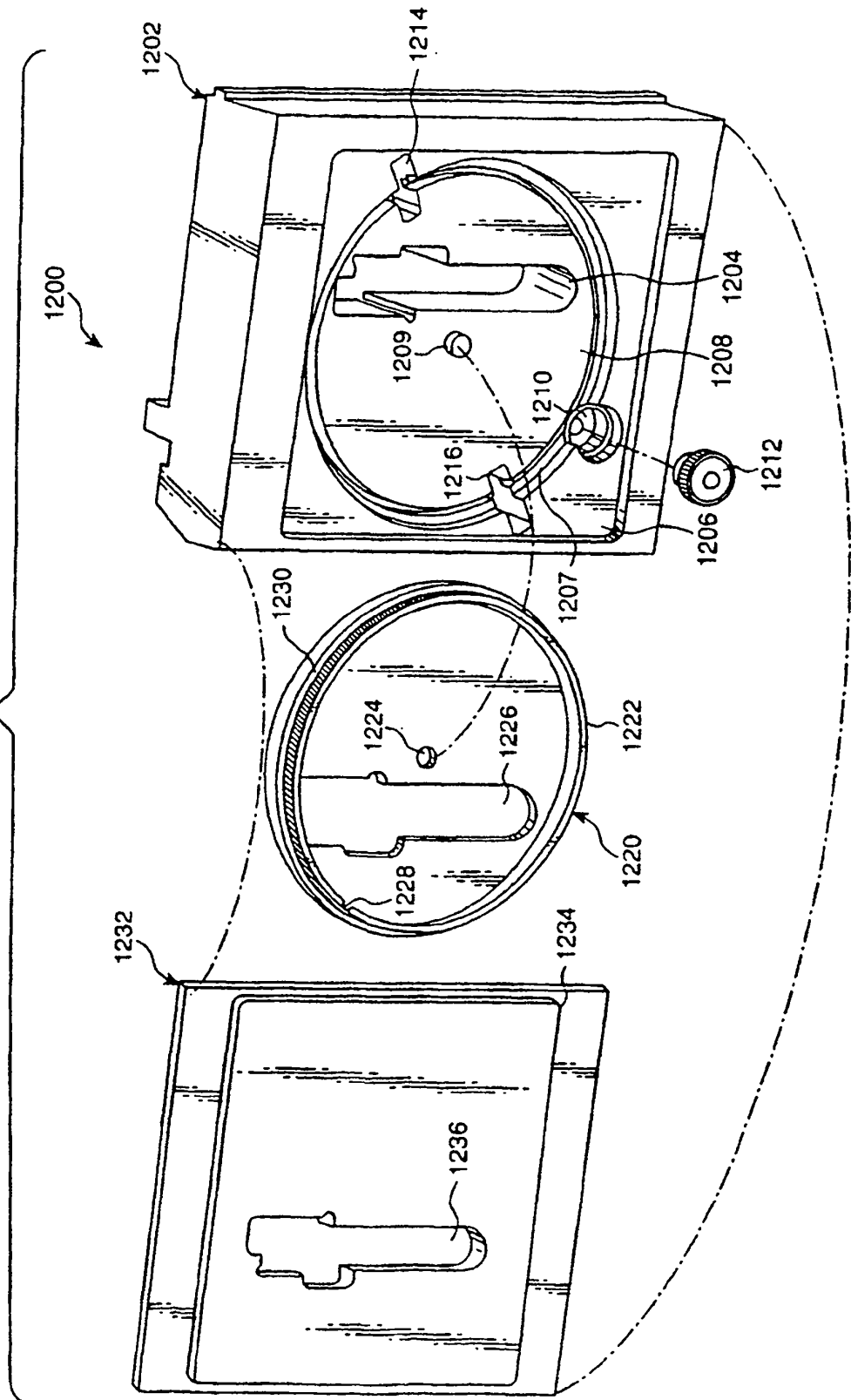


Fig. 44



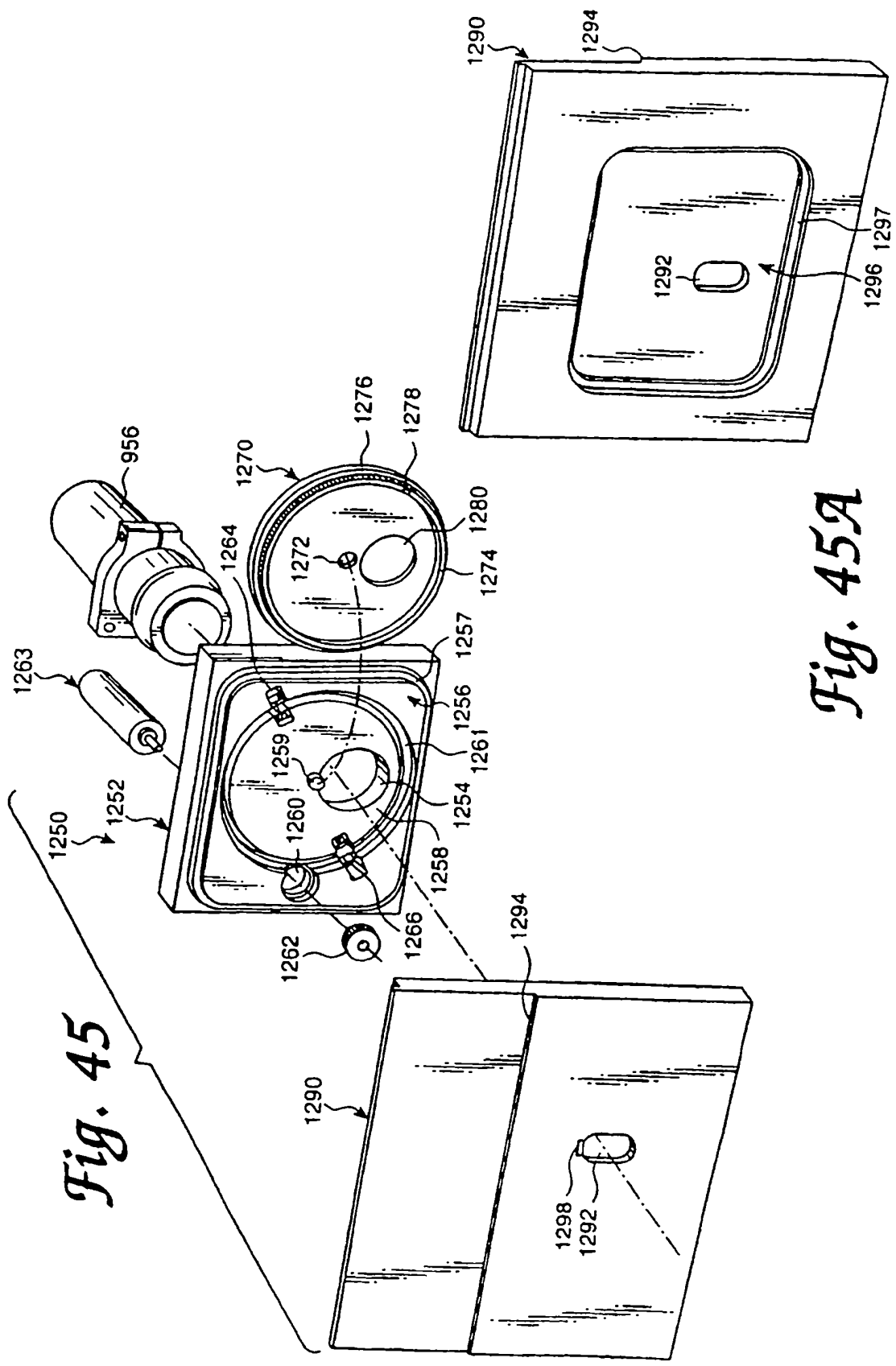


Fig. 45

