

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

(11) Nº de publication : 3 020 140
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) Nº d'enregistrement national : 15 53101

(51) Int Cl⁸ : G 01 N 35/10 (2013.01)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 10.04.15.
(30) Priorité : 10.12.09 EP 09178713.5; 31.03.10 EP 10158862.2.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.10.15 Bulletin 15/43.
(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.
(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés : Division demandée le 10/04/15 bénéficiant de la date de dépôt du 09/12/10 de la demande initiale n° 10 60289.

Demande(s) d'extension :

(71) Demandeur(s) : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG — CH.

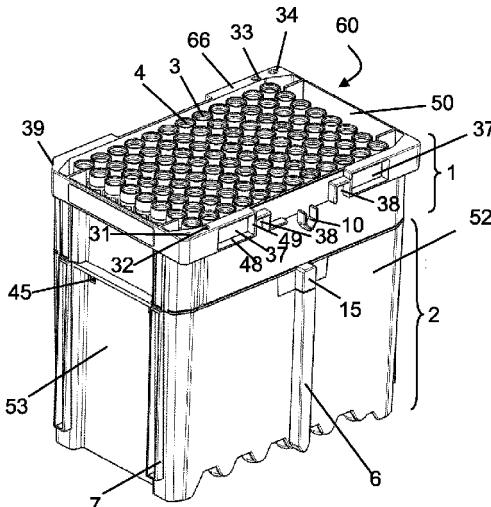
(72) Inventeur(s) : BELZ RENATO, GISLER ANDREAS, HUESLER ROBERT, KNOBEL ROLF et THALMANN CHRISTIAN.

(73) Titulaire(s) : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(74) Mandataire(s) : OFFICE ERNEST T. FREYLINGER S.A..

(54) SYSTEME ANALYTIQUE POUR TRAITER UN ANALYTE.

(57) Système analytique pour traiter un analyte, ledit système comprenant
a) une première position comprenant un premier réceptacle contenant un échantillon liquide comprenant un analyte, un deuxième réceptacle pour contenir un échantillon liquide, un râtelier contenant des embouts de pipette, et une première tête de traitement pour transférer un échantillon liquide du premier réceptacle jusqu'à un deuxième réceptacle,
b) une deuxième position comprenant une station pour recevoir ledit deuxième réceptacle, et une station de réception de râtelier pour recevoir ledit râtelier,
c) un système de transfert pour transférer le deuxième réceptacle et le râtelier contenant des embouts de pipette entre la première position et la deuxième position.



Arrière-plan

5 La présente invention se rapporte à un système analytique automatisé et à un procédé automatisé pour séparer et détecter un analyte, ainsi qu'à un instrument analytique automatisé. Des systèmes analytiques utilisés dans le domaine des diagnostics requièrent un traitement d'échantillons comprenant des analytes devant être analysés.

10 Un tel traitement implique un transfert de récipients, ou d'échantillons et de réactifs liquides d'un récipient à un autre. Pour un rendement supérieur, un traitement simultané est souvent effectué en utilisant des consommables multiples, tels que des embouts de pipettes et des plaques à puits multiples. Spécialement avec des systèmes pour une analyse d'acides nucléiques, une 15 réutilisation d'embouts de pipettes peut être limitée du fait d'une contamination.

Description générale

La présente invention se rapporte à un appareil analytique. Les termes 20 « appareil analytique » (400) et « analyseur » (400) et « instrument analytique » (400) sont utilisés de façon interchangeable. Un système analytique comprend un analyseur. Un analyseur comprend un(e) ou plusieurs modules ou cellules. Lesdits modules ou cellules comprennent des stations pour mettre en œuvre le traitement et/ou l'analyse d'un analyte.

25 L'invention se rapporte également à un procédé pour isoler et analyser un analyte qui peut être présent dans un échantillon de fluide. Préférablement, ledit procédé comprend les étapes automatisées de

- 30 a) transfert dudit échantillon de fluide d'un récipient à échantillons dans un récipient de traitement avec un embout de pipette d'un premier type ;
- b) combinaison ensemble d'un matériau support solide et dudit échantillon de fluide dans un puits dudit récipient de traitement pendant une durée de temps et sous des conditions suffisantes pour permettre que ledit analyte soit immobilisé sur le matériau support solide ;

- c) isolation du matériau support solide d'un autre matériau présent dans l'échantillon de fluide dans une station de séparation ;
 - d) et purification de l'analyte dans la station de séparation en séparant l'échantillon de fluide du matériau support solide et en lavant les matériaux une ou plusieurs fois avec un tampon de lavage.
- 5

De plus, la présente invention se rapporte à des consommables qui sont optimisés pour une utilisation dans des systèmes analytiques automatisés.

10 **Légendes des figures**

La Figure 1 montre une vue d'un râtelier assemblé chargé avec des embouts de pipettes.

La Figure 2 montre une vue d'un râtelier sans pipettes chargées.

15 La Figure 3 montre une coupe transversale à travers les parois latérales plus longues du râtelier chargé avec deux types d'embouts de pipettes.

La Figure 4 montre une vue en perspective du côté supérieur du râtelier inférieur.

20 La Figure 5 montre une vue en perspective de la partie inférieure du râtelier inférieur.

La Figure 6 montre une vue en perspective du côté supérieur du râtelier d'insertion.

La Figure 7 montre une vue en perspective de la partie inférieure du râtelier d'insertion.

25 La Figure 8 montre une vue en perspective du côté supérieur du râtelier supérieur.

La Figure 9 montre une vue en perspective de la partie inférieure du râtelier supérieur.

30 La Figure 10 montre une vue en coupe transversale partielle à travers le râtelier assemblé avec des embouts de pipettes chargés.

La Figure 11 montre une vue en coupe transversale partielle à travers le râtelier assemblé sans embouts de pipettes chargés.

La Figure 12 montre une vue en perspective du râtelier supérieur chargé avec des embouts de pipettes, avec des détails du premier type d'embouts reposant sur les trous traversants.

La Figure 13 montre une vue en perspective du râtelier supérieur chargé avec 5 des embouts de pipettes, avec des détails du deuxième type d'embouts reposant sur le rebord de trous traversants.

La Figure 14 a) montre une vue en perspective des premier et deuxième types d'embouts de pipettes. B) montre une aiguille de pipette.

La Figure 15 montre une vue en perspective détaillée de l'alignement des 10 éléments de positionnement sur le fond de la tête de traitement et des éléments de positionnement sur le haut du râtelier supérieur pour un alignement de la tête de traitement avec le premier type d'embouts de pipettes.

La Figure 16 montre une vue en perspective détaillée de l'engagement des 15 éléments de positionnement sur le fond de la tête de traitement et des éléments de positionnement sur le haut du râtelier supérieur.

La Figure 17 montre une vue en perspective détaillée de l'engagement des éléments de positionnement sur le fond de la tête de traitement et des éléments de positionnement sur le haut du râtelier supérieur pour un alignement de la tête de traitement avec le deuxième type d'embouts de pipettes.

20 La Figure 18 montre une vue en perspective détaillée de la tête de traitement après engagement du deuxième type d'embouts de pipettes.

La Figure 19 montre une vue en perspective des éléments de positionnement sur une paroi latérale du râtelier et sur la platine de traitement pour un positionnement initial du râtelier à l'intérieur de l'analyseur.

25 La Figure 20 montre une vue en perspective de l'engagement d'éléments de positionnement sur une paroi latérale du râtelier et sur la platine de traitement pour un positionnement initial du râtelier à l'intérieur de l'analyseur.

La Figure 21 montre une vue en coupe transversale détaillée du fond d'une 30 chambre pour recevoir le deuxième type d'embouts de pipettes dans le râtelier d'insertion et la crête entre deux chambres du râtelier inférieur.

La Figure 22 montre une vue en coupe transversale détaillée du fond des chambres du râtelier inférieur.

La Figure 23 montre une vue en coupe transversale du site d'interaction entre le râtelier supérieur et le râtelier d'insertion avec un deuxième type d'embout de pipette inséré dans un trou traversant.

5 La Figure 24 montre une vue en coupe transversale du site d'interaction entre le râtelier supérieur et le râtelier d'insertion sans deuxième type d'embout de pipette inséré dans un trou traversant.

Figure 25 Vue partielle d'un deuxième mode de réalisation du râtelier d'embouts.

La Figure 26 montre une vue en perspective de la plaque de traitement.

10 La Figure 27 montre une vue en perspective de la plaque de traitement vue de l'angle opposé.

La Figure 28 montre une vue du haut de la plaque de traitement.

La Figure 29 montre une vue en coupe transversale le long du côté plus long de la plaque de traitement.

15 La Figure 30 montre une vue partielle de la vue en coupe transversale.

La Figure 31 montre une vue en perspective du côté plus long de la plaque de traitement.

La Figure 32 montre une vue en perspective du fond de la plaque de traitement.

20 La Figure 33 montre une vue en perspective plus verticale du fond de la plaque de traitement.

La Figure 34 montre l'ajustement des aimants plus petits du premier mode de réalisation préféré de la station de séparation avec les récipients de la plaque de traitement.

25 La Figure 35 montre une vue en coupe transversale horizontale de la région centrale de la plaque de traitement et des récipients.

La Figure 36 montre l'ajustement de la plaque de traitement dans une station de réception de la plaque de traitement (par exemple la station de séparation magnétique), avec le mécanisme de verrouillage désengagé.

30 La Figure 37 montre l'ajustement de la plaque de traitement dans une station de réception de la plaque de traitement (par exemple la station de séparation magnétique), avec le mécanisme de verrouillage engagé.

La Figure 38 montre un dessin schématique d'un analyseur comprenant différent(e)s stations, modules ou cellules.

Les Figures 39 a) à d) montrent différentes vues du deuxième mode de réalisation de la station de séparation magnétique.

Les Figures 40 (a) à (c) montrent une vue du premier mode de réalisation de la station de séparation magnétique contenant la plaque de traitement, avec le

5 premier type d'aimants dans la position Z la plus supérieure et le deuxième type d'aimants dans la position Z la plus inférieure.

Les Figures 41 (a) à (c) montrent une vue du premier mode de réalisation de la station de séparation magnétique contenant la plaque de traitement, avec le

10 premier type d'aimants dans la position Z la plus supérieure et le deuxième type d'aimants dans la position Z la plus supérieure.

Les Figures 42 (a) à (c) montrent une vue du premier mode de réalisation de la station de séparation magnétique contenant la plaque de traitement, avec le

premier type d'aimants dans la position Z la plus inférieure et le deuxième type d'aimants dans la position Z la plus supérieure.

15 Les Figures 43 (a) à (c) montrent une vue du premier mode de réalisation de la station de séparation magnétique contenant la plaque de traitement, avec le premier type d'aimants dans la position Z la plus inférieure et le deuxième type d'aimants dans la position Z la plus inférieure.

Les Figures 44 a) à d) montrent la plaque AD et le châssis avec la feuille

20 d'étanchéité en position de stockage (a), avec le capot (b) soulevé, pendant la rotation du capot (c) et en position de fermeture étanche (d).

La Figure 45 a) montre une vue latérale en coupe de la plaque AD et du châssis en position de fermeture étanche ; b) montre une feuille d'étanchéité avec deux couches et le haut du capot comprenant un châssis.

25 Les Figures 46 a) et b) montrent des vues en coupe latérale et du haut d'un coin de la plaque AD et du châssis en position de stockage.

Les Figures 46 c) à d) montrent des vues en coupe latérale et du haut d'un coin de la plaque AD et du châssis en position de fermeture étanche.

30 Les Figures 47 a) et b) montrent l'ajustement de la plaque AD dans une station de réception de la plaque AD avec le mécanisme de verrouillage désengagé (a) ou engagé (b).

La Figure 48 montre l'interaction d'un râtelier d'embouts avec les doigts d'agrippement. Le verrouillage de forme de l'agrippement empêche le mouvement dans les directions X et Y (voir dessin de droite).

La Figure 49 montre l'interaction entre le manipulateur et une plaque à trous multiples. Les doigts d'agrippement s'inter-verrouillent avec des ouvertures sur la plaque à trous multiples, résultant en un agrippement par verrouillage de forme.

- 5 Les Figures 50 a) et b) montrent le manipulateur connecté à un bras robotisé, et la fixation et la libération du consommable par les doigts d'agrippement. c) montre que le manipulateur interagit avec différents consommables avec la même interface.

La Figure 51 est un dessin schématique d'un mode de réalisation d'un analyseur avec des empileurs qui reconnaissent spécifiquement certains consommables.

La Figure 52 montre un dessin schématique d'une architecture matérielle avec les processus des supports de consommables vers différents modules, et entre différents modules (montrés par des flèches) ; et de différents modules vers le porte-déchets.

La Figure 53 montre une vue schématique de systèmes avec des modules avec des temporisations de processus prédéfinies et un module de transport qui est soit linéaire (a)), soit circulaire (b)). c) montre un système préféré avec un module d'un premier type, deux modules d'un deuxième type et quatre modules d'un troisième type.

La Figure 54 montre une vue de l'avant schématique d'un appareil analytique selon l'invention.

La Figure 55 montre une vue du haut (a) et une vue de côté (b) du verrouillage pneumatique.

- 25 La Figure 56 montre une vue en perspective d'un appareil analytique de la présente invention avec des parois avant.

Description de modes de réalisation préférés

- 30 Appareil analytique et procédé d'isolation et d'analyse d'un analyte

Un procédé d'isolation et d'analyse d'un analyte qui peut être présent dans un échantillon de fluide est exposé. L'édit procédé comprend les étapes automatisées de

- 5 a) transfert dudit échantillon de fluide d'un récipient à échantillons dans un récipient de traitement avec un embout de pipette ;
- 10 b) combinaison ensemble d'un matériau support solide et dudit échantillon de fluide dans un puits dudit récipient de traitement pendant une durée de temps et sous des conditions suffisantes pour permettre que ledit analyte soit immobilisé sur le matériau support solide ;
- 15 c) isolation du matériau support solide d'un autre matériau présent dans l'échantillon de fluide dans une station de séparation ;
- d) et purification de l'analyte dans la station de séparation en séparant l'échantillon de fluide du matériau support solide et en lavant les matériaux une ou plusieurs fois avec un tampon de lavage.

Préféablement, ledit embout de pipette utilisé à l'étape a) est réutilisé après l'étape a).

15 Dans un mode de réalisation préféré, ledit embout de pipette est un embout de pipette d'un premier type, et ledit embout de pipette d'un premier type est stocké dans un râtelier comprenant des embouts de pipettes d'un premier type et des embouts de pipettes d'un deuxième type. Préféablement, lesdits 20 embouts de pipettes d'un premier type et d'un deuxième type sont stockés dans ledit râtelier au moins entre une utilisation pour un pipetage.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, l'étape a) comprend

- 25 a1) l'engagement d'embouts de pipette d'un premier type qui sont contenus dans un râtelier dans une première position avec une première tête de traitement ;
- a2) le transfert dudit échantillon de fluide d'un récipient à échantillons dans un récipient de traitement avec des embouts de pipette d'un premier type engagés avec une première tête de traitement ;
- 30 a3) le placement desdits embouts de pipette dans ledit râtelier et le désengagement desdits embouts de pipette de ladite tête de traitement ;
- a4) le transport dudit râtelier comprenant lesdits embouts de pipette et ledit récipient de traitement jusqu'à des deuxièmes positions ;

a5) l'engagement desdits embouts de pipette d'un premier type qui sont contenus dans ledit râtelier avec une deuxième tête de traitement à ladite deuxième position.

5 Préférablement, le récipient de traitement comprend plus d'un réceptacle. Plus préférablement, le récipient de traitement est une plaque à puces multiples. Le procédé comprend préférablement en outre l'étape de
e) réaction dudit analyte purifié avec des réactifs nécessaires pour obtenir un signal détectable.

10 La réutilisation des embouts de pipettes conduit à une réduction de consommables jetables utilisés dans le procédé analytique et à des réductions de coûts. Dans un mode de réalisation préféré, le lavage à l'étape d) comprend l'aspiration et la distribution du tampon de lavage avec une tête de traitement engagée avec les embouts de pipettes.

Le terme « réceptacle » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à un récipient (ou tube) unique ou à un tube compris dans une unité de tubes multiples, ou à un puits (ou récipient) d'une plaque à puces multiples.

20 Le terme « récipient » s'entend comme signifiant un récipient unique ou un récipient unique dans une unité de tubes multiples, une plaque à puces multiples ou une unité de tubes multiples ou un puits d'une plaque à puces multiples.

25 Dans un mode de réalisation préféré, la réaction comprend la génération d'un signal détectable. Plus préférablement, le procédé comprend en outre l'étape de détection d'un signal détectable.

30 Le terme « analyte » tel qu'il est utilisé ici peut être un type quelconque de biomolécule qui est d'un intérêt pour une détection, et la détection de celle-ci est indicative d'un état de diagnostic d'un organisme. L'organisme peut être animal ou, plus préférablement, humain. Des analytes préférés sont des protéines, des polypeptides, des anticorps ou des acides nucléiques. Plus préférablement, l'analyte est un acide nucléique.

Le terme « réaction » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à un type quelconque de réaction chimique de l'analyte avec des réactifs qui est nécessaire pour obtenir un signal détectable. Préférablement, ladite réaction comprend une amplification. Une amplification peut être comprise comme un 5 type quelconque d'amélioration d'un signal. Ainsi, une amplification peut être une conversion d'une molécule par une enzyme, dans laquelle ladite enzyme est couplée ou liée à l'analyte, conduisant à un signal détectable, dans laquelle plus de molécules signal sont formées que de molécules d'analyte présentes. Un tel exemple non limitatif est une formation d'un colorant chimioluminescent, 10 par exemple en utilisant une ECL. Le terme amplification se rapporte en outre à une amplification d'acide nucléique, si l'analyte est un acide nucléique. Celle-ci inclut des amplifications linéaires, isothermes et exponentielles. Des exemples non limitatifs de procédés d'amplification d'acide nucléique sont la TMA, la SDA, la NASBA, la PCR, incluant la PCR en temps réel. De tels procédés sont 15 bien connus de l'homme de l'art.

Le terme « support solide » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à un type quelconque de support solide auquel l'analyte est apte à se lier, soit directement par adsorption, soit indirectement et spécifiquement. Une liaison indirecte peut être une liaison d'un analyte à un anticorps immobilisé sur le 20 support solide, ou une liaison d'une étiquette à un composé de liaison d'étiquette, par exemple la liaison d'étiquettes 6xHis à un chélate de Ni. Lorsque l'analyte est un acide nucléique, une telle liaison indirecte se fait préférablement par liaison à une sonde d'acide nucléique de capture qui est homologue à une séquence cible de l'acide nucléique d'intérêt. Ainsi, en 25 utilisant des sondes de capture fixées sur un support solide, un analyte cible, préférablement un acide nucléique cible, peut être séparé d'une matière non cible, préférablement un acide nucléique non cible. Une telle sonde de capture est immobilisée sur le support solide. Le matériau du support solide peut être un polymère, ou une composition de polymères. D'autres types de matériau du 30 support solide incluent des particules de silice magnétiques, des particules de métal, etc.

Une liaison directe préférée d'acide nucléique à des particules de silice se fait en présence de composés chaotropes. Une telle liaison peut être également appelée liaison directe, par opposition à la liaison indirecte décrite ci-

dessus. Préférablement, les supports solides sont des particules de silice qui comprennent un matériau magnétique ou magnétisable.

Une « station de séparation » s'entend comme une station où un analyte est séparé d'un support solide.

5

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, le transport dudit râtelier comprenant lesdits embouts de pipettes et ledit récipient de traitement jusqu'à une deuxième position se fait entre une première cellule séparée d'un instrument analytique et une deuxième cellule séparée, 10 préférablement une cellule de traitement, dudit système analytique. Préférablement, le râtelier comprend des chambres indépendantes pour recevoir des embouts de pipettes.

Dans un mode de réalisation préféré, le premier type d'embouts de pipettes est réutilisé pour le lavage à l'étape d).

15

Dans un mode de réalisation préféré, le râtelier comprend en outre un deuxième type d'embouts de pipettes. Est en outre préféré un procédé tel que décrit ci-dessus, dans lequel, entre l'étape d) et l'étape e), l'analyte est élué des particules magnétiques. Un mode de réalisation préféré comprend le transfert de l'analyte dudit récipient de traitement, qui est préférablement une plaque à 20 puits multiples, à un récipient de réaction, qui est préférablement une plaque à puits multiples, avec ledit deuxième type d'embouts de pipettes.

Un système analytique pour isoler un analyte est exposé, ledit système comprenant

25

a) une première position comprenant un premier réceptacle contenant un échantillon liquide comprenant un analyte, un deuxième réceptacle pour contenir un échantillon liquide, un râtelier contenant des embouts de pipette, et une première tête de traitement pour transférer un échantillon liquide du premier réceptacle jusqu'à un deuxième réceptacle,

30

b) une deuxième position comprenant une station pour recevoir ledit deuxième réceptacle, et une station de réception de râtelier pour recevoir ledit râtelier,

c) un système de transfert pour transférer le deuxième réceptacle et le râtelier contenant des embouts de pipette entre la première position et la deuxième position.

Préférablement, les positions sont des cellules séparées. Le râtelier transféré par ledit système de transfert comprend des embouts de pipettes qui sont utilisés dans la première position. Dans un mode de réalisation préféré, le 5 premier réceptacle est un récipient à échantillon et le deuxième réceptacle est un récipient de traitement. Est en outre préféré un récipient de traitement qui est un récipient à puits multiples. Des modes de réalisation préférés desdites stations sont décrits ci-après.

Dans le système analytique décrit ici, le système de transport transfère 10 préférablement le réceptacle et le râtelier de la première position jusqu'à la deuxième position séparée. Préférablement, la deuxième position séparée comprend une station de séparation magnétique. Le système analytique comprend en outre préférablement une station d'amplification.

15 Le système de transport du système préféré comprend un manipulateur construit et agencé pour agripper et transporter ledit râtelier et ledit récipient de traitement d'une première à une deuxième position dans le système. D'autres manipulateurs préférés sont exposés ici.

Le système est préférablement entièrement automatisé.

20 Un analyseur automatisé pour isoler et analyser un analyte comprenant une pluralité de stations disposées à l'intérieur dudit analyseur est également exposé. La pluralité de stations comprend une station de distribution d'échantillon disposée en un premier emplacement. Préférablement, ladite station de distribution d'échantillon est construite et agencée pour distribuer un échantillon liquide comprenant un analyte d'un récipient à échantillon dans un récipient de traitement avec des embouts de pipettes contenus dans un râtelier. Des stations de distribution d'échantillon en outre préférées sont des stations 25 comprenant un récipient à échantillon, un récipient de traitement et une unité de distribution de liquide. Ladite unité de distribution de liquide est préférablement une station de distribution d'échantillon.

L'analyseur automatisé comprend en outre une station de séparation disposée en un deuxième emplacement. Préférablement, ladite station de

5 séparation est construite et agencée pour recevoir ledit récipient de traitement contenant ledit échantillon de liquide et ledit râtelier contenant des embouts de pipettes utilisés dans la station de distribution d'échantillon et pour séparer un analyte d'un autre matériau présent dans l'échantillon liquide. Un autre mode de réalisation préféré d'une station de séparation est une station de séparation comprenant des aimants mobiles.

10 L'analyseur automatisé comprend en outre une station de réaction disposée en un troisième emplacement, dans lequel ladite station de réaction est construite et agencée pour analyser ledit analyte pour obtenir un signal détectable. Un autre mode de réalisation préféré d'une station de réaction est une station comprenant un incubateur. Préférablement, ledit incubateur est un incubateur à régulation de température. Plus préférablement, ledit incubateur est maintenu à une température constante. Un autre mode de réalisation préféré d'un incubateur est un bloc thermocycleur. Préférablement, un détecteur pour détecter le signal détectable est connecté de façon intégrale à la station de réaction, plus préférablement à l'incubateur tel que décrit ci-dessus. Un détecteur préféré comprend un système de quantification d'acide nucléique pour une mesure et une quantification périodique. Plus préférablement, le détecteur comprend en outre un système de détection d'acide nucléique qui détecte le signal et garantit la présence ou l'absence de l'acide nucléique dans le réceptacle de réaction sur la base qu'un signal au-dessus d'un niveau seuil est ou non détecté.

25 À titre d'alternative, l'analyseur automatisé comprend en outre une station de détection. L'analyseur automatisé comprend en outre un mécanisme de transport. Ledit mécanisme de transport comprend un manipulateur pour manipuler des consommables. Un tel manipulateur transporte préférablement un consommable entre stations. Dans un mode de réalisation, ledit mécanisme de transport est construit et agencé pour transporter ledit récipient à échantillon et ledit râtelier de ladite station de distribution d'échantillon jusqu'à ladite station de séparation. D'autres modes de réalisation préférés de l'analyseur automatisé décrit ici sont des caractéristiques individuelles ou combinées exposées ici.

Dans un mode de réalisation préféré, l'appareil analytique (400) comprend au moins un module (401) pour traiter un analyte, ledit traitement comprenant le pipetage d'un liquide. Le module de traitement (401) comprend :

- 5 a) une tête de traitement (35) pour un engagement avec des embouts de pipettes (3, 4), ladite tête de traitement (35) comprenant des éléments de positionnement (36) agencés dans la surface inférieure (61) de ladite tête de traitement (35),
- 10 b) un râtelier d'embouts (60, 70) contenant des embouts de pipettes (3, 4), dans lequel ledit râtelier d'embouts (60, 70) comprend des éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) aptes à s'engager mécaniquement avec les éléments de positionnement (36) sur la tête de traitement (35).

Dans un mode de réalisation préféré de l'appareil analytique (400) décrit ci-dessus, ledit module de traitement (401) est un module pour une isolation et 15 une purification d'un analyte. Donc, le terme « traitement » tel qu'il est utilisé ici s'entend comme se rapportant à l'isolation et/ou à la séparation et/ou à la capture et/ou à la purification d'un analyte. Préférablement, ledit appareil (400) comprend un module pour préparer des échantillons pour traitement (402). Préférablement, ledit appareil (400) comprend un module pour une amplification 20 dudit analyte (403). Dans un mode de réalisation préféré, ledit appareil comprend en outre un module (404) pour transférer des réactifs d'amplification d'un réceptacle de stockage jusqu'à un réceptacle comprenant un analyte purifié. D'autres modes de réalisation préférés dudit appareil sont tels que décrits ci-dessus et ci-après.

25

Un analyseur automatisé (400) destiné à une utilisation dans une réaction d'amplification basée sur un acide nucléique est également exposé. Ledit analyseur comprend une pluralité de modules (401, 402, 403). Un module est un module de traitement disposé en un premier emplacement au sein de 30 l'analyseur construit et agencé pour séparer un acide nucléique d'un autre matériau dans un échantillon. Ledit module de traitement comprend un dispositif de séparation tel que décrit ici. L'analyseur comprend en outre un module d'amplification disposé et agencé en un deuxième emplacement au sein de l'analyseur. Le module d'amplification comprend un incubateur à

régulation de température pour incuber le contenu d'au moins un réceptacle, préféablement d'une plaque à puits multiples comprenant l'acide nucléique séparé et un ou plusieurs réactifs d'amplification pour produire un produit d'amplification indicatif de l'acide nucléique cible dans l'échantillon.

5

Un système analytique comprenant une station de maintien et un ensemble de plaques à puits multiples tels que décrits ici est un autre mode de réalisation préféré du système analytique exposé ici. Préféablement, ledit ensemble de plaques à puits multiples est fixé dans ladite station de maintien.

- 10 Préféablement, ladite plaque à puits multiples comprend une base avec un rebord qui comprend des renflements, dans laquelle un élément de positionnement et de fixation, préféablement un clip de verrouillage (Figures 47a) et b)), sur ladite station de maintien est au contact desdits renflements, dans laquelle ledit contact exerce une pression vers le bas sur la base de la
- 15 plaque à puits multiples, fixant ainsi la plaque à puits multiples dans la station de maintien. D'autres modes de réalisation préférés du système analytique comprennent des caractéristiques individuelles ou combinées décrites ici.

De plus, un instrument analytique est exposé, comprenant :

- 20 - un module de traitement pour isoler et purifier un analyte comprenant une station de maintien (470) pour contenir un râtelier comprenant des embouts de pipettes, ledit râtelier comprenant au moins un renforcement situé sur une paroi latérale du râtelier, et au moins un renforcement situé sur une deuxième paroi latérale opposée dudit râtelier, dans lequel ladite station de maintien
- 25 comprend un élément de fixation, préféablement un clip de verrouillage, et dans lequel ledit élément de fixation, préféablement un clip de verrouillage, interagit avec ledit renforcement en exerçant une force contre le fond dudit renforcement ; et
- 30 - un module (403) pour analyser ledit analyte purifié en faisant réagir ledit analyte avec des réactifs nécessaires pour obtenir un signal détectable.

L'instrument analytique comprend préféablement en outre un module de manipulation de liquide (404, 500). D'autres modes de réalisation et modes de réalisation préférés de l'instrument analytique sont décrits ici, soit séparément,

soit comme des combinaisons de modes de réalisation. Des modes de réalisation préférés d'analyseurs sont montrés sur les Figures 38 et 51.

L'instrument analytique exposé ici comprend préférablement en outre une station de fermeture étanche (410). La station de fermeture étanche (410) 5 est préférablement située dans le module de traitement (401).

Les termes « module » et « cellule » sont utilisés ici de façon interchangeable.

Râtelier d'embouts

10

Un râtelier d'embouts est exposé. De tels râteliers d'embouts comprennent des embouts de pipettes. Des râteliers d'embouts sont couramment utilisés dans des systèmes analytiques pour apporter des embouts de pipettes pour pipeter des liquides dans le système. De tels embouts sont 15 jetables, mais peuvent être réutilisés au moins une fois. Ledit râtelier d'embouts comprend des chambres indépendantes pour recevoir des embouts de pipettes.

Un râtelier préféré est exposé pour contenir des embouts de pipettes. Ledit râtelier comprend des chambres indépendantes pour recevoir au moins un 20 premier type d'embouts de pipettes et un deuxième type d'embouts de pipettes. Dans un mode de réalisation, ledit râtelier comprend plus d'une partie. Dans un autre mode de réalisation, ledit râtelier est un râtelier intégré en une partie. Préféablement, le volume du premier type d'embouts de pipettes est au moins 1 ml et le volume du deuxième type d'embouts de pipettes est inférieur à 1 ml. 25 Plus préféablement, le volume du premier type d'embouts de pipettes est entre 1ml et 1,5 ml, et le volume du deuxième type d'embouts de pipettes est entre 10 μ l et 600 μ l.

Préféablement, le premier type d'embouts de pipettes et le deuxième type 30 d'embouts de pipettes sont stockés dans ledit râtelier en rangées alternées. Dans un mode de réalisation, le râtelier comprend 48 embouts de pipettes d'un premier type et 48 embouts de pipettes d'un deuxième type. D'autres nombres d'embouts sont, cependant, également couverts. Le râtelier peut également comprendre plus d'embouts de pipettes d'un type que d'un autre type.

Dans un mode de réalisation, les chambres indépendantes sont des récipients.

Un râtelier en trois parties est exposé pour contenir des embouts de pipettes. Ledit râtelier comprend des caractéristiques qui le rendent particulièrement adapté pour des systèmes automatisés. Ledit râtelier comprend trois parties. Un râtelier supérieur comprend une plaque de surface, ladite plaque de surface comprend des trous traversants avec une zone de siège pour insérer des embouts de pipettes dans ledit râtelier. Le râtelier comprend également un râtelier inférieur. Ledit râtelier inférieur comprend des chambres indépendantes pour recevoir des embouts de pipettes d'un premier type. La troisième partie dudit râtelier et un râtelier d'insertion. Le râtelier d'insertion est inséré dans ledit râtelier inférieur. Le râtelier d'insertion comprend des chambres pour recevoir des embouts de pipettes d'un deuxième type. Le râtelier supérieur est assemblé par-dessus ledit râtelier inférieur et ledit râtelier d'insertion.

Le râtelier est ainsi approprié à contenir plus d'un type d'embouts de pipettes. Cela est utile dans des systèmes dans lesquels des volumes différents de liquide sont pipetés avec des embouts de pipettes.

Le râtelier exposé ici comprend une protection contre les contaminations pour protéger des embouts individuels de se contaminer les uns les autres. Une telle contamination peut se produire du fait de gouttelettes ou d'aérosols. Une telle protection est d'une importance particulière si des embouts de pipettes sont en place dans le râtelier après une première utilisation, avant d'être à nouveau réutilisés. Ainsi, le râtelier comprend préférablement des rangées de chambres ouvertes pour contenir un deuxième type d'embouts de pipettes. Plus préférablement, lesdites chambres ouvertes ont un fond. Ce fond sépare la chambre contenant le deuxième type d'embouts de pipettes des chambres contenant le premier type d'embouts de pipettes. Cela réduit le risque de contamination entre le premier et le deuxième type d'embouts.

Dans un mode de réalisation préféré, lesdites rangées de chambres ouvertes destinées à contenir des embouts de pipettes d'un deuxième type sont alternées avec des rangées de chambres indépendantes pour recevoir lesdits embouts de pipettes d'un premier type. Préférablement, la superficie intérieure 5 des chambres indépendantes dans le râtelier inférieur pour recevoir lesdits embouts de pipettes d'un premier type est plus grande que la superficie intérieure des trous traversants pour insérer les embouts de pipettes.

Dans un mode de réalisation préféré, une paroi située sur l'intérieur des 10 parois latérales des chambres indépendantes du râtelier inférieur pour contenir des embouts de pipettes d'un premier type s'étend du fond du râtelier inférieur jusqu'en dessous du haut de la paroi latérale des chambres indépendantes du râtelier inférieur. Des modes de réalisation préférés décrits ci-dessus et ci-après 15 se rapportent à un râtelier comprenant des embouts de pipettes d'un premier type, plus préférablement comprenant en outre un deuxième type d'embouts de pipettes.

D'autres modes de réalisation préférés d'un quelconque râtelier 20 d'embouts exposé ici comprennent des caractéristiques décrites ci-dessus et ci-dessous sans limitation à un mode de réalisation spécifique par combinaison avec l'un quelconque des modes de réalisations exposés ici.

Un premier mode de réalisation d'un exemple de râtelier (60) (Figures 1 et 2) comprend des parties multiples. Un râtelier supérieur (1), un râtelier 25 inférieur (2) et un râtelier d'insertion (14) sont assemblés en un râtelier pour contenir et réutiliser des embouts (4). Dans un mode de réalisation préféré, un premier type d'embouts (4) et un deuxième type d'embouts (3) sont contenus dans ledit râtelier (60). Dans un mode de réalisation préféré, des embouts (4) pour échantillonner, isoler et purifier un analyte et des embouts (3) pour 30 transférer l'analyte élué sont contenus dans un râtelier selon l'invention. Le plus préférablement, le râtelier (60) contient des embouts allongés avec un grand volume (4) et des embouts courts avec un petit volume (3). Des modes de réalisation préférés des trois parties des râteliers sont décrits ci-après.

Râtelier supérieur (1)

Le râtelier supérieur (1) comprend un châssis (50) et une plaque de surface (51) située à l'intérieur dudit châssis (50) (Figure 9, Figure 10). Ladite plaque de surface (51) comprend des trous traversants (23, 25) (Figure 4). Sur le côté inférieur (62) de ladite plaque (51), des parois de séparation (16) et des lamelles de séparation (18) sont situées entre les trous traversants (23, 25). Elles apportent une protection supplémentaire contre une contamination entre les embouts (3, 4) et confèrent une stabilité additionnelle au râtelier supérieur (1). Certaines parois de séparation (16) comprennent également un renforcement (13). Ledit renforcement (13) permet que les parois de séparation (15) du râtelier d'insertion (14) s'engagent avec les parois de séparation (16) du râtelier supérieur (1) d'une manière en chevauchement pour une étanchéité contre des gouttes projetées horizontalement en cas d'explosion de bulles pendant une manipulation d'embouts avec les embouts (4). Préférablement, des lamelles de séparation (18) avec un renforcement (13) alternent avec des lamelles de séparation (18) sans renforcement.

Râtelier inférieur (2)

20

Le râtelier inférieur (2) comprend deux parois latérales longues (52) situées à l'opposé l'une de l'autre, et deux parois latérales courtes (53) situées à l'opposé l'une de l'autre (Figures 5 et 6). Chaque paroi latérale courte (53) est en contact avec les deux parois latérales longues (52) pour former un châssis. 25 L'espace intérieur défini par lesdites parois latérales (52) et (53) comprend des chambres (19) qui sont formées par des parois de division intérieures (54) avec une arête (9) et perpendiculaires auxdites parois (54) et deuxièmes parois (55). Les chambres (19) comprennent des fonds (21) qui sont préférablement arrondis.

