

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 794**

51 Int. Cl.:

G01N 21/75 (2006.01)
G01N 21/76 (2006.01)
C40B 60/12 (2006.01)
G01N 21/25 (2006.01)
G02B 7/36 (2011.01)
G01N 21/64 (2006.01)
G01N 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2014** **PCT/US2014/010182**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2014** **WO14107576**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2014** **E 14735206 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024** **EP 2941633**

54 Título: **Aparatos, métodos y reactivos de ensayo**

30 Prioridad:

04.01.2013 US 201361749097 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2024

73 Titular/es:

MESO SCALE TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)
1601 Research Boulevard
Rockville, MD 20850, US

72 Inventor/es:

CHAMBERLIN, IAN;
CLINTON, CHARLES, M.;
GLEZER, ELI, N.;
JEFFREY-COKER, BANDELE;
KOCHAR, MANISH;
KOVACS, SANDOR;
LE, D.T.;
LEIMKUEHLER, AARON;
SIGAL, GEORGE;
TABAKIN, LEO y
WILLOUGHBY, JON

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 978 794 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparatos, métodos y reactivos de ensayo

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La invención se refiere a instrumentos y métodos para realizar ensayos. Ciertas formas de realización de los instrumentos y métodos de la invención pueden usarse para realizar muestreos automáticos, preparación de muestras y/o análisis de muestras en un formato de ensayo de placas de múltiples pocillos.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

[0002] Se han desarrollado numerosos métodos y sistemas para realizar ensayos químicos, bioquímicos y/o biológicos. Estos métodos y sistemas son esenciales en una variedad de aplicaciones que incluyen diagnóstico médico, prueba de alimentos y bebidas, monitorización ambiental, control de calidad de fabricación, descubrimiento de fármacos e investigación científica básica.

[0003] Las placas de ensayo de múltiples pocillos (también conocidas como placas de microtitulación o microplacas) se han convertido en un formato estándar para el procesamiento y análisis de múltiples muestras. Las placas de ensayo de múltiples pocillos pueden tomar una variedad de formas, tamaños y figuras. Por conveniencia, han aparecido algunos estándares para la instrumentación usada para procesar muestras para ensayos de alto rendimiento. Las placas de ensayo de múltiples pocillos se fabrican normalmente en tamaños y formas estándar, y tienen disposiciones estándar de pocillos. Las disposiciones de los pocillos incluyen las encontradas en placas de 96 pocillos (matriz de pocillos de 12×8), placas de 384 pocillos (matriz de pocillos de 24×16) y placas de 1536 pocillos (matriz de pocillos de 48×32). La Sociedad de Detección Biomolecular ha publicado especificaciones recomendadas de microplacas para una variedad de formatos de placa (véase <http://www.sbsonline.org>).

[0004] Hay una variedad de lectores de placa disponibles para realizar mediciones de ensayo en placas de múltiples pocillos incluyendo lectores que miden cambios en la absorbancia óptica, emisión de luminiscencia (por ejemplo, fluorescencia, fosforescencia, quimioluminiscencia y electroquimioluminiscencia), emisión de radiación, cambios en la dispersión de luz y cambios en un campo magnético. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2004/0022677 y la patente de EE.UU. nº 7,842,246, respectivamente, de Wohlstadter *et al.* describen soluciones que son útiles para llevar a cabo ensayos de ECL singleplex y multiplex en un formato de placa de múltiples pocillos. Incluyen placas que comprenden una parte superior de placa con orificios pasantes que forman las paredes de los pocillos y un fondo de placa que está sellado contra la parte superior de placa para formar el fondo de los pocillos. El fondo de la placa tiene capas conductoras con patrón que proporcionan a los pocillos superficies de electrodo que actúan como soportes de fase sólida para reacciones de unión, y como electrodos para inducir electroquimioluminiscencia (ECL). Las capas conductoras también pueden incluir contactos eléctricos para aplicar energía eléctrica a las superficies de electrodo.

[0005] El documento EP 1 804 908 A2 describe electrodos de punta hueca para la administración localizada espacialmente de sustancias a una o más dianas biológicas presentes en una población que comprende moléculas diana y no diana, macromoléculas y/o células. Además, se muestran placas de electrodo para recibir una o más de dichas puntas, placas de electrodo de punta que comprenden placas de electrodo que comprenden una o más puntas de electrodo, y sistemas que comprenden electrodos de punta y recipientes para contener una o más dianas biológicas, por ejemplo, tales como moléculas, macromoléculas y/o células. El documento WO 97/49987 A1 describe un método de cribado de alto rendimiento y un aparato. El método incluye colocar células en un sustrato que define una pluralidad de micropocillos discretos, a una densidad de pocillo mayor de aproximadamente $100/\text{cm}^2$. Dill Kilian: "Microelectrode Protein Microarrays" en: "Immunoassay and Other Bioanalytical Techniques", 1 de enero de 2007 (2007-01-01), CRC Press, páginas 445-464 muestra un dispositivo de biochip microfluídico. La divulgación de este documento está relacionada casi completamente con la estructura del dispositivo de biochip. El documento US 2010/285981 A1 describe dispositivos que permiten el análisis simultáneo de múltiples biochips. En particular, los dispositivos están configurados para contener múltiples cartuchos que comprenden biochips que comprenden matrices tales como matrices de ácidos nucleicos, y permiten un análisis de alto rendimiento de muestras.

[0006] A pesar de tales métodos y sistemas conocidos para realizar ensayos, se necesitan instrumentos y métodos mejorados para realizar muestreos automatizados, preparación de muestras y/o análisis de muestras en un formato de ensayo de placas de múltiples pocillos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0007] La invención se refiere a un instrumento para realizar un ensayo de luminiscencia en muestras contenidas en una placa de múltiples pocillos con las características según la reivindicación 1 y un método para realizar un

ensayo de luminiscencia en muestras contenidas en una placa de múltiples pocillos con las características según la reivindicación 15. Se definen aspectos adicionales en las respectivas reivindicaciones dependientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008]

Las figuras 1(a)-(b) muestran una vista frontal y posterior, respectivamente, del aparato 100 con una cubierta estilizada y las figuras 1(c)-(d) muestran las vistas frontal y posterior correspondientes, respectivamente, del aparato sin la cubierta.

Las figuras 2(a)-(c) muestran vistas detalladas del subsistema de manejo de la placa y del subsistema de detección de la luz.

La Fig. 3 muestra una vista del cajón extraíble del subsistema de manipulación de placas dentro del aparato 100.

Las figuras 4(a)-(f) muestran diversas vistas detalladas del cajón extraíble 240 y los subcomponentes colocados dentro del cajón.

Las figuras 5(a)-(o) muestran vistas detalladas del carro de placa y el mecanismo de enganche de placa.

Las figuras 6(a)-(b) muestran dos formas de realización alternativas de un mecanismo de enfoque óptico que puede incorporarse en el aparato.

Las figuras 7(a)-(l) muestran vistas detalladas del mecanismo de contacto de placa.

Las figuras 8(a)-(c) muestran varios componentes del subsistema de detección de luz.

La figura 9 muestra un ejemplo no limitativo de una configuración de lente que puede usarse en el subsistema de detección de luz, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE FORMAS DE REALIZACIÓN ESPECÍFICAS DE LA INVENCION

[0009] La sección de descripción detallada proporciona descripciones de ciertos ejemplos y formas de realización de la invención que no deben considerarse limitantes sino que están destinadas a ilustrar ciertos aspectos inventivos. A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular. Los artículos "un" y "una" se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. Además, una reivindicación que menciona "que comprende" permite que la inclusión de otros elementos esté dentro del alcance de la reivindicación; la invención también se describe mediante tales reivindicaciones que mencionan las frases de transición "que consiste esencialmente en" (es decir, que permiten la inclusión de otros elementos que están dentro del alcance de la reivindicación si no afectan materialmente la operación de la invención) o "que consiste en" (es decir, que permiten solo los elementos enumerados en la reivindicación distintos de elementos auxiliares o actividades intrascendentes que están normalmente asociados con la invención) en lugar del término "que comprende". Cualquiera de estas tres transiciones puede usarse para reivindicar la invención.

[0010] En el presente documento se describe un aparato para realizar ensayos en un formato de placa de múltiples pocillos que tiene uno o más de los siguientes atributos deseables: (i) alta sensibilidad, (ii) gran rango dinámico, (iii) pequeño tamaño y peso, (iv) capacidad de multiplexación basada en matrices, (v) operación automatizada; y (vi) capacidad para manipular múltiples placas. También se describen componentes y subsistemas usados en tal aparato y métodos de uso del aparato y los subsistemas. El aparato y los métodos pueden usarse con una variedad de técnicas de detección de ensayos que incluyen, pero no se limitan a, técnicas que miden una o más señales detectables. Algunos de ellos son adecuados para mediciones de electroquimioluminiscencia y, en particular, formas de realización que son adecuadas para su uso con placas de múltiples pocillos con electrodos integrados (y métodos de ensayo que usan estas placas) tales como los descritos en la publicación de EE.UU. 2004/0022677 y la patente de EE.UU. n° 7,842,246, respectivamente, de Wohlstadter *et al.*, y la solicitud de EE.UU. 11/642,970 de Glezer *et al.*

[0011] En una forma de realización preferida, se proporciona un aparato para realizar ensayos de luminiscencia en placas de múltiples pocillos. Una forma de realización comprende un subsistema de detección de luz y un subsistema de manipulación de placas, donde el subsistema de manipulación de placas incluye un recinto hermético a la luz que proporciona un entorno libre de luz donde se pueden llevar a cabo mediciones de luminiscencia. El recinto incluye un alojamiento y un cajón extraíble que se coloca dentro del alojamiento. El alojamiento también incluye una parte superior de alojamiento que tiene una o más aberturas de introducción de placa a través de las cuales las placas pueden bajarse o retirarse de una plataforma de traslación de placa (manual o mecánicamente) dentro del cajón. Se usa una puerta deslizante hermética a la luz en el alojamiento para sellar las aberturas de introducción de la placa de la luz ambiental antes de llevar a cabo las mediciones de luminiscencia. El alojamiento incluye además una abertura de detección que está acoplada a un detector de luz montado en la parte superior del alojamiento y uno o más apiladores de placas montados en la parte superior del alojamiento por encima de las aberturas de introducción de placas, donde los apiladores de placas están

configurados para recibir o entregar placas a elevadores de placas dentro del cajón extraíble. El cajón extraíble incluye una plataforma de traslación de placa para trasladar una placa horizontalmente en el cajón a zonas dentro del aparato donde se llevan a cabo pasos específicos de procesamiento y/o detección del ensayo. El cajón extraíble también incluye uno o más elevadores de placa con una plataforma de elevación de placa que puede elevarse y bajarse dentro del cajón, donde los elevadores de placa están colocados debajo de la una o más aberturas de introducción de placa. La plataforma de traslación de placas está configurada para colocar placas por debajo de la abertura de detección y para colocar placas por encima de los elevadores de placas en las plataformas de elevación de placas.

[0012] El aparato también incluye un detector de luz que está montado en la abertura de detección en la parte superior del alojamiento (por ejemplo, a través de un conector o deflector hermético a la luz). En ciertas formas de realización, el detector de luz es un detector de luz de formación de imágenes tal como una cámara CCD y también puede incluir una lente. El detector de luz puede ser un detector de luz convencional tal como un fotodiodo, un fotodiodo de avalancha, un tubo fotomultiplicador o similares. Los detectores de luz adecuados también incluyen matrices de dichos detectores de luz. Los detectores de luz que pueden usarse también incluyen sistemas de formación de imágenes tales como cámaras CCD y CMOS. Los detectores de luz también pueden incluir lentes, guías de luz, etc. para dirigir, enfocar y/o formar imágenes de luz en los detectores. En ciertas formas de realización específicas, se usa un sistema de formación de imágenes para obtener imágenes de luminiscencia de matrices de dominios de unión en uno o más pocillos de una placa de ensayo y el aparato de ensayo notifica los valores de luminiscencia para la luminiscencia emitida desde elementos individuales de las matrices. El detector de luz está montado en la parte superior del alojamiento con un sello hermético a la luz. Los componentes adicionales del aparato incluyen contactos de placa para hacer contacto eléctrico con las placas y proporcionar energía eléctrica a los electrodos en pocillos colocados debajo del detector de luz (por ejemplo, para inducir ECL).

[0013] En las figuras se ilustran formas de realización específicas del aparato de la invención. Las figuras 1(a)-(b) muestran una vista frontal y posterior, respectivamente, del aparato 100 con una cubierta estilizada, y las figuras 1(c)-(d) muestran las vistas frontal y posterior correspondientes, respectivamente, del aparato sin la cubierta. Como se muestra, por ejemplo, en la Fig. 1(c), el aparato incluye un subsistema de detección de luz 110 y un subsistema de manipulación de placas 120. Se proporciona una vista más detallada en las figuras 2(a)-(b). El subsistema de manipulación de placas 120 incluye un recinto hermético a la luz 130 que comprende un alojamiento 231 que tiene una parte superior 232, una parte inferior 233, una parte frontal 234 y una parte trasera 235 del alojamiento. El alojamiento también incluye una pluralidad de características de alineación y el alojamiento está adaptado para recibir un cajón extraíble 240 que comprende una parte frontal del cajón extraíble y que consiste en un elemento de fundición unitario. Las paredes del cajón extraíble definen un sub-bastidor rígido x-y, 415 en la Figura 4(d), que incluye una pluralidad de características de alineación complementaria. Cuando el cajón está colocado adecuadamente dentro del alojamiento, las características de alineación y alineación complementaria se acoplan y engranan, alineando de este modo el cajón y sus componentes con los componentes del subsistema de detección de luz. Cuando las características de alineación/alineación complementaria están acopladas, el peso del cajón extraíble es soportado por la parte superior del alojamiento. El cajón extraíble 240 en el aparato 100 representado en las figuras 1(a)-(b) se muestra mejor en la figura 3, estando en la posición parcialmente abierta o cerrada. El cajón extraíble 240 también se ilustra en la Figura 4(a) portando varios subsistemas internos descritos en detalle a continuación y en la Figura 4(b) instalándose dentro del alojamiento 231, donde la parte trasera del alojamiento 235 y un lado del alojamiento se omiten para mayor claridad. La Figura 4(c) muestra el alojamiento 231 con características de abertura y alineación 405, 406 y 407 colocadas y dimensionadas para recibir el cajón extraíble 240.

[0014] En una forma de realización, el subsistema de manipulación de placas comprende además un sensor de placas configurado para detectar una placa en el subsistema. Los sensores de placa adecuados incluyen, pero no se limitan a, un sensor capacitivo, un interruptor de contacto, un sensor ultrasónico, un sensor de peso o un sensor óptico, o una combinación de los mismos.

[0015] Con referencia a la figura 2(a), la parte superior del alojamiento 232 incluye también una o mas aberturas de introducción (y expulsión) de placa, 236 y 237, respectivamente, a través de las cuales las placas se bajan sobre o se retiran de la plataforma de traslación de placa (manual o mecánicamente). Se usa una puerta deslizante hermética a la luz (mostrada en la figura 2(c) como 239) para sellar las aberturas de introducción de placa 236, 237 de la luz ambiental antes de llevar a cabo mediciones de luminiscencia. Además, la parte superior del alojamiento también incluye un controlador de identificador para leer y procesar datos almacenados en un identificador en las placas. En una forma de realización, el controlador de identificador es un lector de códigos de barras (238) montado a través de un sello hermético a la luz sobre una abertura en la parte superior del alojamiento, donde el lector de códigos de barras está configurado para leer códigos de barras en placas colocadas en la plataforma de traslación de placas dentro del alojamiento. En una forma de realización preferida, el código de barras de una placa se lee una vez que la placa se ha bajado al cajón. En una forma de realización alternativa o adicional, las placas comprenden una EEPROM o una RFID y la parte superior del alojamiento y/o el cajón incluyen un controlador de identificador adecuado para comunicarse con cada uno de estos identificadores. En otra forma de realización adicional, se puede proporcionar un controlador de identificador por

separado del aparato. En esta forma de realización, la información almacenada en un identificador unido a una placa o asociado con una placa o un conjunto de placas se transfiere al aparato a través de un ordenador y/o red unida al mismo y/o se introduce manualmente a través de una interfaz de usuario del ordenador y/o red. A este respecto, se hace referencia a la solicitud de EE.UU. con números de serie 12/844,345 y y 13/191,000.

[0016] El subsistema de manipulación de placas incluye además uno o más apiladores de placas montados en la parte superior del alojamiento 232 por encima de las aberturas de introducción de placas 236, 237, donde los apiladores de placas están configurados para recibir o entregar placas a los elevadores de placas. El subsistema de manipulación de placas incluye opcionalmente un mecanismo de calentamiento y/o enfriamiento (por ejemplo, un calentador de resistencia, un ventilador, disipadores de calor o un calentador/enfriador termoeléctrico) para mantener la temperatura del subsistema en las condiciones deseadas. También puede incluir un mecanismo de control de humedad (por ejemplo, un humidificador y/o deshumidificador, o una cámara desecante para mantener la humedad del subsistema en las condiciones deseadas.

[0017] Una vista detallada del cajón extraíble del subsistema de manipulación de placas se muestra en la Fig. 4. Con referencia a la Fig. 4(a), el cajón incluye (i) un mecanismo elevador de placas 400 con plataformas elevadoras de placas, 401 y 402, que pueden elevarse y bajarse; y (ii) una plataforma de traslación de placas 403 para trasladar una placa en una o más direcciones horizontales, donde la plataforma incluye un carro de placas 404 para soportar la placa. El carro de placas 404 tiene preferiblemente una abertura 420 para permitir que los elevadores de placas 400 colocados debajo del carro de placas 404 accedan a una placa y la eleven, y la plataforma de traslación de placas 403 está configurada para colocar placas debajo de la abertura de detección en la parte superior del alojamiento 232 y debajo de los detectores de luz dentro del sistema de detección de luz 110, y para colocar las placas encima de los elevadores de placas 400. Las plataformas de elevación de placa 401, 402 del elevador de placa 400 comprenden preferiblemente una superficie antideslizante para evitar el desplazamiento de la placa sobre la plataforma de elevación de placa durante el movimiento en el aparato. La plataforma de traslación de placa 403 tiene movimientos horizontales, por ejemplo, movimientos en un plano sustancialmente horizontal o en una dirección X y una dirección Y para trasladar una placa horizontalmente en el cajón a una o más regiones dentro del aparato donde se llevan a cabo pasos específicos de procesamiento y/o detección de ensayo. En un ejemplo no limitativo, como se ilustra en la Figura 4(e), la plataforma de traslación de placas 403 se puede mover en una dirección horizontal a lo largo del carril 422, y el carro de placas 404 se puede mover sobre el carril 424 en la plataforma de traslación de placas 403 en una dirección horizontal ortogonal. En una forma de realización preferida, la plataforma de traslación de placas tiene dos ejes de movimiento, x e y, y motores acoplados a los ejes de movimiento permiten el movimiento automatizado de placas en la plataforma.

[0018] La inclusión de un cajón extraíble 240 en el recinto hermético a la luz 130 mejora la capacidad de servicio y de fabricación del aparato. Con el fin de asegurar la alineación adecuada del cajón 240 dentro del alojamiento 231 y, por lo tanto, la alineación adecuada de los subsistemas dentro del cajón 240 con el subsistema de detección de luz 110, el alojamiento incluye una pluralidad de características de alineación y el sub-bastidor x-y del cajón incluye una pluralidad de características de alineación complementaria configuradas para acoplarse y engranarse con las características de alineación del alojamiento. En la Fig. 4(b) se muestra una vista de corte del cajón 240 colocado dentro del alojamiento 231 con la parte trasera del alojamiento 235 y un lado del alojamiento omitidos para mayor claridad y correctamente alineado con el subsistema de detección de luz 110.

[0019] En una forma de realización preferida, las características de alineación del cajón 240 comprenden una pluralidad de orificios y las características de alineación correspondientes en el alojamiento 231 comprenden una pluralidad de pasadores dimensionados para encajar dentro de los orificios. Como se muestra en la Fig. 4(c), el alojamiento 231 incluye preferiblemente al menos tres pasadores de alineación, los pasadores 405 y 406 que se colocan en la parte frontal 234 del alojamiento, y el pasador 407, que se coloca en el extremo opuesto del alojamiento. Se pueden incluir características de alineación adicionales en el alojamiento y el cajón, según sea necesario. Preferiblemente, las características de alineación están colocadas o calibradas con respecto a la parte superior del alojamiento, de manera que el peso del cajón 240 está soportado por la parte superior 232 del alojamiento. Las características de alineación complementaria en el cajón que están configuradas para acoplarse y engranarse con los pasadores de alineación 405, 406 y 407, se muestran en la Fig. 4(d) como orificios 408, 409, 410 (en la forma de realización mostrada en la Fig. 4(d), el pasador de alineación 405 se acopla y se engrana con el orificio 408, el pasador 406 se acopla y se engrana con el orificio 409, y el pasador 407 se acopla y se engrana con el orificio 410). Además, el cajón también incluye enganches de alineación, 416 y 417 (mostrados en la Fig. 4(a)) que se acoplan y se engranan con cierres de alineación complementaria, 418 y 419 (Fig. 4(c)), para bloquear/desbloquear el cajón dentro del alojamiento.

[0020] Debido a que las características de alineación 405-407 y 408-410 están situadas o calibradas en la parte superior del alojamiento 232, mientras que el cajón extraíble 240 se inserta en el alojamiento 231 guiado por el bastidor X-Y 415, después de que el cajón extraíble 240 se inserte completamente en el alojamiento 231, el peso del cajón 240 y los componentes en el mismo son soportados por la parte superior del alojamiento 232. Una ventaja de esta característica es que, dado que el sistema de detección de luz 110 también está montado en la parte superior del alojamiento 232, cualquier calibración o alineación de los subsistemas en el cajón 240 al

sistema de detección de luz 110 puede llevarse a cabo directamente con respecto al sistema de detección de luz 110, sin tener que tener en cuenta ningún espacio o separación entre el cajón 240 y la parte superior del alojamiento 232.

[0021] Una o más características de acoplamiento/bloqueo adicionales pueden incluirse en el alojamiento y/o cajón, por ejemplo, como se muestra en la Fig. 4(e), en la que el pasador accionado por resorte 411 está montado en el cajón 240 y configurado para acoplarse y engranarse con un orificio 412 posicionado en el carro de placa 403. En una forma de realización, se usa un solenoide para accionar un pasador accionado por resorte, tal como el pasador 411. En la forma de realización mostrada en la Fig. 4(f), cuando el carro de placa y la plataforma de traslación de placa están alineados, la característica de alineación en la plataforma de traslación de placa, el pasador 411, se acopla y engrana con una característica de bloqueo correspondiente en el carro de placa, el elemento 412, como se muestra en la Fig. 4(f). Estas características de alineación y/o acoplamiento bloquean el carro de placa en su lugar para proteger el subconjunto de daños, por ejemplo, durante el transporte y/o la instalación.

[0022] En una forma de realización preferida adicional, como se muestra en las figuras 4(c)-(d), la parte superior del alojamiento comprende un mecanismo de contacto de conexión eléctrica 413, y la parte frontal del cajón comprende una conexión eléctrica complementaria, el elemento 414, donde la conexión eléctrica y su complementaria están configuradas para acoplarse y engranarse entre sí tras la inserción y alineación adecuadas del cajón dentro del alojamiento.

[0023] Con referencia a la Fig. 4(a), en una forma de realización preferida, el carro de placa comprende una plataforma de carro 404 y un mecanismo de enganche de placa configurado para recibir y acoplar una placa ejemplar en lo sucesivo etiquetada como 426 colocada en la plataforma de carro 404, como se muestra en la Fig. 5(a)-(b) (la Fig. 5(a) muestra una vista del carro de placa con una placa 426 bloqueada en su lugar y la Fig. 5(b) muestra la misma vista con los componentes del mecanismo de enganche de placa visibles y acoplados con la placa en una posición bloqueada). Como se muestra en la Fig. 5(b), los bordes exteriores de la placa siguen una convención de diseño estándar para placas de múltiples pocillos e incluyen un faldón 522 que rodea y está a una altura más baja que las paredes de la placa (se muestra una vista ampliada en la Fig. 5(o)). En otras palabras, el faldón 522 está situado cerca de la parte inferior de la placa 426. El mecanismo de enganche de la placa está diseñado para empujar el borde exterior del faldón en dos lados ortogonales de la placa contra dos topes físicos correspondientes en el carro de la placa, para proporcionar un posicionamiento definido y reproducible de la placa en el carro. El mecanismo de enganche de placa también está diseñado para aplicar una fuerza física hacia abajo en ubicaciones definidas en la parte superior del faldón de placa para mantener de manera reproducible y fija la placa en la dimensión vertical.

[0024] Una vista del carro de placa 404 y el mecanismo de enganche de placa con una placa 420 se muestra en la Fig. 5(a)-(b). Una secuencia que ilustra las operaciones del mecanismo de enganche de placa se muestra en las figuras 5(c)-5(f) y se analiza a continuación. En una forma de realización específica, el carro de placa 404 soporta una placa multipocillo 426 (o un consumible que tiene la misma huella y geometría física externa que una placa multipocillo/microtituladora configurada para su uso en un aparato tal como se describe en el presente documento) que tiene al menos un primer, segundo, tercer y cuarto lado y donde el primer y tercer lado están sustancialmente paralelos entre sí y los lados segundo y cuarto están sustancialmente paralelos entre sí. El carro de placa 404 define una abertura 420 que tiene una forma sustancialmente igual a la de la placa de múltiples pocillos 426 y que tiene dimensiones más pequeñas que la placa de múltiples pocillos para soportar un faldón o saliente 522 colocado alrededor de un perímetro de la placa de múltiples pocillos 426. El carro de placa comprende además una primera (501) y segunda (513) superficie de tope que cuando la placa 426 está completamente enganchada, definen las posiciones horizontales del faldón 522 en el primer y segundo lado de la placa de múltiples pocillos, respectivamente. El mecanismo de enganche de placa es móvil desde una configuración abierta, como se muestra mejor en las Figuras 5(i) y 5(j) para aceptar una placa 426 a una configuración de sujeción para enganchar la placa al carro de placa, como se muestra mejor en las Figuras 5(a) y 5(b).