Fig. 45A

Fig. 46

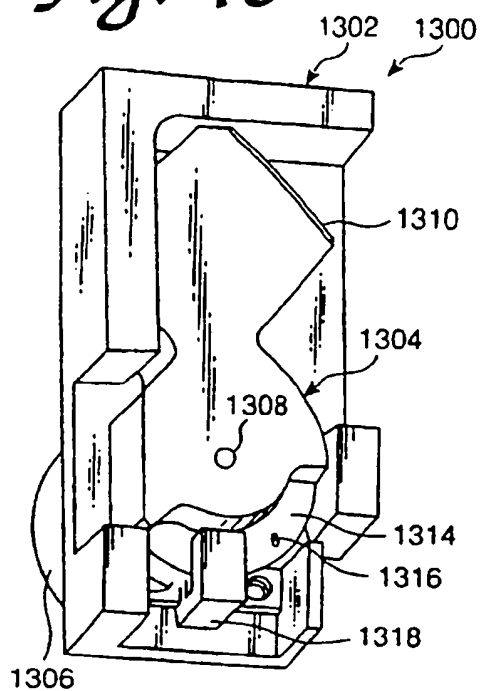


Fig. 47

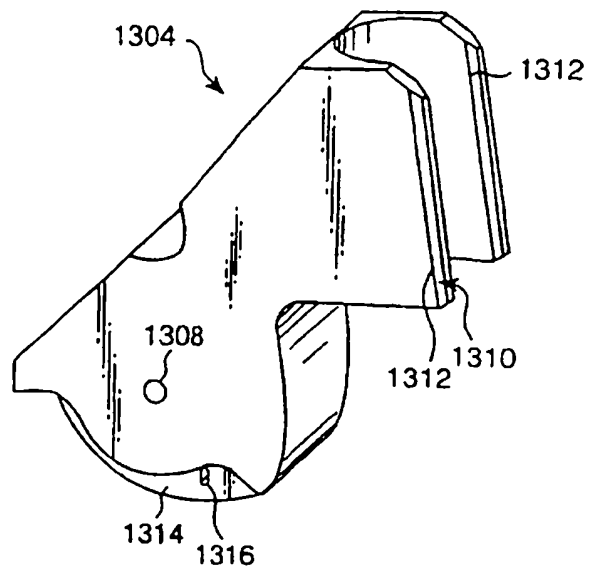


