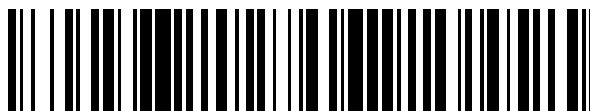


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 468**

51 Int. Cl.:

G01N 35/10 (2006.01)

G01N 35/04 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

B01L 3/02 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2011** **E 14000872 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2743705**

54 Título: **Sistema o método para incluir unidades analíticas**

30 Prioridad:

23.07.2010 US 367343 P

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

27.04.2017

73 Titular/es:

BECKMAN COULTER, INC. (100.0%)
250 South Kraemer Boulevard
Brea, CA 92821, US

72 Inventor/es:

KRAIHANZEL, CHARLES S.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 610 468 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

Sistema o método para incluir unidades analíticas

5 Antecedentes

10 Muchas secuencias de ácidos nucleicos tienen relevancia clínica. Por ejemplo, las secuencias de ácidos nucleicos asociadas con organismos infecciosos proporcionan indicaciones de la presencia de una infección por ese organismo. Las secuencias de ácidos nucleicos no expresadas normalmente en una muestra de un paciente pueden indicar la activación de las vías asociadas con una afección u otras enfermedades. Aún otras secuencias de ácidos nucleicos pueden indicar diferencias en la respuesta probable de un paciente a las terapias propuestas.

15 La determinación de ácidos nucleicos de relevancia clínica generalmente depende de la amplificación controlada de secuencias específicas de ácidos nucleicos y de la detección de los productos de la amplificación. La amplificación mejora la sensibilidad analítica mediante la generación de suficientes copias de los ácidos nucleicos encontrados en la muestra para su determinación fácil. La amplificación puede mejorar, además, la especificidad analítica mediante la generación selectiva de solamente aquellos ácidos nucleicos de interés clínico. Un problema con las determinaciones basadas en la amplificación, particularmente cuando la amplificación genera grandes cantidades de copias de una secuencia diana de ácido nucleico, es la posibilidad de que algunas de estas copias de una muestra puedan contaminar otras muestras y producir resultados aparentemente elevados donde no había nada originalmente presente de la secuencia diana de ácido nucleico en la muestra.

20 Otras fuentes de contaminación podrían afectar las determinaciones de ácidos nucleicos. El arrastre entre las muestras puede contribuir a contaminar el material. Una mezcla de amplificación puede recibir materiales contaminantes transferidos de fuentes ambientales sobre las superficies o por los técnicos de laboratorio o por aerosoles. En algunos casos, las transferencias involuntarias de reactivos, tales como cebadores de amplificación inapropiados, pueden contaminar las mezclas y provocar resultados erróneos. Las mezclas de amplificación pueden retener, además, sustancias interferentes presentes originalmente en la muestra por purificación incompleta de los ácidos nucleicos diana. Así, existe una necesidad de automatizar el análisis de ácidos nucleicos que evite la transferencia y retención de material contaminante procedente de una diversidad de fuentes.

25 El flujo de trabajo en los laboratorios clínicos es una consecuencia de la prestación de cuidados médicos y varía entre instituciones. Una clínica o un consultorio grande de médicos pueden generar especímenes de pacientes durante todo el transcurso de un día a una tasa relativamente constante. Por el contrario, un laboratorio de referencia clínica puede recibir todos sus especímenes en una o dos entregas y un hospital grande puede generar especímenes mediante una gran extracción de sangre en la mañana que se complementa por una serie irregular de muestras durante todo el día. La mayor parte de los análisis de especímenes de ácidos nucleicos llega a un laboratorio clínico en una secuencia no relacionada con el tipo de ensayo solicitado. En algunos casos, los especímenes seleccionados pueden ser de alta prioridad con decisiones inmediatas o críticas para el tratamiento que dependen del resultado. Otros especímenes pueden ser de prioridad más habitual. Las muestras sin especímenes tales como los controles del laboratorio pueden intercalarse entre los especímenes clínicos de acuerdo con la práctica del laboratorio individual. En algunos casos, el agotamiento de reactivos o de lotes particulares de reactivos puede dictar la inserción de controles y muestras de calibración independientemente de las otras muestras en la cola.

30 Así, existe una necesidad de un sistema analítico que tenga capacidades operativas flexibles y ajustables para satisfacer la demanda impredecible de los laboratorios clínicos.

35 El análisis de ácido nucleico determina múltiples analitos procedentes de diversos organismos fuente mediante el uso de una mezcla de tipos de especímenes. Estas entradas conducen a diversos requisitos de procesamiento. Por ejemplo, el ARN y el ADN tienen propiedades y estabilidades químicas diferentes; su preparación puede usar diferentes regímenes de procesamiento, diferentes enzimas, y diferentes condiciones térmicas. Tanto la secuencia base como la longitud de los analitos diana afectan la energía de enlace, y por lo tanto, el procesamiento. La longitud y la secuencia de los oligonucleótidos complementarios usados para la amplificación afectan, además, las condiciones de la amplificación.

40 Los diferentes organismos fuente para dianas analíticas pueden requerir diferentes etapas para liberar o aislar las secuencias de ácidos nucleicos. Por ejemplo, la liberación de secuencias de ADN de bacterias Gram positivas puede usar temperaturas elevadas no usadas para la liberación de secuencias de ADN de los leucocitos que son relativamente inestables.

45 Así, existe una necesidad de un sistema analítico que pueda entremezclar libremente una variedad de protocolos de procesamiento, cada uno compuesto de una variedad de etapas de procesamiento. Existen tecnologías que intentan resolver algunos de los problemas descritos anteriormente.

Russel/Higuchi en la patente de EE. UU. núm. US 5994056, *Homogeneous Methods for Nucleic Acid Amplification and Detection*, describieron métodos mejorados para la detección de ácidos nucleicos mediante el uso de métodos tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Higuchi describió métodos para la amplificación y detección simultáneas para mejorar la velocidad y precisión de los métodos anteriores. Los métodos proporcionan medios para monitorear el aumento del ADN producido durante una reacción de amplificación. De acuerdo con la descripción, los ácidos nucleicos amplificados se detectan sin abrir el recipiente de reacción una vez que la reacción de amplificación se inicia y sin ningún manejo adicional ni etapas manipuladoras posteriores a la reacción.

K. Rudi y otros, describieron un Rapid, Universal Method to Isolate PCR-Ready DNA Using Magnetic Beads en *BioTechniques* 22(3) 506-511, marzo de 1997. Rudi y otros, describieron la aplicación de un kit basado en cuentas magnéticas para el aislamiento rápido de ADN (Dynabeads® ADN DIRECT™; Dynal A.S.) a diversos organismos y tejidos para producir una metodología general para la purificación de ADN listo para PCR. El ADN adecuado para PCR se preparó en menos de 30 minutos.

Los sistemas que automatizan el análisis de ácidos nucleicos tienen una larga historia. Las plataformas integradas demostraron el intervalo completo de etapas analíticas y preparativas automatizadas, que incluyen el aislamiento del ácido nucleico, la amplificación del material aislado y la detección de los productos de la amplificación.

Por ejemplo, Bienhaus y otros, en la patente de EE. UU. núm. US 5746978, *Device for Treating Nucleic Acids from a Sample*, describieron un único dispositivo para vincular etapas de tratamiento que separan ácidos nucleicos de otros componentes de la muestra con etapas para la amplificación de los ácidos nucleicos. El dispositivo incluye cámaras de reacción para etapas individuales de tratamiento con la salida de una cámara unida a la entrada de otra. Un instrumento convencional de pipeteo transfiere tanto el líquido de la muestra que contiene el ácido nucleico como todos los reactivos posiblemente necesarios desde los recipientes de almacenamiento de la muestra y los reactivos hacia el dispositivo. Bienhaus y otros, describieron separación magnética, amplificación por PCR o NASBA, y el uso de una sonda de hibridación complementaria al amplificado del PCR en una reacción de detección medida mediante el uso de un analizador ES (fabricado por Boehringer Mannheim).

P. Belgrader, y otros, describieron Automated ADN Purification and Amplification from Blood-Stained Cards Using a Robotic Workstation en *BioTechniques* 19(3) 427-432 1995. Belgrader y otros, introdujeron un prototipo que podría realizar purificación y amplificación acopladas de ADN que no requería la participación del usuario una vez que se iniciaba el proceso. El método se implementó en un sistema automático de alto rendimiento mediante el uso de una estación de trabajo robótica Biomek® 1000 (Beckman Instruments) que usa fenol e isopropanol para purificar ADN en placas de manchas de sangre. El Biomek® 1000 realizaba purificación y amplificación de ADN mediante el uso de una HCU (unidad calentadora y refrigeradora integrada Biomek®) como un termociclador. Belgrader y otros, describieron que el siguiente objetivo era integrar una etapa de detección para un sistema de secuenciación de ADN completamente automático.

Patrick Merel y otros, describieron Completely Automated Extraction of ADN from Whole Blood in *Clinical Chemistry* 42, Núm. 8, pp. 1285-6 1996. Merel y otros, describieron el uso de Biomek® 2000 (Beckman Instruments) y de ADN DIRECT™ (Dynal France S.A.) en combinación con la automatización completa del procedimiento de extracción de ADN mediante el uso de la separación de partículas magnéticas. Merel y otros, usaron varios protocolos diferentes de PCR para evaluar la cantidad y calidad del ADN obtenido. Merel y otros, usaron rutinariamente los materiales descritos para un procedimiento automático de 10 min de extracción de ADN, una etapa de sistema de PCR automático de 10 min para 96 tubos, PCR para 80 min y un análisis de electroforesis simple de 15 min.

Ammann y otros, en la patente de EE. UU. núm. US 6335166 *Automated Process for Isolating and Amplifying a Target Nucleic Acid Sequence* describieron un analizador automático que incluye múltiples estaciones, o módulos, en los cuales los distintos aspectos del ensayo se realizan en muestras de fluido contenidas en los receptáculos de reacción. El analizador incluye estaciones para preparar automáticamente una muestra del espécimen, incubar la muestra a las temperaturas prescritas durante periodos prescritos, preformar un procedimiento de aislamiento del analito y determinar la presencia de un analito diana. Un sistema automático de transporte de receptáculos mueve los receptáculos de reacción de una estación a la siguiente. Ammann describe, además, que un método para realizar un ensayo automático de diagnóstico incluye un proceso automático para aislar y amplificar un analito diana. El proceso se realiza mediante el movimiento automático de cada uno de una pluralidad de receptáculos de reacción que contienen un material de soporte sólido y una muestra de fluidos entre las estaciones para incubar el contenido del receptáculo de reacción y para separar el analito diana unido al soporte sólido de la muestra de fluidos. Un reactivo de amplificación se añade al analito separado después de la etapa de separación del analito y antes de una etapa de incubación final.

Aún cuando tales sistemas automáticos han estado disponibles, se desean mejoras adicionales. En particular, las múltiples fuentes de contaminación mantienen los riesgos de resultados erróneos. Además, las complejidades de los procesos de múltiples etapas necesarios para completar el análisis de ácidos nucleicos pueden producir cuellos de botella en el procesamiento y degradar la reproducibilidad, lo que limita el tiempo de respuesta para informar los

resultados y la flexibilidad del procesamiento. El tiempo de respuesta limitado para informar los resultados puede aumentar el tiempo para establecer el tratamiento clínico apropiado. La carencia de flexibilidad del procesamiento limita el soporte para las variaciones en los protocolos de ensayo para una lista opcional de pruebas amplia y expansible. La carencia de flexibilidad del procesamiento puede además obligar a los laboratorios a ordenar o agrupar las muestras y los reactivos de una manera en conflicto con la necesidad clínica.

Las modalidades de la invención resuelven estos y otros problemas, individual y colectivamente.

Resumen

La invención se dirige a un analizador automático que comprende una propipeta, un paquete de reactivos que comprende un pocillo que contiene un reactivo, y una unidad de almacenamiento de reactivos. La unidad de almacenamiento de reactivos se configura para contener el paquete de reactivos e incluye una cavidad que contiene el paquete de reactivos, un cierre dispuesto alrededor de la cavidad, el cierre se configura para fijar y alinear el paquete de reactivos dentro de la cavidad, el cierre incluye un elemento de liberación, una cubierta dispuesta sobre la cavidad y el cierre, la cubierta incluye una primera abertura y una segunda abertura, en donde la primera abertura se alinea encima del pocillo del paquete de reactivos y de ese modo proporciona el acceso de la propipeta al contenido de los reactivos en el pocillo. La segunda abertura se alinea encima del elemento de liberación y de ese modo proporciona el acceso de la propipeta para accionar el elemento de liberación para soltar el paquete de reactivos del cierre. Otra modalidad de la invención se dirige a un método que comprende alinear un paquete fungible en una unidad de almacenamiento. El paquete fungible comprende materiales fungibles que se manipulan con una propipeta. El método incluye, además, fijar el paquete fungible dentro de la unidad de almacenamiento mediante la interconexión de un cierre que tiene un elemento de liberación con un elemento de acoplamiento del paquete fungible y liberar el paquete fungible mediante la alineación de la propipeta con el elemento de liberación, mover la propipeta hacia el elemento de liberación y poner en contacto el elemento de liberación con la propipeta. Esto provoca que el cierre se desconecte del acoplamiento del paquete fungible.

Un ejemplo se dirige a un sistema para procesar una muestra. El sistema comprende un lugar de preparación adecuado para procesar la muestra en un cartucho de ensayo que incluye un primer compartimiento y un segundo compartimiento. El sistema incluye, además, una primera propipeta configurada para transferir líquidos desde el primer compartimiento hacia el segundo compartimiento del cartucho de ensayo. El sistema comprende, además, un lugar de almacenamiento de materiales distinto del lugar de preparación. Comprende, además, una segunda propipeta dispuesta para moverse entre el lugar de almacenamiento de materiales y el lugar de preparación. El sistema comprende, además, un controlador configurado para dirigir la primera propipeta para que transfiera un primer reactivo desde el primer compartimiento hacia el segundo compartimiento del cartucho de ensayo y para dirigir la segunda propipeta para que transfiera un segundo reactivo desde el lugar de almacenamiento de materiales hacia el segundo compartimiento.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende proporcionar un cartucho de ensayo que comprende un primer compartimiento y un segundo compartimiento con una guía de cartucho, transferir un primer reactivo desde un primer compartimiento hacia un segundo compartimiento en un cartucho de ensayo mediante el uso de una primera propipeta en un lugar de preparación y transferir un segundo reactivo desde un paquete de reactivos en una unidad de almacenamiento de reactivos hacia el segundo compartimiento mediante el uso de una segunda propipeta.

Otro ejemplo se dirige a un sistema sensor que comprende un mandril y un circuito de detección. El circuito de detección se configura para determinar una característica del mandril o de un elemento de extensión en el mandril. El circuito de detección comprende uno o más canales sensores, acoplados a un procesador configurado para determinar la característica del elemento de extensión en base a la señal de error.

Otro ejemplo se dirige a un sistema para procesar una muestra. El sistema comprende una primera propipeta, una segunda propipeta y un controlador acoplado operativamente a la primera propipeta y a la segunda propipeta. El controlador se configura para dirigir la primera propipeta para que transfiera un fluido desde un primer compartimiento en un cartucho de ensayo o desde un paquete de reactivos en una unidad de almacenamiento de reactivos hacia un recipiente de reacción en el cartucho de ensayo y para dirigir la segunda propipeta para que retire el recipiente de reacción del cartucho de ensayo.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende: proporcionar un cartucho de ensayo que comprende un primer compartimiento y un segundo compartimiento con una guía de cartucho, transferir un primer reactivo desde un primer compartimiento o desde un paquete de reactivos en una unidad de almacenamiento de reactivos hacia un recipiente de reacción en un cartucho de ensayo mediante el uso de una primera propipeta y retirar el recipiente de reacción del cartucho de ensayo mediante el uso de la segunda propipeta.

Otro ejemplo se dirige a un sistema sensor configurado para determinar al menos dos propiedades asociadas con un mandril. El sistema sensor comprende un circuito de detección que comprende un procesador y un mandril. El circuito de detección se configura para generar una primera señal y una segunda señal, cada una de la primera señal y la segunda señal se relaciona con al menos una de la resistencia, la capacidad eléctrica y la inductancia del

mandril. El procesador se configura, además, para comparar la primera señal con un primer valor de referencia almacenado para determinar el contacto de un elemento de extensión con un líquido. El procesador se configura, además, para comparar la segunda señal con un segundo valor de referencia almacenado para determinar uno de la presencia de un elemento de extensión en el mandril, el nivel de llenado del elemento de extensión o la proximidad del mandril a una diana conductora.

Otro ejemplo se dirige a un sistema, que puede usarse para determinar la presencia de un ácido nucleico en una muestra. El sistema puede comprender una unidad de carga de cartuchos para recibir una pluralidad de cartuchos de ensayo. La unidad de carga de cartuchos puede incluir un lugar de almacenamiento para soportar la pluralidad de cartuchos de ensayo, un carril de carga acoplado al lugar de almacenamiento, y un transporte de carga acoplado al lugar de almacenamiento y al carril de carga y configurado para mover un cartucho de ensayo desde el lugar de almacenamiento hacia el carril de carga. El sistema puede incluir, además, una pluralidad de carriles de procesamiento para procesar un cartucho de ensayo, cada carril de procesamiento se configura para operar sobre un cartucho de ensayo, una lanzadera para mover el cartucho de ensayo entre el carril de carga y la pluralidad de carriles de procesamiento. La lanzadera puede ubicarse en alineación con el carril de carga y en alineación con cada uno de la pluralidad de carriles de procesamiento. Un controlador puede acoplarse operativamente al transporte de carga, a la lanzadera y a la pluralidad de carriles de procesamiento.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende cargar una pluralidad de cartuchos de ensayo en un lugar de almacenamiento en una unidad de carga de cartuchos, en donde cada cartucho de ensayo incluye un pocillo de reacción y un pocillo de reactivo que contiene un reactivo. El método incluye, además, mover un cartucho de ensayo de la pluralidad de cartuchos de ensayo hacia un carril de carga mediante el uso de un transporte de carga, mover el cartucho de ensayo hacia una lanzadera, y mover el cartucho de ensayo hacia uno de una pluralidad de carriles de procesamiento. Cada carril de procesamiento puede configurarse para procesar el cartucho de ensayo mediante el uso de un proceso diferente.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende un primer carril de procesamiento, un segundo carril de procesamiento, un tercer carril de procesamiento y una lanzadera de transferencia acoplada operativamente al primero, segundo y tercer carriles de procesamiento. El sistema comprende, además, un controlador acoplado operativamente a cada uno del primero, segundo y tercer carriles de procesamiento y a la lanzadera de transferencia. El controlador puede configurarse para ejecutar un primer protocolo y un segundo protocolo. El controlador en la ejecución del primer protocolo dirige la lanzadera de transferencia para que mueva un primer cartucho de ensayo desde el primer carril de procesamiento hacia el segundo carril de procesamiento. El controlador en la ejecución del segundo protocolo dirige la lanzadera de transferencia para que mueva un segundo cartucho de ensayo desde el primer carril de procesamiento hacia el tercer carril de procesamiento sin mover el cartucho de ensayo hacia el segundo carril de procesamiento.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende: ejecutar un primer protocolo por un controlador, en donde en el primer protocolo, el controlador dirige una lanzadera de transferencia para que mueva un primer cartucho de ensayo desde el primer carril de procesamiento hacia el segundo carril de procesamiento; y ejecutar un segundo protocolo por el controlador, en donde en el segundo protocolo, el controlador dirige la lanzadera de transferencia para que mueva un segundo cartucho de ensayo desde el primer carril de procesamiento hacia el tercer carril de procesamiento sin mover el cartucho de ensayo hacia el segundo carril de procesamiento.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende un lugar de preparación para procesar las muestras, un recipiente de reacción para contener la muestra procesada, un lugar de análisis para caracterizar la muestra procesada y un dispositivo de transporte para transferir el recipiente de reacción entre el lugar de preparación y el lugar de análisis. El sistema puede comprender, además, una pluralidad de carriles no idénticos de procesamiento en el lugar de preparación, los carriles de procesamiento se configuran para realizar diferentes funciones de procesamiento y una pluralidad de unidades analíticas idénticas en el lugar de análisis.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende cargar una muestra en un sistema y cargar un cartucho de ensayo en un lugar de preparación. El cartucho de ensayo incluye un pocillo de reacción y un compartimiento. Un recipiente de reacción está en el compartimiento. El método incluye, además, extraer el ácido nucleico en el pocillo de reacción, transferir el ácido nucleico extraído desde el pocillo de reacción hacia el recipiente de reacción, mover el recipiente de reacción hacia un módulo termociclador y detectar el ácido nucleico en el módulo termociclador.

Otro ejemplo se dirige a un sistema para determinar la presencia de un ácido nucleico en una muestra, el sistema comprende un primer carril de procesamiento configurado para realizar operaciones sobre una muestra en un cartucho de ensayo, una lanzadera de transferencia configurada para mover los cartuchos de ensayo adentro y afuera del primer carril de procesamiento y un controlador para dirigir la operación del sistema. El controlador puede acoplarse operativamente al primer carril de procesamiento y a la lanzadera de transferencia y puede configurarse para ejecutar un primer protocolo y un segundo protocolo. El controlador, en la ejecución del primer protocolo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva un primer cartucho de ensayo en el primer carril de procesamiento y después de un intervalo fijo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva el primer cartucho de ensayo fuera

del primer carril de procesamiento y dentro del intervalo fijo dirige el primer carril de procesamiento para que ejecute una primera secuencia de operaciones. El controlador, en la ejecución del segundo protocolo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva un segundo cartucho de ensayo en el primer carril de procesamiento, después del intervalo fijo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva el segundo cartucho de ensayo fuera del primer carril de procesamiento y dirige el primer carril de procesamiento para que ejecute una segunda secuencia de operaciones que se diferencia de la primera secuencia de operaciones.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende ejecutar un primer protocolo por un controlador, para dirigir una lanzadera de transferencia para que mueva un primer cartucho de ensayo en un primer carril de procesamiento, después de un intervalo fijo, dirigir la lanzadera de transferencia para que mueva el primer cartucho de ensayo fuera del primer carril de procesamiento y dentro del intervalo fijo dirigir el primer carril de procesamiento para que ejecute una primera secuencia de operaciones. El método incluye, además, ejecutar un segundo protocolo por el controlador, para dirigir la lanzadera de transferencia para que mueva un segundo cartucho de ensayo en el primer carril de procesamiento, después del intervalo fijo, dirigir la lanzadera de transferencia para que mueva el segundo cartucho de ensayo fuera del primer carril de procesamiento y dirigir el primer carril de procesamiento para que ejecute una segunda secuencia de operaciones que se diferencia de la primera secuencia de operaciones.

Otro ejemplo puede dirigirse a una propipeta para transferir líquidos en un instrumento automático, que comprende un actuador lineal y un pistón encerrado dentro de un barril. El pistón comprende un sello hermético a los fluidos con la pared interior del barril, el pistón y el barril se configuran cooperativamente para posibilitar el movimiento del pistón dentro del barril. La propipeta puede comprender un acoplamiento flexible interpuesto entre el actuador lineal y el pistón, el acoplamiento flexible tiene un primer elemento conector que fija el acoplamiento flexible al actuador lineal, un segundo elemento conector que fija el acoplamiento flexible al pistón y un miembro compresible interpuesto entre el primer elemento conector y el segundo elemento conector.

Otro ejemplo se dirige a un cartucho de ensayo que comprende un pocillo de reacción que incluye una primera pared lateral, una segunda pared lateral, una primera pared de extremo, una segunda pared de extremo y un piso del pocillo dispuesto para recibir una mezcla de reacción. La primera pared lateral, la segunda pared lateral, la primera pared de extremo y la segunda pared de extremo forman un extremo abierto. La primera pared de extremo incluye un primer segmento y un segundo segmento. El primero y el segundo segmento se unen por un doblez, y al menos uno del primer segmento y el segundo segmento se ahúsa de manera que la sección transversal del pocillo de reacción disminuye más cerca del piso del pocillo.

Otro ejemplo se dirige a un método para mezclar el contenido de un pocillo. El método comprende dirigir una propipeta hacia un primer lugar en un cartucho de ensayo que tiene un pocillo con una pared de extremo que comprende un segmento, una primera pared lateral, y una segunda pared lateral, donde el segmento de la pared de extremo se extiende hacia el centro del pocillo en un ángulo con relación al eje vertical y tiene un radio alrededor de un plano medio para crear un conducto, el plano medio se define por la primera pared lateral y la segunda pared lateral. El método incluye, además, dispensar un líquido desde la propipeta sobre el conducto del pocillo, en donde el radio del conducto recoge el líquido dispensado y dirige el líquido dispensado hacia la línea media del conducto de manera que se induce turbulencia en el flujo del líquido dispensado.

Otro ejemplo se dirige a una unidad de carga de cartuchos para cargar los cartuchos de ensayo en un sistema automático. Este incluye un carril de presentación que incluye un carro para recibir un cartucho de ensayo, el carril de presentación se configura para transportar el cartucho de ensayo en el sistema automático para procesarlo. Incluye, además, un primer carril de carga que incluye una cavidad para recibir un cartucho de ensayo de ADN y transferir el cartucho de ensayo de ADN hacia el carro del carril de presentación. El cartucho de ensayo de ADN incluye un pocillo de reacción y un compartimiento de reactivos, el compartimiento de reactivos contiene un reactivo usado para la extracción de ADN de una muestra.

Otro ejemplo se dirige a un cartucho de reactivos que comprende una sección de contención que comprende un piso de contención plano y horizontal y una pared de contención que se extiende verticalmente desde la periferia del piso de contención, el piso incluye una abertura de acceso de un receptáculo de reactivos. Incluye, además, un mango de agarre que se une a una porción de aislamiento, la porción de aislamiento se une a la sección de contención y de ese modo se proporciona una separación entre el mango de agarre y el receptáculo de reactivos y una unidad de memoria.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende: un carro móvil para cartuchos configurado para interconectar un cartucho de ensayo. El cartucho de ensayo comprende un pocillo que contiene una partícula sensible al campo magnético, el pocillo incluye una pared en un ángulo con relación al eje vertical. El sistema incluye, además, un carrito magnético móvil, el carrito magnético móvil comprende un imán de separación montado en un ángulo complementario con el ángulo de la pared del cartucho de ensayo, y un dispositivo de acoplamiento reversible configurado para unir reversiblemente el carro móvil para cartuchos y el carrito magnético móvil. El imán de separación se alinea en la proximidad de la pared del cartucho de ensayo cuando el carro móvil para cartuchos se acopla al carrito magnético móvil.

Otro ejemplo se dirige a un cartucho de ensayo que incluye un pocillo de reacción, una punta de pipeta y un pocillo de reactivo en una disposición lineal, en donde la punta de pipeta se encuentra entre el pocillo de reacción y el pocillo de reactivo; y un carril de procesamiento que comprende un calentador de carril, en donde el calentador de carril comprende una pluralidad de zonas de calentamiento que están en comunicación térmica con el cartucho de ensayo. La primera zona de calentamiento se yuxtapone con el pocillo de reacción y una segunda zona de calentamiento se yuxtapone con el pocillo de reactivo.

Otro ejemplo se dirige a un sistema para procesar un cartucho de ensayo. El sistema comprende un primer cartucho de ensayo que comprende reactivos para procesar un primer analito, un segundo cartucho de ensayo que comprende reactivos para procesar un segundo analito, un primer carril de procesamiento que comprende una unidad de calentamiento configurada para transferir calor hacia un cartucho de ensayo para elevar la temperatura de un cartucho de ensayo y un segundo carril de procesamiento que comprende una unidad de calentamiento configurada para transferir calor hacia un cartucho de ensayo para mantener la temperatura de un cartucho de ensayo. La temperatura del primer cartucho de ensayo puede elevarse hasta una primera temperatura en el primer carril de procesamiento y la primera temperatura se mantiene en el segundo carril de procesamiento y el segundo cartucho de ensayo puede elevarse hasta una segunda temperatura en el primer carril de procesamiento y la segunda temperatura se mantiene en el segundo carril de procesamiento. La primera y la segunda temperaturas son diferentes.

Otro ejemplo puede dirigirse a un cartucho de ensayo que comprende un cuerpo alargado que comprende un extremo distal y un extremo proximal y una pluralidad de compartimientos dispuestos linealmente entre el extremo distal y el extremo proximal. Al menos uno de los compartimientos es un pocillo de reacción. El pocillo de reacción comprende la primera y la segunda paredes laterales y la primera y la segunda paredes de extremo, y un piso del pocillo que une al menos la primera y la segunda paredes de extremo. La primera pared de extremo comprende una pluralidad de dobleces.

Otro ejemplo se dirige a una unidad de carga de cartuchos para cargar los cartuchos de ensayo en un sistema automático. La unidad de carga de cartuchos comprende un riel para soportar un cartucho de ensayo. El cartucho de ensayo comprende un elemento de codificación. La unidad de carga de cartuchos comprende, además, una barra de identificación y una placa base acoplada al riel y a la barra de identificación. La barra de identificación se ubica en la placa base para que acople con la estructura de codificación, que permite de ese modo que el cartucho de ensayo se apoye sobre el riel.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende: colocar un cartucho de ensayo en la unidad de carga de cartuchos y acoplar un elemento de codificación del cartucho de ensayo con la barra de identificación. El acoplamiento del elemento de codificación del cartucho de ensayo con la barra de configuración posibilita que el cartucho de ensayo se apoye sobre un riel en la unidad de carga de cartuchos en alineación con un impulsor. El método incluye, además, propulsar el cartucho alineado hacia un carril de presentación mediante el uso del impulsor.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende: alinear una sonda con una abertura en una unidad de almacenamiento que contiene paquetes fungibles, insertar la sonda a través de la abertura y empujar un cierre mientras la sonda se inserta a través de la abertura. Esto provoca que el cierre se desconecte de una cavidad de cierre de un paquete fungible que se mantiene dentro de la unidad de almacenamiento.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende: un carro deslizable para cartuchos configurado para interconectar un cartucho de ensayo, el carro para cartuchos conecta una pista de carro; un carrito magnético deslizable, el carrito magnético deslizable conecta la pista de carro y comprende un imán de separación; y un dispositivo de acoplamiento reversible configurado para acoplar reversiblemente el carro deslizable para cartuchos y el carrito magnético deslizable.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende: un cartucho de ensayo que comprende una pluralidad de compartimientos; y un calentador de carril, en donde el calentador de carril se configura cooperativamente con el cartucho de ensayo. El calentador de carril está en contacto térmico con una pluralidad de los compartimientos del cartucho de ensayo cuando el cartucho de ensayo se conecta con el calentador de carril.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende una pista lineal, un brazo de pipeteo acoplado a la pista lineal, y un manipulador de bloqueo deslizable acoplado a la pista lineal y configurado para extenderse en dirección contraria a la pista lineal y replegarse hacia la pista lineal.