[0025] El mecanismo de enganche de placa comprende (i) un primer miembro de enganche (509) sesgado a la posición de sujeción y que consiste en un pedal 511, una varilla de accionamiento 510 y un resorte 512, que proporciona la fuerza de sesgo y preferiblemente tiene una fuerza de resorte elevada. El pedal (511) está adaptado para empujar el primer lado de la placa de múltiples pocillos 426 hacia el primer tope 501 y un brazo de sujeción de placa (502) también sesgado a la posición de sujeción por el resorte 512, donde el primer mecanismo de enganche (509) está conectado al brazo de sujeción de placa (502). El mecanismo de enganche de placa incluye además (ii) un soporte (503) conectado de manera pivotante al brazo de sujeción de placa (502) y adaptado para empujar el segundo lado de la placa 426 hacia el segundo tope (513). El mecanismo de enganche de placa también comprende (iii) al menos una abrazadera sesgada (515) colocada próxima al segundo tope (513) para sujetar el faldón 522 de la placa de múltiples pocillos 426 al carro de placa 404, evitando de este modo el movimiento vertical. La abrazadera 515 se acopla con el faldón de la placa y aplica una fuerza hacia abajo sobre el faldón de la placa. El soporte (503) comprende preferiblemente al menos dos patas (504, 506) y ambas están en contacto con el cuarto lado de la placa de múltiples pocillos. Al menos una pata

(504, 506) comprende una rampa (507, 508) para aplicar tanto fuerza lateral hacia el segundo tope como fuerza descendente en el faldón de la placa de múltiples pocillos (como se muestra en las Figuras 5(e)-(i)).

[0026] El primer elemento de enganche 509 comprende una varilla de accionamiento (510), que está sesgada a la posición de sujeción por un resorte (512) y en la posición de sujeción se extiende más allá de un borde del carro de placa (como se muestra en la Fig. 5(c). Durante la carga y descarga de las placas, a medida que el carro de placas 404 se mueve para alinearse con un elevador de placas, la porción extendida 510a de la varilla de accionamiento (510) es empujada contra un tope físico en el alojamiento, por ejemplo, la pared trasera del cajón 240 o la parte trasera del alojamiento 235, que empuja la porción extendida 510a de la varilla (510) hacia el interior del carro, como se muestra mejor en la Figura 5(d) donde la varilla 510 aún no está acoplada y la Figura 5(e) donde la varilla 510 es empujada. Se observa que cuando el carro de placa 404 se mueve contra el tope físico, la varilla 510 y ambas abrazaderas sesgadas 515 son empujadas, las Figuras 5(d) y 5(i) solo muestran la retracción de la varilla 510 para mayor claridad. El movimiento de la varilla (510) fuerza al pedal 511 a retraerse hacia la varilla 510 para dejar espacio para la placa 426. Como se muestra en la Figura 5(c), el pedal 511 es un brazo de tipo voladizo que está unido a la varilla 510 y tiene la capacidad de flexionarse como un resorte. Un fulcro 524 unido fijamente al carro de placa 404 fuerza al pedal 511 a retraerse o moverse en la dirección de la flecha mostrada en la Figura 5(d) a medida que la varilla 510 es empujada hacia dentro. El fulcro 526 también puede ubicarse en la vaina 526 que cubre el primer elemento de enganche 509, tal como se muestra mejor en la Figura 5(a). El brazo de sujeción de placa 502 está conectado preferiblemente de manera pivotante en un extremo 528 a la varilla 510, y conectado preferiblemente de manera pivotante en el extremo opuesto 530 al carro de placa 404. El soporte 503 está conectado de manera pivotante al brazo de sujeción de placa 502 en el punto de pivote 531. Como se muestra mejor en la Figura 5(d), cuando la varilla 510 es empujada hacia dentro, el pedal 511 y el brazo de sujeción de placa 502 con el soporte 503 son retraídos o alejados de la abertura 420.

[0027] Una ventaja de conectar el soporte 503 de manera pivotante al brazo de sujeción de placa 502 es que el soporte 503 puede rotar, preferiblemente ligeramente con respecto al brazo de sujeción de placa 502, de modo que ambas patas 504 y 506 del soporte 503 pueden hacer contacto con la placa 426 durante el proceso de enganche.

[0028] Como se ha descrito anteriormente, cuando el carro de placa 404 se mueve contra el tope físico, la varilla 510 y ambas abrazaderas sesgadas 515 son empujadas. A medida que las porciones extendidas 515a de la abrazadera sesgada 515 son empujadas hacia dentro, esta acción eleva el extremo sesgado 515b hacia arriba contra la fuerza del muelle 532. Cuando el extremo sesgado 515b es elevado a una posición abierta, se adecúa en tamaño y dimensión para aceptar el faldón 522 de la placa 426, y cuando la abrazadera sesgada 515 es liberada, el resorte 532 fuerza al extremo sesgado 515b hacia abajo y se fija sobre el faldón 522 para sostener la bandeja 426 contra movimientos ascendentes.

[0029] El aparato comprende además un eyector (516) para liberar la placa 426 del mecanismo de enganche. El eyector 516 tiene un elemento de accionamiento extendido (521) y al igual que la varilla de accionamiento (510) también es empujado contra un tope en el instrumento a medida que el carro de placa se coloca en alineación con los elevadores de placa, de manera que el eyector mueve la placa de múltiples pocillos 426 lejos del segundo tope 513. El eyector 516 se acciona por resorte, preferiblemente por resortes 514, y opcionalmente incluye un dispositivo 534 de prevención de sobrecarrera. El eyector 516, cuando se activa, empuja la bandeja 426 lejos del tope 513, y cuando el eyector 516 se activa, la varilla 510 y las abrazaderas sesgadas 515 también se mueven a la posición abierta, de modo que la bandeja 426 puede ser empujada lejos del tope 513 y los extremos sesgados 515b. El preventor de sobrecarrera 534 puede deformarse elásticamente para absorber parte del movimiento del eyector. El movimiento de la placa de carro 404 lejos de la posición de carga/descarga de placa (es decir, en alineación con los elevadores de placa), invierte el movimiento de la varilla (510) y el eyector (516) y restablece el mecanismo de enganche a la configuración enganchada.

[0030] El acoplamiento de una placa de múltiples pocillos 426 con el mecanismo de enganche de placa para bloquear la placa 426 en el carro de placa 404 se ilustra en las Figuras 5(i)-(m). La Figura 5(i) es similar a la Figura 5(d) que muestra el primer miembro de enganche 509 con el pedal 511 retraído y el brazo 502/soporte 503 en la posición abierta. El mecanismo de enganche permanece desacoplado y en la posición abierta en la Figura 5(j), permitiendo que una placa de múltiples pocillos 426 se coloque sobre la abertura 420 dentro del carro de placa 404. En la configuración abierta representada en la Figura 5(j), el pedal 511, el brazo de abrazadera 502, el soporte 503 y la abrazadera sesgada 515 están sesgados lejos de la abertura 420 para permitir que una placa 426 se cargue en el carro de placa 404. Como se muestra en la Figura 5(j), las porciones extendidas 510a y 515a son empujadas todas hacia dentro por el movimiento del carro de placa 404 contra un tope trasero tal como el lado trasero del cajón 240 o la parte trasera del alojamiento 235.

[0031] Cuando una placa 426 se coloca en el carro de placa 404 como se muestra en la Fig. 5(k) y el carro de placa 404 se aleja del tope trasero, el pedal 511 se aleja del fulcro 524 y hacia fuera para empujar y sesgar la bandeja 426 contra el primer tope 501. El brazo de sujeción de placa 502 también se mueve con la varilla 510, permitiendo que el soporte 503 empuje la bandeja 426 contra el segundo tope 513. Como se muestra en la Figura 5(k), solo la pata 504 está en contacto con la bandeja 426; sin embargo, debido a la conexión pivotante en

el punto de pivote 531, la segunda pata 506 entraría en contacto automática y rápidamente con la bandeja 426 a medida que el soporte 503 gira alrededor del pivote 531. La abrazadera sesgada 515, que se acciona por resorte, preferiblemente por los resortes 532, se acopla con el faldón de placa 522 de la placa de múltiples pocillos 426 en el segundo lado de la placa como se muestra en la Fig. 5(1), el soporte 503 también se acopla con y empuja hacia abajo sobre el faldón de placa 522. Como se ha descrito anteriormente, las patas 504 y 506 del soporte 503 tienen una rampa 507, 508 y en ángulo como se muestra. A medida que las patas 504 y 506 empujan la bandeja 426, las rampas 507, 508 entran en contacto con el faldón 522 y empujan la bandeja 426 en dos direcciones: hacia el segundo tope 513 y hacia abajo. Como se muestra en la Fig. 5(m), la abrazadera sesgada 515, se acopla con el faldón de placa 522.

[0032] En una forma realización preferida, el carro de placa 404 también incluye un mecanismo de enfoque óptico usado por un sensor óptico en el aparato, tal como los detectores de luz dentro del sistema de detección de luz 110 descrito anteriormente para medir el contraste y el enfoque. El mecanismo de enfoque óptico incluye al menos dos, o preferiblemente al menos tres, superficies con patrones a diferentes alturas con relación al carro de placa y, en consecuencia, a una superficie diana para el enfoque (es decir, la parte inferior de los pocillos de una placa de 96 pocillos 426 sujeta en el carro de placa 404). Un ejemplo, no cubierto por las reivindicaciones, incluye un método para obtener imágenes de la pluralidad de superficies y, en base a la imagen, calcular la magnitud y dirección del ajuste de imagen necesario para enfocar la superficie objetivo. En un ejemplo, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, se calculan valores de contraste para la imagen de cada superficie y la altura de enfoque se determina como la altura a la que se minimiza el cambio en contraste con el cambio en altura o, alternativamente, cae por debajo de un valor umbral predeterminado.

[0033] En una forma de realización, el carro de placa incluye al menos tres superficies con patrones, cada una a diferentes alturas con respecto al carro de placa. En las Figuras 6(a)-(b) se muestran dos formas de realización alternativas de un mecanismo de enfoque óptico. En ciertas formas de realización preferidas, las superficies tienen patrones de transparencia diferencial (por ejemplo, patrones grabados o cortados en un sustrato no transparente o una tinta o película no transparente con patrón impresa sobre una superficie transparente) de modo que el patrón puede obtenerse mediante imágenes usando luz transmitida a través del sustrato. En formas de realización alternativas, las superficies/patrones no son transparentes y los patrones se visualizan usando una fuente de luz que refleja luz de la superficie.

[0034] El mecanismo de enfoque incluye al menos una superficie con patrón superior, media e inferior separada del sensor óptico, donde la superficie con patrón media y la superficie objetivo están alineadas sustancialmente al mismo nivel plano, donde una primera distancia entre las superficies superior y media con patrón y una segunda distancia entre la superficie media y la superficie inferior con patrón son sustancialmente iguales, y donde el sensor óptico y las superficies con patrón se mueven entre sí hasta que una diferencia entre un primer par de valores de contraste entre el patrón superior y medio y un segundo par de valores de contraste entre el patrón medio y el patrón inferior es menor que un valor predeterminado de aproximadamente $\pm 2,0$ unidades adimensionales, como se explica a continuación. Esta diferencia puede ser $\pm 3,0$ o $\pm 4,0$, o tan baja como $\pm 1,0$. Un valor más alto de las diferencias de contraste permite un enfoque más fácil pero menos preciso, y un valor más bajo de las diferencias de contraste produce un enfoque más difícil pero más preciso.

[0035] Como se muestra en las Figuras 6(a)-(b), el mecanismo incluye preferiblemente una pluralidad de superficies con patrón, por ejemplo, al menos dos y opcionalmente tres superficies con patrón (601-603), y las superficies con patrón comprenden sustancialmente el mismo patrón, por ejemplo, un patrón de cuadrícula. Las superficies con patrón son preferiblemente adyacentes entre sí en una agrupación. En la forma de realización mostrada en la Fig. 6(a), el mecanismo también incluye una superficie sin patrón 604. Preferiblemente, cada una de las superficies con patrón está situada en planos planos paralelos. En una forma de realización preferida, la superficie media con patrón está a una altura efectivamente equivalente a una posición de enfoque de un pocillo en la bandeja de múltiples pocillos 426 llena con una cantidad predeterminada de fluido. La superficie inferior con patrón está a una altura que está aproximadamente 0,25 mm por debajo de la superficie media con patrón y la superficie superior con patrón está a una altura que está aproximadamente 0,25 mm por encima de la superficie media con patrón. En una forma de realización, la superficie inferior con patrón está a una altura de aproximadamente 4-4,75 mm por encima del carro de placa (es decir, por encima de la plataforma del carro sobre la que descansa la placa). Preferiblemente, la superficie inferior con patrón está a una altura de aproximadamente 4,5-4,7 mm por encima del carro de placa, y de la manera más preferible, la superficie inferior con patrón está a una altura de aproximadamente 4,6-4,7 mm por encima del carro de placa. La superficie media con patrón está a una altura de aproximadamente 4,5-5,0 mm por encima del carro de placa, preferiblemente, aproximadamente 4,7-4,9 mm por encima del carro de placa, y de la manera más preferible, aproximadamente 4,7-4,8 mm por encima del carro de placa. La superficie superior con patrón está a una altura de aproximadamente 4,75-5,10 mm por encima del carro de placa, preferiblemente aproximadamente 4,8-5,0 mm por encima de la plataforma del carro, y de la manera más preferible aproximadamente 4,85-4,95 mm por encima del carro de placa. Se observa que cualquiera de las superficies 601, 602 y 603 puede ser la superficie media con patrón, la superficie superior con patrón o la superficie inferior con patrón. En una forma de realización preferida, el mecanismo de enfoque óptico es adyacente al carro de placa.

[0036] Por lo tanto, la divulgación proporciona un método para enfocar un sensor óptico a una superficie objetivo que comprende los pasos de (a) proporcionar al menos una superficie superior, media e inferior con patrón 601-603, donde la superficie media con patrón y la superficie objetivo están a la misma altura focal y donde una primera distancia entre las superficies superior y media con patrón y una segunda distancia entre la superficie media y la superficie inferior con patrón son sustancialmente iguales; (b) obtener una primera diferencia de valor de contraste entre las superficies superior y media con patrón con el sensor óptico; (c) obtener una segunda diferencia de valor de contraste entre las superficies media e inferior con patrón con el sensor óptico; y (d) comparar la primera y segunda diferencias de valor de contraste y determinar si la superficie objetivo está enfocada y/o determinar la magnitud y dirección del ajuste de enfoque necesario para enfocar la superficie objetivo.

[0037] Durante el funcionamiento, la plataforma de traslación de la placa 403 traslada el carro de la placa 404 para colocar el mecanismo de enfoque óptico sobre el mecanismo de contacto mostrado en las Figuras 7(a)-7(c)(1), que incluye una fuente de luz, tal como las salidas de luz 725-728 mostradas en la Figura 7(c)(1). Las salidas de luz 725-728 pueden estar conectadas a un único diodo emisor de luz (LED) o cada salida de luz puede tener su propio LED u otras fuentes de luz. La fuente de luz se ilumina y se muestra un haz de luz en la parte inferior del mecanismo de enfoque óptico, más específicamente bajo las superficies 601-603. Preferiblemente, las salidas de luz 725-728 proporcionan una iluminación uniforme a las superficies 601-603. Por lo tanto, un sensor óptico o cámara en el subsistema de detección de luz 110 forma imágenes del mecanismo de enfoque óptico, calcula las diferencias en los valores de contraste descritos anteriormente, y determina si el objetivo está enfocado y/o determina la magnitud y dirección del ajuste de enfoque necesario para enfocar la superficie objetivo. Basándose en el cálculo, el enfoque del sensor óptico se ajusta en consecuencia, ya sea manual o automáticamente, por ejemplo, mediante el uso de un ajuste de enfoque motorizado. Preferiblemente, el método también incluye los pasos de ajustar la distancia entre el sensor óptico y la superficie objetivo y repetir los pasos de obtener el primer y segundo valores de contraste y comparar esos valores de contraste hasta que una diferencia entre el primer y segundo valor de contraste sea menor que un valor predeterminado. Un cálculo adecuado para determinar el valor de contraste es tomar una región de interés (ROI) de una imagen que está cubierta por el patrón de puntos del objetivo de enfoque, por ejemplo, la superficie 601, 602 o 603 o una porción de la misma. Se mide el promedio y la desviación estándar de todos los píxeles dentro de esa ROI. Se mide o determina el promedio (AVG) y la desviación estándar (StDEV) para calcular el valor de contraste (%CV) de esa ROI.

$$\%CV = (StDEV / AVG) \times 100$$

A continuación, el %CV para cada ROI (alto y bajo) se resta para crear el valor de diferencia que se notifica al operador. El %CV, como se muestra anteriormente, es un valor sin unidad o adimensional.

[0038] Un valor predeterminado preferido de la diferencia en los valores de contraste de %CV se determina como $\pm 2,0$ experimentalmente comparando el valor de ECL en función del desenfoque con respecto al nominal. La magnitud de esta diferencia puede cambiar dependiendo de la función de contraste. Una cierta cantidad de desenfoque fue aceptable sin afectar a la ECL. El valor preferido de ± 2 está dentro de este intervalo. Un valor más pequeño, por ejemplo, $\pm 1,5$ o $\pm 1,0$ sería más preciso pero también más difícil de lograr durante la operación de enfoque. Un valor mayor, por ejemplo, $\pm 3,0$ o $\pm 4,0$ sería menos preciso pero más fácil de lograr. Un experto en la materia puede equilibrar la precisión y la dificultad operativa de acuerdo con las instrucciones de la presente divulgación. Las diferencias en los valores de contraste entre $\pm 1,0$ y $\pm 4,0$ están dentro del alcance de la presente descripción.

[0039] Pueden usarse otros métodos de cálculo o determinación de valores de contraste, tales como los analizados en "Contrast in Complex Images", de Eli Peli, publicado en el Journal of the Optical Society of America, nº 10, octubre de 1990, en las páginas 2032-2040.

[0040] Adicionalmente, el carro de placa 404 contiene una pluralidad de elementos de referencia. Un elemento de referencia comprende una superficie inferior eléctricamente conductora 536 dispuesta sobre una superficie inferior del carro de placas 404, como se muestra en la Fig. 5(n), que se usa, durante la configuración del aparato, para entrenar el posicionamiento del mecanismo de contacto usado para contactar con la parte inferior de las placas 426 mantenidas en el carro de placas 404. El mecanismo de contacto, descrito con más detalle a continuación, incluye una serie de elementos de contacto accionados por resorte y se puede elevar para contactar con la superficie inferior de una placa 426, por ejemplo, para iniciar una medición de ECL. Como se muestra en la Fig. 5(n), la superficie inferior conductora 536 se encuentra en la parte inferior del carro de placa 404 y está configurada para estar a la misma altura que la parte inferior de placa cuando una placa 426 se engancha en el carro de placa 404. Durante la configuración o ajuste del aparato, el mecanismo de contacto se eleva hasta que alcanza una altura en la que los elementos de contacto tocan la superficie 536, tal como se detecta midiendo eléctricamente la caída de resistencia entre los elementos de contacto, señalando que los

elementos de contacto han tocado adecuadamente la superficie conductora 536 y entrarían en contacto adecuadamente con las partes inferiores de la placa durante las mediciones de ECL. Esta altura medida se usa para establecer la altura del mecanismo de contacto para contactar con las placas 426 mantenidas en el carro de placas 404.

[0041] Aún más, el carro de placa 404 comprende otro elemento de referencia (representado en la Fig. 5(c) como aberturas semicirculares cortadas en el carro de placa 404, es decir, los elementos 517-520). Una fuente de luz, tal como una salida de luz o LED 722 en el mecanismo de contacto se proyecta a través de cada abertura 517-522. La plataforma de traslación de la placa 403 que se mueve en el plano horizontal descrito anteriormente posiciona cada abertura 517-522 por encima de la salida de luz 722 mostrada en la Figura 7(c)(1). La luz proyectada a través de cada abertura es visualizada por el detector de luz en el sistema de detección de luz 110 para hacer referencia a la ubicación del carro de placa 404 en el espacio x-y del plano horizontal con respecto a otros componentes del aparato. En un ejemplo, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, los elementos de referencia comprenden una o más hendiduras o recortes, por ejemplo, en el borde de la plataforma de placa, por ejemplo, como se muestra en la Figura 5(c), en los dos extremos de las superficies/topes de referencia (501) y (503). Ventajosamente, los elementos también pueden visualizarse para confirmar si la placa está en la orientación correcta.

[0042] La salida de luz 722 y las salidas de luz 725-728 se iluminan preferiblemente mediante un único LED. Un LED adecuado puede conectarse a tubos de luz o guías de onda a las salidas de luz. Un LED adecuado puede tener diferentes salidas de intensidad dependiendo del voltaje aplicado. En un ejemplo, como se ilustra en la Figura 7(h), el LED 739 está conectado al multiplexor 738. El microprocesador 729 puede instruir al multiplexor 738 para aplicar un primer voltaje al LED 739 para activar la salida de luz 722 y para aplicar un segundo voltaje al LED 739 para activar las salidas de luz 725-728. Alternativamente, se pueden utilizar múltiples LED para las salidas de luz.

[0043] El subconjunto de manipulación de placas también incluye uno o más bloqueos de transporte para bloquear el carro de placas en su lugar durante el transporte, analizados anteriormente e ilustrados mejor en la Figura 4(e). En un ejemplo, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, los bloqueos de transporte incluyen un pasador accionado por solenoide 411 en el cajón extraíble 240 que se recibe en el orificio 412 en la plataforma de traslación de placa 403. El carro de placa 404 se desplaza sobre los carriles 422, 424, y comprende preferiblemente una abrazadera para bloquear el carro en su lugar. Además, el carro de placa 404 incluye un sensor de orientación de placa, tal como un acelerómetro o nivelador electrónico, para garantizar que una placa de múltiples pocillos 426 colocada en el carro de placa 404 está en la orientación correcta.

[0044] El subconjunto de manipulación de placas 120 también incluye un mecanismo de contacto de placas que incluye sondas de contacto eléctrico montadas en un elevador de contacto de placas para elevar las sondas para entrar en contacto con contactos eléctricos en la parte inferior de una placa de múltiples pocillos 426 analizada anteriormente, que a su vez están conectados a electrodos en los pocillos de la placa. Las sondas de contacto se usan para aplicar los potenciales eléctricos a electrodos en uno o más pocillos de una placa de múltiples pocillos 426. El mecanismo de contacto de placa y el aparato de formación de imágenes están alineados, de manera que el contacto eléctrico se hace con el pocillo o conjunto de pocillos que está/están directamente debajo, y en el campo de formación de imágenes del aparato de formación de imágenes. El mecanismo de contacto se muestra en la Fig. 7(a)-(b) e incluye una plataforma de mecanismo de contacto 701 que comprende cuatro zonas de interrogación 702-705, donde cada zona incluye un par de sondas de contacto eléctrico para conducir un potencial de voltaje a la zona de interrogación. Preferiblemente, las zonas de interrogación 702-705 están dispuestas en cuadrantes o matriz 2x2. Sin embargo, las zonas de interrogación pueden estar dispuestas de manera lineal o en cualquier matriz PxQ, donde P y Q son números enteros y pueden ser diferentes entre sí. Como se analiza con más detalle a continuación, la placa de múltiples pocillos 426 utilizable en el instrumento inventivo 100 puede disponerse en una matriz MxN, donde la matriz MxN es mayor que la matriz PxQ. Como se ha analizado anteriormente, la matriz PxQ puede ser de 12x8, 24x16, 48x32 pocillos o cualquier número de pocillos.

[0045] El aparato también incluye un controlador conectado operativamente a una fuente de voltaje, donde la fuente de voltaje se puede conectar a uno o más pares de sondas de contacto eléctrico, y un multiplexor conectado al controlador y a la fuente de voltaje para conectar selectivamente la fuente de voltaje al par de sondas de contacto eléctrico de una única zona de interrogación o conectar la fuente de voltaje a los pares de sondas de contacto eléctrico de más de una zona de interrogación. Un diagrama de bloques que muestra los componentes del controlador se muestra en la Fig. 7 (h), incluyendo el microprocesador 729, conectado a la fuente de alimentación 730 y al convertidor analógico digital 731, que está conectado a los filtros de paso bajo 732 y 733, al monitor de corriente 734, a otra fuente de alimentación opcional 737, y al convertidor digital analógico 736, y a un multiplexor 738. El controlador también está conectado operativamente a un LED 739, que es un componente del mecanismo de contacto, descrito anteriormente.

[0046] El multiplexor 737 controlado por el procesador 729 dirige la aplicación de potencial como se ha identificado anteriormente en base al tipo de placa usada en el instrumento. Si la placa de múltiples pocillos 426

está configurada para analizarse un pocillo a la vez, referida en el presente documento como placa direccionable de un solo pocillo, donde un pocillo de una placa corresponde a una zona de la plataforma del mecanismo de contacto, el multiplexor 737 dirigirá la aplicación selectiva de potencial aislando eléctricamente cada zona y aplicando selectivamente un potencial solo dentro de una primera zona. Si, por otro lado, la placa de múltiples pocillos está configurada para que se analicen dos o más pocillos a la vez, referida en el presente documento como placa direccionable de múltiples pocillos, el multiplexor 737 dirigirá la aplicación selectiva de potencial conectando eléctricamente dos o más zonas y aplicando selectivamente un potencial dentro de esas dos o más zonas. En una forma de realización, las placas comprenden un código de barras que incluye información de configuración de placa y el aparato 100 comprende un lector de código de barras 238 que lee la información de configuración de placa e identifica el tipo de placas colocadas en el apilador.