Fig. 48

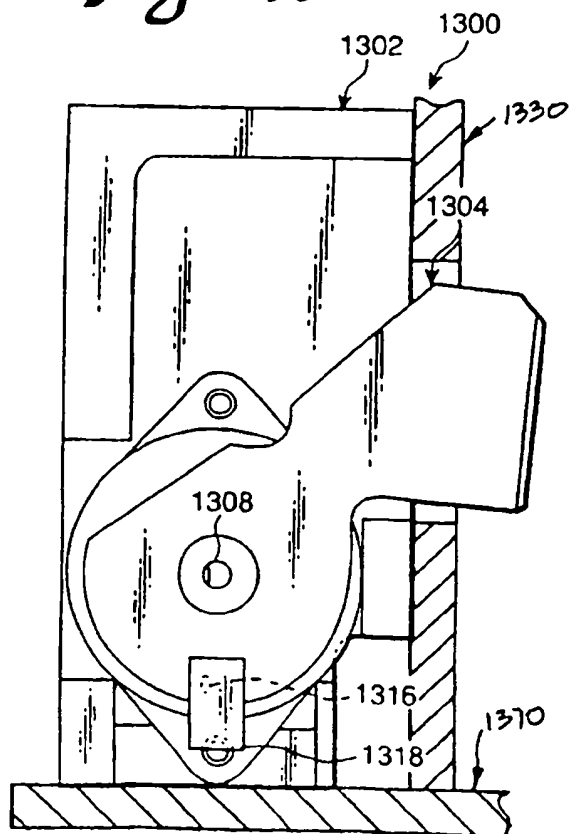


Fig. 49

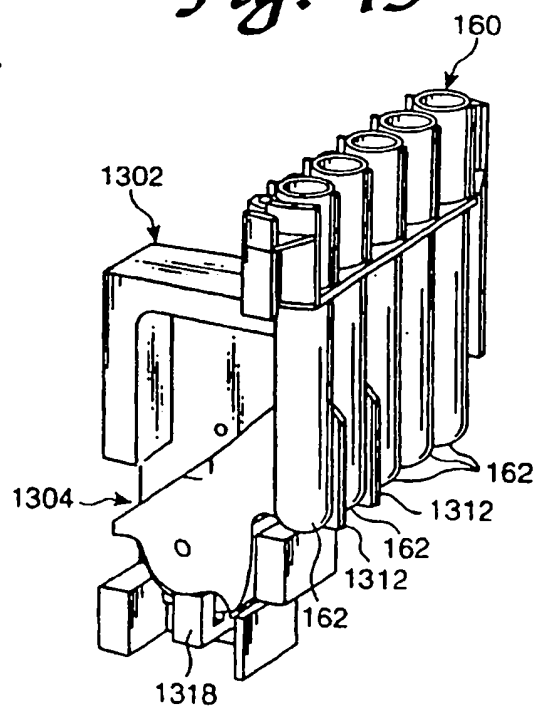