Otro ejemplo se dirige a un método que comprende: tomar un recipiente de reacción con un brazo de pipeteo, abrir una unidad analítica con un manipulador de bloqueo deslizable, alinear el brazo de pipeteo con la unidad analítica; y liberar el recipiente de reacción del brazo de pipeteo.

Otro ejemplo se dirige a un módulo termociclador para realizar PCR en tiempo real dentro de un recipiente de reacción de PCR. Este puede comprender un bloque térmico que comprende un receptáculo para recibir un recipiente de reacción de PCR y una tapa deslizante. La tapa se traslapa con el bloque térmico y tiene una posición abierta y una posición cerrada. Puede moverse entre las posiciones abierta y cerrada. Puede incluir, además, una unidad óptica de excitación, la unidad óptica de excitación se configura para pasar luz de excitación hacia el recipiente de reacción de PCR cuando el recipiente de reacción de PCR se ubica en el receptáculo y una unidad óptica de emisión, la unidad óptica de emisión se configura para recibir la luz desde el recipiente de reacción de PCR cuando el recipiente de reacción de PCR se ubica en el receptáculo en el bloque térmico.

Otro ejemplo se dirige a una pluralidad de módulos termocicladores. Cada módulo termociclador incluye un bloque térmico que tiene una superficie superior y un receptáculo definido: El receptáculo puede ahusarse para adaptarse a un recipiente de reacción. Cada módulo termociclador comprende, además, un calentador acoplado térmicamente al bloque térmico, un sensor de temperatura acoplado térmicamente al bloque térmico y un controlador de temperatura acoplado eléctricamente al calentador y al sensor de temperatura y configurado para repetir el ciclo del bloque térmico entre al menos dos temperaturas independientemente de los otros módulos termocicladores. Cada módulo termociclador incluye, además, una unidad óptica de excitación. La unidad óptica de excitación se configura para pasar luz de excitación hacia el recipiente de reacción cuando el recipiente de reacción se ubica en el receptáculo en el bloque térmico. Cada módulo termociclador puede incluir, además, una unidad óptica de emisión, en donde la unidad óptica de emisión se configura para recibir la luz desde el recipiente de reacción cuando el recipiente de reacción se ubica en el receptáculo en el bloque térmico.

Otro ejemplo se dirige a un método para conducir un proceso de reacción de PCR que usa un módulo termociclador, el módulo termociclador comprende un bloque térmico, y el bloque térmico comprende un receptáculo configurado para recibir un recipiente de reacción de PCR y una tapa deslizante. El método comprende: insertar el recipiente de reacción de PCR en el receptáculo; y deslizar la tapa deslizante desde la posición abierta hasta la posición cerrada.

Otro ejemplo se dirige a un recipiente para PCR en tiempo real que comprende: una base de reacción simétrica radialmente y un tapón que comprende un elemento de manipulación, el elemento de manipulación se configura para recibir un mandril de pipetas, en donde la base de reacción comprende una porción cilíndrica superior que recibe el tapón y una porción inferior, y en donde la porción inferior se abre hacia la porción cilíndrica superior y comprende un tronco de una forma cónica.

Otro ejemplo se dirige a un sistema que comprende: una pluralidad de módulos termocicladores, cada módulo termociclador incluye un bloque térmico que tiene una superficie superior y un receptáculo, el receptáculo se ahúsa para adaptarlo a un recipiente de reacción; un calentador acoplado térmicamente al bloque térmico; un sensor de temperatura acoplado térmicamente al bloque térmico; y, un controlador de temperatura acoplado eléctricamente al calentador y al sensor de temperatura y configurado para repetir el ciclo del bloque térmico entre al menos dos temperaturas independientemente de otros bloques térmicos en otras unidades termocicladoras; una unidad óptica de excitación, la unidad óptica de excitación se configura para pasar luz de excitación hacia el recipiente de reacción cuando el recipiente de reacción se ubica en el receptáculo en el bloque térmico; y una unidad óptica de emisión, la unidad óptica de emisión se configura para recibir la luz desde el recipiente de reacción cuando el recipiente de reacción se ubica en el receptáculo en el bloque térmico.

Otro ejemplo puede dirigirse a un proceso para determinar un ácido nucleico en una muestra que usa un sistema que incluye un área de procesamiento y un termociclador, el proceso comprende las etapas de: proporcionar en el área de procesamiento un tapón de recipiente con un elemento de agarre y una base de recipiente configurada para conectarse con bloqueo con el tapón de recipiente; pipetear un reactivo de amplificación hacia la base de recipiente con una punta de pipeta sostenida en un mandril; pipetear el ácido nucleico hacia la base de recipiente; levantar el tapón de recipiente mediante el uso del mandril para asir el elemento de agarre; interconectar el tapón de recipiente a la base de recipiente; y mover el tapón de recipiente y la base de recipiente interconectados hacia el termociclador.

Otro ejemplo se dirige al recipiente para PCR en tiempo real que comprende: una base de reacción simétrica radialmente y un tapón que comprende un elemento de manipulación, el elemento de manipulación se configura para recibir un mandril de pipetas.

Otro ejemplo se dirige a un método para operar un módulo termociclador, el método comprende: obtener un perfil predeterminado de la temperatura en función del tiempo asociado con un módulo termociclador seleccionado en un arreglo de módulos termocicladores, el arreglo de módulos termocicladores comprende el módulo termociclador seleccionado y un conjunto de módulos termocicladores; y controlar, mediante un procesador, los módulos termocicladores en el conjunto de módulos termocicladores de manera que su funcionamiento coincida con el perfil predeterminado de la temperatura en función del tiempo, cada uno de los módulos termocicladores en el conjunto de módulos termocicladores se controla mediante el uso de una fuente de variación entre los módulos termocicladores en el arreglo.

Otro ejemplo se dirige a un método para conducir un primer termociclador en un perfil térmico predeterminado (B(t)), el primer termociclador incluye un bloque térmico, un calentador acoplado térmicamente al bloque térmico y un ventilador para dirigir el aire hacia el bloque térmico, el método comprende: determinar la velocidad de cambio de la temperatura del bloque térmico con respecto al tiempo (dB/dt) como una función de la salida del calentador (h_a), de la transferencia de calor del ventilador (k) y de la temperatura ambiente (T_a); medir la temperatura del bloque térmico; medir la temperatura ambiente en el termociclador; y regular una de la salida del calentador y la transferencia de calor del ventilador de acuerdo con una relación modelada de:

$$dB/dt = h_a + k(T_a - B(t)).$$

Estos y otros ejemplos se describen en más detalle más abajo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1(a) muestra una vista frontal en perspectiva de un instrumento de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 1(b) muestra una vista superior en planta de la disposición de los componentes del instrumento.

La Figura 1(c) es una vista superior en planta del instrumento.

La Figura 1(d) muestra una vista frontal parcial del instrumento.

La Figura 2(a) muestra una vista frontal en perspectiva de una unidad de presentación de muestras de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 2(b) muestra una vista frontal en perspectiva de un cartucho impulsor de la unidad de presentación de muestras de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 3(a) muestra una vista frontal en perspectiva de una propipeta para muestras de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 3(b) muestra una vista frontal en perspectiva de la propipeta para muestras en más detalle.

La Figura 3(c) muestra una vista en perspectiva de un acoplamiento flexible.

La Figura 4(a)-1 muestra una vista superior en perspectiva de un cartucho de ensayo de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 4(a)-2 muestra una vista superior en perspectiva de un cartucho de ensayo de acuerdo con otro ejemplo.

La Figura 4(b) muestra una vista lateral en sección transversal de un pocillo de reacción.

La Figura 4(c)-1 muestra una vista superior en planta de un pocillo de reacción de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 4(c)-2 muestra una vista superior en planta de un pocillo de reacción de acuerdo con otro ejemplo.

La Figura 4(d) muestra un extremo del cartucho de ensayo con una lengüeta de soporte, que se conecta con un elemento propulsor de un carro para cartuchos.

La Figura 4(e) muestra una vista frontal en perspectiva de un perforador de películas de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 4(f) muestra una vista lateral en sección transversal del perforador de películas en la Figura 4(d) como este se usa con un cartucho de ensayo.

La Figura 4(g) muestra una vista en perspectiva en sección transversal de una cubierta en una porción de un cartucho de ensayo.

La Figura 4(h) muestra una vista superior en planta de una cubierta en una porción de un cartucho de ensayo.

La Figura 4(i) muestra una vista inferior en perspectiva de una cubierta que puede cubrir una porción de un cartucho de ensayo.

La Figura 4(j) muestra un número de vistas laterales en sección transversal de modalidades del pocillo de reacción. Una micropunta se muestra con cada diseño del pocillo de reacción.

La Figura 5(a) muestra una vista superior en perspectiva de un recipiente de reacción de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 5(b) muestra una vista en despiece de un recipiente de reacción de acuerdo con un ejemplo.

5 La Figura 5(c) muestra una vista en perspectiva de la sección transversal de un ejemplo.

La Figura 5(d) muestra una vista en perspectiva de un recipiente de reacción de acuerdo con otro ejemplo.

10 La Figura 6(a) muestra una vista en perspectiva de una milipunta de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 6(b) muestra la vista en sección transversal de una abertura de soporte de una milipunta.

La Figura 6(c) muestra una porción de una milipunta sujeta a un mandril de propipetas.

15 La Figura 7(a) muestra una vista superior en perspectiva de una unidad de carga de cartuchos.

La Figura 7(b) muestra una vista superior parcial en perspectiva de una unidad de carga de cartuchos.

20 La Figura 7(c) muestra una vista en perspectiva de un carril de presentación de la unidad de carga de cartuchos.

La Figura 8(a) muestra una vista frontal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos de acuerdo con una modalidad de la invención.

25 La Figura 8(b) muestra una vista frontal en perspectiva de una porción de la unidad de almacenamiento de reactivos.

La Figura 8(c) muestra un interior de una pared distal 148 de una unidad de almacenamiento de reactivos.

30 La Figura 8(d) muestra una vista frontal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos de acuerdo con otra modalidad de la invención.

La Figura 8(e) muestra una porción de una vista frontal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos de acuerdo con otra modalidad de la invención.

35 La Figura 8(f) muestra una vista lateral de sección transversal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos.

La Figura 8(g) muestra otra vista lateral de sección transversal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos.

40 La Figura 8(h) muestra una vista de sección transversal en perspectiva que muestra una porción posterior de una unidad de almacenamiento de reactivos.

La Figura 8(i) muestra una porción de una cubierta de la unidad de almacenamiento de reactivos como interactúa con un elemento de contención de un paquete de reactivos 400.

45 La Figura 9(a) muestra una vista superior en perspectiva de una porción de un paquete de reactivos.

La Figura 9(b) muestra una vista en despiece de un paquete de reactivos de acuerdo con un ejemplo.

50 La Figura 9(c) muestra una porción de extremo de un paquete de reactivos.

La Figura 9(d) muestra una vista superior en perspectiva de una tapa barrera.

55 La Figura 9(e) muestra una vista en sección transversal de un extremo de un paquete de reactivos.

Las Figuras 10(a) y 10(b) exhiben un cartucho de ensayo en el carril de procesamiento.

La Figura 10(c) exhibe un cartucho de ensayo en un carril de calentamiento.

60 Las Figuras 10(d) y 10(e) muestran la vista en perspectiva de un calentador del carril de procesamiento.

La Figura 10(e) muestra una vista frontal de un calentador del carril de procesamiento.

La Figura 11 muestra una vista lateral de otra modalidad del calentador de carril.

65

- La Figura 12(a) muestra una micropunta en un mandril de propipetas.
- La Figura 12(b) muestra una vista en perspectiva de una micropunta.
- 5 La Figura 12(c)-1 muestra una vista en perspectiva de una micropunta con elementos de ventilación.
- La Figura 12(c)-2 muestra una vista lateral de otra modalidad de la micropunta.
- 10 La Figura 13(a) muestra una unidad de almacenamiento de micropuntas.
- La Figura 13(b) muestra una porción de una unidad de almacenamiento de micropuntas.
- La Figura 13(c) muestra una vista en planta de una porción de una unidad de almacenamiento de micropuntas.
- 15 La Figura 13(d) muestra una vista en despiece de un bastidor de micropuntas.
- La Figura 13(e) muestra un bastidor de micropuntas.
- La Figura 13(f) muestra una presilla del bastidor en una unidad de almacenamiento de micropuntas.
- 20 La Figura 14(a) muestra los componentes en un carril de residuos.
- La Figura 14(b) muestra una unidad hidroneumática.
- 25 La Figura 14(c) muestra una vista en perspectiva de un carril de residuos.
- La Figura 14(d) muestra una vista en perspectiva de una lanzadera de transferencia.
- La Figura 14(e) muestra una vista en perspectiva en primer plano de una lanzadera de transferencia.
- 30 La Figura 14(f) muestra una vista frontal de un carril de procesamiento.
- La Figura 14(g) muestra otra lanzadera de transferencia de acuerdo con otro ejemplo.
- 35 La Figura 15(a) muestra un dispositivo de transporte XYZ.
- La Figura 15(b) muestra el brazo del eje Y de un dispositivo de transporte XYZ.
- La Figura 15(c) muestra un elevador en el eje Z para el dispositivo de transporte XYZ.
- 40 La Figura 15(d) muestra un eje X'.
- La Figura 15(e) muestra un sistema sensor de acuerdo con un ejemplo.
- 45 La Figura 16(a) muestra una vista lateral en perspectiva de un módulo termociclador.
- La Figura 16(b) muestra una vista lateral en sección transversal de un módulo termociclador.
- La Figura 16(c) muestra un alojamiento con una pluralidad de celdas de repetición del ciclo térmico.
- 50 La Figura 16(d) muestra un obturador de repetición del ciclo térmico.
- La Figura 16(e) muestra una vista en perspectiva de una porción de un módulo termociclador con el obturador en una posición cerrada.
- 55 La Figura 16(f) muestra una vista lateral interna de una porción de un módulo termociclador con el obturador en una posición abierta mientras que una tapa deslizante correspondiente está en una posición cerrada.
- La Figura 16(g) muestra una vista lateral interna de una porción de un módulo termociclador con el obturador en una posición cerrada, mientras que la tapa deslizante correspondiente está en una posición abierta.
- 60 La Figura 16(h)-1 muestra una vista parcial interna en perspectiva de los componentes internos de una tapa deslizante.
- 65 La Figura 16(h)-2 muestra una vista lateral en perspectiva de los componentes internos de una tapa deslizante.

La Figura 16(i)-1 muestra una vista lateral en sección transversal de una tapa deslizante en un módulo termociclador, donde la tapa deslizante está en una posición cerrada.

- 5 La Figura 16(i)-2 muestra una vista lateral en sección transversal de una tapa deslizante en un módulo termociclador, en donde la tapa deslizante está en una posición abierta.

Las Figuras 16(j)-16(m) muestran un elemento de agarre que se configura para manipular una tapa deslizante.

- 10 La Figura 16(n) muestra una vista lateral en sección transversal de una unidad óptica de excitación, en la posición debajo de un bloque térmico.

La Figura 16(o) muestra una vista lateral en perspectiva de un bloque térmico.

- 15 La Figura 16(p) muestra una vista superior de un bloque térmico.

La Figura 16(q) muestra una vista lateral en sección transversal de los cierres de resorte de la óptica de emisión y excitación, como pueden mantener las unidades de óptica de emisión y excitación.

- 20 La Figura 17(a) muestra un diagrama de bloques de algunos componentes en un módulo termociclador.

La Figura 17(b) muestra un gráfico de las señales de temperatura en función del tiempo procedentes de diferentes termocicladores.

- 25 La Figura 17(c) muestra otro gráfico de las señales de temperatura en función del tiempo para diferentes termocicladores.

La Figura 17(d) muestra un diagrama de flujo que ilustra un método de acuerdo con un ejemplo.

- 30 La Figura 17(e) muestra un ejemplo de las señales de temperatura producidas en respuesta a las señales de tensión calibradas.

La Figura 18(a) muestra un diagrama de bloques de la óptica de detección.

- 35 La Figura 18(b) muestra una trayectoria de la luz de la óptica de detección.

La Figura 18(c) muestra una unidad óptica de detección.

La Figura 19 muestra un diagrama de flujo del proceso de los métodos ilustrados de acuerdo con modalidades de la invención.

- 40 La Figura 20(a) muestra una modalidad de un calentador de cartuchos.

La Figura 20(b) muestra una sección de una modalidad de un calentador de cartuchos.

- 45 La Figura 20(c) muestra una modalidad de un calentador de cartuchos en una posición abierta.

La Figura 20(d) muestra una modalidad de un calentador de cartuchos en una posición cerrada.

- 50 La Figura 20(e) muestra una sección de una modalidad de un calentador de cartuchos.

La Figura 20(f) muestra los componentes de un calentador de cartuchos.

- 55 La Figura 20(g) muestra una modalidad de un cartucho de ensayo que puede usarse con un calentador de cartuchos.

La Figura 20(h) muestra una vista superior en planta de una disposición de los componentes de un instrumento de acuerdo con un ejemplo.

- 60 La Figura 20(i) muestra una modalidad de un proceso de intercambio de cartuchos.

La Figura 20(j) muestra una modalidad de un carril con un calentador de carril.

La Figura 20(k) muestra una sección de una modalidad de un carril con un calentador de carril.

- 65 La Figura 21 muestra un diagrama que ilustra las partes de un aparato informático de propósito general.

Descripción detallada

- La PCR o "reacción en cadena de la polimerasa" se refiere a un método usado para amplificar el ADN a través de ciclos repetidos de replicación enzimática seguida por la desnaturalización del ADN doble y formación de nuevos ADN dobles. La desnaturalización y renaturalización del ADN doble puede realizarse mediante la alteración de la temperatura de la mezcla de la reacción de amplificación del ADN. La PCR en tiempo real se refiere a un proceso de PCR en el que una señal que se relaciona con la cantidad de ADN amplificado en la reacción se monitorea durante el proceso de amplificación. Esta señal a menudo es la fluorescencia. Sin embargo, son posibles otros métodos de detección. En un ejemplo, un subsistema de PCR toma un recipiente de reacción preparado y sellado y realiza un análisis completo de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, repite los ciclos térmicos de la muestra múltiples veces e informa la intensidad de la luz fluorescente emitida en cada ciclo.
- Un "lugar de preparación" puede incluir cualquier lugar adecuado o combinación de lugares que puedan preparar una muestra para el análisis. Los lugares de preparación pueden incluir uno o más de una unidad de presentación de muestras, una propipeta para muestras, y varios carriles de procesamiento.
- Una "guía de cartucho" puede incluir cualquier estructura adecuada para guiar un cartucho de ensayo. En algunos casos, puede incluir una estructura generalmente lineal para guiar el cartucho de ensayo en una trayectoria lineal.
- Un "lugar de análisis" puede referirse a cualquier lugar adecuado o combinación de lugares donde se analicen las muestras.
- Un "lugar de procesamiento" puede ser un lugar donde se procesen las muestras. Un lugar de procesamiento puede estar dentro de un lugar de preparación. Por ejemplo, un lugar de procesamiento puede tener una pluralidad de carriles de procesamiento que pueden procesar una muestra.
- Una "unidad de almacenamiento de reactivos" puede referirse a una unidad que se configura para almacenar los reactivos.
- Un "paquete de reactivos" puede incluir cualquier recipiente adecuado que pueda almacenar un reactivo. Un ejemplo de un paquete de reactivos puede incluir un cuerpo alargado generalmente rectangular formado para que incluya múltiples receptáculos de reactivos que incluyen uno o más receptáculos grandes de reactivos, y uno o más receptáculos relativamente más pequeños de reactivos, así como también elementos para facilitar la manipulación y la automatización.
- Un "procesador" puede comprender cualquier dispositivo adecuado de procesamiento de datos que pueda usarse para procesar los datos. Tales procesadores pueden incluir uno o más microprocesadores que trabajan juntos para procesar los datos y proporcionar las instrucciones.
- Un "controlador" puede ser, además, un dispositivo de procesamiento de datos que puede usarse para procesar los datos o proporcionar funciones de control. Un controlador puede incluir uno o más microprocesadores o podría ser una computadora de propósito general en algunas modalidades.

A. Diseño general del sistema

- Un instrumento automático para la determinación de ácidos nucleicos de acuerdo con un ejemplo se muestra en la Figura 1(a), designado por el número de referencia 100. Como se muestra en la Figura 1(a), un ejemplo del instrumento incluye una carcasa generalmente rectangular 102 con lados que definen las caras frontal, posterior, izquierda y derecha, la parte superior y la parte inferior como se ilustra. El instrumento automático puede ser un sistema encerrado y único y puede incluir una plataforma horizontal de trabajo que incorpora áreas fácilmente accesibles 110 para que un operador añada las muestras para análisis y los materiales fungibles para su uso en el procesamiento de las muestras. Incluye, además, un dispositivo de entrada de datos 106 y una pantalla 108. Los ejemplos incluyen un sistema de acceso aleatorio completamente automático para determinar secuencias específicas de ácidos nucleicos en las muestras. El sistema incluye los materiales fungibles que incorporan los reactivos necesarios para la realización de una variedad de ensayos, sitios de reacción y dispositivos de transferencia. En el sistema se proporciona suficiente espacio de almacenamiento para los materiales fungibles para permitir que funcione con la mínima intervención del operador durante un tiempo prolongado.
- El sistema puede combinar dos funciones: preparación de muestras en la forma de aislamiento de ácidos nucleicos de la matriz de muestras y detección de secuencias específicas dentro de estos ácidos nucleicos aislados. Con este propósito, el sistema puede tener al menos dos áreas funcionales distintas: una que incluye la instrumentación para procesar las muestras mediante el uso de los materiales fungibles y una segunda que incluye la instrumentación y los reactivos para la amplificación y detección de los ácidos nucleicos. El sistema incluye, además, soportes para muestras, recipientes para residuos y conexiones para la energía y la información. Estos se integran en una única unidad para proporcionar un sistema que realiza las funciones principales de manipulación de muestras, aislamiento de ácidos nucleicos y amplificación y detección, además de soportar las funciones de suministro y administración de

los productos fungibles, gestión de la información y mantenimiento. En algunos ejemplos, para soportar la capacidad de procesamiento de muestras a la vez que se retiene la flexibilidad de la planificación, la porción de preparación de muestras del sistema procesa las muestras secuencialmente a medida que entran en el sistema mientras que la porción de detección del sistema realiza la amplificación y la detección en paralelo.

Combinar estas funciones en un único sistema autocontenido y altamente automático proporciona la integración perfecta de los diagnósticos moleculares en el flujo de trabajo del laboratorio clínico. Un propósito adicional es realizar todas las etapas de determinación de los ácidos nucleicos para producir resultados clínicamente aceptables sin necesidad de la intervención del usuario. El sistema posibilita ventajosamente que los usuarios carguen las muestras a medida que estén disponibles y que las determinaciones en las muestras se realicen según se fijen por las necesidades del paciente y su médico, sin restricciones sobre el orden de las muestras o el analito impuestas por el sistema.

La Figura 1(b) muestra una vista en planta del ejemplo de la Figura 1(a) desde arriba, con algunos componentes retirados para aclarar los módulos estructurales y funcionales básicos. La Figura 1(b) muestra, además, tres lugares distintos que incluyen un lugar de análisis 96 donde puede producirse el análisis de las muestras y un lugar de preparación 98 donde la muestra puede prepararse para el análisis. La Figura 1(b) también muestra tres lugares distintos que incluyen un lugar de análisis 96 donde puede producirse el análisis de las muestras, un lugar de preparación 98 donde la muestra puede prepararse para el análisis y un lugar de almacenamiento de materiales 92 donde pueden almacenarse los materiales de preparación y análisis. Los tres lugares ilustrados pueden ser adyacentes entre sí.

El sistema mostrado en la Figura 1(b) puede usarse para realizar una variedad de métodos, que incluyen un método que comprende proporcionar un cartucho de ensayo que comprende un primer compartimiento y un segundo compartimiento con una guía de cartucho, transferir un primer reactivo desde un primer compartimiento hacia un segundo compartimiento en un cartucho de ensayo mediante el uso de una primera propipeta en un lugar de preparación y transferir un segundo reactivo desde un paquete de reactivos en una unidad de almacenamiento de reactivos o en un lugar de almacenamiento de materiales hacia el segundo compartimiento mediante el uso de una segunda propipeta.

El sistema puede incluir un instrumento, el cual puede incluir una unidad de presentación de muestras 110 para cargar las muestras, una propipeta para muestras 70 para transferir las muestras, una unidad de carga de cartuchos 112 para cargar los cartuchos de ensayo desechables en el sistema, una unidad de almacenamiento de reactivos 10 para almacenar los reactivos, un conjunto de carriles de procesamiento 116 para procesar las muestras, una lanzadera de transferencia 50 para transferir los cartuchos de ensayo, un dispositivo de transporte XYZ 40 para transferir los materiales, una unidad de almacenamiento de micropuntas 20 para almacenar las puntas desechables de pipeta, una colección de módulos termocicladores 30 para la amplificación y un detector óptico (no se muestra) para la detección de los productos de la reacción de detección. El dispositivo de transporte XYZ 40 puede incluir un pórtico XYZ, así como también una propipeta XYZ. Los carriles de procesamiento pueden estar presentes en el lugar de preparación 98.

El pórtico puede realizar un número de funciones. Por ejemplo, puede configurarse para: ubicar el mandril para retirar el tapón de recipiente del segundo compartimiento; ubicar el mandril para acoplar el tapón de recipiente a la base de recipiente en el primer compartimiento; ubicar el actuador para mover la tapa desde la posición cerrada hasta la posición abierta; ubicar el mandril para apoyar el recipiente de amplificación en el bloque; y ubicar el actuador para mover la tapa desde la posición abierta hasta la posición cerrada.

El sistema puede incluir los carriles de procesamiento 116 que realizan las etapas operativas necesarias para la extracción y la purificación del ácido nucleico a partir de una muestra biológica o de un paciente. Cada carril de procesamiento 116 puede alojar un cartucho de ensayo 200. Cuando el sistema usa un cartucho de ensayo dispuesto linealmente 200 cada carril de procesamiento puede extenderse linealmente con relación al eje longitudinal del cartucho de ensayo. Tales carriles de procesamiento 116 pueden reflejar las dimensiones del cartucho de ensayo 200, reducir la necesidad de orientar el cartucho de ensayo y permitir que el sistema empaque múltiples carriles de procesamiento de manera paralela y espacialmente eficiente. En algunos ejemplos, el sistema incluye carriles de procesamiento que se disponen físicamente en un orden que se aproxima a su orden de uso en al menos algunos protocolos. Esto minimiza convenientemente la distancia y el tiempo que el sistema necesita para transferir los cartuchos de ensayo entre los carriles de procesamiento. Alternativamente, el sistema puede incluir los carriles de procesamiento con funciones similares agrupados juntos. Esto minimiza convenientemente el tiempo gastado para realizar funciones repetidas, tales como, por ejemplo, lavado.

Como se muestra en la Figura 1(b) el sistema puede incluir diferentes tipos de carriles de procesamiento que soportan las funciones apropiadas para las diferentes etapas de procesamiento. En algunos ejemplos, el sistema incluye duplicados de algunos tipos de carril, lo que posibilita el procesamiento de múltiples cartuchos de ensayo 200 en paralelo. Los ejemplos de los tipos de carril de procesamiento incluyen un carril de carga de cartuchos 116(f), un carril de transferencia 50, un carril calentado de estabilización de temperatura 116(j), un carril de lavado 116(a) y

116(b), un carril de elución 116(e), un carril de preparación de amplificación 116(g) y un carril de residuos 116(c). En algunos ejemplos, el sistema incluye 13 carriles de procesamiento en la siguiente secuencia:

5	POSICIÓN DEL CARRIL	TIPO DE CARRIL
	1	CARRIL DE PREPARACIÓN DE AMPLIFICACIÓN
	2	CARRIL DE CARGA DE CARTUCHOS
10	3	CARRIL DE ELUCIÓN
	4	CARRIL DE RESIDUOS
15	5	CARRIL CALENTADO DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA
	6	CARRIL DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA AMBIENTE
	7	CARRIL DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA AMBIENTE
	8	CARRIL DE LAVADO
20	9	CARRIL DE LAVADO
	10	CARRIL DE LAVADO
	11	CARRIL DE LAVADO
25	12	CARRIL DE LAVADO
	13	CARRIL DE LAVADO

30 La primera posición de carril puede estar cerca del centro del instrumento, con los carriles sucesivos numerados hacia el lado derecho del sistema cuando se observa desde el frente. Las sucesivas posiciones de carril pueden disponerse adyacentes a la posición de carril precedente. Alternativamente, el sistema puede incorporar uno o más carriles de procesamiento que incorporan individualmente todos los instrumentos de procesamiento necesarios para realizar cada etapa de procesamiento.

35 En algunos ejemplos, el instrumento incluye un área para conectarse a un dispositivo de automatización de laboratorio 80 para el suministro automático de muestras desde un lugar central en el laboratorio. Un almacén de instrumentos convencionales proporciona el soporte físico y operativo a estos módulos. El almacén proporciona los componentes de soporte, que incluyen fuentes de energía eléctrica; componentes de control del flujo de aire tales como ventiladores, sopladores, conductos para dirigir el flujo de aire y filtros de aire; y componentes de comunicación y control tales como pantallas, una o más computadoras de control, cableado y otras interconexiones. Las secciones más abajo describen cada uno de los módulos estructurales y funcionales básicos en más detalle.

45 La Figura 1(c) muestra una vista superior detallada de un ejemplo del instrumento, con algunos componentes retirados por claridad. Los componentes mostrados en las Figuras 1(a)-1(c) se describen en mayor detalle más abajo.

50 El sistema de acuerdo con un ejemplo puede incluir un lugar de preparación 98 para procesar una muestra. El lugar de preparación 98 puede ser cualquier lugar adecuado donde pueda realizarse la preparación de las muestras. En algunos ejemplos, el lugar de preparación se encuentra en el lado derecho del instrumento cuando se orienta de frente.

55 El lugar de preparación 98 puede incluir una unidad de presentación de muestras 110 donde las muestras se cargan en el sistema, un conjunto de carriles de procesamiento 116 donde tiene lugar la preparación de muestras y una propipeta para muestras 70 para transferir la muestra hacia un cartucho de ensayo para procesarla. El cartucho de ensayo puede transferirse en el sistema y el lugar de preparación 98 mediante el uso de una guía de cartucho (que se describe en más detalle más abajo). Las muestras se preparan para la amplificación en un cartucho de ensayo desechable que incluye un primer compartimiento y un segundo compartimiento. En algunos ejemplos, el segundo compartimiento puede ser un pocillo de reacción, mientras que el primer compartimiento puede ser un pocillo pequeño, mediano o grande de reactivos. Los carriles de procesamiento 116 pueden incluir elementos para retener, calentar y guiar el cartucho de ensayo y una primera propipeta configurada para transferir líquidos desde al menos el primer compartimiento hacia el segundo compartimiento.