[0047] En una forma de realización preferida, el aparato incluye una pluralidad de zonas de interrogación 702-705 que están dispuestas en una matriz P x Q. Preferiblemente, la matriz P x Q es una matriz 2 x 2. Los pares de sondas de contacto eléctrico en la plataforma del mecanismo de contacto de placa 701 comprenden preferiblemente pasadores verticales, por ejemplo, un pasador cargado por resorte. Asimismo, el aparato incluye además, preferiblemente, un sensor óptico, tal como los detectores de luz en el sistema de detección de luz 110, colocado por encima de la plataforma 701 y la plataforma 701 incluye un primer mecanismo de alineación que comprende una fuente de luz, tal como la salida de luz 722 que sobresale de la plataforma hacia el sensor óptico para alinear la plataforma 701 con respecto al sensor óptico. En una forma de realización, la fuente de luz (por ejemplo, un LED u otro tipo de bombilla) se coloca debajo e ilumina a través de una abertura en el mecanismo de contacto, por ejemplo, a través de la abertura (722) que está centrada en la plataforma (701) como se muestra en la Fig. 7(c)(1). El aparato también incluye preferiblemente un segundo mecanismo de alineación que comprende una pluralidad de aberturas situadas en el bastidor del carro de placa (por ejemplo, los elementos 517-520 mostrados en la Fig. 5(c)) y la fuente de luz 722 de la plataforma 701 puede iluminarse a través de estas aberturas y ser detectada por el sensor óptico para alinear adicionalmente el bastidor del carro de placa con la plataforma 701. La pluralidad de aberturas puede estar situada en al menos dos lados del bastidor del carro de placa (véase la descripción anterior). Asimismo, el aparato incluye además, preferiblemente, un tercer mecanismo de alineación que comprende una superficie conductora eléctrica situada en el bastidor del carro de placa (por ejemplo, la superficie 536 en la Fig. 5(n)) de manera que cuando los contactos eléctricos en la plataforma se ponen en contacto con la superficie conductora eléctrica, la corriente eléctrica fluye entre los contactos eléctricos en la plataforma para indicar una distancia predeterminada entre los contactos eléctricos y el bastidor del carro de placa. El aparato incluye preferiblemente un cuarto mecanismo de alineación/enfoque que comprende objetivos de enfoque con patrones (por ejemplo, las superficies 601-603 en las Figuras 6(a) y 6(b)) y la plataforma del mecanismo de contacto incluye una o más fuentes de luz para pasar luz a través de los patrones para permitir la formación de imágenes de los patrones, descrito anteriormente. La(s) fuente(s) de luz puede(n) ser una fuente de luz bajo la abertura (722) como se ha descrito anteriormente. Opcionalmente, se puede usar una pluralidad de fuentes de luz (por ejemplo, LED u otros tipos de bombillas) para generar un campo de luz más amplio y más uniforme, por ejemplo, los cuatro LED (725-728) integrados en la plataforma del mecanismo de contacto de placa como se muestra en la Fig. 7(c)(1).

[0048] En una forma de realización preferida, el aparato está adaptado para interrogar muestras contenidas en una placa de múltiples pocillos, donde la placa de múltiples pocillos comprende una pluralidad de pocillos dispuestos en una matriz de M x N, y el aparato incluye un bastidor de carro configurado para soportar la placa de múltiples pocillos, donde el bastidor de carro es móvil con respecto a una plataforma de mecanismo de contacto comprendiendo una pluralidad de zonas de interrogación, donde cada zona de interrogación comprende al menos un par de sondas de contacto eléctrico para aplicar un potencial de voltaje a al menos un pocillo. El aparato también incluye un controlador conectado operativamente a un motor para mover el bastidor de carro con respecto a la plataforma y conectado operativamente a una fuente de voltaje, donde la fuente de voltaje se puede conectar a uno o más pares de contactos eléctricos, y un multiplexor conectado al controlador y a la fuente de voltaje para conectar selectivamente la fuente de voltaje al par de sondas de contacto eléctrico de una única zona de interrogación o conectar la fuente de voltaje a al menos un par de sondas de contacto eléctrico de más de una zona de interrogación. Preferiblemente, las zonas de interrogación se disponen en una matriz P x Q y la matriz M x N es mayor que la matriz P x Q, que pueda ser una matriz 2 x 2. Preferiblemente, cada zona de interrogación se adecúa en tamaño y dimensión para interrogar un pocillo en la placa de múltiples pocillos 426.

[0049] Preferiblemente, las sondas de contacto eléctrico en la plataforma de mecanismo de contacto incluyen una pluralidad de sondas de contacto de electrodo de trabajo que son conectadas selectivamente por el controlador a la fuente de voltaje para determinar el número de pocillos a interrogar. En una forma de realización, una sonda de electrodo de trabajo está conectada al electrodo de trabajo en un pocillo, o alternatively, una sonda de electrodo de trabajo está conectada al electrodo de trabajo en una pluralidad de pocillos. Las sondas de electrodo de terminales de trabajo que no están conectadas pueden aislarse eléctricamente en el multiplexor cuando no están en uso, permitiendo de este modo que se use una pluralidad de sondas de electrodo de trabajo (por ejemplo, 4 sondas) para aplicar potencial a una pluralidad de electrodos de trabajo en una pluralidad de pocillos, un pocillo a la vez (por ejemplo, aplicando potencial a un grupo de 4 pocillos, un pocillo a la vez). Los contactos eléctricos en la plataforma pueden comprender además una pluralidad de sondas de contraelectrodo que están conectadas eléctricamente a al menos una toma de tierra. En una forma de realización, los contactos

eléctricos inferiores de la placa de múltiples pocillos que están conectados a las sondas de contraelectrodo en la plataforma para una pluralidad de pocillos están conectados eléctricamente. Alternativamente, los contactos eléctricos inferiores de la placa de múltiples pocillos que están conectados a las sondas de contraelectrodo en la plataforma para todos los pocillos están conectados eléctricamente. Además, los contactos eléctricos inferiores de la placa de múltiples pocillos que están conectados a las sondas de contraelectrodo en la plataforma para al menos un pocillo pueden aislarse eléctricamente. El controlador puede interrogar $P \times Q$ o un número menor de pocillos simultáneamente.

[0050] Con referencia a las figuras 7(c)(2)-(g), la plataforma de mecanismo de contacto 701 incluye una pluralidad de sondas de contacto de trabajo 706-713 y sondas de contracontacto 714-721. Como se muestra en la Fig. 7(c)(2), si el controlador 709 está configurado para conectar eléctricamente dos o más zonas de interrogación, entonces el instrumento 100 aplica selectivamente un potencial dentro de dos o más zonas, por ejemplo, las zonas 703 y 704, aplicando de este modo un potencial a través de las sondas de contacto de electrodo de trabajo 706, 710, 709 y 713, respectivamente, y conectando las sondas de contacto de contraelectrodo 714-717 y 718-721. Las conexiones de los contraelectrodos en la plataforma 701 y la placa 426 se analizan a continuación. También, como se describe a continuación, solo son necesarios un electrodo de contacto de trabajo y un electrodo de contracontacto. Dos de cada uno están conectados para proporcionar una redundancia para el sistema, de modo que se genera una señal de ECL incluso cuando falla un electrodo.

[0051] Alternativamente, si el mecanismo de conmutación está configurado para aislar eléctricamente cada zona, entonces el instrumento aplica selectivamente un potencial dentro de una primera zona, por ejemplo, como en la Fig. 7(d), donde la zona 703 está aislada y se aplica un potencial eléctrico a través de las sondas de contacto de electrodo de trabajo 706 y 710. En una forma de realización, todas las sondas de contacto de contraelectrodo 714-717 y 718-721, que están conectadas a tierra, están conectadas eléctricamente en la plataforma 701. Como se analiza a continuación en relación con la Figura 7 (k), las sondas de contacto de contraelectrodo para cada pocillo están aisladas por los contraelectrodos en la parte inferior de la placa 426. En el ejemplo mostrado en la Figura 7(d), el pocillo directamente por encima de la zona 703 tiene un contraelectrodo que se conecta a las sondas de contacto de contraelectrodo 718 y 719, pero se aísla de las otras sondas de contacto de contraelectrodo en la plataforma 701. Alternativamente, los contraelectrodos para cada zona de interrogación pueden aislarse en la plataforma 701.

[0052] De manera similar, las figuras 7(e)-(g) ilustran cómo el mecanismo de contacto está configurado para aplicar un potencial dentro de una primera zona, 702 (Fig. 7(e)), 705 (Fig. 7(f)) y 704 (Fig. 7g), y se aplica un potencial a través de las sondas de contacto de trabajo 707 y 712 (en la Fig. 7(e)), 708 y 711 (en la Fig. 7(f)), o 709 y 713 (en la Fig. 7(g)), respectivamente, mientras que las sondas de contracontacto 714-717 y 718-721 están conectadas eléctricamente en la plataforma 701, pero las sondas de contracontacto para cada zona de interrogación están aisladas por el contraelectrodo en el pocillo en la placa 426 directamente por encima de cada zona de interrogación. Preferiblemente, las sondas de contacto son cada una elementos de contacto cargados por resorte independientemente, por ejemplo, clavijas de contacto.

[0053] En una forma de realización preferida, la placa de múltiples pocillos 426 comprende contactos eléctricos inferiores en una superficie inferior de la placa para cada pocillo, donde los contactos eléctricos inferiores están configurados para contactar el par o los pares de sondas de contacto eléctrico en la plataforma 701. Los contactos eléctricos inferiores incluyen contactos de contraelectrodo que están conectados a contraelectrodos en los pocillos de la placa y contactos de electrodo de trabajo que están conectados a electrodos de trabajo en los pocillos de la placa. Cada pocillo incluye al menos un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, que dependiendo del formato de la placa, pueden estar conectados eléctricamente (conectado a bus) o ser eléctricamente independientes de los electrodos de trabajo y contraelectrodos en otros pocillos de la placa.

[0054] Un conjunto no limitativo de patrones de contacto eléctrico inferiores ejemplares se muestra en las figuras 7(i)-(l), donde la Fig. 7(i) muestra la configuración de contacto de clavija de la plataforma 701 sustancialmente similar a la Figura 7(c)(2). La Figura 7 (k) muestra una superposición de los contactos eléctricos inferiores bajo cuatro pocillos ejemplares que superponen las zonas de interrogación 702-705. Cada pocillo tiene un contraelectrodo inferior 740 que tiene una "forma de Z" ejemplar y dos electrodos de trabajo 742 y 744. Los contraelectrodos inferiores 740 no están conectados eléctricamente entre sí, y por lo tanto los contraelectrodos para cada pocillo o cada zona de interrogación están separados o aislados en la placa 426.

[0055] Para la zona 703, el contraelectrodo inferior 740 en forma de Z se conecta a los contraelectrodos 718 y 719. Los electrodos de trabajo inferiores 742 y 744 están conectados a los electrodos de trabajo 710 y 706, respectivamente.

[0056] Para la zona 705, el contraelectrodo inferior 740 en forma de Z se conecta a los contraelectrodos 720 y 721. Los electrodos de trabajo inferiores 742 y 744 están conectados a los electrodos de trabajo 711 y 708, respectivamente. Las zonas 702 y 704 están conectadas de manera similar.

[0057] La siguiente conexión eléctrica es al interior del propio pocillo. Como se ilustra en la Figura 7(1), cada pocillo en este ejemplo tiene un electrodo de trabajo de pocillo 750 y contraelectrodos de pocillo 752 y 754. Aquí, el electrodo de trabajo de pocillo 750 tiene una forma de Z y se conecta tanto al electrodo de trabajo inferior 742 como 744, y los contraelectrodos de pocillo 752 y 754 se conectan al contraelectrodo inferior 740.

[0058] Para la zona 705, los electrodos de trabajo 711 y 708 en la plataforma 701 están conectados a los electrodos inferiores 742 y 744 y al electrodo de trabajo de pocillo 750 para cada pocillo. Los contraelectrodos 720 y 721 en la plataforma 701 están conectados al contraelectrodo inferior 740 y a los contraelectrodos de pocillo 752 y 754 para cada pocillo. Las formas en Z para el electrodo inferior 740 y el electrodo de pocillo 750 están diseñadas para soportar suficiente contacto eléctrico. Se puede usar cualquier forma y la presente invención no está limitada a ninguna forma particular.

[0059] Como se muestra en la explicación anterior, cada pocillo y cada zona de interrogación tienen dos electrodos de trabajo, por ejemplo, 708 y 711 para la zona 705, y dos contraelectrodos, por ejemplo 720 y 721 para la zona 705. Tanto los electrodos de trabajo como los contraelectrodos están conectados eléctricamente a un pocillo como se ha mostrado anteriormente. Solo es necesario un par de electrodos de trabajo y contraelectrodos para conducir el potencial de ECL a un pocillo. El otro par es de redundancia, en caso de que uno o más electrodos tengan defectos de funcionamiento.

[0060] Se observa además que en el ejemplo mencionado anteriormente en relación con las figuras 7 (i), 7 (k) y 7 (1) donde cada pocillo puede interrogarse individualmente, los electrodos de trabajo para cada pocillo y zona de interrogación están aislados en la plataforma 701 y el multiplexor 738, y los contraelectrodos para cada pocillo y zona de interrogación están aislados en la placa 426 y sus electrodos inferiores y electrodos de pocillo.

[0061] La Figura 7 (j) ilustra un ejemplo en el que cuatro pocillos que cubren las zonas 702-705 de interrogación pueden ser interrogados al mismo tiempo usando los electrodos o clavijas de contacto desde la misma plataforma 701. Como se muestra, esta placa de múltiples pocillos 426 tiene un electrodo de trabajo inferior 760 superpuesto a los electrodos de trabajo 707, 708 y 709. La bandeja 426 también tiene un contraelectrodo inferior 762 superpuesto al menos al contraelectrodo 719, 720, 715 y 716. El electrodo de trabajo inferior 760 y el contraelectrodo inferior 762 están conectados eléctricamente hacia arriba a los cuatro pocillos. La activación de uno o más electrodos de trabajo 707, 708 y 709, y uno o más contraelectrodos 719, 720, 715 y 716 proporcionaría un potencial de ECL a los cuatro pocillos. La redundancia también se proporciona mediante la pluralidad de electrodos de trabajo y contraelectrodos disponibles.

[0062] De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el fondo de la placa comprende conductos de contactos eléctricos internos conectados a los contactos eléctricos inferiores para conducir el potencial de voltaje al interior de los pocillos. En una forma de realización, los contactos eléctricos inferiores para al menos un pocillo están aislados eléctricamente de los contactos eléctricos inferiores para pocillos adyacentes y, opcionalmente, los conductos de contactos eléctricos internos para al menos un pocillo pueden estar aislados eléctricamente de los contactos eléctricos inferiores para pocillos adyacentes. Se hace referencia a la patente de EE.UU. n° 7842246 y la solicitud de EE.UU. n° 20040022677 (ambas tituladas "Assay Plates, Reader Systems and Methods for Luminescence Test Measurements", presentadas el 28 de junio de 2002), que describen formas de realización adicionales de fondos de placa que pueden ser interrogados por el mecanismo de contacto descrito en el presente documento.

[0063] Por lo tanto, la invención proporciona un método para interrogar muestras contenidas en una placa de múltiples pocillos que tiene una matriz de pocillos M x N que comprende los pasos de (a) proporcionar una plataforma de mecanismo de contacto de placa con una pluralidad de zonas de interrogación, (b) proporcionar al menos un par de sondas de contacto eléctrico (por ejemplo, una sonda de contacto de electrodo de trabajo y una sonda de contacto de contraelectrodo) para cada zona de interrogación, donde cada zona de interrogación está adaptada para interrogar a un único pocillo, (c) aplicar selectivamente un potencial de voltaje a: (i) una zona de interrogación para interrogar a uno o más pocillos simultáneamente o (ii) una pluralidad de zonas de interrogación para interrogar a una pluralidad de pocillos, y (d) mover la placa de múltiples pocillos con respecto a la plataforma para interrogar pocillos adicionales. Se puede interrogar un único pocillo o se puede interrogar un número M x N de pocillos (donde M x N es mayor que la matriz P x Q). El método también puede incluir el paso de (e) controlar la aplicación de potencial de voltaje en el paso (c) seleccionando al menos una sonda de contacto activa positiva (por ejemplo, la sonda de electrodo de trabajo) de los pares de sondas de contacto eléctrico en la plataforma para conectarse al potencial de voltaje. El paso (e) también puede incluir el paso de aislar eléctricamente al menos una sonda de contacto activa positiva no conectada al potencial de voltaje. El método también puede incluir el paso (f), proporcionar contactos eléctricos inferiores en una superficie inferior de la placa de múltiples pocillos y, opcionalmente, (g) aislar eléctricamente al menos una sonda de contacto a tierra (por ejemplo, la sonda de contraelectrodo) de los contactos eléctricos inferiores. Opcionalmente, todas las sondas de contacto a tierra de los contactos eléctricos inferiores están aisladas entre sí.

[0064] Como se ha descrito anteriormente, el aparato puede usarse para medir la luminiscencia de dos tipos alternativos de placas de múltiples pocillos, una placa direccionable de un solo pocillo (es decir, una placa que

sea interrogada por el aparato un pocillo a la vez), y/o una placa direccionable de múltiples pocillos (es decir, una placa que sea interrogada por el aparato un sector a la vez, donde un sector es una agrupación de pocillos adyacentes). Se describen varios tipos de placas de múltiples pocillos que incluyen placas direccionables de un solo pocillo y de múltiples pocillos en la patente de EE.UU. n° 7842246 y la solicitud de EE.UU. n° 20040022677 (ambas tituladas "Assay Plates, Reader Systems and Methods for Luminescence Test Measurements", presentadas el 28 de junio de 2002). Las placas de la invención incluyen varios elementos, incluyendo, pero sin limitarse a, una parte superior de placa, una parte inferior de placa, una pluralidad de pocillos, electrodos de trabajo, contraelectrodos, electrodos de referencia, materiales dieléctricos, conexiones eléctricas, orificios pasantes conductores y reactivos de ensayo. Los pocillos de la placa están definidos por orificios/aberturas en la parte superior de la placa y la parte inferior de la placa puede fijarse a la parte superior de la placa, directamente o en combinación con otros componentes, y la parte inferior de la placa puede servir como el fondo del pocillo. Se pueden incluir uno o más reactivos de ensayo en los pocillos y/o dominios de ensayo de una placa. Estos reactivos pueden inmovilizarse o colocarse en una o más de las superficies de un pocillo, preferiblemente en la superficie de un electrodo y de la manera más preferible en la superficie de un electrodo de trabajo. Los reactivos de ensayo pueden estar contenidos o localizados por características dentro de un pocillo, por ejemplo, los materiales dieléctricos con patrón pueden confinar o localizar fluidos. La parte superior de la placa comprende preferiblemente una estructura moldeada unitaria hecha de material termoplástico rígido tal como poliestireno, polietileno o polipropileno. El fondo de placa incluye preferiblemente electrodos (por ejemplo, electrodos de trabajo y/o contraelectrodos) que comprenden carbono, preferiblemente capas de carbono, más preferiblemente capas serigrafiadas de tintas de carbono. En otra forma de realización preferida, la parte inferior de la placa incluye electrodos compuestos de una tinta conductora serigrafiada depositada sobre un sustrato.

[0065] Una placa direccionable de un solo pocillo incluye una parte superior de placa con aberturas superiores de placa y una parte inferior de placa acoplada a la parte superior de placa para definir pocillos de la placa direccionable de un solo pocillo, comprendiendo la parte inferior de placa un sustrato con una superficie superior con electrodos estampados sobre la misma y una superficie inferior con contactos eléctricos estampados sobre la misma, donde los electrodos y contactos están estampados para definir una pluralidad de partes inferiores de pocillo de la placa direccionable de un solo pocillo, donde un patrón dentro de una parte inferior de pocillo comprende: (a) un electrodo de trabajo en la superficie superior del sustrato, donde el electrodo de trabajo está conectado eléctricamente a un contacto eléctrico; y (b) un contraelectrodo en la superficie superior del sustrato, donde el contraelectrodo está conectado eléctricamente con el contacto eléctrico, pero no con un contraelectrodo adicional en un pocillo adicional de la placa direccionable de un solo pocillo. Preferiblemente, los electrodos y contactos de una placa direccionable de un solo pocillo son direccionables individualmente.

[0066] Una placa direccionable de múltiples pocillos incluye una parte superior de placa con aberturas en la parte superior de placa y una parte inferior de placa acoplada a la parte superior de placa para definir pocillos de la placa direccionable de múltiples pocillos, comprendiendo la parte inferior de placa un sustrato con una superficie superior con electrodos estampados sobre la misma y una superficie inferior con contactos eléctricos estampados sobre la misma, donde los electrodos y contactos están estampados para definir dos o más sectores independientemente direccionables de dos o más pocillos de ensayo conjuntamente direccionables, comprendiendo cada sector dos o más pocillos con: (a) electrodos de trabajo conjuntamente direccionables en la superficie superior del sustrato, donde cada uno de los electrodos de trabajo está conectado eléctricamente entre sí y conectado a al menos un primer de los contactos eléctricos; y (b) contraelectrodos conjuntamente direccionables en la superficie superior del sustrato, donde cada uno de los contraelectrodos está conectado eléctricamente entre sí, pero no con los electrodos de trabajo, y conectado a al menos un segundo de los contactos eléctricos. En una forma de realización, los sectores independientemente direccionables incluyen menos del 50 % de los pocillos de la placa direccionable de múltiples pocillos, más preferiblemente menos del 20 % de los pocillos de la placa direccionable de múltiples pocillos. Los sectores independientemente direccionables pueden comprender una matriz 4x4 de pocillos o una matriz 2x3 de sectores independientemente direccionables. Alternativamente, los sectores independientemente direccionables pueden comprender una o más filas o una o más columnas de pocillos.

[0067] Una placa direccionable de un solo pocillo o de múltiples pocillos puede ser una placa de 4 pocillos, una placa de 6 pocillos, una placa de 24 pocillos, una placa de 96 pocillos, una placa de 384 pocillos, una placa de 1536 pocillos, una placa de 6144 pocillos o una placa de 9600 pocillos. Los electrodos de cualquier formato de placa comprenden partículas de carbono y pueden comprender además un material conductor impreso, donde uno o más de los electrodos comprenden una pluralidad de dominios de ensayo formados sobre los mismos. La pluralidad de dominios de ensayo puede incluir al menos cuatro dominios de ensayo, preferiblemente siete dominios, y más preferiblemente al menos diez dominios de ensayo, y la pluralidad de dominios de ensayo puede definirse por aberturas en una o más capas dieléctricas soportadas sobre los electrodos de trabajo. Las placas que pueden usarse en el aparato están disponibles en Meso Scale Discovery (Rockville, MD; www.mesoscale.com) e incluyen, pero no se limitan a, las siguientes placas de múltiples pocillos direccionables (números de catálogo de Meso Scale Discovery): L15XA-3, L15XB-3, L15AA-1, L15AB-1, L15SA-1, L15SB-1, L15GB-1, L45XA-3, L45XB-3, N45153A-2, N45153B-2, N45154A-2 y N45154B-2; y las siguientes placas de un solo pocillo direccionables (números de catálogo de Meso Scale Discovery): L55AB-1, L55SA-1, L55XA-1 y L55XB-1.

[0068] Por consiguiente, el aparato mide la luminiscencia de una placa de múltiples pocillos detectando en primer lugar el tipo de placa en el aparato, por ejemplo, leyendo el código de barras en la placa de múltiples pocillos que incluye información de configuración de placa, alineando el mecanismo de contacto y el aparato de formación de imágenes de manera que la zona o zonas de interrogación están directamente bajo y en el campo de formación de imágenes del aparato de formación de imágenes, y dirigiendo la aplicación selectiva de potencial (a) aislando eléctricamente cada zona de interrogación del mecanismo de contacto y aplicando selectivamente un potencial solo dentro de una primera zona (para una placa direccionable de un solo pocillo); o (b) conectando eléctricamente dos o más zonas y aplicando selectivamente un potencial dentro de esas dos o más zonas (para una placa direccionable de múltiples pocillos). Si se está usando una placa direccionable de múltiples pocillos en el aparato, el sistema de formación de imágenes y el mecanismo de contacto se alinean con una zona de interrogación que corresponde a una agrupación o sector de pocillos adyacentes, por ejemplo, una agrupación de cuatro pocillos adyacentes, y el aparato aplica selectivamente un voltaje a todos los pocillos de ese sector. A continuación, el aparato mueve la placa a través de la plataforma de traslación de la placa para recolocar el mecanismo de contacto y el sistema de formación de imágenes con una zona de interrogación adicional que corresponde a un sector adicional o agrupación de pocillos, y aplica selectivamente un voltaje a los pocillos de ese sector adicional. Si se está utilizando una placa direccionable de un solo pocillo en el aparato, el sistema de formación de imágenes y el mecanismo de contacto se alinean con una zona de interrogación que corresponde a una agrupación o sector de pocillos adyacentes, por ejemplo, una agrupación de cuatro pocillos adyacentes, y el aparato aplica selectivamente un voltaje a cada pocillo de ese sector uno a uno. Asimismo, la placa se mueve a través de la plataforma de traslación de placa para recolocar el mecanismo de contacto y el sistema de formación de imágenes con una zona de interrogación adicional que corresponde a un sector adicional de pocillos para interrogar cada pocillo de ese sector adicional uno a uno.