Fig. 50

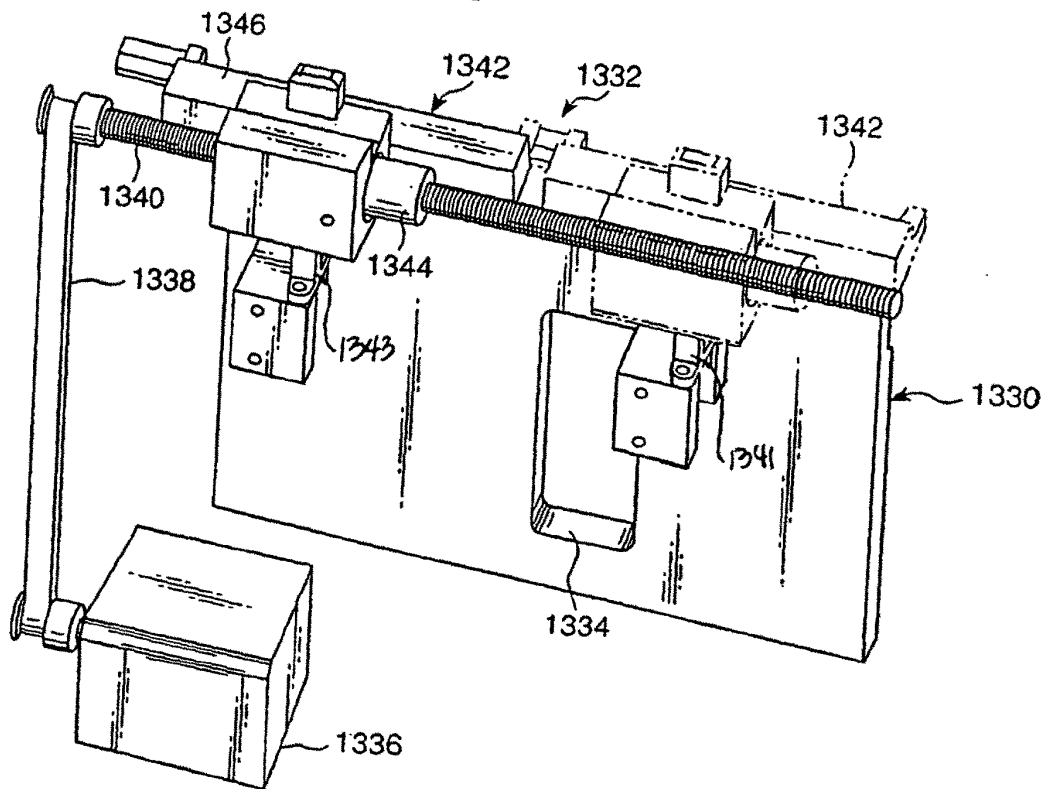
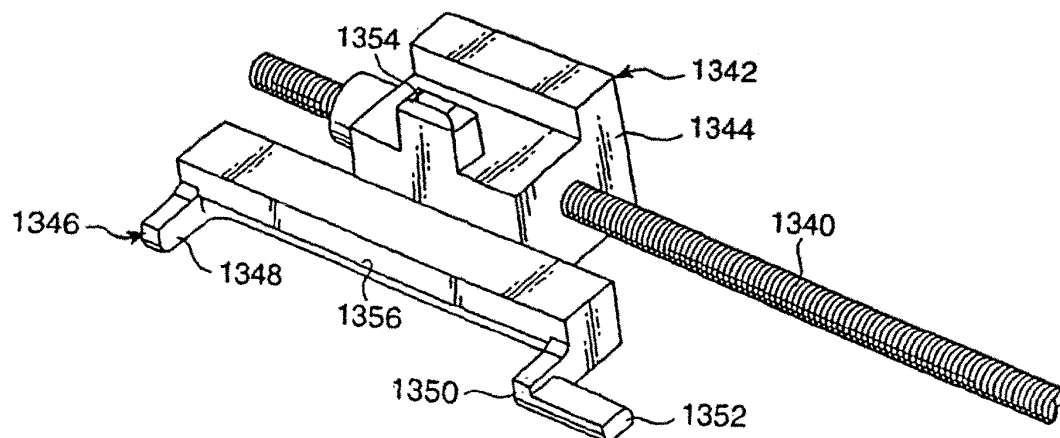