30 Le râtelier inférieur (2) comprend, sur l'extérieur des parois (52) et (53) des éléments de guidage d'empileur (6) et (7) qui, préférablement, sont également des identifiants matériels.

Râtelier d'insertion (14)

Le râtelier d'insertion (14) comprend deux parois avant longues (56) et deux parois latérales courtes (57). Des chambres (24) sont formées par des parois de séparation (15) qui sont agencées parallèlement aux parois latérales courtes (57) (Figure 7, Figure 8). Ces chambres (24) ont des fonds (58) et peuvent recevoir le deuxième type d'embouts (3). Entre chaque chambre (24), il y a une voie de passage (17) pour un premier type d'embouts (4) qui s'étend à l'intérieur des chambres (19) du râtelier inférieur (2). Les chambres (24) comprennent préféablement des nervures de stabilisation (41). Le râtelier d'insertion (14) comprend préféablement des nervures de stabilisation additionnelles (42, 43).

Râtelier à embouts combinés

15 La construction en parties multiples du râtelier (60) présente plusieurs avantages. Un avantage est que les embouts (4) ayant une forme allongée pour pipeter des grands volumes peuvent être stockés dans des chambres (19) indépendantes étroitement garnies. Les embouts (4) ne requièrent ainsi qu'un espace limité dans un plan horizontal pour le stockage, tout en étant aptes à 20 contenir des grands volumes de liquide. Des vues d'un mode de réalisation préféré sont montrées sur les Figures 1 à 24.

À titre d'un autre avantage, la superficie en coupe horizontale intérieure des chambres (19) pour embouts (4) est plus grande que la section transversale des trous traversants de la zone de siège (22) (Figure 3). Cela 25 résulte en une prévention de forces capillaires qui peuvent mener à un transport de liquide entre les chambres (19).

Encore un autre avantage de la construction du râtelier (60) d'embouts est que les parois intérieures (54) des chambres (19) ne sont pas continues du 30 fond (21) de la chambre (21) à la zone de siège (22) (Figure 3). Ainsi, le transport de liquide du fond (21) de la chambre (21) à la zone de siège (22) et, ainsi, une contamination, est prévenue. Cela rend possible une réutilisation des embouts de pipettes (4). De plus, les chambres (19) comprennent une paroi (5) située sur la surface intérieure (65) (Figure 24). Ladite paroi (5) ne recouvre

préférablement qu'une partie de la hauteur de la chambre (19). Plus préférablement, ladite paroi (5) s'étend d'au-dessus du fond (21) de la chambre (19) jusqu'en-dessous de l'arête (9) de la surface intérieure (65) de parois (54) du râtelier inférieur (2). Ladite paroi (5) prévient plus avant des effets capillaires 5 dans la chambre (19).

Encore un autre avantage de la construction du râtelier (60) d'embouts est que deux types différents d'embouts peuvent être stockés dans celui-ci (Figure 3). Dans le présent mode de réalisation préféré, un deuxième type d'embouts (3) est stocké dans le râtelier (60) d'embouts. Le deuxième type 10 d'embout est plus court que le premier type d'embout, et il est utilisé pour pipeter des quantités plus petites de liquide que celles qui sont pipetées par le premier type d'embout de pipette. Dans le présent exemple préféré, le deuxième type d'embouts est stocké dans des chambres (24) à l'intérieur du râtelier d'insertion (14) qui sont situées à un niveau plus élevé que des 15 chambres (19) et sont hermétiquement séparées des chambres (19), mais sont ouvertes à l'intérieur d'une rangée de chambres (24). Un avantage de cette construction est qu'elle permet d'économiser de l'espace. De plus, avec les chambres (24) situées dans le râtelier d'insertion, il y a plus d'espace disponible 20 pour prévenir une contamination, par exemple par force capillaire, entre les chambres (19) du premier type d'embouts (4). Dans un mode de réalisation préféré, seul le premier type d'embouts (4) est réutilisé, tandis que le deuxième type d'embouts (3) n'est utilisé qu'une seule fois.

Le râtelier d'insertion comprend en outre des arêtes (8) sur le fond des chambres (24) (Figure 3). Ces arêtes (8) empêchent que des éclaboussures de 25 liquide, qui peuvent être causées par des bulles de liquide se formant sur l'extrémité d'embout de l'embout de pipette (4) et explosant à la hauteur d'arêtes (8), ne passent dans les chambres (19) voisines. Le râtelier inférieur (2) comprend, au sommet des parois (54) entre chambres (19), une arête (9). L'arête (9) a la même fonction que l'arête (8). L'arête (9) et l'arête (8) ne sont 30 pas au contact l'une de l'autre (Figure 23). Cela prévient des effets capillaires.

Lorsqu'ils sont stockés dans le râtelier (60), les embouts (3, 4) reposent sur la zone de siège (22, 26) d'un trou traversant (25, 23) (Figure 13, Figure 14). Les trous traversants (25, 23) sont situés sur une zone de siège (22, 26). Préférablement, la zone de siège (22) des trous traversants (25) est surélevée

par rapport à la zone de siège (26) des trous traversants (23) du premier type d'embouts (4). Cela présente l'avantage que lorsque le premier type d'embouts (4) est soit replacé dans le râtelier, soit réengagé pour une réutilisation, dans le cas où du liquide provenant du premier type d'embouts (4) est au contact de la 5 zone de siège (22) du trou traversant (25), le liquide ne peut pas remonter de la zone de siège inférieure (22) jusqu'à la zone de siège supérieure (26), prévenant ainsi une contamination du deuxième type d'embouts (3).

Préférablement, des canaux capillaires additionnels (40) séparent des trous traversants (23) voisins au niveau de la zone de siège inférieure (22) et 10 évacuent un quelconque liquide au contact de la zone de siège inférieure (22) ou des trous traversants (23) (Figures 4, 9, 13, 14). Cela prévient une contamination des trous traversants (23, 25) voisins. Un avantage supplémentaire des canaux capillaires (40) est que le liquide est réparti sur une superficie plus grande et peut évaporer plus rapidement.

15 Dans un mode de réalisation préféré, les embouts de pipettes comprennent une arête de réception (27, 28) qui est au contact des zones de siège (22, 26) des trous traversants (23, 25) lorsque l'embout de pipette (3, 4) est logé dans le râtelier (60) (Figure 15, Figure 16). Plus préférablement, le deuxième type d'embouts (3) à une arête de réception (27) plus courte que le 20 premier type d'embouts (4). La différence de hauteur entre les arêtes de réception (27) et (28) est égale à la différence de hauteur du rebord des trous traversants (23) et (25). Cela présente l'avantage que tous les embouts de pipettes (3, 4) sont au même niveau pour un engagement avec la tête de traitement (35), mais en même temps, le deuxième type d'embouts de pipettes 25 (3) peut être logé sur un niveau supérieur sur le râtelier pour prévenir une contamination par un liquide provenant du premier type d'embouts (4). De plus, cela permet un contrôle visuel de l'assemblage correct du premier et du deuxième type d'embouts de pipettes (3, 4) dans le râtelier (60), puisque la surface supérieure des embouts (3, 4) logés dans la mauvaise position serait 30 un niveau inférieur ou supérieur à celui des embouts (3,4) correctement logés.

Les arêtes de réception (27, 28) sur l'embout (3, 4) ne comprennent pas une base de siège (59) circonférentielle continue pour un contact avec le rebord du trou traversant (23, 25). La base de siège (59) n'a que des sites ponctuels de contact avec les zones de siège (22, 26). Un avantage qu'une quantité

moindre de matériel est utilisée pour l'embout (3, 4) et que l'embout (3, 4) peut être produit avec une précision supérieure et avec moins de contraintes. La superficie réduite de contact entre l'embout (3, 4) et la zone de siège (22, 26) présente l'avantage additionnel que la charge électrostatique des embouts (3, 5 4) est réduite.

Les embouts (3, 4) sont matés dans la zone de l'arbre (29) avec une rugosité de surface de 0,8 à 1,6 µm, et polis dans la zone de l'extrémité (30) d'embout. La surface matée de l'arbre (29) permet que des gouttelettes de liquide reposent sur la surface et s'évaporent plus rapidement. Ainsi, lorsque 10 l'embout (4) est inséré dans le trou traversant (23, 25), pas de liquide ou moins de liquide peut être essuyé si l'embout (4) vient au contact de la zone de siège (22, 26), et, ainsi, le risque de contamination est réduit. L'extrémité (30) d'embout polie fait que des gouttelettes de liquide restent sur l'extrémité (30) d'embout à la manière d'une perle et sont essuyées de l'extrémité (30) 15 d'embout lorsque l'embout (4) ressort d'un liquide. L'extrémité (30) d'embout reste ainsi sans liquide accroché.

Le râtelier supérieur (1) comprend préféablement un premier type d'éléments de positionnement (10) (Figure 21, Figure 22) et un deuxième type d'éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) (Figure 17, Figure 18). Le 20 premier type d'éléments de positionnement (10) permettent un positionnement approximatif du râtelier (60) par rapport à une tête de traitement (35), tandis que le deuxième type d'éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) permet un positionnement précis dudit râtelier (60) par rapport à la tête de traitement (35). Le positionnement approximatif par le premier type d'éléments de 25 positionnement (10) garantit que le deuxième type d'éléments de positionnement (31, 33) ou (32, 34) sont alignés avec des éléments de contre-positionnement (36) sur la tête de traitement (35). L'avantage des deux types d'éléments de positionnement est que le positionnement du râtelier (60) et de la tête de traitement (35) pour un engagement des embouts est rapide et précis.

30 Le deuxième type d'éléments de positionnement (31, 33) ou (32, 34) sont préféablement situés sur la surface supérieure (également appelée plaque de surface) (51) du râtelier (60) (Figures 17 à 20). Les éléments de contre-positionnement (36) sont préféablement situés sur la surface de fond (61) de la tête de traitement (35).

Dans un mode de réalisation préféré, les éléments de positionnement (31, 33) s'engage avec les éléments de contre-positionnement (36) sur la tête de traitement (35) pour aligner le premier type d'embouts de pipettes (4) avec l'interface sur la tête de traitement (35) (Figure 17, Figure 18). À titre 5 d'alternative, les éléments de positionnement (32, 34) s'engage avec les contre-éléments (36) sur la tête de traitement (35) pour aligner le deuxième type d'embouts de pipettes (3) avec l'interface (67) de la tête de traitement (35) (Figure 19, Figure 20).

Dans un mode de réalisation préféré, les éléments de positionnement 10 sont des ouvertures (31, 32, 33, 34) dans la surface supérieure (51) du râtelier (60), préféablement situées dans des coins opposés de la surface supérieure (51) du râtelier (Figure 1). Les éléments de contre-positionnement, dans ce mode de réalisation préféré, sur la surface de fond (61) de la tête de traitement (35) sont des tiges (36) situées dans les coins correspondants de la tête de 15 traitement (35). Les ouvertures (31, 32, 33, 34) et les tiges (36) sont construites de telle façon que les tiges (36) peuvent s'engager avec les ouvertures (31, 32 ou 33, 34) pour un alignement précis du râtelier (60) et de la tête de traitement (35). Ainsi, l'embout (3, 4) et l'interface (67) sur la tête de traitement (35) pour 20 un engagement des embouts (3, 4) sont précisément alignés, et l'interface de la tête de traitement (35) peut engager l'embout (3, 4). Dans un mode de réalisation plus préféré, deux des ouvertures (31, 32) ont une section transversale circulaire pour un positionnement précis, dans un plan horizontal. Les ouvertures (33, 34) ont une forme allongée pour une compensation des tolérances de fabrication. Cela est avantageux parce que le râtelier (60) peut 25 être positionné précisément sans porte-à-faux avec la tête de traitement (35).

L'encombrement au sol du râtelier comprend préféablement une longueur et une largeur de la base correspondant essentiellement au format d'encombrement au sol ANSI SBS. Plus préféablement, la longueur est de 127,76 mm \pm 0,25 mm, et la largeur est de 85,48 mm \pm 0,25 mm. Le râtelier 30 (60) comprend des éléments à verrouillage de forme (38) pour interagir avec un manipulateur (500). Le râtelier (60) peut être agrippé, transporté et positionné rapidement et en toute sécurité à grande vitesse tout en maintenant l'orientation et la position correctes.

Le terme « correspondant essentiellement au format d'encombrement au sol ANSI SBS » signifie que la base d'un consommable quelconque peut avoir des sections découpées, par exemple des coins découpés. Ainsi, la géométrie de surface de différents types de consommables avec un format d'encombrement au sol ANSI SBS peut être différente. Cependant, la base d'un quelconque consommable s'ajuste dans une station qui a une partie de réception correspondante au format d'encombrement au sol ANSI SBS.

Le râtelier (60) comprend un ou plusieurs identifiants matériels (39), dans lequel lesdits identifiants matériels (39) font partie intégrante du consommable. 10 Le râtelier (60) comprend en outre des éléments de guidage d'empileur (6, 7). Lesdits identifiants matériels (39) et éléments de guidage d'empileur (6, 7) comprennent des arêtes et/ou des renflements sur les parois latérales des consommables, où ledit motif d'arête et/ou de renflement est unique pour un type spécifique de consommable, préféablement le râtelier (60). Les éléments 15 de guidage d'empileur (6, 7) et les identifiants matériels (39) garantissent que l'utilisateur ne peut charger le râtelier que dans la position appropriée d'empileur d'un instrument analytique (46).

Le râtelier (60) comprend également des renflements (37) dans la paroi latérale du râtelier supérieur (1). Les renflements (37) comprennent 20 une paroi de fond (48) et des parois latérales (49). Le râtelier (60) est positionné à l'intérieur d'une ouverture dans un instrument analytique (46). Lorsque le râtelier (60) est positionné, la paroi de fond (48) du renflement (37) est au contact de la surface de la platine de traitement (47) de l'instrument analytique (46). Lesdits renflements (37) s'engagent avec des contre-éléments sur un instrument analytique (46) pour maintenir le râtelier (60) dans 25 l'instrument. Cela permet une stabilisation additionnelle du râtelier (60) à l'intérieur de l'instrument analytique (46).

Le râtelier d'insertion (14) comprend une surface de centrage externe (11) qui interagit avec une surface de centrage interne (12) sur le râtelier supérieur (1) pour permettre le centrage pendant l'assemblage du râtelier (60) (Figures 11, 12 ; Figures 25 à 26).

Le râtelier supérieur (1) et le râtelier inférieur (2) sont fixés pendant l'assemblage, préféablement par un ajustement à encliquetage (44) situé sur l'une ou l'autre de deux parois latérales opposées (63, 64) du châssis du

râtelier supérieur (1) et une rainure d'encliquetage (45) située sur l'une ou l'autre de deux parois latérales opposées correspondantes du râtelier inférieur (2).

5 Un deuxième mode de réalisation d'un exemple de râtelier est un râtelier d'embouts intégré en une seule pièce (70) comprenant une surface supérieure (71), deux parois latérales courtes (72) opposées et deux parois latérales longues (73) opposées (Figure 25). Le râtelier d'embouts comprend des récipients (74, 75) pour contenir des embouts de pipettes (3, 4). Lesdits 10 récipients (74, 75) comprennent un haut ouvert (76) et un fond fermé (77). Un récipient (74, 75) quelconque peut contenir un embout (3, 4). L'encombrement au sol du râtelier (70) comprend préféablement une longueur et une largeur de la base correspondant essentiellement au format d'encombrement au sol ANSI SBS. Plus préféablement, la longueur est de $127,76 \text{ mm} \pm 0,25\text{mm}$, et la 15 largeur est de $85,48 \text{ mm} \pm 0,25\text{mm}$. Des modes de réalisation préférés dudit deuxième mode de réalisation comprennent des identifiants matériels (6, 7, 39), des renflements (37) pour s'engager avec des contre-éléments sur un instrument analytique pour contenir le râtelier dans l'instrument ainsi qu'il est décrit pour le premier mode de réalisation dudit râtelier. Des modes de 20 réalisation préférés comprennent également des éléments de positionnement (31, 32, 33, 34, 10) tels que décrits pour le premier mode de réalisation du râtelier (60).

Positionnement de la tête de traitement et du râtelier d'embouts

25

Des systèmes analytiques utilisés dans le domaine des diagnostics requièrent le traitement d'échantillons devant être analysés. Un tel traitement implique le transfert de récipients, ou d'échantillons liquides et de réactifs d'un récipient à un autre. Pour un rendement plus important, un traitement simultané 30 est souvent exécuté avec des dispositifs de traitement qui permettent de manipuler des consommables multiples simultanément. L'engagement du dispositif de traitement et des consommables exige un alignement correct.

Le document US 6,846,456 expose une station de travail de dosage. Une tête de traitement (400) est alignée avec des embouts de pipettes (362) ou des réceptacles (262) qui sont contenus dans des râteliers (302) ou (202) par un engagement de tiges (408), (410) situées sur la tête de traitement (400) 5 avec des trous de guidage (510), (512) situés sur des supports de guidage (500). Les supports de guidage et les râteliers sont montés séparément sur une structure de base (100). L'inconvénient de la technique antérieure est qu'une multitude de positionnements a une influence sur l'alignement du dispositif de traitement et du consommable. Des imprécisions de positionnement causées 10 par une fabrication ou un montage imprécis des éléments de positionnement ou des supports de guidage avec les éléments de positionnement ou les râteliers (302), (202) peuvent dégrader la précision de l'alignement du dispositif de traitement et du consommable.

Un procédé de positionnement pour aligner un râtelier et un dispositif de 15 traitement est également exposé. Le procédé de positionnement comprend l'alignement d'au moins deux éléments de positionnement situés sur la surface de fond dudit dispositif de traitement avec au moins deux éléments de positionnement situés sur la surface supérieure dudit râtelier, et engageant mécaniquement lesdits éléments de positionnement sur le dispositif de 20 traitement avec les éléments de positionnement du râtelier. Des dispositifs de traitement se rapportent préférablement à pipeter. De telles têtes de traitement sont bien connues dans la technique.

Préféablement, ledit consommable est un atelier d'embouts comprenant des embouts de pipettes, et ledit dispositif de traitement est une tête de 25 traitement comprenant une interface pour un engagement avec des embouts de pipettes. Les embouts de pipettes sont préférablement agencés en un ensemble bidimensionnel dans ledit râtelier de pipettes.

L'engagement des éléments de positionnement sur le dispositif de traitement et des éléments de positionnement sur le consommable peut faire 30 que l'interface du dispositif de traitement interagisse et s'engage avec les embouts de pipettes.

Un « râtelier » s'entend comme étant un type quelconque de dispositif utilisé dans un système analytique qui contient un échantillon, un dispositif qui

contient un consommable qui est construit et agencé pour contenir un échantillon. Le râtelier a une surface supérieure et quatre parois latérales, dans lesquelles deux parois latérales sont parallèles et opposées l'une à l'autre. Facultativement, le râtelier a également une surface de fond. Un consommable 5 s'entend comme étant un dispositif qui est introduit de façon récurrente dans le système analytique pour une utilisation dans un test analytique. Un consommable peut être utilisé une seule fois avant d'être remplacé, ou bien il peut être utilisé de multiples fois. Dans un mode de réalisation préféré, ledit râtelier contient des récipients. Lesdits récipients peuvent contenir un 10 échantillon pour une utilisation dans un système analytique. Ledit échantillon s'entend comme se rapportant à un échantillon devant être traité dans un système analytique, ou comme un réactif devant être utilisé dans un système analytique. À titre d'alternative, lesdits récipients sont des embouts de pipettes pour aspirer et distribuer des liquides. Lesdits liquides peuvent être des 15 échantillons ou des réactifs tels que définis ci-dessus. Ainsi, ledit râtelier peut être un râtelier d'embouts de pipettes. Des modes de réalisation préférés dudit râtelier d'embouts de pipettes incluent des râteliers formés de façon intégrale ou des râteliers comprenant plus d'une partie, ainsi qu'il est montré sur la Figure 25 ou 1. Un râtelier à parties multiples est décrit ici en tant qu'exemple 20 préféré mais non limitatif. Dans un autre mode de réalisation préféré, le râtelier est une plaque à puits multiples comprenant des récipients fixés de façon intégrale audit râtelier.

Un dispositif de traitement est un type quelconque de dispositif utilisé dans un système analytique qui est impliqué dans le traitement d'un échantillon 25 pendant un test analytique, et qui exige un alignement avec un dispositif à échantillons. Un mode de réalisation préféré d'un dispositif de traitement est une tête de traitement. Une tête de traitement s'entend comme étant un dispositif qui s'engage avec des embouts de pipettes. Ledit dispositif comprend une interface qui peut s'engager avec lesdits embouts de pipettes. 30 Préférablement, ladite interface comprend des cônes. Cependant, d'autres interfaces connues dans la technique sont également incluses. Dans d'autres modes de réalisation, ledit dispositif de traitement peut également inclure des dispositifs pour agripper des consommables. Des modes de réalisation préférés

d'interfaces sont des cônes, des interfaces cylindriques ou des interfaces avec des joints toriques.

Des éléments de positionnement s'entendent comme étant des éléments situés sur le dispositif de traitement et sur le râtelier. Lesdits éléments sont 5 construits et agencés de telle manière que des éléments de positionnement sur le dispositif de traitement peuvent interagir avec des éléments de positionnement sur le râtelier, engageant ainsi mécaniquement le dispositif de traitement et le râtelier.

La tête de traitement comprend préférablement un certain nombre 10 d'interfaces égal au nombre d'embouts de pipettes d'un premier type. La tête de traitement peut s'engager sélectivement avec des embouts de pipettes d'un premier type ou des embouts de pipettes d'un deuxième type. Pour y parvenir, au moins deux éléments de positionnement sur le râtelier d'embouts s'engagent avec au moins deux éléments de positionnement sur la tête de traitement, de 15 sorte que la tête de traitement ne s'engage qu'avec des embouts de pipettes d'un premier type ou avec des embouts de pipettes d'un deuxième type. L'engagement sélectif avec des embouts de pipettes de types différents peut également être accompli avec un râtelier d'embouts qui comprend plus de deux types d'embouts de pipettes simplement en choisissant le nombre approprié 20 d'éléments de positionnement sur le râtelier d'embouts.

Préférablement, un élément de positionnement sur le râtelier situé dans un coin a une forme et le deuxième élément de positionnement sur le râtelier qui est monté sur le coin opposé en diagonale de ladite surface supérieure dudit râtelier d'embouts a une deuxième forme. Plus préférablement, la 25 première forme est une section transversale circulaire et la deuxième forme est une forme allongée. Les avantages de ce mode de réalisation sont décrits plus avant ci-dessous. Afin de parvenir à un positionnement plus fiable, le procédé peut également inclure une première étape de positionnement, dans laquelle les éléments de positionnement situés sur la surface de fond dudit dispositif de 30 traitement et les éléments de positionnement situés sur la surface supérieure dudit râtelier sont alignés. Préférablement, le premier positionnement est réalisé par un engagement dudit élément de positionnement avec une encoche.

D'autres modes de réalisation préférés du procédé exposé ici sont décrits ci-dessus et ci-après.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de positionnement décrit ci-dessus, ledit râtelier d'embouts (60, 70) comprend des rangées alternées d'embouts de pipettes d'un premier type (4) et d'embouts de pipettes d'un deuxième type (3).

5 Préférablement, ladite tête de traitement (35) comprend un certain nombre d'interfaces (67) égal au nombre d'embouts de pipettes d'un premier type (4). Lesdites interfaces (67) peuvent être coniques ou cylindriques, et peuvent préférablement comprendre un joint torique. Plus préférablement, au moins deux éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) sur le râtelier
10 d'embouts (60, 70) s'engagent avec au moins deux éléments de positionnement (36) sur la tête de traitement (35) de telle sorte que la tête de traitement (35) ne s'engage qu'avec des embouts de pipettes d'un premier type (4) ou avec des embouts de pipettes d'un deuxième type (3). Encore plus préférablement, ledit procédé comprend en outre une première étape de
15 positionnement, dans laquelle les éléments de positionnement (36) situés sur la surface de fond (61) dudit dispositif de traitement (35) et les éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) situés sur une surface supérieure (66) dudit râtelier (60, 70) sont alignés. De manière encore préférée, ledit premier positionnement est réalisé par l'engagement d'un élément de positionnement
20 (10) avec une encoche (20). Dans un mode de réalisation plus préféré, lesdits éléments de positionnement (36) sur le dispositif de traitement sont des broches, et lesdits éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) sur la surface supérieure (66) dudit râtelier sont des ouvertures qui sont dimensionnées pour s'engager avec les broches. Dans un mode de réalisation le plus préféré, le
25 râtelier d'embouts (60, 70) comprend quatre éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) et la tête de traitement (35) comprend deux éléments de positionnement (36).

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, lesdits éléments de positionnement (31, 32, 33, 34) sont situés dans des coins
30 opposés en diagonale dudit dispositif de traitement (35) ou dudit râtelier (60, 70). Cependant, d'autres emplacements peuvent être envisagés qui conduisent à un résultat similaire. Préférablement, le râtelier d'embouts (60, 70) comprend un nombre égal de premiers embouts de pipette (4) et de deuxièmes embouts de pipette (3). Le plus préférablement, un élément de positionnement (31, 32)

sur le râtelier (60, 70) situé dans un coin est une ouverture circulaire, et le deuxième élément de positionnement (33, 34) correspondant sur le râtelier qui est monté sur le coin opposé en diagonale de la surface supérieure dudit râtelier d'embouts (60, 70) est une ouverture ovale.

Manipulateur

Un procédé d'isolation et de traitement d'un analyte qui peut être présent dans un échantillon de fluide est exposé. Le procédé comprend les étapes 5 automatisées de :

- a) prévision d'un échantillon de fluide dans un récipient à puits multiples dans une première station ;
 - b) combinaison ensemble d'un matériau support solide et dudit échantillon de fluide dans un puits dudit récipient à puits multiples 10 pendant une durée et sous des conditions suffisantes pour permettre que ledit analyte soit immobilisé sur le matériau support solide ;
 - c) isolation du matériau support solide d'un autre matériau présent dans l'échantillon de fluide dans une station de séparation ;
 - d) et purification de l'analyte dans la station de séparation en séparant 15 l'échantillon de fluide du matériau support solide et en lavant les matériaux une ou plusieurs fois avec un tampon de lavage ;
- dans lequel ledit récipient à puits multiples est mis en contact par un manipulateur et dans lequel ledit récipient à puits multiples est transporté entre stations par ledit manipulateur, dans lequel ledit contact entre ledit manipulateur et ledit récipient à puits multiples est un contact à 20 verrouillage de forme.

Préféablement, ledit récipient à puits multiples est une plaque à puits multiples. Préféablement, le procédé comprend en outre l'étape d'analyse de 25 l'analyte purifié dans une station d'analyse. Plus préféablement, l'analyse est effectuée dans une deuxième plaque à puits multiples. Encore plus préféablement, ladite deuxième plaque à puits multiples est mise en contact avec au moins un manipulateur, préféablement un manipulateur, et transportée entre stations, dans lequel ledit contact entre ledit manipulateur et ledit récipient 30 à puits multiples est un contact à verrouillage de forme. De plus, le manipulateur transporte préféablement le récipient à puits multiples entre deux stations, ou entre trois stations. Lesdites stations sont préféablement une station de stockage et/ou une station d'échantillons et/ou une station de

séparation et/ou une station de maintien et/ou une station d'étanchéité et/ou une station d'analyse et/ou une station de détection.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé comprend en outre l'étape de prévision d'embouts de pipettes dans un râtelier d'embouts, dans 5 lequel ledit râtelier d'embouts est mis en contact par au moins un manipulateur et transporté entre stations, dans lequel ledit contact entre ledit au moins un manipulateur et ledit récipient de râtelier d'embouts est un contact à verrouillage de forme. L'une des stations est préférablement une station de stockage. D'autres stations préférées sont les stations décrites ici.

10 Dans un mode de réalisation préféré, ladite station d'analyse est une station d'amplification. Préférablement, la station d'amplification est une station d'amplification et de détection. Préférablement, le procédé comprend en outre l'étape de combinaison dudit acide nucléique purifié avec des réactifs suffisant pour amplifier ledit analyte dans un récipient d'une plaque à trous multiples, 15 dans lequel ladite plaque à trous multiples est contenue dans une station de maintien. Dans un mode de réalisation plus préféré, un manipulateur transporte un récipient à trous multiples d'une station de maintien jusqu'à un sas (460), et un deuxième manipulateur transporte ladite plaque à trous multiples dudit sas jusqu'à ladite station d'amplification, dans lequel les deux manipulateurs 20 interagissent avec ladite plaque à trous multiples par une interaction à verrouillage de forme.

Dans un mode de réalisation préféré, ledit manipulateur comprend des doigts d'agrippement, dans lequel lesdits doigts d'agrippement s'ajustent avec un renforcement de la plaque à trous multiples, dans lequel ledit ajustement est 25 un verrouillage de forme (Figure 48, 49). Un système pour purifier et analyser un analyte est de plus exposé, comprenant une cellule de traitement comprenant une station de séparation pour séparer un analyte compris dans un récipient d'une plaque à trous multiples d'un matériau support solide. Préférablement, ladite station de séparation est construite et agencée de façon 30 à séparer un analyte compris dans un récipient d'une plaque à trous multiples d'un matériau support solide. Le système comprend en outre une cellule d'analyse comprenant une station d'analyse, dans lequel ladite station comprend un incubateur pour traiter ledit analyte de façon à générer un signal indicateur de la présence ou de l'absence dudit analyte. De plus, le système

comprend plus d'un consommable comprenant des ouvertures, dans lesquels au moins une ouverture est située sur une paroi latérale du consommable et au moins une ouverture est située sur la paroi latérale opposée du consommable. Un système d'agrippement comprenant au moins un manipulateur est également compris dans le système, dans lequel ledit au moins un manipulateur comprend au moins un doigt d'agrippement sur un côté du manipulateur, et au moins un doigt d'agrippement sur le côté opposé du manipulateur. Lesdits doigts d'agrippement interagissent avec lesdites ouvertures sur les consommables et dans lequel ladite interaction est une interaction à verrouillage de forme. Préférablement, le système décrit ci-dessus comprend en outre une cellule d'échantillon construite et agencée pour transférer un échantillon liquide d'un récipient à échantillons jusqu'à un récipient à puits multiples. Dans un mode de réalisation préféré, le récipient à puits multiples est transporté entre cellules avec ledit système d'agrippement. Dans un autre mode de réalisation préféré, le récipient à puits multiples est transporté de ladite cellule d'échantillon jusqu'à ladite cellule d'analyse. Des consommables préférés sont décrits ici. Préférablement, lesdits plus d'un consommable comprennent une plaque à puits multiples et un râtelier d'embouts.

Un manipulateur (500) préféré comprend une partie centrale (500a) qui est connectée à un bras robotisé (502). La partie centrale (500a) comprend, sur deux côtés opposés, des doigts d'agrippement (501). Les doigts d'agrippement (501) sont mobiles. Lorsqu'ils s'engagent avec un consommable (60, 70, 101, 301, 302) comprenant des éléments à verrouillage de forme (38, 106, 507, 309), ainsi qu'il a été décrit ci-dessus, les doigts d'agrippement (501) se connectent avec le consommable (60, 70, 101, 301, 302). Les doigts d'agrippement (501) sont déplacés vers le consommable (60, 70, 101, 301, 302) dans la direction X, se verrouillent avec les éléments à verrouillage de forme (38, 106, 507, 309), jusqu'à ce que les doigts d'agrippement (501) atteignent un arrêt. Dans cette position, une position en verrouillage de forme entre le manipulateur (500) et le consommable (60, 70, 101, 301, 302) existe. Le manipulateur (500) connecté au bras robotisé (502) peut déplacer le consommable (60, 70, 101, 301, 302) d'une position jusqu'à une deuxième position. Pour libérer le consommable (60, 70, 101, 301, 302), les doigts

d'agrippement (501) s'écartent du consommable (60, 70, 101, 301, 302). Préférablement, le manipulateur comprend des broches (506) montées sur ressort. Lesdites broches (506) sont forcées à l'écart du consommable (60, 70, 101, 301, 302) lorsque le manipulateur (500) est poussé sur le consommable 5 (60, 70, 101, 301, 302). Dans cette position, les doigts d'agrippement (501) peuvent interagir avec les éléments à verrouillage de forme (38, 106, 507, 309) du consommable (60, 70, 101, 301, 302). Lorsque le manipulateur (500) est pressé sur le consommable (60, 70, 101, 301, 302), les doigts d'agrippement 10 (501) peuvent s'écartez des éléments à verrouillage de forme (38, 106, 507, 309) du consommable (60, 70, 101, 301, 302) (Figure 50a).

Le manipulateur (500) comprend également des broches (507) qui sont situées sur les côtés de la plaque à puits multiples lorsque le manipulateur (500) est déplacé vers le bas sur le consommable (60, 70, 101, 301, 302) avant 15 l'agrippement. Ces broches (507) guident le consommable (60, 70, 101, 301, 302) dans la position correcte pour l'agrippement. De plus, lesdites broches (507) empêchent que le consommable (60, 70, 101, 301, 302) ne se coince avec le manipulateur (500) lorsque les doigts d'agrippement (501) s'écartent du consommable (60, 70, 101, 301, 302) (Figure 50b).

20

Préférablement, lesdits éléments à verrouillage de forme (38, 106, 507, 309) sont des ouvertures (38, 106, 507, 309) dans les parois latérales du consommable, plus préférablement le côté long du consommable (60, 70, 101, 301, 302). Préférablement, deux ouvertures (38, 106, 507, 309) sont situées sur 25 une paroi latérale et deux ouvertures (38, 106, 507, 309) sont situées sur une paroi latérale opposée.

Plaque à puits multiples / Plaque de traitement

30 Une plaque à puits multiples pour inculper ou séparer un analyte est exposée. Des plaques à puits multiples sont préférablement utilisées dans des systèmes analytiques. Elles permettent une séparation et une analyse ou un stockage parallèles d'échantillons multiples. Des plaques à puits multiples

peuvent être optimisées pour une reprise maximale de liquide, ou un transfert maximal de chaleur.

Une plaque à trous multiples améliorée pour une utilisation optimale dans
5 un système analytique automatisé est proposée.

La plaque à trous multiples est optimisée pour incuber ou séparer un analyte dans un analyseur automatisé. Préférablement, la plaque à trous multiples est construite et agencée pour venir au contact d'un dispositif
10 magnétique et/ou d'un dispositif de chauffage.

Ladite plaque à trous multiples comprend :

- une surface supérieure comprenant des récipients multiples avec des
15 ouvertures en haut agencées en rangées. Les récipients comprennent une partie supérieure, une partie centrale et une partie de fond. La partie supérieure est jointe à la surface supérieure de la plaque à trous multiples et comprend deux côtés plus longs et deux côtés plus courts. La partie centrale a une section transversale sensiblement rectangulaire avec deux côtés plus longs et
20 deux côtés plus courts ;

- deux parois latérales plus courtes en opposition et deux parois latérales plus longues en opposition et

25 - une base, dans laquelle ladite base comprend une ouverture construite et agencée pour placer la plaque à trous multiples en contact avec ledit dispositif magnétique et/ou un dispositif de chauffage.

Dans un mode de réalisation préféré de la plaque à trous multiples, des
30 récipients adjacents dans une rangée sont joints sur le côté plus long de ladite forme presque rectangulaire.

Préférablement, la plaque à trous multiples comprend un espace continu qui est situé entre des rangées adjacentes de récipients. Ledit espace continu

est construit et agencé pour recevoir un dispositif magnétique en forme de plaque. Dans un mode de réalisation préféré, la partie de fond des récipients comprend un fond sphérique. Dans un mode de réalisation plus préféré, la partie de fond desdits récipients comprend une partie conique située entre le 5 ladite partie centrale et ledit fond sphérique.

Dans un mode de réalisation préféré, la surface supérieure comprend des nervures, dans lequel lesdites nervures entourent les ouvertures des récipients. Préférablement, un côté plus court de ladite partie supérieure des 10 récipients comprend un renforcement, ledit renforcement comprenant une surface courbe s'étendant de la nervure jusqu'à l'intérieur du récipient.

De plus, dans un mode de réalisation préféré, les récipients comprennent une forme intérieure arrondie.

15

Pour une fixation aux stations de traitement ou d'incubation, la base comprend préférablement un rebord comprenant des renflements. Des clips de verrouillage sur une station d'un analyseur peuvent s'engager avec lesdits renflements pour fixer la plaque sur une station.

20

Dans un mode de réalisation préféré, les récipients comprennent une épaisseur de parois essentiellement constante.