[0069] En un ejemplo específico, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, el aparato puede medir la luminiscencia de una placa direccionable de un solo pocillo o una placa direccionable de múltiples pocillos, donde el aparato incluye:

- (i) una interfaz de identificación de tipo de placa para identificar el tipo de placa;
- (ii) una plataforma de traslación de placa para sujetar y trasladar la placa de múltiples pocillos en el plano x-y;
- (iii) un mecanismo de contacto de placa que comprende una pluralidad de sondas de contacto y situado debajo de la plataforma de traslación de placa y dentro del rango de movimiento de la plataforma, donde el mecanismo está montado en un elevador de mecanismo de contacto que puede elevar y bajar el mecanismo para poner las sondas en y fuera de contacto con una superficie de contacto inferior de la placa cuando está situada en la plataforma de traslación;
- (iv) una fuente de voltaje para aplicar potencial a través de las sondas de contacto a la placa; y
- (v) un sistema de formación de imágenes situado por encima de la plataforma de traslación de la placa y en alineación vertical con el mecanismo de contacto de la placa, donde

(a) el sistema de formación de imágenes está configurado para formar imágenes de una matriz $P \times Q$ de pocillos, el mecanismo de contacto de placa está configurado para contactar con la superficie de contacto inferior asociada con la matriz y la plataforma de traslación de placa está configurada para trasladar una placa para colocar la matriz en alineación con el sistema de formación de imágenes y el mecanismo de contacto de placa;

(b) el aparato está configurado para aplicar secuencialmente un voltaje a cada pocillo en la matriz de una placa de un solo pocillo direccionable y formar imágenes de la matriz; y

(c) el aparato está configurado para aplicar simultáneamente un voltaje a cada pocillo en la matriz de una placa direccionable de múltiples pocillos y formar imágenes de la matriz.

[0070] Preferiblemente, la matriz $P \times Q$ es una matriz de 2×2 de pocillos. El sistema de formación de imágenes puede recoger una imagen separada para cada aplicación secuencial de voltaje a cada pocillo en la matriz de una placa direccionable de un solo pocillo. La interfaz de identificación del tipo de placa puede incluir un lector de código de barras, un lector EPROM, un lector EEPROM o un lector RFID, o alternativamente, la interfaz de identificación del tipo de placa comprende una interfaz gráfica de usuario configurada para permitir que un usuario introduzca información de identificación del tipo de placa.

[0071] Por lo tanto, un método para medir la luminiscencia de una placa direccionable de un solo pocillo o una placa direccionable de múltiples pocillos usando un aparato de este tipo comprende:

- (a) cargar una placa en la plataforma de traslación de placa;
- (b) identificar la placa como una placa direccionable de un solo pocillo o de múltiples pocillos;
- (c) mover la plataforma de traslación de placa para alinear una primera matriz $P \times Q$ de pocillos con el mecanismo de contacto de placa y el sistema de formación de imágenes;
- (d) elevar el mecanismo de contacto de placa de modo que las sondas de contacto en el mecanismo de contacto contacten con la superficie de contacto inferior asociada con la matriz $P \times Q$ de los pocillos;

(e) generar y formar imágenes de luminiscencia en la matriz P x Q aplicando secuencialmente voltaje a cada pocillo del grupo mientras se forma la imagen del grupo, si la placa es una placa direccionable de un solo pocillo;

(f) generar y formar imágenes de luminiscencia en la matriz P x Q aplicando simultáneamente voltaje a cada pocillo en la matriz mientras se forma la imagen de la matriz, si la placa es una placa direccionable de múltiples pocillos; y

(g) repetir los pasos (c) a (f) para matrices adicionales P x Q en la placa.

[0072] El cajón extraíble puede incluir una fuente de luz (por ejemplo, un LED) ubicada debajo de la abertura de detección y debajo de la elevación de la plataforma de traslación de placa. En un ejemplo, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, esta fuente de luz o pluralidad de fuentes de luz son componentes del mecanismo de contacto de placa. Como se ha descrito anteriormente, en referencia al mecanismo de enfoque óptico, la(s) fuente(s) de luz en el mecanismo de contacto se usan en conexión con el mecanismo de enfoque óptico para ajustar el contraste y el enfoque del detector de luz con respecto a una placa.

[0073] En un ejemplo adicional, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, también se pueden usar una o más fuente(s) de luz en conexión con orificios o ventanas de referencia para corregir errores en la alineación de la placa. La luz procedente de la fuente de luz pasa a través de los puntos de referencia y se obtiene una imagen en el aparato de formación de imágenes para determinar el correcto alineamiento de la placa. Ventajosamente, las placas formadas a partir de partes inferiores de placa acopladas a una parte superior de placa (por ejemplo, placas con partes inferiores de placa serigrafiadas acopladas a partes superiores de placa moldeadas por inyección como se describe en las solicitudes en tramitación de EE.UU. 2004/0022677 y 2005/0052646) incluyen puntos de referencia con patrón (por ejemplo, impresos por serigrafía) o recortados en la parte inferior de la placa para corregir la desalineación de la parte inferior de la placa con respecto a la parte superior de la placa. En una forma de realización específica, la parte superior de la placa en dicha placa incluye orificios (por ejemplo, en el bastidor exterior de la parte superior de la placa) alineados con puntos de referencia en la parte inferior de la placa para permitir la formación de imágenes de los puntos de referencia. Por consiguiente, la formación de imágenes de la luz generada bajo una placa puede usarse para comunicar la posición exacta de la placa al software de procesamiento de imágenes y también para proporcionar una comprobación del enfoque de cámara. La placa puede entonces realinearse usando un aparato de posicionamiento de dos ejes. Por lo tanto, el aparato puede procesar placas a través de un método de posicionamiento de placas que comprende: (1) proporcionar una placa con aberturas de trayectoria de luz; (2) iluminar la placa desde la parte inferior; (3) detectar la luz que llega a través de aberturas de trayectoria de luz; y (4) opcionalmente, realinear la placa.

[0074] En una forma de realización preferida, la plataforma de mecanismo de contacto incluye una primera característica de alineación 722 y el subsistema de detección de luz comprende una cámara situada por encima de la plataforma que es ajustable con respecto a la primera característica de alineación. Preferiblemente, la primera característica de alineación es una fuente de luz, por ejemplo, un LED. La cámara en el subsistema de detección de luz es ajustable con respecto a la característica de alineación en el plano x-y. La plataforma puede incluir además una pluralidad de características de alineación adicionales, por ejemplo, al menos una característica de alineación adicional en cada cuadrante, y la posición de la cámara es ajustable con respecto a cada característica de alineación adicional. Las características de alineación adicional pueden comprender una fuente de luz, por ejemplo, un LED. Por lo tanto, como se ha descrito anteriormente, el aparato puede confirmar la alineación adecuada del mecanismo de contacto y la abertura de detección usando el mecanismo de enfoque óptico: (1) iluminando las características de alineación del mecanismo de contacto; (2) detectando la luz procedente de las características de alineación; y (4) opcionalmente, realineando la plataforma de traslación de placa, el detector de luz y/o el mecanismo de contacto. En una forma de realización preferida, el aparato confirma la alineación adecuada del mecanismo de contacto antes de hacer contacto con la placa y luego la posición de la placa se confirma detectando la luz proveniente de aberturas de trayectoria de luz en la placa y realineando la placa según sea necesario.

[0075] Como se ilustra en las figuras 7(a)-(b), la altura de la plataforma de mecanismo de contacto es ajustable porque la plataforma incluye además un eje 723 accionado por un mecanismo de engranaje 724. En una forma de realización, el mecanismo de engranaje comprende un engranaje de tornillo sin fin. En una forma de realización preferida, la plataforma comprende un área superficial de placa dimensionada para alojar una placa de microtitulación, por ejemplo, una placa de múltiples pocillos, y la plataforma incluye además un área de recogida de derrames que rodea el área superficial de la placa para proteger los componentes del cajón de derrames accidentales de fluido que pueda estar contenido dentro de la placa de múltiples pocillos.

[0076] El subsistema de detección de luz del aparato comprende un detector de luz que puede montarse en una abertura de detección en la parte superior del alojamiento a través de un conector o deflector hermético a la luz. En ciertas formas de realización, el detector de luz es un detector de luz de formación de imágenes tal como una cámara CCD y también incluye una lente. Un subsistema de detección de luz se muestra en la Fig. 8(a). El subsistema incluye un alojamiento de detector de luz 801 que rodea el detector de luz (no mostrado) y está unido a la parte superior del alojamiento a través de un componente fundido 802 que está atornillado a la parte superior

del alojamiento sobre la abertura de detección. Por encima del componente fundido se asienta una hebilla o abrazadera 803 que incluye un mecanismo de ajuste theta compuesto por el tornillo 804 y el engranaje 805, ilustrado en la Fig. 8(b). El mecanismo de enfoque de cámara también está configurado para enfocar la cámara en las direcciones "x", "y" y "z" según sea necesario, ya sea manualmente, a través de elementos motorizados, o ambos. El subsistema de detección de luz incluye además uno o más elementos de hermeticidad para evitar fugas de luz dentro del subsistema de detección de luz o en la unión entre el subsistema de detección de luz y la parte superior del alojamiento. Por ejemplo, se puede intercalar caucho moldeado u otros materiales compresibles entre componentes unidos para evitar fugas de luz. Además, el alojamiento del detector de luz incluye uno o más orificios de ventilación y/o elementos de refrigeración para enfriar el detector de luz dentro del alojamiento. En un ejemplo, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, el alojamiento incluye un orificio de ventilación de entrada y uno de salida, cada uno colocado en los extremos opuestos del alojamiento. Pueden colocarse orificios de ventilación adicionales en el alojamiento. En un ejemplo no reivindicado, el orificio de ventilación de entrada está dimensionado para coincidir con un ventilador de refrigeración colocado dentro del alojamiento.

[0077] Se usa una lente, acoplada a una cámara, para proporcionar una imagen enfocada de luminiscencia generada a partir de placas en el recinto hermético a la luz. Un diafragma sellado a la lente y una abertura de detección en la parte superior del recinto, y permite que el sistema de formación de imágenes forme imágenes de luz del recinto mientras mantiene el recinto en un entorno hermético a la luz protegido de la luz ambiental. Las cámaras adecuadas para su uso en el sistema de formación de imágenes incluyen, pero no se limitan a, cámaras convencionales tales como cámaras de película, cámaras CCD, cámaras CMOS y similares. Las cámaras CCD pueden enfriarse para reducir el ruido electrónico. Preferiblemente, la lente es una lente de alta apertura numérica que puede estar hecha de vidrio o plástico moldeado por inyección. El sistema de formación de imágenes puede usarse para formar imágenes de un pocillo o múltiples pocillos de una placa a la vez. La eficiencia de recogida de luz para la obtención de imágenes de luz de un único pocillo es mayor que para la obtención de imágenes de un grupo de pocillos debido a la coincidencia más cercana en tamaño del chip CCD y el área de la que se están obteniendo imágenes. El tamaño reducido del área visualizada y el aumento en la eficiencia de recogida permiten el uso de pequeñas cámaras CCD y lentes económicas, manteniendo al mismo tiempo una alta sensibilidad en la detección.

[0078] Si no se requiere una alta resolución, la sensibilidad de la medición puede mejorarse usando agrupamiento de hardware en el CCD durante la recogida de imágenes, lo que reduce eficazmente el ruido de lectura electrónica por unidad de área. El agrupamiento preferido depende del campo de visión, desmagnificación y tamaño de los píxeles CCD. En un ejemplo no reivindicado, el detector de luz comprende una cámara con un CCD que tiene 512 x 512 píxeles, siendo cada tamaño de píxel 24 x 24 micras y un área total de 12,3 x 12,3 mm, y una lente con un factor de desmagnificación de imagen de 1,45X. Para tal combinación de detector y lente, se prefiere un agrupamiento de 4 x 4, dando como resultado un tamaño de superpíxel de aproximadamente 100x100 micras, que se traduce en una resolución de aproximadamente 150 micras en el plano de objeto en el electrodo de ECL. Es particularmente ventajoso, por su bajo coste y tamaño, el uso de cámaras no enfriadas o cámaras con enfriamiento mínimo (preferiblemente a aproximadamente -20 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente 0 °C o temperaturas más altas). En un ejemplo no reivindicado, el subsistema de detección de luz incluye un conjunto de lentes que consiste en una serie de elementos de lente (904 y 905) diseñados para producir una vista telecéntrica de los pocillos visualizados y un filtro de paso de banda óptico (903) en la trayectoria óptica dentro del conjunto de lentes de manera que los rayos de luz que pasan a través del filtro están en incidencia sustancialmente normal con respecto al filtro. En la forma de realización ilustrada en la Fig. 9, se proporciona a la cámara una vista telecéntrica de los pocillos visualizados (901).

[0079] La parte superior del alojamiento del sistema de manipulación de placas incluye además un apilador de placas montado en la parte superior del alojamiento, por encima de las aberturas de introducción de placas, donde los apiladores de placas están configurados para recibir o entregar placas a los elevadores de placas. El apilador de placas puede incluir un nido de apilamiento extraíble configurado para alojar una pluralidad de placas y evitar el desplazamiento de las placas en el instrumento, coordinando así la introducción adecuada de cada placa en el nido de apilamiento en el elevador de placas. En un ejemplo no reivindicado, el nido de apilamiento puede alojar al menos 5 placas, y preferiblemente al menos 10 placas, y el nido de apilamiento puede alojar un elemento de extensión de nido de placa configurado para extender aún más la capacidad del nido de apilamiento. El elevador de placas comprende un sensor de detección de placas, por ejemplo, un sensor de capacitancia, y el apilador también puede incluir un sensor de detección de placas, por ejemplo, un sensor de capacitancia, peso u óptico.

[0080] Se proporciona un método para usar el aparato para realizar mediciones en placas de múltiples pocillos. Las placas pueden ser placas de múltiples pocillos convencionales. Las técnicas de medición que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, técnicas conocidas en la técnica tales como ensayos basados en cultivo celular, ensayos de unión (incluyendo pruebas de aglutinación, inmunoensayos, ensayos de hibridación de ácidos nucleicos, etc.), ensayos enzimáticos, ensayos colorimétricos, etc. Otras técnicas adecuadas resultarán evidentes para un experto medio en la materia.

[0081] Los métodos para medir la cantidad de un analito también incluyen técnicas que miden analitos a través de la detección de marcadores que pueden unirse directa o indirectamente (por ejemplo, a través del uso de ligandos marcados de un analito) a un analito. Los marcadores adecuados incluyen marcadores que pueden visualizarse directamente (por ejemplo, partículas que pueden verse visualmente y marcadores que generan una señal medible tal como dispersión de luz, absorbancia óptica, fluorescencia, quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia, radiactividad, campos magnéticos, etc.). Los marcadores que pueden usarse también incluyen enzimas u otras especies químicamente reactivas que tienen una actividad química que lleva a una señal medible como la dispersión de luz, la absorbancia, la fluorescencia, etc. La formación del producto puede ser detectable, por ejemplo, debido a una diferencia, con respecto al sustrato, en una propiedad medible tal como la absorbancia, la fluorescencia, la quimioluminiscencia, la dispersión de luz, etc. Ciertos métodos de medición (pero no todos) que pueden usarse con métodos de unión en fase sólida según la invención pueden beneficiarse o requerir un paso de lavado para eliminar componentes no unidos (por ejemplo, marcadores) de la fase sólida.

[0082] En una forma de realización, una medición realizada con el aparato de la invención puede emplear formatos de ensayo basados en electroquimioluminiscencia, por ejemplo, inmunoensayos basados en electroquimioluminiscencia. La alta sensibilidad, amplio rango dinámico y selectividad de ECL son factores importantes para el diagnóstico médico. Los instrumentos ECL disponibles comercialmente han demostrado un rendimiento excepcional y se han usado ampliamente por razones que incluyen su excelente sensibilidad, rango dinámico, precisión y tolerancia de matrices de muestras complejas. Las especies que pueden inducirse para emitir ECL (especies ECL-activas) se han usado como marcadores ECL, por ejemplo, (i) compuestos organometálicos en los que el metal es de, por ejemplo, los metales nobles del grupo VIII, incluyendo compuestos organometálicos que contienen Ru y que contienen Os tales como la fracción tris-bipiridil-rutenio (RuBpy), y (ii) luminol y compuestos relacionados. Las especies que participan con el marcador ECL en el proceso ECL se denominan en el presente documento correactivos ECL. Los correactivos usados comúnmente incluyen aminas terciarias (por ejemplo, véase la patente de EE.UU. n° 5,846,485), oxalato y persulfato para ECL de RuBpy y peróxido de hidrógeno para ECL de luminol (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5,240,863). La luz generada por los marcadores ECL se puede usar como señal indicadora en procedimientos de diagnóstico (Bard *et al.*, patente de EE.UU. n° 5,238,808). Por ejemplo, un marcador ECL puede acoplarse covalentemente a un agente de unión tal como un anticuerpo, una sonda de ácido nucleico, un receptor o un ligando; la participación del reactivo de unión en una interacción de unión puede monitorizarse midiendo la ECL emitida desde el marcador ECL. Alternativamente, la señal de ECL de un compuesto ECL-activo puede ser indicativa del entorno químico (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5,641,623 que describe ensayos ECL que controlan la formación o destrucción de correactivos ECL). Para más antecedentes sobre ECL, marcadores ECL, ensayos ECL e instrumentación para realizar ensayos ECL véanse las patentes de EE.UU. Núms. 5,093,268; 5,147,806; 5,324,457; 5,591,581; 5,597,910; 5,641,623; 5,643,713; 5,679,519; 5,705,402; 5,846,485; 5,866,434; 5,786,141; 5,731,147; 6,066,448; 6,136,268; 5,776,672; 5,308,754; 5,240,863; 6,207,369; 6,214,552 y 5,589,136 y los PCT publicados Nos. WO99/63347; WO00/03233; WO99/58962; WO99/32662; WO99/14599; WO98/12539; WO97/36931 y WO98/57154.

[0083] En ciertas formas de realización, se emplean placas adaptadas para su uso en ensayos de electroquimioluminiscencia (ECL) como se describe en la patente de EE.UU. n° 7842246. El aparato de la invención puede usar placas que están configuradas para detectar ECL de un pocillo cada vez o más de un pocillo a la vez. Como se ha descrito anteriormente, las placas configuradas para detectar ECL un pocillo cada vez o más de un pocillo a la vez incluyen contactos de electrodo y electrodo que están diseñados específicamente para permitir la aplicación de energía eléctrica a electrodos en solo un pocillo cada vez o más de un pocillo a la vez. El aparato puede ser particularmente adecuado para llevar a cabo ensayos en placas que contienen reactivos secos y/o pocillos sellados, por ejemplo, como se describe en la solicitud de EE.UU. 11/642,970 de Glezer *et al.*

[0084] En una forma de realización, el método comprende: (a) introducir una placa en un apilador de placas, (b) abrir la puerta hermética a la luz, (c) bajar la placa desde el apilador de placas a la plataforma de elevación en la plataforma de traslación de placa, (d) sellar la puerta hermética a la luz, (e) trasladar la placa para colocar uno o más pocillos debajo del detector de luz, (f) detectar luminiscencia de uno o más pocillos, (g) abrir la puerta hermética a la luz, (h) trasladar la placa a una posición debajo de un apilador de placas, y (i) elevar la placa al apilador de placas. En una forma de realización preferida, el método también incluye leer un identificador de placa en la placa e identificar la configuración de placa, trasladar la placa para colocar el uno o más pocillos bajo el detector de luz, opcionalmente formando imágenes de una o más características de alineación en el mecanismo de contacto, y ajustar la posición del detector de luz con respecto al mecanismo de contacto, y aplicar selectivamente potencial dentro de una o más zonas de interrogación en base a la configuración de placa. El método puede comprender además trasladar el carro de placa para colocar uno o más pocillos adicionales bajo el detector de luz y detectar luminiscencia de uno o más pocillos adicionales. El método también puede comprender, opcionalmente, aplicar energía eléctrica a electrodos en uno o más de los pocillos (por ejemplo, para inducir electroquimioluminiscencia).

[0085] Las pruebas multiplexadas basadas en ECL se describe en las publicaciones de EE.UU. 2004/0022677 y 2004/0052646 de las solicitudes de EE.UU. 10/185,274 y 10/185,363, respectivamente; la publicación de EE.UU. 2003/0207290 de la solicitud de EE.UU. 10/238,960; la publicación de EE.UU. 2003/0113713 de la solicitud de EE.UU. 10/238,391; la publicación de EE.UU. 2004/0189311 de la solicitud de EE.UU. 10/744,726; y la publicación de EE.UU. 2005/0142033 de la solicitud de EE.UU. 10/980,198.

[0086] También se proporciona un método para realizar ensayos para agentes biológicos usando el aparato descrito en el presente documento. En una forma de realización, el método es un ensayo de unión. En otra forma de realización, el método es un ensayo de unión en fase sólida (en un ejemplo, un inmunoensayo en fase sólida) y comprende poner en contacto una composición de ensayo con una o más superficies de unión que unen analitos de interés (o sus competidores de unión) presentes en la composición de ensayo. El método también puede incluir poner en contacto la composición de ensayo con uno o más reactivos de detección capaces de unirse específicamente con los analitos de interés. Los métodos de ensayo de unión multiplexada de acuerdo con las formas de realización preferidas pueden implicar varios formatos disponibles en la técnica. Los métodos de ensayo adecuados incluyen el formato de ensayos de unión competitivos o tipo sándwich. Se describen ejemplos de inmunoensayos tipo sándwich en las patentes de EE.UU. 4,168,146 y 4,366,241. Los ejemplos de inmunoensayos competitivos incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. 4,235,601; 4,442,204; y 5,208,535 to Buechler *et al.* En un ejemplo, las toxinas de molécula pequeña tales como toxinas marinas y fúngicas pueden medirse ventajosamente en formatos de inmunoensayo competitivos.

[0087] Los reactivos de unión que pueden usarse como reactivos de detección, los componentes de unión de superficies de unión y/o reactivos de unión incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, receptores, ligandos, haptenos, antígenos, epítopos, mimotopos, aptámeros, parejas de hibridación e intercaladores. Las composiciones de reactivos de unión adecuadas incluyen, pero no se limitan a, proteínas, ácidos nucleicos, fármacos, esteroides, hormonas, lípidos, polisacáridos y combinaciones de los mismos. El término "anticuerpo" incluye moléculas de anticuerpo intactas (incluyendo anticuerpos híbridos ensamblados mediante reasociación *in vitro* de subunidades de anticuerpo), fragmentos de anticuerpo y construcciones de proteína recombinante que comprenden un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo (tal como se describe, por ejemplo, en Porter & Weir, *J. Cell Physiol.*, 67 (Suppl 1): 51-64, 1966; Hochman *et al.*, *Biochemistry* 12:1130-1135, 1973). El término también incluye moléculas de anticuerpo intactas, fragmentos de anticuerpo y construcciones de anticuerpo que se han modificado químicamente, por ejemplo, mediante la introducción de un marcador.

[0088] Medido, como se usa en el presente documento, se entiende que abarca la medición cuantitativa y cualitativa, y abarca las mediciones llevadas a cabo para una variedad de propósitos que incluyen, pero no se limitan a, detectar la presencia de un analito, cuantificar la cantidad de un analito, identificar un analito conocido y/o determinar la identidad de un analito desconocido en una muestra. De acuerdo con una forma de realización, las cantidades del primer reactivo de unión y el segundo reactivo de unión unidas a una o más superficies de unión pueden presentarse como un valor de concentración de los analitos en una muestra, es decir, la cantidad de cada analito por volumen de muestra.

[0089] Los analitos pueden detectarse usando formatos de ensayo basados en electroquimioluminiscencia. Las mediciones de electroquimioluminiscencia se llevan a cabo preferiblemente usando reactivos de unión inmovilizados o recogidos de otro modo en una superficie de electrodo. Los electrodos especialmente preferidos incluyen electrodos de tinta de carbono serigrafiados que pueden estar diseñados en la parte inferior de cartuchos especialmente diseñados y/o placas de múltiples pocillos (por ejemplo, placas de 24, 96, 384, etc.). La electroquimioluminiscencia de los marcadores ECL sobre la superficie de los electrodos de carbono se induce y se mide usando un lector de placas de formación de imágenes como se describe en las solicitudes en tramitación de EE.UU. 10/185,274 y 10/185,363 (ambas tituladas "Assay Plates, Reader Systems and Methods for Luminescence Test Measurements", presentadas el 28 de junio de 2002). Las placas y lectores de placas análogos están ahora disponibles comercialmente (placas MULTI-SPOT® y MULTI-ARRAY® e instrumentos SECTOR®, Meso Scale Discovery, una división de Meso Scale Diagnostics, LLC, Rockville, MD).

[0090] En una forma de realización, los anticuerpos que se inmovilizan en los electrodos dentro de las placas pueden usarse para detectar el agente biológico seleccionado en un formato de inmunoensayo de tipo sándwich. En otra forma de realización, se utilizarán micromatrices de anticuerpos, modelados en electrodos integrados dentro de las placas, para detectar la pluralidad de los agentes biológicos seleccionados en un formato de inmunoensayo de tipo sándwich. Por consiguiente, cada pocillo contiene uno o más anticuerpos de captura inmovilizados en el electrodo de trabajo de la placa y, opcionalmente, en forma seca o como componentes separados, por ejemplo, en un kit, anticuerpos de detección marcados y todos los reactivos adicionales necesarios para el análisis de muestras, y para llevar a cabo controles positivos y negativos.