Fig. 51



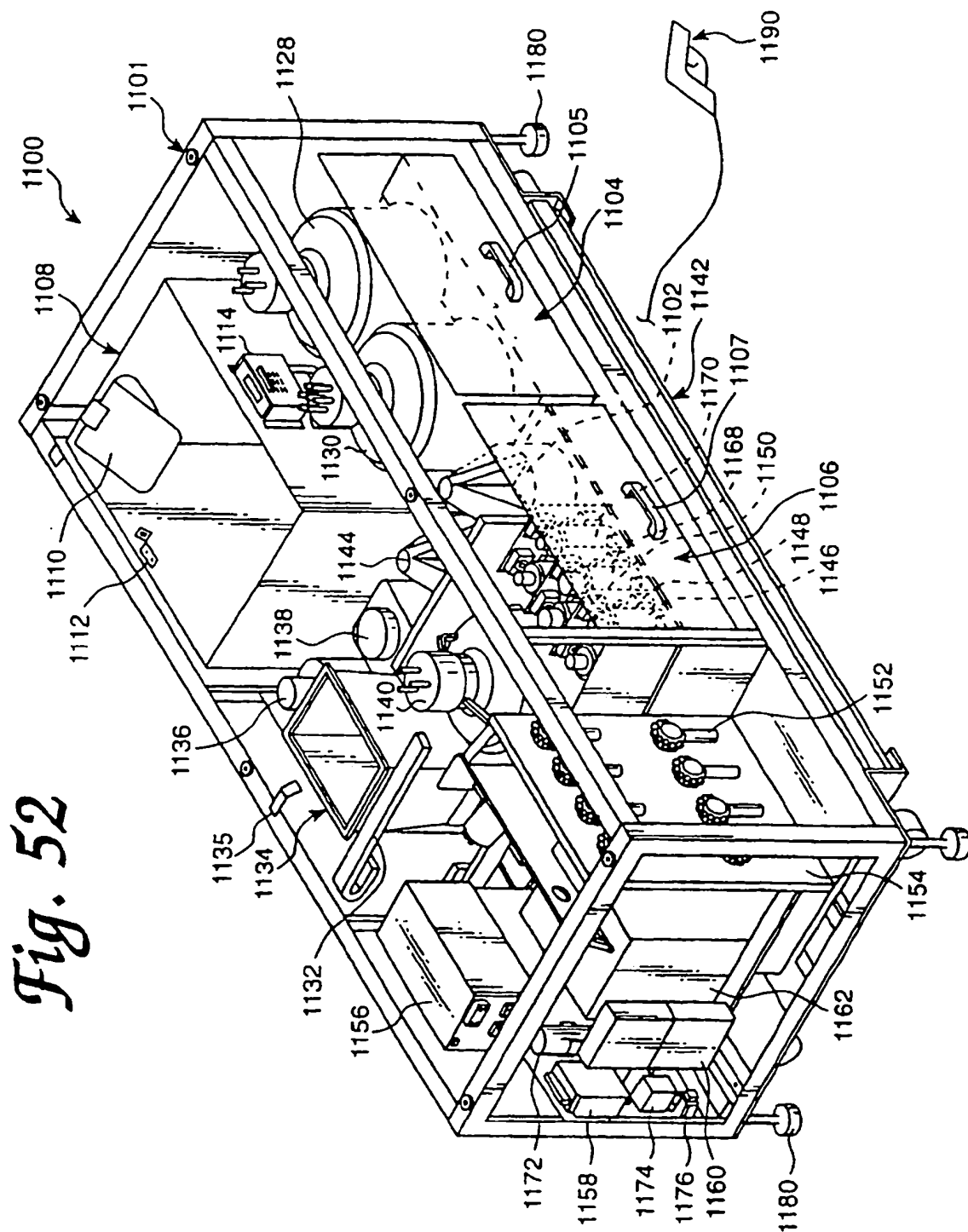