65 El sistema puede incluir, además, una unidad de almacenamiento de reactivos 10 que se configura para almacenar al menos un paquete de reactivos. En algunos casos, la unidad de almacenamiento de reactivos comprende una

pluralidad de paquetes de reactivos que almacenan los reactivos para realizar un proceso de PCR. En algunos ejemplos, la unidad de almacenamiento de reactivos 10 y los bastidores de micropuntas 120 pueden estar en el lugar de almacenamiento de materiales 92. Una segunda propipeta (no se muestra) puede asociarse con el dispositivo de transporte XYZ 40 y puede disponerse para que se mueva entre la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y el lugar de almacenamiento de materiales 92 bajo la dirección de un controlador central 94 para el sistema.

El controlador central 94 puede dirigir la operación de cualquiera de los componentes descritos en la presente invención mediante la provisión de instrucciones a varios subcontroladores dentro del sistema. El controlador central 94 puede incluir cualquiera de los componentes mostrados en la Figura 20 (la cual describe un aparato informático).

El controlador central 94 puede acoplarse operativamente a la primera propipeta y a la segunda propipeta y se configura para dirigir la primera propipeta para que transfiera un primer reactivo desde el primer compartimiento (p. ej., un pocillo pequeño, mediano o grande de reactivos) del cartucho de ensayo hacia el segundo compartimiento y para dirigir la segunda propipeta para que transfiera un segundo reactivo desde el paquete de reactivos hacia el segundo compartimiento (p. ej., un pocillo de reacción). Los ejemplos adecuados del primero y segundo reactivos (p. ej., fluidos de lavado, tampones, etc.) se proporcionan más abajo. El uso de una primera propipeta y una segunda propipeta permite convenientemente que el sistema dispense rápido y con precisión volúmenes tanto grandes como pequeños hacia el cartucho de ensayo, a la vez que evita el riesgo de imprecisiones debidas a intentar transferir volúmenes pequeños con una propipeta de gran volumen y el riesgo de imprecisiones debidas a intentar suministrar volúmenes grandes por medio de entregas repetidas con una propipeta de pequeño volumen. Esta flexibilidad operativa soporta tanto el procesamiento de volúmenes relativamente grandes de muestras como el uso de paquetes compactos de reactivos que almacenan reactivos concentrados.

Después de la terminación de la preparación de muestras, la muestra tratada, más los reactivos adicionales, se transfieren hacia la porción de amplificación y detección del sistema. La porción de amplificación y detección del sistema puede estar en un lugar de análisis 96. El lugar de análisis 96 puede contener una pluralidad de unidades de análisis o analíticas, tales como termocicladores, y puede ubicarse en cualquier lugar adecuado dentro del sistema. En algunos ejemplos el lugar de análisis 96 se encuentra en el lado izquierdo del sistema cuando se orienta de frente. Este lugar maximiza la distancia entre la porción de preparación y las porciones de amplificación y detección del sistema. Esto permite la introducción de barreras para disminuir la contaminación, que incluyen pero no se limitan a flujo de aire dirigido, luz ultravioleta y barreras físicas tales como particiones o filtros, a la vez que posibilita el acceso fácil para operaciones de mantenimiento. En otro ejemplo, la porción de amplificación y detección del sistema puede encerrarse dentro de la carcasa del instrumento, debajo de la plataforma de trabajo.

En el ejemplo mostrado en la Figura 1(c), la amplificación y la detección se proporcionan por un banco de módulos termocicladores 30. Los módulos termocicladores dentro del banco 30 pueden procesar las muestras independientemente pero simultáneamente, con cada módulo termociclador que procesa una única muestra a la vez. La planificación del procesamiento en los módulos termocicladores en el banco 30 puede balancearse para igualar el grado de desgaste entre los diferentes termocicladores. Uno o más módulos termocicladores pueden reservarse para su uso en circunstancias donde se necesiten módulos adicionales más allá de los necesarios para las operaciones normales. Los ejemplos de tales circunstancias atípicas incluyen la falla de un módulo termociclador y el procesamiento de una muestra urgente o inmediata. El número de estos módulos termocicladores puede variar entre diferentes ejemplos, y se optimiza para la capacidad de procesamiento deseada del sistema.

La necesidad de procesamiento de acceso aleatorio y la posibilidad de contaminación entre los productos de la amplificación y las muestras hace modular el uso de materiales fungibles para la operación del sistema. En algunos ejemplos, los materiales fungibles del sistema incluyen cartuchos de ensayo para el almacenamiento de reactivos seleccionados y para el aislamiento y la purificación de ácidos nucleicos a partir de las muestras; recipientes de reacción para la amplificación y detección; paquetes de reactivos para almacenar reactivos seleccionados; micropuntas para operaciones de pipeteo de volúmenes grandes; micropuntas para operaciones de pipeteo de volúmenes pequeños; y bastidores de micropuntas para retener las micropuntas.

Como se muestra en la Figura 1(d), el sistema proporciona áreas de almacenamiento para los materiales fungibles gastados. Estas áreas de almacenamiento pueden estar debajo de la plataforma de trabajo para disminuir la posibilidad de contaminación a partir de los residuos almacenados. Como se describe en mayor detalle más abajo, los líquidos residuales pueden almacenarse en un recipiente diseñado para residuos líquidos 94. Similarmente, los residuos sólidos pueden almacenarse temporalmente en el sistema en un recipiente diseñado para residuos sólidos 92. Los recipientes para residuos pueden mantenerse dentro de gabinetes cerrados en la porción inferior del sistema. Estos gabinetes pueden mantenerse a presión negativa para impedir que los aerosoles y partículas de los recipientes para residuos alcancen la plataforma de trabajo del sistema y puede llegarse a ellos convenientemente para que el usuario los vacíe. Las áreas de almacenamiento de residuos pueden incluir, además, mecanismos para desactivar contaminantes después de su liberación accidental, que incluyen fuentes de luz ultravioleta.

Otro ejemplo puede dirigirse a un sistema que comprende una primera propipeta y una segunda propipeta, así como también un controlador acoplado operativamente a la primera propipeta y a la segunda propipeta. El controlador se

configura para dirigir la primera propipeta para que transfiera un fluido desde un primer compartimiento en un cartucho de ensayo o desde un paquete de reactivos en una unidad de almacenamiento de reactivos hacia un recipiente de reacción en el cartucho de ensayo y para dirigir la segunda propipeta para que retire el recipiente de reacción del cartucho de ensayo. En el sistema, un cartucho de ensayo que comprende un primer compartimiento y un segundo compartimiento puede guiarse con una guía de cartucho, y un fluido (tal como una muestra procesada) se transfiere desde el primer compartimiento (que puede ser un pocillo de reacción) o desde un paquete de reactivos en una unidad de almacenamiento de reactivos hacia un recipiente de reacción en un cartucho de ensayo mediante el uso de una primera propipeta. El recipiente de reacción se retira después del cartucho de ensayo y se transfiere después hacia un módulo termociclador mediante el uso de la segunda propipeta. La primera propipeta puede ser una propipeta con milipunta y la segunda propipeta puede ser una propipeta con micropunta. Otros detalles adecuados concernientes a tales ejemplos pueden encontrarse más abajo.

La segunda propipeta puede tener ventajosamente múltiples usos que incluyen transferir fluidos así como también mover recipientes de reacción dentro del sistema. Puesto que no son necesarios dispositivos separados para realizar estas y otras funciones, el sistema de acuerdo con los ejemplos puede ser compacto y menos complejo que otros tipos de sistemas.

Aún otro ejemplo se dirige a un sistema, que puede usarse para determinar la presencia de un ácido nucleico en una muestra. El sistema puede comprender una unidad de carga de cartuchos 112 para recibir una pluralidad de cartuchos de ensayo. La unidad de carga de cartuchos 112 puede incluir un lugar de almacenamiento para soportar la pluralidad de cartuchos de ensayo, un carril de carga acoplado al lugar de almacenamiento y un transporte de carga acoplado al lugar de almacenamiento y al carril de carga y configurado para mover un cartucho de ensayo desde el lugar de almacenamiento hacia el carril de carga. El sistema puede incluir, además, una pluralidad de carriles de procesamiento (p. ej., 116(a), 116(b), 116(c), 116(e), 116(g), etc.) para procesar un cartucho de ensayo, cada carril de procesamiento se configura para operar sobre un cartucho de ensayo y una lanzadera 50 para mover el cartucho de ensayo entre el carril de carga y la pluralidad de carriles de procesamiento, la lanzadera puede ubicarse en alineación con el carril de carga 116(f) y en alineación con cada uno de la pluralidad de carriles de procesamiento; y un controlador 94 se acopla operativamente al transporte de carga, a la lanzadera 50 y a la pluralidad de carriles de procesamiento. Como se muestra en la Figura 1(b), los carriles de procesamiento (p. ej., 116(a), 116(b), 116(c), 116(e), 116(g), etc.) y el carril de carga 116(f) son paralelos entre sí, y todos son perpendiculares a las trayectorias de movimiento de la lanzadera de transferencia 50.

En este ejemplo, un método para usar el sistema puede comprender cargar una pluralidad de cartuchos de ensayo en un lugar de almacenamiento en una unidad de carga de cartuchos, mover un cartucho de ensayo hacia un carril de carga mediante el uso de un transporte de carga, mover el cartucho de ensayo hacia una lanzadera y mover el cartucho de ensayo hacia uno de una pluralidad de carriles de procesamiento, cada carril de procesamiento se configura para procesar el cartucho de ensayo mediante el uso de un proceso diferente.

La disposición particular de un carril de carga y de varios carriles de procesamiento con una lanzadera de transporte de cartuchos de ensayo proporciona un número de ventajas. En los ejemplos, los cartuchos de ensayo pueden proporcionarse a una lanzadera de transferencia, la cual puede tener acceso a varios carriles de procesamiento según sea necesario para protocolos particulares. Esto deja campo para la flexibilidad en el procesamiento, a la vez que mantiene un sistema compacto.

Aún otro ejemplo puede dirigirse a un sistema que comprende un lugar de preparación 98 para procesar las muestras, un recipiente de reacción para contener la muestra procesada, un lugar de análisis 96 para caracterizar la muestra procesada y un dispositivo de transporte para transferir el recipiente de reacción entre el lugar de preparación y el lugar de análisis. Un ejemplo de un dispositivo de transporte puede ser el dispositivo de transporte XYZ 40. El sistema puede comprender, además, una pluralidad de carriles no idénticos de procesamiento 116 en el lugar de preparación 98, los carriles de procesamiento 116 se configuran para realizar diferentes funciones de procesamiento y una pluralidad de unidades analíticas idénticas en el lugar de análisis. Las unidades analíticas pueden comprender módulos termocicladores, los cuales se describen en más detalle más abajo.

Esta disposición particular del sistema puede dejar campo para la flexibilidad en el procesamiento, a la vez que proporciona buena capacidad de procesamiento.

Aún otro ejemplo se dirige a un sistema para determinar la presencia de un ácido nucleico en una muestra, el sistema comprende un primer carril de procesamiento configurado para realizar operaciones sobre una muestra en un cartucho de ensayo, una lanzadera de transferencia 50 configurada para mover los cartuchos de ensayo adentro y afuera del primer carril de procesamiento y un controlador 94 para dirigir la operación del sistema. El primer carril de procesamiento sería cualquiera de los carriles de procesamiento descritos 116 mostrados en la Figura 1(b). El controlador 94 puede acoplarse operativamente al primer carril de procesamiento y a la lanzadera de transferencia 50 y puede configurarse para ejecutar un primer protocolo y un segundo protocolo. El primero y segundo protocolos pueden implicar cualquier número o tipo adecuado de etapas de procesamiento, donde el primer carril de

procesamiento se usa en ambos protocolos, donde los dos protocolos procesan diferentes muestras en diferentes cartuchos de ensayo.

El controlador 94, en la ejecución del primer protocolo, dirige la lanzadera de transferencia 50 para que mueva un primer cartucho de ensayo en el primer carril de procesamiento y después de un intervalo fijo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva el primer cartucho de ensayo fuera del primer carril de procesamiento y dentro del intervalo fijo dirige el primer carril de procesamiento para que ejecute una primera secuencia de operaciones. El intervalo fijo puede comprender cualquier cantidad adecuada de tiempo. El controlador 94, en la ejecución del segundo protocolo, dirige la lanzadera de transferencia 50 para que mueva un segundo cartucho de ensayo en el primer carril de procesamiento, después del intervalo fijo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva el segundo cartucho de ensayo fuera del primer carril de procesamiento y dirige el primer carril de procesamiento para que ejecute una segunda secuencia de operaciones.

La primera secuencia de operaciones puede ser diferente de la segunda secuencia de operaciones. El primero y segundo protocolos y sus secuencias de operaciones pueden diferenciarse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, el primero y segundo protocolos pueden incluir etapas comunes de procesamiento, pero pueden diferenciarse de acuerdo con la duración del procesamiento o los parámetros usados para el procesamiento. Por ejemplo, en algunos ejemplos, dos protocolos diferentes pueden tener etapas similares de procesamiento, pero las etapas de procesamiento pueden diferenciarse porque se realizan a temperaturas diferentes y/o durante periodos de tiempo diferentes. En otro ejemplo, dos protocolos pueden tener etapas similares, pero pueden realizarse en órdenes diferentes. Por ejemplo, un primer protocolo puede incluir las etapas A, B y C realizadas en ese orden. Un segundo protocolo puede incluir las etapas B, A y C realizadas en ese orden. Finalmente, en aún otro ejemplo, diferentes protocolos pueden incluir diferentes conjuntos de etapas. Por ejemplo, un primer protocolo puede comprender las etapas A, B, C y D, mientras que un segundo protocolo puede comprender las etapas B, D, E, F y G.

B. Unidad de presentación de muestras

La Figura 2(a) muestra una vista en perspectiva de un ejemplo de la unidad de presentación de muestras.

La Figura 2(b) muestra un ejemplo del carro impulsor.

Como se muestra en la Figura 2(a) la unidad de presentación de muestras 110 puede tener múltiples funciones relacionadas con la manipulación de las muestras que van a analizarse en el sistema. La unidad de presentación de muestras 110 puede actuar como un almacenamiento temporal entre el usuario y el instrumento, que proporciona un área de contención para el almacenamiento de las muestras cuando no se procesan activamente por el instrumento. La unidad de presentación de muestras 110 puede proporcionar, además, un mecanismo para presentar las muestras o volúmenes tomados de las muestras a las porciones de procesamiento del instrumento. Un usuario puede colocar las muestras en la unidad de presentación de muestras 110 a medida que estén disponibles en el laboratorio; el instrumento puede tener acceso subsiguientemente a las muestras cargadas según lo requieran sus procesos. Este mecanismo de almacenamiento temporal incorpora convenientemente el sistema en el flujo de trabajo del laboratorio mediante la integración de la aparición esencialmente aleatoria de las muestras que requieren pruebas con los requisitos de tiempo planificados del sistema.

Un ejemplo de la unidad de presentación de muestras 110 procesa las muestras presentadas en los soportes de muestras 616. La unidad de presentación de muestras 110 puede incluir, entre otros componentes, una base de muestra 602, una cola de entrada 628, una cola de salida 640, un carro de presentación 634 y un lector de códigos de barras de las muestras 622. La unidad de presentación de muestras 110 puede incluir un carril de devolución de muestras para encaminar las muestras de la cola de salida 640 de vuelta a la cola de entrada 628. Esta disposición soporta pruebas secundarias de muestras específicas según se designe por el sistema en respuesta a los resultados de la prueba inicial, denominada también prueba refleja. Tal prueba secundaria puede ser una repetición de la prueba inicial (por ejemplo, en respuesta a una condición de error informada) o una prueba diferente. En algunos ejemplos, la unidad de presentación de muestras puede incluir un lector de códigos de barras para registrar la información de la muestra antes de colocar una muestra en el sistema. Tal lector de códigos de barras puede ser una unidad portátil. En un ejemplo alternativo, la unidad de presentación de muestras puede tener una disposición vertical, con colas de entrada y salida que se comprenden de unidades elevadoras que transportan las muestras hacia el sistema para su análisis y fuera del sistema para retirarlas, respectivamente.

En algunos ejemplos, la unidad de presentación de muestras 110 puede recibir las muestras en una variedad de recipientes en la forma de tubos de muestras. Los tubos de muestras pueden ser de varios tipos diferentes que se diferencian por su tamaño, por el tipo de muestra o por algún otro atributo o alguna combinación de atributos. Los ejemplos de tubos de muestras son tubos primarios de colección de sangre, tubos de colección de hisopos, tubos de cultivo de hisopos, vasos y tubos secundarios que contienen partes alícuotas de muestras a partir de tubos primarios. Estas muestras presentadas en estos tubos de muestras pueden incluir pero no se limitan a especímenes de sangre, suero, plasma, fluido espinal, saliva, orina, muestras de tejidos y heces fecales. Las muestras pueden incluir, además, materiales purificados o parcialmente purificados generados por el procesamiento de especímenes

antes de la presentación al sistema. Además de las muestras, los tubos de muestras también pueden contener hisopos y otros dispositivos de colección de muestras que se utilizan para tomar muestras superficiales de heridas y otras áreas de prueba. Tales tubos de muestras pueden incluir un código de barras u otras marcas codificadas legibles por máquinas que designan el paciente de quien se originó la muestra, tipo de muestra, prueba que debe realizarse u otra información. Esta información puede introducirse en el sistema por medio de un lector adecuado antes o después de cargar la muestra en el sistema. En algunos ejemplos, el usuario carga las muestras en el sistema como tubos individuales. En otros ejemplos, el usuario puede cargar las muestras en el sistema como tubos individuales contenidos en soportes de muestras 616.

Los soportes de muestras 616 pueden alojar una pluralidad de tubos de muestras. Esto disminuye convenientemente el esfuerzo del usuario mediante la reducción del número de operaciones de carga y descarga requeridas, puesto que cada operación puede implicar múltiples muestras. El uso de los soportes de muestras 616 disminuye adicionalmente el nivel requerido de atención del usuario para operar el sistema puesto que los soportes de muestras 616 pueden ser autoportantes, mientras que los tubos individuales de muestras, por lo general, no lo son. Esto es útil para prevenir derrames accidentales, lo cual disminuye la posibilidad de contaminación y preserva la integridad de las muestras. Además, algunas muestras, tales como los tubos de sangre entera tratados para separar las células del plasma o suero, pueden generar resultados erróneos si su inclinación o caída vuelve a mezclar el contenido.

Los soportes de muestras 616 pueden tener cualquiera de una variedad de formas que incluyen discos, anillos, sectores o bastidores lineales. En algunos ejemplos, los soportes de muestras 616 son bastidores lineales con lengüetas de soporte en cualquier extremo para maximizar la densidad de empaque. En algunos ejemplos los soportes de muestras 616 tienen forma de bastidores lineales que sostienen cuatro tubos de muestras, tales como los mostrados en la Figura 2A. Los usuarios pueden manipular fácilmente estos soportes de muestras 616 con una mano y rotores de centrifugas especializadas permiten la centrifugación de tubos de muestras mientras se sostienen en tales soportes de muestras 616. En un ejemplo alternativo, los soportes de muestras pueden cargarse en la unidad de presentación de muestras mientras se sostienen en un bastidor que soporta múltiples soportes de muestras. En aún otro ejemplo, los soportes de muestras pueden cargarse en la unidad de presentación de muestras mientras se sostienen en un dispositivo que une múltiples bastidores juntos. En otro ejemplo, el cartucho de ensayo 200 puede incluir un elemento que soporta un tubo de muestra, que de ese modo sirve, además, como un soporte de tubo de muestra de una sola posición.

La base de muestra 602 puede soportar y proporcionar puntos de conexión para otros componentes de la unidad de presentación de muestras 110. En algunos ejemplos, la base de muestra 602 es una superficie esencialmente plana dispuesta horizontalmente por debajo de los otros componentes de la unidad de presentación de muestras 110. La base de muestra 602 puede definir la parte inferior de la unidad de presentación de muestras 110. En algunos ejemplos, la base de muestra 602 tiene "forma de T", con un pie relativamente estrecho 626 que se une perpendicular a una barra transversal más ancha 608 y cerca del punto medio de esta. Este pie 626 puede soportar la pista de presentación 624 y el carro de presentación 634 que se mueve sobre la pista de presentación 624. El pie 626 puede sobresalir en una dirección hacia adentro, hacia la parte posterior del sistema.

La barra transversal 608 puede soportar la cola de entrada 628 y la cola de salida 640. Un extremo de la barra transversal 608 define tanto el punto de entrada como la dirección de entrada para los soportes de muestras 616 en el sistema. El extremo opuesto puede definir el punto de salida y la dirección de salida para los soportes de muestras 616.

La cola de entrada 628 puede servir como un lugar de almacenamiento para uno o más soportes de muestras 616 que contienen las muestras que aún no se han procesado. En algunos ejemplos, la cola de entrada 628 puede contener hasta 12 (o más) soportes de muestras 616. La cola de entrada 628 puede sostener los soportes de muestras 616 en una disposición ordenada de manera que el instrumento procesa los soportes de muestras 616 secuencialmente, como se cargan por el usuario. Esto posibilita ventajosamente que un usuario determine el orden de procesamiento simplemente mediante la carga de los soportes de muestras 616 en la cola de entrada 628 en el orden deseado. En algunos casos, los usuarios pueden cargar primero las muestras de prioridad más alta. En algunos ejemplos, la cola de entrada 628 puede tener un área de contención temporal y una cola de servicio que alimenta los soportes de muestras en el sistema. Esta disposición permite que el sistema modifique la secuencia de carga de los soportes de muestras mediante la desviación temporal de uno o más soportes de muestras de la cola de servicio hacia el área de contención temporal y que reinserte los soportes de muestras desviados en la cola de servicio en un instante posterior para priorizar las muestras. En un ejemplo alternativo, la cola de entrada puede incluir una posición dedicada para la carga de una o más muestras de alta prioridad o inmediatas. En algunos ejemplos, la cola de entrada 628 incluye un soporte de entrada, una bandeja de derrames de entrada 620 y una placa impulsora 617.

El soporte de entrada puede ser una porción de la barra transversal 608 de la base de muestra 602 que se extiende desde cerca del extremo de entrada de la unidad de presentación de muestras 110 hasta cerca del área de unión del pie 626 y la barra transversal 608. El soporte de entrada puede incluir un par de rieles de soporte dispuestos

paralelos entre sí por una distancia de separación correspondiente a la distancia entre las lengüetas de soporte dispuestas en los extremos opuestos de los soportes de muestras 616. Los rieles de soporte pueden definir los límites de la región activa de la cola de entrada 628 y pueden conectarse a la base de muestra 602. Durante el funcionamiento, los soportes de muestras 616 pueden apoyarse sobre los rieles de soporte y pueden estar libres para deslizarse a lo largo de los rieles de soporte con los soportes de muestras 616 cargados antes en el proceso empujados a lo largo de los rieles de soporte por los soportes de muestras adyacentes 616 cargados más tarde. En los ejemplos alternativos, los soportes de muestras 616 pueden moverse mediante el apoyo de los soportes de muestras sobre una banda móvil o un conjunto de ruedas motrices.

La bandeja de derrames de entrada 620 puede encontrarse entre los rieles de soporte y por debajo de estos y sirve para controlar la contaminación mediante la contención de cualquier derrame, goteo o fugas de los tubos de muestras. La bandeja de derrames de entrada 620 puede ser una estructura oblonga o esencialmente rectangular y puede incluir un piso con paredes de contención en dos lados y en el extremo de entrada. La bandeja de derrames de entrada 620 puede abrirse por la parte superior y por el extremo de salida de la cola de entrada 628. En algunos ejemplos, el piso incluye una región colectora más profunda cerca del extremo de entrada. El piso puede inclinarse hacia esta región colectora para proporcionar la colección y la contención de los líquidos derramados en un lugar para su remoción fácil. La bandeja de derrames de entrada 620 puede ser desmontable y puede apoyarse sobre otros componentes de presentación de muestras que incluyen la base de muestra 602.

El impulsor de cola puede incluir un carro impulsor 612 que incluye una placa impulsora 617 para empujar contra el soporte de muestra 616 más cercano al extremo de entrada de la cola de entrada 628, una pista de cola 654 para guiar el movimiento del carro impulsor 612 y un motor de cola 614 para mover el carro impulsor 612 a lo largo de la pista de cola 654. El sistema puede incluir una función mediante la cual el usuario puede indicar al sistema que mueva el impulsor de cola en dirección contraria al soporte de muestra terminal, lo que posibilita que el usuario manipule la cola de soportes de muestras para cargar un soporte de muestra que incluya tubos de muestras que contienen muestras urgentes o inmediatas por el frente de la cola de soportes de muestras, para su presentación más temprana al sistema en el momento de la reconexión del impulsor de cola. En un ejemplo, la cola de entrada puede incluir un impulsor de cola de muestras inmediatas que manipula esa cola de soportes de muestras para permitir que un usuario cargue un soporte de muestra que incluya los tubos de muestras que contienen muestras urgentes o inmediatas. En un ejemplo alternativo, el impulsor de cola puede incluir pinzas que sujetan el soporte de muestra terminal y posibilitan que el impulsor de cola manipule la cola de soportes de muestras para permitir que un usuario cargue un soporte de muestra que incluya tubos de muestras que contienen muestras urgentes o inmediatas.

El carro impulsor 612 puede incluir uno o más cojinetes 650 para interconectar la pista de cola 654 y una placa impulsora 617 para interconectar el lado plano del último soporte de muestra dentro de la cola de entrada 628, y un pedestal 652 para conectar la placa impulsora 617 al cojinete 650. La placa impulsora 617 empuja contra el último soporte de muestra en la cola, el cual a su vez empuja los soportes de muestras sucesivos 616, si hay alguno presente, para mover todos los soportes de muestras cargados 616 hacia el extremo de salida de la cola de entrada 628.

Como se muestra en la Figura 2(a) y en la Figura 2(b), la placa impulsora 617 puede ser una lámina plana orientada verticalmente dentro de la bandeja de derrames de entrada 620 y puede extenderse por la mayor parte del ancho de la bandeja de derrames de entrada 620. El pedestal 652 puede incluir un miembro horizontal superior 646, un miembro vertical 648 y un miembro horizontal inferior 649. El miembro horizontal superior 646 se extiende desde la placa impulsora 617 sobre la pared de extremo cerrado de la bandeja de derrames de entrada 620. El miembro vertical 648 se extiende desde un borde del miembro horizontal superior 646 hasta debajo del nivel de la bandeja de derrames de entrada 620. El miembro horizontal inferior se extiende desde el borde inferior del miembro vertical 648 hacia la pista de cola 654 y se acopla al cojinete 650. Una porción del pedestal 652 puede montar dentro de una separación entre la bandeja de derrames de entrada 620 y uno de los rieles de soporte. Esta disposición posibilita ventajosamente que la placa impulsora 617 se mueva dentro de la bandeja interior de derrames sin requerir una abertura en la bandeja interior de derrames. La ausencia de aberturas en la bandeja interior de derrames ayuda a contener los derrames y disminuye la posible contaminación.

La pista de cola 654 puede extenderse bajo la cola de entrada 628 a lo largo de la barra transversal 608 de la base de muestra 602. La pista de cola 654 se fija a la base de muestra 602 y guía el movimiento del carro impulsor 612 a lo largo de la trayectoria de movimiento del impulsor. La pista de cola 654 se conecta al carro impulsor 612 a través de los cojinetes complementarios 650. En algunos ejemplos, la pista de cola 654 es un riel lineal de guía y los cojinetes 650 son bloques de cojinetes de cajas de bolas o bloques de cojinetes de cajas de rodillos.

El motor de cola 614 puede mover el carro impulsor 612 a lo largo de la pista de cola 654 mediante cualquiera de un número de métodos de accionamiento, que incluyen el uso de un husillo, un motor lineal o un actuador neumático. En algunos ejemplos, el instrumento usa un motor que se une a la base de muestra 602 cerca de un extremo de la pista de cola 654 y se acopla a una polea conductora. Una polea loca puede unirse a la base de muestra 602 o alternativamente a los rieles de soporte, cerca del extremo opuesto de la pista de cola 654 mediante una unión que

permite la regulación de la separación entre la polea loca y la polea conductora. Una correa de regulación sustancialmente paralela a la pista de cola 654 va desde la polea conductora hasta la polea loca y se acopla al carro impulsor 612. La regulación de la separación entre las poleas loca y conductora permite la regulación de la fuerza aplicada a los soportes de muestras 616 por medio de la placa impulsora 617. La rotación del motor impulsa la correa de regulación y mueve el carro impulsor 612 a lo largo de la pista de cola 654.

Como se indicó anteriormente, en algunos ejemplos, los tubos de muestras pueden transportarse en el sistema a través de una cola de entrada individualmente, sin el uso de un soporte de muestra. En tal ejemplo, la cola de entrada puede utilizar discos individuales que soportan cada uno un tubo de muestra; tales discos pueden impulsarse mediante el uso de un accionamiento magnético. Alternativamente, los tubos individuales pueden transportarse mediante el uso de una transmisión por correa o un conjunto de ruedas motrices. En otros ejemplos, la cola de entrada puede incluir un lugar de almacenamiento para contener los tubos individuales de muestras, que se transportan en el sistema mediante el uso de un dispositivo de recogida y colocación. Tal ejemplo simplifica convenientemente la priorización de la prueba de la muestra por el sistema pues permite seleccionar los tubos de muestras independientemente del orden en el que se cargan por el usuario.

La cola de salida 640 es un lugar de almacenamiento para los tubos de muestras después de la extracción de una parte alícuota que se utiliza para los propósitos de la prueba. La cola de salida puede servir, además, como un sitio para la descarga de las partes alícuotas de muestras que se han procesado por el sistema, para su recuperación por el usuario para pruebas posteriores. En algunos ejemplos, la cola de salida 640 sostiene los soportes de muestras 616 en una disposición ordenada similar a esa de la cola de entrada 628. La cola de salida 640 puede incluir un soporte de salida 638 y una bandeja de derrames de salida 604.

El soporte de salida 638 se extiende desde cerca del área donde el pie 626 y la barra transversal 608 de la base de muestra 602 se unen cerca del extremo de salida de la unidad de presentación de muestras 110. El soporte de salida 638 puede ser de estructura y función similares al soporte de entrada. En algunos ejemplos, el soporte de salida 638 incluye rieles de soporte paralelos, uno de los cuales puede ser contiguo con uno de los rieles de soporte del soporte de entrada. En algunos ejemplos, los sensores montados a uno de los rieles de soporte paralelos pueden indicar cuándo la cola de salida 640 ha alcanzado un nivel de llenado predeterminado. Estos sensores pueden ser sensores ópticos.