[0091] La presente invención no está limitada en alcance por las formas de realización específicas descritas en el presente documento. El alcance de protección se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y los dibujos adjuntos. Tales modificaciones son

parte de la presente invención siempre que las modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. LISTA DE PIEZAS

Nº de Referencia	Nombre de la pieza
100	Aparato
110	Sistema de detección de luz con detectores de luz
120	Sistema de manipulación de placas
130	Recinto hermético a la luz
231	Alojamiento
232	Parte superior del alojamiento
233	Parte inferior del alojamiento
234	Parte frontal del alojamiento
235	Parte trasera del alojamiento
236, 237	Introducción/expulsión de la placa
238	Lector de código de barras
240	Cajón extraíble
400	Mecanismo elevador de placas
401, 402	Plataforma elevadora de placas
403	Plataforma de traslación de placa
404	Carro de placa con abertura
405, 406, 407	Pasadores de alineación
408, 409, 410	Orificios de alineación
411	Pasador accionado por resorte
412	Orificio en el carro de placa 404
413	Mecanismo de contacto eléctrico en la punta del alojamiento 232
414	Mecanismo de contacto eléctrico complementario en el cajón
415	Bastidor X-Y
416, 417	Enganches de alineación
418, 419	Cierres de alineación
420	Abertura en el carro
422, 424	Carriles
426	Placa de múltiples pocillos
501	Primer tope
502	Brazo de sujeción de placa
503	Soporte
504	Pata
506	Pata
507	Rampa
508	Rampa
509	Primer elemento de enganche
510	Varilla de accionamiento
510a	Porción extendida de la varilla de accionamiento
511	Pedal
512	Resorte
513	Segundo tope
514	Resorte
515	Abrazadera sesgada
515a	Porción extendida de la abrazadera sesgada
515b	Extremo sesgado de la abrazadera sesgada
516	Eyector
522	Faldón
524	Fulcro
526	Vaina
528, 530	Extremos del brazo 502
531	Punto de pivote
532	Resorte para la abrazadera sesgada 515
534	Dispositivo de prevención de sobrecarrera
536	Superficie inferior conductora
701	Plataforma
702, 703, 704, 705	Zonas de interrogación en la plataforma 701
706, 707, 708, 709,	Electrodos de trabajo en la plataforma 701
710, 711, 712, 713	
714, 715, 716, 717,	Contraelectrodos en la plataforma 701

718, 719, 720, 721	
722	Salida de luz de alineación
723	Eje
724	Mecanismo de engranaje
725, 726, 727, 728	Salidas de luz
729	Microprocesador
730	Fuente de alimentación
731	DAC
732	Filtro de paso bajo
733	Filtro de paso bajo
734	Monitor de corriente
736	ADC
737	Fuente de alimentación
738	Multiplexor
739	LED
740	Contraelectrodo inferior
742, 744	Electrodos de trabajo inferiores
750	Electrodo de trabajo de pocillo
752, 754	Contraelectrodos de pocillo
760	Electrodo de trabajo inferior
762	Contraelectrodo inferior
801	Alojamiento de detector de luz
802	Componente fundido
803	Hebilla o abrazadera
804	Tornillo
805	Engranaje
901	Pocillo visualizado
902	Cámara
903	Filtro de paso de banda óptico
904	Lente
905	Lente

REIVINDICACIONES

1. Instrumento para realizar un ensayo de luminiscencia en muestras contenidas en una placa de múltiples pocillos (426) que comprende:

una plataforma de contacto (701), donde la plataforma de contacto (701) comprende una pluralidad de zonas de interrogación (702-705) y cada zona de interrogación (702-705) comprende al menos un par de sondas de contacto eléctrico de trabajo y contraelectrodos (706-713; 714-721) extendiéndose desde la misma y configuradas para conducir un potencial de voltaje, estando configurado el al menos un par de sondas de contacto eléctrico de trabajo y contraelectrodos (706-713; 714-721) en cada zona de interrogación (702-705) para establecer selectivamente una conexión eléctrica con respectivos electrodos de trabajo y contraelectrodos (740; 742, 744) de una placa de múltiples pocillos (426) cuando los contactos eléctricos inferiores de la placa de múltiples pocillos (426) se ponen en contacto con el al menos un par de sondas de contacto eléctrico de trabajo y contraelectrodos (706-713; 714-721), una fuente de voltaje, un controlador conectado operativamente a la fuente de voltaje y configurado para controlar la fuente de voltaje, donde la fuente de voltaje se puede conectar selectivamente a dicho al menos un par de sondas de contacto eléctrico de trabajo y contraelectrodos (706-713; 714-721) en cada zona de interrogación (702-705), y un multiplexor (737) conectado al controlador y a la fuente de voltaje y controlado por el controlador; para conectar selectivamente la fuente de voltaje a la sonda de contacto eléctrico de trabajo (706-713) de una única zona de interrogación (702-705) o para conectar la fuente de voltaje a las sondas de contacto eléctrico de trabajo (706-713) de más de una zona de interrogación (702-705), donde las sondas de contacto de contraelectrodos (714-721) de más de una zona de interrogación (702-705) están conectadas eléctricamente a la plataforma de contacto (701) y a una toma de tierra eléctrica, y donde el controlador está configurado además para interrogar a una única zona de interrogación (702-705) o a más de una zona de interrogación (702-705) haciendo funcionar el multiplexor (737) para conectar selectivamente la fuente de voltaje a la sonda de contacto eléctrico de trabajo (706-713) de la zona de interrogación única (702-705) o para conectar selectivamente la fuente de voltaje a las sondas de contacto eléctrico de trabajo (706-713) de la más de una zona de interrogación (702-705).

2. Instrumento según la reivindicación 1, donde la pluralidad de zonas de interrogación (702-705) están dispuestas en una matriz P x Q.

3. Instrumento según la reivindicación 2, donde la matriz P x Q es una matriz 2 x 2.

4. Instrumento según la reivindicación 1, donde los pares de sondas de contacto eléctrico (706-713; 714-721) en la plataforma de contacto (701) comprenden pasadores verticales.

5. Instrumento según la reivindicación 1, que comprende además una plataforma de carro de placa adaptada para transportar la placa de múltiples pocillos (426) y para colocar la placa (426) con respecto a la plataforma de contacto (701), de manera que el potencial de voltaje se pueda aplicar a uno o más pocillos en la placa de múltiples pocillos (426).

6. Instrumento según la reivindicación 5, que comprende además una fuente de luz de la plataforma del carro de placa, un sensor óptico y un mecanismo de alineación que comprende una pluralidad de aberturas ubicadas en el bastidor del carro de placa y donde la fuente de luz está configurada para iluminar a través de las aberturas y ser detectada por el sensor óptico para alinear el bastidor del carro de placa con la plataforma de contacto (701).

7. Instrumento según la reivindicación 5, donde el bastidor del carro de la placa comprende un mecanismo de enganche para retener la placa de múltiples pocillos (426) al bastidor del carro de la placa.

8. Instrumento según la reivindicación 5, que comprende además un mecanismo de enfoque dispuesto en el bastidor del carro de placa que permite que un sensor óptico sea enfocado con relación al mecanismo de enfoque.

9. Instrumento según la reivindicación 1 adaptado para interrogar muestras contenidas en la placa de múltiples pocillos (426), donde dicho instrumento comprende además:

un motor y un bastidor de carro, donde el bastidor de carro está configurado para transportar la placa de múltiples pocillos (426) y el bastidor de carro es móvil con respecto a la plataforma de contacto (701), donde la placa de múltiples pocillos (426) comprende una pluralidad de pocillos, donde los pocillos están dispuestos en una matriz de M x N, y

donde el par de sondas de contacto eléctrico de trabajo y de contraelectrodos (706-713; 714-721) en cada zona de interrogación (702-705) está configurado para conducir un potencial de voltaje a al menos un pocillo, y

donde el controlador está conectado operativamente al motor para mover el bastidor de carro con respecto a la plataforma de contacto (701).

10. Instrumento según la reivindicación 9, donde las zonas de interrogación (702-705) están dispuestas en una matriz $P \times Q$, y donde la matriz $M \times N$ es mayor que la matriz $P \times Q$.

11. Instrumento según la reivindicación 10, donde la matriz $P \times Q$ es una matriz 2×2 .

12. Instrumento según la reivindicación 9, donde la placa de múltiples pocillos (426) comprende además contactos eléctricos internos conectados a los contactos eléctricos inferiores para conducir el potencial de voltaje al interior de los pocillos.

13. Instrumento según la reivindicación 9, donde los contactos eléctricos inferiores para el al menos un pocillo están aislados eléctricamente de los contactos eléctricos inferiores para pocillos adyacentes.

14. Instrumento según la reivindicación 13, donde los contactos eléctricos internos para el al menos un pocillo están aislados eléctricamente de los contactos eléctricos inferiores para pocillos adyacentes.

15. Método para realizar un ensayo de luminiscencia en muestras contenidas en una placa de múltiples pocillos (426) con una matriz de pocillos $M \times N$ que comprende los pasos de

- (a) proporcionar una plataforma de contacto (701) con una pluralidad de zonas de interrogación (702-705),
- (b) proporcionar al menos un par de sondas de contacto eléctrico (706-713; 714-721) para cada una de la pluralidad de zonas de interrogación (702-705) extendiéndose desde la plataforma de contacto (701), donde cada una de la pluralidad de zonas de interrogación (702-705) está adaptada para interrogar un único pocillo a través del contacto entre el al menos un par de sondas de contacto eléctrico (706-713; 714-721) y contactos eléctricos inferiores en una superficie inferior de la placa de múltiples pocillos (426) para cada pocillo, donde los contactos eléctricos inferiores están adaptados para contactar individualmente el al menos un par de sondas de contacto eléctrico (706-713; 714-721) en la plataforma de contacto (701),
- (c) aplicar, selectivamente, un potencial de voltaje a: (i) una zona de interrogación (702-705) para interrogar un pocillo o (ii) una pluralidad de zonas de interrogación (702-705) para interrogar una pluralidad de pocillos simultáneamente, y
- (d) acoplar un bastidor de carro accionado por un motor para mover la placa de múltiples pocillos (426) con respecto a la plataforma de contacto (701) para hacer que el al menos un par de sondas de contacto eléctrico (706-713; 714-721) contacten diferentes contactos eléctricos inferiores para interrogar pocillos adicionales.

16. Método según la reivindicación 15, donde las zonas de interrogación (702-705) están dispuestas en una matriz $P \times Q$ y donde la matriz $M \times N$ es mayor que la matriz $P \times Q$.

17. Método según la reivindicación 15, donde en el paso (d) la placa de múltiples pocillos (426) es transportada por el bastidor del carro con relación a la plataforma de contacto (701) para interrogar pocillos adicionales.

18. Método según la reivindicación 15, donde la placa de múltiples pocillos (426) comprende además contactos eléctricos internos conectados a los contactos eléctricos inferiores para conducir el potencial de voltaje al interior de los pocillos.

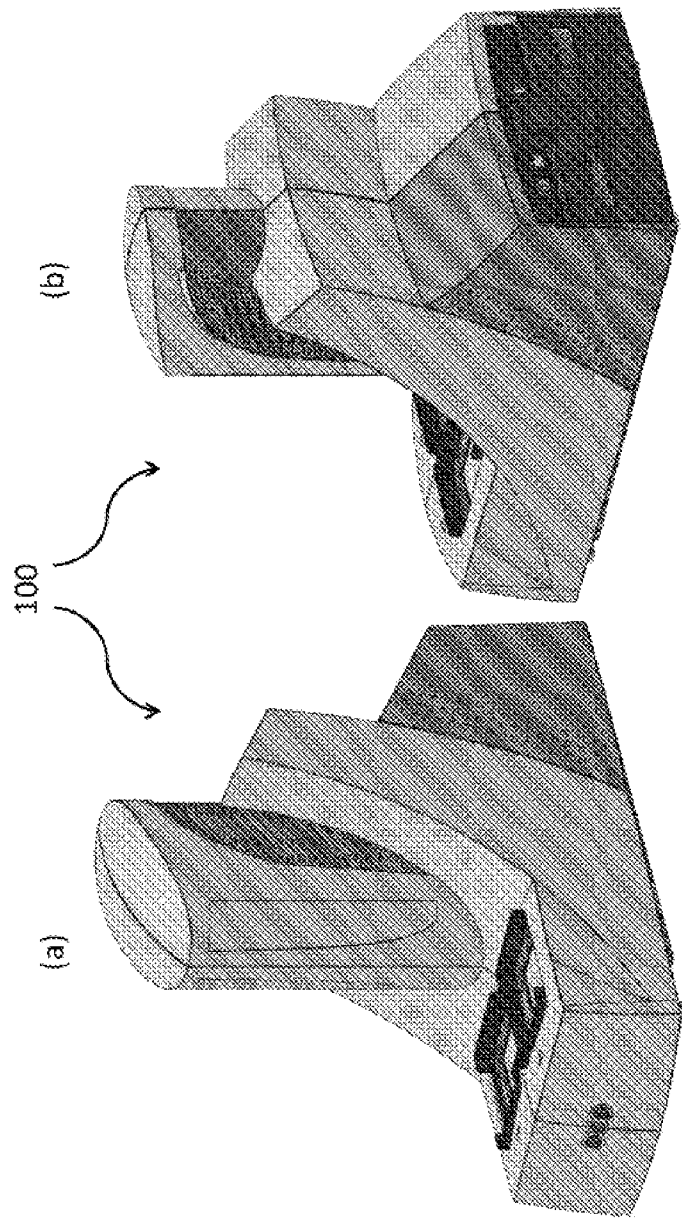


Fig. 1(a)-(b)

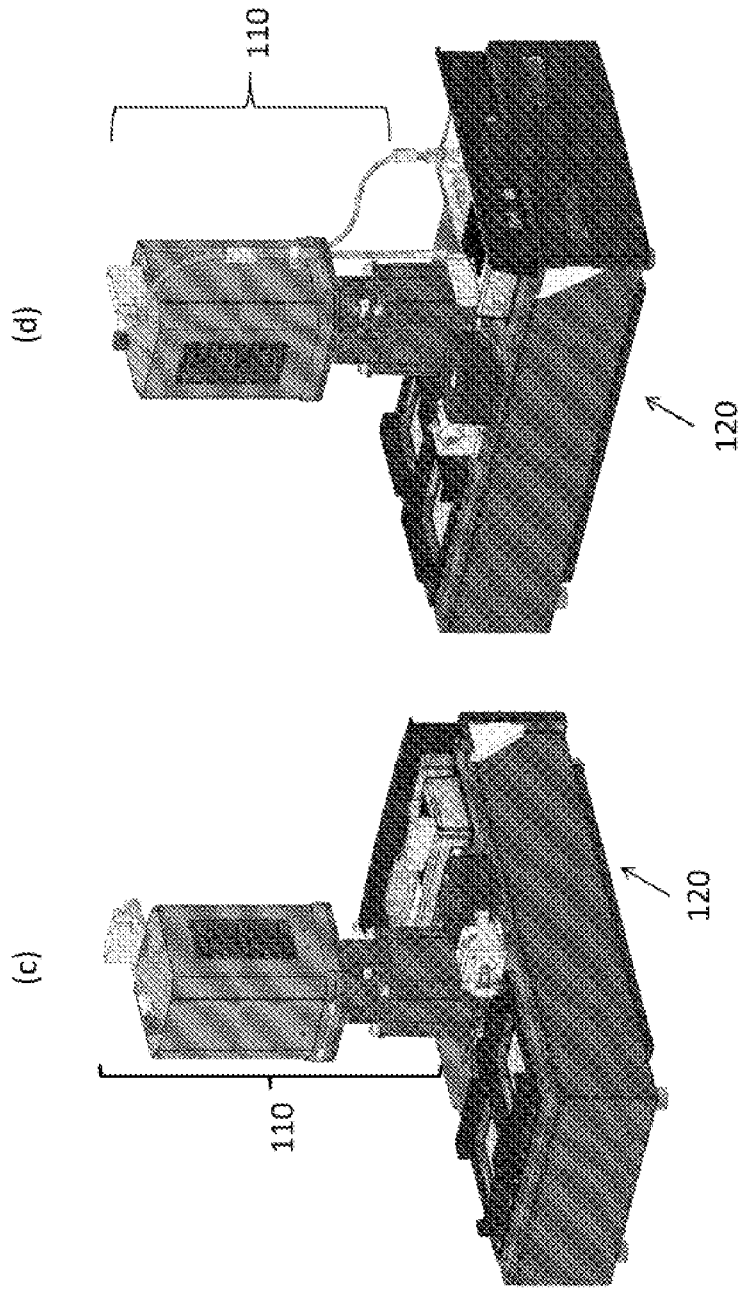
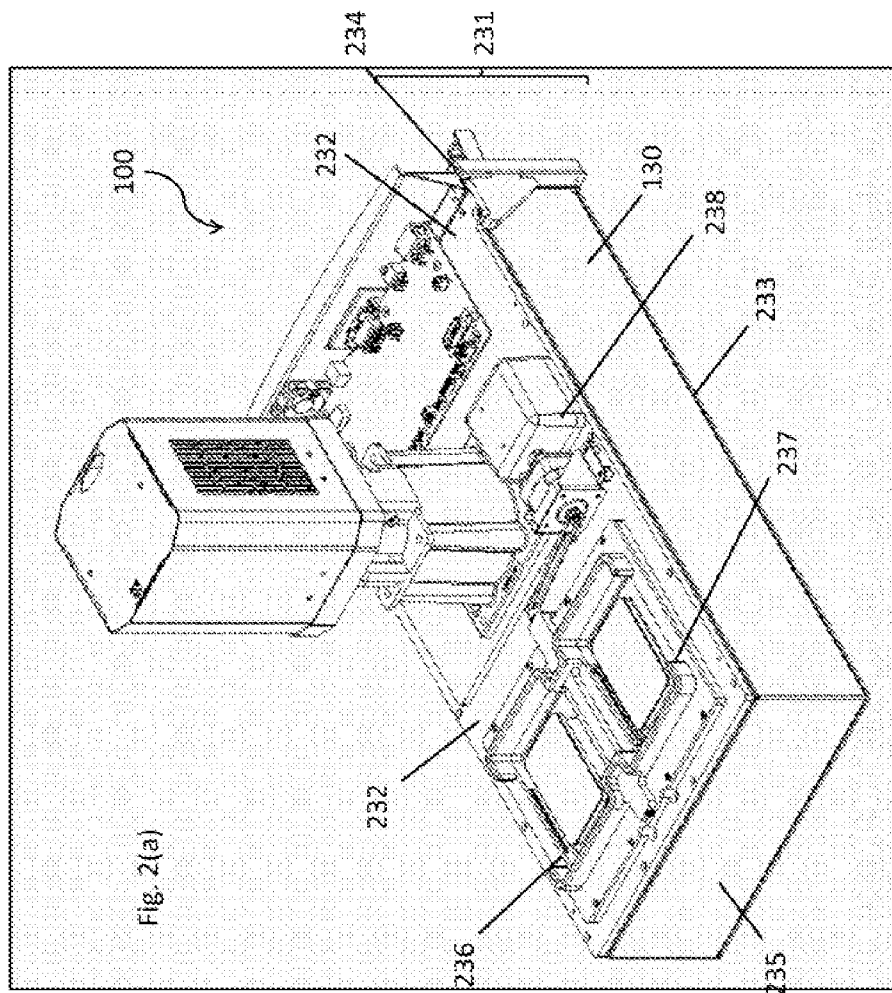
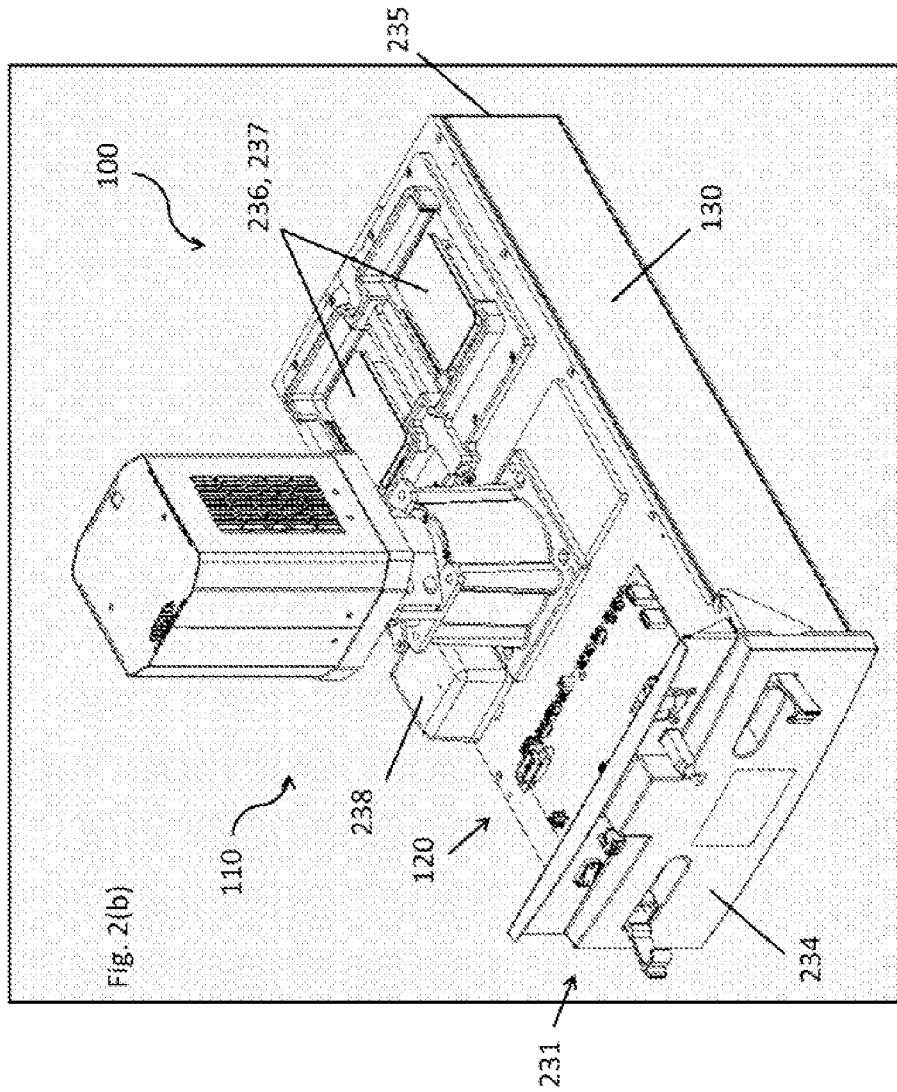


Fig. 1(c)-(d)





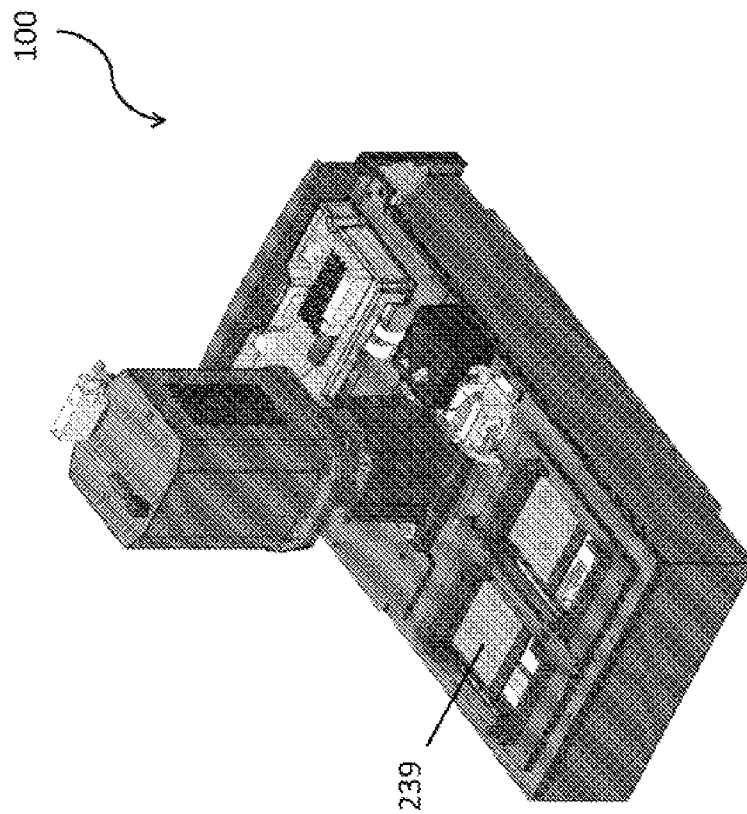


Fig. 2(c)