La plaque de traitement (101) est préférablement une plaque à un composant. Sa surface supérieure (110) comprend des récipients multiples 25 (103) (Figure 28, Figure 29). Chaque récipient a une ouverture (108) au sommet et est fermé au niveau de l'extrémité inférieure (112). La surface supérieure (110) comprend des nervures (104) qui sont préférablement surélevées par rapport à la surface supérieure (110) et entourent les ouvertures (108) des récipients (103). Cela évite une contamination du contenu des 30 récipients (103) avec des gouttelettes de liquide qui peuvent tomber sur la surface supérieure (110) de la plaque (101). Des vues d'une plaque de traitement préférée sont montrées sur les Figures 26 à 37.

L'encombrement au sol de la plaque de traitement (101) comprend préférablement une longueur et une largeur de la base correspondant au format d'encombrement au sol ANSI SBS. Plus préférablement, la longueur est de 127,76 mm \pm 0,25 mm, et la largeur est de 85,48 mm \pm 0,25 mm. Ainsi, la 5 plaque (101) a deux parois latérales plus courtes (109) en opposition et deux parois latérales plus longues (118) en opposition. La plaque de traitement (101) comprend des éléments à verrouillage de forme (106) pour interagir avec un manipulateur (500). La plaque de traitement (101) peut être agrippée, transportée et positionnée rapidement et en toute sécurité à grande vitesse tout 10 en conservant l'orientation et la position correctes. Préférablement, les éléments à verrouillage de forme (106) pour l'agrippement sont situés à l'intérieur de la partie centrale supérieure, préférablement le tiers central supérieur de la plaque de traitement (101). Cela présente l'avantage qu'une 15 distorsion potentielle de la plaque de traitement (101) n'a qu'un effet mineur sur les éléments à verrouillage de forme (106) et que la manipulation de la plaque (101) est plus robuste.

La plaque de traitement (101) comprend préférablement des identifiants matériels (102) et (115). Les identifiants matériels (102) et (115) sont uniques pour la plaque de traitement (101) et différents des identifiants matériels 20 d'autres consommables utilisés dans le même système. Les identifiants matériels (102, 115) comprennent préférablement des arêtes (119) et/ou des renflements (125) sur les parois latérales des consommables, dans lequel ledit motif d'arêtes (119) et/ou de renflements (125) est unique pour un type spécifique de consommable, préférablement la plaque de traitement (101). Ce 25 motif unique est également appelé ici une « géométrie de surface » unique. Les identifiants matériels (102, 115) garantissent que l'utilisateur ne peut charger la plaque de traitement (101) que dans la position d'empileur appropriée d'un instrument analytique (126) selon l'orientation correcte. Sur les côtés de la plaque de traitement (101), des éléments de guidage (116) et (117) sont 30 compris (Figure 33). Ils empêchent un porte-à-faux de la plaque de traitement (101). Les éléments de guidage (116, 117) permettent à l'utilisateur de charger les plaques de traitement (101) avec les éléments de guidage (116, 117) en pile dans un instrument analytique qui est ensuite transféré verticalement à l'intérieur de l'instrument dans un empileur sans porte-à-faux des plaques.

La partie centrale (120) des récipients (103) a une section transversale presque rectangulaire (Figure 30, Figure 31). Elles sont séparées le long du côté plus long (118) de la forme presque rectangulaire par une paroi commune (113) (Figure 37). La rangée de récipients (103) ainsi formée présente 5 l'avantage que, malgré l'espace disponible limité, elles ont un grand volume, préférablement de 4 ml. Un autre avantage est que, du fait de l'épaisseur de parois essentiellement constante, la production est très économique. Un autre avantage est que les récipients (103) se renforcent l'un l'autre et, ainsi, une stabilité élevée de la forme peut être obtenue.

10 Entre les rangées (123) des récipients (103), un espace continu (121) est situé (Figure 31, Figure 35). L'espace (121) peut recevoir des aimants (122) ou des dispositifs de chauffage (128) (Figure 36, Figure 38). Ces aimants (122, 127) et ces dispositifs de chauffage (128) sont préférablement des dispositifs pleins. Ainsi, des particules magnétiques (216) comprises dans les liquides 15 (215) qui peuvent être contenus dans les récipients (103) peuvent être séparées du liquide (215) en exerçant un champ magnétique sur les récipients (103) lorsque les aimants (122, 127) sont amenés à proximité des récipients (103). Ou bien le contenu des récipients (103) peut être incubé à une température élevée maîtrisée lorsque la plaque de traitement (101) est placée 20 sur le dispositif de chauffage (128). Puisque les aimants (122, 127) ou les dispositifs de chauffage (128) peuvent être pleins, une densité d'énergie élevée peut être atteinte. La forme presque rectangulaire de la partie centrale (120) des récipients (103) (Figure 36, Figure 37) optimise également le contact entre 25 la paroi (109) du récipient et un aimant de forme plate (122) ou un dispositif de chauffage (128) en optimisant la surface de contact entre le récipient (103) et l'aimant (122) ou le dispositif de chauffage (128), améliorant ainsi le transfert d'énergie dans le récipient (103).

30 Dans la zone du fond conique (111) des récipients, l'espace (121) est encore plus prononcé et peut recevoir des aimants (127) supplémentaires. La combinaison des aimants de grande taille (122) dans la zone supérieure et des aimants plus petits (127) dans la zone conique des récipients (3) permet la 35 séparation de particules magnétiques (216) dans des grands ou des petits volumes de liquide (215). Les petits aimants (127) facilitent ainsi la séquestration des particules magnétiques (216) pendant le pipetage de l'éluat.

Cela permet de pipeter l'éluat avec une perte minimale en réduisant le volume mort du culot de particules magnétiques (216). De plus, la présence de particules magnétiques (216) dans l'éluat transféré est minimisée.

À l'extrémité supérieure des récipients (103), l'une des parois latérales 5 plus courtes (109) du récipient (103) comprend un canal d'entrée de réactif (105) qui s'étend jusqu'à la nervure circonférentielle (104) (Figure 32, Figure 30). Les réactifs sont pipetés sur le canal d'entrée de réactif (105) et s'évacuent du canal (105) dans le récipient (103). Ainsi, tout contact entre l'aiguille (80) ou l'embout (3,4) de pipette et le liquide contenu dans le récipient est empêché. 10 De plus, des éclaboussures résultant de ce que le liquide est directement transféré dans un autre liquide (215) contenu dans les récipients (103), qui peuvent être cause d'une contamination de l'aiguille (80) ou de l'embout (3,4) de pipette ou des récipients (103) voisins sont empêchées. Un pipetage séquentiel sur le canal d'entrée de réactif (105) de petits volumes de réactif est 15 suivi du plus grand volume d'un autre réactif garantit que les réactifs qui ne sont ajoutés qu'en petite quantité sont complètement transférés dans le récipient (103). Ainsi, le pipetage de petits volumes de réactifs est possible sans perte de précision du test devant être effectué.

Sur l'intérieur, sur le fond des récipients (111, 112), la forme devient 20 conique (111) et se termine avec un fond sphérique (112) (Figure 34). La forme intérieure du récipient (114), incluant la partie centrale rectangulaire (120), est arrondie. La combinaison du fond sphérique (112), de la forme intérieure arrondie (114), de la partie conique (111) et de la surface affinée des récipients (103) conduit à des fluidités favorables qui facilite une séparation et une 25 purification efficaces d'analytes dans la plaque de traitement (101). Le fond sphérique (112) permet une utilisation essentiellement complète de l'éluat séparé et une réduction du volume mort et réduit le report de réactifs ou une contamination croisée des échantillons.

Le rebord sur la base (129) de la plaque de traitement (101) comprend 30 des renflements (107) pour un engagement avec les clips de verrouillage (124) sur la station de traitement (201) ou le dispositif de chauffage (128) ou l'instrument analytique (126) (Figure 28, Figure 38, Figure 39). L'engagement des clips de verrouillage (124) avec les renflements (107) permet un positionnement et une fixation de la plaque de traitement (101) sur la station de

traitement (201). La présence des renflements (107) permet que la force de verrouillage agisse sur la plaque de traitement (101) presque verticalement à la base (129). Ainsi, seules des petites forces agissant de côté peuvent apparaître. Cela réduit l'apparition d'une contrainte et, ainsi, la déformation de 5 la plaque de traitement (101). Les forces de verrouillage verticales peuvent également neutraliser toutes déformations de la plaque de traitement (101), conduisant un positionnement plus précis des fonds sphériques (111) au sein de la station de traitement (201). De manière générale, l'interface précise entre 10 la plaque de traitement (101) et la station de traitement (201) ou le dispositif de chauffage (128) à l'intérieur d'un analyseur (126) réduit les volumes morts et réduit également le risque de contamination croisée des échantillons.

Station de séparation

Un dispositif pour séparer un analyte lié à des particules magnétiques dans un liquide contenu dans un récipient est exposé. Le dispositif comprend une plaque à puces multiples comprenant des récipients avec une ouverture à la 5 surface supérieure de la plaque à puces multiples et un fond fermé. Les récipients comprennent une partie supérieure, une partie centrale et une partie de fond, dans lesquels la partie supérieure est jointe à la surface supérieure de la plaque à puces multiples et comprend préféablement deux côtés plus longs et deux côtés plus courts. La partie centrale a une section transversale 10 sensiblement rectangulaire avec deux côtés plus longs, dans laquelle lesdits récipients sont alignés en rangées. Un espace continu est situé entre deux rangées adjacentes pour un contact sélectif avec au moins un aimant monté sur un dispositif de fixation avec les parois latérales en au moins deux positions Z. Le dispositif comprend outre une station de séparation magnétique comprenant 15 au moins un dispositif de fixation. La fixation comprend au moins un aimant générant un champ magnétique. Un mécanisme mobile est présent, qui déplace verticalement ledit au moins un dispositif de fixation comprenant au moins un aimant au moins entre une première et une deuxième position par rapport aux récipients de la plaque à puces multiples. Préféablement, lesdites 20 au moins deux positions Z des récipients comprennent les parois latérales et la partie de fond desdits récipients. Le champ magnétique dudit au moins un aimant entraîne préféablement les particules magnétiques jusqu'à une surface intérieure du récipient adjacent audit au moins un aimant lorsque ledit au moins un aimant est dans ladite première position. L'effet dudit champ magnétique est 25 moindre lorsque ledit au moins un aimant est dans ladite deuxième position que lorsque ledit au moins un aimant est dans ladite première position. Préféablement, le dispositif de fixation comprenant ledit au moins un aimant comprend un châssis. Les récipients ont des caractéristiques préférées telles que décrites dans la rubrique Plaque à puces multiples / plaque de traitement. 30 Une telle caractéristique préférée est qu'au moins une partie desdits récipients a une section transversale sensiblement rectangulaire orthogonale à l'axe desdits récipients.

Dans ladite première position, ledit au moins un aimant est adjacent à ladite partie desdits récipients. Adjacent s'entend comme signifiant soit en étroite proximité de façon à exercer un champ magnétique sur le contenu du récipient, soit en contact physique avec le récipient.

5

La station de séparation comprend un châssis pour recevoir la plaque à trous multiples, et des clips de verrouillage pour fixer la plaque à trous multiples. Préférablement, la station de séparation comprend deux types d'aimants. Ce mode de réalisation préféré est décrit plus avant ci-dessous.

10

Un deuxième mode de réalisation préféré est décrit ci-dessous, qui comprend un ressort qui exerce une pression sur le châssis comprenant les aimants, de sorte que les aimants sont pressés contre les récipients de la plaque à trous multiples.

15

Les premiers aimants sont préférablement construits et agencés de manière à interagir avec des récipients d'une plaque à trous multiples pour exercer un champ magnétique sur un grand volume de liquide comprenant des particules magnétiques contenues dans lesdits récipients. De tels deuxièmes aimants sont préférablement construits et agencés de manière à interagir avec des récipients d'une plaque à trous multiples pour exercer un champ magnétique sur un petit volume de liquide comprenant des particules magnétiques contenues dans lesdits récipients. Lesdits premiers et deuxièmes aimants peuvent être déplacés jusqu'à différentes positions Z.

25

Un procédé d'isolation et de purification d'un analyte, préférablement un acide nucléique, est exposé. Le procédé comprend les étapes de liaison d'un analyte à des particules magnétiques dans un récipient d'une plaque à trous multiples. Le récipient comprend une ouverture supérieure, une partie centrale et une partie de fond. Le matériau lié est ensuite séparé du matériau non lié contenu dans un liquide lorsque la majeure partie du liquide est située au-dessus de la section où la partie conique du récipient est remplacée par la partie centrale avec la forme rectangulaire, en déplaçant un aimant d'une deuxième position jusqu'à une première position et, dans ladite première

position, en appliquant un champ magnétique à la partie centrale et, facultativement, en appliquant en outre un champ magnétique à la partie de fond dudit récipient. Les particules magnétiques peuvent être facultativement lavées avec une solution de lavage. Un petit volume de liquide, dans laquelle la 5 majeure partie du liquide est située au-dessous de la section où la partie conique du récipient est remplacée par la partie centrale avec la forme rectangulaire, est séparé desdites particules magnétiques en appliquant sélectivement un champ magnétique à la partie de fond dudit récipient.

10 Le procédé décrit ci-dessus comprend préférablement en outre entre les étapes c) et d) l'étape d'élution dudit acide nucléique. Préférablement, le procédé comprend l'étape de transfert dudit éluat d'une dite plaque à puces multiples jusqu'à une deuxième plaque à puces multiples. Dans un autre mode de réalisation préféré, à l'étape b), un premier type d'aimant est déplacé d'une 15 deuxième position jusqu'à une première position pour appliquer un champ magnétique à une partie centrale du récipient, et, facultativement, un deuxième type d'aimant est déplacé jusqu'à la partie de fond du récipient pour appliquer un champ magnétique. Plus préférablement, un aimant est déplacé jusqu'à la partie centrale du récipient pour l'étape b), et l'aimant est déplacé jusqu'à la 20 partie de fond dudit récipient dans une troisième position pour l'élution dudit acide nucléique.

Une station de séparation magnétique pour séparer un analyte lié à des particules magnétiques est exposé, ladite station de séparation comprenant des 25 premiers aimants qui sont construits et agencés de façon à interagir avec des récipients d'une plaque à puces multiples pour exercer un champ magnétique sur un grand volume de liquide comprenant des particules magnétiques contenu dans lesdits récipients, et des deuxièmes aimants construits et agencés de façon à interagir avec des récipients d'une plaque à puces multiples 30 pour exercer un champ magnétique sur un petit volume de liquide comprenant des particules magnétiques contenu dans lesdits récipients, et dans lequel lesdits premiers et deuxièmes aimants peuvent être déplacés jusqu'à différentes positions Z. Des modes de réalisation préférés de la station de séparation magnétique sont décrits ici.

Un premier mode de réalisation préféré d'une station de séparation (201) est décrit ci-dessous. Le premier mode de réalisation préféré de ladite station de séparation (201) comprend au moins deux types d'aimants (202, 203). Le 5 premier type long d'aimant (202) est construit et agencé de façon à s'ajuster dans l'espace (121) de la plaque de traitement (101). L'aimant (202) exerce ainsi un champ magnétique sur le liquide (215) dans le récipient (103) de façon à séquestrer des particules magnétiques (216) sur l'intérieur de la paroi du récipient. Cela permet la séparation des particules magnétiques (216) et d'un 10 quelconque matériau lié à celles-ci et du liquide (215) à l'intérieur du récipient (103) lorsqu'un grand volume de liquide (215) est présent. L'aimant (202) a une structure allongée et est construit et agencé de façon à interagir avec la partie centrale essentiellement rectangulaire (120) du récipient. Ainsi, l'aimant (202) est utilisé lorsque la majeure partie du liquide (215) est située au-dessus de la 15 section où la partie conique (111) du récipient (103) est remplacée par la partie centrale (120) avec la forme rectangulaire. Ainsi qu'il est montré sur la Figure 40, la construction préférée des aimants (202) comprend des dispositifs de fixation (204, 204a) comprenant des aimants (202) qui s'ajustent dans l'espace (121) entre les rangées de récipients (103) dans la plaque de traitement (101). 20 Un autre mode de réalisation préféré d'aimants (202) comprend des aimants (202) agencés sur des dispositifs de fixation (204, 204a). Les aimants (203) de la station de séparation préférée (201) sont plus petits, et peuvent interagir avec le parti conique (111) du récipient (103). Cela est montré sur la Figure 41 (a). Les aimants (203) sont préférablement agencés sur une base (205) qui peut 25 être déplacée dans l'espace (121) de la plaque de traitement (101). Chaque aimant (202, 203) est préférablement construit de façon à interagir avec deux récipients (103) dans deux rangées adjacentes. Dans un mode de réalisation préféré, la plaque de traitement (101) comporte 6 rangées de 8 récipients (103). Une station de séparation (201) qui peut interagir avec la plaque de traitement 30 (101) préférée comporte trois dispositifs de fixation (204, 204a) comprenant des aimants (202) et quatre bases (205) comprenant des aimants (203). Un mode de réalisation est également inclus, dans lequel la station de séparation comporte quatre dispositifs de fixation magnétique (204, 204a) comprenant des aimants (202) et trois bases magnétiques (205) comprenant des aimants (203).

Les aimants (202, 203) sont mobiles. La station de séparation (201) comprend un mécanisme pour déplacer les dispositifs de fixation (204, 204a) et les bases (205). Tous les dispositifs de fixation (204, 204a) sont interconnectés par une base (217) et sont ainsi déplacés de façon coordonnée. Tous les 5 aimants (203) sont joints à une base (218) et sont ainsi déplacés de façon coordonnée. Le mécanisme pour déplacer les plaques magnétiques (202) et (203) est construit et agencé de façon à déplacer les deux types de plaques magnétiques (202) et (203) jusqu'à un total de quatre positions finales.

Sur les Figures 40 a-c, les aimants (203) sont situés à proximité de la 10 partie conique des récipients (103) de la plaque de traitement (101). Il s'agit de la position la plus supérieur des aimants (203), et de la position de séparation. Sur cette Figure, les aimants (202) sont situés dans la position la plus basse. Ils ne sont pas impliqués dans la séparation lorsqu'ils sont dans cette position.

Sur les Figures 41 a-c, les aimants (202) et (203) sont dans leur position 15 la plus basse. Aucun des aimants n'est dans une position de séparation. Donc, dans cette position, aucune séparation de particules magnétiques de liquide ne peut avoir lieu.

Les Figures 42 a-c montrent une position dans laquelle les aimants (202) sont situés dans l'espace (121) de la plaque de traitement (101). Il s'agit de la 20 position Z la plus élevée des aimants (202). Sur cette Figure, les aimants (203) sont également situés dans la position Z la plus élevée. Ils exercent un champ magnétique sur le liquide dans la zone conique des récipients (103). Ainsi, les deux aimants sont dans une position de séparation. La position Z la plus élevée des aimants (202) et (203) est donc différente.

25 Les Figures 43 a-c montrent une position dans laquelle les aimants (202) sont situés dans l'espace (121) de la plaque de traitement (101). Il s'agit de la position la plus élevée des aimants (202) et de la position de séparation. Sur cette Figure, les aimants (203) sont situés dans la position la plus basse. Ils ne sont pas impliqués dans la séparation lorsqu'ils sont dans cette position.

30 Dans le mode de réalisation préféré montré sur les Figures 40 à 43, la base (207) des aimants (202) est connectée à une roue dentée de positionnement (206). La base (217) comprend une extrémité de fond (207) qui est en contact flexible avec un élément de connexion (208) par un élément mobile (209). Ledit élément mobile est construit et agencé de façon à déplacer

l'élément de connexion (208) le long d'un rail (212) d'un côté jusqu'à l'autre. Ledit élément mobile (209) est fixé à l'élément de connexion (208) avec une broche (220). Ledit élément de connexion (208) est fixé à la roue dentée de positionnement (206) par une vis (210). L'élément de connexion (208) est 5 également connecté à un axe (211). Ledit élément de connexion (208) est préférablement une plaque rectangulaire. Lorsque la route dentée de positionnement (206) se déplace de façon excentrique, autour d'un axe (211), de telle façon que la vis (210) se déplace d'un point au-dessus de l'axe excentrique jusqu'à un point au-dessous de l'axe excentrique, l'élément mobile 10 (209) et l'extrémité de fond (207) de la base (204) avec les aimants (202) fixés à celle-ci sont déplacés de la position la plus haute jusqu'à la position la plus basse. La base (218) est montée sur une partie de fond (219) et est connectée, à son extrémité inférieure, avec une broche (213) à un élément mobile (214), qui est préférablement une roue dentée, qui interagit avec la roue dentée de 15 positionnement (206). Lorsque la roue dentée de positionnement (206) tourne autour de l'axe (211), la roue dentée (214) se déplace le long de la roue dentée de positionnement (206). Si la roue dentée (214) est située sur une section de la roue dentée de positionnement (206) où la distance par rapport à l'axe (211) est courte, les aimants (203) sont de leur position la plus basse. Si la roue 20 dentée (214) est située sur une section de la roue dentée de positionnement (206) où la distance par rapport à l'axe (211) est maximum, les aimants (203) sont de leur position la plus haute. Ainsi, dans le mode de réalisation préféré du premier mode de réalisation de la station de séparation, l'emplacement des aimants (203) est contrôlé par la forme de la roue dentée de positionnement 25 (206). Lorsque l'élément mobile (209) se déplace le long de la partie supérieure ou inférieure arrondie centrale (212a) du rail (212), le petit type d'aimants (203) est déplacé vers le haut et vers le bas. Lorsque l'élément mobile (209) est localisé sur le côté (212b) de l'extrémité de fond (207) et se déplace vers le haut ou vers le bas, les aimants (202) sont déplacés vers le haut ou vers le bas. 30 La roue dentée de positionnement peut être mise en rotation par un moteur (224) quelconque.

Dans un mode de réalisation préféré, un ressort (225) est fixé à la base (222) de la station de séparation et à la base (218) des aimants (203) pour

garantir que les aimants (203) sont déplacés dans la position la plus basse lorsqu'ils sont déplacés vers le bas.

Le terme « broche » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à un quelconque élément de fixation, incluant des vis ou des broches.

5

Dans un deuxième mode de réalisation préféré, la station de séparation (230) comprend au moins un dispositif de fixation (231) comprenant au moins un aimant (232), préféablement un nombre d'aimants égal à un nombre de récipients (103) dans une rangée (123). Préféablement, la station de 10 séparation (230) comprend un nombre de dispositifs de fixation (231) égal au nombre de rangées (123) de la plaque à puits multiples (101) décrite ci-dessus. Plus préféablement, six dispositifs de fixation (231) sont montés sur la station de séparation (230). Au moins un aimant (232) est monté sur un dispositif de fixation (231). Préféablement, le nombre d'aimants (232) est égal au nombre 15 de récipients (103) dans une rangée (123). Plus préféablement, huit aimants (232) sont montés sur un dispositif de fixation (231). Préféablement, un type d'aimant (232) est compris sur ledit dispositif de fixation (231). Plus préféablement, l'aimant (232) est monté sur un côté qui est orienté vers les récipients avec lesquels l'aimant interagit.

20

Le dispositif de fixation (231) est monté sur une base (233). Préféablement, ladite monture est flexible. La base (233) comprend des ressorts (234) montés sur celle-ci. Le nombre de ressorts (234) est au moins un ressort par dispositif de fixation (231) monté sur ladite base (233). La base comprend en outre un chanfrein (236) qui limite le mouvement du ressort et, en 25 conséquence, du dispositif de fixation (231) comprenant les aimants (232). Préféablement, l'un quelconque desdits ressorts (234) est construit et agencé de façon à interagir avec un dispositif de fixation (231). Plus préféablement, ledit ressort (234) est un ressort de bascule. Ladite interaction commande le mouvement horizontal des dispositifs de fixation (231). De plus, la station de 30 séparation (230) comprend un châssis (235). La base (233) avec les dispositifs de fixation (231) est connectée au châssis (235) par un dispositif mobile tel que décrit ci-dessus pour les aimants (232) du premier mode de réalisation.

Préféablement, ladite base (233) et ledit dispositif de fixation (231) sont construits et agencés pour se déplacer verticalement (dans le sens Z).

La plaque à trous multiples (101) décrite ci-dessus est insérée dans la station de séparation (230). Le dispositif de fixation (231) comprenant les aimants (232) est déplacé verticalement. Un dispositif de fixation (231) quelconque est ainsi déplacé dans un espace (121) entre deux rangées (123) de récipients (103). Le mouvement vertical amène les aimants (232) montés sur un dispositif de fixation (231) en contact avec les récipients (103). La position Z est choisie en fonction du volume de liquide (215) à l'intérieur des récipients (103). Pour des grands volumes, les aimants (232) sont au contact des récipients (103) dans une position centrale (120) où les récipients (103) sont d'une forme presque rectangulaire. Pour des petits volumes de liquide (215) où la majeure partie du liquide (215) est située en-dessous de la partie centrale (120) des récipients (103), les aimants (232) sont préférablement au contact de la partie conique (111) des récipients (103).

Un ressort est fixé à la base (233) d'un châssis (231) quelconque (Figures 39 a), b)). Le ressort presse les aimants (232) contre les récipients (103). Cela garantit un contact entre les aimants (232) et les récipients (103) pendant la séparation magnétique. Préférablement, l'aimant (232) est au contact du récipient (103) sur la paroi latérale (109) située en-dessous de l'entrée (105). Cela présente l'avantage que du liquide qui est ajouté par pipetage s'écoule sur les particules magnétiques séquestrées et garantit que les particules sont remises en suspension et que tous les échantillons dans tous les récipients sont traités de façon identique.

Ce mode de réalisation est particulièrement adapté pour séparer un liquide (215) contenu dans une plaque à trous multiples (101) telle que décrite ci-dessus de particules magnétiques (216) lorsque des niveaux différents de liquide (215) sont contenus dans les récipients (103) de ladite plaque à trous multiples (101).

Plaque AD et châssis

Pour l'amplification et la détection, des plaques à trous multiples sont couramment utilisées. De telles plaques sont particulièrement utiles dans des systèmes analytiques automatisés qui comprennent une station d'amplification pour amplifier des analytes d'acides nucléiques.

Afin de prévenir toute contamination entre les puits avant, pendant et après la réaction d'amplification, les récipients de réaction dans lesquels l'amplification a lieu sont fermés de façon étanche. Une manière habituelle de fermer de façon étanche des plaques à puits multiples d'amplification comprend 5 de placer un film d'étanchéité sur la plaque et de le connecter à la plaque, par collage ou par scellage à chaud.

Un procédé automatisé amélioré pour isoler et amplifier un acide nucléique, une plaque à puits multiples améliorée avec un film d'étanchéité et 10 un système analytique automatisé amélioré sont exposés ici.

Un procédé pour isoler et amplifier un analyte d'acide nucléique qui peut être présent dans un échantillon de fluide est exposé. Le procédé comprend la séparation dudit analyte d'acide nucléique d'un autre matériau présent dans 15 ledit échantillon de fluide dans un premier récipient. Préférablement, ledit premier récipient est contenu dans une première plaque à puits multiples. Une deuxième plaque à puits multiples est prévue. Cette deuxième plaque à puits multiples comprend un couvercle qui comprend un châssis et un film d'étanchéité. Le couvercle est levé et ensuite l'analyte séparé dans le premier 20 récipient est transféré dans un puits de la deuxième plaque à puits multiples. Le couvercle comprenant ledit film d'étanchéité est placé sur la deuxième plaque à puits multiples. Ensuite, la deuxième plaque à puits multiples est fermée de façon étanche avec le film d'étanchéité. Une fois que la deuxième plaque à puits multiples est fermée de façon étanche, l'analyte est amplifié en présence 25 de réactifs d'amplification qui ont été ajoutés avant la fermeture dans ladite deuxième plaque à puits multiples.

Dans un mode de réalisation préféré, à l'étape b), le couvercle est présent sur la deuxième plaque à puits multiples dans une première position, 30 ladite première position empêchant un contact entre le film d'étanchéité et la plaque à puits multiples ; et à l'étape e), le couvercle est placé sur ladite deuxième plaque à puits multiples dans une deuxième position, dans lequel ladite deuxième position favorise le contact entre ledit film d'étanchéité et ladite plaque à puits multiples.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, le couvercle est fait tourner de 180°.

5 Préférablement, le châssis comprend des nervures de support, plus préférablement quatre nervures de support, et la plaque à puits multiples comprend des renflements correspondants, plus préférablement quatre renflements correspondants, dans lequel lesdits renflements sont positionnés de telle manière que les nervures de support du châssis ne sont
10 pas alignées avec les renflements dans la première position du couvercle sur la plaque à puits multiples, et que les nervures de support sont alignées avec les renflements dans la deuxième position du couvercle sur la plaque à puits multiples.

15 Dans ladite deuxième position, les nervures de support du châssis sont préférablement placées à l'intérieur des renflements de la plaque à puits multiples.

20 Dans un mode de réalisation préférée du procédé décrit ici, la fermeture étanche à l'étape f) est une fermeture à la chaleur. D'autres modes de réalisation préférés du procédé sont décrits ci-dessus ou ci-après.

25 Un ensemble de plaque à puits multiples comprenant une plaque à puits multiples et un couvercle est exposé, dans lequel ledit couvercle comprend un châssis et un film d'étanchéité fixé audit châssis, dans lequel dans une première position dudit couvercle sur ladite plaque à puits multiples, une distance de séparation est située entre ledit film d'étanchéité et la surface supérieure de ladite plaque à puits multiples, et dans une deuxième position, le film d'étanchéité est en contact avec ladite surface supérieure de la plaque à puits multiples. Préférablement, le châssis comprend des nervures de support et la plaque à puits multiples comprend des ouvertures, dans lequel, dans ladite première position, les nervures de support sont dans un emplacement différent des ouvertures, et dans ladite deuxième position, lesdites nervures de support et lesdites ouvertures sont alignées. Dans un mode de réalisation préféré de

l'ensemble de plaque à trous multiples décrit ici, la surface supérieure de ladite plaque à trous multiples comprend des rebords chauffants, et dans ladite deuxième position, le film d'étanchéité est en contact avec les rebords chauffants. Préférablement, le film d'étanchéité est fixé au châssis par un 5 procédé de scellage à la chaleur. Plus préférablement, le film d'étanchéité est fixé à la surface supérieure du châssis. Dans un mode de réalisation préféré, le film d'étanchéité comprend un polymère. Préférablement, le film d'étanchéité comprend au moins deux couches ayant des points de fusion différents. Plus 10 préférablement, le film d'étanchéité comprend deux couches ayant des points de fusion différents, dans lequel la couche ayant le point de fusion le plus bas est orientée vers la plaque à trous multiples. D'autres modes de réalisation préférés du procédé sont décrits ci-dessus ou ci-après.

Un système analytique comprenant une station de maintien et une plaque à trous multiples telle que décrite ici est également exposé, dans lequel 15 ladite plaque à trous multiples est fixée dans ladite station de maintien.

Préférablement, le système analytique comprend en outre une station de scellage pour sceller à chaud le film d'étanchéité compris dans le châssis à la plaque à trous multiples.

20

Préférablement, la plaque à trous multiples comprend une base avec un rebord qui comprend des renflements, dans lequel un élément de positionnement et de fixation sur ladite station de maintien est en contact avec lesdits renflements, dans lequel ledit contact exerce une pression vers le bas 25 sur la base de la plaque à trous multiples, fixant ainsi la plaque à trous multiples dans la station de maintien.

L'exemple de plaque à trous multiples avec un châssis comprend une plaque à trous multiples (300) qui comprend une multitude de récipients (312). 30 Lesdits récipients (312) sont formés de façon intégrale sur la surface supérieure (326) de la plaque à trous multiples (300). Sur la surface supérieure (326), chaque récipient (312) est entouré par un rebord chauffant surélevé (311). Le couvercle (302) comprend un châssis (302b) comprenant un polymère (314) et un film (303) comprenant un polymère. Le film (303) est fixé au châssis (302b)

par un procédé de scellage à la chaleur. Préférablement, le film (303) est scellé sur la surface supérieure (302a), plus préférablement par scellage à la chaleur.

La plaque à puits multiples (300) comprend deux parois latérales longues (323, 324) qui sont opposées l'une à l'autre, et deux parois latérales courtes (319, 320) qui sont opposées l'une à l'autre. Le châssis (302b) comprend deux parois latérales longues (328, 327) qui sont situées de façon opposée l'une à l'autre et deux parois latérales courtes (321, 322) qui sont situées de façon opposée l'une à l'autre.

10

Le film (303) préféré comprend deux couches (314, 315) ayant des points de fusion différents. Une couche (311) a un point de fusion plus bas. Cette couche (311) est orientée vers la plaque à puits multiples (301) avec les rebords chauffants (310, 311) et la surface (302a) du châssis (302b). Pendant le scellage à la chaleur, de la chaleur est transférée à travers la couche plus stable (310) ayant le point de fusion plus élevé jusqu'à la couche (311) ayant le point de fusion plus bas. La couche (311) est ainsi chauffée et fondu. La couche supérieure (310) n'est pas fondu pendant le scellage à la chaleur. Cela minimise le risque de fuite du film (303) (Figure 45 b)).

20

La plaque à puits multiples (301) et le couvercle (302) sont assemblés en paire (300) pour la livraison. Sur l'intérieur (316) de la surface supérieure (317), le châssis (302b) comprend des nervures de support (318). Deux nervures de support (318) sont situées le long d'une première paroi latérale (321) du châssis (302b), et deux nervures de support (318) sont situées le long d'une deuxième paroi latérale (322) opposée à la première paroi latérale (319). Préférablement, lesdites parois latérales sont les parois latérales courtes du châssis (302b). Le bord de la surface supérieure (313) de la plaque à puits multiples (301) comprend des ouvertures (308). Lesdites ouvertures (308) sont situées le long de parois latérales (319, 320) correspondant aux parois latérales (321, 322) du châssis où les nervures de support (318) sont situées. Dans la position d'assemblage / livraison du couvercle (302) par rapport à la plaque à puits multiples (301) (Figure 44a), les ouvertures (308) sont placées de telle manière qu'elles ne sont pas alignées avec les nervures de support (318). Ainsi, lorsque

le couvercle (302) est placé sur la plaque à puits multiples (301), les nervures de support (318) reposent sur la surface supérieure (313) de la plaque à puits multiples (301) (Figure 46a)). Cela évite que le film (303) ne soit en contact avec les rebords chauffants (310, 311) et évite ainsi que le film (303) ne soit 5 rayé, ce qui dans le cas contraire pourrait être causé par un glissement d'une plaque à puits multiples (300) sur la surface du film d'une deuxième plaque à puits multiples (300) et qui pourrait dégrader les propriétés optiques et mécaniques du film (303) pendant le transport, le stockage et le chargement.

Lorsque la plaque à micro-puits (301) avec le couvercle (302) est utilisée 10 dans un instrument analytique (126), le couvercle (302) est levé pour un ajout d'analyte purifié et de réactifs. Lorsque tous les réactifs sont ajoutés dans les récipients (312), le couvercle (302) est fait tourner de 180° et placé sur la plaque à puits multiples (301) (Figures 44 b) et c)). Les ouvertures (308) sur le dessus de la plaque à puits multiples (301) et les nervures de support (318) sur 15 le châssis (302b) sont mises en alignement par la rotation de 180°. Ainsi, lorsqu'il est placé sur la plaque à puits multiples (301), le film (303) est mis en contact avec les rebords chauffants (311) entourant les récipients (312) de la plaque à puits multiples (301) et une chaleur peut être appliquée pour sceller les récipients (312) avec le film (303) (Figure 44 d), Figure 45 a)).

20

La plaque à micro-puits (301) et le couvercle (302) comprennent tous les deux une longueur et une largeur de la base correspondant au format d'encombrement au sol ANSI SBS. Plus préférablement, la longueur est de 127,76 mm \pm 0,25 mm, et la largeur est de 85,48 mm \pm 0,25 mm. Ils 25 comprennent des ouvertures (304) sur la plaque (301) et des ouvertures (309) sur le couvercle (302) qui sont construites et agencées pour être agrippées par un manipulateur (500), soit par paire, soit individuellement. Ainsi, il est possible d'agripper et de transporter la plaque et le châssis (300) assemblés, ou seulement le couvercle (302) ou seulement la plaque (301).