La bandeja de derrames de salida 604 puede tener forma similar a la bandeja de derrames de entrada 620 y realizar una función similar. Sin embargo, esta se soporta por el soporte de salida 638. La bandeja de derrames de salida 604 descansa dentro del soporte de salida 638 en una orientación aproximadamente inversa a esa de la bandeja de derrames de entrada 620, con la pared vertical de extremo orientada hacia el extremo de salida de la unidad de presentación de muestras 110. El colector de la bandeja de derrames de salida 604 puede estar, por lo tanto, cerca del extremo de salida, con el extremo abierto del derrame de salida orientado hacia el extremo de entrada. Esto crea convenientemente una trayectoria abierta para que los soportes de muestras 616 viajen lo mismo directa que indirectamente de la cola de entrada 628 a la cola de salida 640. El proceso de fabricación puede usar cualquiera de una variedad de métodos para formar las bandejas de derrames de entrada y salida 604. En algunos ejemplos, las bandejas de derrames son de plástico conformado al vacío.

La cola de entrada 628 y la cola de salida 640 pueden alinearse entre sí, separadas por una distancia que es aproximadamente el ancho de un soporte de muestra. Una lanzadera de presentación 656 puede entrar dentro de esta separación y extenderse hacia el extremo inferior de la base de muestra 602.

La lanzadera de presentación 656 transporta los soportes de muestras 616 a lo largo de una trayectoria de movimiento de las muestras que se extiende sobre varias posiciones operativas. Esta trayectoria de movimiento de las muestras puede orientarse transversal a la trayectoria de la propipeta para muestras 700. Las posiciones operativas pueden incluir una posición de transferencia 642, una posición de identificación de muestras 644 y una posición de aspiración 632. La posición de identificación de muestras 644 puede disponerse entre la posición de transferencia 642 y la posición de aspiración 632.

La posición de transferencia 642 puede disponerse dentro de la separación mencionada anteriormente entre la cola de entrada 628 y la cola de salida 640. La posición de aspiración 632 puede disponerse cerca del extremo interior de la trayectoria de movimiento de las muestras, donde la trayectoria de movimiento de las muestras interseca la trayectoria de la propipeta para muestras. La posición de identificación de muestras 644 puede disponerse entre la posición de transferencia 642 y la posición de aspiración 632 y se alinea con un lector de muestras 622.

La lanzadera de presentación 656 puede incluir un carro de presentación 634 para interconectar el soporte de muestra 616, una pista de presentación 624 para guiar el movimiento del carro de presentación 634, un accionamiento de presentación para mover el carro de presentación 634 a lo largo de la pista de presentación 624, un canal de aspiración 630 para soportar el soporte de muestra durante la aspiración, una compuerta de muestras 606 para prevenir el movimiento accidental de los soportes de muestras 616 y una funda 636 para proteger los soportes de muestras 616 y disminuir la contaminación.

El carro de presentación 634 se conecta a una superficie controlada de un soporte de muestra para mover el soporte de muestra dentro de la guía de cartucho. En algunos ejemplos, la superficie controlada es un borde esencialmente vertical del soporte de muestra que se dispone hacia dentro de una de las lengüetas de soporte. En algunos ejemplos, el carro de presentación 634 es un cuerpo estrecho "en forma de U" que incluye un par de miembros verticales y un miembro base conector. El miembro base puede incluir uno o más cojinetes (no se muestran) para conectar el carro de presentación 634 a la pista de presentación 624. Los miembros verticales pueden elevarse desde cualquier extremo del miembro base y terminar en salientes verticales cortos que se conectan a las lengüetas de soporte de los soportes de muestras 616. El cuerpo en forma de U puede tener un ancho que se aproxima al de un soporte de muestra. Cuando se ubica dentro de la posición de transferencia 642 entre la cola de entrada 628 y la cola de salida 640, el carro de presentación 634 une eficazmente el soporte de entrada al soporte de salida 638 como una trayectoria continua. Las separaciones entre el carro de presentación 634 y el soporte de entrada entre el carro de presentación 634 y el soporte de salida 638 pueden ser más estrechas que el ancho de un soporte de muestra. Como resultado, cuando el carro de presentación 634 está dentro de esta posición de transferencia 642, el movimiento del impulsor de muestras (617) puede propulsar suavemente un soporte de muestra desde la cola de entrada 628 hacia el carro de presentación 634 a la vez que propulsa simultáneamente un soporte de muestra diferente contenido dentro del carro de presentación 634 hacia la cola de salida 640. El movimiento cooperativo entre el impulsor de muestras y el carro de presentación 634 sirve para cargar y descargar los soportes de muestras 616 en el carro de presentación 634 y puede servir, además, para transferir los soportes de muestras 616 directamente desde la cola de entrada 628 hacia la cola de salida 640 sin intervenir en el movimiento a lo largo de una trayectoria de movimiento de las muestras asociadas con el procesamiento y análisis de la muestra. En un ejemplo alternativo, la cola de salida puede tener un mecanismo de accionamiento dedicado para descargar los bastidores de muestras de la posición de transferencia.

La pista de presentación 624 puede extenderse a lo largo del pie 626 de la base de muestra 602 y define la trayectoria de movimiento de las muestras. La pista de presentación 624 puede fijarse al pie 626 de la base de muestra 602 y guía el movimiento del carro de presentación 634 a lo largo de la trayectoria de movimiento de las muestras. La pista de presentación 624 puede conectarse al carro de presentación 634 a través de los cojinetes complementarios 650. En algunos ejemplos, la pista de presentación 624 es un riel lineal de guía y los cojinetes son bloques de cojinetes de cajas de bolas o bloques de cojinetes de cajas de rodillos.

El accionamiento de presentación mueve el carro de presentación 634 a lo largo de la pista de presentación 624 y puede hacerlo mediante cualquiera de un número de métodos de accionamiento. Tales métodos de accionamiento incluyen pero no se limitan a un husillo, un motor lineal o un actuador neumático. En algunos ejemplos, el instrumento usa un motor unido a la base de muestra 602 cerca de un extremo de la pista de presentación 624 y acoplado a una polea conductora. Una polea loca puede unirse a la base de muestra 602 cerca del extremo opuesto de la pista de presentación 624, mediante una unión que posibilita la regulación de la separación entre la polea loca y la polea conductora. Una correa de regulación sustancialmente paralela a la pista de presentación 624 puede ir desde la polea conductora hasta la polea loca acoplada al carro de presentación 634. La tensión de esta correa de regulación puede modificarse mediante la regulación de la separación entre la polea loca y la polea conductora. La rotación del motor impulsa la correa de regulación e impele el carro de presentación 634 a lo largo de la pista de presentación 624.

En algunos ejemplos, el canal de aspiración 630 puede ser un túnel rectangular. La longitud del canal de aspiración 630 puede ser aproximadamente la longitud de un soporte de muestra con un ancho ligeramente mayor que el ancho del soporte de muestra. El canal de aspiración 630 se encuentra a lo largo de la trayectoria de movimiento de las muestras y puede extenderse más allá de la posición de aspiración 632. Una abertura en la superficie superior del canal de aspiración 630 en la posición de aspiración 632 da acceso a la propipeta para muestras (no se muestra en la Figura 2(a)). Esta disposición del canal de aspiración 630 soporta convenientemente un soporte de muestra en una posición definida que es consistente para cada tubo de muestra en el soporte de muestra y necesaria para pipetear con precisión.

El canal de aspiración 630 puede incluir uno o más resortes de muestras para impeler un soporte de muestra que está dentro del canal de aspiración 630 contra una cara interna del canal de aspiración 630 para controlar mejor la posición lateral y vertical. Los resortes de muestras pueden ser tiras de un material relativamente rígido pero elástico, tal como acero para resortes, montadas a una pared del canal de aspiración 630. Alternativamente, los resortes de muestras montados dentro del carril de presentación en la posición de aspiración pueden usarse para estabilizar la posición lateral y vertical del cartucho de ensayo sin un canal de aspiración.

La compuerta de muestras 606 puede ser un miembro generalmente "en forma de L" de aproximadamente el mismo ancho que el carro de presentación 634 y puede tener un extremo libre redondeado. El brazo opuesto de la L puede montarse a la base de muestra 602 cerca de la posición de transferencia 642. El soporte puede conectar el miembro a la base de muestra 602 a través de un pivote cerca del extremo del brazo. Este pivote puede incluir un resorte. Cuando el carro de presentación 634 está fuera de la posición de transferencia 642, la compuerta de muestras 606 gira para ocupar al menos una porción del área de transferencia, que de ese modo impide el movimiento de un

soporte de muestra hacia el área de transferencia. El carro de presentación 634, cuando regresa a la posición de transferencia 642, impacta el extremo libre redondeado de la compuerta de muestras 606 para empujar la compuerta de muestras 606 fuera de la posición de transferencia 642. Esta disposición posibilita ventajosamente cargar la cola de entrada 628 a la vez que el carro de presentación 634 se conecta en las operaciones de transferencia de muestras. Esto tiene el efecto beneficioso de desacoplar posteriormente las operaciones planificadas del instrumento de la acción del usuario, lo que libera al usuario para que cargue y descargue las muestras sin preocupación por la sincronización del instrumento.

En algunos ejemplos, la forma de la compuerta de muestras 606 puede ser aproximadamente rectangular, orientada con el eje longitudinal vertical. Puede retirarse una sección grande en forma de luna creciente que se extiende desde el vértice superior derecho hasta el centro del borde corto inferior. Esta puede caracterizarse como una "C" modificada, en lugar de como una forma de "L" como se muestra en la Figura 2(a).

En algunos ejemplos, una funda protectora 636 puede cubrir la trayectoria de movimiento de las muestras para prevenir la contaminación de los tubos de muestras. La funda 636 puede ser una capa protectora plástica o de lámina metálica formada para extenderse sobre los lados de los soportes de muestras 616 y en los mismos cuando pasan a lo largo de la trayectoria de movimiento de las muestras. La funda 636 puede incluir aberturas para posibilitar el acceso de la propipeta para muestras y del lector de muestras 622.

La unidad de presentación de muestras 110 también puede hacer que un lector de muestras 622 identifique los tubos individuales de muestras a medida que entran en el sistema mediante la lectura de una identificación única de la muestra asociada con cada uno de los tubos de muestras. La identificación de las muestras incluye, por lo general, una forma de información legible por máquinas, tal como un código de barras u otro código gráfico. Las prácticas bien establecidas se asocian con el uso de tales códigos en los laboratorios clínicos.

En algunos ejemplos, el lector de muestras 622 es un lector de códigos de barras basado en imágenes o de exploración ubicado a lo largo de la trayectoria de movimiento de las muestras en la posición de identificación de muestras 644. El lector de muestras 622 se orienta de manera que el escáner tiene una vista de cualquier etiqueta de identificación de muestras fija a los tubos de muestras o soportes de muestras 616 cuando los soportes de muestras 616 se transportan en la lanzadera de presentación 656. El lector de muestras 622 puede conectarse al instrumento controlador para pasar la información de identificación de muestras hacia el instrumento controlador. El instrumento controlador, a su vez, puede consultar sistemas informáticos externos o una base de datos interna para determinar qué ensayo o ensayos deben realizarse sobre la muestra identificada.

La unidad de presentación de muestras 110 puede incluir una cubierta de muestras. La cubierta de muestras controla el acceso del usuario a la cola de entrada 628 y a la cola de salida 640 y puede servir, además, para disminuir la contaminación y evaporación de las muestras. La cubierta de muestras puede incluir un cierre mecanizado y al menos un conmutador de control. La cubierta de muestras puede ser transparente al menos en parte para posibilitar que los usuarios midan la magnitud del trabajo por el progreso y ocupación de las colas de entrada y salida 640.

La unidad de presentación de muestras 110 puede incluir, además, una o más cubiertas. En un ejemplo, la unidad de presentación de muestras 110 puede tener una cubierta con bisagras o deslizante para proteger los tubos de muestras. Además, la cubierta podría asegurarse cerrada cuando la unidad de presentación de muestras 110 esté en funcionamiento.

En algunos ejemplos, la cubierta de muestras es una tapa prácticamente plana unida por bisagras a los bordes interiores de la cola de entrada 628 y la cola de salida 640. La cubierta de muestras puede disponerse en una posición abierta o en una cerrada. Cuando la cubierta de muestras está cerrada, el instrumento funciona normalmente y los usuarios no pueden tener acceso a la unidad de presentación de muestras 110. Cuando la cubierta de muestras está abierta, el instrumento puede continuar el procesamiento de los ensayos, pero no transfiere ningún soporte de muestras 616 hacia ninguna cola ni fuera de estas. En algunos ejemplos, la cubierta de muestras se extiende por la totalidad de la cola de entrada 628 y la cola de salida 640. En otros ejemplos, una parte superior fija puede cubrir las partes de la cola de entrada 628 y la cola de salida 640 cerca de la posición de transferencia 642 y la cubierta de muestras en la posición abierta revela solamente una porción limitada de las colas.

El cierre mecanizado puede incluir un actuador montado a la base de muestra 602, uno o más ganchos de cierre montados a los rieles de soporte exteriores y una articulación que conecta el actuador a los ganchos de cierre. El actuador puede ser cualquiera de un número de actuadores lineales o giratorios, que incluyen solenoides, motores lineales, motores paso a paso o actuadores neumáticos. Los ganchos de cierre pueden alinearse con fiadores incorporados en la cubierta de muestras cuando la cubierta de muestras está en la posición cerrada. El propósito del cierre mecanizado es prevenir que el usuario tenga acceso a la unidad de presentación de muestras 110 cuando los soportes de muestras 616 están en movimiento. Durante el funcionamiento, el usuario solicita tener acceso mediante la activación de un conmutador de control. El conmutador de control puede implementarse mediante la utilización de una interfaz de usuario mostrada en un monitor del sistema. El sistema puede responder mediante la terminación de

cualquier transferencia de soportes de muestras en progreso, la inversión de la marcha del impulsor de muestras para proporcionar espacio para añadir nuevos soportes de muestras 616, el corte de la energía a los mecanismos en la cola de entrada 628 y la liberación del cierre mecanizado. El usuario puede abrir después la cubierta de muestras para cargar, descargar o reorganizar los soportes de muestras 616. Las operaciones pueden reanudarse con el cierre de la cubierta de muestras.

En un ejemplo alternativo, la cola de entrada, la cola de salida o tanto la cola de entrada como la de salida pueden sostener los soportes de muestras en una disposición radial o circular. Un ejemplo de tal disposición circular es un soporte giratorio. En otro ejemplo, una única cola radial o circular puede servir como una cola de entrada y salida combinada, que almacena tanto las muestras a las que ha tenido acceso el sistema como las muestras a las que no ha tenido acceso.

En algunos ejemplos, se ha añadido un elemento para soportar el uso de tubos cubiertos seguros durante el pipeteo. Estos tubos pueden tener unas unidades de válvulas que sirven para proteger el contenido del tubo de muestra, las cuales, por lo general, se empujan a la posición abierta por la punta de pipeta durante una operación de pipeteo. Estos tubos pueden tener, además, una tapa, debajo de la cual puede haber un saliente circunferencial que se fija a la pared exterior del tubo. Puede haber un estabilizador de tubos que se inserta en la separación entre la tapa y el saliente circunferencial para contener los tubos cubiertos en su lugar durante el pipeteo. Aún en algunos ejemplos, un tubo de muestra puede tener una cubierta o película perforable para proteger el contenido del tubo de muestra. En tal disposición, la unidad de presentación de muestras 110 puede utilizar una punta de pipeta como un instrumento perforador dedicado para penetrar a través de la cubierta o película perforable para facilitar el acceso a la muestra contenida en el tubo de muestra.

Los ejemplos pueden incluir, además, sensores del soporte de muestra en la cola de salida 640 y en la cola de entrada 628. Los sensores pueden incluir un sistema de visión, un lector de códigos de barras, etc. Tales sensores también pueden verificar que el soporte de muestra se orienta correctamente. La unidad de presentación de muestras puede incluir, además, elementos que apoyan el uso de tubos de muestras con cierres. Tales elementos incluyen sensores que detectan la presencia de las tapas de los tubos de muestra y dispositivos para retirar o perforar las tapas de los tubos de muestra para proporcionar acceso al contenido del tubo de muestra a una propipeta para muestras. En algunos ejemplos, la unidad de presentación de muestras incluye elementos que mejoran la estabilidad del contenido de los tubos de muestra. La temperatura de los tubos de muestra puede controlarse mediante la incorporación de una o más zonas de temperatura controlada, que pueden establecerse a temperaturas diferentes. La unidad de presentación de muestras puede incluir, además, dispositivos, tales como sensores infrarrojos, para determinar la temperatura de los tubos de muestras contenidos en ella. La unidad de presentación de muestras puede incluir, además, dispositivos para mezclar el contenido de los tubos de muestras, tales como mecanismos oscilantes.

C. Propipeta para muestras y bombas de pipetas

La Figura 3(a) muestra una vista en perspectiva de un pórtico con una unidad de bomba de pipetas.

La Figura 3(b) muestra otra vista en perspectiva de la bomba de pipetas en mayor detalle.

La Figura 3(c) muestra detalles de un acoplamiento flexible usado en las bombas de pipetas.

Una bomba de pipetas o propipeta puede usarse para transferir líquidos desde un lugar a otro por todo el sistema. Una propipeta para muestras puede transferir líquidos que incluyen muestras de pacientes almacenadas en tubos de muestras, que pueden incluir suero, plasma, sangre entera, orina, heces fecales, fluido cefalorraquídeo, saliva, suspensiones de tejidos y secreciones de heridas. Los líquidos transferidos pueden incluir, además, reactivos líquidos. Tales tubos de muestras pueden suministrarse por un usuario por medio de su colocación en la SPU 110 descrita anteriormente. Alternativamente, los tubos de muestras pueden dirigirse a una propipeta para muestras por un sistema de automatización de laboratorio 80 o tanto por la SPU como por un sistema de automatización de laboratorio. La propipeta para muestras puede interactuar, además, con el tapón de recipiente de reacción 222 y el perforador 262 (que se describen en más detalle más abajo).

Las propipetas pueden incluir, además, detectores de obstrucción (no se muestran) para la detección de coágulos en las muestras y otras obstrucciones. Los detectores de obstrucción pueden usar un sensor de presión que monitorea el perfil de presión dentro de la propipeta durante los eventos de pipeteo. Algunos perfiles de presión pueden asociarse con condiciones específicas de la propipeta, que incluyen obstrucciones y presencia de elementos unidos a la propipeta. Los elementos que pueden unirse a las propipetas incluyen puntas de pipeta, tapones de recipiente de reacción 222 y recipientes de reacción sellados. Los detectores de obstrucción pueden detectar, además, si un filtro está presente en una punta de pipeta, si las puntas de pipeta tienen defectos de moldeo.

Las propipetas pueden tener, además, circuitos de detección, tales como circuitos sensores de nivel de líquidos, que pueden usarse para detectar el contacto con una superficie del líquido. Los sensores de nivel de líquidos pueden usarse, además, para determinar el volumen de muestra disponible cuando se usan junto con la información de un

codificador del motor elevador 730. Pueden usarse, además, para determinar si hay suficiente volumen de muestra para realizar una prueba y uno puede usarse para verificar que se retiró el volumen correcto de muestra del tubo.

Para disminuir la contaminación, tales bombas de pipetas usan, por lo general, puntas desechables de pipeta para tocar los fluidos. Un mandril de pipetas 728 puede actuar como el punto para la unión de las puntas desechables de pipeta a la propipeta. La unión puede mantenerse en su lugar activamente por una pinza o sostenerse en su lugar pasivamente por la fricción entre la superficie interior de la punta de pipeta y la superficie exterior del mandril de propipetas. El mandril de pipetas 728 posibilita, además, que las unidades de bomba de pipetas se unan a otros materiales fungibles que tienen interfaces apropiadas, tales como un tapón de recipiente de reacción o un perforador de películas y subsiguientemente los transporten entre diferentes lugares en el sistema. El circuito de detección indicado anteriormente y descrito en mayor detalle más abajo puede usarse para detectar la presencia de puntas desechables de pipeta y otros materiales fungibles que tienen interfaces apropiadas, en el mandril de propipetas. Alternativamente, las bombas de pipetas con sondas fijas de transferencia de fluidos pueden usarse para manejar los fluidos, junto con los mecanismos de lavado de sondas.

Una bomba de pipetas de acuerdo con un ejemplo puede construirse específicamente para aspirar y dispensar con precisión los fluidos dentro de un intervalo definido de volúmenes. Las diferentes bombas de pipetas pueden ser de diseño prácticamente idéntico, con componentes específicos que tienen diferentes dimensiones para aspirar y dispensar con precisión dentro de diferentes intervalos de volúmenes. En un ejemplo, una bomba de pipetas o propipeta con milipunta puede construirse para aspirar y dispensar con precisión volúmenes de fluidos que varían de aproximadamente 50 μL a aproximadamente 1200 μL (1.2 mL) y una bomba de pipetas o propipeta con micropunta puede construirse para aspirar y dispensar con precisión volúmenes de fluidos que varían de aproximadamente 5 μL a aproximadamente 200 μL . En algunos ejemplos, el sistema puede utilizar bombas de pipetas de doble resolución, que pueden aspirar y dispensar con precisión por todo un amplio intervalo de volúmenes, en lugar de una o más bombas de pipetas convencionales. En un ejemplo alternativo, los líquidos pueden transferirse con una bomba de pipetas con una sonda fija o punta fija, en combinación con una estación de lavado para eliminar los líquidos residuales después de la transferencia.

Un ejemplo de una unidad de bomba de pipetas es la propipeta para muestras 700 mostrada en la Figura 3(a). Se hace referencia, además, a algunos componentes en las Figuras 4(a)-4(f). La propipeta para muestras 700 puede usarse para transferir partes alícuotas de muestras desde los tubos de muestras hacia los cartuchos de ensayo 200. La propipeta para muestras 700 puede servir, además, para transferir fluidos de pocillo a pocillo dentro del cartucho de ensayo 200, añadir reactivos a un tubo de muestra antes de transferir una parte alícuota desde un tubo de muestra hasta un cartucho de ensayo, mezclar fluidos dentro del cartucho de ensayo 200 (o tubos), perforar agujeros a través de una película barrera 205 con un perforador 262 y desechar un perforador 262. La propipeta para muestras 700 puede ubicarse dentro del sistema de manera que pueda tener acceso a las muestras en la unidad de presentación de muestras 110 en la posición de aspiración 632 (véase la Figura 2(a)) y pueda alcanzar los cartuchos de ensayo en la unidad de carga de cartuchos en la posición de dispensación de muestras. En algunos ejemplos, la propipeta para muestras 700 puede tener acceso a un canal de residuos para facilitar la eliminación segura de residuos sólidos, que incluyen pero no se restringen a un perforador 262.

La propipeta para muestras 700 puede incluir un pórtico de muestras 718, un carro de propipetas 712 que soporta una propipeta con milipunta 704 y un sensor de líquidos 702. El sensor de líquidos 702 puede basarse en la capacidad eléctrica y puede detectar tanto la proximidad como el contacto con líquidos y sólidos conductores. En algunos ejemplos, el pórtico de muestras 718 incluye un carro de propipetas 712 que transporta un elevador de muestras 710 y se dispone para alcanzar los tubos de muestras y el carril de carga de cartuchos. El elevador de muestras 710 eleva y baja la propipeta con milipunta 704 según se requiera para pipetear, mezclar, resuspender y transferir con la milipunta. Alternativamente, el pórtico de muestras 718 puede ser cualquier estructura adecuada que pueda alcanzar el tubo de muestra y el pocillo de reacción tal como un transporte giratorio, un transporte guiado por pista, un transporte cartesiano en XYZ o un brazo articulado. Un sensor de líquidos 702 puede incorporarse en el pórtico de muestras 718, conectarse a la propipeta con milipunta 704 y a sus extensiones. Tales extensiones incluyen puntas desechables de pipeta, tapones de recipiente de reacción y perforadores de películas, que pueden construirse de materiales conductores. El pórtico de muestras 718 ubica la propipeta con milipunta 704 adyacente a cada lugar operativo, el elevador de muestras 710 eleva y baja la propipeta con milipunta 704 y la propipeta con milipunta 704 aspira o dispensa líquidos o expulsa la milipunta.

Un ejemplo del carro de propipetas 712 se muestra en la Figura 3(b). El carro de propipetas puede incluir una pista para propipetas 715 y un accionamiento de propipeta 714. La pista para propipetas 715 puede ser una sección de riel lineal de guía unida al pórtico de muestras 718 en la dirección de movimiento del carro de propipetas 712. El carro de propipetas 712 soporta el elevador de muestras 710 y se mueve a lo largo de la pista para propipetas 715 en respuesta a la operación del accionamiento de propipeta 714. La pista para propipetas 715 se conecta al carro de propipetas 712 a través de los cojinetes complementarios. En algunos ejemplos, los cojinetes son bloques de cojinetes de cajas de bolas o bloques de cojinetes de cajas de rodillos. Aunque se muestra con un único carro de propipetas 712 en algunos ejemplos, el pórtico de muestras 718, puede soportar múltiples carros de propipetas, los cuales a su vez pueden transportar las propipetas con diferentes intervalos de volúmenes.

Con referencia a las Figuras 3(a) y 3(b), el accionamiento de propipeta 714 puede mover el carro de propipetas 712 a lo largo de la pista para propipetas 715 mediante cualquiera de un número de métodos de accionamiento. Los métodos de accionamiento ilustrativos incluyen un husillo, un motor lineal o un actuador neumático. En un ejemplo
 5 mostrado en la Figura 3(a), el instrumento usa un motor unido al pórtico de muestras 718 cerca de un extremo de la pista para propipetas, el motor se acopla a una polea conductora. Una polea loca puede unirse al pórtico de muestras 718 cerca del extremo opuesto de la pista para propipetas 715, mediante una unión que posibilita la regulación de la distancia de separación entre la polea loca y la polea conductora. Una correa de regulación sustancialmente paralela a la pista para propipetas puede conectar la polea conductora a la polea loca acoplada al
 10 carro de propipetas 712. La tensión de esta correa de regulación puede modificarse mediante la regulación de la separación entre la polea loca y la polea conductora. La rotación del motor impulsa la correa de regulación y mueve el carro de propipetas 712 a lo largo de la pista para propipetas 715.

El elevador de muestras 710 puede ser un transporte lineal que incluye una pista del elevador 708, un carro del elevador 706, y un accionamiento del elevador 720. La pista del elevador 708 puede ser una sección de riel lineal de guía fija al elevador de muestras 710 en la dirección de movimiento del carro del elevador 706. El elevador de muestras 710 puede moverse en una dirección vertical para mover la propipeta con milipunta 704 a la posición para que tenga acceso a los tubos de muestras; la pista del elevador 708 se dispone similarmente.

En un ejemplo, el carro del elevador 706 soporta la propipeta con milipunta 704, y se mueve a lo largo de la pista del elevador 708 en respuesta a la operación del accionamiento del elevador 720. El accionamiento del elevador 720 puede mover el carro del elevador 706 a lo largo de la pista del elevador 708 mediante cualquiera de un número de métodos de accionamiento. Los métodos ilustrativos incluyen el uso de un husillo, un motor lineal o un actuador neumático. En algunos ejemplos, el instrumento usa un motor unido al elevador de muestras 710 cerca de un
 25 extremo de la pista del elevador 708 y acoplado a una polea conductora. Una polea loca 734 puede unirse al elevador de muestras 710 cerca del extremo opuesto de la pista del elevador 708, mediante una unión que posibilita la regulación de la distancia de separación entre la polea loca 734 y la polea conductora. Una correa de regulación 732 sustancialmente paralela a la pista del elevador 708 va desde la polea conductora hasta la polea loca 734 y se acopla al carro del elevador 706. La tensión de esta correa de regulación 732 puede modificarse mediante la regulación de la separación entre la polea loca 732 y la polea conductora. La rotación del motor 730 impulsa la correa de regulación 732 y mueve el carro del elevador 706 a lo largo de la pista del elevador 708, que da como resultado el movimiento vertical de la propipeta. El motor elevador 730 impulsa el mandril 728 en la abertura de la punta desechable, que forma un sello hermético al aire. La punta se mantiene en su lugar por fricción y la separación puede ser pasiva o activa.

La propipeta para muestras 700 puede incluir elementos adicionales que soportan las funciones de manipulación de muestras. La propipeta para muestras 700 puede incluir un dispositivo reusable perforador de películas, configurado para perforar la película protectora que cubre una porción del cartucho de ensayo 200 en uno o más lugares para proporcionar acceso al contenido. En algunos ejemplos, la propipeta para muestras 700 incluye dispositivos
 40 mezcladores, tales como paletas mezcladoras o sondas ultrasónicas, que pueden servir para mezclar el contenido de los tubos de muestras o del cartucho de ensayo 200. La propipeta para muestras puede incluir, además, áreas para el almacenamiento de botellas de reactivos.

Como se muestra en la Figura 3(b), la propipeta con milipunta 704 puede incluir un motor paso a paso lineal 722 que se conecta al actuador lineal 723, el cual a su vez se acopla a un pistón 726. El pistón 726 se encuentra parcialmente dentro de un barril 727 que sirve como una cámara de presión. Un sello se encuentra entre el pistón 726 y una pared interior del barril 727. El barril 727 puede configurarse cooperativamente para posibilitar el movimiento del pistón dentro del barril. La propipeta 704 puede comprender, además, un mandril 728 que está en conexión de fluidos con el barril 727. El movimiento del pistón 726 por medio del motor paso a paso lineal 722 genera cambios de presión dentro del barril 727. Estos cambios de presión se comunican al mandril 728 y
 50 subsiguientemente a una punta de pipeta fija al mandril 728, que da como resultado la admisión de fluidos en la punta de pipeta o la dispensación de fluidos contenidos anteriormente en la misma. Después de su uso la punta de pipeta puede retirarse del mandril 728 por un expulsor neumático a presión, que aplica presión a una superficie superior de la punta de pipeta. Alternativamente, una placa eyectora que se acciona por el motor elevador 730 puede usarse para retirar la punta de pipeta. Una punta de pipeta mantenida en su lugar por una pinza puede retirarse del mandril mediante la liberación del dispositivo de agarre. La fuerza de la expulsión de la punta de pipeta puede controlarse; por ejemplo, puede variarse la presión aplicada por un expulsor o placa eyectora a una punta de pipeta montada. Esto permite convenientemente tanto las expulsiones lentas de las puntas que minimizan el potencial de formación de gotitas y la contaminación subsiguiente como las expulsiones rápidas de las puntas que facilitan la capacidad de procesamiento.

En algunos ejemplos, la conexión entre el motor paso a paso lineal 722 y el pistón 726 incorpora una unión flexible 724 que conecta estos elementos. El acoplamiento flexible 724 simplifica convenientemente el reemplazo del motor paso a paso lineal 722, el pistón 726, la carcasa y otros componentes de una propipeta, que posibilitan el acoplamiento mecánico del accionamiento y los componentes de manipulación de los fluidos del dispositivo sin
 65 necesidad de alineación precisa ni tolerancias de fabricación.