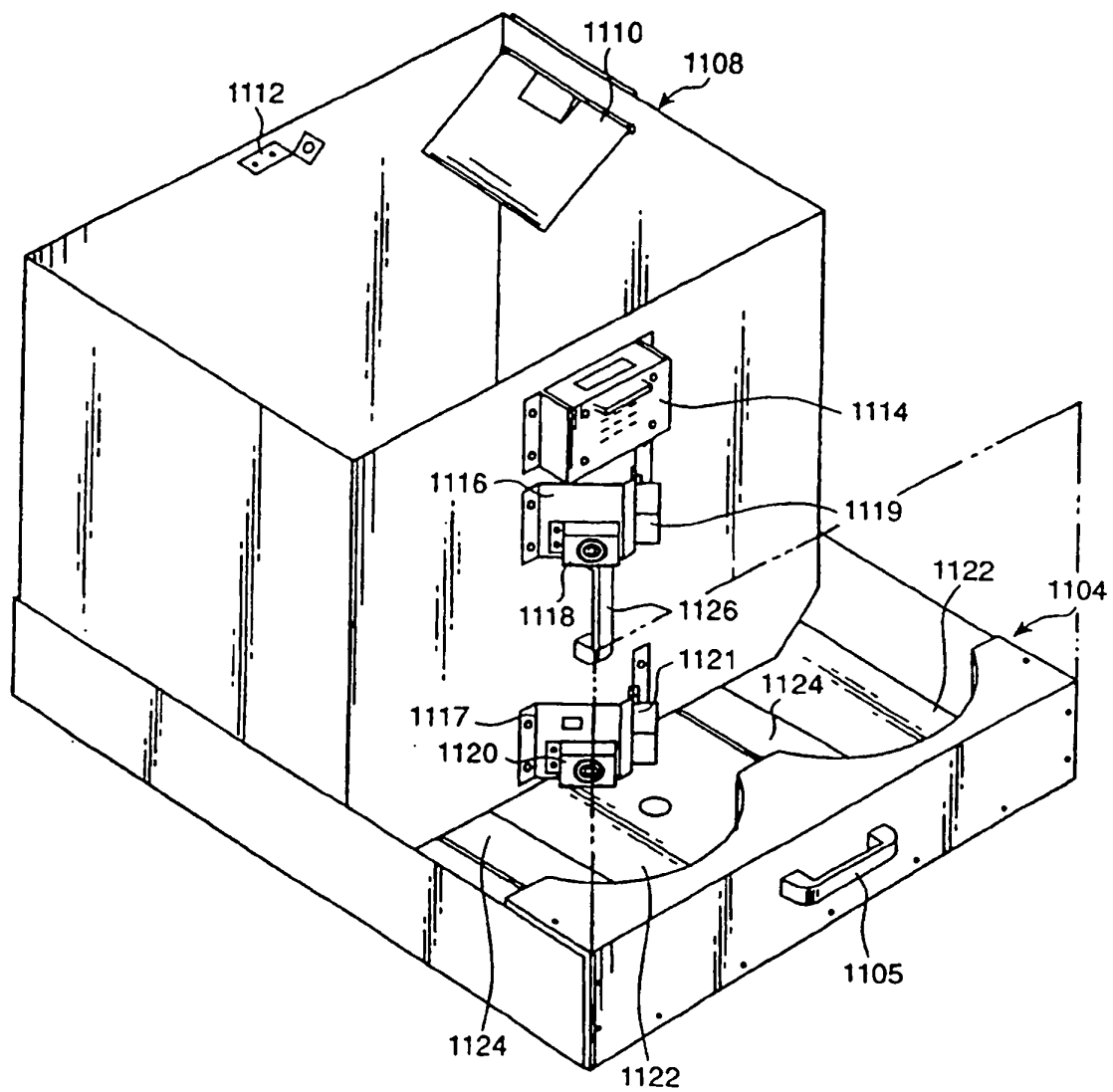