30

La plaque à puits multiples (301) comprend une base (325) entourant le fond des parois latérales (319 à 322) de la plaque (301). Ladite base (325) comprend des renflements (306). Ces renflements (306) peuvent interagir avec un élément de positionnement et de fixation (124a) sur une station de

maintien (330) de l'analyseur (126), ainsi qu'il est décrit ci-dessus pour la Plaque de traitement. L'interaction entre l'élément de positionnement et de fixation (124a) et le renforcement (306) positionne et fixe la plaque (301). Cela permet de maintenir la plaque (301) fixée sur la station de maintien (330) lors 5 de la manipulation du couvercle (302) indépendamment de la plaque (301). La fixation de la plaque (301) conduit également à une surface de contact maximum entre la plaque (301) et la station de maintien (330). Cela égalise des différences potentielles de charge statique entre la station de maintien (330) et la plaque (301). Enfin, la fixation garantit également que les récipients (312) 10 sont tous situés à la même hauteur, permettant un pipetage plus précis.

Le châssis (302b) comprend un renforcement (307). Ce renforcement est situé à l'extrémité inférieure du côté du châssis (302b). Ce renforcement est préféablement situé en une position différente de celle des ouvertures (304). 15 Préféablement, deux renflements (307) sont situés sur un côté du châssis (302), et deux renflements (307) sont situés sur le côté opposé du châssis (302b). Le plus préféablement, lesdits renflements (307) sont situés dans la même position que les renflements (306) sur la plaque à puits multiples (301). Les renflements (307) garantissent que lorsque la plaque (301) est 20 fixée par engagement d'éléments de fixation (124a) et de renflements (306), seule la plaque à puits multiples (301) est fixée, pas le couvercle (302).

Système analytique avec un codage matériel de consommables

25 Un système analytique (440) comprenant un appareil analytique automatisé (400) pour isoler et/ou analyser un analyte est exposé. Un « analyte », tel qu'il est utilisé ici, se rapporte à un type quelconque d'analyte d'intérêt. Des analytes préférés sont des polypeptides ou des acides nucléiques. Plus préféablement, l'analyte est un acide nucléique. Le système 30 analytique (440) comprend en outre plus d'un type de consommables (60, 70, 101, 301, 302), dans lequel lesdits consommables (60, 70, 101, 301, 302) ont essentiellement un même encombrement au sol, et dans lequel un type quelconque de consommables (60, 70, 101, 301, 302) comprend une géométrie de surface (601) unique. De plus, le système comprend également un système

comportant des éléments de reconnaissance spécifiques pour distinguer lesdits différents consommables, dans lequel l'un quelconque desdits éléments de reconnaissance comprend une géométrie de surface unique complémentaire d'une géométrie de surface unique d'un type spécifique de consommable.

- 5 Préférablement, ledit système pour distinguer lesdits différents consommables (60, 70, 101, 301, 302) est construit et agencé de façon à reconnaître spécifiquement ladite géométrie de surface (601) unique.

Le système analytique (440) exposé ici est préférablement un système (440) comprenant un module (401) pour isoler et/ou purifier un analyte. Plus préférablement, ce système (440) comprend en outre un module (403) pour analyser ledit analyte pour obtenir un signal détectable. Le signal détectable peut être détecté dans le même module (401, 402, 403) ou, à titre d'alternative, dans un module séparé. Le terme « module » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à un quelconque emplacement spatialement défini à l'intérieur de l'analyseur (400). Deux modules (401, 403) peuvent être séparés par des parois, ou peuvent être dans une relation ouverte. Un module (401, 402, 403) quelconque peut être commandé de façon autonome, ou bien la commande du module (401, 402, 403) peut être partagée avec d'autres modules. Préférablement, 10 tous les modules sont commandés de façon centralisée. Le transfert entre modules (401, 402, 403) peut être manuel, mais il est préférablement automatisé. Ainsi, un certain nombre de différents modes de réalisation 15 d'analyseurs (400) automatisés sont couverts par le présent exposé.

20 Des consommables (60, 70) avec un encombrement au sol essentiellement identique sont des consommables en plastique pour stocker d'autres consommables, tels que des embouts de pipettes ou des tubes uniques, ou pour contenir des réactifs et des échantillons, ou des consommables (101, 301, 302) contenant des mélanges réactionnels dans 25 lesquels le traitement ou l'analyse de l'analyte est effectué(e). Des modes de réalisation préférés de tels consommables sont des râteliers (60, 70) ou des plaques à trous multiples (101, 301, 302). Différents types de plaques à trous multiples (101, 301, 302) avec un encombrement au sol identique peuvent être préférablement utilisés dans le système (440). De tels types préférés de

plaques à trous multiples (101, 301, 302) sont des plaques à trous multiples pour stocker des échantillons et des réactifs, des plaques à trous multiples pour isoler et analyser un analyte, et/ou des plaques à trous multiples pour faire réagir un analyte pour obtenir un signal détectable. Dans un mode de 5 réalisation préféré, l'analyte est un acide nucléique, la réaction peut être un type quelconque d'amplification d'acides nucléiques connu de l'homme de l'art. Préférablement, lesdits consommables (60, 70, 101, 301, 302) comprennent au moins en râtelier d'embouts (60, 70) et une plaque à trous multiples (101, 301). Préférablement, ledit encombrement au sol comprend une longueur et une 10 largeur de la base correspondant au format d'encombrement au sol ANSI SBS. Plus préférablement, la longueur est de 127,76 mm ± 0,25 mm, et la largeur est de 85,48 mm ± 0,25 mm.

Le terme « géométrie de surface » se rapporte à la structure de surface, 15 préférablement des parois latérales des consommables (60, 70, 101, 301, 302). La géométrie de surface comprend préférablement des identifiants matériels (39, 7, 6, 117, 118, 116, 102, 119, 115, 125, 305), plus préférablement des renflements et/ou des arêtes formé(e)s de façon intégrale dans la surface d'un consommable (60, 70, 101, 301, 302). Préférablement, l'un quelconque de 20 tous les types de consommables (60, 70, 101, 301, 302) avec ledit encombrement au sol comprend une géométrie de surface (601) unique. Une « géométrie de surface unique » s'entend comme étant une géométrie de surface (601) telle que décrite ci-dessus qui est unique pour un type de consommable (60, 70, 101, 301, 302) et est sensiblement différente des 25 géométries de surface (601) d'autres consommables (60, 70, 101, 301, 302), de telle sorte que le consommable (60, 70, 101, 301, 302) est spécifiquement reconnu par le système de reconnaissance (450) du système analytique (440).

Dans un mode de réalisation préféré, le système comprend des 30 empileurs (600 a, b) pour empiler des consommables (60, 70, 101, 301, 302) multiples d'un type, dans lequel l'un quelconque desdits empileurs (600 a, b) comprend des éléments de reconnaissance pour un type de consommable (60, 70, 101, 301, 302). Le terme « empileur » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à la zone de prise dans le système analytique pour un consommable (60, 70, 101,

301, 302) spécifique. Les consommables (60, 70, 101, 301, 302) multiples d'un type spécifique sont empilés dans l'empileur (600 a, b). Des consommables (60, 70, 101, 301, 302) individuels d'un type sont ensuite récupérés de l'empileur (600 a, b) au sein du système (440) et automatiquement transportés 5 vers le module (401, 402, 403) dans lequel ils sont utilisés, par un transporteur ou, préféablement par un manipulateur (500) connecté à un bras robotisé (502). Ainsi, du fait de la géométrie de surface (601) unique du consommable (60, 70, 101, 301, 302), un type spécifique de consommable (60, 70, 101, 301, 302) peut seul être chargé dans un empileur (600 a, b) spécifique. Cela permet 10 d'éviter que l'utilisateur ne charge le consommable (60, 70, 101, 301, 302) erroné dans un empileur (600 a, b) spécifique, même si les consommables (60, 70, 101, 301, 302) ont le même encombrement au sol.

Dans un mode de réalisation préféré, plus de deux types différents de 15 consommables (60, 70, 101, 301, 302) avec un même encombrement au sol sont compris dans le système (440). Dans un mode de réalisation plus préféré, plus de trois types différents de consommables (60, 70, 101, 301, 302) avec un même encombrement au sol sont compris dans le système (440). Les 20 consommables (60, 70, 101, 301, 302) sont préféablement choisis parmi le groupe consistant en un râtelier d'embouts (60, 70), une plaque à puits multiples (101) pour une préparation d'échantillon, une plaque à puits multiples (302) pour une amplification et/ou une détection, un porte-cassette de réactif, un porte-tube, etc.

25 Un procédé est également proposé pour reconnaître l'identité d'un consommable (60, 70, 101, 301, 302) au sein d'un analyseur (400) tel que décrit ci-dessus. Ledit procédé comprend la prévision d'un type de consommable (60, 70, 101, 301, 302), dans lequel ledit un type de consommable (60, 70, 101, 301, 302) comprend une géométrie de surface 30 (601) unique. Le procédé comprend en outre l'interaction dudit un type de consommable (60, 70, 101, 301, 302) comprend une géométrie de surface (601) unique avec un empileur (600 a, b) comprenant des éléments de reconnaissance (602) spécifiques pour ladite géométrie de surface (601) unique. Le consommable (60, 70, 101, 301, 302) est ensuite identifié lorsque la

géométrie de surface (601) unique est engagée par les éléments de reconnaissance (602). Le terme « éléments de reconnaissance » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à des éléments tels qu'un guide (602) monté sur l'intérieur d'un empileur (600 a, b) qui s'ajuste spécifiquement avec la géométrie de surface (601) unique d'un type de consommable (60, 70, 101, 301, 302). L'analyseur (400), les consommables (60, 70, 101, 301, 302) et l'empileur (600 a, b) préférés sont tels que définis ci-dessus.

Enfin, un consommable (60, 70, 101, 301, 302) est également proposé, 10 comprenant une géométrie de surface (601) unique construite et agencée pour permettre qu'un empileur (600 a, b) identifie spécifiquement le type de consommable (60, 70, 101, 301, 302). Des modes de réalisation préférés du consommable (60, 70, 101, 301, 302), de l'empileur (600 a, b) et de la géométrie de surface (601) sont tels que décrits ci-dessus.

15

Un dessin schématique d'un exemple de système analytique (440) est montré sur la Figure 51. La reconnaissance de la géométrie de surface (601) par l'empileur (600 a, b) est montrée sur la Figure 51. La surface intérieure de l'empileur (600 a, b) comprend des éléments de reconnaissance (602). Elle est 20 construite et agencée de façon à s'engager avec la géométrie de surface (601) du consommable (60, 70, 101, 301, 302) et, ainsi, le type de consommable (60, 70, 101, 301, 302) est spécifiquement reconnu et le chargement du type de consommable (60, 70, 101, 301, 302) erroné est évité. Dans un mode de réalisation préféré, plus d'un type de plaque à puits multiples est utilisé dans le 25 système analytique (440), préférablement à différentes étapes du procédé analytique. Ainsi, différents types de plaques à puits multiples (101, 301, 302) ont différentes géométries de surface qui sont uniques pour chaque type de plaque à puits multiples (101, 301, 302). Chaque type de plaque à puits multiples (101, 301, 302) est spécifiquement reconnu par sa géométrie de 30 surface (601) unique.

Système avec une séparation spatiale

Un nouveau procédé et un nouveau système avec une prévention améliorée de la contamination sont exposés. Dans des modes de réalisation

préférés, la protection contre la contamination peut être encore améliorée en combinant le procédé revendiqué avec l'un quelconque des procédés de contamination connus décrits ci-dessus.

Sous un aspect du procédé décrit ci-dessus, ladite première cellule 5 comprend une première pression d'air, et ladite deuxième cellule comprend une deuxième pression d'air, dans lequel ladite première pression d'air est supérieure à ladite deuxième pression d'air.

Dans un mode de réalisation préférée du procédé, de l'air extérieur qui pénètre dans ladite première cellule est filtré. Le filtrage de l'air permet de 10 réduire le risque que des contaminants pénètrent dans l'appareil analytique. Préférablement, les filtres sont des filtres HEPA.

Préférablement, ladite première et ladite deuxième cellule sont séparées par une paroi. La séparation des cellules par des parois réduit encore le risque 15 que des contaminants potentiels passent d'une cellule à une autre.

Sous un aspect du présent procédé, l'analyte purifié est transféré de ladite première cellule jusqu'à ladite deuxième cellule par l'intermédiaire d'un sas situé entre ladite première et ladite deuxième cellule. Préférablement, le 20 sas comprend une porte sur le côté de la première cellule et une porte sur le côté de la deuxième cellule. À l'état de repos du sas, les deux portes sont dans la position fermée. La porte sur le côté de la première cellule s'ouvre lorsqu'une plaque doit passer de la première cellule dans la deuxième cellule. La plaque est ensuite placée sur un porte-plaque mobile. Ledit porte-plaque mobile est 25 ensuite fait passer dans le sas. La porte sur le côté de la première cellule se ferme. Ensuite, la porte sur le côté de la deuxième cellule s'ouvre. La plaque sur le porte-plaque passe jusqu'à l'extrémité du sas, et un manipulateur enlève ensuite la plaque du porte-plaque du sas.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, ledit 30 analyte purifié est compris dans un récipient de réaction.

Sous un aspect du présent procédé, ledit récipient de réaction est fermé de façon étanche avant l'analyse dudit analyte. Spécialement dans le domaine préféré de l'analyse d'acides nucléiques, l'analyse comprend la multiplication de

l'acide nucléique cible par amplification. Ainsi, pendant le processus d'analyse et suite à l'analyse, les récipients de réaction comprennent de grandes quantités de l'acide (des acides) nucléiques cibles, qui peuvent être une source potentielle de contamination. Le scellage des récipients de réaction, 5 préférablement avec un film, plus préférablement par scellage thermique desdits récipients de réaction avec un film, réduit encore le risque de contamination potentielle d'échantillons et d'acides nucléiques purifiés avant l'analyse. Préférablement, le récipient de réaction est scellé avant le transport de ladite première cellule jusqu'à ladite deuxième cellule. L'effet de prévention 10 de la contamination par le scellage est alors optimal.

Sous un aspect du présent procédé, une étape additionnelle comprend le transfert d'un échantillon d'un récipient à échantillons jusqu'à une plaque à puits multiples dans une troisième cellule, dans lequel ladite troisième cellule 15 comporte un flux d'air qui est séparé de ladite première et de ladite deuxième cellule et dans lequel ladite étape précède les étapes mises en œuvre dans la première cellule. Préférablement, la première cellule est une cellule de traitement telle que décrite ici, la deuxième cellule est une cellule analytique telle que décrite ici et la troisième cellule est une cellule à échantillons telle que 20 décrite ici.

Dans un mode de réalisation préférée du procédé, un premier manipulateur transfère ledit récipient de réaction de ladite première cellule jusqu'audit sas, et un deuxième manipulateur transfère ledit récipient de 25 réaction dudit sas jusqu'à ladite deuxième cellule.

Des modes de réalisation préférés de cellules sont décrits ci-après.

Un appareil analytique automatisé pour le traitement d'un analyte est 30 également exposé, comprenant

une cellule de traitement comprenant un dispositif de séparation pour isoler et purifier ledit analyte, dans laquelle ladite cellule de traitement a un premier flux d'air ;

une cellule analytique pour analyser ledit analyte contenu dans un récipient de réaction, dans laquelle ladite cellule analytique a un deuxième flux d'air ;

5 un système de transfert pour transférer un récipient comprenant ledit analyte purifié de la cellule de traitement jusqu'à la cellule analytique ;

dans lequel ledit premier flux d'air dans ladite cellule de traitement et ledit deuxième flux d'air sont séparés.

10 Sous un aspect, ladite première cellule comprend une première pression d'air et ladite deuxième cellule comprend une deuxième pression d'air, dans lequel ladite première pression d'air est supérieure à ladite deuxième pression d'air. Les avantages dudit aspect sont tels que décrits ci-dessus.

Dans un mode de réalisation préféré du présent procédé, un sas est situé entre ladite cellule de traitement et ladite cellule analytique. Les avantages dudit mode de réalisation sont tels que décrits ci-dessus.

15 Sous un aspect du présent procédé, ledit appareil analytique automatisé comprend en outre une cellule à échantillons pour transférer des échantillons d'un récipient à échantillons jusqu'à un récipient de traitement.

20 Dans un mode de réalisation préféré, ledit appareil comprend des parois de séparation situées entre lesdites cellules. Les avantages dudit mode de réalisation sont tels que décrits ci-dessus.

Préféablement, ladite cellule à échantillons comprend un filtre pour filtrer l'air pénétrant dans ladite cellule à échantillons.

Sous un aspect de l'appareil, des joints sont compris dans le logement supérieur de ladite cellule de traitement.

25 Dans un mode de réalisation préféré, ledit récipient de réaction est recouvert ou sceller.

30 Sous un aspect de l'appareil, ledit système de transfert comprend un premier manipulateur pour transférer ledit récipient de réaction de ladite cellule de traitement jusqu'au sas, et un deuxième manipulateur pour transférer ledit récipient de réaction dudit sas jusqu'à ladite cellule analytique.

Un mode de réalisation préféré de l'appareil est un analyseur automatisé d'acides nucléiques comprenant une cellule de traitement pour une préparation d'échantillon et une cellule d'amplification.

5 Des avantages et des effets desdits modes de réalisation et aspects sont tels que décrits ci-dessus.

La Figure 54 montre un mode de réalisation préféré d'un appareil. L'appareil (700) comprend une première cellule (702), une deuxième cellule 10 (703) et une troisième cellule (701). Des modes de réalisation préférés des cellules sont une cellule à échantillons (701) pour distribuer des échantillons devant être analysés, une cellule de traitement (702) pour isoler et purifier un analyte, et une cellule d'amplification/détection (703) pour amplifier et détecter un analyte d'acide nucléique. La cellule à échantillons (701) et la cellule de 15 traitement (702) comprennent des filtres (730), préférablement des filtres HEPA, pour faire passer l'air dans l'appareil. La cellule à échantillons (701) a un flux d'air (741) et une pression d'air (751), et la cellule de traitement (702) a un flux d'air (742) et une pression d'air (752), et la cellule d'amplification (703) a un flux d'air (743) et une pression d'air (753). Préférablement les pressions d'air 20 (751) et (752) sont essentiellement identiques. La pression d'air (752) est supérieure à la pression d'air (753), ce qui évite que l'air passe de la cellule d'amplification (703) à la cellule de traitement (702). Les parois (731) à (734) sont situées entre les trois cellules (701) à (703). Un sas (710) est situé entre la cellule de traitement (702) et la cellule d'amplification (703).

25

La Figure 55 montre une vue de côté (a) et une vue du haut (b) du sas (710). Le sas (710) a un corps principal (723) et des parois latérales (713) et une porte (711) sur le côté de la cellule de traitement (702) et une deuxième porte (712) sur le côté de la cellule d'amplification (703). Les portes (711), (712) 30 sont fixées de façon mobile sur le corps principal par des charnières (716). À l'intérieur du sas (710), un chariot mobile (714) est monté. Le chariot (714) comprend un porte-plaque (720). Sur le chariot, au moins un boulon d'apprentissage (721), préférablement plus d'un boulon d'apprentissage (721), est monté. Le boulon d'apprentissage (721) sert d'orientation pour le

manipulateur lorsque le manipulateur est en cours d'engagement de la plaque sur le porte-plaque (720) ou de déplacement de la plaque sur le porte-plaque (720). Le chariot comprend également des encoches (721) qui fournissent un espace pour les doigts d'agrippement du système d'agrippement. Le sas (710) comprend également des joints (719) pour une fermeture correcte des portes (711), (712). Le corps principal (723) comprend également, à chaque extrémité, un arrêt mécanique (718) pour les portes (711) et (712). Il y a également un moteur (715) fixé au corps principal (723) pour déplacer le chariot (714).

10 La Figure 56 montre un appareil préféré. L'appareil comprend, sur le côté avant, des parois (761) et (762). Les parois sont mobiles pour permettre un accès aux cellules (701), (702) pour le système de manipulateur (704). Préférablement, les parois (761, 762) sont constituées d'un film. Elles peuvent être déplacées vers le haut et vers le bas. L'appareil comprend en outre des 15 parois latérales extérieures (735).

Des modes de réalisation préférés des appareils, procédés et systèmes sont ceux décrits ci-dessous, qui comprennent en outre les caractéristiques décrites ci-dessus. D'autres caractéristiques préférées de l'appareil sont des 20 modes de réalisation préférés décrits ci-dessous.

Architecture matérielle

Un appareil analytique (400) pour isoler et analyser au moins un analyte est également proposé, comprenant

5 (i) au moins un module (401) pour recevoir et distribuer un échantillon devant être analysé,

(ii) au moins un module (402) pour isoler ledit analyte devant être analysé,

10

(iii) au moins un module (403) pour analyser ledit analyte,

dans lequel lesdits modules (i) à (iii) sont agencés le long d'un axe. Dans un mode de réalisation préféré, lesdits modules sont agencés le long d'un axe X.

15 Dans un deuxième mode de réalisation, lesdits modules sont agencés le long d'un axe vertical. Lesdits modules peuvent également être agencés le long d'un axe Y ou Z. L'axe peut également être partiellement circulaire.

L'appareil comprend outre au moins un module de transport (480) pour 20 transférer des consommables (60, 70, 101, 301, 302), dans lequel ledit au moins un module de transport (480) est agencé parallèlement audit axe en avant des modules (i) à (iii). L'au moins un module de transport (480) comprend préférablement un manipulateur (500) tel que décrit ci-après. L'appareil (400) comprend au moins un porte-consommable (600), dans lequel ledit au moins un porte-consommable (600) est agencé le long dudit axe en avant des modules (i) à (iii). Dans un mode de réalisation préféré, ledit porte-consommable (600) est 25 un empileur (600). Ledit empileur (600) comprend préférablement des éléments de reconnaissance pour reconnaître des consommables (60, 70, 101, 301, 302). Préférablement, ledit empileur (600) est agencé en-dessous dudit module 30 de transport (480).

Les termes « appareil analytique » (400) et « analyseur » (400) et « instrument analytique » (400) sont utilisés de façon interchangeable.

D'autres modes de réalisation préférés dudit empileur (600) et dudit appareil analytique (400) et dudit système analytique (440) sont décrits ci-dessous.

5 Les modules (401, 402, 403) de l'appareil analytique (400) sont préférablement fixés à des modules (401, 402, 403) voisins. Dans un mode de réalisation, les modules (401, 402, 403) sont fixés les uns aux autres en utilisant des éléments de fixation, préférablement des vis. Dans un autre mode de réalisation, les modules (401, 402, 403) sont montés de façon fixe dans des
10 châssis, et les châssis de modules voisins sont fixés les uns aux autres, préférablement par des éléments de fixation, plus préférablement par des vis.

Dans un mode de réalisation préféré de l'appareil décrit ci-dessus, ledit module (403) pour analyser ledit analyte comprend un cycler thermique. Dans
15 un mode de réalisation plus préféré, l'appareil comprend au moins deux modules (403) pour analyser ledit analyte, dans lequel lesdits au moins deux modules (403) pour analyser ledit analyte sont montés sur deux niveaux verticaux. D'autres modes de réalisation préférés dudit module pour analyser ledit analyte comprennent des modules pour détecter des réactions chimiques
20 ou des modules pour détecter une liaison d'anticorps à des antigènes. D'autres modes de réalisation préférés dudit module pour analyser ledit analyte sont décrits ci-après.

L'appareil analytique (400) décrit ci-dessus, dans un mode de réalisation
25 préféré, comprend plus de deux porte-consommables (600). Préférablement, au moins un porte-consommable est un porte-déchet de consommable (650).

L'appareil analytique tel que décrit ci-dessus comprend, dans un mode de réalisation préféré, un module pour préparer au moins un mélange
30 réactionnel pour analyser ledit au moins un analyte, dans lequel ledit module est agencé entre le module (ii) et le module (iii).

Un système analytique (440) est également exposé. Un système analytique (440) comprend un appareil analytique (400) tel que décrit ici. Un

appareil analytique (400) comprend un(e) ou plusieurs modules ou cellules (401, 402, 403). Lesdits (lesdites) modules ou cellules comprennent des stations pour effectuer le traitement et/ou l'analyse d'un analyte. Préférablement, ledit appareil et ledit système sont automatisés. Plus 5 préférablement, les consommables sont chargés manuellement. Un mode de réalisation de l'appareil est montré schématiquement sur la Figure 52.

L'agencement de tous les modules de l'appareil facilite le chargement des consommables dans l'appareil par l'utilisateur. L'appareil et les modules 10 individuels sont également plus facilement accessibles pour l'entretien que les appareils analytiques existants. L'agencement du module de transport le long du même axe que les modules permet également une optimisation de l'encombrement au sol de la totalité de l'appareil et du système parce que le module de transport est utilisé pour charger les consommables dans l'appareil, 15 ainsi que pour le transfert des consommables entre les différents modules et le porte-déchets.

Un procédé automatisé pour isoler et analyser au moins un analyte est en outre exposé, comprenant les étapes de

- 20 a) réception d'un échantillon contenu dans un récipient à échantillons dans un premier module pour recevoir et distribuer des échantillons,
- 25 b) transport d'un premier consommable d'un porte-consommable jusqu'au premier module pour recevoir et distribuer des échantillons avec un module de transport,
- 30 c) distribution dudit échantillon dans des réceptacles d'un premier consommable pour isoler un analyte compris dans ledit échantillon,
- d) transport dudit premier consommable pour isoler un analyte compris dans ledit échantillon avec ledit module de transport

dudit premier module pour recevoir et distribuer des échantillons jusqu'à un deuxième module pour isoler l'analyte compris dans ledit échantillon,

- 5 e) isolation dudit analyte dans ledit deuxième module pour isoler l'analyte,

f) analyse dudit analyte dans un troisième module pour analyser un analyte.

10

Le terme « distribuer » tel qu'il est utilisé ici se rapporte à l'aspiration d'un échantillon à partir d'un récipient à échantillons, et à la distribution qui suit dans des réceptacles pour contenir un liquide. Des modes de réalisation préférés dudit récipient sont décrits ci-après et ci-dessus, en référence aux modes de réalisation préférés de l'appareil analytique.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, ledit analyte est transporté par le module de transport dudit deuxième module pour isoler l'analyte jusqu'au troisième module pour analyser un analyte.

20

Dans un autre mode de réalisation préféré du procédé automatisé décrit ci-dessus, l'analyte isolé est transféré dudit premier consommable pour isoler un analyte compris dans ledit échantillon jusqu'à un deuxième consommable pour analyser ledit analyte. Des modes de réalisation préférés dudit deuxième consommable sont décrits ci-après.

Le procédé automatisé comprend en outre un mode de réalisation préféré dans lequel ledit deuxième consommable pour analyser ledit analyte est transféré par le module de transfert du deuxième module pour isoler l'analyte 30 jusqu'au troisième module pour analyser un analyte.

Plus préférablement, le module de transfert comprend au moins deux dispositifs de transfert (500), dans lequel un dispositif de transfert transfère les consommables du porte-consommable jusqu'au module (i) ou (ii), du module (i)

jusqu'au module (ii) et du module (ii) jusqu'à une interface entre le module (ii) et le module (iii), et du module (i), du module (ii) ou de l'interface jusqu'à un porte-déchet de consommables ; et le deuxième dispositif de transfert transfère les consommables entre l'interface et le module (iii). Préférablement, le module de 5 transfert comprend deux dispositifs de transfert.

Dans un mode de réalisation préféré, ledit procédé comprend en outre entre les étapes c) et f) l'étape de préparation de mélanges réactionnels pour analyser ledit au moins un analyte.

10

Le flux des consommables transportés est montré avec des flèches sur les Figures 52 a) à c).

D'autres modes de réalisation préférés sont décrits ci-dessous.

15

Temporisation du flux de travaux

Un procédé et un système d'isolation et d'analyse d'une analyte dans un analyseur automatisé sont également exposés, comprenant les étapes d'apport 20 d'un échantillon liquide comprenant ledit analyte jusqu'à un récipient de traitement dans un module d'un premier type ; de transfert dudit échantillon liquide comprenant ledit analyte jusqu'à un module d'un deuxième type ; d'isolation et de purification dudit analyte dans ledit récipient de traitement dans ledit module d'un deuxième type ; de transfert dudit analyte purifié jusqu'à un 25 module d'un troisième type ; d'analyse dudit analyte dans ledit module d'un troisième type en faisant réagir ledit analyte avec des réactifs nécessaires pour obtenir un signal détectable. La temporisation pour le transfert et le traitement dans un quelconque module d'un type est prédéfini, et ladite temporisation dans un quelconque module d'un type est identique pour un quelconque analyte qui 30 est isolé et analysé. De plus, la temporisation d'un type quelconque de module peut être indépendante de la temporisation d'un quelconque autre type de module. Ainsi, les modules peuvent fonctionner de façon autonome.

L'avantage du procédé et du système est que la temporisation prédéfinie d'un quelconque module d'un type permet une optimisation de la temporisation

globale du flux de travaux et permet d'obtenir un rendement élevé optimisé pour les tests analytiques.

La temporisation prédéfinie des modules permet de lancer le processus analytique, en commençant par la distribution d'échantillons, uniquement si, à la fin du flux de travaux d'un module, un type suivant de module pour l'étape suivante dans le processus analytique est disponible. Ainsi, par exemple, l'isolation et la purification de l'analyte n'est lancée que si, à la fin du processus d'isolation et de purification, un module pour analyser l'analyte isolé et purifié est disponible. Ainsi, dans un mode de réalisation préféré, ledit analyseur comprend au moins deux modules d'un troisième type.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, un premier analyte est isolé et analysé dans ledit analyseur automatisé, et un deuxième analyte isolé et analysé dans ledit analyseur automatisé, dans lequel ledit premier et ledit deuxième analyte sont isolés et analysés en parallèle, dans lequel ledit premier analyte est analysé dans l'un desdits modules d'un troisième type, et ledit deuxième analyte est analysé dans un deuxième desdits modules d'un troisième type, et dans lequel les durées pour isoler et analyser ledit premier et ledit deuxième analyte sont identiques.

Ainsi, la temporisation des tests analytiques se faisant en parallèle peut être maintenue identique, de telle sorte qu'un quelconque analyte est traité et analysé dans l'appareil analytique sous des conditions identiques. Cela permet également d'utiliser plus d'un module d'un type dans l'analyseur automatisé tout en assurant des conditions identiques pour chaque test. La possibilité d'utiliser des modules multiples d'un type permet d'adapter le rendement de l'appareil analytique aux besoins de l'utilisateur.

Dans un mode de réalisation préféré, ledit analyte est un analyte d'acide nucléique. Dans d'autres modes de réalisation préférés, l'analyte est un anticorps, un antigène ou une cellule.

Préférablement, ledit module d'un troisième type est un module d'amplification.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, ledit analyseur automatisé comprend au moins deux modules d'un deuxième type.

5 Dans un autre mode de réalisation préféré, ledit analyseur comprend au moins quatre modules d'un troisième type.

Préférablement, au moins 48 échantillons comprenant au moins un analyte sont isolés et purifiés en parallèle. Plus préférablement, lesdits 10 échantillons sont isolés et purifiés dans des plaques à 96 puits en parallèle. Le plus préférablement, les échantillons sont analysés dans des plaques à 96 puits dans au moins un module d'un troisième type.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé décrit ci-dessus, au 15 moins 192 échantillons comprenant au moins un analyte sont isolés et purifiés en parallèle dans au moins deux modules séparés d'un deuxième type, et sont analysés dans au moins deux modules séparés d'un troisième type. La durée de traitement dans l'un quelconque des modules d'un troisième type est identique. Ainsi, il est possible d'isoler et de purifier des analytes dans des 20 plaques à 48 puits dans au moins deux modules d'un deuxième type en parallèle, et ensuite d'analyser les échantillons purifiés dans au moins quatre modules d'un troisième type.

Des modes de réalisation préférés pour des modules d'un premier type 25 sont des cellules à échantillons pour distribuer un échantillon comprenant un analyte dans un récipient de traitement. Des cellules à échantillons et des récipients de traitement sont en outre décrits ci-après.

Des modes de réalisation préférés pour des modules d'un deuxième type 30 sont des cellules pour purifier et isoler un analyte comprenant une station de séparation. De telles cellules sont en outre décrites ci-dessous.

Des modes de réalisation préférés de modules d'un troisième type sont des modules analytiques, plus préférablement des cellules pour amplifier un

analyte qui est un acide nucléique cible. Des modes de réalisation préférés de telles cellules incluent des incubateurs à régulation de température, plus préféablement des cycleurs thermiques.

5 Puisque le temps requis pour une analyse d'un échantillon dans un module d'un troisième type, préféablement un module d'amplification et de détection, est plus long, préféablement deux fois plus long que l'isolation et la purification d'un échantillon présent dans un module d'un deuxième type, un rendement maximum peut être obtenu en utilisant une configuration telle que
10 montrée sur la Figure 53 c) en utilisant deux fois plus de modules d'un troisième type que de modules d'un deuxième type.

Le flux de travaux préféré dans un quelconque module est décrit par les étapes de procédé suivantes :

- 15
- Chargement de tous les consommables requis par l'intermédiaire d'interfaces prédéfinies ;

20

 - Chargement d'échantillons par l'intermédiaire d'interfaces prédéfinies ;

 - Initiation d'un test lorsque tous les échantillons devant être analysés et tous les consommables requis sont chargés ;

25

 - Sortie du résultat sous la forme d'échantillons traités (par exemple échantillons isolés et purifiés) ou de données mesurées ou de résultats de surveillance ;

 - Sortie ou évacuation des matériaux utilisés ;

30

 - Sortie ou évacuation des échantillons analysés.

Plus préféablement, ledit flux de travaux comprend en outre, pour le module d'un deuxième type, le chargement de réactifs.

Le transfert dans le système de transfert est manuel ou automatisé. Préférablement, le transfert est automatisé. Le système de transfert transfère des consommables et certains réactifs entre modules et zones de stockage.

5 Des modes de réalisation préférés de zones de stockage sont décrits ci-dessous. Une autre zone de stockage préférée est un réfrigérateur.

L'appareil utilisé dans le procédé décrit ci-dessus comprend préférablement un module de transfert linéaire. Dans un autre mode de

10 réalisation, il comprend préférablement un module de transfert rotatif.

La temporisation du module de transfert qui connecte les modules n'est pas critique. Cela signifie que des opérations manuelles sur le système au cours du processus, telles que le chargement avec des consommables, ou le

15 chargement d'échantillons dans l'un quelconque des modules, n'affecte pas le flux de travaux du système en général. Également, des pauses entre deux types de modules sont donc possibles sans affecter le flux de travaux dans les processus critiques (ceux dans des modules d'un premier type, d'un deuxième type et d'un troisième type).

20

Préférablement, dans le procédé décrit ci-dessus, le temps pour l'isolation et la purification et l'analyse d'un quelconque analyte est identique au temps pour l'isolation et la purification et l'analyse d'un autre analyte.

25

Dans un mode de réalisation préféré, le processus d'apport et d'isolation et de purification d'au moins un analyte est lancé sous réserve de la disponibilité d'un module d'un troisième type lorsque le processus d'isolation et de purification et de préparation de mélanges réactionnels est terminé.

30

Le procédé exposé ici permet également de générer des systèmes comprenant des appareils analytiques multiples avec lesdits modules, ou de connecter des systèmes multiples tout en garantissant que les flux de travaux critiques restent constants et qu'un quelconque analyte est isolé, purifié et traité dans le système sous des conditions identiques. Cela améliore la précision et la

fiabilité des tests analytiques effectués en parallèle. Il est également possible, avec le procédé revendiqué, d'introduire des pauses qui ne sont pas critiques pour le test analytique lorsque le processus dans un module d'un type est terminé, et avant que le flux de travaux du type suivant de module ne soit lancé.

5 Cependant, de telles pauses ne sont pas possibles pour des étapes temporellement critiques.

Le procédé et le système décrits ci-dessus peuvent également comprendre en outre un module d'un quatrième type pour préparer des 10 réactions pour analyse dans le module d'un troisième type ; et un module d'un cinquième type pour détecter une réaction effectuée dans ledit module d'un troisième type. Préférablement, l'analyse d'un analyte comprend les deux d'une réaction et d'une détection dans ledit module d'un troisième type.

D'autres modes de réalisation préférés du procédé décrit ci-dessus sont 15 décrits ici.