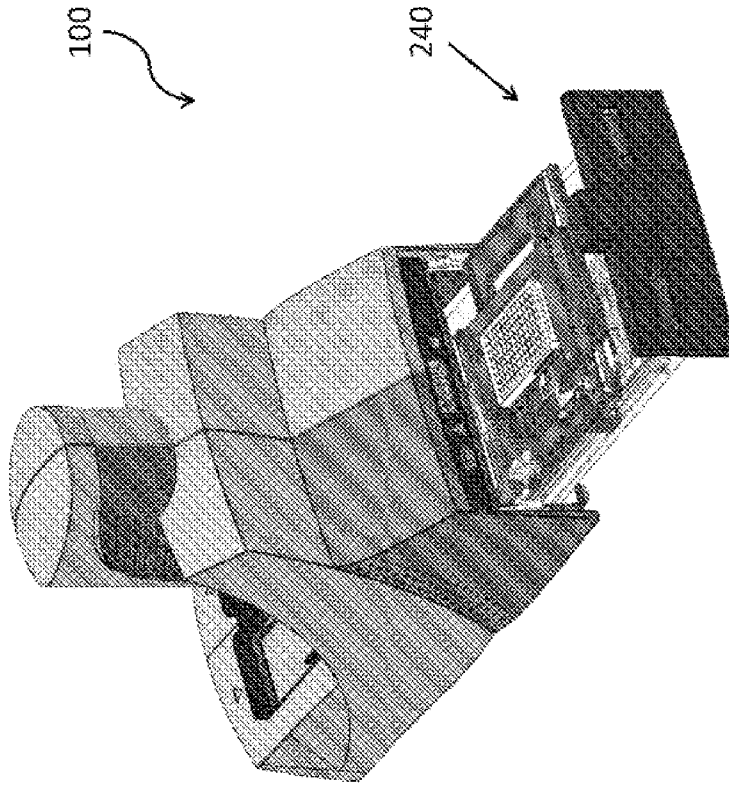


Fig. 3

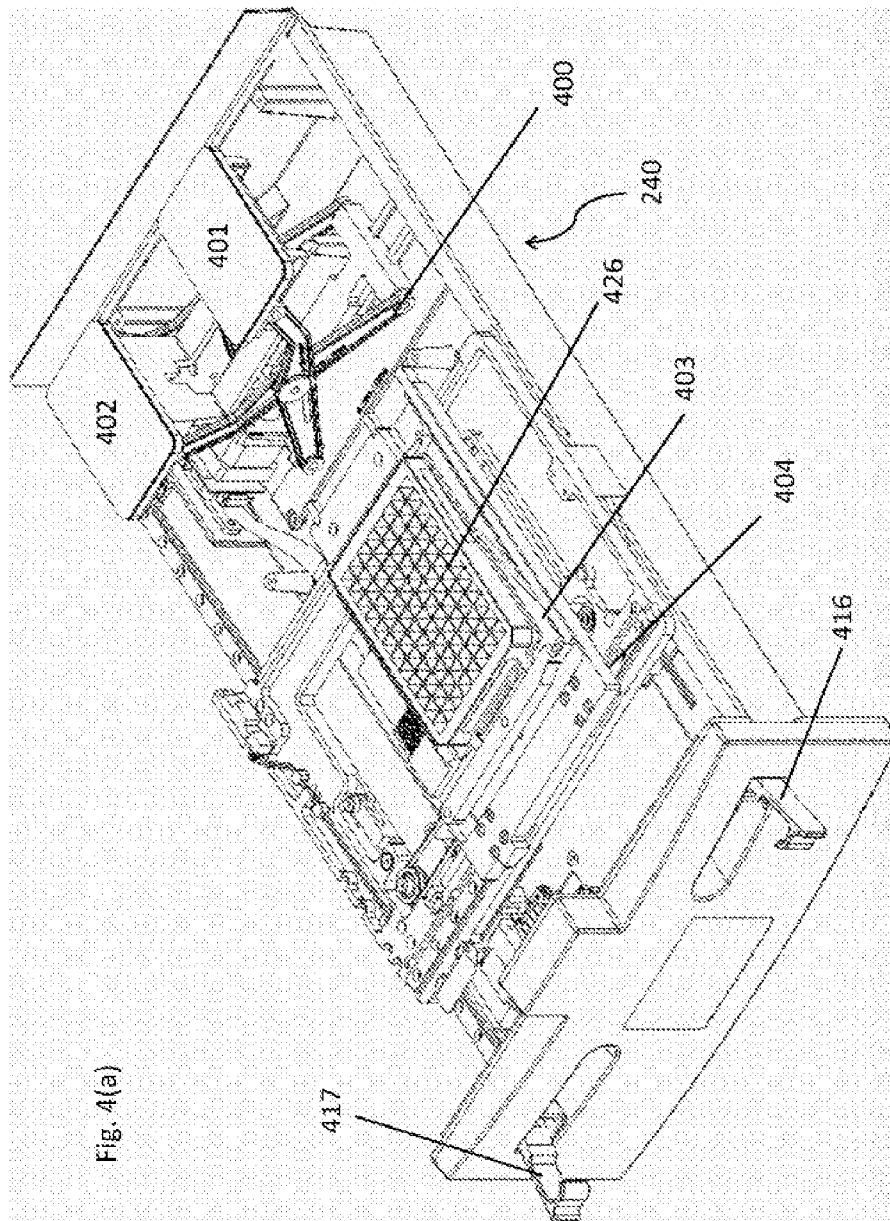
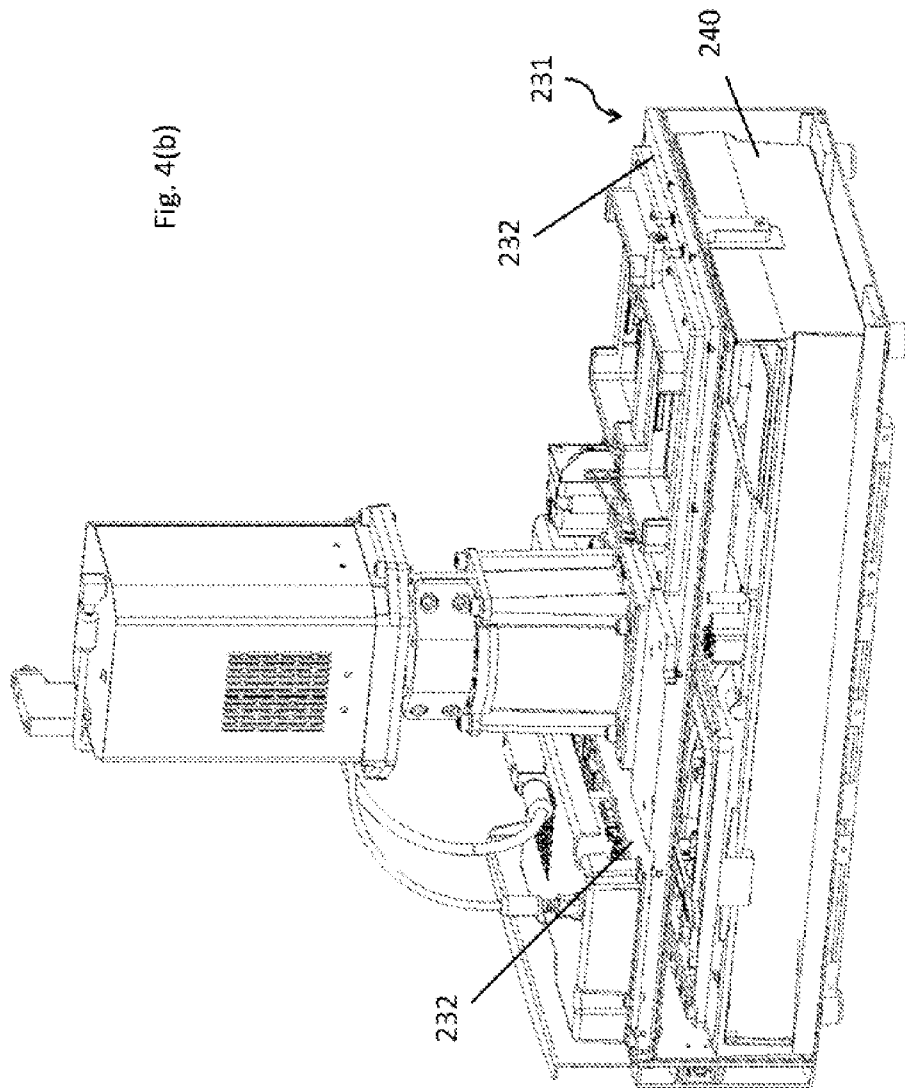
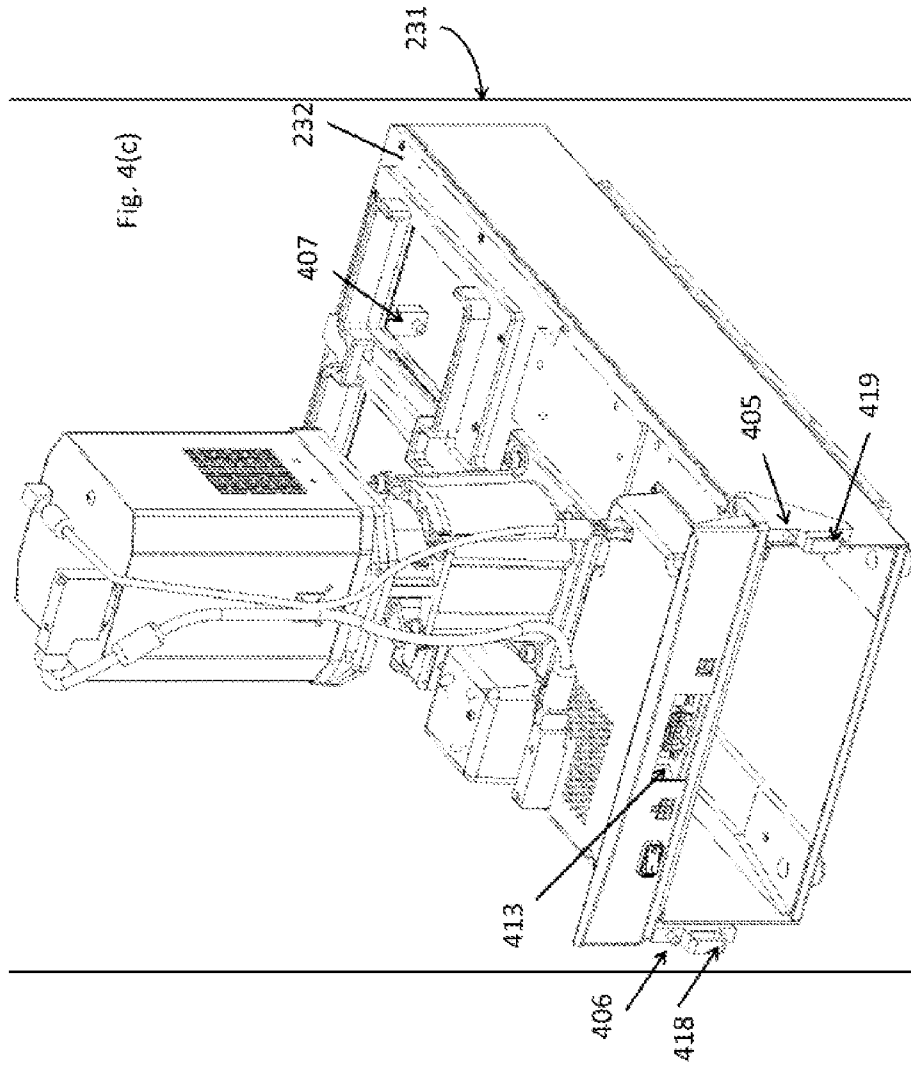
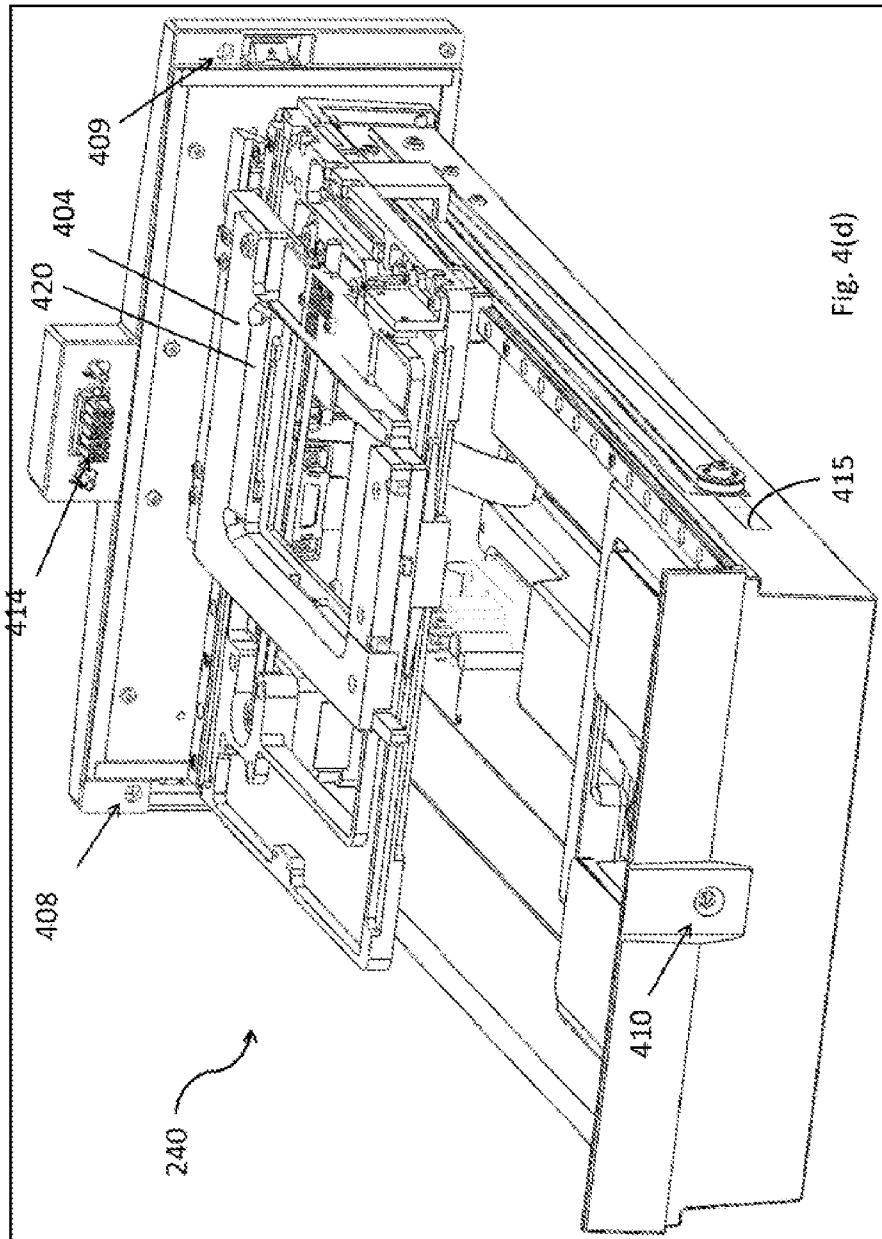
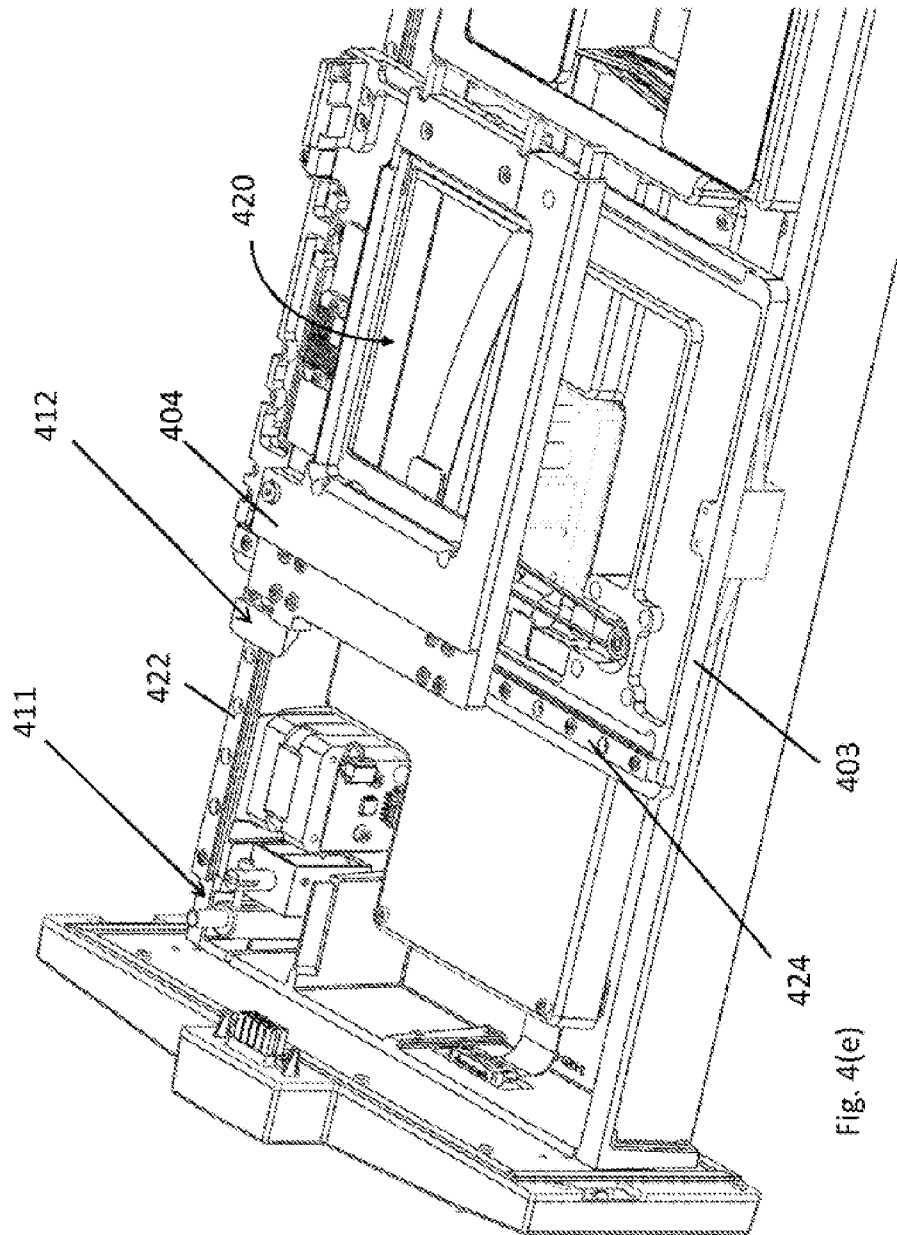


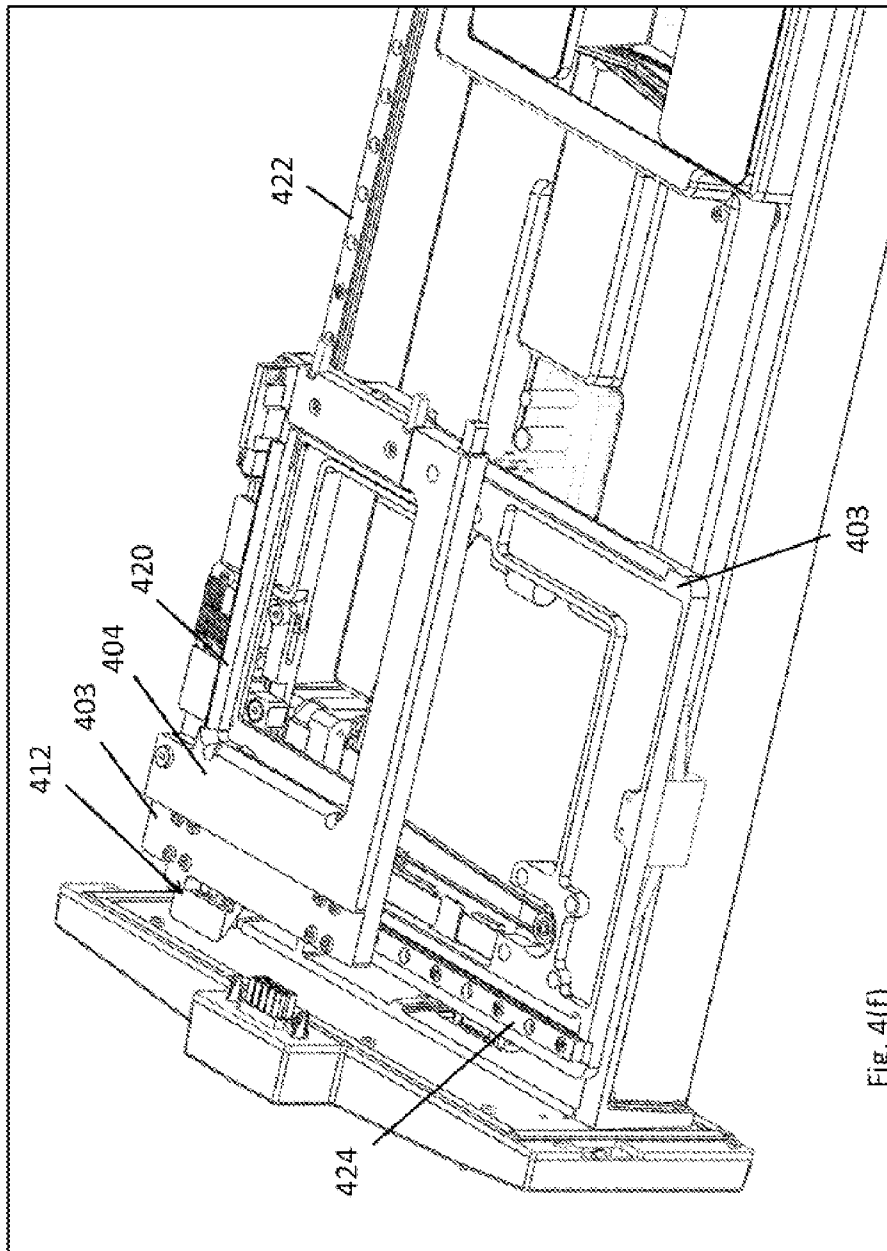
Fig. 4(a)











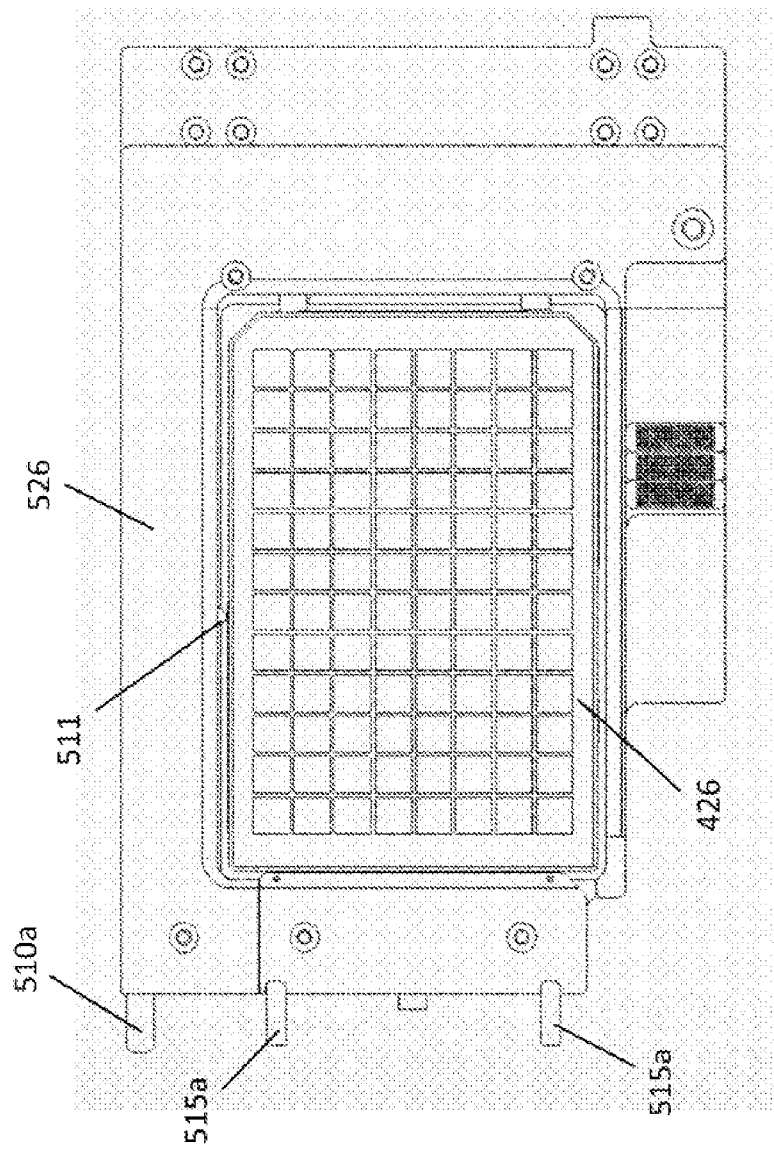


Fig. 5(a)

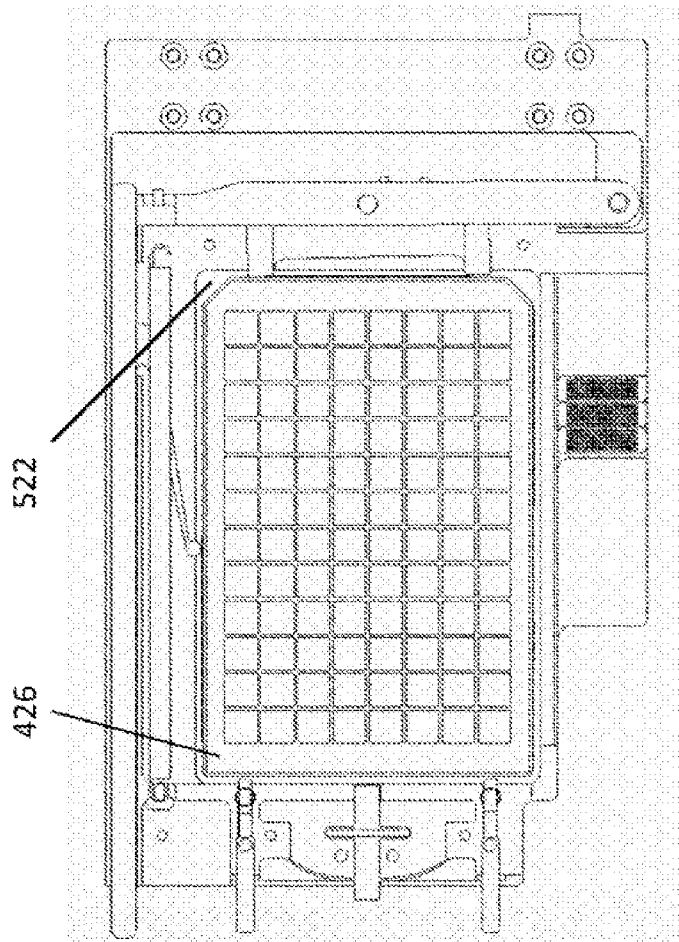


Fig. 5(b)