La Figura 3(c) muestra un ejemplo del acoplamiento flexible 724, donde el acoplamiento flexible 724 puede deformarse ligeramente a lo largo del eje del motor paso a paso lineal 722 y del pistón 726 y restringe el movimiento lateral a este eje. El acoplamiento flexible 724 puede tener una placa superior 736 (que es un ejemplo de un primer elemento conector) y una placa inferior 740 (que es un ejemplo de un segundo elemento conector), estas placas se separan por un espacio y pueden conectarse por un miembro intermedio 725. La placa superior 736 puede fijarse al motor paso a paso lineal 722. En algunos ejemplos, la placa inferior 740 tiene un canal, y la porción superior del pistón 726 se estrecha para pasar a través de este canal y se abocina después hasta un diámetro mayor que el ancho del canal una vez que está dentro de la separación. La placa inferior 740 se dispone al menos parcialmente alrededor del pistón 726. La elasticidad se proporciona por un mecanismo de resorte 738 (u otro tipo de miembro compresible) que se encuentra entre la porción abocinada del pistón 726 y la placa inferior 740 del acoplamiento flexible 724. La elasticidad puede proporcionarse, además, por un mecanismo de resorte 738 que se ubica fuera de esta interfaz y en la periferia del acoplamiento. En un ejemplo alternativo, la elasticidad se proporciona por un polímero elastomérico en lugar de un mecanismo de resorte 738. Esta elasticidad proporciona la fuerza deseada para una conexión firme entre el motor paso a paso lineal 722 y el pistón 726, la cual es conveniente para la dispensación exacta de los fluidos, a la vez que disminuye la necesidad de construir estos componentes con tolerancias ajustadas. Además, esta elasticidad simplifica el reemplazo del motor paso a paso lineal 722 o del pistón 726 puesto que disminuye la necesidad de la alineación cuidadosa de estos componentes. El uso del acoplamiento flexible 724 puede no restringirse a la propipeta con milipunta para muestras 704, sino que puede usarse en los mecanismos de pipeteo por todo el sistema o incluso en sistemas diferentes de los sistemas descritos en la presente invención.

La propipeta con milipunta 704 en la propipeta para muestras 700 puede usar una punta de pipeta con milipunta desechable asociada con cada cartucho de ensayo 200 para transferir la muestra del tubo de muestra hacia el pocillo de reacción del cartucho de ensayo 202. Esto disminuye convenientemente la posibilidad de contaminación, puesto que se usa una milipunta diferente en cada caso de procesamiento de las muestras. El uso de la milipunta de volumen relativamente grande posibilita la transferencia de un volumen grande de muestra. En algunos ejemplos, la propipeta para muestras 700 recoge la milipunta transportada dentro de un cartucho de ensayo, transfiere la parte alícuota de la muestra hacia el pocillo de reacción 202 de ese cartucho de ensayo, mezcla la muestra con otros materiales presentes en el pocillo de reacción 202 y devuelve después la milipunta a una posición de almacenamiento del cartucho de ensayo 200.

En algunos ejemplos, una propipeta usada en el sistema puede usar un circuito de detección, tal como un sensor de líquidos 702, para detectar el contacto con el líquido durante las operaciones de pipeteo. El líquido puede ser la muestra contenida dentro de un tubo de muestra o los reactivos líquidos contenidos dentro de un cartucho de ensayo 200 o un paquete de reactivos. Esta detección puede combinarse con la información relacionada con la posición de la propipeta para determinar la altura del líquido. El sensor de líquidos 702 puede incorporar un circuito basado en la capacidad eléctrica. La detección de líquidos puede realizarse por medio de una punta de pipeta conductora, tal como una milipunta o micropunta, sostenida en el mandril 728 de la propipeta. Durante el funcionamiento, la punta de pipeta puede sumergirse ligeramente por debajo de la superficie del líquido para limitar la contaminación del exterior. En algunos ejemplos, la propipeta desciende durante la aspiración para mantener la punta de pipeta a una profundidad relativamente constante por debajo de la superficie de la muestra. Un aparato de detección se describe en más detalle más abajo.

D. Cartucho de ensayo

Los cartuchos de ensayo pueden ser materiales fungibles de un solo uso o pueden ser reutilizables. Puede haber muchos ejemplos de cartuchos de ensayo diferentes. En un ejemplo, el cartucho de ensayo comprende un cuerpo alargado que comprende un extremo distal y un extremo proximal y una pluralidad de compartimientos dispuestos linealmente entre el extremo distal y el extremo proximal, en donde al menos uno de los compartimientos es un pocillo de reacción. El pocillo de reacción comprende la primera y la segunda paredes laterales y la primera y la segunda paredes de extremo, y un piso del pocillo que une al menos la primera y la segunda paredes de extremo. La primera pared de extremo comprende una pluralidad de dobleces, que pueden formar una forma con facetas.

Los varios compartimientos en el cartucho de ensayo pueden incluir compartimientos de reactivos de ADN para almacenar los reactivos para la extracción de ADN de una muestra o compartimientos de reactivos de ARN para almacenar los reactivos para la extracción de ARN de una muestra.

En un ejemplo específico, el cartucho de ensayo comprende un pocillo de reacción que incluye una primera pared lateral, una segunda pared lateral, una primera pared de extremo, una segunda pared de extremo y un piso del pocillo dispuesto para recibir una mezcla de reacción. La primera pared lateral, la segunda pared lateral, la primera pared de extremo y la segunda pared de extremo forman un extremo abierto. La primera pared de extremo incluye un primer segmento y un segundo segmento. El primero y el segundo segmento se unen por un doblez y al menos uno del primer segmento y el segundo segmento se ahúsa de manera que la sección transversal del pocillo de reacción disminuye más cerca del piso del pocillo.

La Figura 4(a)-1 muestra un ejemplo de un cartucho de ensayo 200. El cartucho de ensayo 200 comprende un cuerpo alargado 201 formado para incluir múltiples compartimientos, que pueden contener fluidos (p. ej., reactivos) y dispositivos (p. ej., milipuntas) necesarios para realizar diversos análisis. Los ejemplos de compartimientos pueden incluir uno o más pocillos de reacción 202, uno o más soportes de milipuntas 203, uno o más pocillos grandes de reactivos 204, uno o más pocillos medianos de reactivos 208 y uno o más pocillos pequeños de reactivos 209. En algunos ejemplos, el cartucho de ensayo 200 puede tener la forma de un cuerpo monolítico y puede formarse de plástico (o cualquier otro material adecuado). En algunos casos, puede usarse un proceso de moldeo por inyección de plástico para formar el cartucho de ensayo 200. Alternativamente, el cartucho de ensayo 200 puede construirse mediante el encaje de componentes individuales en un armazón rígido.

Cada cartucho de ensayo puede incluir, además, una región de contención 212, una cubierta (p. ej., una película barrera 205) que se dispone alrededor de varios compartimientos, elementos para facilitar la manipulación y la automatización (p. ej., un elemento de detección 210), reactivos seleccionados, identificaciones y componentes desmontables que pueden usarse durante el procesamiento. El cartucho de ensayo 200 puede tener un extremo proximal 230 y un extremo distal 232 en los extremos opuestos del cuerpo alargado 201. La orientación de los compartimientos define las porciones de la parte superior y la parte inferior del cartucho de ensayo 200. En algunos ejemplos, los compartimientos pueden ser abiertos por la parte superior y cerrados en la parte inferior y los lados.

Como se muestra en la Figura 4(a)-1, los compartimientos dentro de un cartucho de ensayo pueden alinearse en una única fila. Esta disposición lineal posibilita que el movimiento lineal simple alinee cada compartimiento del cartucho de ensayo con los lugares operativos en los carriles lineales de procesamiento. Alternativamente, los cartuchos de ensayo pueden tomar otras formas tales como un arco, una rejilla de múltiples filas o un círculo, entre otros. La selección de la forma para un cartucho de ensayo puede depender del diseño general del sistema, tal como del número y secuencia de los lugares operativos que necesitan acceso a los compartimientos individuales dentro de un cartucho de ensayo. El diseño lineal descrito del cartucho de ensayo es ventajoso, porque soporta el almacenamiento compacto de los cartuchos de ensayo, la disposición compacta de los carriles de procesamiento que operan en los cartuchos de ensayo y facilita al usuario la manipulación de múltiples cartuchos de ensayo. Además, es relativamente simple de fabricar.

En algunos ejemplos, los extremos superiores de los compartimientos dentro de un cartucho de ensayo forman aberturas que se alinean en una altura común. En algunos casos, los extremos inferiores del compartimiento generalmente no se alinean porque los compartimientos se diferencian en la profundidad y porque las partes inferiores de los compartimientos pueden tener formas diferentes. La altura común facilita el uso de cierres compartidos para disminuir el riesgo de contaminación a menor costo. Esta disminuye también el efecto de acumulación de tolerancia en el cartucho de ensayo en la alineación del sistema, puesto que el sistema puede soportar cartuchos de ensayo durante el procesamiento a partir de una superficie controlada cerca de la parte superior del cartucho de ensayo.

En algunos ejemplos, los cartuchos de ensayo tienen una región de contención confinada 212 que rodea las aberturas de cada compartimiento. La región de contención 212 puede definirse por una primera pared longitudinal 206, una segunda pared longitudinal 207 sustancialmente paralela a la primera pared longitudinal 206, una primera pared transversal 213 y una segunda pared transversal 214. Las paredes 206, 207, 213 y 214 pueden denominarse como "paredes confinantes" en algunos ejemplos. En algunos ejemplos, el cartucho de ensayo 200 puede tener múltiples paredes confinantes que sirven para retener el contenido del pocillo de ensayo que de lo contrario pudiese ser fuente de contaminación. La primera y segunda paredes transversales 213, 214 pueden ser prácticamente perpendiculares a la primera y segunda paredes longitudinales 206, 207, de manera que la región de contención 212 se define por un rectángulo en este ejemplo. Las paredes longitudinales 206, 207, y las paredes transversales 213, 214 pueden extenderse por encima de las aberturas superiores de los varios compartimientos. Las paredes transversales 213, 214 ayudan a contener cualquier goteo o derrame que pueda producirse durante el procesamiento del cartucho de ensayo. Las paredes transversales 213, 214 rodean las aberturas de los compartimientos para crear una cavidad extendida abierta por la parte superior y contigua con el interior de uno o más compartimientos. La región de contención 212 puede definirse, además, por una trama horizontal 228, que puede conectarse entre las aberturas del compartimiento y las paredes transversales 213, 214. La trama horizontal 228 forma un piso para la región de contención 212 y un soporte para las paredes del compartimiento 206, 207, 213, 214. La superficie inferior de la trama horizontal 228 puede ser una superficie controlada que el sistema usa para soportar cada cartucho de ensayo durante el procesamiento.

Los compartimientos dentro del cartucho de ensayo pueden realizar una variedad de funciones. Por ejemplo, los compartimientos de almacenamiento de componentes pueden almacenar componentes desmontables tales como las milipuntas. Los pocillos de reactivos pueden almacenar los reactivos. Un pocillo de reacción puede proporcionar un sitio de reacción. Además, algunos compartimientos pueden realizar más de una función. Por ejemplo, los pocillos de reactivos inicialmente contienen los reactivos que se usan para procesar el cartucho de ensayo y algunos pocillos de reactivos pueden contener posteriormente los residuos producidos durante el procesamiento del cartucho

de ensayo. Los compartimientos usados pueden contener los componentes desechados (micropuntas, perforadores y cubierta de recipientes) además de los fluidos desechados.

Generalmente, los compartimientos en algunos ejemplos carecen de pocillos comunes para prevenir la fluencia de líquidos entre los compartimientos. Esto tiene el beneficio de reducir la posibilidad de contaminación entre los compartimientos. La carencia de pocillos comunes soporta, además, las pruebas de escapes de los pocillos de reactivos durante la fabricación de los cartuchos de ensayo. En algunos ejemplos, el perfil externo de cada compartimiento sigue de cerca el perfil interno de la cavidad. Es decir, las paredes pueden ser de grosor relativamente constante y pueden ser delgadas con respecto al tamaño del compartimiento. Esto tiene el beneficio de reducir la cantidad de material usado y, por lo tanto, disminuye el costo de fabricación del cartucho de ensayo. Un beneficio adicional de las paredes delgadas del compartimiento y del grosor constante es la transferencia de calor más eficiente y consistente, lo cual puede ser conveniente para el control de la temperatura. Las secciones transversales relativamente constantes contribuyen, además, a partes más consistentes con los cartuchos de ensayo moldeados por inyección. Las paredes que definen cada compartimiento pueden extenderse como rebordes por encima de la trama horizontal tanto para prevenir la incursión de fluidos que goteen o se derramen en la región de contención, como para actuar como directores de energía para unir los cierres a los compartimientos. Estos rebordes pueden apoyar, además, las pruebas de escapes de los pocillos de reactivos durante la fabricación de los cartuchos de ensayo. Las paredes de los compartimientos pueden extenderse ligeramente por encima de la trama horizontal para actuar como directores de energía para la unión de los cierres. Pueden actuar, además, como contactos termosellados.

En un ejemplo, una trama vertical 226 dispuesta generalmente a lo largo del eje longitudinal del cartucho de ensayo puede conectar las paredes del compartimiento. La trama vertical 226 puede extenderse más allá de los compartimientos para definir al menos parcialmente el perfil externo del cartucho de ensayo 200. Esto tiene los beneficios de conferir rigidez al cartucho de ensayo, de controlar el ajuste de los cartuchos de ensayo en el área de carga del instrumento y de proporcionar espacio para etiquetas y otras marcas codificadas. Un beneficio adicional de la trama vertical 226 es que ayuda a que fluya el plástico a través del molde durante el proceso de moldeo por inyección. La trama vertical 226 puede proporcionar, además, un lugar para los elementos de codificación usados para designar el tipo del cartucho e impiden la inserción en el carril equivocado de la unidad de carga de cartuchos. Esta puede ser, además, un soporte para información legible por humanos y por máquinas tales como los códigos de barras de una y dos dimensiones legibles por máquinas. El cartucho de ensayo 200 puede incluir, además, otras extensiones verticales que le proporcionan estabilidad lateral y le posibilitan mantenerse sin fijación.

Los compartimientos de almacenamiento de componentes dentro de los cartuchos de ensayo pueden contener componentes distintos usados en el proceso de extracción y purificación o en el proceso de amplificación. En algunos ejemplos, un compartimiento puede ser un soporte de milipuntas 203, que soporta una punta de pipeta con milipunta 220. Otros compartimientos pueden incluir soportes de componentes de los recipientes de reacción 219, que pueden contener componentes de un recipiente de reacción. Los componentes de un recipiente de reacción pueden comprender una base de recipiente 246 y un tapón de recipiente 222, que puede encajar dentro de la base de recipiente 246.

En algunos ejemplos, cada compartimiento de almacenamiento soporta su componente asociado distinto a una altura operativa común. La altura operativa es la altura a la cual el componente distinto interactúa con las herramientas del instrumento. En un ejemplo, una o más paredes 213 se extienden entre al menos algunos de los compartimientos del almacenamiento y se conectan a las paredes longitudinales 206, 207 para separar al menos algunos de los componentes distintos.

Los pocillos de reactivos dentro de los cartuchos de ensayo pueden ser de diversos tipos. Entre estos puede haber pocillos pequeños de reactivos 209 que contienen volúmenes pequeños de reactivos, pocillos medianos de reactivos 208 para contener micropartículas en fase sólida o para contener volúmenes intermedios de reactivos y pocillos grandes de reactivos 204 que pueden contener fluidos de lavado, tampones, otros reactivos o la muestra. Los reactivos almacenados en los pocillos de reactivos pueden tener la forma de líquidos o partículas suspendidas en líquido. En algunos ejemplos, los reactivos almacenados en pocillos de reactivos tienen forma de sólidos liofilizados, gránulos liofilizados o películas secas adheridas a las paredes interiores de los pocillos de reactivos. Algunos pocillos de reactivos pueden estar vacíos. Una película barrera 205 puede cerrar las partes superiores de los pocillos de reactivos.

Los pocillos pequeños de reactivos 209 pueden contener los materiales usados en pequeñas cantidades. Los pocillos pequeños de reactivos 209 pueden ser cilíndricos con partes inferiores que se ahúsan cónicamente. Esta forma minimiza el volumen muerto y posibilita que una propipeta recoja todo, o casi todo, el contenido de los reactivos. En algunos ejemplos, cada cartucho de ensayo 200 tiene un pocillo pequeño de reactivo 209 con un volumen de llenado de aproximadamente 200 microlitros (o más) con una capacidad del espacio libre superior de aproximadamente 7.6 mm (o más). Los pocillos pequeños de reactivos pueden ser, además, rectangulares con partes inferiores piramidales para (a) dirigir los volúmenes de líquidos hacia la parte inferior del pocillo y (b) mejorar la transferencia de calor por conducción cuando se aplica un elemento de calentamiento a las paredes externas. Los pocillos pequeños de reactivos pueden tener, además, una sección transversal rectangular en algunos ejemplos. Las

partes inferiores pueden tener un punto central de máxima profundidad y pueden ser redondas, cónicas, piramidales. Un beneficio del pocillo con una sección transversal rectangular es que las áreas de contacto planas proporcionan mejor contacto térmico/control de la temperatura.

5 Los pocillos medianos de reactivos 204 contienen los reactivos necesarios en volúmenes relativamente pequeños o reactivos que pueden necesitar mezclarse durante su uso. Por ejemplo, los pocillos medianos de reactivos 204 pueden contener las micropartículas en fase sólida. En algunos ejemplos, el sistema almacena las micropartículas en fase sólida en suspensión, aunque el almacenamiento seco puede extender su durabilidad. En cualquier caso, las micropartículas en fase sólida pueden requerir mezclarse antes de su uso lo mismo para resuspender las micropartículas que se asienten durante su almacenamiento que para dispersar una suspensión rehidratada. Otros pocillos medianos de reactivos pueden contener los reactivos que no requieren mezclarse u otra mezcla, tal como una mezcla de la muestra y un diluyente, que el sistema puede formar previamente para transferirla al pocillo de reacción. En algunos ejemplos, cada cartucho de ensayo 200 tiene dos pocillos medianos de reactivos, cada uno con un volumen de llenado de aproximadamente 350 microlitros (o más) con una capacidad del espacio libre superior de aproximadamente 7.6 mm (o más). Los pocillos medianos de reactivos pueden tener, además, una sección transversal rectangular en algunos ejemplos. Las partes inferiores pueden tener un punto central de máxima profundidad, y pueden ser redondas, cónicas o piramidales. Un beneficio del pocillo con una sección transversal rectangular es que las áreas de contacto planas proporcionan mejor contacto térmico/control de la temperatura.

20 Los pocillos medianos de reactivos 208 pueden tener una sección transversal rectangular, con partes inferiores piramidales. Esta conformación dirige convenientemente los volúmenes de líquido hacia la parte inferior del pocillo y mejora la transferencia de calor por conducción cuando un elemento de calentamiento se aplica a las paredes externas. En otros ejemplos, los pocillos medianos de reactivos pueden ser cilíndricos con partes inferiores redondeadas, y en algunos casos con partes inferiores hemisféricas. En algunos ejemplos, el sistema mezcla el contenido del pocillo mediano de reactivo mediante mezcla con puntas. La mezcla con puntas puede incluir uno o más ciclos de aspiración y nueva dispensación del contenido. Por ejemplo, la punta podría ser una milipunta y la aspiración y nueva dispensación del contenido pueden realizarse con la milipunta. La mezcla con puntas agita el contenido de manera que los diferentes elementos del fluido interactúan a pequeña escala. Las partes inferiores piramidales o hemisféricas de los pocillos medianos de reactivos 208 soportan la agitación y la rotación limitada del contenido dispensado nuevamente con un mínimo de volumen no implicado. El proceso de nueva dispensación usa la energía cinética del fluido dispensado nuevamente para impulsar la agitación del fluido. El pocillo mediano de reactivo 208 tiene un diámetro que es una fracción relativamente grande del ancho del cartucho de ensayo para disminuir los efectos de las fuerzas capilares sobre la mezcla. El pocillo mediano de reactivo 208 tiene una profundidad mayor que su diámetro para contener mejor cualquier salpicadura. En algunos ejemplos, la profundidad del pocillo mediano de reactivo es al menos el doble de su diámetro; el diámetro puede ser al menos aproximadamente 1 mm (p. ej., entre aproximadamente 1 y 10 mm) y en algunos casos al menos aproximadamente 5 mm.

El sistema puede usar cualquiera de un número de otros métodos para mezclar el contenido del pocillo de reactivo. Por ejemplo, el sistema puede acelerar el cartucho de ensayo 200 en una o más dimensiones para agitar el contenido o puede usar una punta de pipeta u otro dispositivo dispuesto en el fluido como un instrumento de mezcla. Otros métodos de mezclar pueden incluir mezcla magnética, ultrasonido y paletas giratorias o dispositivos similares que se insertan en los pocillos.

45 Los pocillos grandes de reactivos 204 pueden contener fluidos de lavado, tampones, otros reactivos, residuos o la muestra. Generalmente el sistema usa los pocillos grandes de reactivos 204 para alojar volúmenes relativamente grandes de reactivos o para alojar reactivos que son suficientemente homogéneos como para no requerir mezclarlos. Aún así, el sistema puede mezclar los materiales en pocillos grandes de reactivos, por ejemplo, mediante el proceso de mezcla con puntas descrito anteriormente. Los pocillos grandes de reactivos 204 pueden ahusarse para minimizar el volumen muerto y, por lo tanto, posibilitar que una propipeta recoja todo, o casi todo, el contenido de los reactivos. En algunos ejemplos, el ahusamiento es al menos un ahusamiento de dos partes para posibilitar que una punta de pipeta de volumen relativamente grande con un ahusamiento poco pronunciado alcance la parte inferior del pocillo grande de reactivo 204. El ahusamiento tiene el beneficio añadido de actuar como un estrechamiento que facilita la expulsión del cartucho de ensayo 200 durante la fabricación. En algunos ejemplos, los cartuchos de ensayo tienen siete pocillos grandes de reactivos, cada uno con un volumen de llenado de aproximadamente 2000 microlitros con una capacidad del espacio libre superior de aproximadamente 7.6 mm. Los pocillos grandes de reactivos pueden tener, además, una sección transversal rectangular en algunos ejemplos. Las partes inferiores pueden tener un punto central de máxima profundidad y pueden ser redondas, cónicas, piramidales. Un beneficio del pocillo con una sección transversal rectangular es que las áreas de contacto planas proporcionan mejor contacto térmico/control de la temperatura. Las paredes exteriores planas de los pocillos grandes de reactivos pueden usarse para soportar etiquetas, códigos de barras y otras marcas codificadas.

Una película barrera 205 puede sellar los pocillos de reactivos individualmente para preservar los reactivos y para prevenir la contaminación cruzada de los reactivos. En algunos ejemplos, una única película barrera 205 puede cubrir todos los pocillos de reactivos. En otro ejemplo, los pocillos de reactivos del cartucho de ensayo 200 pueden

tener sellos individuales. La película barrera 205 puede ser un compuesto de múltiples capas de polímero y láminas, y puede incluir láminas metálicas. En algunos ejemplos, la película barrera 205 incluye al menos un componente de lámina que tiene tanto una baja fuerza de perforación como suficiente rigidez para mantener una abertura en la película barrera 205 una vez que se retira el dispositivo perforador. Además, la película barrera 205 puede construirse de manera que ningún fragmento del componente de lámina se libere de la película barrera en el momento de la perforación. Un material adecuado para la película barrera puede ser la Parte núm. AB-00559 suministrada por Thermo Scientific, Inc. de Epsom, Reino Unido. La película barrera 205 puede ser una pieza continua que abarca todos los pocillos de reactivos. Durante el funcionamiento, una punta de pipeta perfora la película barrera para ganar acceso al contenido del pocillo de reactivo. El proceso de fabricación puede estriar previamente la película barrera de manera que se produzca cualquier desgarro en el momento de la perforación en lugares predecibles. En algunos ejemplos, el proceso de fabricación suelda con láser la película barrera a los rebordes de cada pocillo de reactivo. Alternativamente, el proceso de fabricación puede usar otros métodos de unión para fijar la película barrera a los pocillos de reactivos. Otros procesos adecuados pueden incluir sellado por calor, soldadura ultrasónica, soldadura por inducción o unión con adhesivos.

La Figura 4(a)-2 muestra una vista superior en perspectiva de otro cartucho de ensayo de acuerdo con otros ejemplos. El cartucho de ensayo 200 mostrado en la Figura 4(a)-2 es similar al cartucho de ensayo 200 en la Figura 4(a)-1, excepto que las paredes laterales de los pocillos medianos de reactivos 208' son prácticamente planas y las aberturas de los pocillos de reactivos 208' son prácticamente paralelepípedos (p. ej., cuadrados). Las paredes laterales de los pocillos de reactivos 208' y 209' son prácticamente curvas y las aberturas de los pocillos de reactivos 208 y 209 son prácticamente redondas en el cartucho de ensayo 200 en la Figura 2. Las paredes laterales planas de los pocillos de reactivos 208' pueden estar convenientemente en mejor contacto térmico con un calentador en comparación con las paredes laterales curvas de los pocillos de reactivos 208 y de ese modo proporcionan mejor transferencia de calor hacia los reactivos en los pocillos de reactivos 208'.

La Figura 4(b) muestra una vista lateral en sección transversal y una vista superior en planta de un pocillo de reacción 202 en el cartucho de ensayo 200.

Con referencia a ambas Figuras 4(a) y 4(b), el cartucho de ensayo 200 incluye al menos un pocillo de reacción 202 que contiene las mezclas de reacción durante el proceso de extracción y purificación. Si bien el sistema funciona en otros compartimientos de los cartuchos de ensayo principalmente de la parte superior, el pocillo de reacción 202 puede interactuar, además, con instrumentos tales como imanes y calentadores a través de sus lados y bordes. Por esta causa, en un ejemplo, el pocillo de reacción 202 puede fijarse cerca de un extremo (el extremo proximal) del cartucho de ensayo 200. Esta ubicación en el extremo posibilita ventajosamente la operación del instrumento mediante el movimiento del cartucho de ensayo 200 para colocar el pocillo de reacción 202 cerca de los instrumentos. La ubicación en el extremo tiene el beneficio adicional de reducir la posibilidad de contaminación por evitar transportar el pocillo de reacción bajo una punta de pipeta activa, excepto mientras se pipetea hacia el pocillo de reacción 202 o desde este. La colocación del pocillo de reacción en un extremo disminuye, además, el riesgo de contaminación por introducir el recipiente de reacción durante las actividades de mezcla.

El pocillo de reacción 202 tiene una forma con facetas (que pueden formarse por segmentos rectangulares) diseñada para contener un volumen de reacción relativamente grande, para permitir la mezcla efectiva de su contenido, para permitir la aspiración con el mínimo volumen muerto, para asegurar buen contacto térmico con los calentadores externos y para interactuar con los imanes externos en cualquier volumen de llenado alto o bajo. El pocillo de reacción 202 puede tener una capacidad de aproximadamente 4500 microlitros con una capacidad del espacio libre superior de aproximadamente 7.6 mm. Esta capacidad relativamente grande soporta el procesamiento de volúmenes de muestras en el intervalo de mililitros. La capacidad de procesar volúmenes grandes de muestras disminuye el error de muestreo y mejora la detección de secuencias raras que pueden estar presentes en solamente unas pocas copias por mililitro de muestra. En otros ejemplos, el pocillo de reacción puede tener un diseño de transición gradual en lugar de una forma con facetas. En algunos ejemplos, la combinación de pocillo de volumen de reacción y su forma con facetas permite tanto el procesamiento de volúmenes grandes de volúmenes grandes de muestras como la recuperación de volúmenes pequeños, que posibilita usarlo para concentración de muestras y, por lo tanto, para la detección de secuencias raras.

Como se muestra en la Figura 4(c)-1, el pocillo de reacción 202 puede tener una sección transversal generalmente rectangular (en el plano de la trama horizontal) con el eje longitudinal del rectángulo alineado con el eje longitudinal del cartucho de ensayo 202. El pocillo de reacción 202 puede ser al menos suficientemente ancho para alojar la punta de pipeta con milipunta 220. El pocillo de reacción 202 se ahúsa con la profundidad tanto de sus paredes laterales (generalmente paralelas al eje del cartucho de ensayo), que pueden incluir la primera y la segunda paredes laterales 202(c), 202(d), como de sus paredes de extremo (generalmente perpendiculares al eje del cartucho de ensayo), que pueden incluir la primera y la segunda paredes de extremo 202(a), 202(b). La primera y la segunda paredes laterales 202(c), 202(d) tienen un ahusamiento doble con un estrechamiento somero (más cerca de la vertical) para la mayor parte de la altura y un estrechamiento más pronunciado (más cerca de la horizontal) cerca del piso del pocillo de reacción 240 (se muestra en la Figura 4(b)). La primera y la segunda paredes laterales 202(c),

202(d) convergen en la porción del estrechamiento más pronunciado para estrechar el pocillo de reacción cerca de su piso 240.

En la sección longitudinal a lo largo del eje del cartucho de ensayo, el pocillo de reacción 202 puede ser asimétrico, con una porción más profunda alineada relativamente cerca de esa pared de extremo 202(b) distal del extremo proximal del cartucho de ensayo 230 (véase la Figura 4(a)-1). Como se muestra en la Figura 4(b), esta porción más profunda encaja en una punta de pipeta con milipunta 220 de manera que la milipunta 220 puede alcanzar la porción más profunda sin tocar las paredes laterales cuando la milipunta está en una posición de aspiración 236 (que puede corresponder a un segundo lugar en algunos casos). El perfil de la sección longitudinal del pocillo de reacción puede ser poligonal y la parte inferior puede elevarse de una manera lineal por partes para unir la pared de extremo proximal al extremo proximal 230 del cartucho de ensayo 200. Cada segmento sucesivo (con comienzo en el piso del pocillo de reacción 240 y limitado respectivamente por el primer doblez 202(a)-1, por el segundo doblez 202(a)-2, y por el tercer doblez 202(a)-3), se alinea más cerca de la vertical. Los ángulos de estos segmentos sucesivos pueden ser obtusos con relación al eje vertical. En un ejemplo el ángulo de la superficie interna del primer segmento (que se extiende desde el piso del pocillo de reacción 240 hasta el doblez 202(a)-1) varía de 100° hasta 120° con relación al eje vertical, el ángulo de la superficie interna del segundo segmento varía de 135° hasta 155° con relación al eje vertical y el ángulo de la superficie interna del tercer segmento varía de 150° hasta 170° con relación al eje vertical. El segmento que se extiende más allá del tercer doblez 202(a)-3 puede ser aproximadamente paralelo al eje vertical. En otro ejemplo, el ángulo de la superficie interna del primer segmento es aproximadamente 110° con relación al eje vertical, el ángulo del segundo segmento es aproximadamente 145° con relación al eje vertical y el ángulo del tercer segmento es aproximadamente 160° con relación al eje vertical. En algunos ejemplos, el perfil de la sección longitudinal del pocillo de reacción a lo largo del plano del eje del cartucho de ensayo incluye cuatro segmentos lineales (definidos por el primero, el segundo y el tercer dobleces 202(a)-1, 202(a)-2, 202(a)-3) entre el punto más profundo y la parte superior del pocillo de reacción por el extremo proximal. Dos segmentos lineales pueden conectar el punto más profundo y la parte superior del pocillo de reacción por el extremo distal. Los dobleces descritos anteriormente pueden ser transiciones redondeadas que enlazan segmentos lineales sucesivos. Sin embargo, las transiciones que enlazan segmentos sucesivos pueden ser angulares donde es conveniente confinar líquidos estáticos.