Revendications

1. . Système analytique pour traiter un analyte, ledit système comprenant
 - 5 a) une première position comprenant un premier réceptacle contenant un échantillon liquide comprenant un analyte, un deuxième réceptacle pour contenir un échantillon liquide, un râtelier contenant des embouts de pipette, et une première tête de traitement pour transférer un échantillon liquide du premier réceptacle jusqu'à un deuxième réceptacle,
 - b) une deuxième position comprenant une station pour recevoir ledit deuxième réceptacle, et une station de réception de râtelier pour recevoir ledit râtelier,
 - c) un système de transfert pour transférer le deuxième réceptacle et le râtelier contenant des embouts de pipette entre la première position et la deuxième position.
2. Système analytique selon la revendication 1, dans lequel les positions sont des cellules séparées.
3. Système analytique selon les revendications 1 à 2, dans lequel le râtelier transféré par ledit système de transfert comprend des embouts de pipette qui ont été utilisés dans la première position.
4. Système analytique selon les revendications 1 à 3, dans lequel le premier réceptacle est un récipient à échantillon et le deuxième réceptacle est un récipient de traitement.
5. Système analytique selon les revendications 1 à 4, dans lequel ledit récipient de traitement est un récipient à puits multiples.
6. Système analytique selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel le système de transport transfère le réceptacle et le râtelier de la première position jusqu'à la deuxième position séparée.

7. Système analytique selon les revendications 1 à 6, dans lequel ledit système de transport comprend un manipulateur construit et agencé pour agripper et transporter ledit râtelier et ledit récipient de traitement d'un premier jusqu'à un deuxième emplacement au sein du système.

1/33

Fig. 1

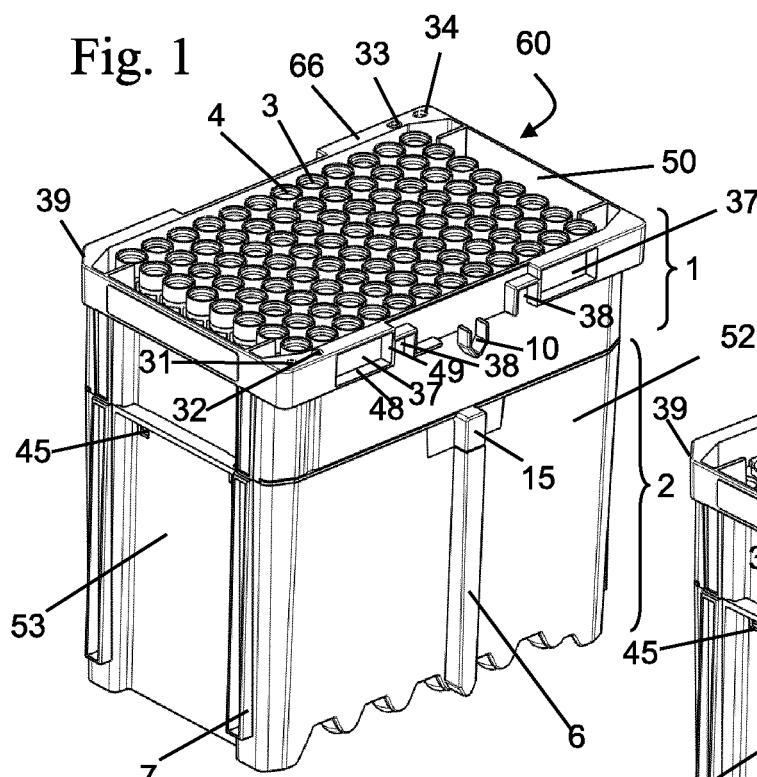


Fig. 2

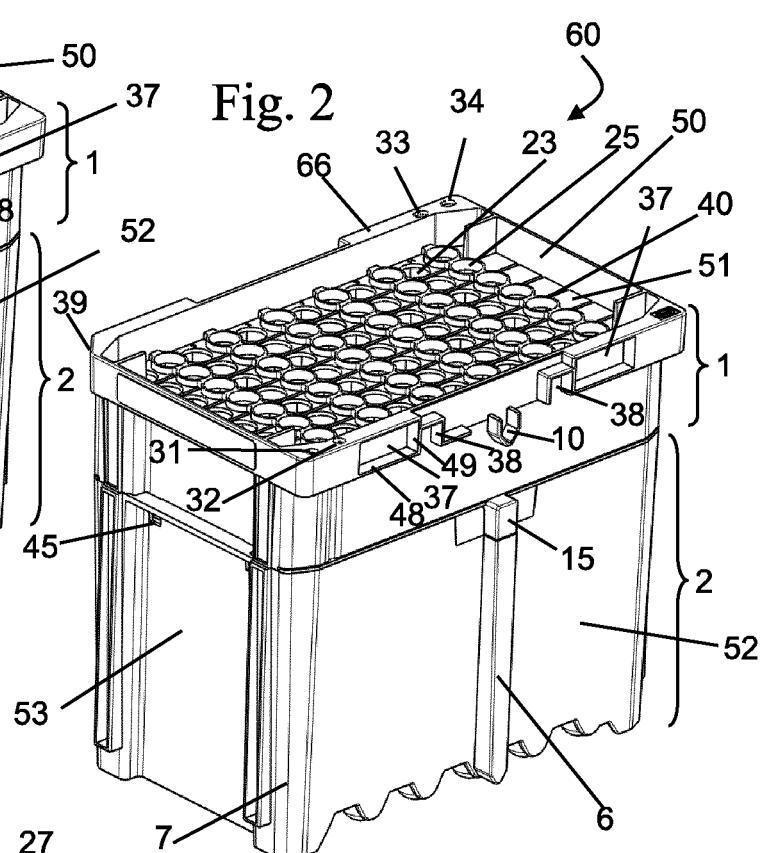


Fig. 3

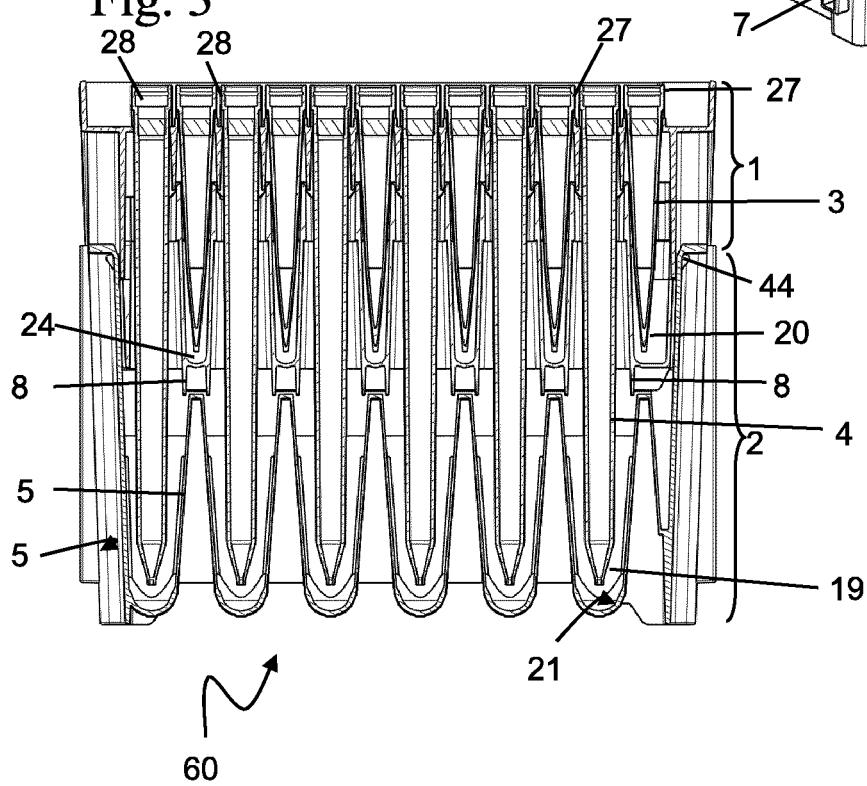


Fig. 4

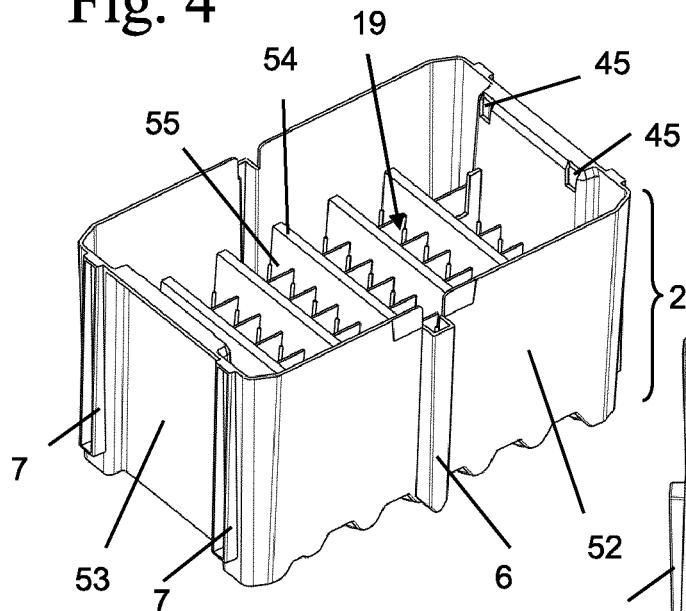


Fig. 5

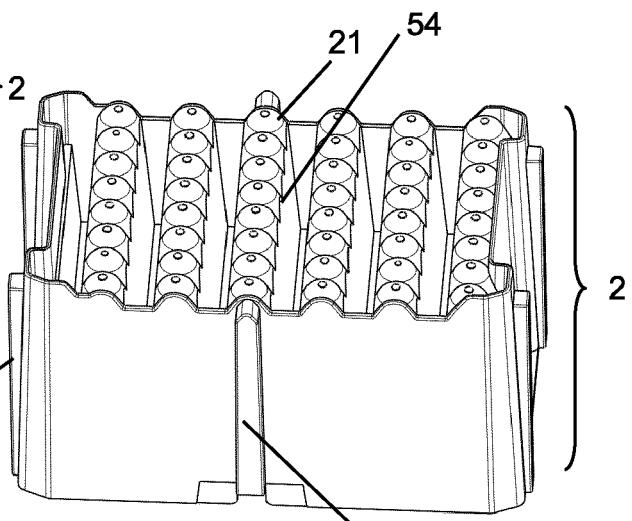


Fig. 6

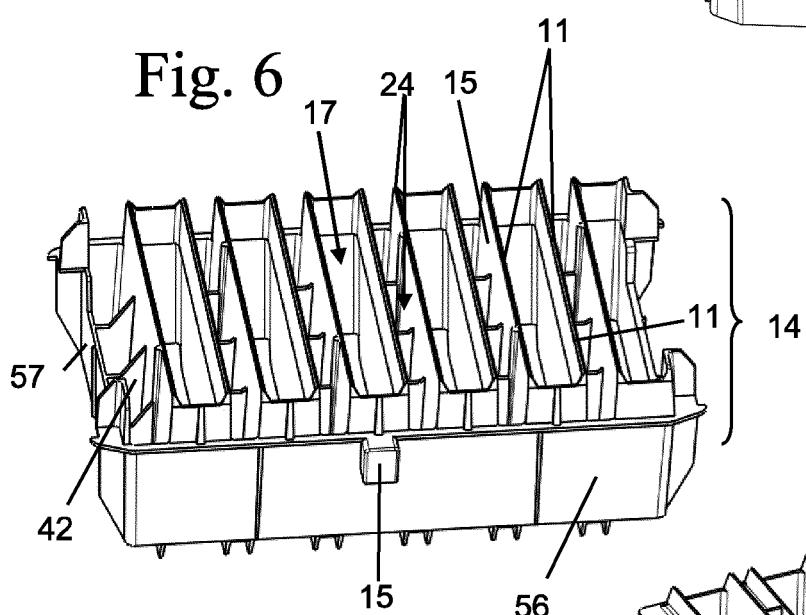


Fig. 7

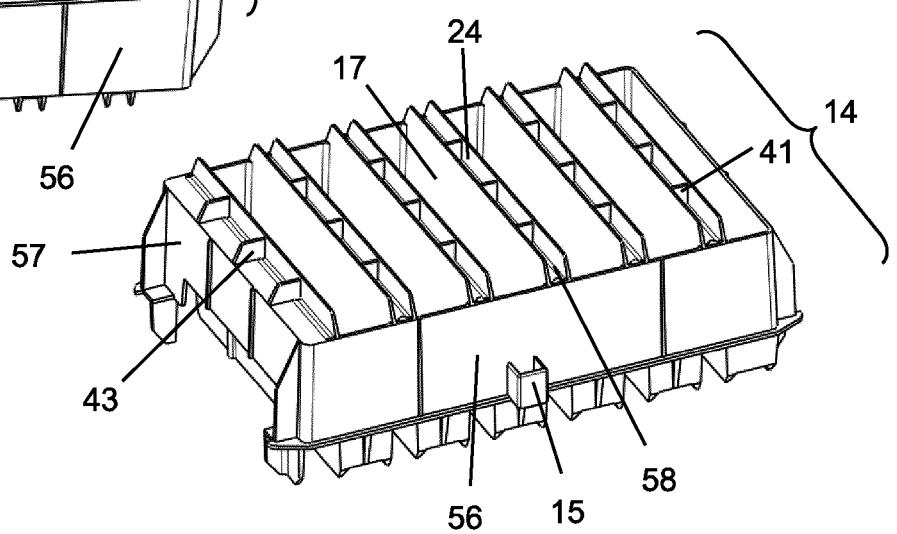


Fig. 8

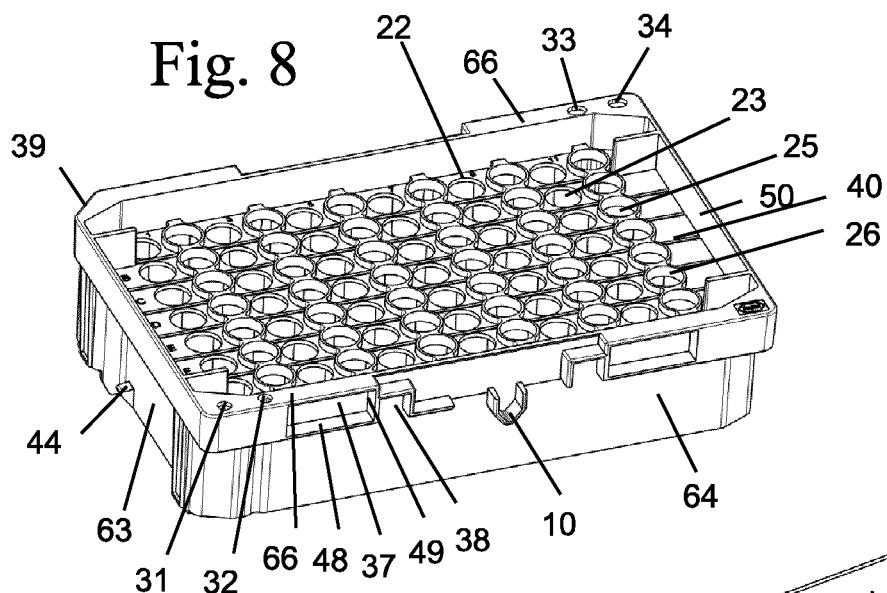


Fig. 9

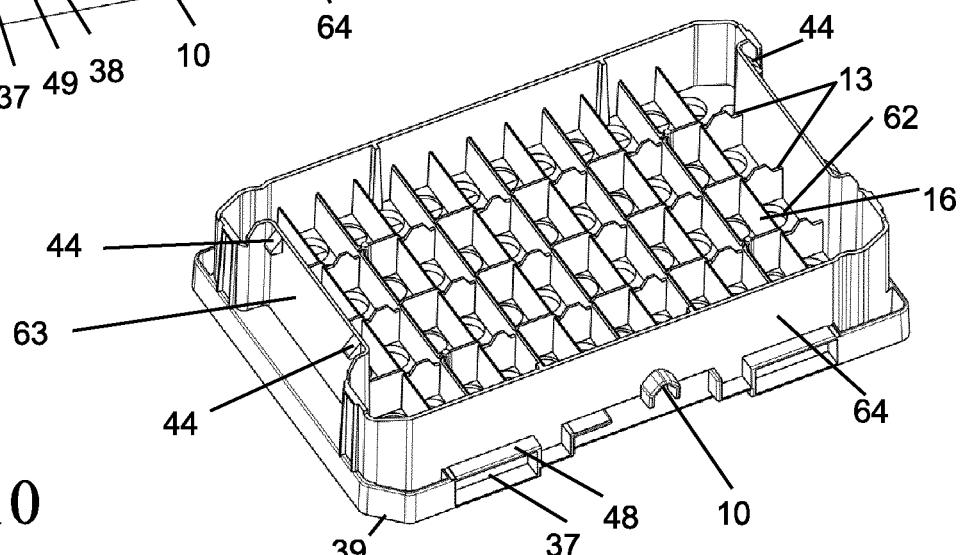


Fig. 10

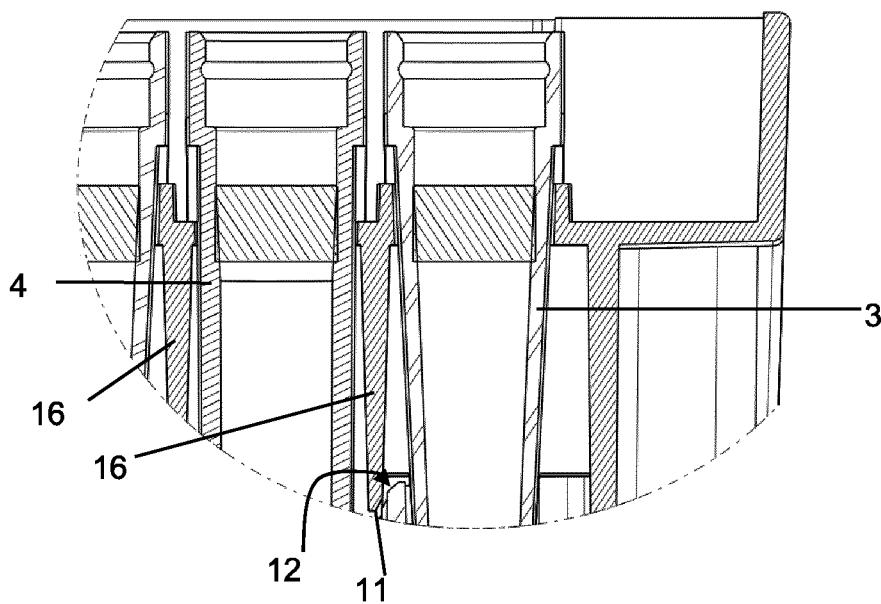


Fig. 11

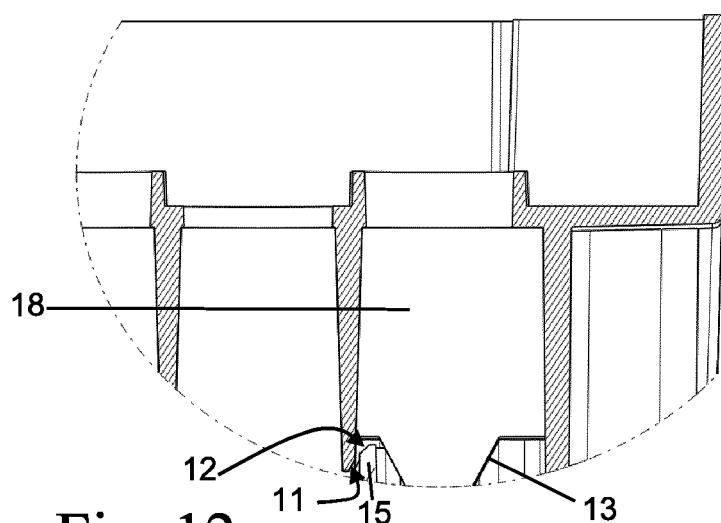


Fig. 12

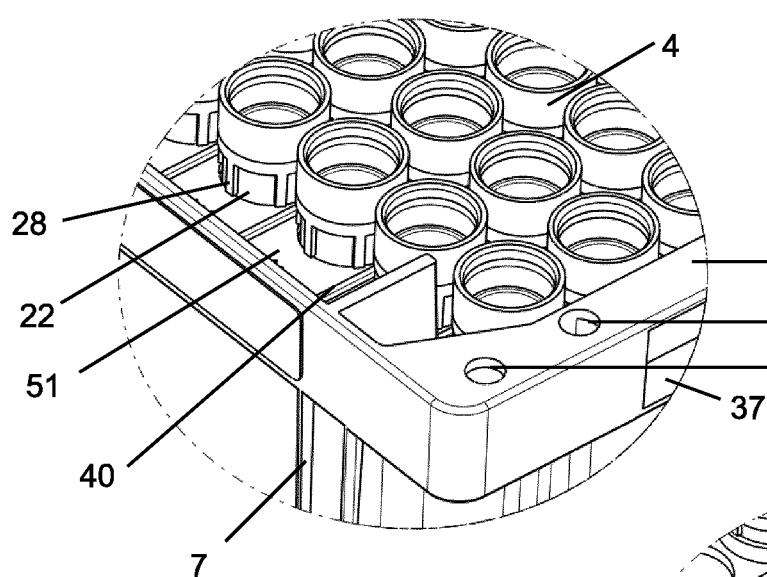


Fig. 14 b)

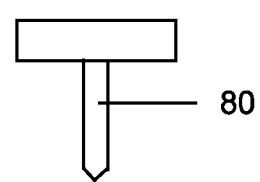


Fig. 14 a)

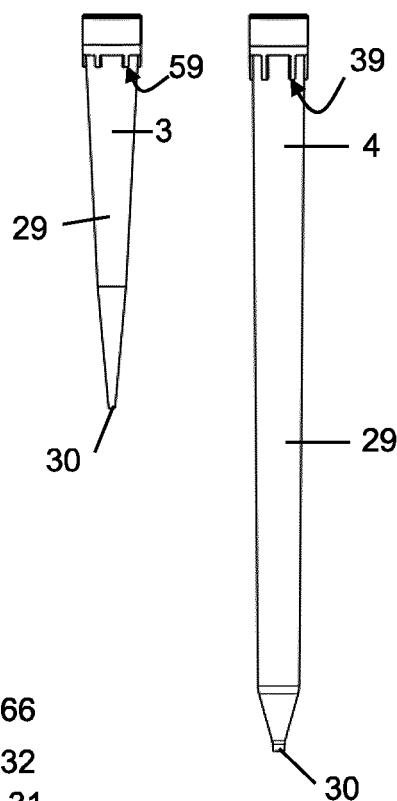
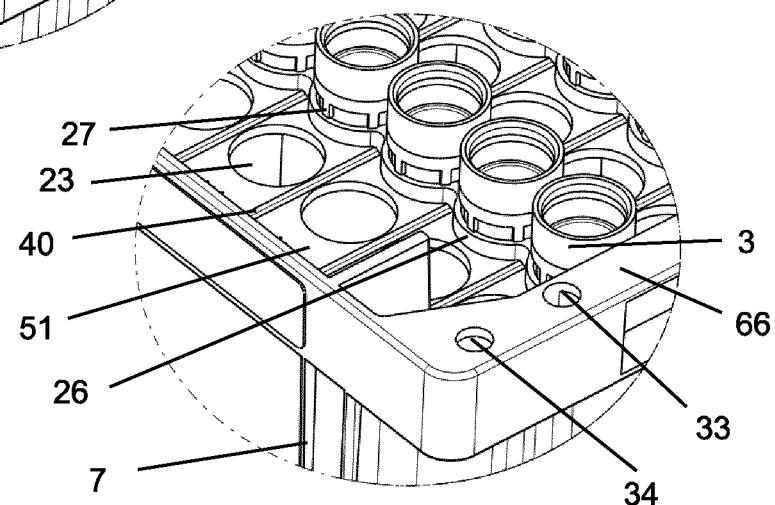


Fig. 13



5/33

Fig. 15

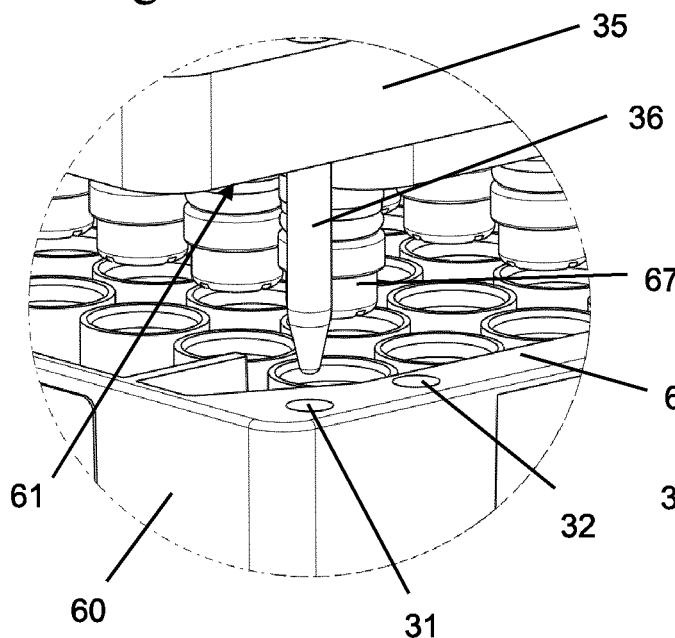


Fig. 16

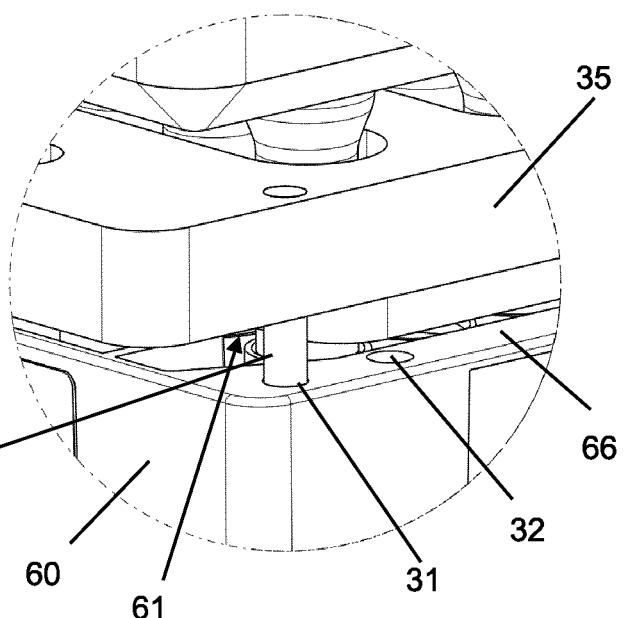


Fig. 17

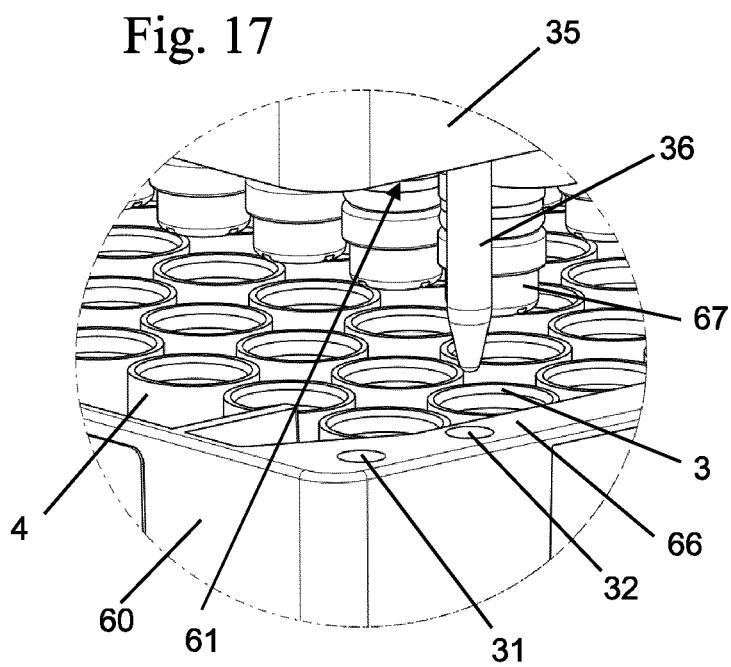


Fig. 18

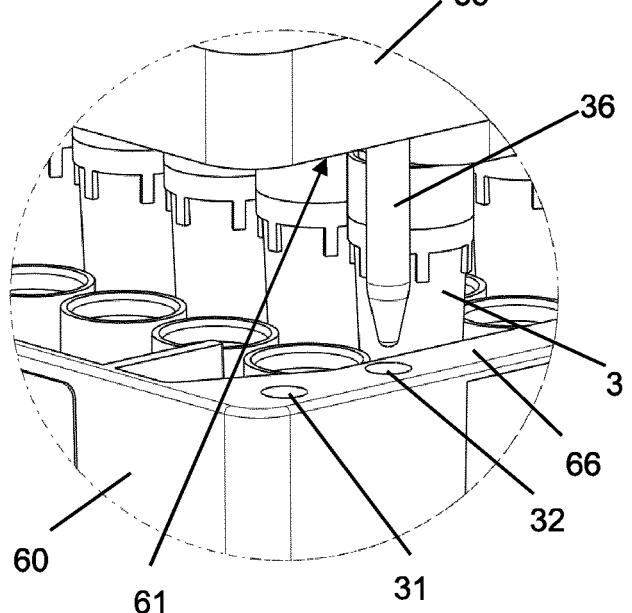


Fig. 19

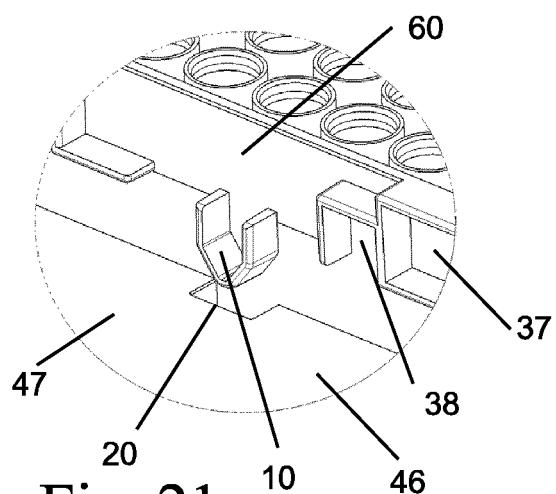


Fig. 20

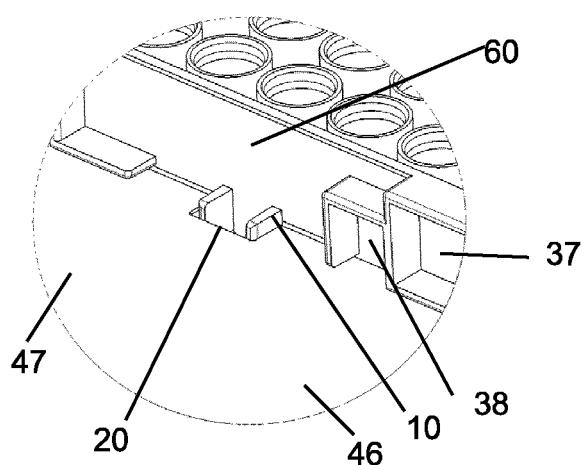


Fig. 21

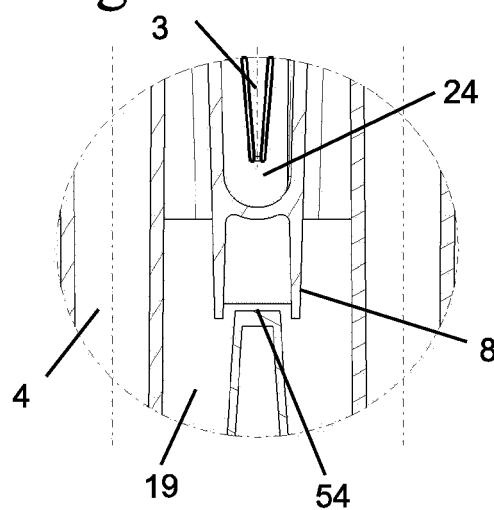


Fig. 22

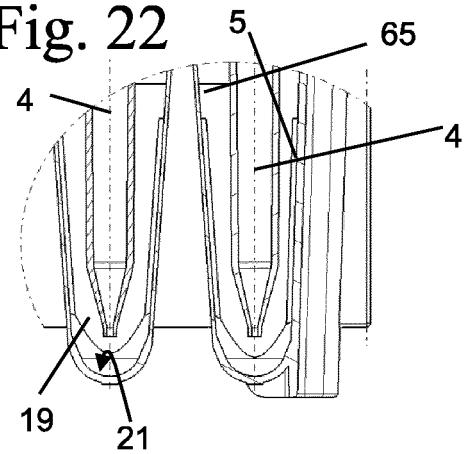


Fig. 23

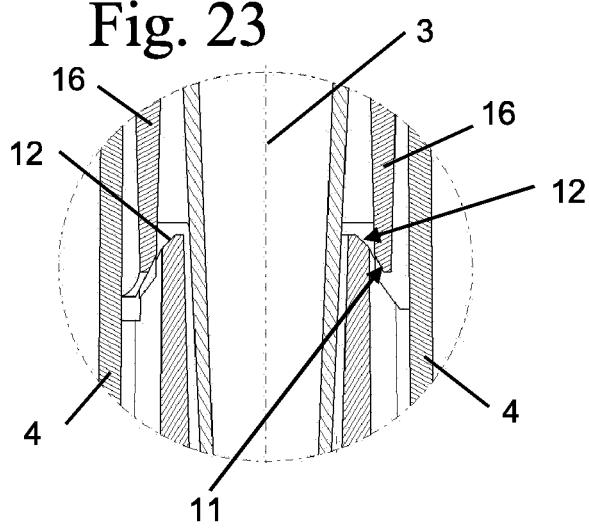
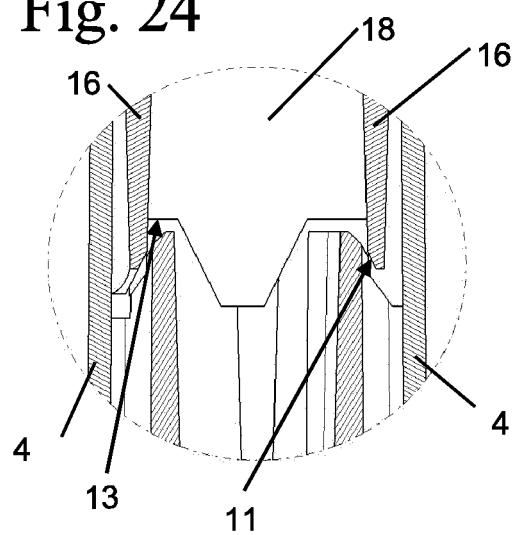