Fig. 53



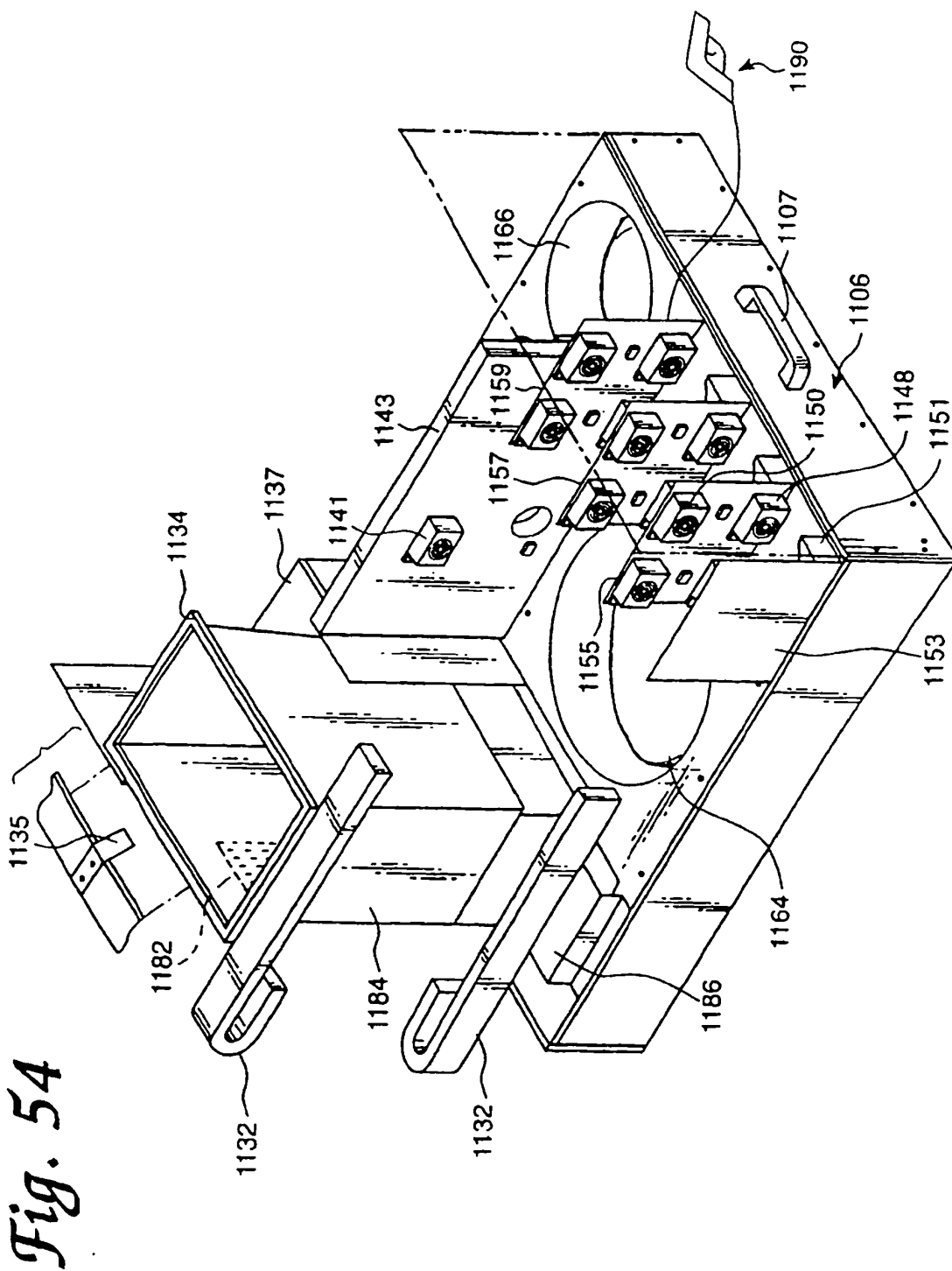


Fig. 55

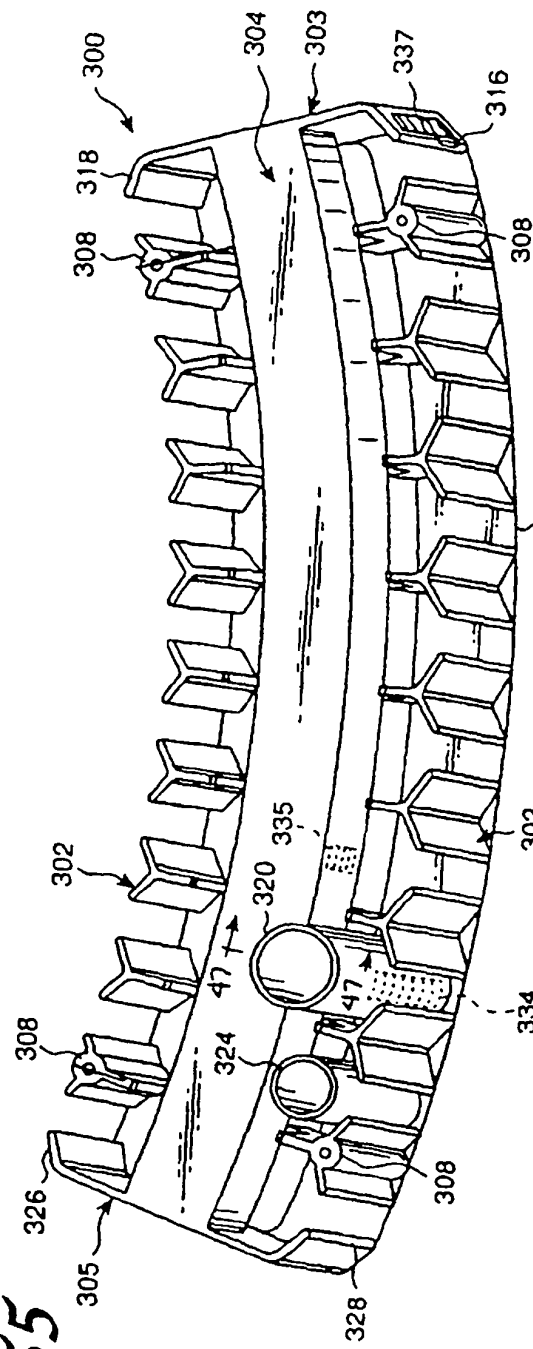