En los ejemplos, un primer segmento (encima del doblez 202(a)-3) está más cerca del extremo abierto del pocillo de reacción y tiene un primer ahusamiento, el segundo segmento (p. ej., debajo del doblez 202(a)-2) está más lejos del extremo abierto y tiene un segundo ahusamiento. El segundo ahusamiento puede ser mayor que el primer ahusamiento para disminuir la sección transversal del pocillo de reacción a una mayor tasa.

La pared de extremo proximal (es decir, la primera pared de extremo 202(a)) se ahúsa hacia el extremo proximal del extremo del cartucho de ensayo y hacia la parte inferior del pocillo de reacción. A medida que la pared de extremo proximal 202(a) se acerca al piso del pocillo de reacción 240, las paredes laterales 202(c) y 202(d) convergen hacia la línea central del pocillo de reacción (o plano medio). La sección transversal del pocillo de reacción puede disminuir hacia el piso del pocillo 240. Los segmentos inferiores de la pared de extremo proximal 202(a) y las paredes laterales convergentes 202(c) y 202(d) pueden intersectarse en una curva suave. El radio de esta curva disminuye hacia el piso del pocillo de reacción 240, que de ese modo forma un segmento de una superficie troncocónica que define el conducto 211. Las paredes suaves del conducto 211 sirven para conducir el fluido hacia el piso del pocillo de reacción 240. El conducto 211 dirige el fluido añadido desde arriba del conducto hacia la línea media del pocillo de reacción para cubrirlo e induce turbulencia para limpiar cualquier material ubicado en la pared de extremo proximal inferior. En algunos ejemplos los materiales ubicados en la pared de extremo proximal inferior incluyen partículas sensibles al campo magnético. El conducto 211 puede mejorar, además, la combinación de las mezclas de reacción.

La geometría con facetas del pocillo de reacción 202 puede permitir la mezcla eficaz del contenido del pocillo de reacción mediante el uso de un protocolo modificado de mezcla con puntas. El sistema puede mezclar mediante la aspiración del contenido del pocillo de reacción con la milipunta 220 en la porción más profunda del pocillo de reacción 220 o cerca de esta. El sistema dispensa nuevamente después el material aspirado con la milipunta 220 más cerca de la pared lateral proximal en una posición de dispensación 234 (que puede corresponder a un primer lugar en algunos casos), que remolinea y mezcla el fluido. En algunos ejemplos, el sistema dispensa nuevamente el material aspirado con la milipunta 220 en el conducto 211, que induce turbulencia a la vez que remolinea y mezcla el líquido. Las partículas, tales como las micropartículas, que se han depositado en el conducto pueden suspenderse por tal mezcla. Tales acciones de mezcla pueden repetirse mediante la nueva aspiración del líquido dispensado y dispensarlo nuevamente. El sistema puede aspirar desde el pocillo de reacción mediante el uso lo mismo de una milipunta que de una micropunta.

La aspiración con la milipunta 220 en el punto más profundo o cerca de este minimiza el volumen muerto. El piso inclinado del pocillo de reacción 202 en esta región impide la formación de un sello entre la milipunta 220 y el piso del pocillo de reacción 240 que de lo contrario pudiese bloquear la milipunta durante la aspiración. Las intersecciones, que definen los dobleces entre los segmentos lineales de las facetas, pueden servir para separar los volúmenes de líquido de los materiales ubicados dentro del conducto 211.

El conducto 211 también amplifica convenientemente el efecto limpiante del fluido añadido para mojar y resuspender los materiales en fase sólida. La forma curva hacia adentro y que se estrecha del conducto dirige incluso los volúmenes pequeños de fluido con mayor velocidad para ayudar a resuspender los materiales magnéticos atraídos anteriormente hacia la porción inferior del conducto. La primera pared de extremo proximal 202(a) puede curvarse hacia afuera proximalmente para darle al conducto una sección transversal oval. Esta actúa para contener los materiales ubicados contra esta porción de la pared de extremo proximal en un área definida a lo largo de la línea media, que mejora la acción limpiante del fluido añadido y que aísla físicamente tales materiales contenidos de los volúmenes pequeños de eluyente. Esto es particularmente ventajoso en las últimas etapas de aislamiento de los ácidos nucleicos cuando es conveniente un pequeño volumen de eluyente.

La Figura 4(c)-2 muestra una vista superior en planta de otro pocillo de reacción de acuerdo con otro ejemplo. En las Figuras 4(c)-1 y 4(c)-2, los números similares designan elementos similares. En la Figura 4(c)-2, el conducto 211 se forma por límites laterales relativamente rectos, mientras que el conducto 211 en la Figura 4(c)-1 tiene límites laterales curvos.

En algunos ejemplos, el perfil externo del pocillo de reacción 202 sigue de cerca el perfil interno de la cavidad. Es decir, las paredes 202(a)-202(d) son de grosor relativamente constante y delgado con respecto al tamaño del pocillo de reacción 202. Además de los beneficios discutidos anteriormente, esto mejora convenientemente la conducción térmica entre los calentadores externos y el contenido del pocillo de reacción. La mejor conducción térmica disminuye el tiempo para que el contenido del pocillo de reacción alcance las temperaturas deseadas, lo que disminuye la duración del procesamiento y asegura condiciones más uniformes dentro del pocillo de reacción. Las condiciones más uniformes contribuyen a mejor reproducibilidad en el aislamiento de los ácidos nucleicos y, por lo tanto, a respuestas más precisas. Alternativamente, el pocillo de reacción 202 puede tener paredes de grosor relativamente uniforme pero de menor grosor en las regiones de contacto con los calentadores externos.

La forma con facetas del pocillo de reacción 202 soporta, además, la interacción con imanes externos en cualquier volumen de llenado alto o bajo mediante la provisión de una región extendida para el acoplamiento magnético. La región extendida puede ser una faceta del pocillo de reacción 202 que forma un segmento de la primera pared de extremo proximal. La superficie externa de un segmento de la pared de extremo puede disponerse en un ángulo agudo con respecto al eje vertical del pocillo de reacción. En algunos ejemplos, el ángulo agudo puede estar entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 70 grados y en algunos casos aproximadamente 35 grados. Este ángulo agudo posibilita ventajosamente la yuxtaposición lo mismo de un imán relativamente grande que de un imán más pequeño próximo a la faceta. El imán de cualquier tamaño dispuesto así configura un campo magnético que recoge y aglomera micropartículas sensibles al campo magnético adyacentes a la primera pared de extremo interior del pocillo de reacción 202(a) en el conducto 211. Un imán más pequeño puede recoger las micropartículas sensibles al campo magnético a lo largo de la superficie del conducto cerca de la parte inferior del pocillo de reacción 202. Un imán grande recoge, además, las micropartículas sensibles al campo magnético a lo largo del conducto 211 pero las distribuye sobre una porción más grande de la superficie interior. El imán más grande puede recoger las micropartículas sensibles al campo magnético más rápidamente y el sistema puede resuspender más fácilmente el aglomerado distribuido. Estos dos atributos disminuyen el tiempo de procesamiento. El imán más pequeño limita espacialmente la distribución de micropartículas sensibles al campo magnético de manera que la adición de un volumen pequeño de fluido alcanza esencialmente todo el aglomerado más pequeño. Esto es ventajoso cuando la etapa subsiguiente del procesamiento añade solamente un volumen pequeño de fluido. Esto puede producirse, por ejemplo, inmediatamente antes de la elución del ácido nucleico donde es conveniente un volumen mínimo de elución.

La Figura 4(j) muestra un número de vistas laterales en sección transversal de ejemplos alternativos de pocillos de reacción 202-1, 202-2, 202-3, 202-4, 202-5. Cada diseño tiene una configuración diferente de la pared de extremo. Una milipunta 220 se muestra con cada diseño del pocillo de reacción. El ejemplo de pocillo de reacción 202-1 tiene una configuración que es un tanto similar al pocillo de reacción mostrado en la Figura 4(b). Los ejemplos de pocillos de reacción 202-2, 202-3 tienen menos porciones en ángulo en la pared de extremo que conduce a la parte inferior que el ejemplo del pocillo de reacción 202-1. Los ejemplos de pocillos de reacción 202-4, 202-5 muestran ejemplos donde las porciones de la pared de extremo de los pocillos de reacción son curvas. El ejemplo de pocillo de reacción 202-4 es más corto y tiene menos volumen que el pocillo de reacción 202-5.

El cartucho de ensayo 200 puede fabricarse de cualquier material adecuado. Por ejemplo, el cartucho de ensayo 200 puede comprenderse de un polímero hidrófobo, tal como polipropileno. Si este es el caso, la interfaz entre los tampones acuosos y el cartucho de ensayo puede tener un alto ángulo de incidencia. Este alto ángulo de incidencia puede ubicar la interfaz aire/líquido de un volumen apropiado de tampón a lo largo de la línea definida por una intersección angular entre la faceta del conducto y una faceta adyacente. Este volumen puede estar entre aproximadamente 1 microlitro y aproximadamente 100 microlitros, y en un ejemplo preferido es aproximadamente 25 microlitros. El cartucho de ensayo 200 podría comprender alternativamente polietileno, fluoropolímeros, poliestireno, silicona y sus copolímeros, y estos y otros materiales podrían aplicarse como películas o capas sobre los otros materiales.

Los cartuchos de ensayo pueden incluir una cubierta desmontable del cartucho (no se muestra) para proteger el contenido antes de su uso. Las cubiertas pueden fabricarse de plástico, papel o cartón que encajen en la parte superior o cerca de ella de una pared de contención del cartucho de ensayo. La cubierta disminuye convenientemente la posibilidad de contaminación durante el almacenamiento y la manipulación. En algunos ejemplos, el usuario quita la cubierta de cartucho cerca del instante en que carga los cartuchos de ensayo en el sistema. Alternativamente, el empaque de cartuchos de ensayo puede integrar la cubierta de cartucho de manera que quitar el cartucho de ensayo del empaque quita, además, la cubierta de cartucho. La cubierta de cartucho puede adherirse al cartucho de ensayo por un ajuste a presión o un método similar pero en algunos casos, la cubierta de cartucho forma una tira "desprendible" adherida a la parte superior de las paredes confinantes. Un material de barrera flexible tal como papel, Tyvek®, o una película polimérica puede formar el cuerpo de la tira desprendible. La adherencia de la tira desprendible a las paredes confinantes puede ser mediante cualquiera de una variedad de técnicas tales como unión con adhesivos o soldadura ultrasónica y en algunos casos es unión térmica. Durante el uso, un usuario puede simplemente despegar la tira desprendible del cartucho de ensayo. Opcionalmente, la cubierta de cartucho puede incluir instrucciones preimpresas u otra información.

Con referencia a la Figura 4(d), el cartucho de ensayo 200 incluye elementos para facilitar la manipulación y la automatización. Estos elementos incluyen superficies controladas durante la fabricación para establecer una o más referencias de ubicación, las lengüetas de soporte 218 para soportar el cartucho de ensayo 200 durante el almacenamiento y para ubicar un cartucho de ensayo durante el procesamiento, una pestaña del cartucho para retener el cartucho de ensayo durante la extracción de una punta de pipeta, un elemento de detección (véase el elemento 210 en la Figura 4(a)-1) para discriminar cartuchos de ensayo adyacentes, elementos asimétricos para prevenir la carga inversa de los cartuchos de ensayo, elementos de codificación para distinguir los tipos de cartuchos de ensayo y elementos marcadores para transferir información relacionada con los cartuchos de ensayo.

Las superficies controladas facilitan la ubicación del cartucho de ensayo mediante la provisión de lugares de referencia que el proceso de fabricación cumple con tolerancias ajustadas. En algunos ejemplos, una superficie controlada es el borde dispuesto verticalmente de la trama vertical en el extremo distal del cartucho de ensayo. La superficie inferior de la trama horizontal puede ser una superficie controlada.

La Figura 4(d) muestra un extremo del cartucho de ensayo 200 con una lengüeta de soporte 218, que se conecta con un elemento propulsor 303 de un carro para cartuchos.

En los ejemplos, un par de lengüetas de soporte 218 pueden soportar el cartucho de ensayo 200 en el sistema. Las lengüetas de soporte 218 sobresalen de cualquier extremo del cartucho de ensayo y cada lengüeta de soporte 218 incluye un elemento horizontal y uno vertical. Los rieles paralelos dentro del sistema (p. ej., dentro de una unidad de carga de cartuchos) pueden retener los cartuchos de ensayo mediante la provisión de soporte para los elementos horizontales desde abajo. Los elementos verticales se extienden hacia abajo desde los elementos horizontales. La separación similar de los elementos verticales y de los rieles paralelos alinea los cartuchos de ensayo sobre los rieles paralelos. En algunos ejemplos, los elementos verticales están más lejos del punto medio del cartucho de ensayo que los elementos horizontales. Es decir, los elementos horizontales se extienden periféricamente desde el cartucho de ensayo y terminan en los elementos verticales. Esto tiene el beneficio de impedir que un cartucho de ensayo desalineado caiga entre los rieles paralelos.

Las lengüetas de soporte 218 también pueden ubicar el cartucho de ensayo durante el procesamiento dentro de los carriles de procesamiento. Si bien el sistema puede empujar o tirar de los cartuchos de ensayo desde cualquier extremo, evitar la acumulación de tolerancias favorece empujar o tirar consistentemente desde un único extremo. En consecuencia, los cartuchos de ensayo pueden tener una lengüeta de soporte más robusta en un extremo para proporcionar mayor rigidez para este uso más exigente. En algunos ejemplos, esta lengüeta de soporte más robusta integra una estructura vertical de perfil en I en el elemento vertical y lo conecta a la parte inferior del compartimiento más distal. La lengüeta de soporte 218 en el extremo distal del cartucho de ensayo 200 pende del cartucho de ensayo una pequeña distancia distal hasta la superficie controlada que define una separación. Las lengüetas de soporte 218 en el cartucho de ensayo pueden usarse, además, para soportar los cartuchos de ensayo cuando se contienen dentro del empaque. La separación entre la lengüeta de soporte 218 y la superficie distal del cartucho de ensayo 200 puede, además, ahusarse para facilitar las transferencias del cartucho de ensayo dentro del sistema.

El cartucho de ensayo 200 puede incluir, además, elementos para retener el cartucho de ensayo durante la extracción de una punta de pipeta. Tales elementos pueden ser de particular beneficio cuando el sistema retira una punta de pipeta 220 de un pocillo de reactivo cubierto por una película barrera 205. Los elementos de retención del cartucho de ensayo son útiles, además, cuando se usa el perforador para penetrar el sello sobre los compartimientos. Como se discutió anteriormente, la película barrera 205 puede incluir componentes que ejercen fricción sobre una punta de pipeta 220 cuando el sistema extrae la punta de pipeta del pocillo de reacción. Sin elementos para retener el cartucho de ensayo 200, la punta de pipeta 220 puede levantar todo el cartucho de ensayo 200 de su soporte, desplazarlo o provocar salpicaduras y los derrames subsiguientes cuando el cartucho de ensayo 200 cae de nuevo sobre el soporte. La película barrera 205 puede contener, además, componentes frágiles

o rígidos, tales como láminas, que mantienen abierto el agujero en la película después de la perforación para que no interfiera con las operaciones subsiguientes de pipeteo.

En algunos ejemplos, el cartucho de ensayo 200 incluye una pestaña del cartucho dispuesta sobre al menos un borde del cartucho de ensayo 200. Tal pestaña del cartucho puede ser una extensión de la trama horizontal que se extiende más allá de la pared confinante al menos una porción de la longitud del cartucho de ensayo. La pestaña del cartucho puede sobresalir una altura ligeramente inferior que la trama horizontal para soportar el empaquetado más apretado de los cartuchos de ensayo cuando se disponen lado a lado. En algunos ejemplos, la pestaña del cartucho se extiende prácticamente toda la longitud del cartucho de ensayo. El sistema puede usar, además o alternativamente algún otro elemento, tal como la parte superior de la pared confinante, para retener el cartucho de ensayo. La presencia de la pestaña del cartucho soporta, además, el manejo manual de múltiples cartuchos de ensayo.

Los cartuchos de ensayo pueden incluir los elementos de detección 210 para discriminar los cartuchos de ensayo adyacentes cuando el instrumento almacena múltiples cartuchos de ensayo juntos. El propósito de tales elementos de detección 210 es que permitan que el instrumento detecte la presencia de cartuchos de ensayo cargados dentro del área de carga. Por ejemplo, la primera y la segunda paredes longitudinales 206, 207 pueden extenderse alrededor de la totalidad del cartucho de ensayo 200 sobre la trama horizontal 228. La primera y la segunda paredes longitudinales 206, 207 pueden determinar la distancia de separación entre los cartuchos de ensayo cuando se disponen lado a lado de manera que un sensor externo sensible a la pared longitudinal en un extremo de los cartuchos de ensayo no podría distinguir fácilmente un cartucho de ensayo de otro. En algunos ejemplos, la pared longitudinal en el extremo distal tiene menor extensión en comparación con la distancia entre las paredes longitudinales a lo largo de los lados del cartucho de ensayo. La porción del extremo distal de la pared longitudinal puede incluir dos o más segmentos, donde un segmento se dispone en el extremo distal del cartucho de ensayo o cerca del mismo y otros segmentos se disponen hacia adentro del extremo distal. Los segmentos pueden conectarse entre sí mediante segmentos transversales cortos de la pared longitudinal dispuestos generalmente paralelos al eje del cartucho de ensayo. Esta geometría segmentada retiene toda la contención de la pared longitudinal y posibilita colocar un sensor externo cerca del extremo distal para discriminar el segmento dispuesto cerca del extremo distal del resto del cartucho de ensayo.

Los cartuchos de ensayo pueden incluir elementos asimétricos para prevenir que un usuario cargue involuntariamente los cartuchos de ensayo al revés, es decir invertidos de extremo a extremo. El sistema puede incluir elementos en el área de carga del cartucho de ensayo complementarios a estos elementos asimétricos pero no complementarios a un cartucho de ensayo invertido. Así, los cartuchos de ensayo pueden encajar solamente en una orientación en el área de carga. Los elementos asimétricos del cartucho de ensayo pueden ser una consecuencia natural de la distribución de compartimientos dimensionados y conformados de diferentes maneras. Por ejemplo, la punta de pipeta con milipunta tiene suficiente capacidad para transferir el contenido de un pocillo de reactivo en una única aspiración, pero el diámetro de la milipunta puede ser menor que el diámetro del pocillo de reactivo para alcanzar el contenido del pocillo de reactivo. La milipunta puede ser, por lo tanto, más larga que la profundidad del pocillo de reactivo y el compartimiento dentro del cartucho de ensayo que soporta la milipunta es así más profundo que el pocillo de reactivo. Puesto que cada cartucho de ensayo incluye una única punta de pipeta con milipunta y puesto que la milipunta puede ser adyacente al pocillo de reacción cerca del extremo proximal del cartucho de ensayo, el cartucho de ensayo puede tener una mayor altura cerca de su extremo proximal que cerca de su extremo distal. Alternativamente, la trama vertical del cartucho de ensayo puede tener una forma asimétrica.

Los cartuchos de ensayo pueden incluir elementos de codificación 224 para distinguir los tipos de cartuchos de ensayo durante la carga por el usuario de los cartuchos de ensayo dentro del área de carga. El propósito de esta codificación es evitar la carga incorrecta involuntaria de diferentes tipos de cartucho de ensayo. La codificación impide que los cartuchos de ensayo de un tipo quepan en una porción del área de carga designada para un segundo tipo. En algunos ejemplos, los elementos de codificación son cortes rectangulares en la parte inferior de la trama vertical. La posición de los cortes a lo largo de la longitud del cartucho de ensayo puede ser única para cada tipo de cartucho de ensayo.

Los cartuchos de ensayo pueden incluir elementos marcadores para transferir información. Las marcas pueden incluir información legible por máquinas en cualquiera de una variedad de formas tales como unos códigos de barras, códigos de puntos, etiquetas de identificación por radiofrecuencias (RFID) o memoria electrónica de lectura directa. Además, también puede estar presente información legible por humanos tales como texto o ilustraciones. En algunos ejemplos, cada cartucho de ensayo incluye un código de barras en la trama vertical y texto en la trama vertical, en las paredes longitudinales y en la cubierta desmontable. Las marcas pueden incluir información acerca del tipo de cartucho de ensayo, información de fabricación, números de serie, fechas de caducidad, indicaciones de uso e información similar.

Los cartuchos de ensayo pueden contener al menos algunos reactivos usados en el aislamiento y purificación de ácidos nucleicos. Los cartuchos de ensayo también pueden contener algunos reactivos usados en la amplificación y detección. Entre los reactivos pueden haber fluidos de lavado, tampones, diluentes, eluyentes, micropartículas,

enzimas, cofactores u otros reactivos. En algunos ejemplos, el sistema usa primero los materiales de los pocillos de reactivos más cercanos al pocillo de reacción. Cuando retira los residuos, el sistema deposita primero, el material de desecho en los pocillos vacíos más cercanos al pocillo de reacción. Esto disminuye convenientemente la posibilidad de contaminación, puesto que las gotitas que caen de una punta de pipeta pueden caer solamente en los pocillos que el sistema ya ha usado.

Durante el procesamiento, los compartimientos de los cartuchos de ensayo contienen los materiales en proceso. Aunque la mayor parte de los materiales en proceso están en el pocillo de reacción, otros, tales como las muestras puras o diluidas, reactivos reconstituidos, ácidos nucleicos eluidos, residuos u otros, pueden encontrarse en otros compartimientos en varios instantes durante el procesamiento. Entre los residuos retenidos puede haber residuos líquidos tales como reactivos gastados y residuos sólidos tales como puntas de pipeta usadas. La colocación del soporte de milipuntas próximo al pocillo de reacción disminuye la posibilidad de contaminación de los pocillos de reactivos abiertos por la milipunta, puesto que esta se coloca en el soporte de milipuntas después de procesar el contenido del pocillo de reacción y los goteos potencialmente contaminantes caen en la parte inferior del soporte de milipuntas en el momento de la expulsión de la milipunta.

En algunos ejemplos, el sistema usa materiales de los pocillos de reactivos en una secuencia que se basa en líneas generales en la posición de los pocillos de reactivos en el cartucho de ensayo. El sistema puede limitar las transferencias (diferentes de la mezcla con puntas) a una única aspiración desde cada pocillo de reactivo para evitar usar material posiblemente contaminado por una aspiración anterior. El sistema puede usar primero los materiales de los pocillos de reactivos más cercanos al pocillo de reacción. Cuando retira los residuos, el sistema deposita primero los materiales de desecho en los pocillos vacíos más cercanos al pocillo de reacción. Esta secuenciación del uso de los pocillos disminuye convenientemente la posibilidad de contaminación. Cualquier goteo que caiga de la propipeta puede caer solamente en pocillos que el sistema ya ha usado.

Antes de su carga en el sistema, los cartuchos de ensayo pueden almacenarse en cajas de transporte. Una caja de transporte retiene varios cartuchos de ensayo en la orientación común, agrupados para facilitar agarrar varios a la vez para la carga. En algunos ejemplos, las cajas de transporte incluyen una base de soporte, identificaciones y una tapa tipo concha para proteger los cartuchos de ensayo durante su manipulación. Las ranuras de almacenamiento en la base del soporte pueden agrupar los cartuchos de ensayo como dos conjuntos de tres a cinco con una separación entre los conjuntos. Los procesos de fabricación útiles para producir las cajas de transporte incluyen al menos termoconformado de plásticos y moldeo por inyección de plásticos.

Algunos ejemplos se dirigen, además, a un perforador desechable de películas. Como se indicó anteriormente, el cartucho de ensayo 200 tiene una película barrera 205 que se encuentra encima de los pocillos de reactivos 204, 208, 209 y los sella antes de su uso. La punta de pipeta con milipunta 220 puede usarse para penetrar la película. La milipunta 220 puede tener elementos incorporados en la punta para igualar la presión de aire mientras empuja a través de la película barrera 205. En algunos casos, esto podría provocar problemas de contaminación. Por ejemplo, en los protocolos donde la milipunta extrae primero la muestra del paciente; algún residuo de la muestra puede retenerse en la superficie exterior de la milipunta y en los elementos igualadores de la presión. Cuando la película 205 se penetra subsiguientemente por la milipunta el estiramiento inicial de la película presuriza el interior del pocillo sellado. Esto puede generar una pequeña explosión del aire que sale alrededor del exterior de la milipunta en la penetración real, que puede atomizar tal residuo de la muestra. Es posible que la muestra del paciente pueda esparcirse más allá de su área de destino. Para ayudar a resolver este problema, algunos ejemplos pueden usar un perforador separado de películas.

La Figura 4(e) muestra una vista en perspectiva de un perforador de películas 262 de acuerdo con un ejemplo. Como se muestra, el perforador de películas 262 comprende un elemento perforador lineal 266 que comprende un extremo del elemento perforador 266(a), que es afilado y una interfaz de mandril de pipetas 267. La interfaz de mandril de pipetas 267 puede definir una abertura que puede recibir un mandril de pipetas. Un faldón 264 puede acoplarse al elemento perforador 266. La interfaz de mandril de pipetas, el elemento perforador 266 y el faldón 264 pueden ser una única pieza unitaria. En algunos ejemplos, el perforador 262 puede comprender un material plástico moldeado por inyección o similar. El faldón 264 del perforador de películas 262 puede actuar, además, como una cubierta de contaminación para el pocillo de reacción.

El perforador de películas 262 puede incluir una cuchilla piramidal, con bordes afilados que cortan la película cuando se mueven verticalmente. Son posibles otras configuraciones, tales como una sección transversal cuadrada o una forma general cónica con una punta afilada. Los materiales adecuados para el perforador de películas 262 pueden ser similares a los indicados anteriormente para las puntas de pipeta y pueden incluir polímeros conductores que permiten la detección mediante un circuito de detección de líquidos. Puede incluir, además, un elemento de manipulación, que se configura para interactuar con un dispositivo de pipeteo que se usa normalmente con la milipunta.

La Figura 4(f) muestra un perforador de películas 262 como se usa con un cartucho de ensayo 200. Como se muestra en la misma, el perforador de películas 262 puede perforar una película barrera y el elemento perforador puede dimensionarse para que quepa dentro de un pocillo de reactivo. El faldón 262 puede tener dimensiones laterales inferiores más grandes que el área que define la parte superior del pocillo de reacción. Como se muestra

en la Figura 4(f), el faldón 262 puede posibilitar que el perforador se apoye encima del pocillo de reacción. En algunos ejemplos, el perforador de películas 262 puede tener elementos que lo retienen en el cartucho de ensayo 200 durante su manipulación, que incluyen elementos mecánicos que proporcionan un ajuste entre piezas, ajuste a presión o ajuste por fricción. El perforador de películas 262 también puede retenerse en el cartucho de ensayo 200 por medio de un adhesivo.

Durante el uso, el perforador de películas 262 puede manipularse por medio de un mandril de pipetas, que se inserta en la interfaz del mandril de pipetas 267. En un ejemplo preferido, la propipeta con milipunta para muestras 704 se usa para manipular el perforador de películas 262. Después de su captura por el mandril de pipetas, el perforador de películas se dirige hacia abajo a una velocidad controlada para poner el elemento perforador 266 en contacto con la película barrera 205 que cubre al menos uno de los pocillos de reactivos del cartucho de ensayo 200. En un ejemplo, la película barrera 205 que cubre cada pocillo de reactivo se perfora en una serie de operaciones. En ejemplos alternativos, la película barrera 205 sobre una porción de los pocillos de reactivos puede perforarse en una serie de operaciones y el cartucho de ensayo 200 se devuelve después de las etapas intermedias para perforar las porciones adicionales de la película barrera 205.

El perforador de películas 262 puede desecharse mediante su expulsión de una manera similar a una punta de pipeta, como se describió anteriormente. En un ejemplo, el perforador de películas 262 se expulsa en una posición en el cartucho de ensayo 200 y eventualmente se desecha en el momento de desechar el cartucho de ensayo gastado 200 después de procesar la muestra. En otro ejemplo, el perforador de películas 262 se desecha mediante el movimiento de la propipeta que transporta el perforador de películas 262 hacia un canal designado para el desecho de residuos que conduce a un recipiente de residuos sólidos 92. Tal canal de residuos puede ubicarse dentro de la trayectoria de la propipeta para muestras 700. El perforador de películas 262 puede expulsarse en este canal de eliminación de residuos mediante el movimiento de un mandril de pipetas que lo transporta por medio de un dispositivo de desmontaje pasivo orientado para dirigir el perforador de películas 262 hacia un canal de eliminación de residuos. Esto permite convenientemente la remoción lenta y gradual del perforador de películas 262, que minimiza la posibilidad de la liberación descontrolada accidental de este dispositivo afilado.

La Figura 4(g) muestra una porción de un cartucho de ensayo 200 con una base de recipiente 246 y un tapón de recipiente 246 dispuestos dentro de los soportes de componentes de los recipientes de reacción 219. La Figura 4(h) muestra una vista superior en planta de una cubierta de cartucho 229 que está sobre el cartucho de ensayo 200. La Figura 4(i) es una vista inferior en perspectiva de la cubierta de cartucho 229. En este ejemplo, está presente una cubierta de cartucho 229 y puede configurarse para encajar encima de la porción del cartucho de ensayo 200. La cubierta de cartucho 229 puede comprender una porción principal de la cubierta 229 que puede ser prácticamente plana. Esta puede comprender, además, un saliente de la cubierta 229(a) que encaja dentro de la base de recipiente 246 cuando esta se encuentra en el cartucho de ensayo 200. Como se muestra, la cubierta de cartucho 229 puede extenderse hasta la primera pared transversal 213 del cartucho de ensayo 200 hasta un extremo del cartucho de ensayo 200, a la vez que es coextensiva lateralmente con las paredes longitudinales del cartucho de ensayo 200. En algunos ejemplos, una cubierta similar puede usarse para proteger el pocillo de reacción 202 sin incorporar la función perforadora del perforador de películas 262.