Fig. 24



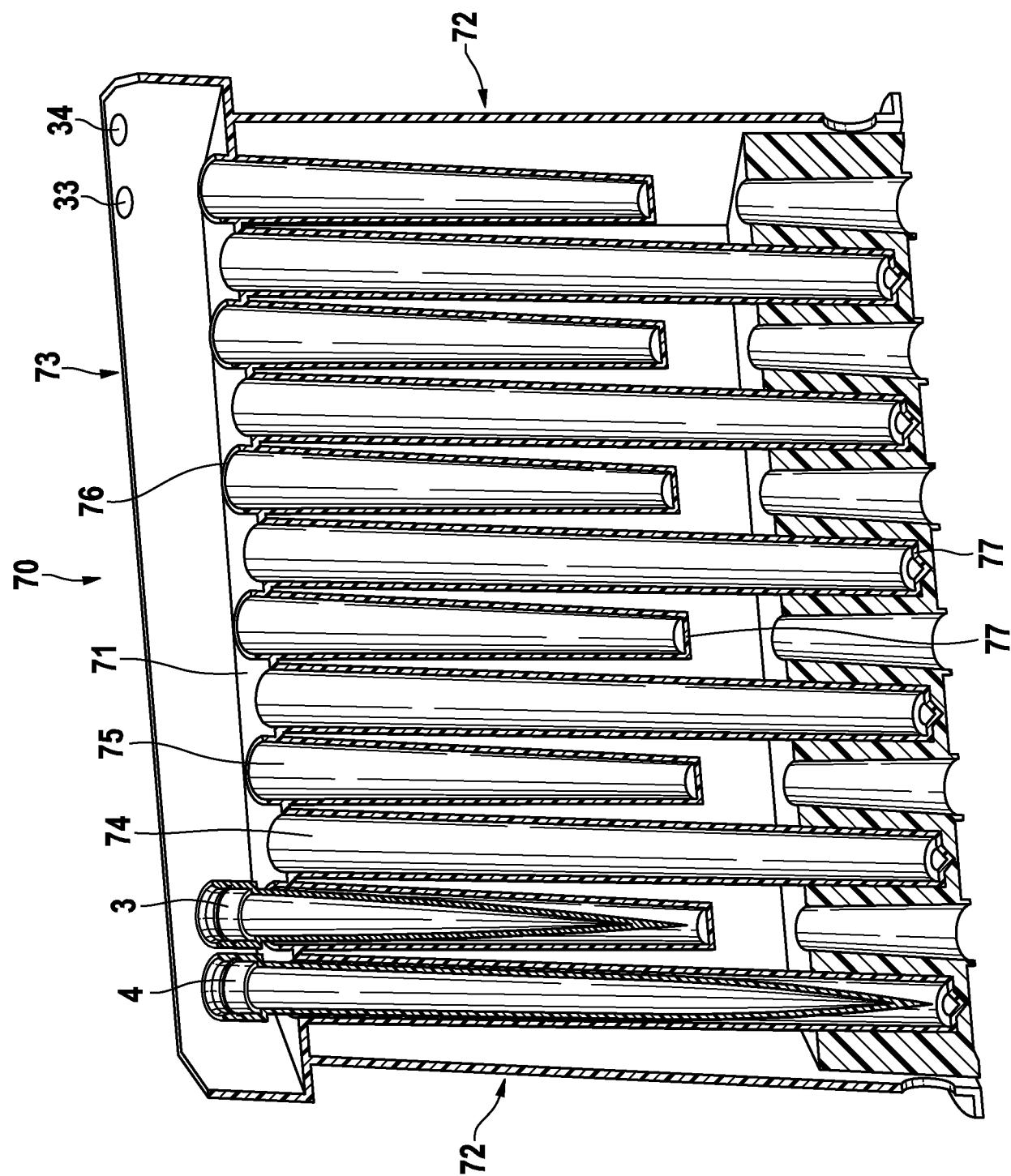
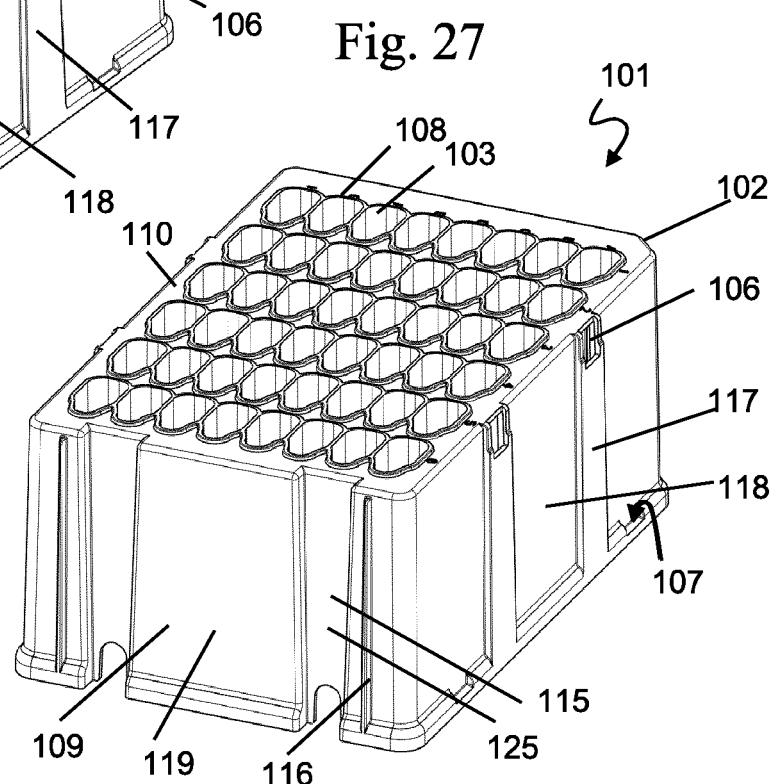
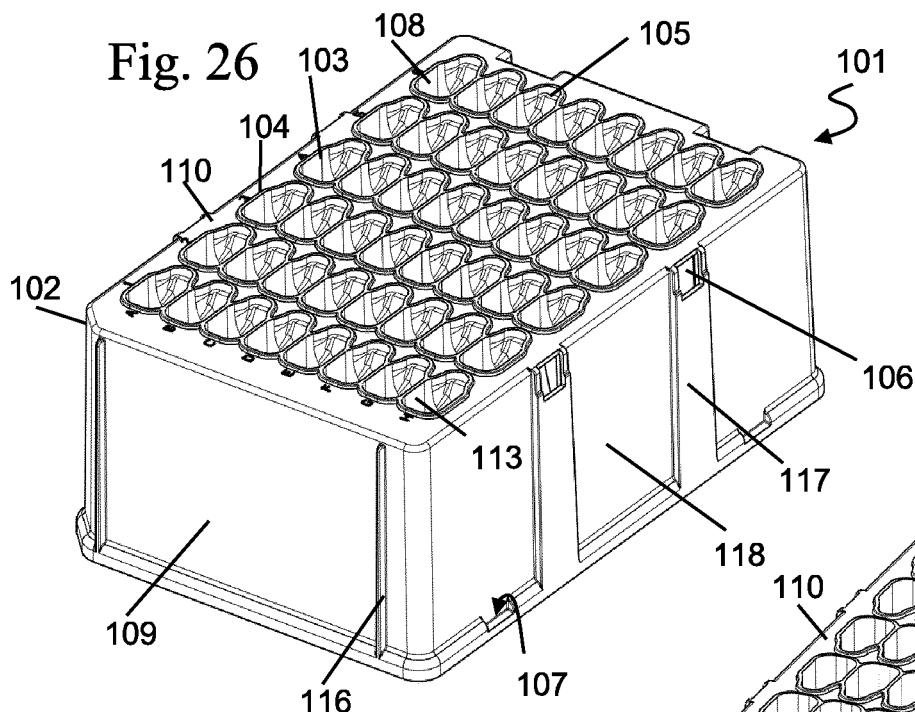


Fig. 25

**Fig. 28**

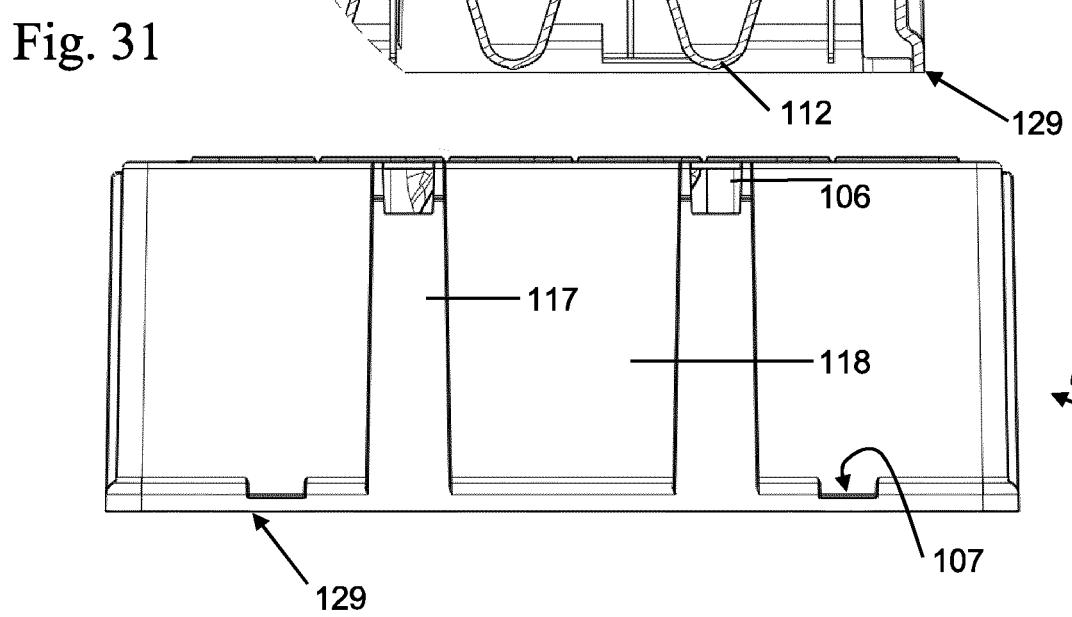
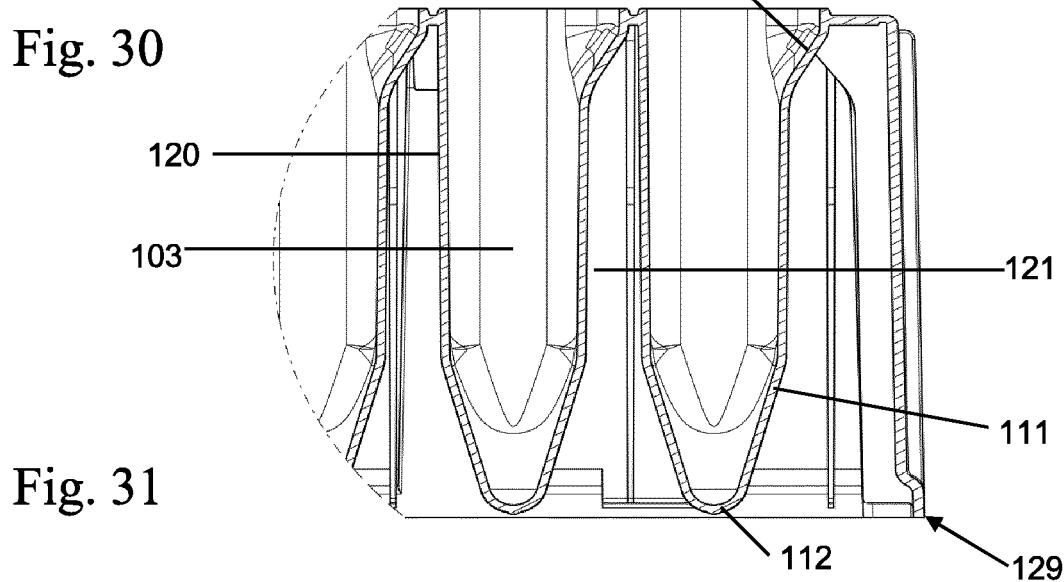
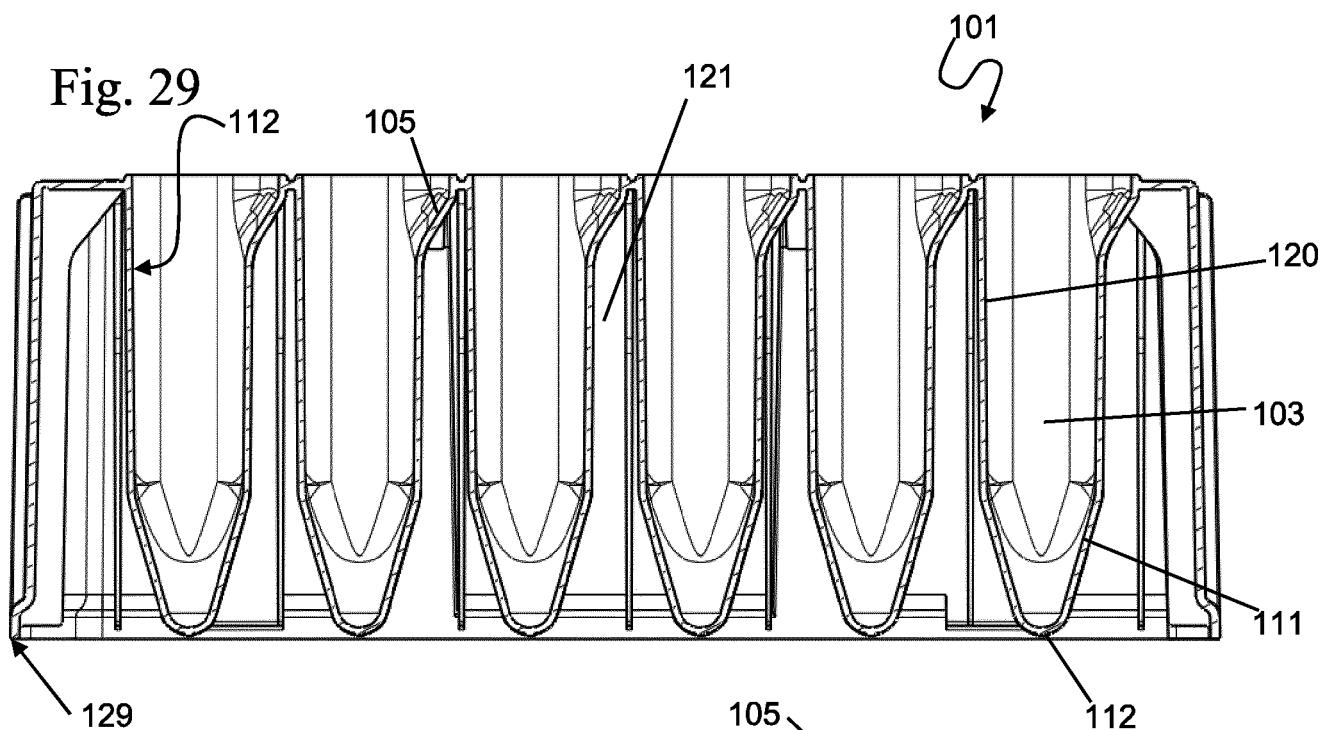


Fig. 32

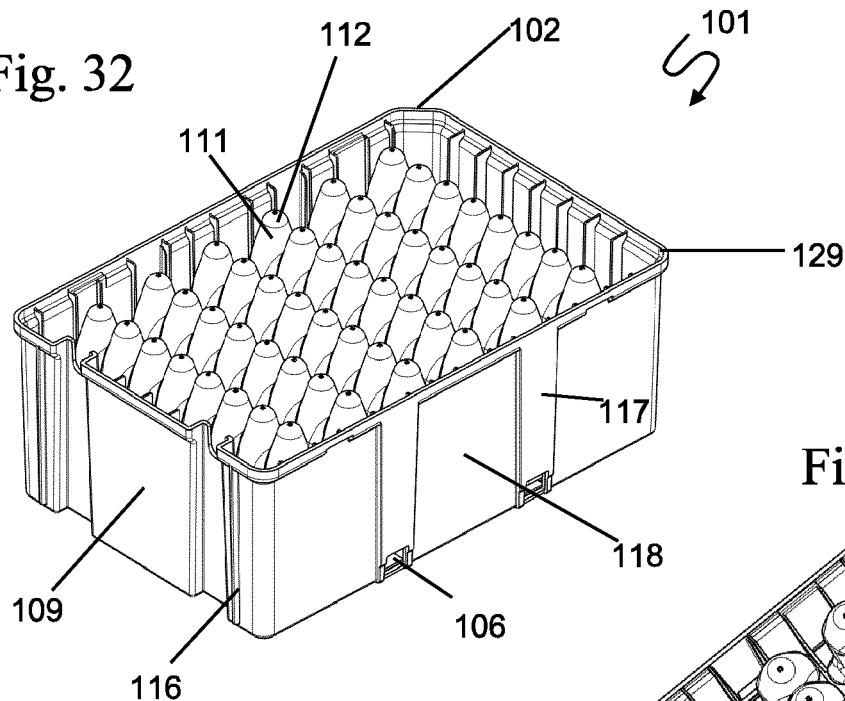


Fig. 33

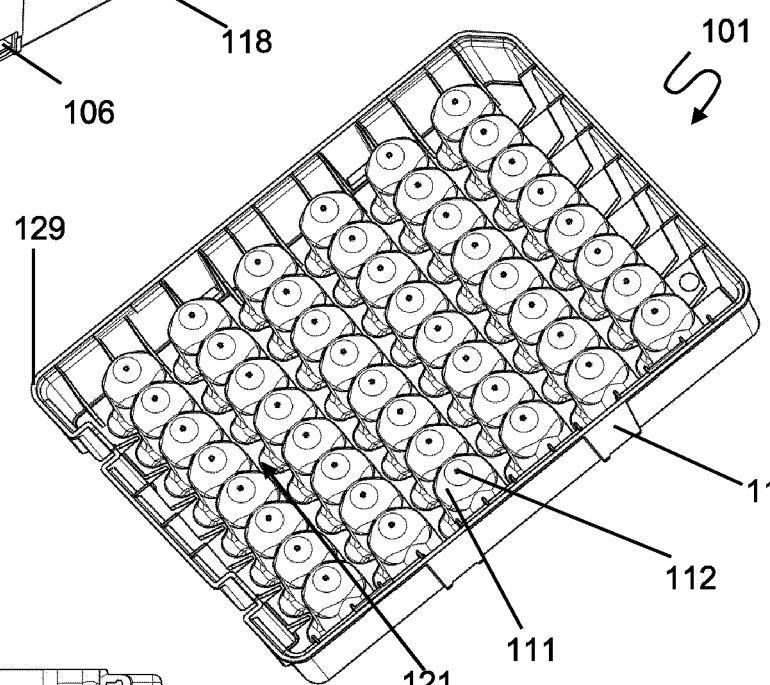
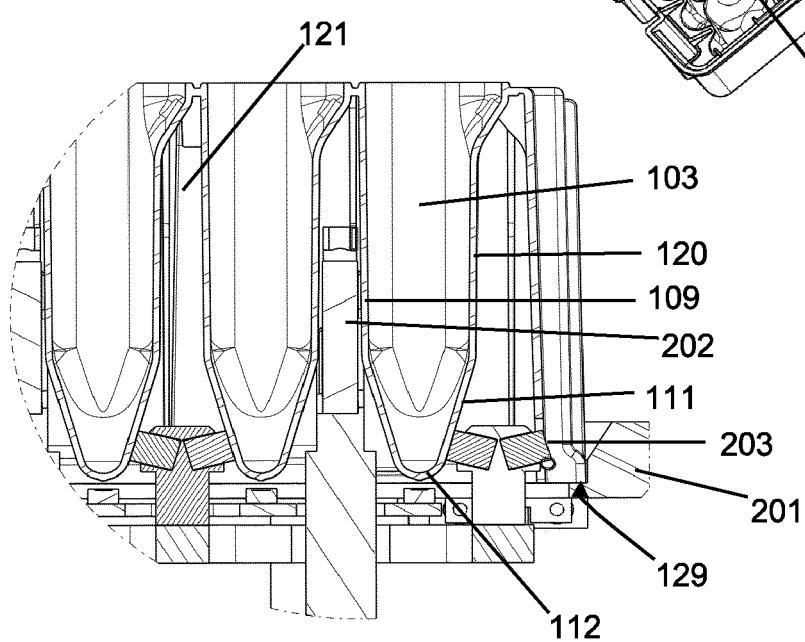


Fig. 34



11 / 33

Fig. 35

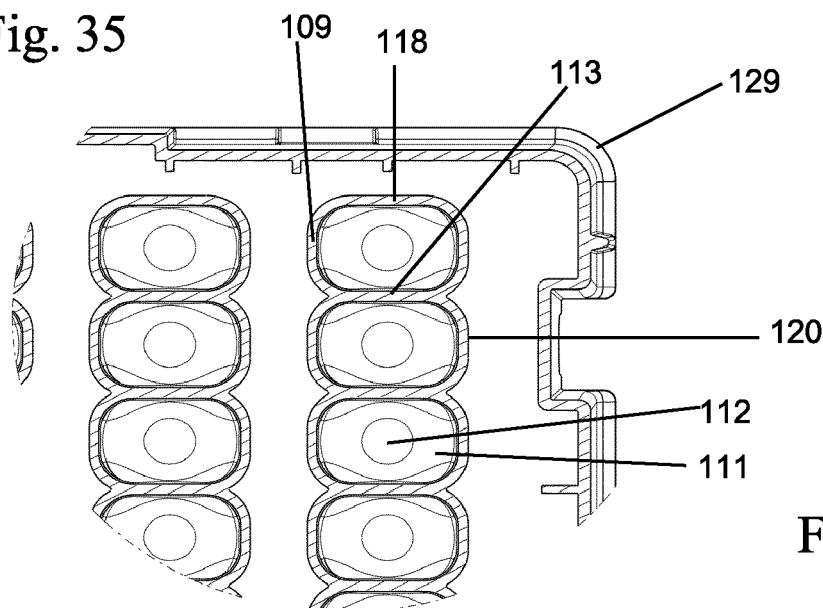
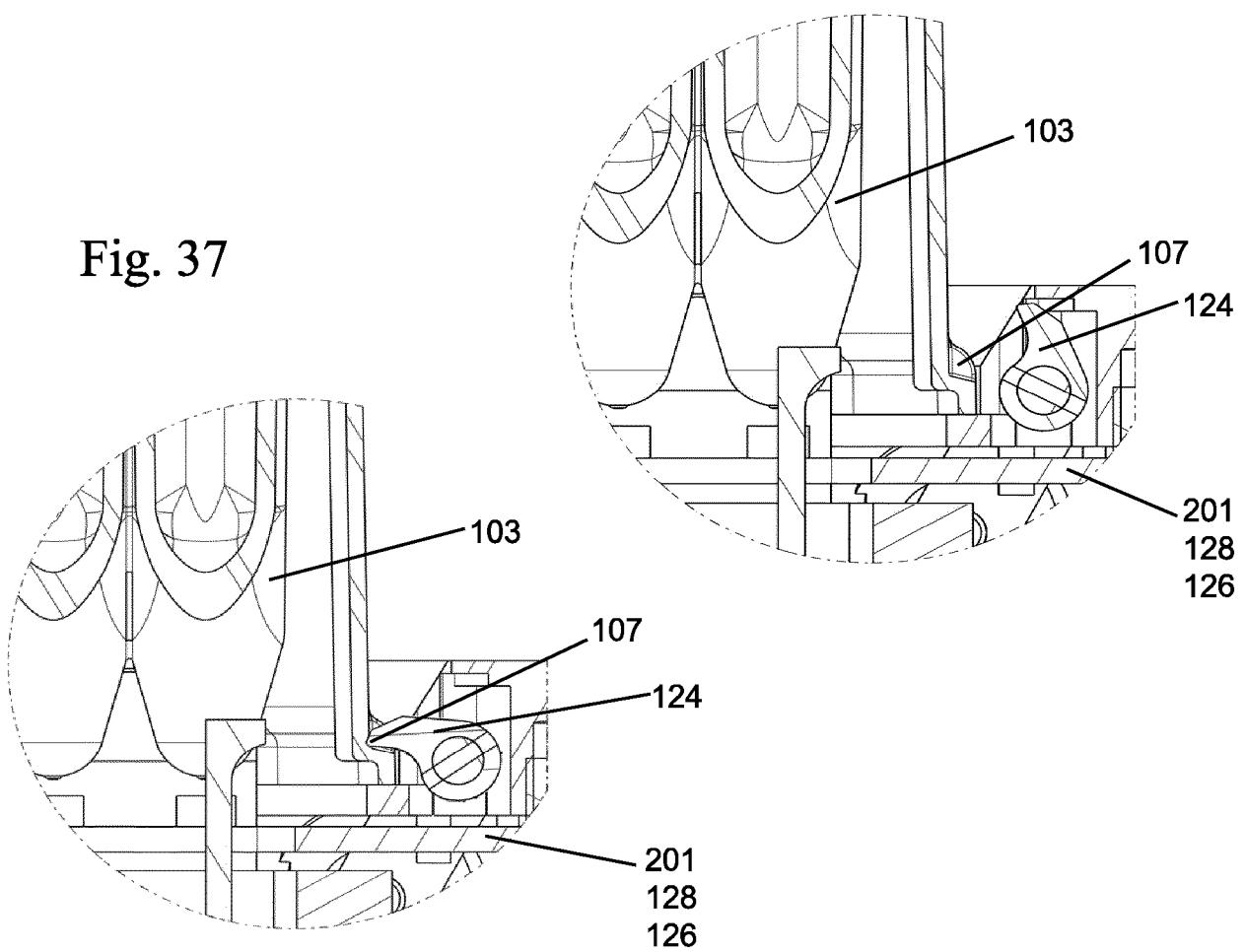


Fig. 36



12/33

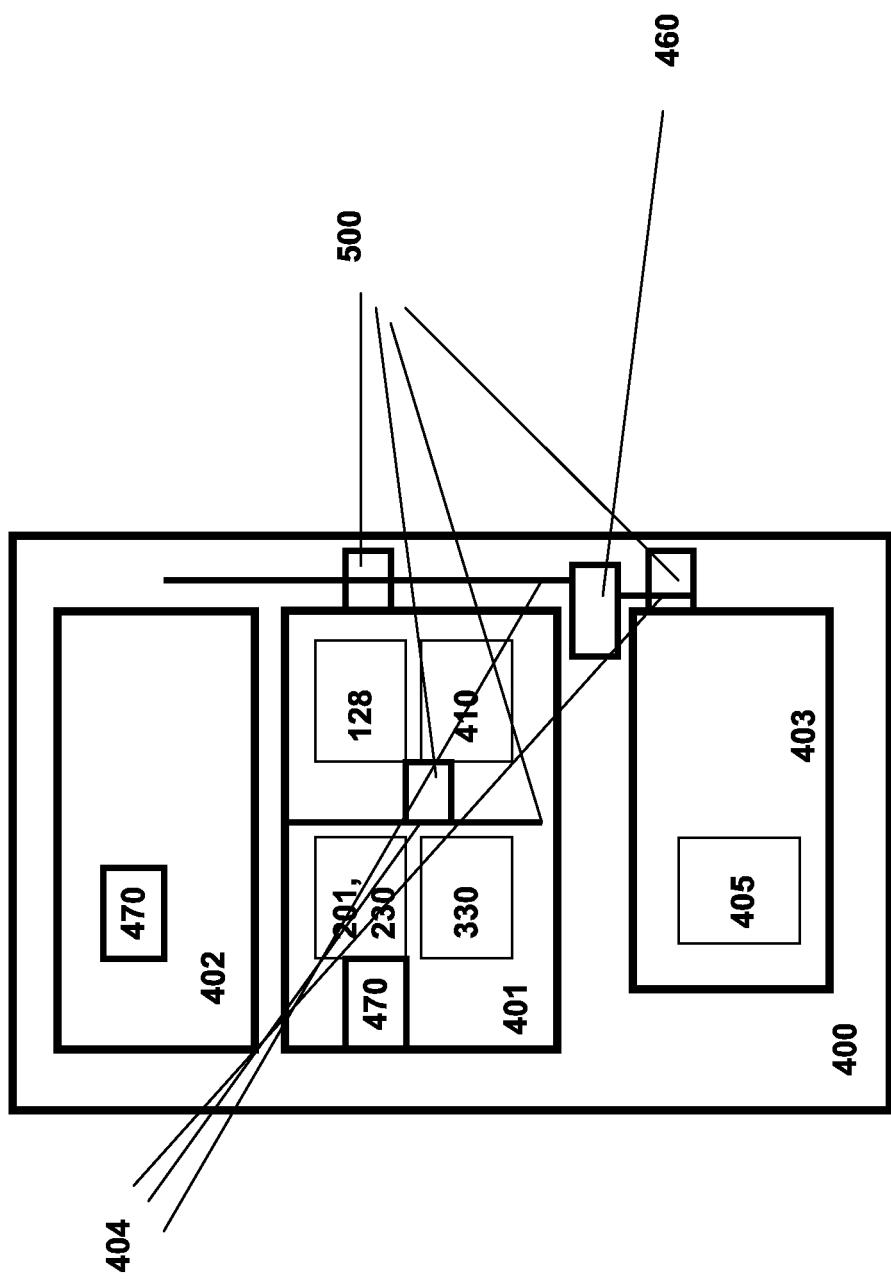
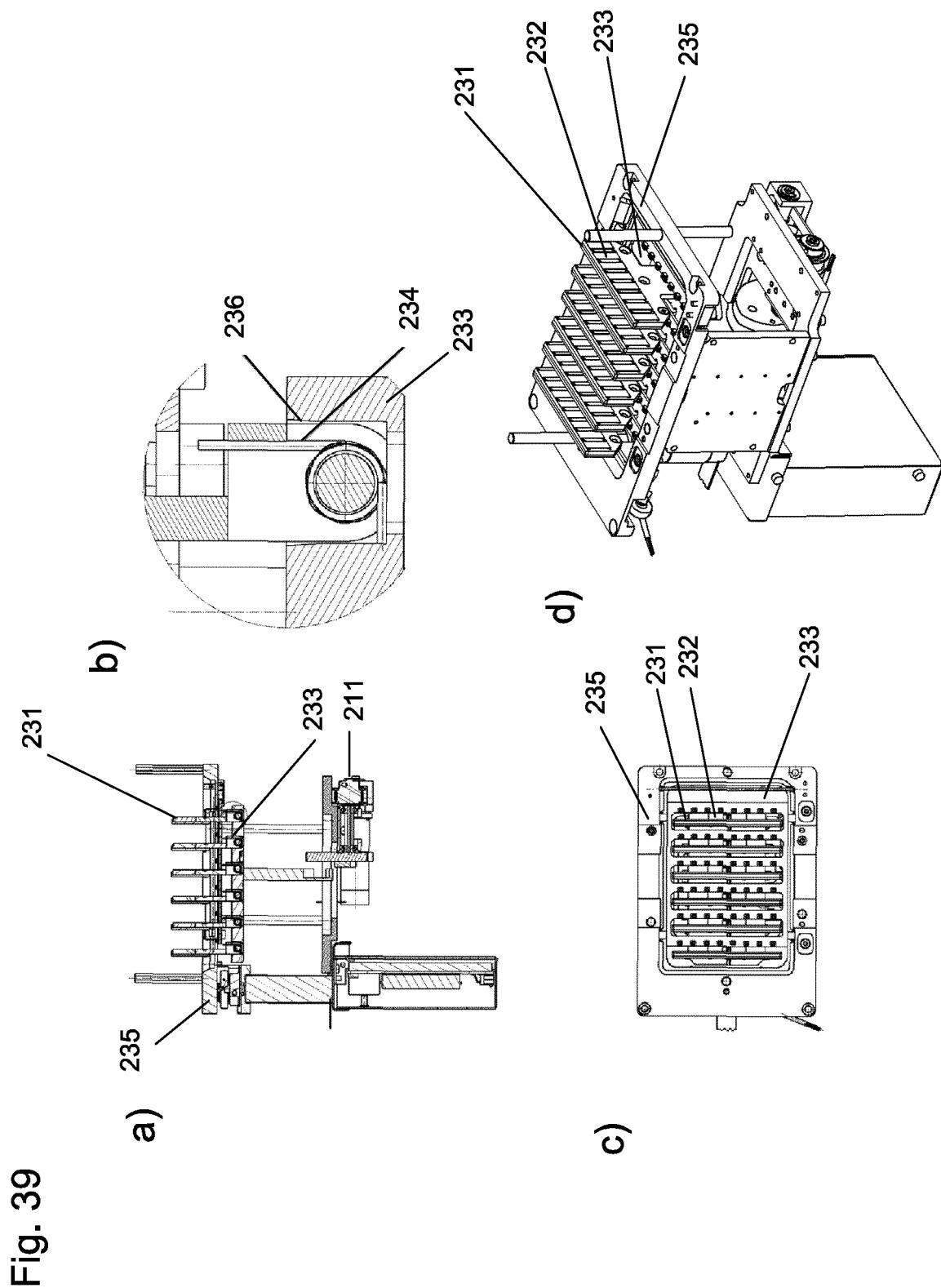
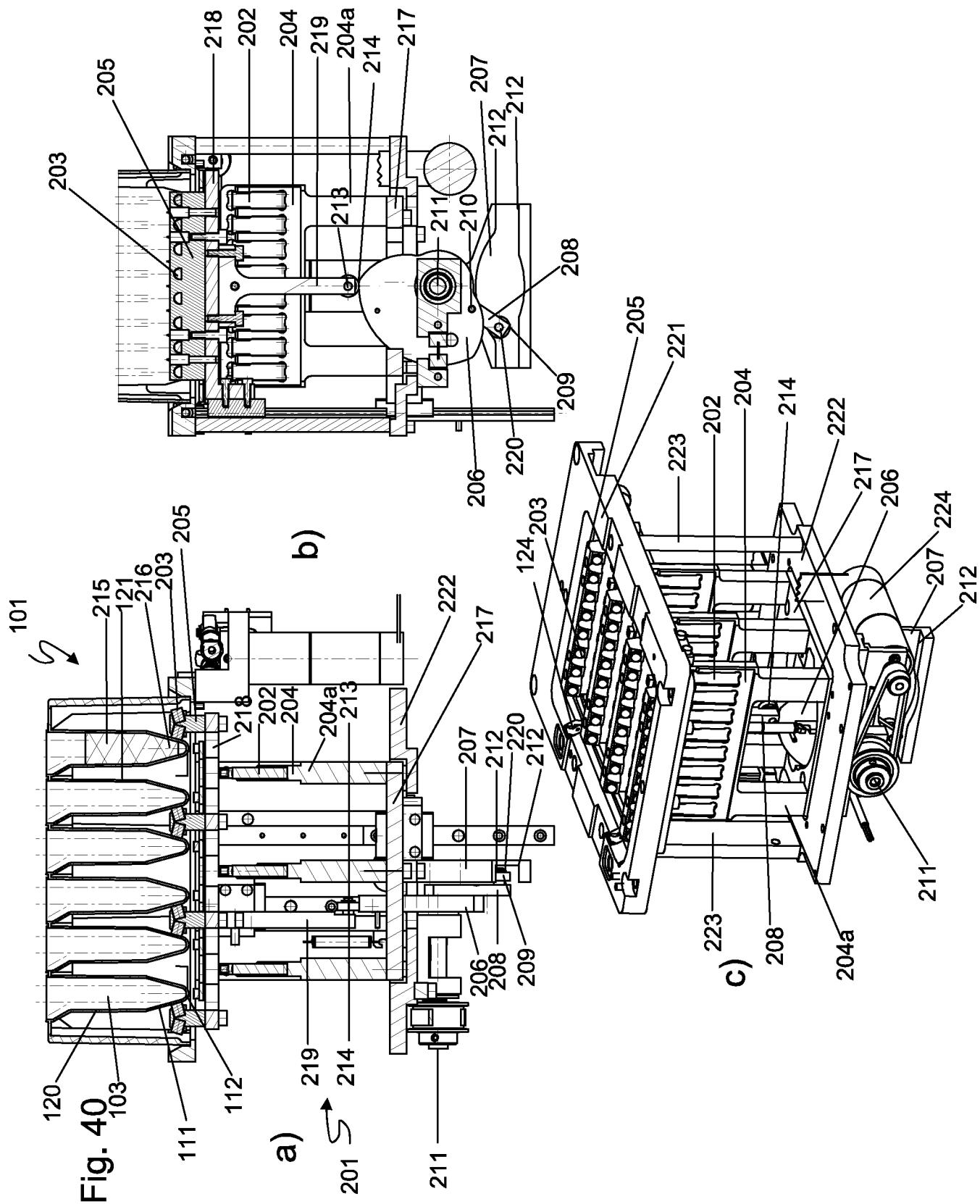
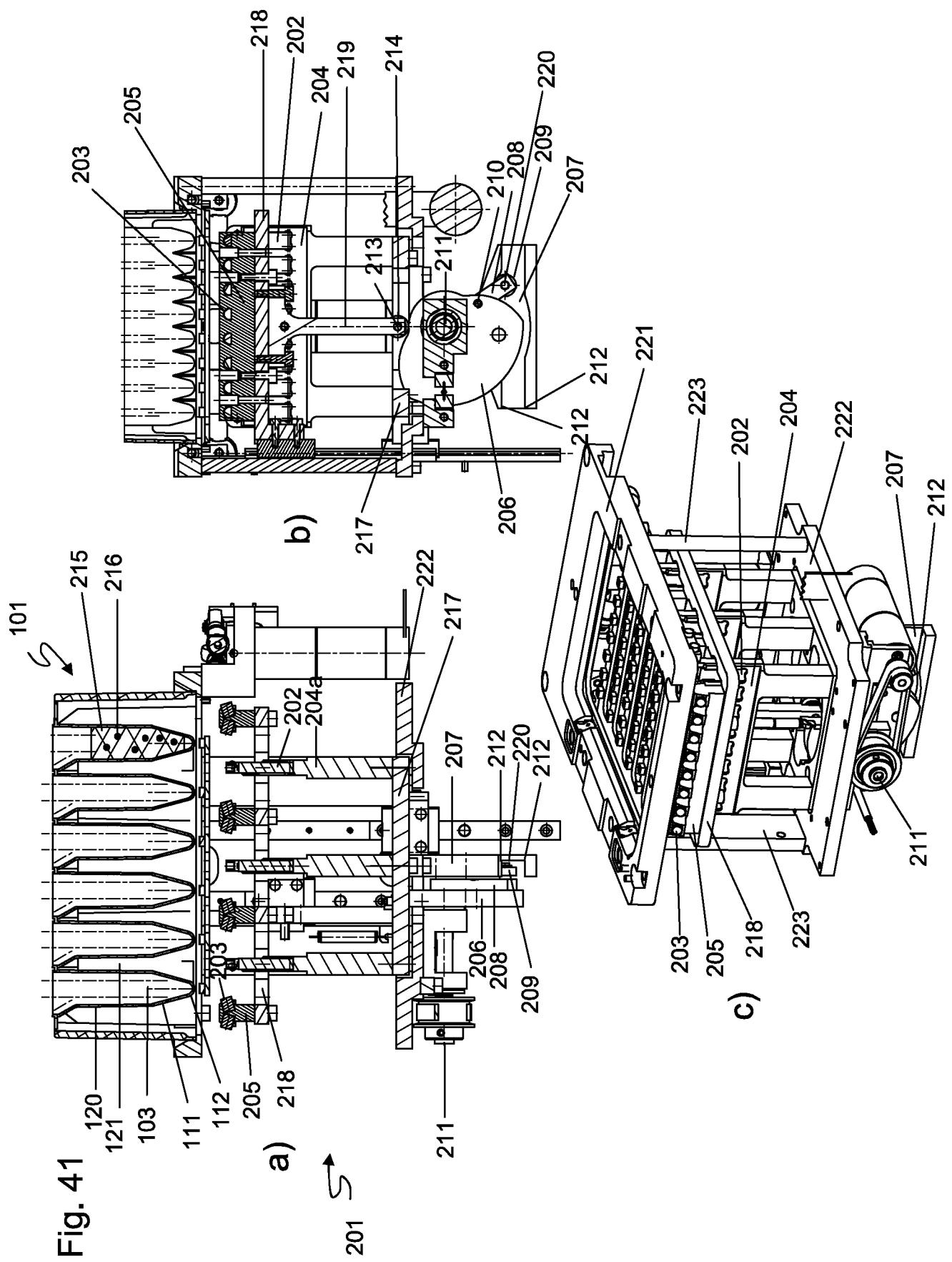
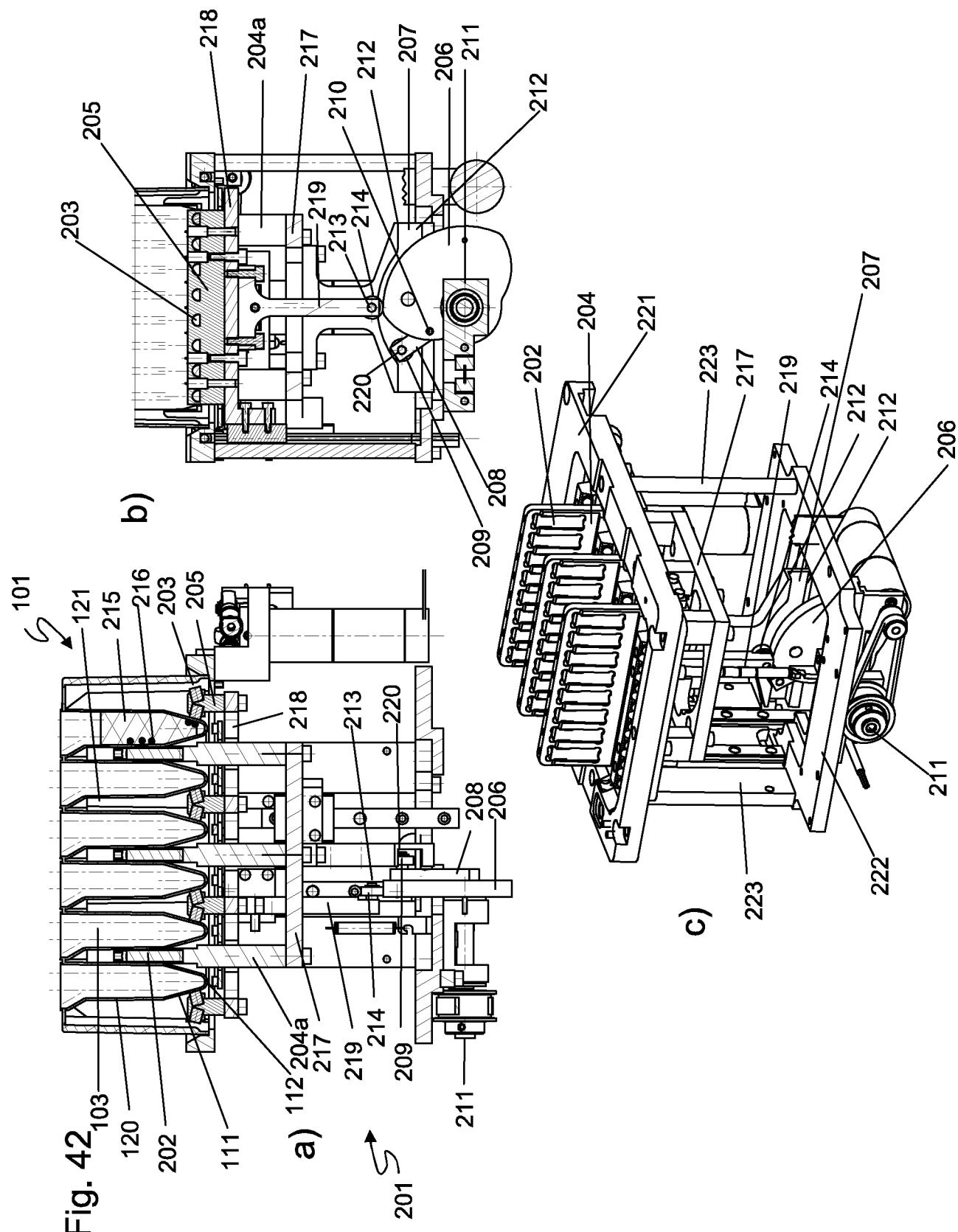