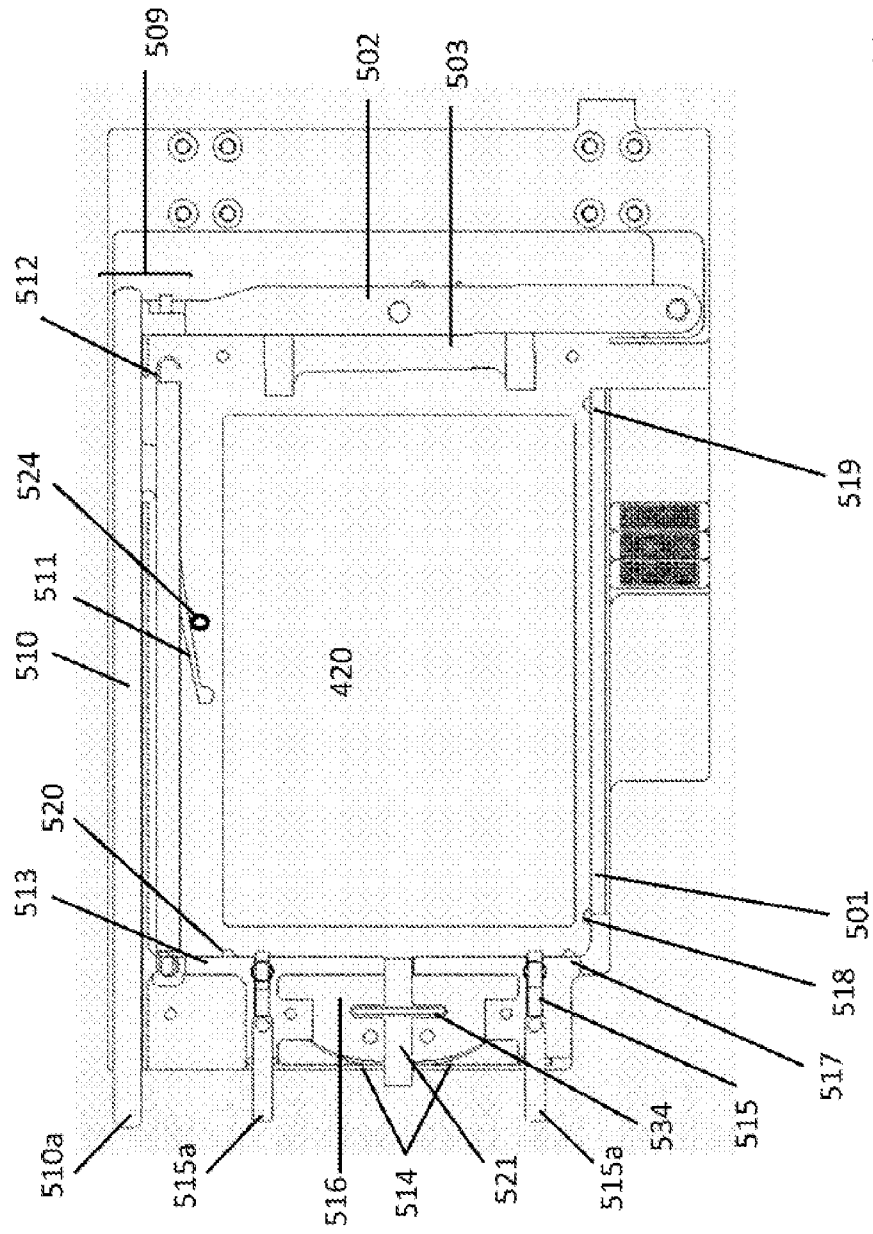
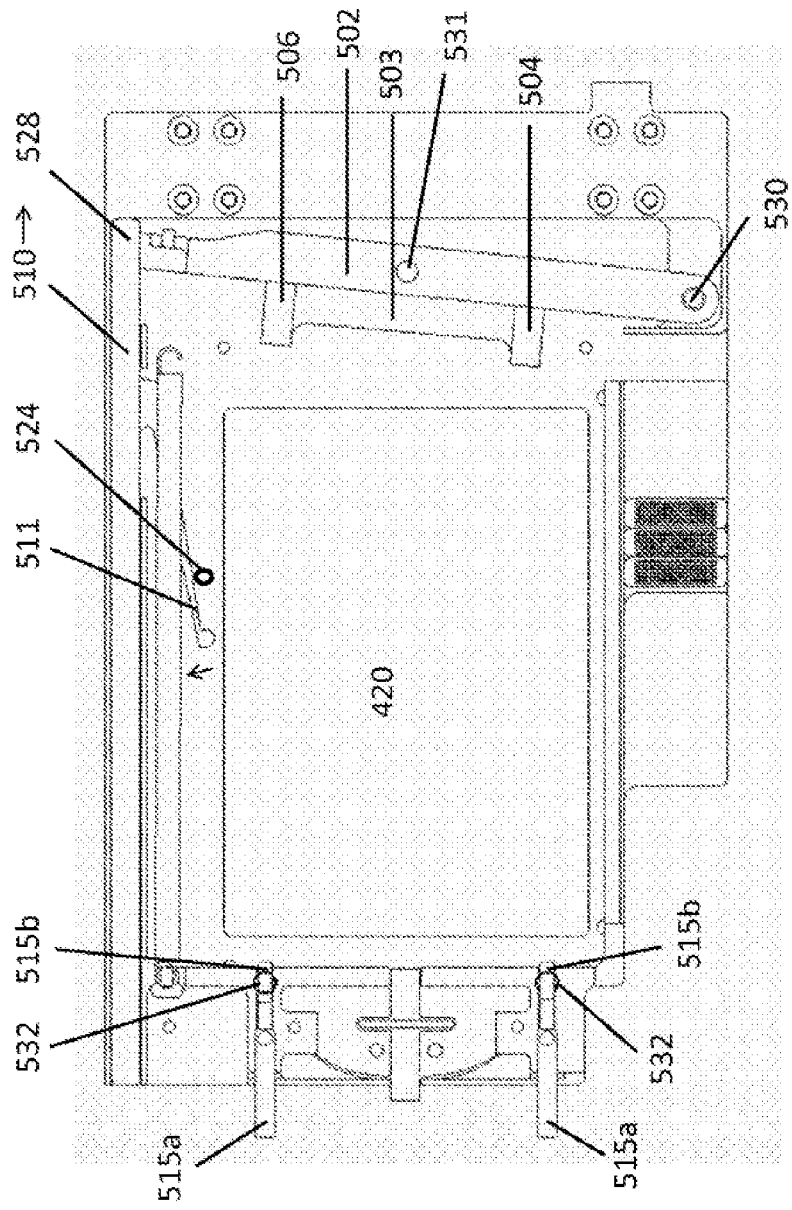


Fig. 5(c)

Fig. 5(d)



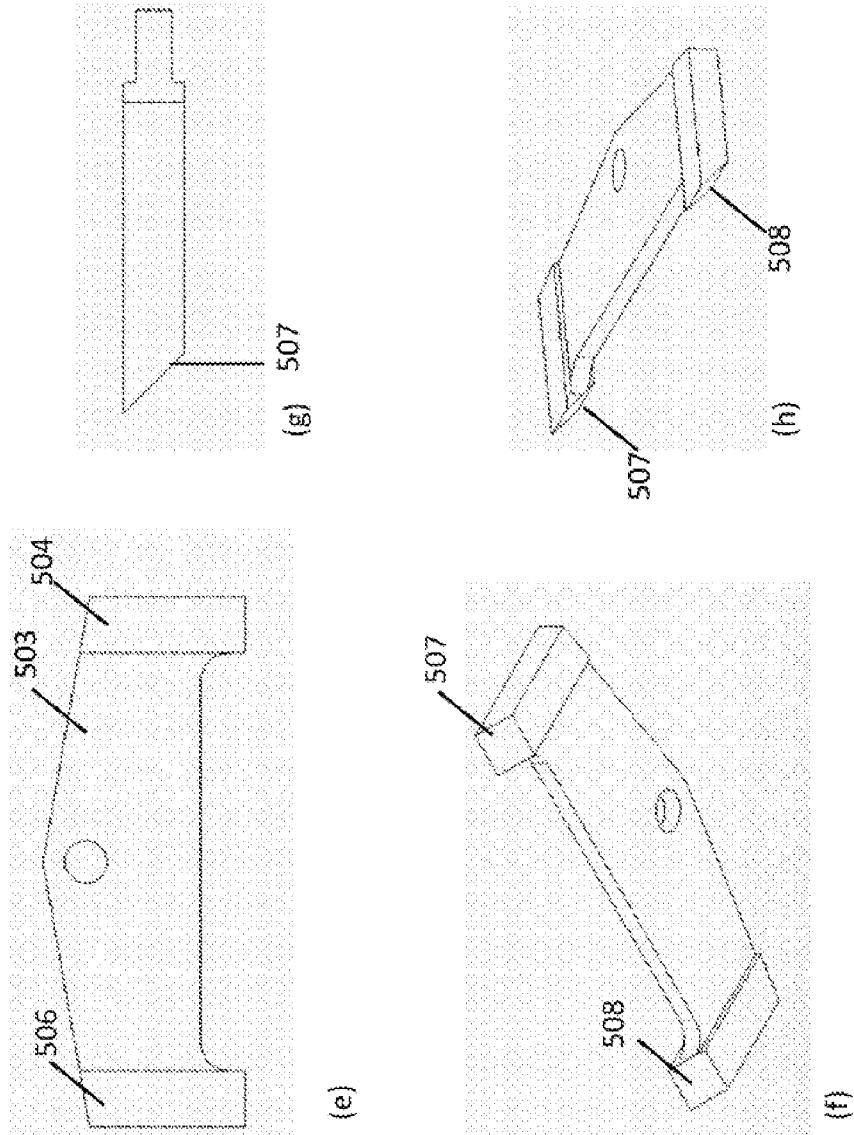
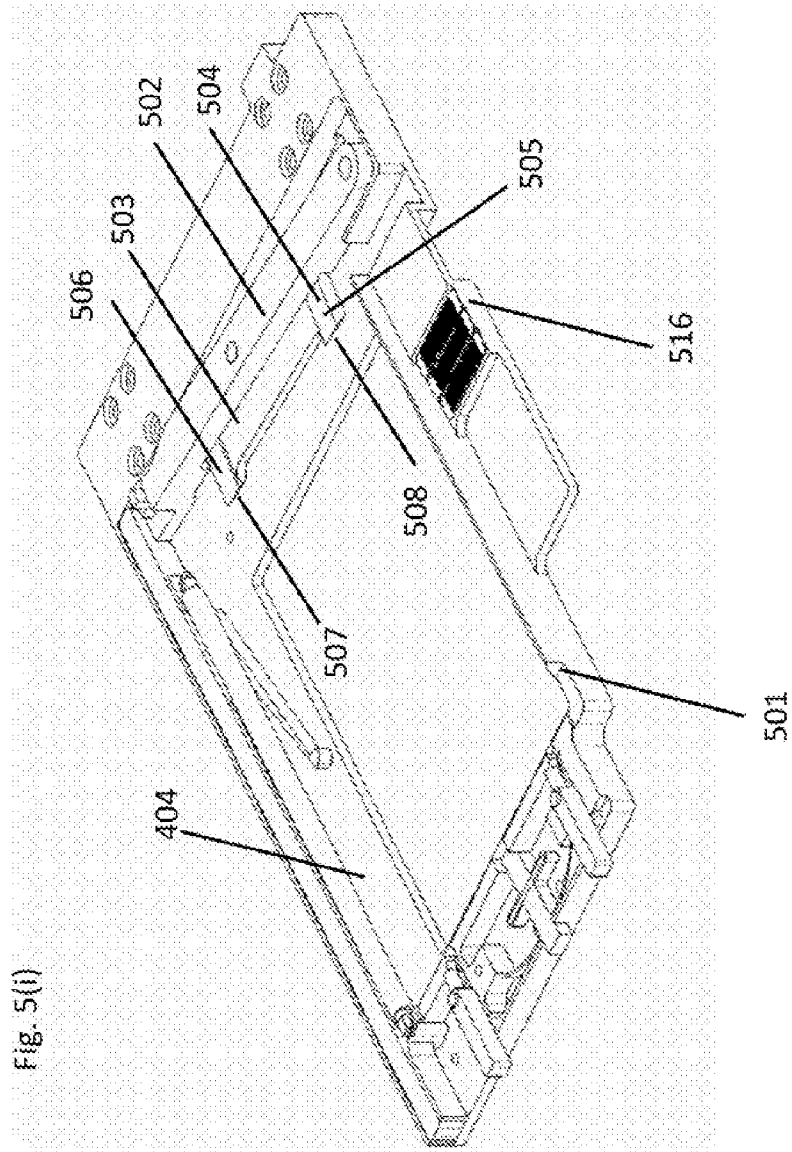


Fig. 5(e)-(h)



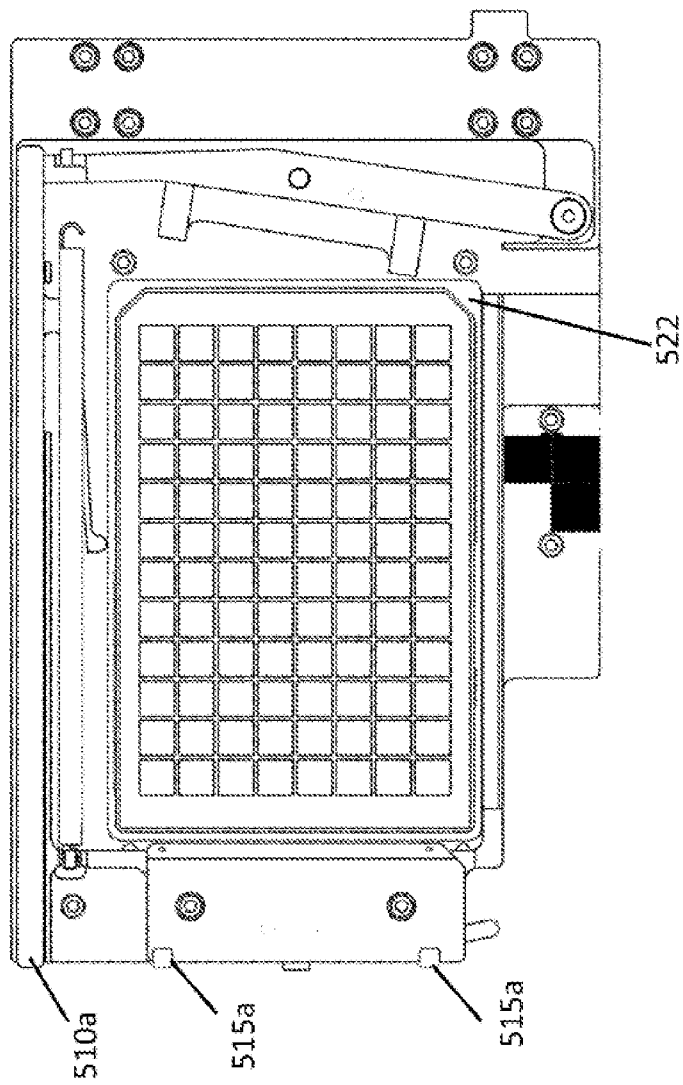


Fig. 5(j)

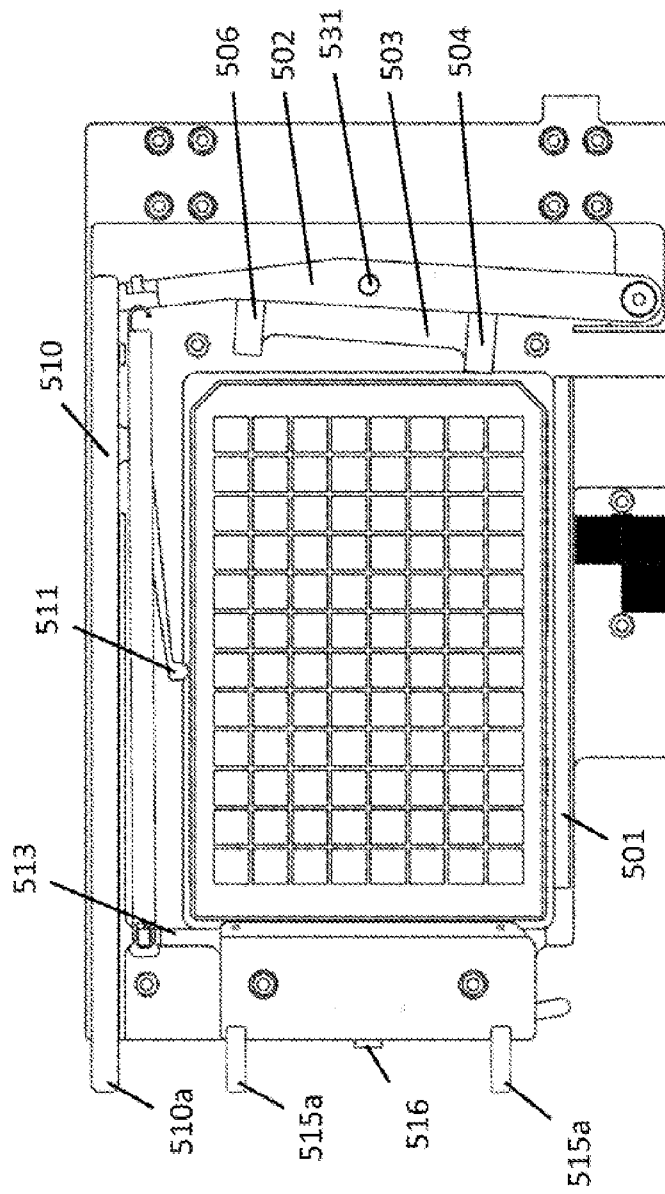


Fig. 5(k)

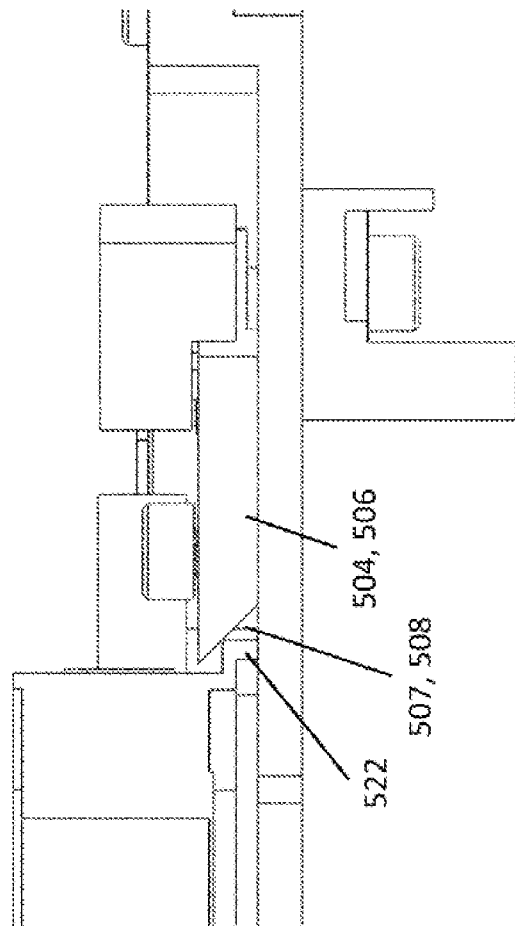


Fig. 5(i)

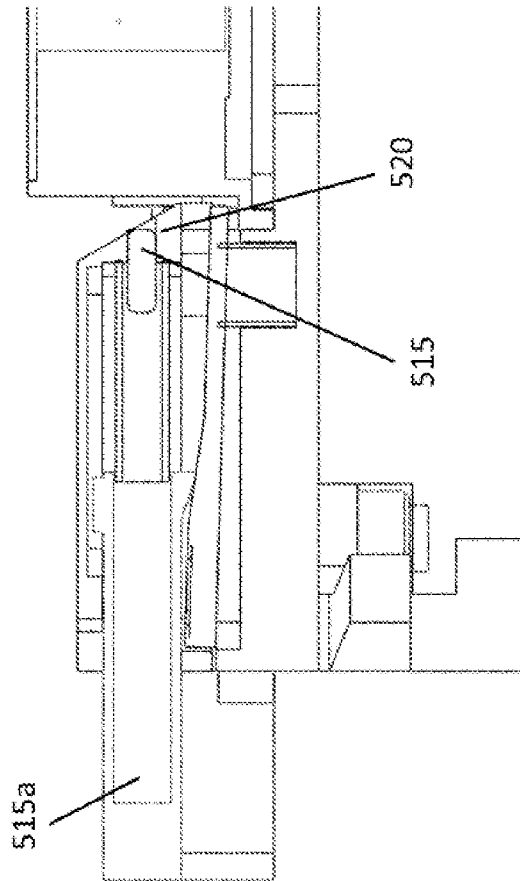


Fig. 5(m)

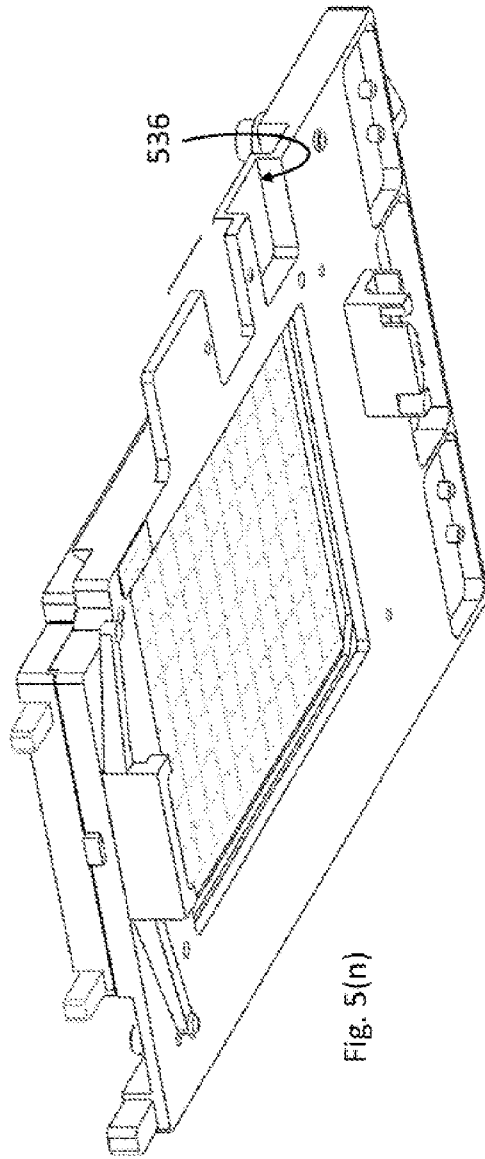


Fig. 5(n)



Fig. 5(o)

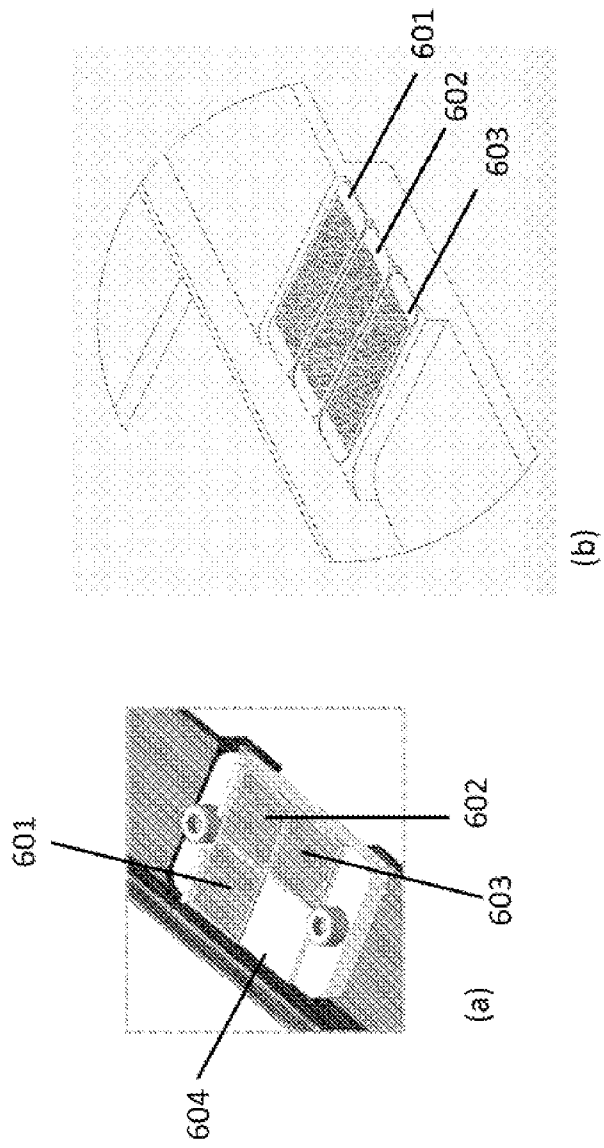


Fig. 6(a)-(b)

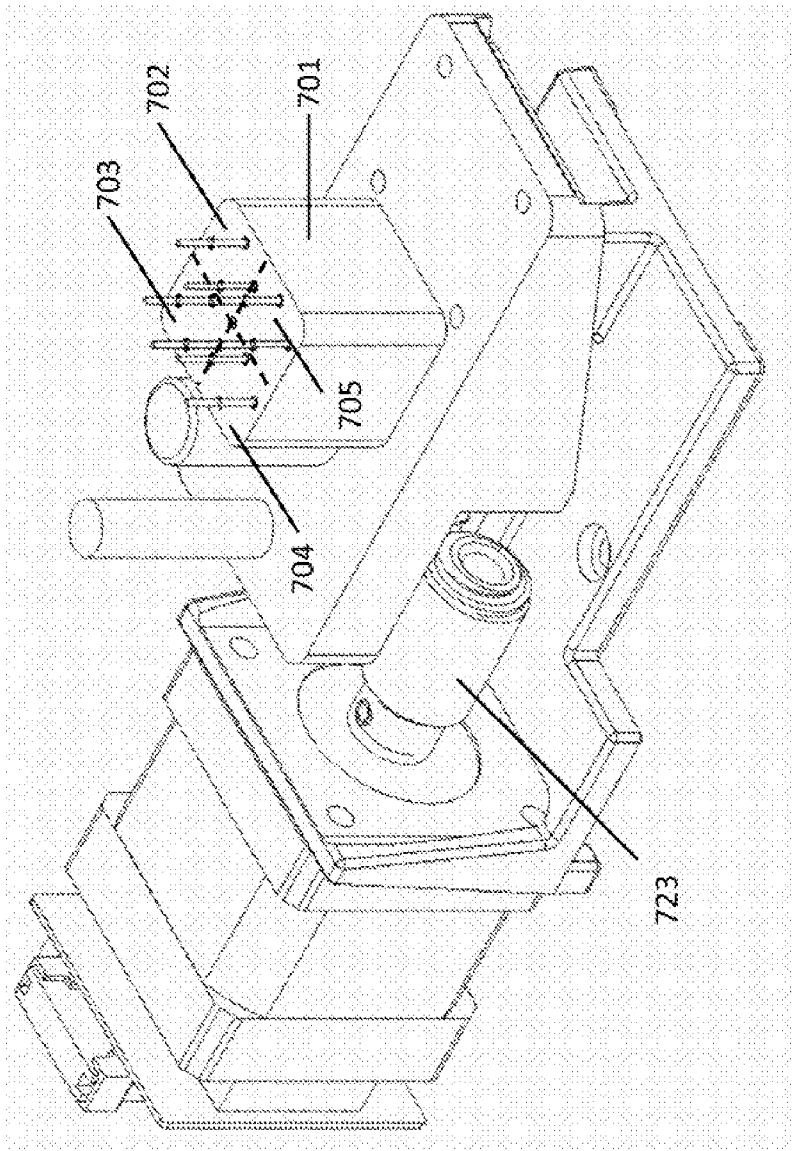


Fig. 7(a)