Con referencia a la Figura 4(h), el saliente de la cubierta 229(b) puede definir un rebaje somero 229(b)-1 en la parte superior de la cubierta 229. El rebaje somero 229(b)-1 puede servir como un elemento de manipulación, que puede posibilitar que un dispositivo, tal como una propipeta u otro dispositivo manipule la cubierta 229.

Con referencia a las Figuras 4(g) y 4(i), cuatro elementos de encaje en los vértices 229(c) pueden ubicarse alrededor del saliente de la cubierta 229(b). Estos elementos de encaje en los vértices 229(c) pueden usarse para ubicar la cubierta en una región de componentes del recipiente 231, que puede fusionarse en los soportes de componentes de los recipientes de reacción 219.

La cubierta de cartucho 229 puede fabricarse de cualquier material adecuado y puede tener cualquier configuración adecuada. Por ejemplo, puede incluir cualquier material adecuado de plástico moldeado. Puede incluir, además, cualquier número adecuado de salientes (p. ej., dos o más), y puede tener cualquier dimensión lateral y longitudinal adecuada.

La cubierta de cartucho 229 puede usarse convenientemente para cubrir la base de recipiente 246 y el tapón de recipiente 246 durante el procesamiento, de manera que se protegen de las fuentes potenciales de contaminación. Los ejemplos pueden comprender, además, una película plástica de retención cortada previamente que rodea los bordes de los compartimientos que contienen la base de recipiente de reacción y el tapón de recipiente de reacción, la cual proporciona suficiente fricción para contener estos elementos en su lugar durante su manipulación a la vez que permite retirarlos fácilmente por medio de un mandril de propipetas.

E. Recipiente de reacción

La Figura 5 muestra un ejemplo, que puede dirigirse a un recipiente de reacción 221 para PCR en tiempo real. En algunos ejemplos, el recipiente de reacción 221 puede ser un recipiente de amplificación, un recipiente de reacción

de PCR o un recipiente para PCR. El recipiente de reacción 221 puede estar sellado o no. Específicamente, la Figura 5(a) muestra una vista superior en perspectiva de un recipiente de reacción 221 de acuerdo con un ejemplo. La Figura 5(b) muestra una vista en despiece de un recipiente de reacción de acuerdo con un ejemplo. La Figura 5(c) muestra una vista de sección transversal en perspectiva de un recipiente de reacción de acuerdo con un ejemplo.

Como se muestra en la Figura 5(a), el recipiente de reacción 221 puede ser un recipiente de dos partes usado para contener la mezcla de amplificación durante la amplificación y detección de los ácidos nucleicos. Cada parte se encuentra en un compartimiento separado dentro del cartucho de ensayo (véase la Figura 4(a)-1). Alternativamente, las bases 246 y los tapones 222 del recipiente de reacción pueden proporcionarse en bastidores similares a los bastidores de micropuntas 550 descritos más abajo. El recipiente de reacción 221 incluye una base de recipiente 246 y un tapón de recipiente 222. El sistema carga la base de recipiente 246 con la mezcla de amplificación y asienta después el tapón de recipiente 222 sobre la base de recipiente 246. La mezcla de amplificación puede comprender una mezcla de muestra procesada y enzimas, cebadores, sondas y otros materiales necesarios para la amplificación de los ácidos nucleicos. Una vez que el tapón de recipiente se asienta, el tapón de recipiente 222 cierra la base de recipiente 246 y sella la mezcla de amplificación dentro de los recipientes de reacción montados 221. El recipiente de reacción 221 puede permanecer sellado y cerrado hasta la terminación del ensayo para disminuir el riesgo de contaminación. En un ejemplo alternativo, la base de recipiente 246 y el tapón de recipiente 222 pueden proporcionarse como una única unidad, con las dos porciones unidas por una ligadura flexible.

Con referencia a las Figuras 5(a), 5(b) y 5(c), el recipiente de reacción 221 puede incluir una base de reacción simétrica radialmente 246 y un tapón de recipiente 222. La base de reacción 246 puede comprender una porción superior de la base de recipiente 246(a) que recibe el tapón de recipiente 222 y una porción inferior de la base de recipiente 246(b), que puede ser una porción inferior de la base de recipiente. La porción inferior de la base de recipiente 246(b) se abre hacia la porción superior (cilíndrica) de la base de recipiente 246(a) y comprende un tronco de una forma cónica. Los términos "inferior" y "superior" pueden referirse a las posiciones relativas de las porciones de la base de recipiente, cuando la base de recipiente se usa en el sistema. El tapón de recipiente 222 puede incluir, además, un elemento de manipulación 222(f). El elemento de manipulación 222(f) puede comprender un recinto cilíndrico configurado para recibir un mandril de pipetas (no se muestra).

La naturaleza simétrica de la base 246 puede posibilitar que el sistema coloque el recipiente de reacción en una orientación arbitraria alrededor del eje de la región del depósito. Es decir, cuando un recipiente simétrico radialmente se coloca en una cavidad conformada de manera complementaria, a diferencia de un recipiente con una sección transversal rectangular, no importa cómo se orienta el recipiente, siempre y cuando se alineen los ejes principales del recipiente de reacción y de la cavidad.

El recipiente de reacción 221 puede incluir cualquier número adecuado o tipos de elementos o materiales distintos. Por ejemplo, el material que forma la base 246 y/o el tapón 222 puede incluir un material que tiene las siguientes características: una conductividad térmica mayor que aproximadamente 0.1 W/m-K; un módulo de Young de aproximadamente 1.5 GPa a aproximadamente 2 GPa; y un coeficiente de fricción de menos de aproximadamente 0.25. El material puede comprender un polímero tal como polipropileno y puede tener propiedades elastoméricas con una dureza que varía de 20 hasta 50 durómetro (Shore) A y puede ser, además, conductor. En un ejemplo, el polímero tiene una dureza de aproximadamente 30 durómetro (Shore) A. Los materiales adecuados para la base de recipiente pueden ser transparentes así como también traslúcidos. Otros materiales alternativos adecuados para la base de recipiente pueden incluir polietileno, poliestireno, poliacrilato, policarbonato, silicona, y copolímeros y mezclas de estos.

La base 246 puede incluir, además, cualquier geometría o elementos adecuados. Por ejemplo, en algunos ejemplos, la porción inferior de la base de recipiente 246(b) de la base de recipiente 246 tiene una geometría donde las paredes (en una vista radial en sección transversal) forman un ángulo entre aproximadamente 4 grados y aproximadamente 8 grados, o aproximadamente 6 grados. Además, la porción inferior de la base de recipiente 246(b) puede incluir un volumen de aproximadamente 10 μ L a aproximadamente 70 μ L y un extremo de la porción inferior 246(b) de la base de recipiente de reacción 246 puede tener una ventana óptica. Un grosor de la pared de la porción inferior 246(b) puede ser de aproximadamente 0.0005 pulgadas a aproximadamente 0.02 pulgadas.

En algunos casos, la porción superior de la base de recipiente 246(a) comprende un elemento de cierre 246(a)', que conecta el tapón 222 en la inserción, de manera que el elemento de cierre 246(a)' asegura irreversiblemente el tapón 222. En este ejemplo, el elemento de cierre 246(a)' puede ser la porción de cierre. El tapón 222 puede formar un sello resistente a una presión de al menos aproximadamente 50 psi cuando el tapón 222 se conecta en la porción superior de la base de recipiente 246(a) de la base de recipiente de reacción 246. El elemento de cierre 246(a)' de la porción cilíndrica superior puede comprender una o una pluralidad de lengüetas flexibles de bloqueo, que pueden tener la forma de rebordes, donde las lengüetas flexibles de bloqueo sobresalen hacia abajo y centralmente, se desplazan hacia afuera durante la inserción inicial del tapón 222, se mueven centralmente en el momento de asentar el tapón 222 en la base de recipiente de reacción 246 y conectan el tapón 222 cuando se mueven centralmente.

El elemento de cierre 246(a)' de la porción cilíndrica superior 246 puede comprender un saliente circunferencial,

donde este sobresale centralmente. También puede expandirse radialmente durante la inserción inicial del tapón 222. También puede contraerse radialmente en el momento de asentar el tapón 222 en la base de recipiente de reacción 246. El saliente circunferencial conecta el tapón cuando se produce la contracción radial de la porción cilíndrica superior de la base de recipiente de reacción 246. El elemento de cierre 246(a)' de la porción superior de la base de recipiente 246(a) puede comprender, además, una pluralidad de rebordes arqueados, en donde los rebordes arqueados sobresalen centralmente. La porción superior de la base de recipiente 246(a) de la base de recipiente de reacción 246 puede expandirse radialmente durante la inserción inicial del tapón 222, puede contraerse radialmente en el momento de asentar el tapón 222(f) en la base de recipiente de reacción 246 y puede conectar el tapón 222 cuando se produce la contracción radial de la porción superior de la base de recipiente 246(a) del recipiente de reacción 221.

En algunos ejemplos, el tapón 222 comprende un bloque de elastómero con un diámetro mayor que el de la abertura de la porción inferior de la base de reacción. Puede incluir, además, un elemento de manipulación 222(f), que puede comprender una superficie interior, una superficie exterior y una estría longitudinal 222(e). Un recinto cilíndrico del elemento de manipulación 222(f) puede tener un diámetro interno de aproximadamente 0.125 a aproximadamente 0.4 pulgadas en algunos ejemplos y la superficie interior del cierre cilíndrico puede comprender una pluralidad de salientes 222(d) (tales como protuberancias), que pueden ser hemisféricos.

La base de recipiente 246 puede caracterizarse, además, por incluir una región del depósito y una región de bloqueo. La región de bloqueo puede corresponder a la porción superior de la base de recipiente 246(a), mientras que la región del depósito puede corresponder a la porción inferior de la base de recipiente 246(b). La región del depósito contiene la mezcla de amplificación y la región de bloqueo coopera para asegurar y retener el tapón de recipiente 222 una vez que se asienta.

La base de recipiente 246 puede fabricarse de cualquier material adecuado. Un material adecuado para la base de recipiente 246 es un polímero traslúcido que puede resistir las elevadas temperaturas y presiones del proceso de amplificación y es compatible con sus condiciones químicas. Los materiales adecuados incluyen el homopolímero de polipropileno PD702 fabricado por LyondellBasell Industries de Róterdam, Países Bajos.

La región del depósito correspondiente a la porción inferior de la base de recipiente 246(b) puede incluir un cono truncado de paredes delgadas que contiene hasta aproximadamente 50 microlitros de mezcla de amplificación. En algunos ejemplos, la región del depósito es un tronco de un cono, una forma que sirve para mejorar el contacto térmico entre la región del depósito y un bloque de calor del termociclador. La forma cónica mejora el contacto térmico con una región formada por complementariedad del bloque de calor tanto a escala macroscópica como a escala microscópica. A escala macroscópica, la forma cónica disminuye los requisitos de las tolerancias mediante el uso de una única superficie extendida para su alineación. A escala microscópica, la forma cónica permite que la simple presión hacia abajo aumente el contacto por aspereza sobre la superficie completa. El mejor contacto térmico disminuye el tiempo de respuesta a los cambios de temperatura y, por lo tanto, disminuye la duración de cada ciclo térmico. La menor duración del ciclo térmico puede tener un efecto beneficioso sobre el tiempo total para producir resultados, dado que el ciclo térmico puede repetirse muchas veces durante cada ensayo.

La forma cónica de la región del depósito puede tener un pequeño ángulo de abertura. Es decir, los lados son casi paralelos con el eje de la región del depósito. Un pequeño ángulo de abertura proporciona un volumen cónico donde cada elemento de volumen a lo largo del eje es relativamente equidistante de la pared más cercana. Puesto que los elementos de volumen a lo largo del eje son los más distantes de las paredes y puesto que la transferencia térmica disminuye con la distancia, estos elementos son los últimos en alcanzar la temperatura deseada. Un pequeño ángulo de abertura mejora la uniformidad de la temperatura a lo largo del eje pues asegura que cada elemento axial de fluido tiene aproximadamente la misma distancia térmica desde la pared que cada otro elemento axial de fluido. La mejor uniformidad de la temperatura puede contribuir directamente a la precisión del ensayo por la reducción de las variaciones entre las regiones en la mezcla de amplificación. En algunos ejemplos, el ángulo de abertura es menos de aproximadamente 15 grados y en algunos casos es aproximadamente 6 grados.

En algunos ejemplos, una superficie inferior prácticamente plana trunca la porción cónica de la región del depósito. La porción inferior plana de la región del depósito puede ser una ventana óptica que puede usarse para monitorear o caracterizar el contenido del recipiente. Por ejemplo, la parte inferior plana puede ser una ventana óptica para que entre la luz excitada o emitida en el recipiente de reacción o para que la luz emitida salga del recipiente de reacción 221. En algunos ejemplos, el borde circunferencial de la parte inferior de la región del depósito se extiende ligeramente más allá de la superficie exterior de la parte inferior plana para rebajar la superficie inferior. La superficie rebajada puede disminuir la probabilidad de daños a la ventana óptica durante la manipulación. Alternativamente, la superficie inferior puede curvarse para actuar como la superficie limitante de una lente. Tal lente puede enfocar la luz en un patrón deseado dentro del recipiente de reacción 221 o puede mejorar la captación de la luz desde dentro del recipiente de reacción en los ejemplos donde la ventana óptica recoge luz emitida desde el recipiente de reacción 221.

La región del depósito puede tener paredes delgadas para favorecer el contacto térmico estrecho entre el contenido

de la región del depósito y los calentadores externos. Como la porción de la parte inferior de la región del depósito, las paredes laterales de la región del depósito pueden ser, además, una ventana óptica que puede usarse para monitorear o caracterizar el contenido del recipiente. En algunos ejemplos, el grosor de la pared de la región del depósito es tan delgado como sea práctico en base a la resistencia de los materiales usados, a las consideraciones del proceso de producción y a la claridad uniforme. El material de la pared puede ser suficientemente resistente para resistir elevadas presiones y temperaturas durante la amplificación. La pared puede ablandarse y deformarse durante la amplificación, que posiblemente provoca que se adapte y se adhiera al bloque de calor del termociclador. El material de la pared puede tener suficiente resistencia de manera que, una vez que se deforma así, el sistema puede separar el recipiente de reacción del bloque de calor sin romper el recipiente de reacción 221.

Como se indicó anteriormente, puesto que el sistema muestrea la luz emitida a través de la pared de la región del depósito, cualquier porción de la pared en una banda a la altura de muestreo de la luz puede actuar como una ventana óptica. El proceso de producción controla el llenado de los moldes para mantener la uniformidad óptica por toda esta banda. Mediante el uso de polipropileno moldeado por inyección, el grosor de la pared de la región del depósito puede ser menos de aproximadamente 0.50 mm y en algunos casos aproximadamente 0.10 mm o menos.

En algunos ejemplos, el monitoreo de la amplificación implica proporcionar luz de excitación que ilumina la mezcla de amplificación y detectar la luz emitida que la mezcla de amplificación produce en respuesta a la luz de excitación. Al menos la base de recipiente 246 es transparente o traslúcida al menos parcialmente tanto a la luz de excitación como a la luz emitida para posibilitar monitorear el progreso de la amplificación. Tanto la luz de excitación como la emitida tienen que atravesar la pared de la base de recipiente; la naturaleza traslúcida de la pared de la base de recipiente 246 lo hace posible. Cualquier otra parte adecuada del recipiente de reacción también puede ser transparente o traslúcida.

Las consideraciones adicionales importantes para seleccionar el material de la pared incluyen compatibilidad química, asepsia, elasticidad y costos. Los materiales de las paredes pueden ser compatibles químicamente con las condiciones de las reacciones. En algunos ejemplos, los materiales de las paredes tienen al menos cierta elasticidad para mejorar el contacto térmico cuando se presionan en el termociclador. Tal elasticidad también puede ayudar a bloquear la base de recipiente al tapón de recipiente. Una diversidad de polímeros, que incluyen poliolefinas, poliestireno, PEEK, polímeros de fluorocarbonos y otros polímeros pueden ser adecuados. En un ejemplo preferido, el material de la pared es polipropileno. Los materiales del recipiente de reacción pueden estar libres de contaminantes que pudiesen interferir con las reacciones de amplificación o detección. Esto puede lograrse mediante el uso solamente de materiales vírgenes en la fabricación del recipiente de reacción, mediante la eliminación de la manipulación no protegida de cualquier componente del recipiente de reacción o de los equipos usados en su producción y mediante el tratamiento de los equipos con materiales que destruyan los contaminantes potenciales. En algunos ejemplos, el recipiente puede comprender un polímero tal como PD702, el cual es una resina de alto flujo de homopolímeros de polipropileno con reología controlada.

Otros ejemplos se dirigen al proceso de fabricar el recipiente de reacción. En algunos ejemplos, la base de recipiente de reacción se fabrica mediante moldeo por inyección. Esto se realiza usualmente mediante la inyección del plástico por una posición donde el grosor de la parte moldeada es el mayor y se deja que fluya hacia donde el grosor es mínimo, sin embargo, las secciones delgadas pueden producir alta resistencia al flujo del polímero fundido en el moldeo por inyección de plásticos. Tal alta resistencia al flujo puede contribuir al llenado incompleto, particularmente cuando las partes mezclan secciones gruesas y delgadas. El recipiente de reacción puede formarse por medio de la inyección del plástico fluido a través de una compuerta correspondiente al extremo inferior del recipiente, donde las paredes son más delgadas. Esto evita los problemas observados a menudo en los métodos convencionales de moldeo por inyección, donde las láminas delgadas de plástico que se enfrían rápidamente no se homogeneizan completamente y forman áreas parcialmente opacas o mecánicamente débiles.

La región de bloqueo de la base de recipiente 246 se conecta a la región del depósito y se dispone anularmente hacia arriba y hacia afuera de la abertura del depósito. En algunos ejemplos, la región de bloqueo y la región del depósito forman una única parte integrada fabricada de un único material en un único proceso de conformación. La región de bloqueo puede incluir una porción receptora del tapón 251, una porción selladora 252 y una porción de cierre 250.

La porción selladora 252 se extiende hacia arriba y hacia afuera desde la región del depósito y conecta la región del depósito a la porción receptora del tapón 251 de la región de bloqueo. La porción selladora 252 actúa como una transición a la porción receptora del tapón de mayor diámetro 251 y proporciona una superficie de sello contra la que se sella el tapón de recipiente 222. La porción selladora 252 puede formar un anillo cónico que se abocina hacia afuera desde la región del depósito y que continúa como las paredes de la porción receptora del tapón. El ángulo interno del anillo cónico es mayor que 90 grados y en algunos casos es aproximadamente 120 grados. En algunos ejemplos, la porción selladora 252 tiene paredes más gruesas que la región del depósito para resistir la deformación mientras se sella. En algunos casos, las paredes de la porción selladora son aproximadamente el doble del grosor de las paredes de la región del depósito. La porción selladora 252 se fusiona en la porción del depósito en una transición suave, que incluye un saliente pequeño de manera que el diámetro de la abertura en el anillo de la porción

selladora es menor que el diámetro de la porción superior de la porción del depósito. El saliente puede ser suficientemente pequeño de manera que el proceso de producción pueda "sacar" las partes del molde. En algunos ejemplos, el saliente es menos de aproximadamente 0.1 mm y en algunos casos aproximadamente 0.06 mm. Este saliente deforma convenientemente el sello elastomérico del tapón de recipiente 222 para que selle más herméticamente el recipiente de reacción.

El sello formado por el tapón 222 cuando este se inserta en el recipiente 221 puede caracterizarse como un sello híbrido, que tiene características tanto de un sello radial (tal como un anillo O) como de un sello cara a cara (donde el sello se presiona simplemente contra una superficie).

La porción receptora del tapón 251 de la región de bloqueo puede extenderse hacia arriba desde la porción selladora 252 para formar un segmento más o menos cilíndrico coaxial con la región del depósito y con la porción selladora 252. El segmento puede ahusarse hacia afuera hacia la parte superior para facilitar la liberación del molde. El propósito de la porción receptora del tapón 251 es conectar la porción selladora 252 a los elementos de cierre y retener la porción del cuerpo de taponamiento del tapón de recipiente 222. La distancia entre la porción del tapón de recipiente 222 que conecta la porción de cierre 250 y el sello elastomérico del tapón de recipiente determina la longitud de la porción receptora del tapón 251; la porción receptora del tapón 251 puede ser suficientemente larga para posibilitar que el tapón de recipiente se interconecte en la posición bloqueada con suficiente compresión del sello elastomérico para sellar adecuadamente el recipiente de reacción 221. La porción receptora del tapón 221 se acopla por su parte superior a la porción de cierre.

La porción de cierre 250 coopera con los elementos de conexión en el tapón de recipiente 222 para bloquear y retener el tapón de recipiente 222 a la base de recipiente 246. La porción de cierre 250 puede extenderse hacia afuera y hacia arriba desde cerca de la parte superior de la porción receptora del tapón 251 como una pestaña de la base que se conecta a una pared lateral prácticamente cilíndrica. La pared lateral puede extenderse ligeramente por debajo de la pestaña de la base. Los cortes verticales pueden dividir la pared lateral cilíndrica en dos o más secciones para aumentar la flexibilidad radial. En algunos ejemplos, tres cortes verticales dividen la pared lateral cilíndrica en tres secciones simétricas. Cada sección puede incluir una porción media dispuesta circunferencialmente flanqueada por porciones laterales simétricas. Cada porción media puede incluir un elemento de cierre 246(a)' que sobresale hacia adentro desde la pared lateral cilíndrica. La superficie superior del elemento de cierre 246(a)' puede inclinarse hacia abajo hacia el centro de la parte para posibilitar que el tapón de recipiente 222, a medida que entra, desvíe la pared lateral cilíndrica hacia afuera. La superficie inferior del elemento de cierre 246(a)' es prácticamente perpendicular al eje de la base de recipiente 246. Una vez que el elemento de conexión (correspondiente a la tercera porción del tapón de recipiente 222(c)) del tapón de recipiente 222 desciende por debajo de la superficie inferior del elemento de cierre 246(a), la pared lateral cilíndrica retrocede y se recupera hacia la línea central. Esta acción de retroceso atrapa el elemento de conexión del tapón de recipiente 222 debajo de la superficie inferior de cada elemento de cierre 246(a)'. En un ejemplo alternativo, la pared lateral cilíndrica de la porción de cierre 250 no se divide por los cortes verticales y un saliente circunferencial se extiende medialmente para formar un elemento anular de cierre. En un segundo ejemplo alternativo, la pared lateral cilíndrica de la porción de cierre 250 se divide en una pluralidad de secciones simétricas, cada sección tiene un elemento de cierre 246(a)' que es continuo con el reborde superior de la pared lateral cilíndrica y que se extiende tanto medialmente como hacia la base de recipiente 246. Estos elementos de cierre 246(a)' se desvían hacia afuera a medida que el tapón de recipiente desciende a través de la porción de cierre y retroceden y se recuperan hacia la línea central cuando el tapón de recipiente desciende por debajo de la superficie inferior del elemento de cierre. Esta acción de retroceso atrapa el elemento de conexión del tapón de recipiente 222 debajo de las superficies inferiores de los elementos de cierre 246(a)'.

Las aberturas de relieve pueden perforar la pestaña que conecta la pared lateral a la porción receptora del tapón 261. Las aberturas de relieve son la base de cada elemento de cierre 246(a)' para prevenir los cortes sesgados en la base de recipiente y evitar operaciones más complejas del molde. El resto de la pestaña se conecta a la pared lateral y puede continuar como las porciones laterales de las secciones de la pared lateral. Estas porciones laterales proporcionan rigidez para producir la acción de retroceso que conecta la base de recipiente 246 al tapón de recipiente 222.

En algunos ejemplos, la abertura superior de la porción de cierre 250 incluye un bisel orientado hacia adentro y hacia abajo y contiguo con la superficie superior del elemento de cierre. Este bisel ayuda a centrar el tapón de recipiente 222.

El tapón de recipiente 222 cierra la base de recipiente y se sella a la misma para retener el contenido del recipiente de reacción. Este sello puede ser resistente a presiones de hasta 50 libras por pulgada cuadrada. La retención es conveniente tanto para prevenir la pérdida por evaporación que pudiese alterar las concentraciones durante la amplificación como para prevenir que el ácido nucleico amplificado contamine otros ensayos. En un ejemplo, el tapón de recipiente 222 incluye un sello elastomérico y un cuerpo del tapón que soporta el sello elastomérico. En un ejemplo alternativo, la superficie de sello de la base de recipiente de reacción 246 incorpora un anillo O elastomérico y el sello se forma por el cierre del tapón de recipiente 222 contra este anillo O. En otro ejemplo, la superficie de sello de la base de recipiente de reacción 246 y el tapón de recipiente 222 tienen un ajuste por fricción cuando se

inserta el tapón de recipiente 222 y el ajuste por fricción forma un sello. En otro ejemplo, la base de recipiente de reacción 246 y el tapón de recipiente 222 incorporan regiones plegables de sello que forman un sello cuando se inserta el tapón de recipiente 222 en la base de recipiente de reacción 246. Los tapones de recipiente 222 pueden ser opacos al menos en parte para excluir que la luz interfiera durante el procesamiento.

En algunos ejemplos, el cuerpo del tapón es conductor eléctrico. Esto tiene el beneficio de facilitar las mediciones mediante un circuito de detección, tal como un sensor de líquidos. Tal circuito de detección puede asociarse con una propipeta que se usa para transportar un tapón de recipiente 222, que proporciona convenientemente un medio para verificar la captación del tapón de recipiente 222 o la pérdida de la señal durante el transporte. Un método preferido para producir conductividad eléctrica en el cuerpo del tapón es la mezcla de un polímero base con un material conductor tal como partículas de carbono o metálicas.

Para algunos ejemplos, el sello elastomérico puede ser un elastómero termoplástico con dureza de 30-40 durómetro (Shore) A. En otros ejemplos, la dureza puede ser 20-50 (Shore) A o aproximadamente 30 (Shore) A. Los elastómeros se deforman suficientemente para formar un sello hermético con la base de recipiente. Los elastómeros termoplásticos son ventajosos debido a su compatibilidad con los procesos de moldeo por inyección de plásticos.

Los tapones de recipiente 222 pueden formarse de cualquier manera adecuada. En algunos ejemplos, el proceso de conformación para los tapones de recipiente es el moldeo por inyección de plásticos en dos partes. El proceso sobremoldea el sello elastomérico alrededor del cuerpo preformado del tapón. El polímero para el sello elastomérico puede inyectarse en el mismo molde mientras el polímero para el cuerpo del tapón está aún en su lugar y caliente, lo que posibilita que los dos polímeros fluyan y se entremezclen y deja margen para que se produzcan los enlaces químicos que sostienen el sello elastomérico firmemente en su lugar sin adhesivo. Esto tiene la ventaja de producir partes de alta calidad a costos relativamente bajos. En algunos ejemplos, el proceso de moldeo forma el cuerpo del tapón de un polipropileno cargado de carbono tal como RTP 199 X 106053A producido por RTP Company de Winona, Minnesota. El material preferido para el sello elastomérico es Dynaflex™ G7930-1001 producido por PolyOne Corporation de McHenry, Illinois.

En algunos ejemplos, el sello elastomérico puede ser prácticamente cilíndrico con un extremo inferior biselado. El extremo superior puede extenderse dentro de una abertura retenedora en la parte inferior del cuerpo del tapón, de manera que el extremo superior se infiltra dentro de la abertura retenedora, que aprisiona el sello elastomérico al cuerpo del tapón. En algunos ejemplos, la abertura retenedora se escaria con el diámetro mayor distal del volumen del sello elastomérico de manera que el elastómero pueda expandirse dentro del agujero escariado para una mejor retención. Alternativamente, el proceso de fabricación puede formar el sello elastomérico como una pieza separada del cuerpo del tapón y puede unir el sello elastomérico al cuerpo del tapón mediante otro método tal como un ajuste por fricción o un adhesivo.

El sello elastomérico puede ser suficientemente grande para que proporcione la compresión adecuada sin llegar al fondo de la porción selladora de la base de recipiente 246. La dureza y las dimensiones pueden cooperar para que el sello elastomérico reciba la porción selladora con una fuerza razonable de sellado. En algunos ejemplos, el diámetro del sello elastomérico es suficientemente pequeño de manera que, cuando se comprime por la conexión del tapón de recipiente a la base de recipiente, se adapta a la porción selladora sin tocar la pared interna de la porción receptora del tapón. Esto concentra convenientemente la fuerza de sellado en la porción selladora de la base de recipiente y distribuye uniformemente la fuerza de sellado para prevenir escapes. En algunos ejemplos, la fuerza de sellado es aproximadamente 44 Newton (aproximadamente 9.9 lbs) y produce una presión sobre la superficie de sello de aproximadamente 300 (aproximadamente 43.5 libras por pulgada cuadrada) a aproximadamente 1000 kPa (145.0 libras por pulgada cuadrada).

El tapón de recipiente 222 tiene las funciones de soportar el sello elastomérico, interconectar con los elementos de cierre 246(a)' de la base de recipiente 246, transmitir las fuerzas de conexión de los elementos de cierre 246(a)' al sello elastomérico, acoplarse a un mandril de propipetas para su manipulación e indicar el acoplamiento exitoso. El tapón de recipiente 222 puede comprender un tubo prácticamente cilíndrico que soporta el sello elastomérico por la parte inferior del tubo. Una porción del tapón de recipiente 222 puede extenderse por encima de la parte superior del recipiente de reacción 221 cuando este se conecta, para asegurar que las fuerzas de encaje aplicadas por el cabezal de compresión 1342 de la tapa deslizante 1315 (véase la Figura 16(i)) se transmiten a través del tapón de recipiente y aseguran adicionalmente el sello elastomérico durante las repeticiones de los ciclos térmicos. En algunos ejemplos, dos o más ranuras verticales del tapón dividen el cuerpo del tapón para que una fracción de la longitud del cuerpo del tapón proporcione flexibilidad radial. El tubo termina en el extremo superior en uno o más elementos de conexión. Los elementos de conexión pueden corresponder a partes de una tercera porción del tapón de recipiente 222(c). Como se muestra en la Figura 5(c), la tercera porción del tapón de recipiente 222(c) puede acoplarse a una primera porción del tapón de recipiente 222(a) y a una segunda porción del tapón de recipiente 222(b). Las primera, segunda y tercera porciones del tapón de recipiente 222(a), 222(b), 222(c) pueden formarse todas integralmente unas con otras.

Los elementos de conexión conectan los elementos de cierre 246(a)' en la base de recipiente 246 para apoyar el

tapón de recipiente 222 a la base de recipiente 246. Una vez que se asienta, en algunos ejemplos, el sistema no retira el tapón de recipiente 222, ni el tapón 222 se diseña para que pueda retirarse por un usuario. La intención es unir las partes juntas y sellar la región del depósito al menos durante tanto tiempo como las partes permanezcan en el sistema y durante tanto tiempo como las partes permanezcan en cualquier lugar dentro del laboratorio. Esto impide convenientemente las fugas de cualesquiera ácidos nucleicos amplificados que de lo contrario pudiesen contaminar los ensayos o muestras. En algunos ejemplos, los elementos de conexión son segmentos de una pestaña de bloqueo que se extiende hacia afuera del extremo superior del cuerpo del tapón. La altura de la pestaña de bloqueo es ligeramente menor que la distancia de separación de la base de recipiente 246 entre la superficie superior de la pestaña de la base y la superficie inferior del elemento de cierre. La pestaña de bloqueo encaja así dentro de la distancia de separación. La elasticidad de las partes, particularmente la elasticidad del sello elastomérico, puede admitir variaciones dentro de las tolerancias de la producción de los componentes.