Fig. 38









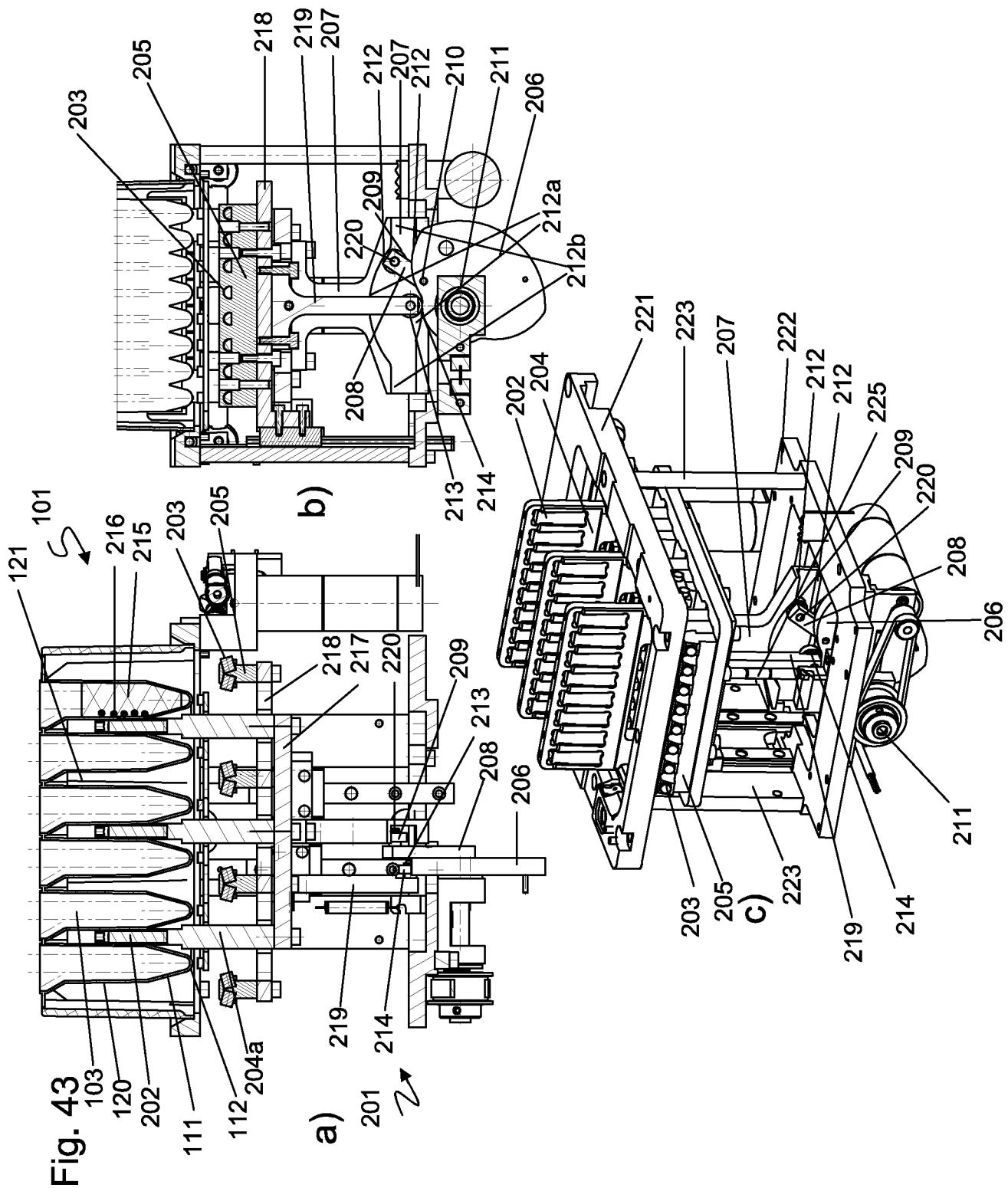


Fig. 43

18 /33

Fig. 44a

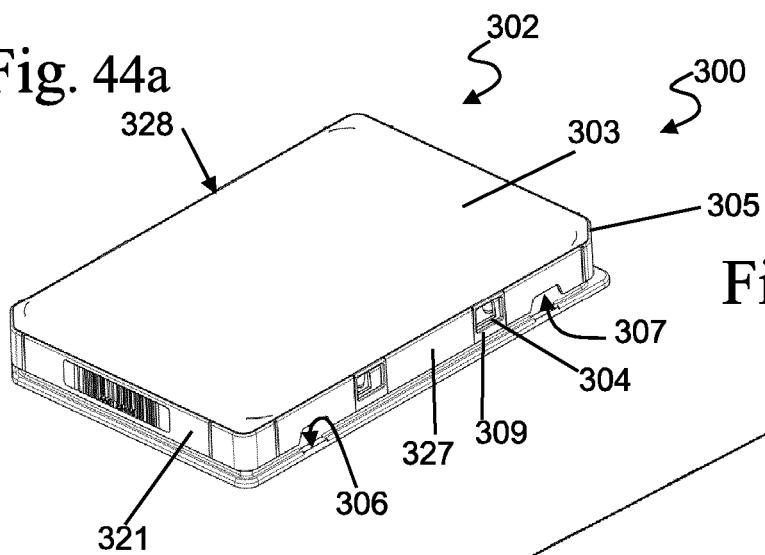


Fig. 44b

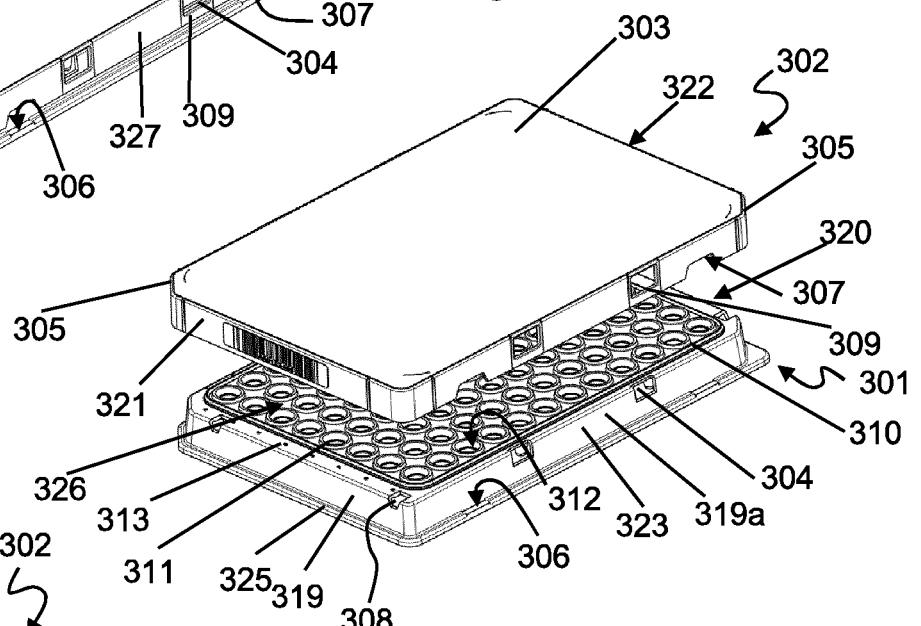


Fig. 44c

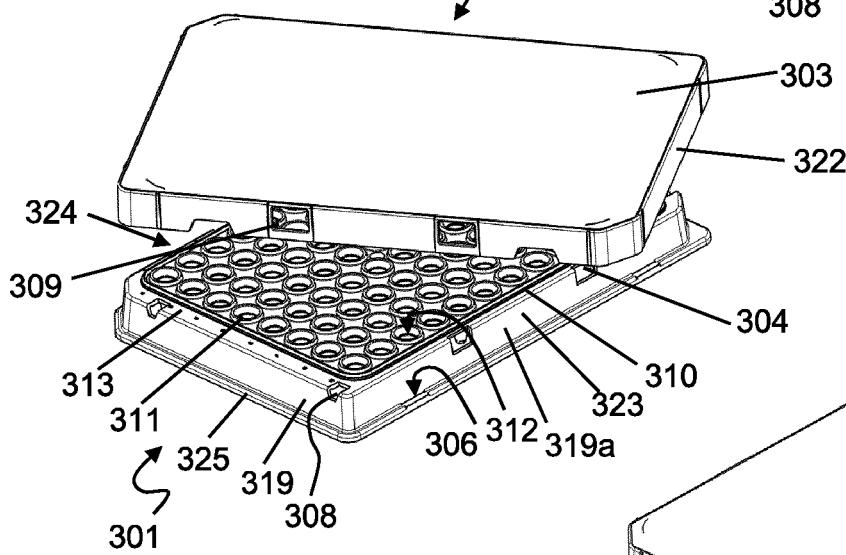
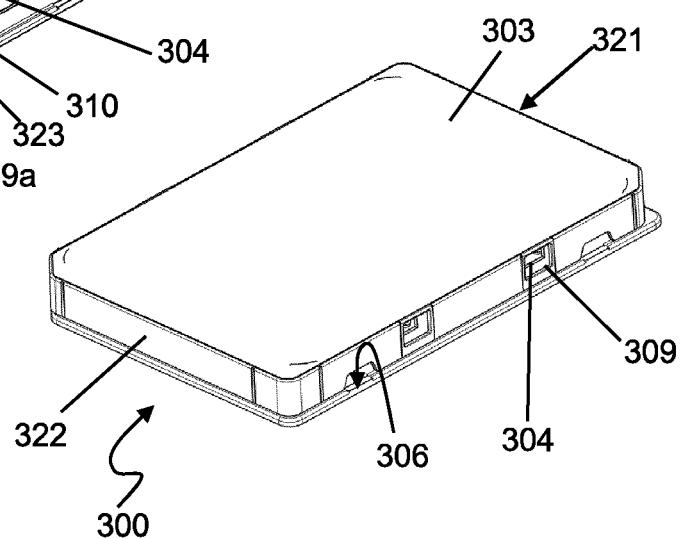


Fig. 44d



19/33

Fig. 45a

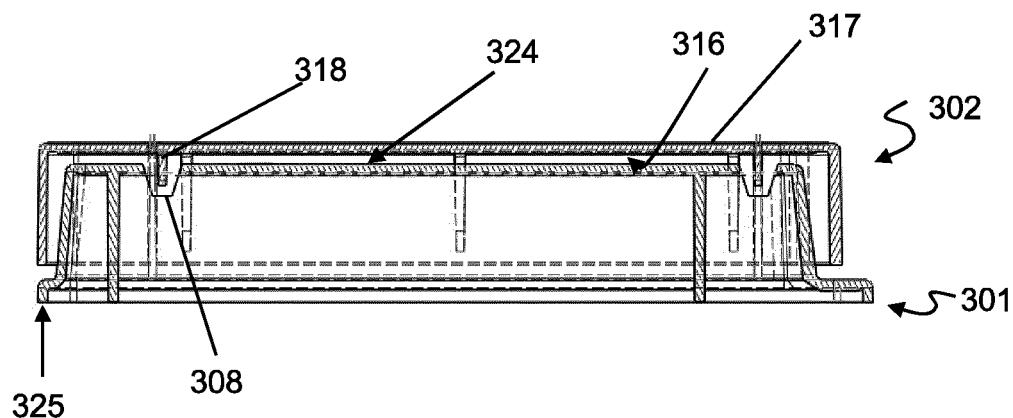
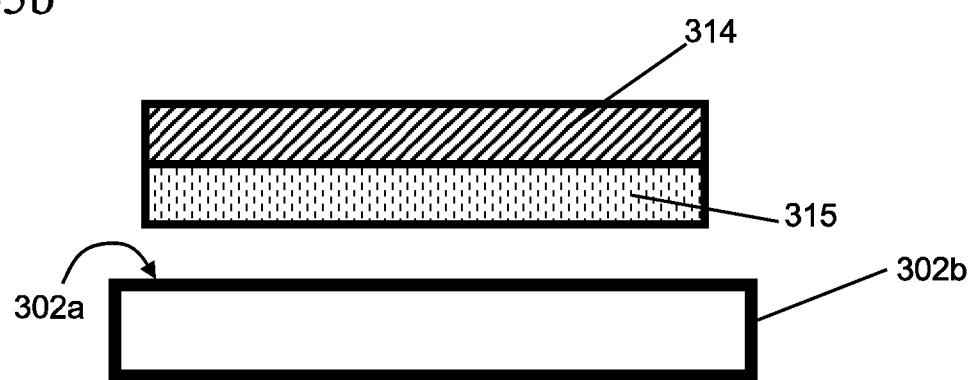


Fig. 45b



20/33

Fig. 46a

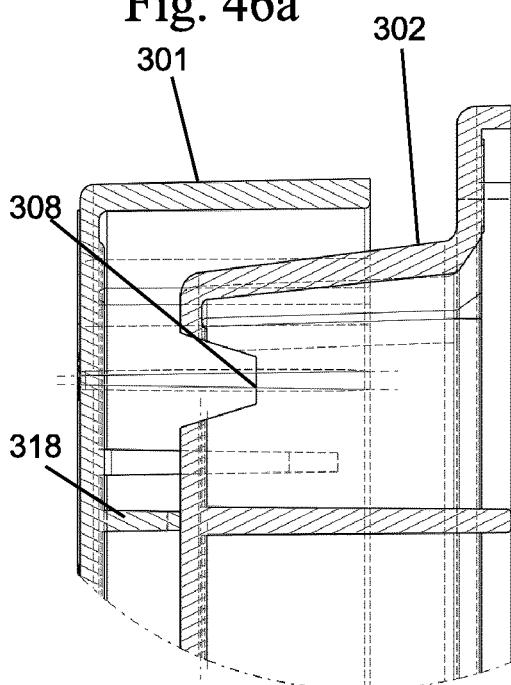


Fig. 46b

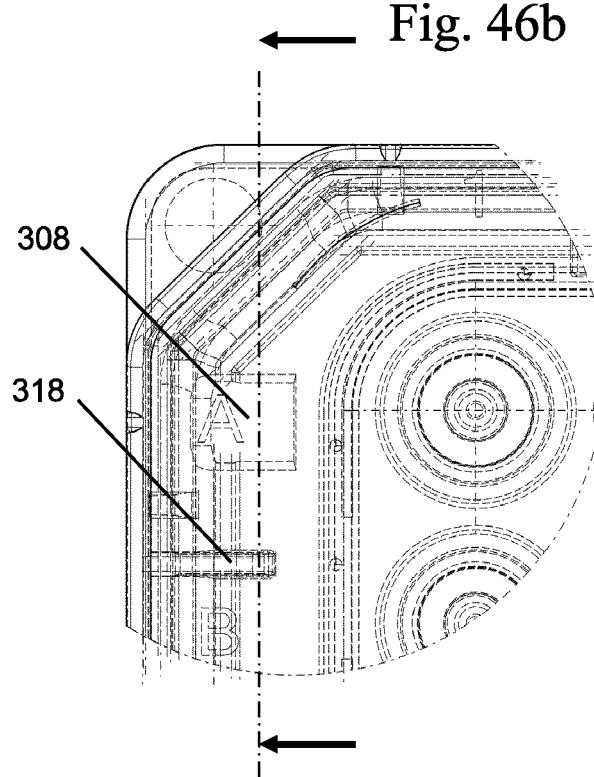


Fig. 46c

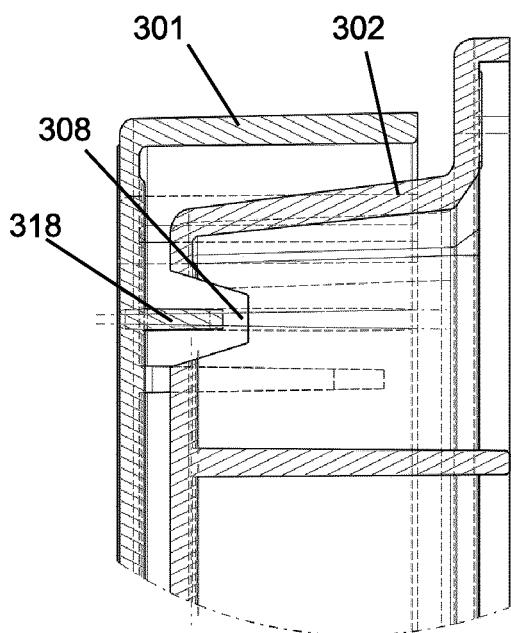


Fig. 46d

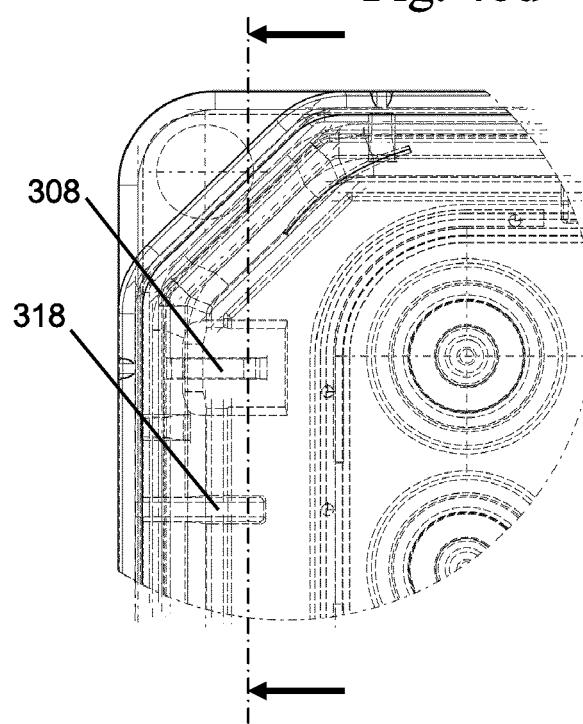


Fig. 47a

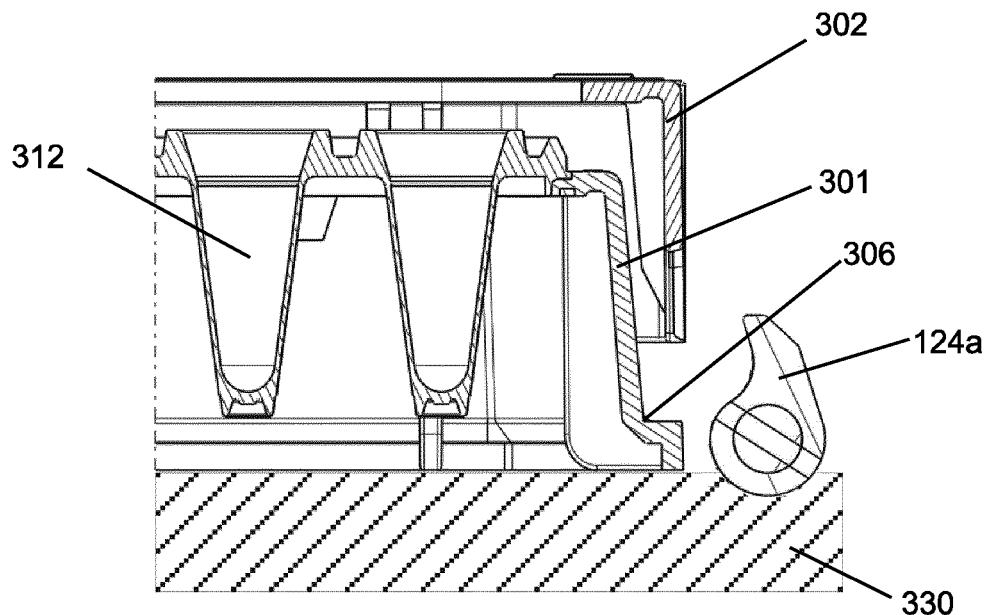
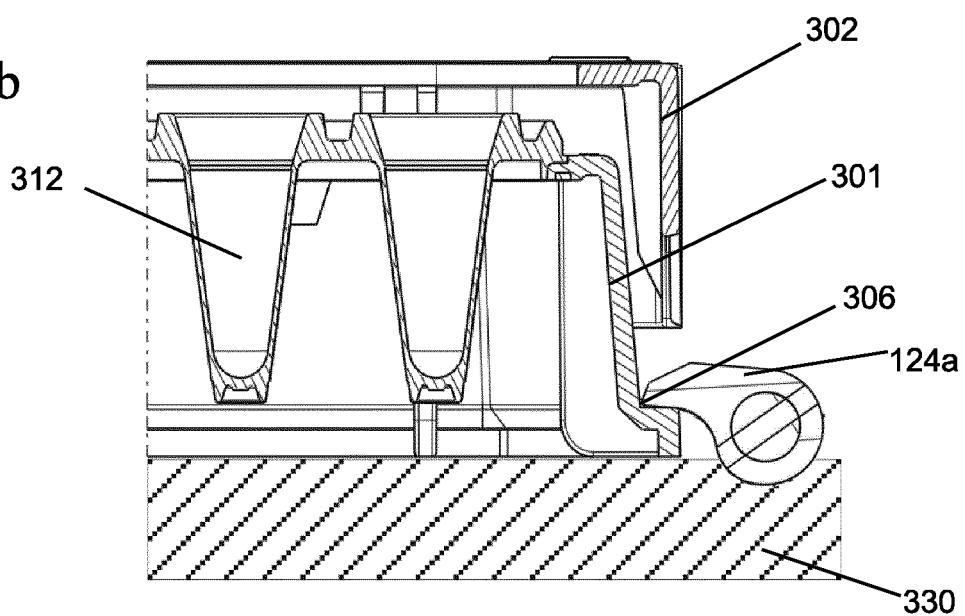
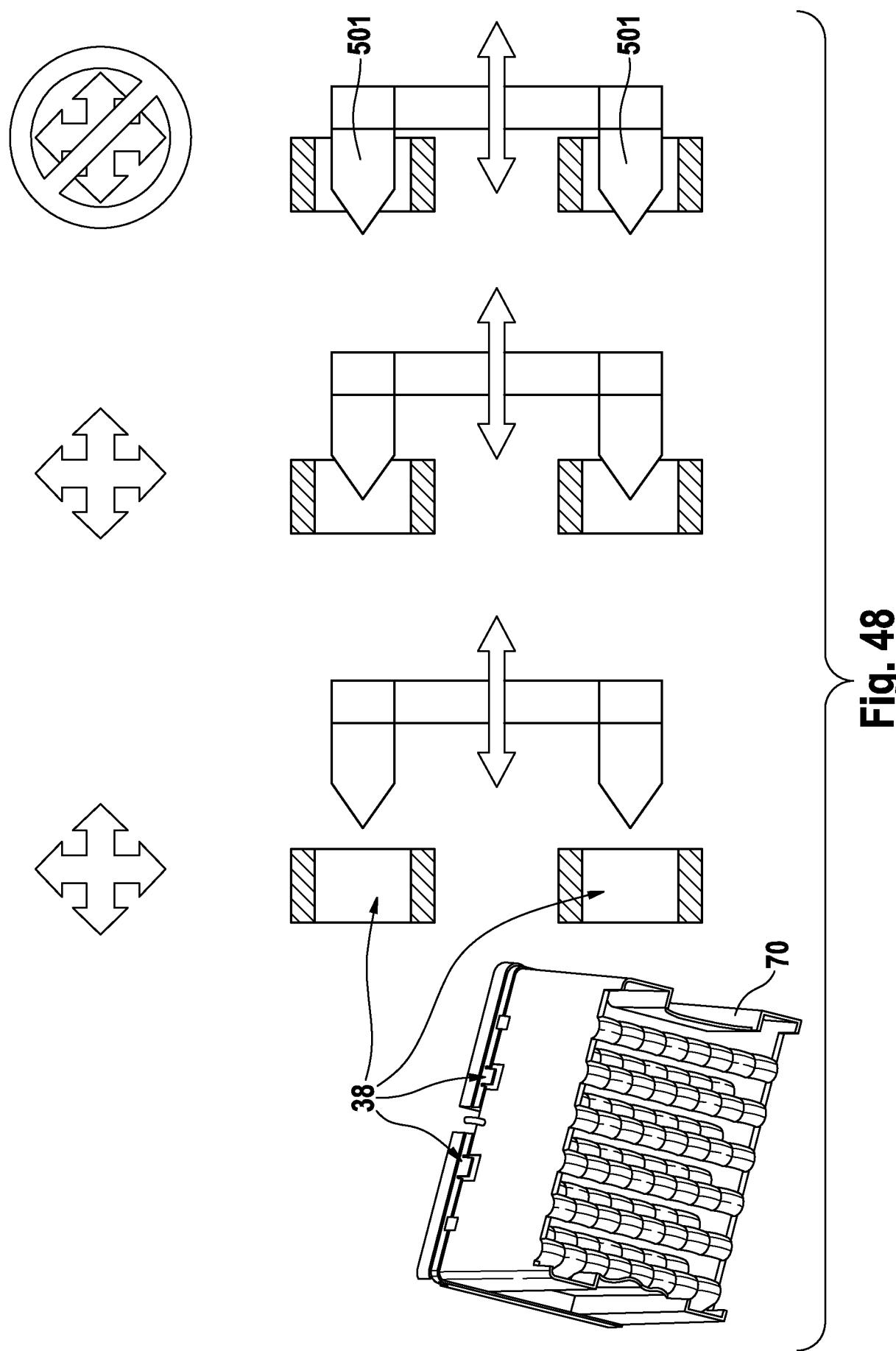