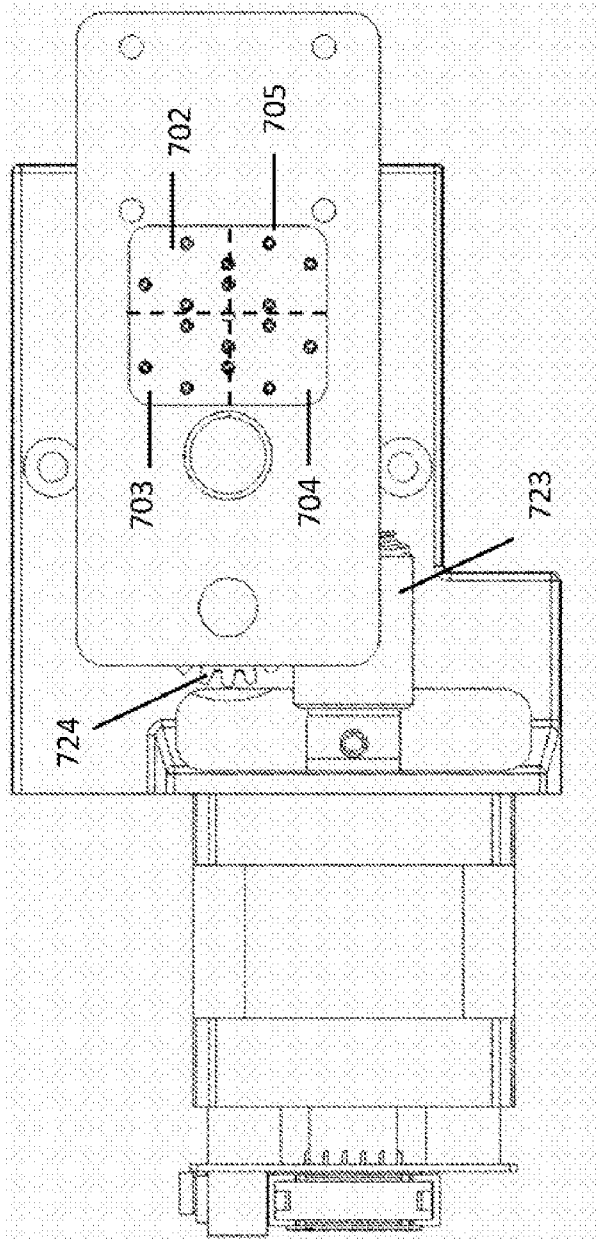
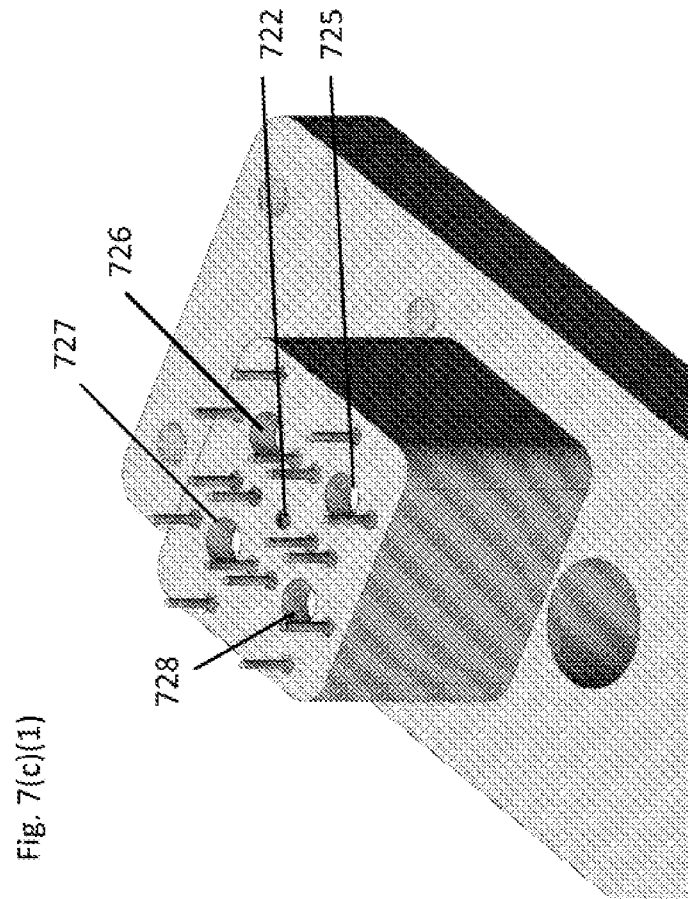


Fig. 7(b)



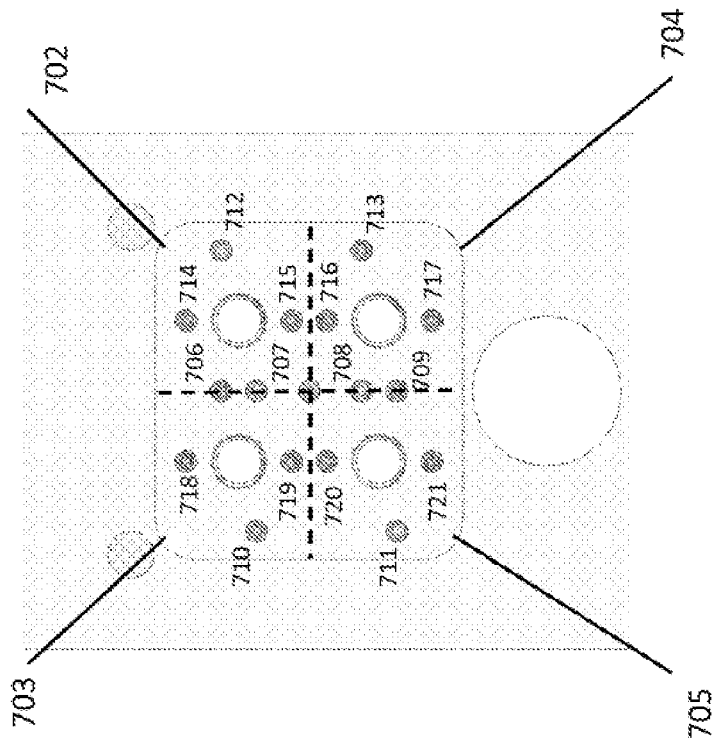
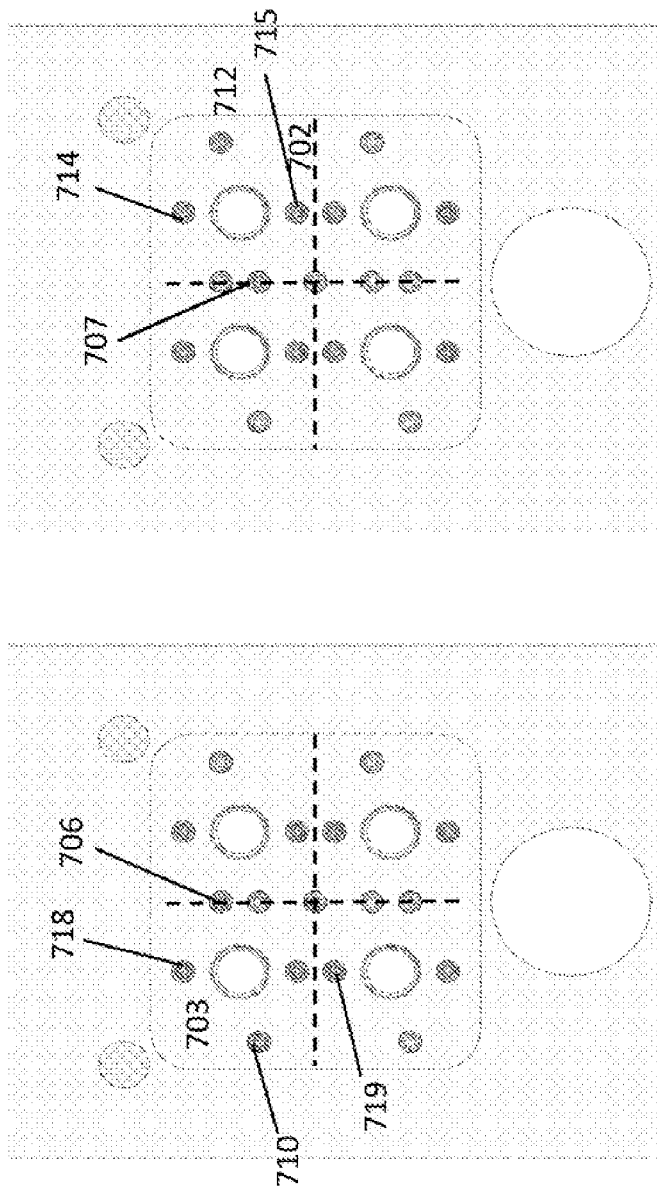


Fig. 7(c)(2)



(e)

(d)

Fig. 7(d)-(e)

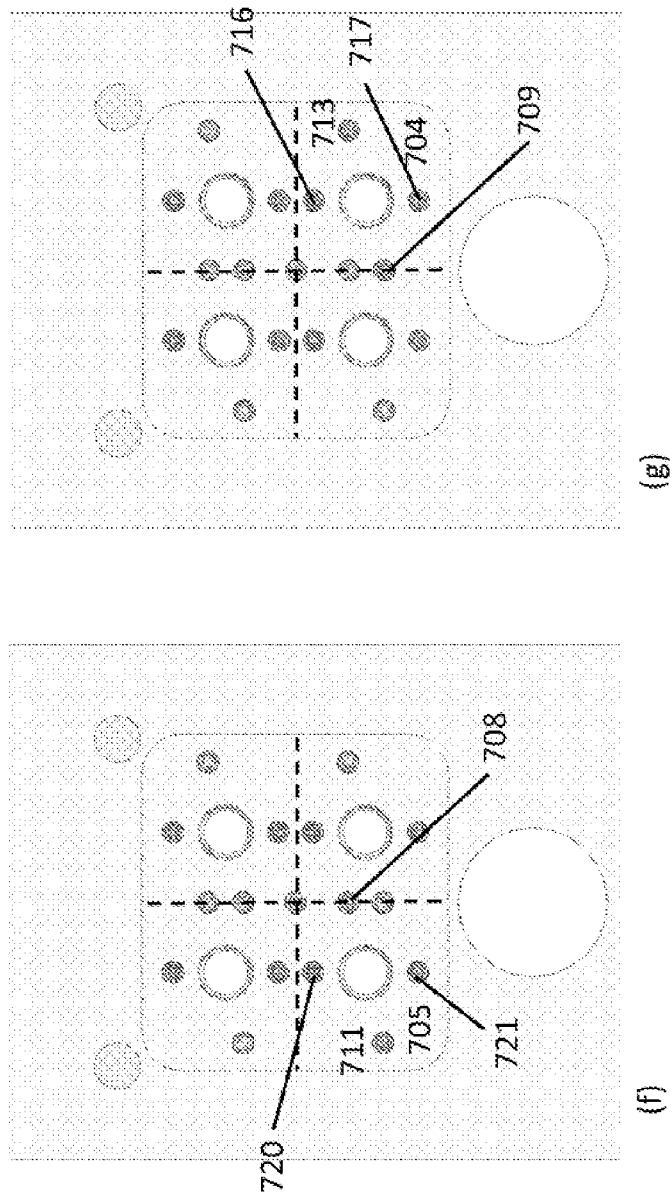


Fig. 7(f)-(g)

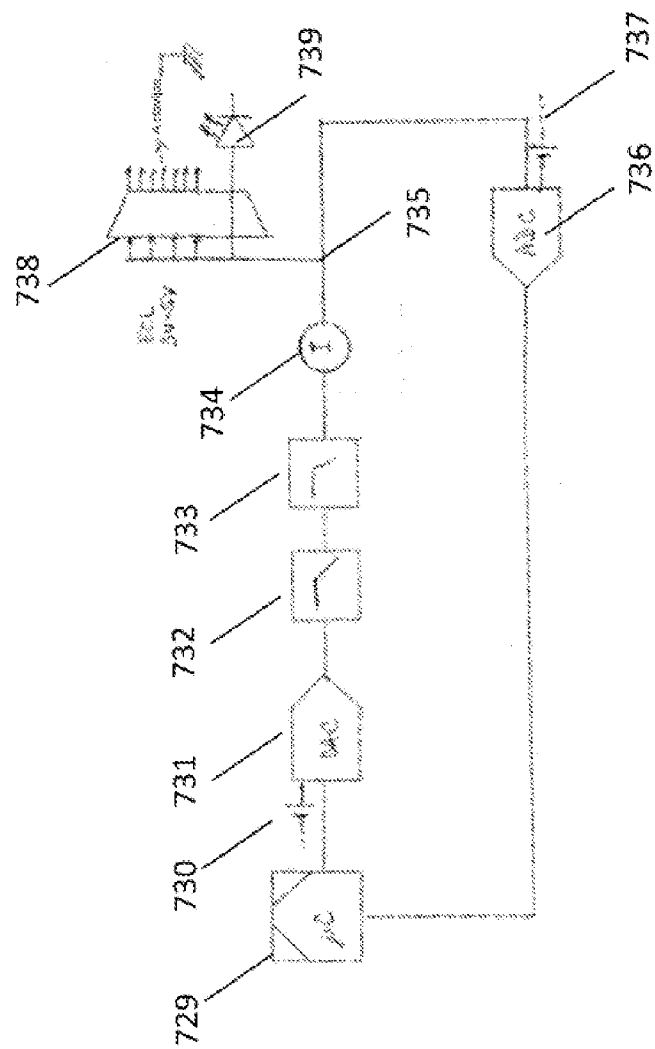


Fig. 7(h)

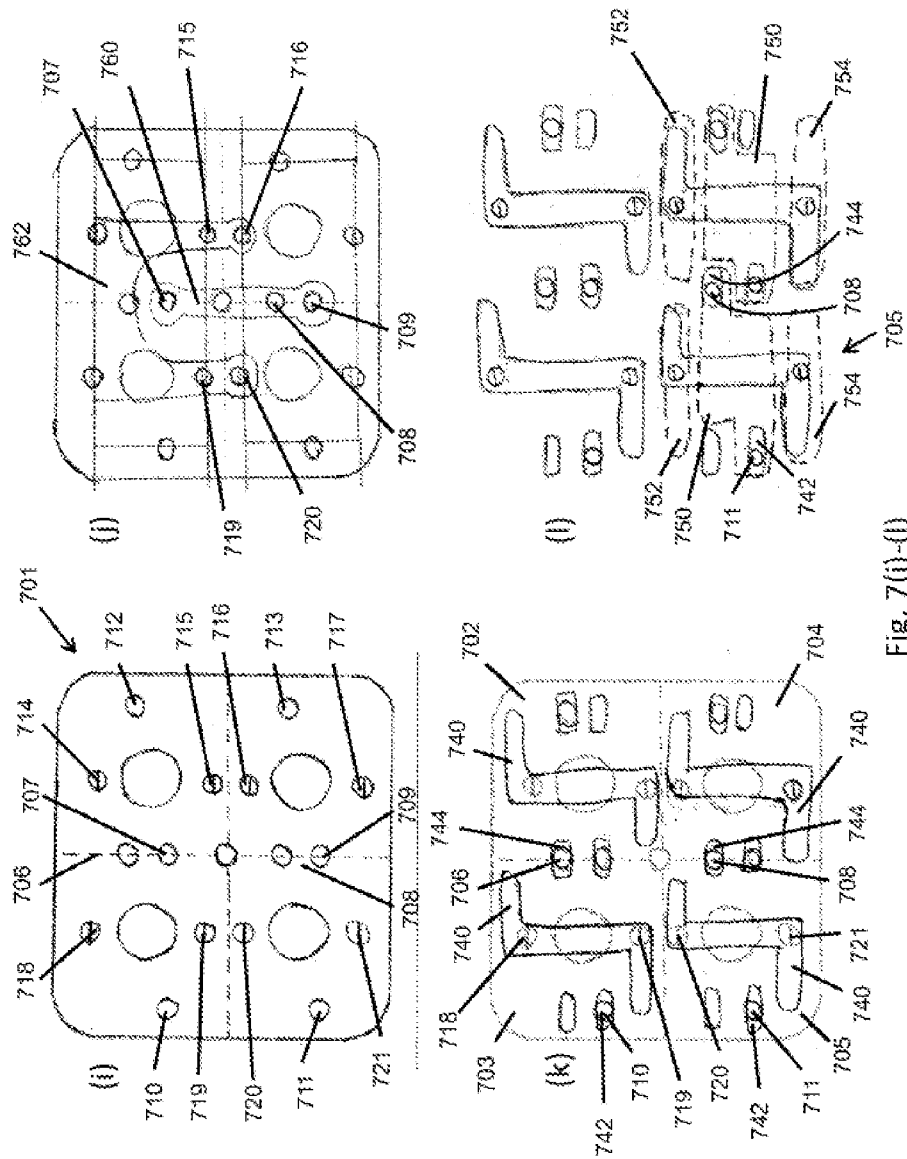


Fig. 7(i)-(k)

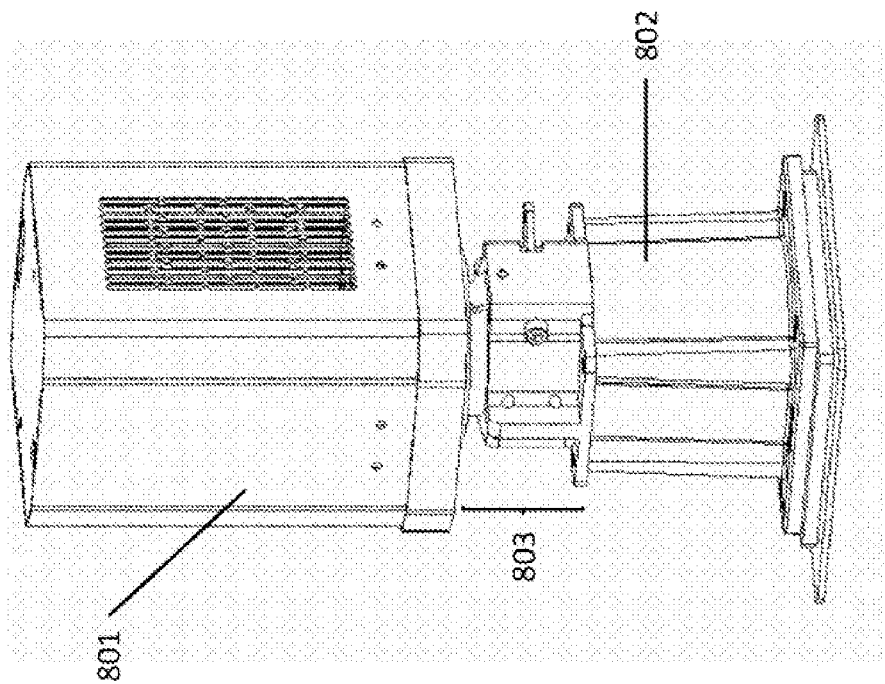
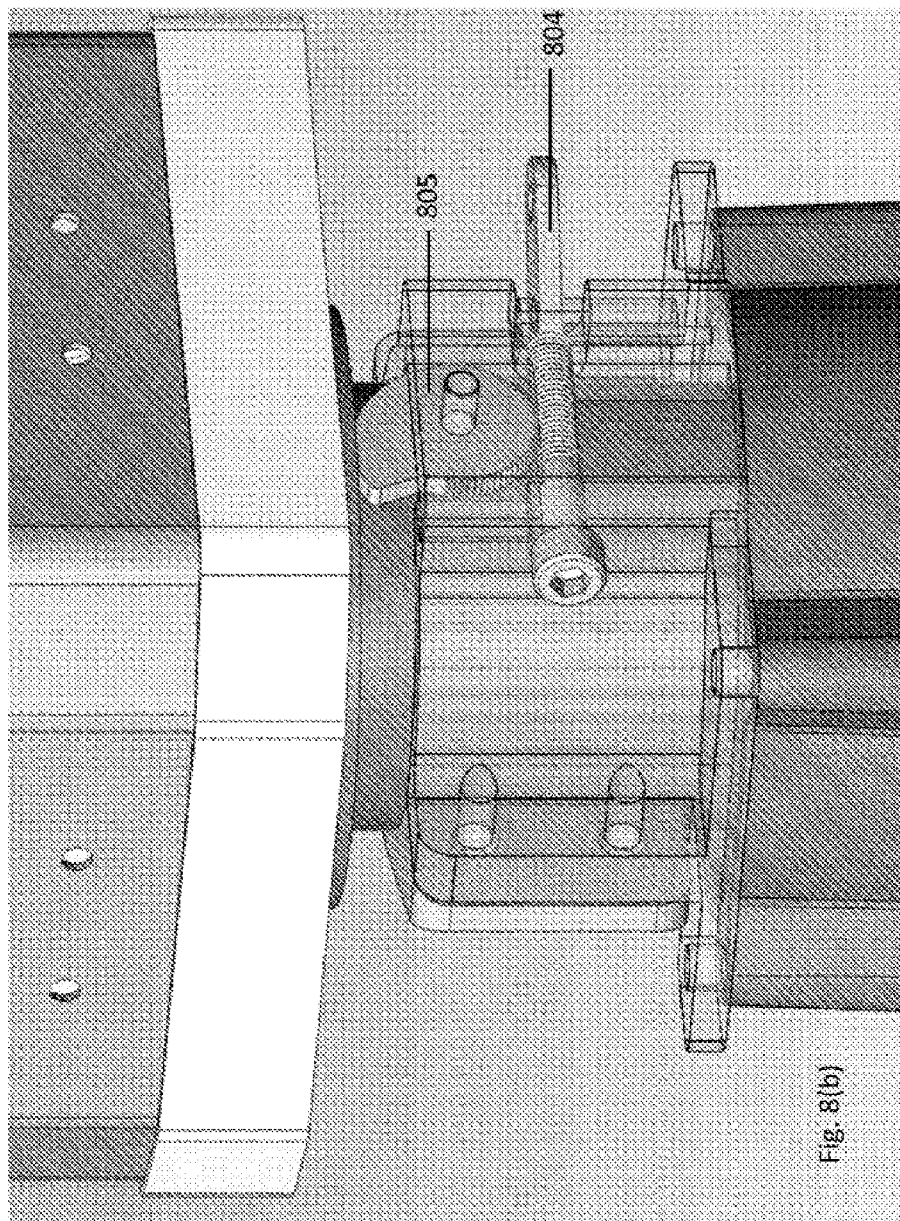


Fig. 8(a)



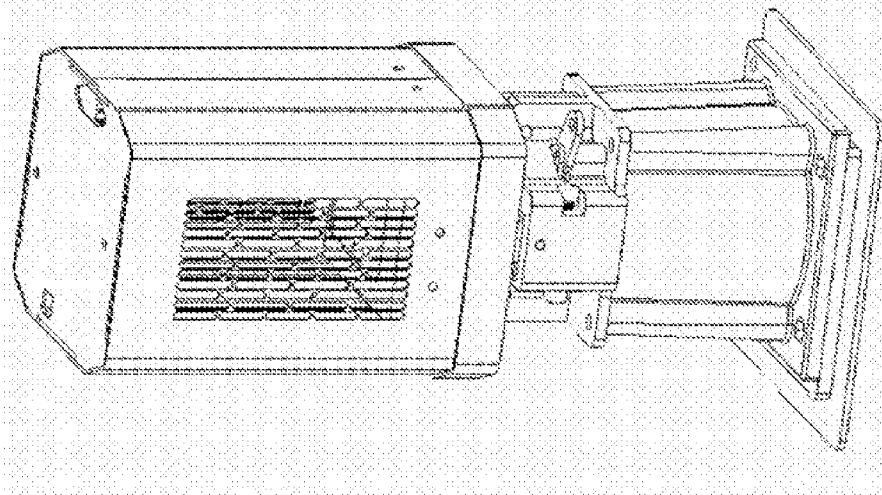


Fig. 8(c)

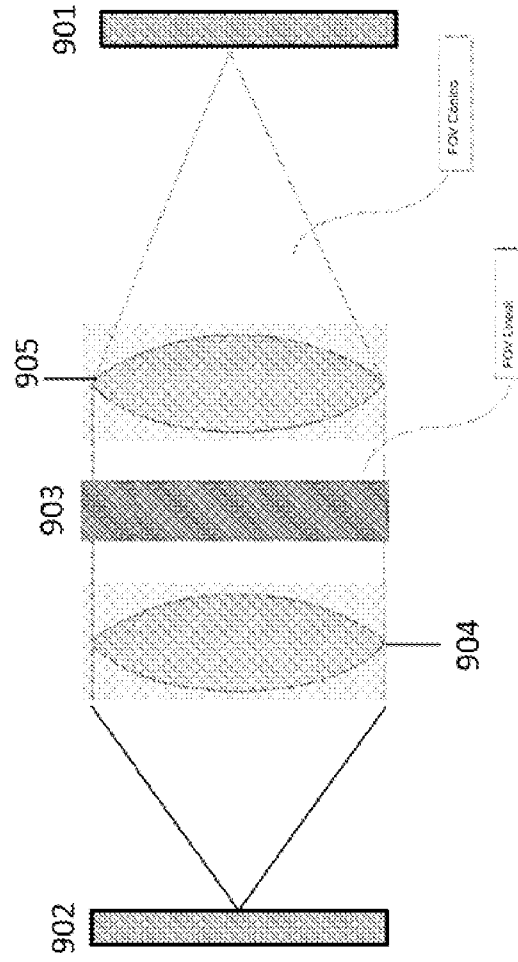


Fig. 9