Fig. 56

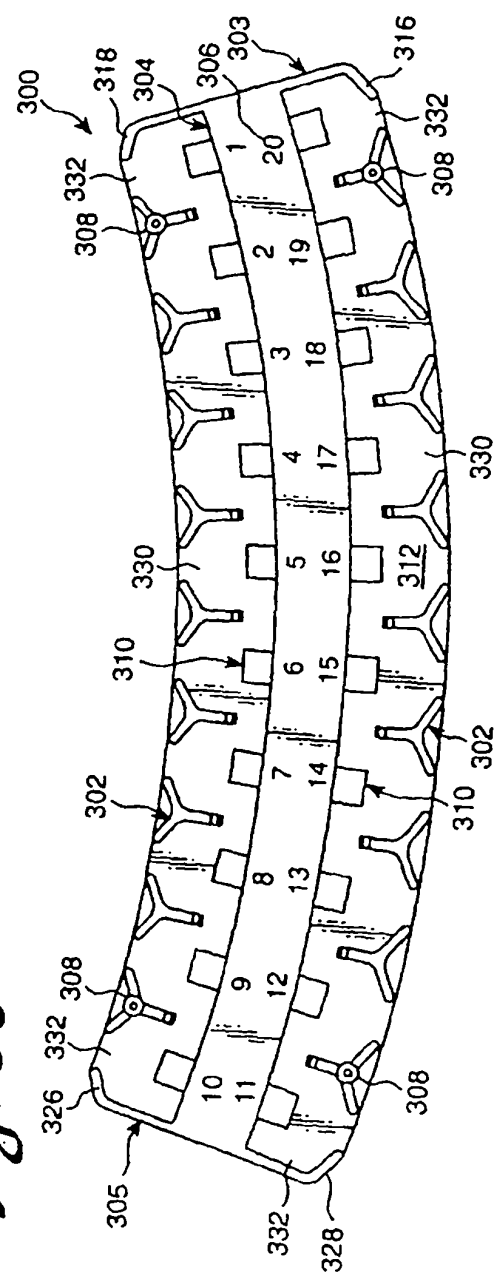


Fig. 57