Fig. 47b





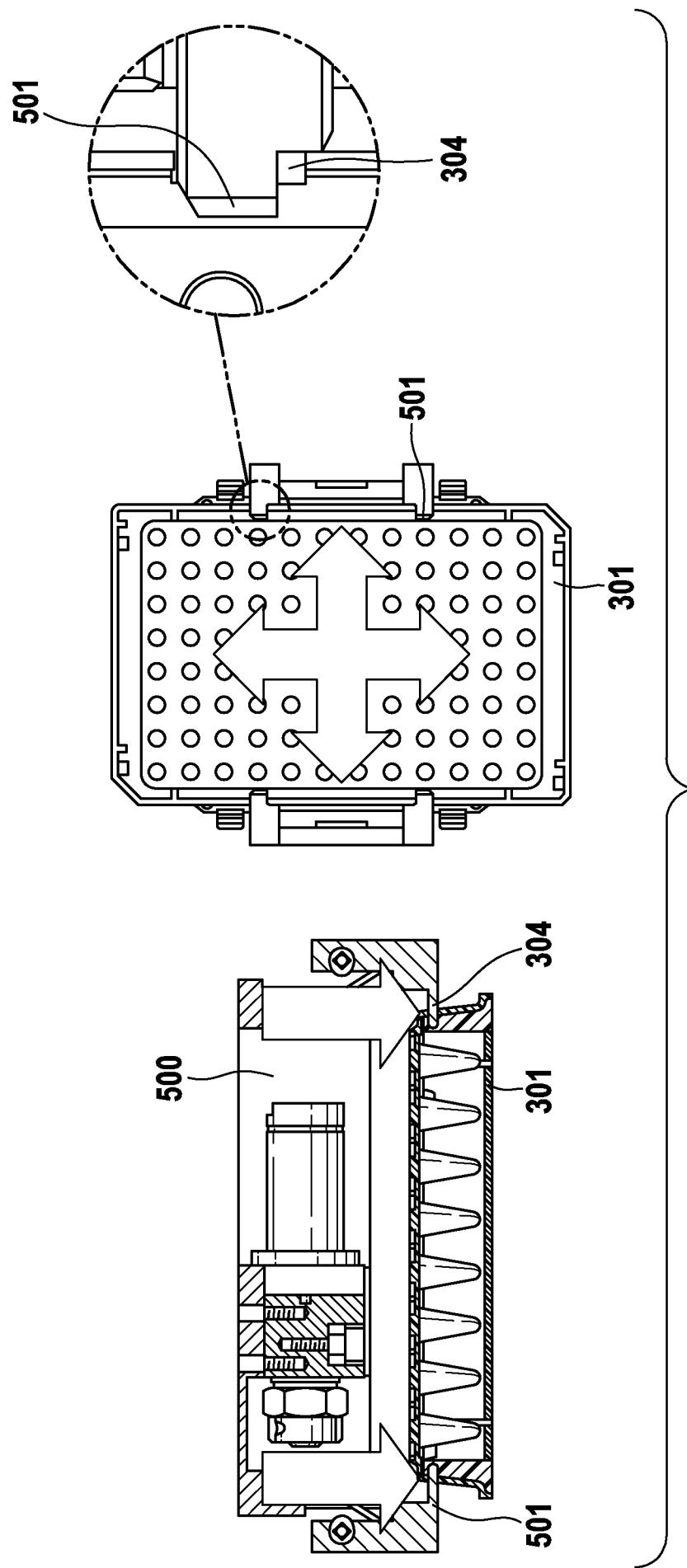


Fig. 49

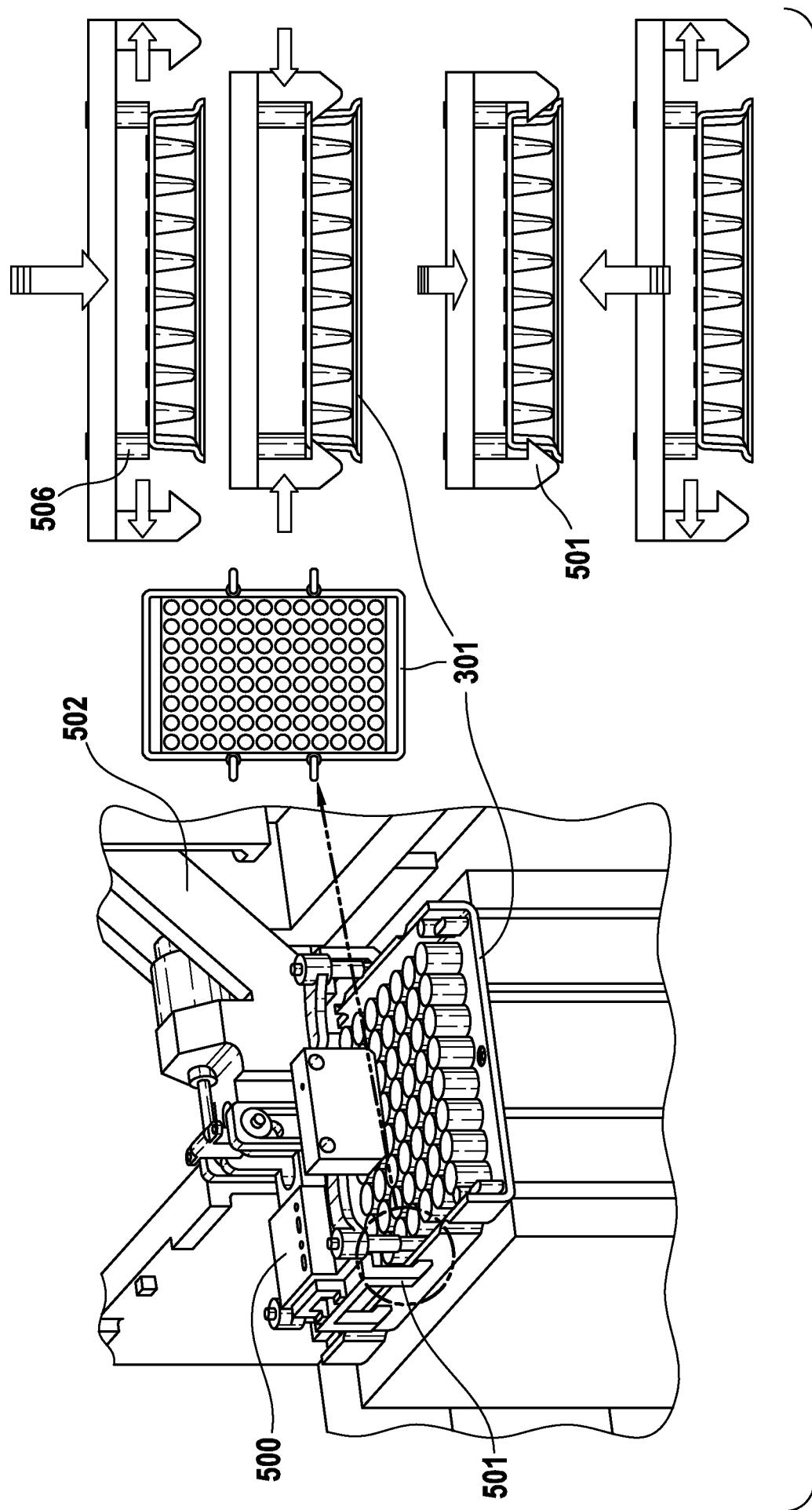


Fig. 50a

25/33

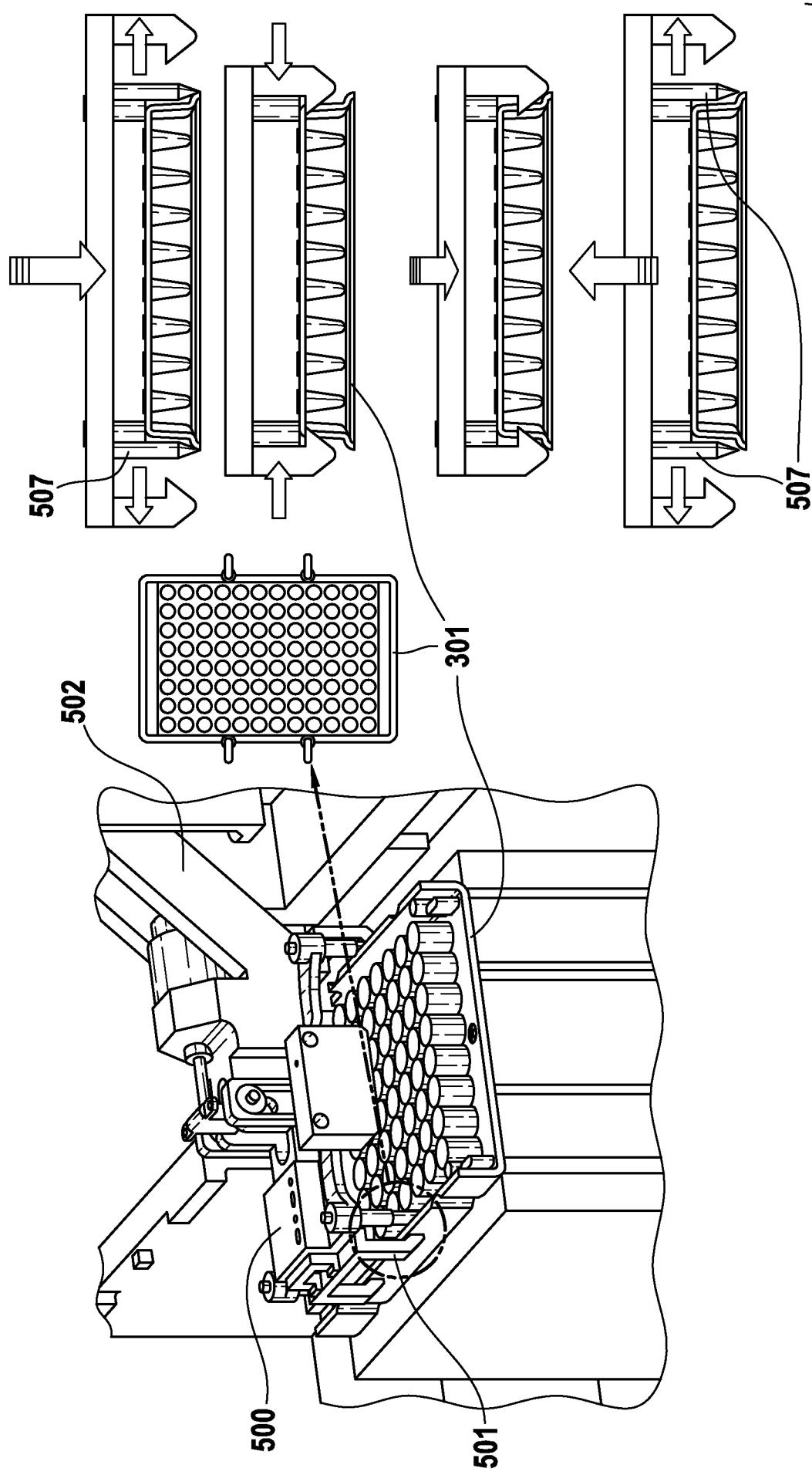
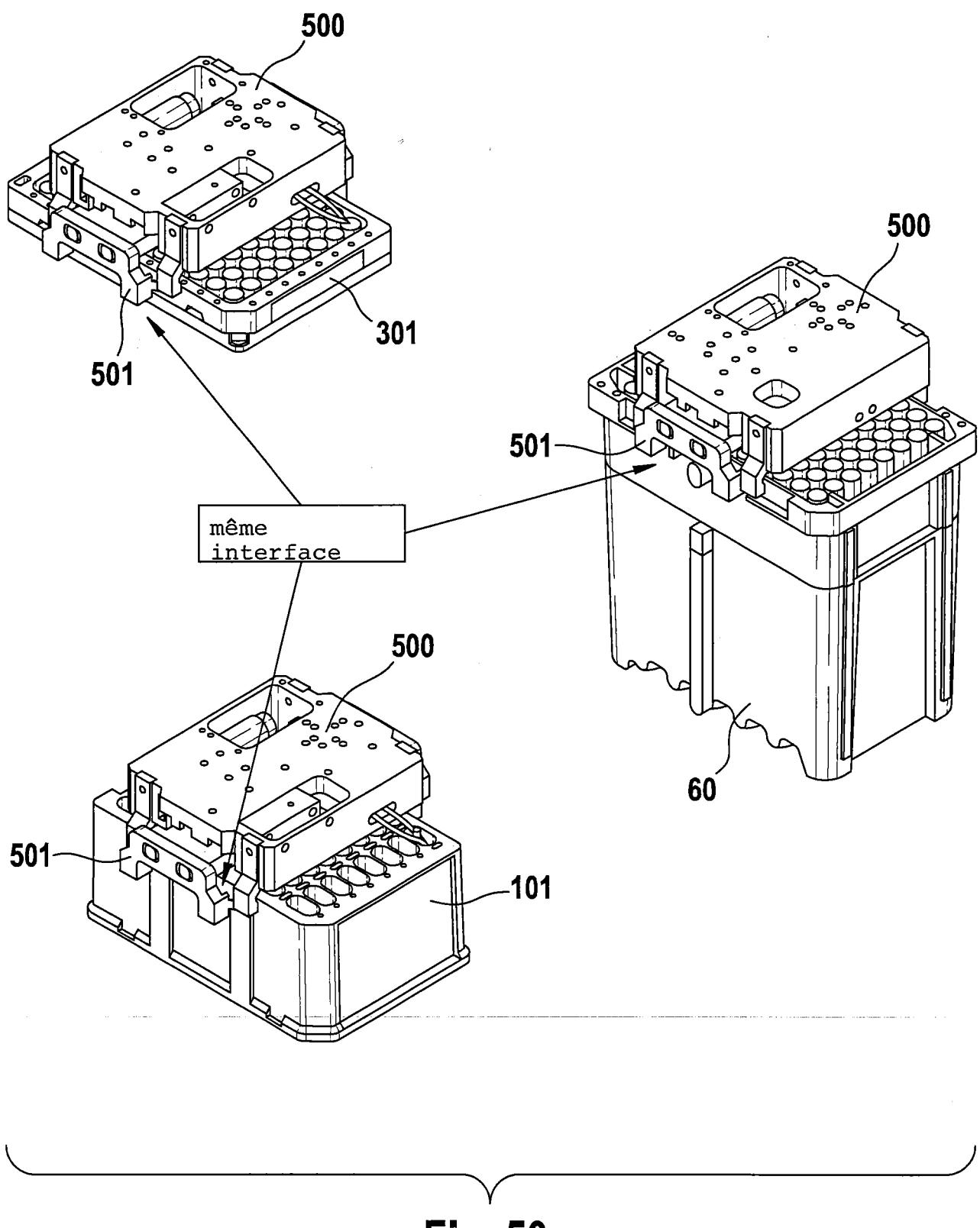


Fig. 50b



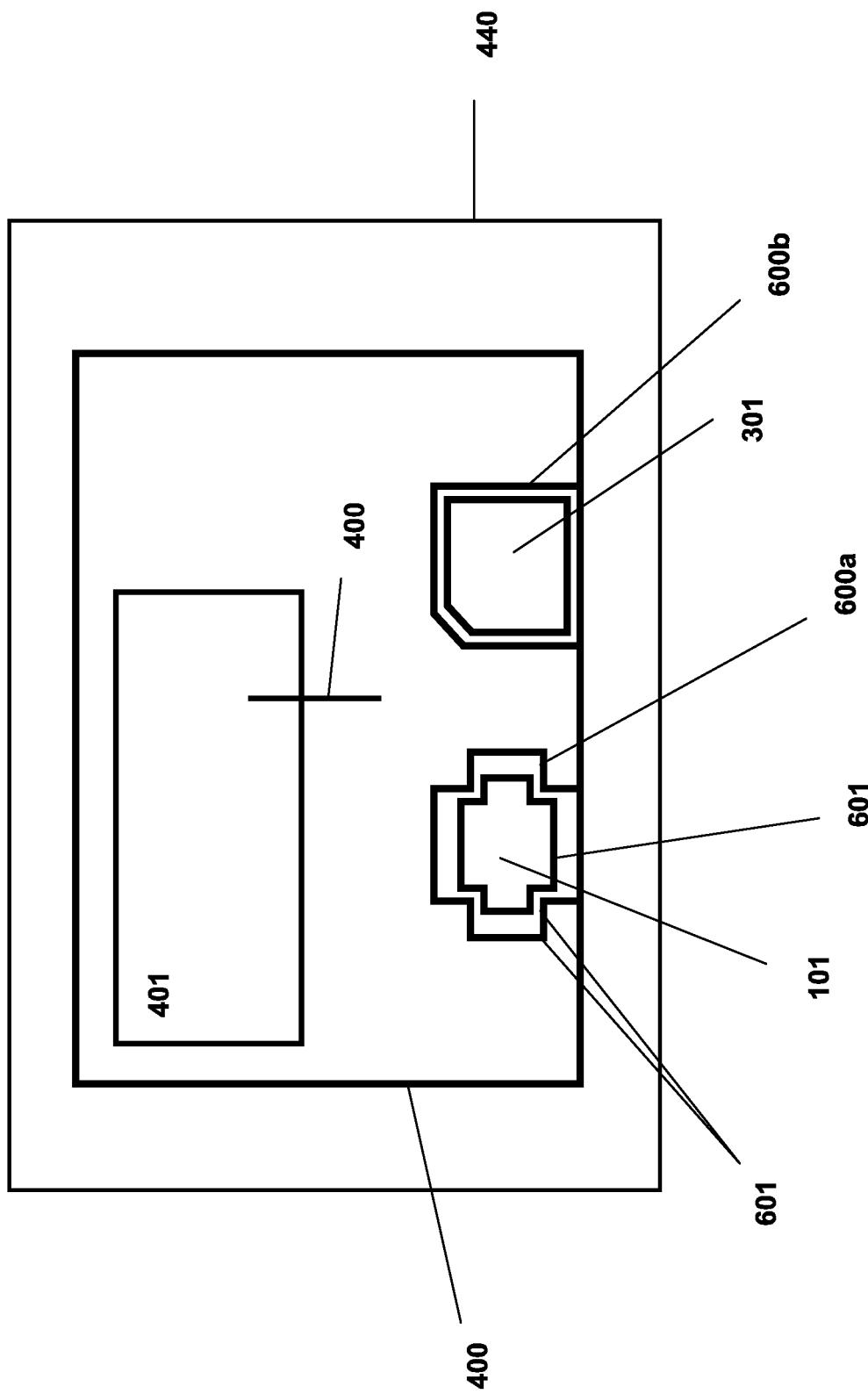
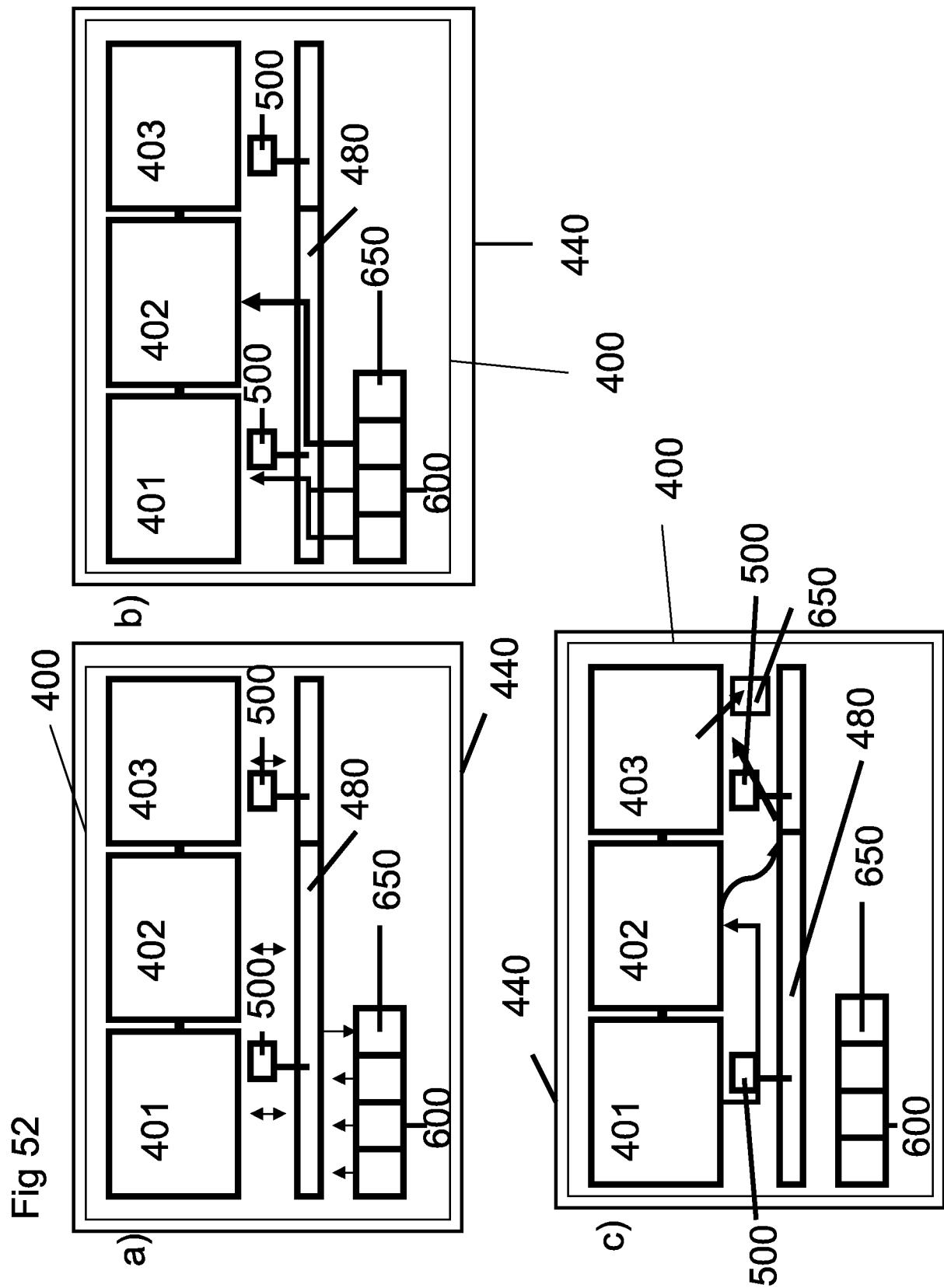


Fig. 51



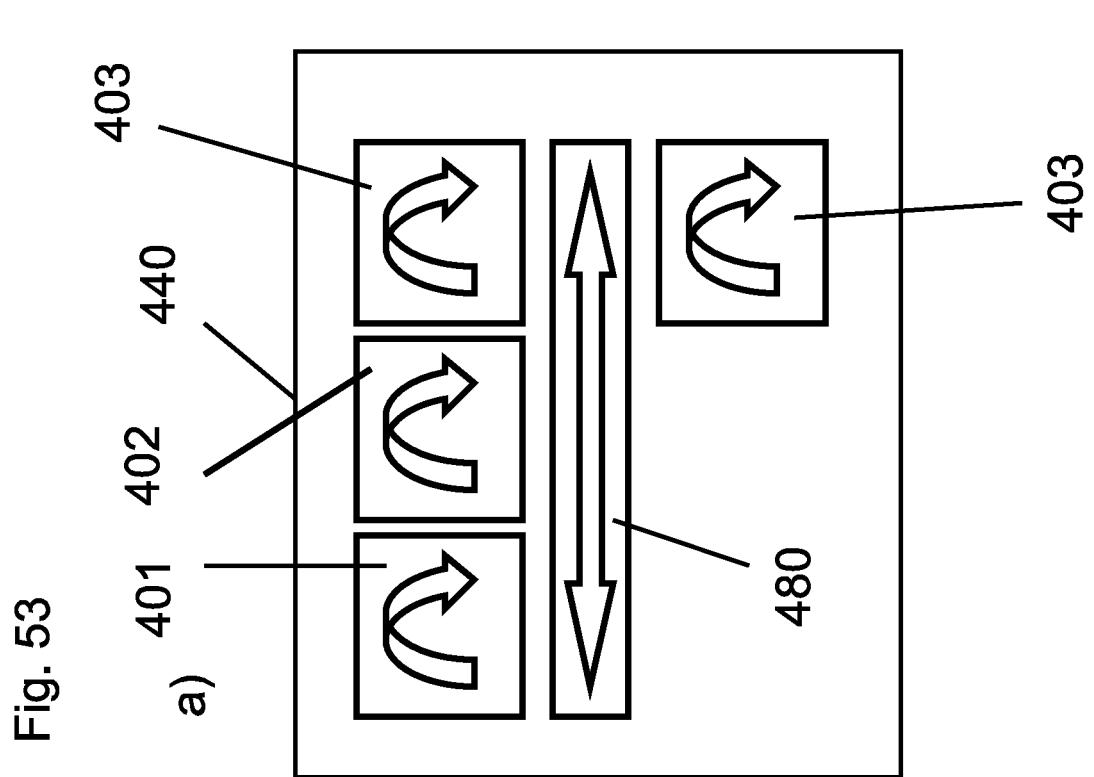


Fig. 53

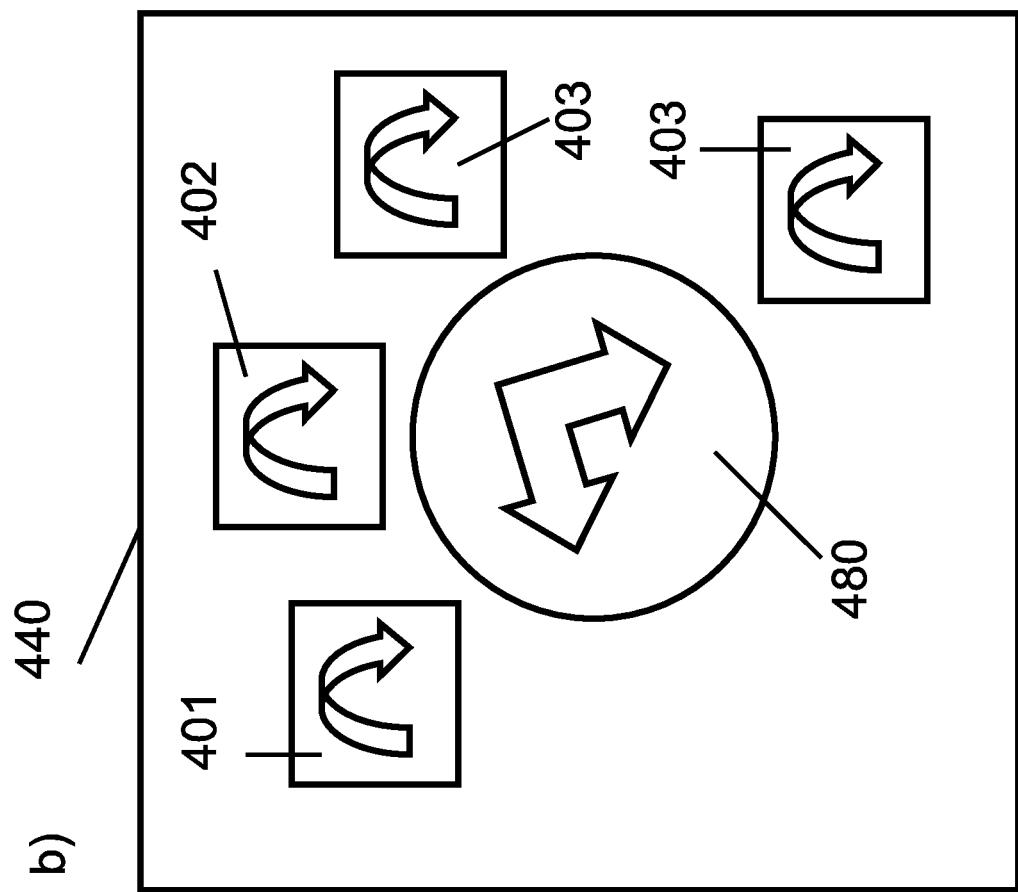
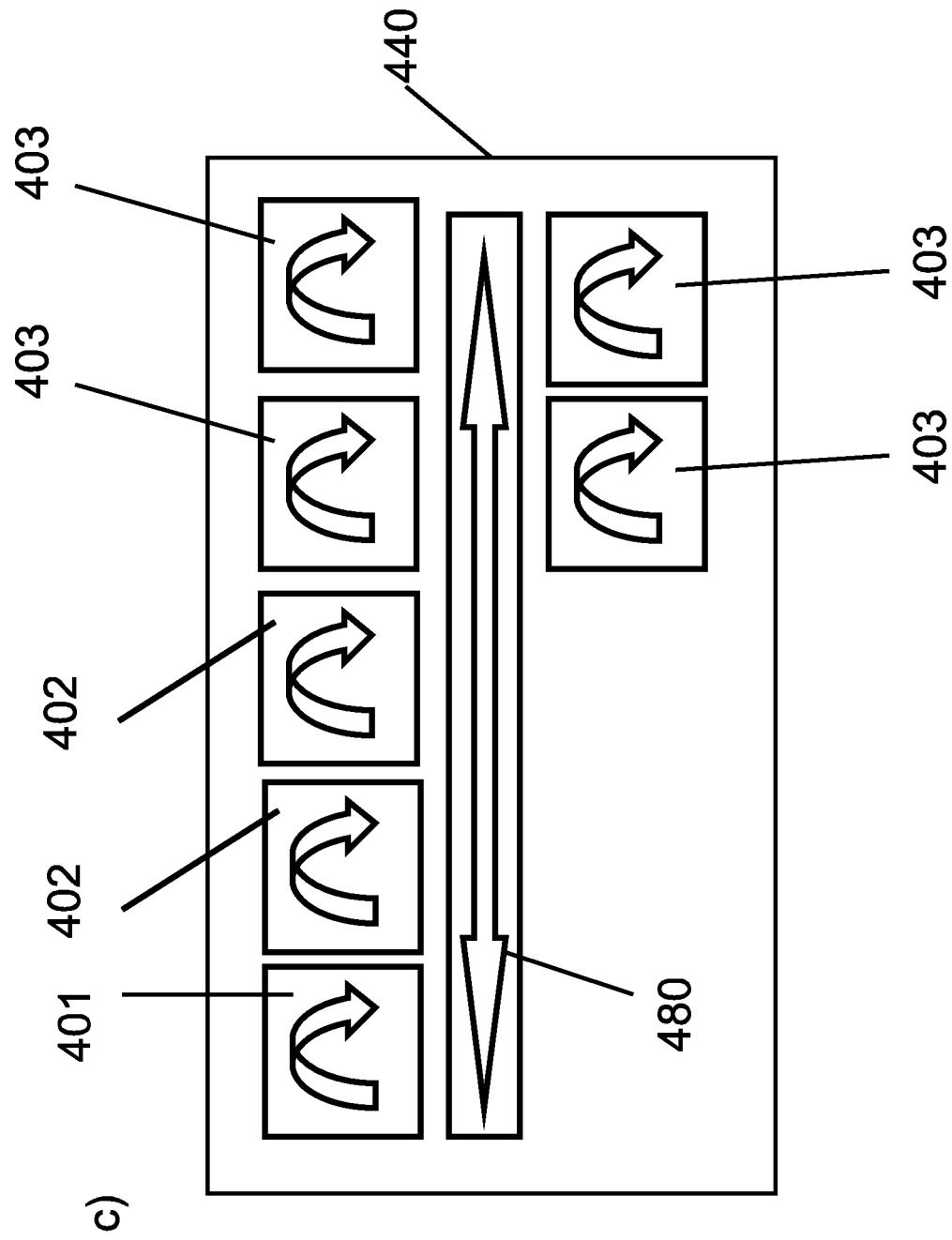


Fig. 53



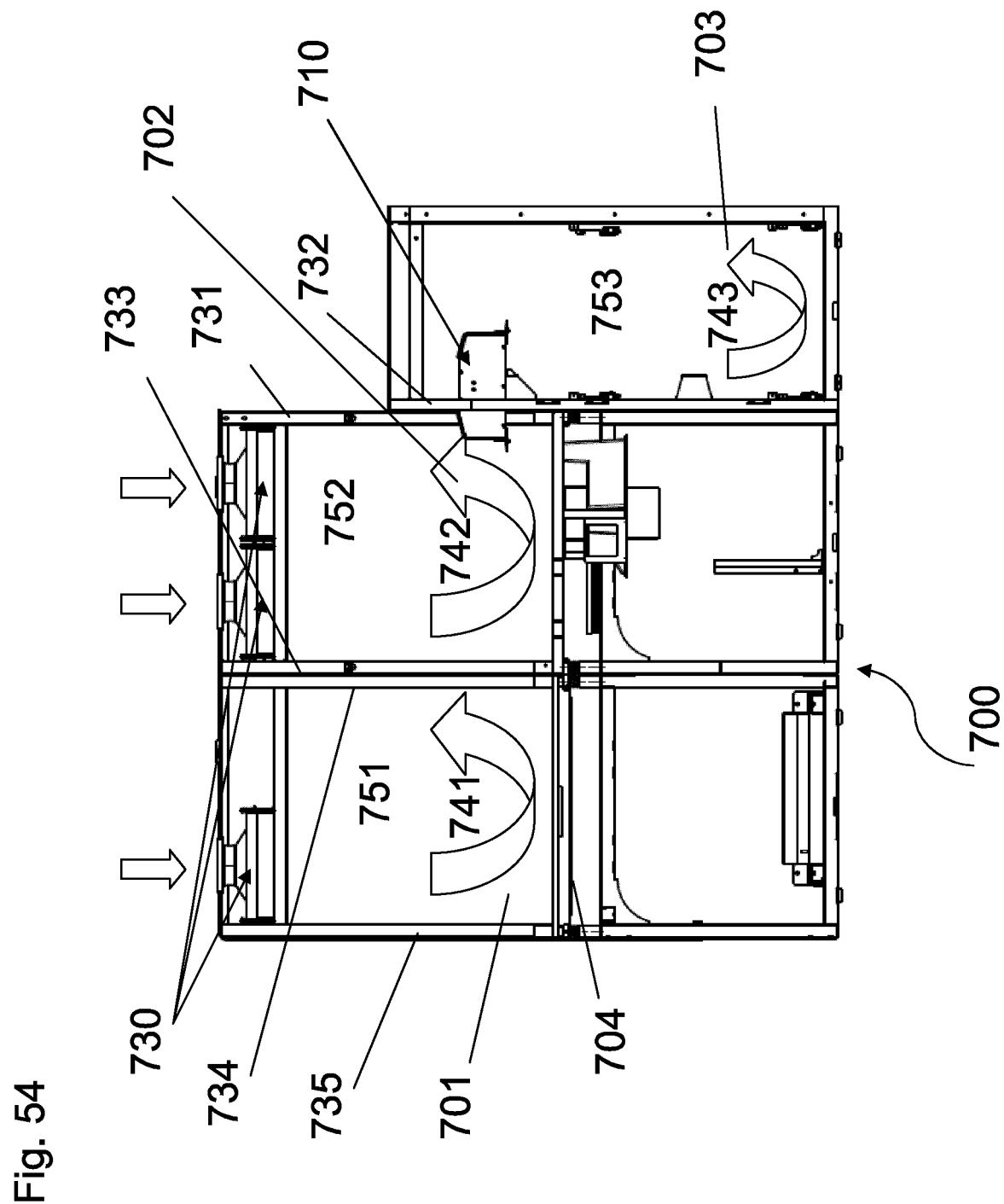
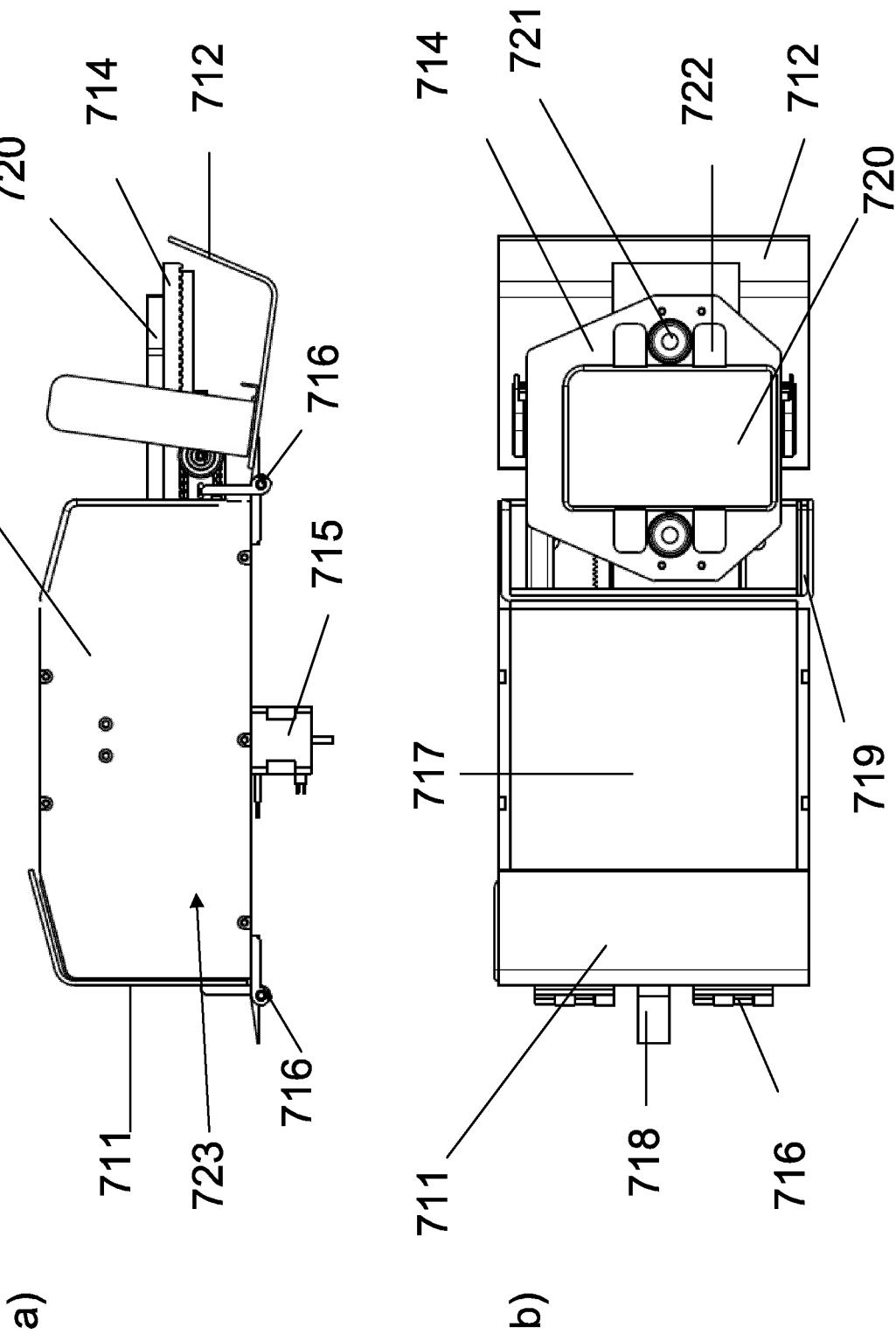


Fig. 55



33/33

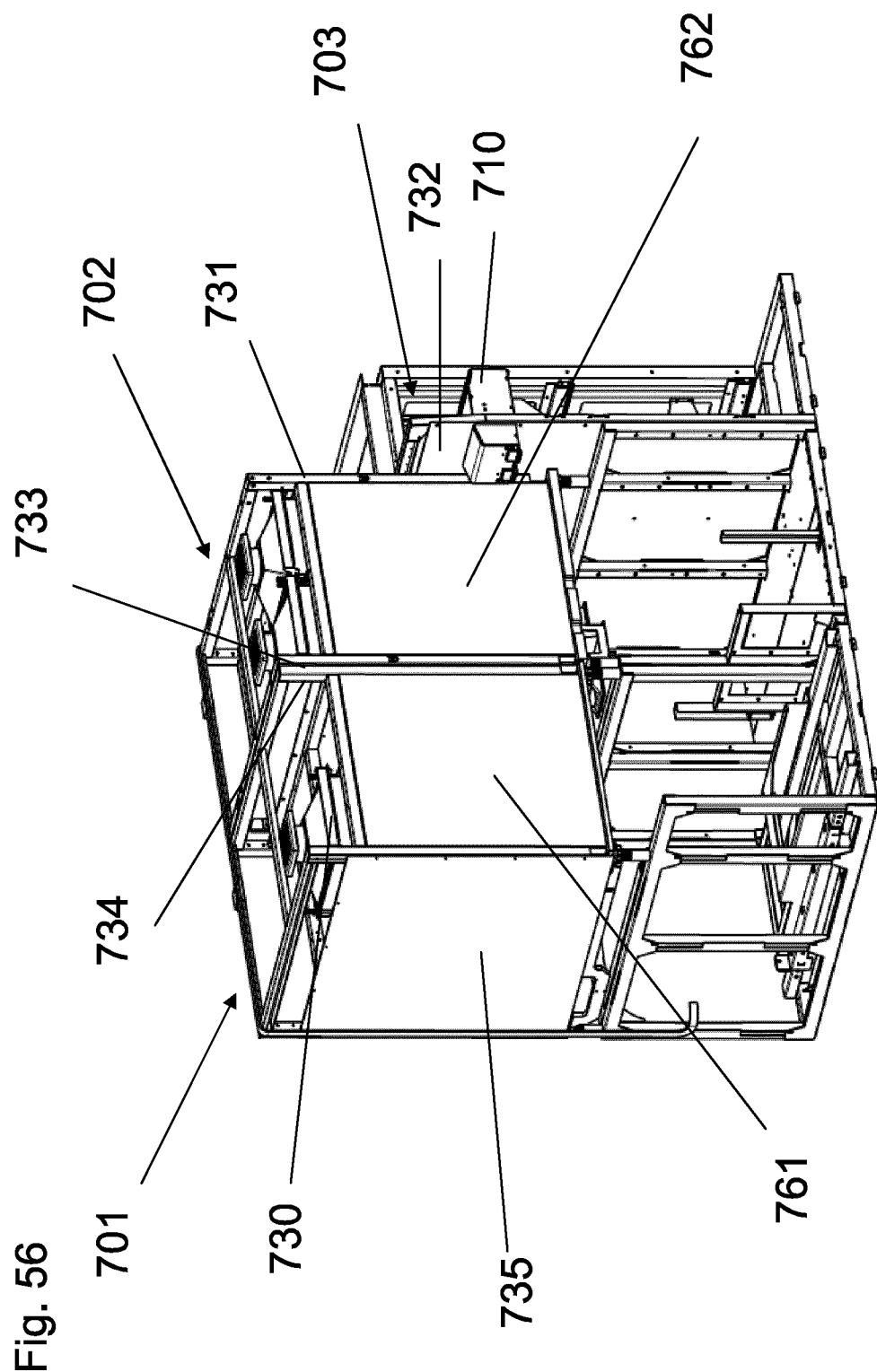


Fig. 56