El cuerpo del tapón puede incluir, además, una pared circular de ubicación 222(g) que se extiende hacia arriba desde la superficie superior de la pestaña de bloqueo con el diámetro exterior complementario al diámetro interior de los elementos de cierre 246(a)' de la base de recipiente 246. La pared de ubicación limita convenientemente el movimiento relativo del tapón de recipiente y la base de recipiente para mantener el sello. Dos o más ranuras verticales de pestaña pueden segmentar la pestaña de bloqueo y la pared de ubicación. Estas ranuras de pestaña continúan como las ranuras del tapón que segmentan una porción del cuerpo del tapón y proporcionan flexibilidad a la pieza. El tapón de recipiente 222 puede incluir, además, una abertura escariada como se describió anteriormente.

Los elementos de conexión se bloquean a los elementos complementarios de cierre 246(a)' en la base de recipiente 246 y ponen el sello elastomérico en contacto sellador con la superficie de sello de la base de recipiente. Como se indicó anteriormente, los elementos de conexión pueden corresponder a partes de una tercera porción del tapón de recipiente 222(c). La elasticidad del sello elastomérico empuja el tapón de recipiente hacia arriba de manera que la superficie superior de la pestaña de bloqueo en el tapón de recipiente 222 toca la superficie inferior del elemento de cierre en la base de recipiente 246. La eficacia del contacto sellador depende de la cooperación de varias dimensiones y propiedades del material, pero una amplia variedad de dimensiones pueden lograr aún un contacto sellador aceptable. Algunas dimensiones pueden cambiar juntas sin afectar el sello. Por ejemplo, un cuerpo más largo del tapón en correspondencia con una porción receptora más larga del tapón tendrían solamente un efecto sin importancia sobre la eficacia del sello. Similarmente, un sello elastomérico más blando pudiese compensar un cuerpo más largo del tapón o un material más rígido del cuerpo del tapón pudiese funcionar con un cuerpo más corto del tapón. En algunos ejemplos, la interacción con otras partes determina al menos en parte la longitud del cuerpo del tapón y esta longitud a su vez puede determinar el tamaño de la porción receptora del tapón. La disponibilidad comercial de elastómeros termoplásticos útiles determina al menos en parte la dureza del sello elastomérico. El determinante principal de la combinación de las dimensiones y las propiedades del material es que la combinación proporcione la eficacia requerida de sellado.

El interior del cuerpo del tapón puede recibir y sujetarse a un mandril de propipetas para posibilitar que el sistema mueva el tapón de recipiente o el recipiente de reacción cerrado. El diámetro interior del cuerpo del tapón puede ser ligeramente menor que el diámetro exterior del mandril, pero las ranuras del tapón permiten que el cuerpo del tapón se flexione y se expanda radialmente a medida que entra el mandril. La longitud del cuerpo del tapón, la rigidez del material y la longitud de las ranuras del tapón cooperan para abrir el cuerpo del tapón con fuerza razonable hacia abajo del mandril y para proporcionar la resistencia de sujeción adecuada. La fuerza de recuperación del cuerpo flexionado del tapón sirve para asir el mandril. La geometría adicional dentro del cuerpo del tapón puede servir para mejorar la sujeción. En algunos ejemplos, cuatro salientes hemisféricos del material del tubo de la pared dentro de la luz del cuerpo del tapón ayudan a sujetar el mandril de propipetas. Estos salientes concentran convenientemente la fuerza de recuperación para producir un contacto de alta presión con el mandril. El contacto de alta presión aumenta la fricción entre el mandril y el cuerpo del tapón para retener mejor el cuerpo del tapón en el mandril. El tapón 222 puede fabricarse de plástico conductor, que posibilita que el tapón se detecte por la propipeta con un circuito de detección adecuado, tal como un sensor de líquidos. Alternativamente una propipeta puede detectar la presencia de un tapón de recipiente 222 por medio de un sensor de presión que mide la presión dentro de la propipeta, que genera un perfil de presión que es característico de la presencia de un tapón de recipiente 222 en el mandril de pipetas. En algunos ejemplos tanto un sensor de líquidos como un sensor de presión se usan para detectar la presencia de un tapón de recipiente 222 en una propipeta.

La Figura 5(d) muestra una vista en perspectiva de un recipiente de reacción 221 de acuerdo con otro ejemplo. La configuración del recipiente de reacción 221 mostrada en la Figura 5(d) es generalmente similar a la configuración del recipiente de reacción mostrada en las Figuras 5(a)-5(c). En el ejemplo mostrado en la Figura 5(d), el tapón 222 tiene ahora un reborde que se extiende por sobre el borde de la base de recipiente 246 cuando se inserta. Esto asegura que cuando la tapa deslizante de un módulo termociclador se cierra, presiona el tapón 222 y lo asegura herméticamente. La superficie superior del tapón 222 puede extenderse cualquier distancia adecuada (p. ej., al menos aproximadamente 1 mm) sobre la superficie superior de la base de recipiente 245 cuando el tapón 222 se inserta en la base de recipiente 245.

Los ejemplos alternativos de recipiente de reacción incluyen un recipiente que se fabrica de un material flexible que se adapta a la forma del bloque calentador, en lugar de un material flexible que solamente se dobla ligeramente. En

aún otros ejemplos, el recipiente puede tener una sección transversal no circular, que tiene configuraciones en forma de cuñas, rectangulares o poligonales.

El recipiente de reacción descrito anteriormente puede usarse en un proceso para determinar un ácido nucleico en una muestra que usa un sistema que incluye un lugar de preparación y un módulo termociclador. El proceso puede incluir proporcionar en el lugar de preparación un tapón de recipiente con un elemento de manipulación y una base de recipiente configurados para interconectarse con seguro con el tapón de recipiente; pipetear un reactivo de amplificación hacia la base de recipiente con una punta de pipeta sostenida en un mandril; pipetear el ácido nucleico hacia la base de recipiente; levantar el tapón de recipiente mediante el uso del mandril para asir el elemento de manipulación; interconectar el tapón de recipiente a la base de recipiente; y mover el tapón de recipiente y la base de recipiente interconectados hacia el módulo termociclador. Cada uno de los elementos de este proceso se describe en mayor detalle anteriormente y más abajo. Este y otros procesos descritos en la presente invención pueden proporcionar el procesamiento eficiente de ácidos nucleicos, puesto que un mandril de pipetas puede usarse para realizar múltiples funciones.

F. Milipunta

Los ejemplos pueden incluir, además, el uso de milipuntas.

La Figura 6(a) muestra una milipunta de acuerdo con un ejemplo. La Figura 6(b) muestra una abertura de soporte de una milipunta. La Figura 6(c) muestra una milipunta en un mandril.

En los ejemplos, una milipunta 220 puede ser una punta de pipeta de capacidad relativamente grande llevada dentro de cada cartucho de ensayo y usada durante la fase de aislamiento. Múltiples procesos dentro del sistema pueden usar las milipuntas pero el sistema puede usar cada milipunta para las transferencias que implican un único cartucho de ensayo. En algunos casos, cada milipunta se usa solamente para las transferencias que implican un único cartucho de ensayo. Esto reduce la posibilidad de contaminación entre muestras. En algunos ejemplos, la milipunta tiene una capacidad de al menos un mililitro y se ahúsa hasta un orificio de pipeteo. Las milipuntas pueden acoplarse a las propipetas a través de un cono de acoplamiento flexible que soporta repetidas operaciones de eliminar y reemplazar. La longitud de la milipunta puede ser suficiente para alcanzar la profundidad de un tubo de 100 mm u otros recipientes de muestra usados en el sistema cuando se montan en un mandril de pipetas adecuado. Las milipuntas pueden incorporar elementos de barrera y de ventilación. Los materiales preferidos son los polímeros no reactivos conductores eléctricamente.

Como se muestra en las Figuras 6(a)-6(c), la milipunta 220 puede ser un cuerpo hueco generalmente cónico abierto en ambos extremos con simetría axial. La luz central desemboca en un orificio de pipeteo 220(b) en el vértice de las milipuntas y en una abertura de soporte 220(f) en la base de la milipunta. La abertura de soporte 220(f) se acopla a un mandril de propipetas durante el uso; los fluidos pipeteados entran y salen a través del orificio de pipeteo 220(b).

En algunos ejemplos, las paredes que forman la milipunta 220 son delgadas y cónicas; las paredes pueden tener aproximadamente 0.8 mm de grosor cerca de la base y aproximadamente 0.5 mm de grosor en el ápice. El grosor de la pared puede ser suficiente para dar a la milipunta 220 suficiente resistencia mecánica para penetrar en las películas de barrera en los recipientes o para abrir válvulas (por ejemplo, una válvula de "pico de pato" de un tubo recubierto). El cuerpo cónico puede ahusarse en varios segmentos. El estrechamiento segmentado permite ventajosamente a un orificio de pipeteo estrecho acoplarse a una punta de pipeta de gran capacidad. La punta de pipeta de gran capacidad soporta la transferencia de reactivos de una sola etapa, lo que ahorra tiempo y mejora la precisión de la transferencia. El orificio de pipeteo estrecho soporta una buena precisión de transferencia, lo que mejora directamente la precisión del ensayo. Los estrechamientos intermedios permiten tanto la alta capacidad como la buena precisión en una punta de pipeta de longitud práctica.

En algunos ejemplos, un cono de acoplamiento 220(a) se extiende desde la abertura de soporte 220(f) hasta una etapa diametral inferior que forma una superficie de asiento 220(a)-2. En otros ejemplos, la superficie de asiento puede ser nervaduras u otros salientes que se extienden ligeramente desde el extremo de la punta. La milipunta 220 continúa por debajo de la superficie de asiento como un cono superior que se extiende por la mayoría de la longitud de la parte. Un cono inferior 220(c) forma el extremo apical de la parte que en algunos ejemplos termina en un anillo plano de 1.3 mm de diámetro que rodea un orificio de pipeteo de 0.8 mm. El anillo se dispone perpendicular al eje largo de la milipunta 220. Un cono central 220(d) conecta el cono inferior 220(c) y el cono superior 220(e). Las paredes de la milipunta pueden tener un grosor constante (aproximadamente 0.8 mm) a través de toda la parte, excepto el cono inferior (220) y la abertura de soporte (220). Las paredes del cono inferior 220(c) pueden disminuir hacia el ápice. Los ángulos del cono interior que definen la luz pueden aumentar en pasos hacia el ápice. Los ángulos pueden ser de aproximadamente 0.8 grados en el cono de acoplamiento, aproximadamente 2.8 grados en el cono superior 220(e), aproximadamente 3.2 grados en el cono intermedio y aproximadamente 6.0 grados en el cono inferior 220(c) (todos medidos con respecto al eje de la milipunta).

El cono de acoplamiento 220(a) puede ser un cono flexible con una superficie interior lisa y sin nervaduras de soporte. La ausencia de nervaduras aumenta la flexibilidad y contribuye a una superficie interior lisa en las partes

moldeadas por inyección de plástico mediante la eliminación de marcas de hundimiento asociadas con las secciones de grosor variable. Las paredes más delgadas (aproximadamente 0.45 mm) contribuyen al aumento de la flexibilidad en el cono de acoplamiento. La flexibilidad en el cono de acoplamiento 220(a) tiene el beneficio de permitir que una milipunta se deforme elásticamente con una resistencia mínima cuando se acopla a un mandril de pipeteo. La deformación elástica permite ventajosamente la recuperación hasta cerca de la forma original, lo que permite al sistema cargar y descargar la milipunta desde varios mandriles de propipetas diferentes, mientras preserva un sellado hermético a los fluidos en cada uso.

En algunos ejemplos, el cono de acoplamiento 220(a) puede cambiar bruscamente el diámetro en la parte superior del cono superior lo que forma una superficie de asiento perpendicular al eje de la milipunta 220. Esta superficie de asiento puede descansar sobre una superficie complementaria en el cartucho de ensayo y soporta la milipunta 220 a una altura controlada y dentro de un lugar controlado. En algunos ejemplos, la interacción de la milipunta 220 a la altura de la superficie de asiento y el cartucho de ensayo controlan suficientemente la ubicación para permitir que los elementos de entrada en el mandril de propipetas descendiente alineen la milipunta 220 con el mandril durante la recogida de la milipunta. En algunos ejemplos, la superficie de asiento forma un anillo plano de aproximadamente 0.7 mm de ancho que rodea un núcleo de 7 mm.

El extremo abierto del cono de acoplamiento 220(a) que forma la abertura de soporte termina en un anillo de tope 220(a)-1 dispuesto perpendicularmente al eje de la milipunta 220. El anillo de tope puede interactuar con los elementos en un mandril de propipetas para proporcionar una relación fija entre la altura del mandril y la altura de la milipunta 220. Esto posiciona ventajosamente el orificio de pipeteo con respecto a la altura controlada de la propipeta para aspirar, dispensar y mezclar líquidos con mayor precisión.

Las milipuntas pueden incorporar una barrera de aerosol 220(h). En algunos ejemplos, la sección del cono superior 220(e) de la milipunta 220 incluye una disminución diametral interna brusca ligeramente por debajo de la superficie de asiento (con la milipunta orientada en la posición normal de funcionamiento con el orificio de la pipeta en la parte inferior). Esta disminución diametral forma un paso que puede retener un sustrato poroso autoportante como una barrera de aerosol. La barrera de aerosol reduce la probabilidad de contaminación durante el pipeteo al prevenir que los aerosoles o salpicaduras escapen de la parte superior de la milipunta 220.

Las milipuntas pueden incorporar elementos de ventilación. Los elementos de ventilación pueden servir para igualar la presión en un pocillo de reactivo, mientras una milipunta aspira o distribuye el contenido de un pocillo de reactivo a través de un sello de barrera flexible. Dado que tal película de barrera puede sellar eficazmente alrededor de una milipunta, la operación de pipeteo puede cambiar la presión en el pocillo de reactivo. Un cambio en la presión del pocillo de reactivo puede afectar la precisión de pipeteo o generar aerosoles que son una fuente potencial de contaminación. Los elementos de ventilación ventajosamente mantienen una trayectoria de flujo permeable al aire a través de la película de barrera mientras la milipunta se encuentra en el pocillo. Esta trayectoria de flujo permeable al aire permite una igualación más rápida de la presión a lo largo de la película de barrera, que reduce el efecto de la interferencia de la película de barrera sobre la precisión de pipeteo. La mejor precisión del pipeteo puede mejorar directamente la precisión del ensayo. En algunos ejemplos, los elementos de ventilación incluyen desviaciones bruscas de la pared exterior cónica de la milipunta, que de lo contrario sería lisa. Tales desviaciones pueden extenderse en la dirección vertical para al menos superponer la localización de la película de barrera durante el pipeteo. Los elementos de ventilación pueden incluir esquinas afiladas en el diámetro exterior, nervaduras sobresalientes, canales incisos o elementos similares. Además, el exterior del orificio de la pipeta con milipunta puede ser un anillo, cuyo plano está en ángulo recto con respecto al eje central de la milipunta. Tal configuración impide que se forme un sello hermético cuando el extremo inferior de la milipunta está en contacto con la parte inferior de un pocillo angulado, tal como el pocillo de reacción del cartucho de ensayo, lo que mejora de esta manera la exactitud de pipeteo.

En algunos ejemplos, las milipuntas conducen la electricidad. Esto tiene los beneficios de disipar los efectos de la electricidad estática y soportar las mediciones mediante un circuito de detección, tal como un sensor de líquido, como se describe con más detalle más abajo. La electricidad estática puede provocar que las partes ligeras sin una trayectoria de descarga acumulen carga, lo que provoca interacciones desfavorables con otras estructuras. Por ejemplo, una punta de pipeta que adquiere una carga (como por acoplamiento deslizando con un mandril de propipetas) puede repeler otras puntas de pipeta cargadas hasta tal punto que las puntas cargadas se desplazan de las ubicaciones conocidas. Las puntas desplazadas pueden quedar no disponibles para su uso y pueden interferir con otros mecanismos. Un método preferido para producir conductividad eléctrica en las milipuntas es la mezcla del polímero base con un material conductor tal como partículas de carbono o metálicas.

También se observa que las mediciones por un circuito de detección asociado con un mandril de pipetas pueden usarse para indicar la unión exitosa de la punta conductora al mandril y el desprendimiento de la punta conductora del mandril. También puede permitir la detección de líquido por medio del mandril a través de la punta de pipeta conductora, y proporcionar una indicación del nivel de llenado de una punta de pipeta conductora que transporta líquido. Un circuito de detección se describe con más detalle más abajo.

El proceso de conformación preferido para las milipuntas es el moldeo por inyección de plástico. Este tiene la ventaja de producir partes de alta calidad a bajo costo. En algunos ejemplos, el proceso de moldeo forma cada milipunta de un polipropileno cargado con carbono tal como RTP 199 X 106053A producido por RTP Company De Winona, Minnesota.

G. Unidad de carga de cartuchos

La Figura 7(a) muestra una vista superior en perspectiva de una unidad de carga de cartuchos de ensayo.

La Figura 7(b) muestra una vista superior parcial en perspectiva de una unidad de carga de cartuchos de ensayo.

La Figura 7(c) muestra una vista en perspectiva de un carril de presentación de cartucho de ensayo de una unidad de carga de cartuchos de ensayo.

La unidad de carga del cartucho de ensayo 112 sirve como área para cargar y almacenar temporalmente los cartuchos de ensayo 200 en el sistema. En funcionamiento, el operador puede cargar cartuchos de ensayo 200 nuevos en el sistema en la unidad de carga de cartuchos 112, también llamada CLU 112, sin interrumpir el funcionamiento normal del instrumento. Después de la carga, la CLU 112 puede leer marcas de identificación, tales como un código de barras, unidas a los cartuchos de ensayo cargados. El cartucho de ensayo 200 puede transportarse para permitir la adición de la muestra desde la propipeta para muestras 700 y el procesamiento por un dispositivo de transporte XYZ (descrito con más detalle más adelante). La CLU 112 puede transferir después el cartucho de ensayo 200 a la lanzadera de transferencia 898 (mostrada en la Figura 14) para su posterior procesamiento.

Como se muestra en la Figura 7(a), la CLU 112 puede incluir dos subunidades: un módulo de servicio 119 y un carril de presentación 113. En algunos ejemplos, la CLU 112 puede tener una compuerta móvil (no se muestra) que puede impedir selectivamente que los cartuchos se muevan desde un carril de servicio del módulo de servicio 119 al carril de presentación 113. Esta compuerta puede accionarse neumáticamente. También puede proporcionarse una puerta de acceso (no se muestra) para proporcionar otro acceso a la CLU 112. La alimentación a los motores de carril de servicio de la CLU puede cortarse cuando se abre la puerta de acceso, como una característica de seguridad.

Estas dos subunidades pueden estar separadas hasta que se monten sobre el sistema principal. El módulo de servicio 119 puede acoplarse y orientarse perpendicular al carril de presentación 113. El carril de presentación puede ser un ejemplo de un carril de carga. Los cartuchos de ensayo 200 pueden cargarse en el módulo de servicio 119. En un ejemplo, el módulo de servicio 119 puede incluir un lugar de almacenamiento que comprende una cavidad configurada para contener el cartucho de ensayo 200. Esta cavidad puede llevarse a la práctica como el espacio interior de un carril de cartucho. En algunos ejemplos, la ubicación de almacenamiento comprende dos carriles de cartuchos de servicio (112(b) y 112(c)) que contienen uno o más cartuchos de ensayo cada uno, una cubierta enclavada 112(a) (que puede ser una cubierta con bisagras o deslizable), un panel táctil para la interacción del operador y un lector de códigos de barras (no se muestra). Aunque la ubicación de almacenamiento comprende dos carriles de cartucho en este ejemplo, en otros ejemplos, la ubicación de almacenamiento puede comprender sólo uno, o incluso tres o más carriles de cartucho. En ejemplos, la cubierta deslizante de la CLU se bloquea a menos que los carriles de servicio estén inactivos y la compuerta móvil se cierra para evitar que el operador fuerce accidentalmente los cartuchos de ensayo en el carril de presentación durante la carga. Los ejemplos también pueden evitar el atascamiento.

Cada carril puede incluir una placa base de la CLU 118 para soportar y alinear los componentes de la unidad de carga de cartuchos 112, los rieles de la CLU 122 sobre los que descansan los cartuchos de ensayo, un transporte de carga tal como un impulsor 112(d) montado en un riel lineal y sensores que detectan la presencia de los cartuchos de ensayo 200. Estos sensores pueden ser sensores ópticos, eléctricos, magnéticos o electromagnéticos. Aunque el transporte de carga en este ejemplo es un impulsor, en otros ejemplos, el transporte de carga podría ser un dispositivo que tire de los cartuchos de ensayo hacia el carril de presentación del cartucho.

Los impulsores 112(d) pueden accionarse por un motor paso a paso y una correa de una manera similar a la placa impulsora 617, descrita previamente, de la unidad de presentación de muestras 110 y pueden tener una posición inicial dentro del módulo de servicio 119. El motor paso a paso puede tener un codificador. El sistema puede determinar el número de cartuchos de ensayo cargados al empaquetar los cartuchos mediante el uso del impulsor y mediante el uso de la posición del codificador. Puede usarse cualquier tipo adecuado de codificador.

En un ejemplo, el módulo de servicio 119 puede controlar la temperatura. El control de temperatura del módulo de servicio 119 puede lograrse mediante la inclusión de calentadores de película delgada, emisores de infrarrojos, dispositivos termoeléctricos, un flujo de aire calentado o refrigerado a través de la unidad, u otros medios. Los dispositivos de control de la temperatura pueden incorporarse o fijarse a una porción de la placa base de la CLU 118 que es adyacente a los carriles de servicio (112(b) y 112(c)). Diferentes porciones de la CLU pueden mantenerse a

diferentes temperaturas. Aunque se muestran dos carriles de servicio 112(b), 112(c), se entiende que los ejemplos pueden incluir cualquier número adecuado de carriles de servicio.

El módulo de servicio 119 puede incluir, además, un sensor de cubierta y un cierre. El cierre bloquea la cubierta 112(a) y se desbloquea cuando el impulsor 112(d) se mueve más allá de una posición designada. Alternativamente, el cierre puede moverse a la posición bloqueada y desbloqueada mediante el uso de un actuador lineal, cilindro neumático o solenoide. En un ejemplo, como característica de seguridad cuando se abre la cubierta (112(a)), los sensores del cartucho pierden potencia.

En funcionamiento, el usuario puede cargar los cartuchos de ensayo 200 en la CLU (112) como sigue:

- (a) El usuario señala su intención de añadir cartuchos de ensayo 200 a la CLU 112 al presionar un botón de "carga" (físico o virtual).
- (b) El sistema espera que los carriles de servicio se vuelvan inactivos.
- (c) Se cierra la compuerta móvil entre los carriles de servicio y presentación.
- (d) Los impulsores de la CLU 112(d) se mueven a sus posiciones iniciales.
- (e) El impulsor de la CLU 112(d) en el carril de cartucho frontal 112(c) se mueve a una posición de Cubierta Abierta designada para desbloquear la cubierta 112(a).
- (f) El usuario abre la cubierta 112(a), añade cartuchos de ensayo 200 a uno o más carriles de cartucho (112(b) y 112(c)), y cierra la cubierta 112(a).
- (g) (El impulsor de la CLU 112(d) en el carril de cartucho frontal 112(c) vuelve a la posición inicial para volver a bloquear la cubierta 112(a).
- (h) El impulsor (112(d)) mueve los cartuchos de ensayo 200 hacia adelante hasta que se atascan contra la compuerta móvil.

En algunos ejemplos, cada carril (112(b) y 112(c)) de la unidad de carga de cartuchos 112 puede contener hasta 50 cartuchos de ensayo 200. En otros ejemplos, el número de cartuchos de ensayo mantenidos por cada carril puede ser más o menos de 50. En algunos ejemplos, los cartuchos de ensayo pueden cargarse en un carril de cartuchos mediante el uso de un cargador de cartuchos, en lugar de individualmente.

Como se muestra en la Figura 7(b) cada carril de cartucho (112(b) y 112(c)) puede configurarse para contener tipos específicos de cartuchos de ensayo 200. En un ejemplo, se utiliza un tipo de cartucho de ensayo 200 para el aislamiento de ADN y se usa un segundo tipo de cartucho de ensayo 200 para el aislamiento de ARN. Esta configuración puede añadirse para cambiarse por un usuario. Por ejemplo, si el operador generalmente estudia solamente muestras de ADN, ambos carriles de cartucho (112(b) y 112(c)) pueden configurarse para los cartuchos de ensayo 200 de ADN. La configuración puede realizarse mediante la unión de una barra de identificación 112(f) al carril de cartucho (112(b) y 112(c)) en una de las dos ubicaciones. Por ejemplo, la fijación de la barra de identificación 112(f) hacia el frente del sistema puede configurar el carril de cartucho (112(b) o 112(c)) para cartuchos de ensayo de ARN; la unión de la barra de identificación 112(f) hacia la parte posterior del sistema puede configurar el carril de cartucho (112(b) o 112(c)) para cartuchos de ensayo de ADN. Alternativamente, los carriles de cartucho (112(b) y 112(c)) pueden configurarse sin una barra de identificación 112(f) o con barras de identificación 112(f) en ambas posiciones para designar tipos adicionales de cartuchos de ensayo. En algunos ejemplos, las barras de identificación 112(f) pueden tener una sección transversal cuadrada, sin embargo pueden existir otras configuraciones, incluidas las secciones transversales asimétricas. También puede haber un sensor debajo de cada posición de la barra de identificación 112(f) para cada carril de cartucho (112(b) y 112(c)) que puede detectar la configuración especificada. Cada barra de identificación 112(f) puede incluir, además, marcas codificadas para alertar al operador sobre la configuración.

Aunque las barras de identificación se describen en detalle, se entiende que los ejemplos no se limitan al uso de barras de identificación y que puede usarse cualquier dispositivo de identificación de cartucho adecuado. Por ejemplo, en lugar de barras de identificación, cada cartucho podría tener una etiqueta RF ID (u otro dispositivo de identificación) que podría detectarse por un sensor en cada carril de cartucho 112(b), 112(c). Tal mecanismo de identificación puede ser de naturaleza mecánica o puede usar algún modo de operación eléctrico, óptico o magnético.

Como se muestra en la Figura 4(a)-1, puede diseñarse un cartucho de ensayo 200 para que tenga un elemento de codificación 224, que puede colocarse en diferentes ubicaciones en la trama vertical 226 u otras ubicaciones adecuadas del cartucho de ensayo 200 para interactuar con la barra de identificación 112(f) y designar diferentes tipos de cartucho de ensayo 200. Cuando se coloca un cartucho de ensayo 200 en un carril de cartucho (112(b) y 112(c)) de la CLU 112, configurado correctamente, la barra de identificación 112(f) entra en este elemento de codificación. La falla de un cartucho de ensayo 200 para asentarse apropiadamente dentro del carril de cartucho (112(b) y 112(c)) puede alertar al operador del uso de un cartucho de ensayo incorrecto. Otros tipos de cartucho de ensayo 200 pueden designarse mediante la incorporación de un elemento de codificación 224 que incluye una muesca ancha que acomoda múltiples barras de identificación 112(f) dentro de un carril de cartucho (112(b) y

112(c)). Los cartuchos de ensayo 200 también pueden diseñarse sin un elemento de codificación, para la ocupación del carril de cartucho (112(b) y 112(c)) configurado sin una barra de identificación 112(f).

El uso de los elementos de codificación descritos anteriormente y la barra de identificación tiene una serie de ventajas. Debido a que los elementos de codificación y la barra de identificación son visibles para el usuario, el usuario no puede cometer un error al colocar el cartucho incorrecto en el carril de cartucho incorrecto. Además, si se coloca un cartucho de ensayo en la posición incorrecta, después puede que no sea posible cerrar la cubierta de la CLU. Los ejemplos reducen por lo tanto la posibilidad de error del operador.

Como se muestra en la Figura 7(a), el carril de presentación de la CLU 113 puede colocarse adyacente al módulo de servicio 119. Un ejemplo del carril de presentación de la CLU 113 se muestra con más detalle en la Figura 7(c). El carril de presentación 113 puede incluir un carro de presentación 113(b) que se mueve a lo largo de un carril de presentación de la CLU 113(c), una guía de presentación de la CLU 113(a) que proporciona una ubicación exacta del cartucho de ensayo 200 en las direcciones X y Z, y un soporte vertical de presentación de la CLU 113(d) que se acopla y proporciona soporte para las estructuras antes mencionadas. El carro de presentación de la CLU 113(b) puede accionarse por un motor paso a paso y una correa de regulación de manera similar a la usada por el carro de presentación de la unidad de presentación de muestras 110. En un ejemplo, el carril 113 de presentación de la CLU recibe un cartucho de ensayo 200 de cualquiera de los dos carriles de cartucho (112(b) y 112(c)) y luego transporta el cartucho de ensayo 200 al sistema para su procesamiento. El carril de presentación del cartucho 113 puede estar en la trayectoria de movimiento de la propipeta para muestras 700. En tal ejemplo, el carril de presentación de cartucho 113 puede incluir un orificio o separación 111 (que se muestra también en la Figura 7(a)) en la guía de presentación 113(a) a través de la cual la propipeta con milipunta 704 de la propipeta para muestras 700 puede acceder al cartucho de ensayo 200. Puede estar presente también otra separación 113(f) en la guía de presentación 113(a) para permitir el acceso a un dispositivo de transporte XYZ. El carril de presentación de la CLU 113 puede incluir múltiples puntos de interfaz con un dispositivo externo, tal como el pórtico XYZ 130, con el fin de satisfacer las necesidades de planificación y reducir los problemas de contaminación. En algunos ejemplos, el sistema puede tener carriles de presentación de cartuchos dispuestos en ambos extremos de los carriles de servicio.

Una unidad de accionamiento 113(e) puede acoplarse al soporte vertical 113(a). Puede usarse para accionar el carro de cartucho 113(b) a lo largo del carril de presentación de la CLU 113. Puede incluir componentes tales como una polea conductora, un tensor de resorte y una correa de transmisión.

En algunos ejemplos, el carril de presentación 113 puede tener control de temperatura. El control de la temperatura del carril de presentación 113 puede conseguirse mediante la inclusión de calentadores de película delgada, emisores infrarrojos, dispositivos termoelectrónicos, un flujo de aire calentado a través de la unidad, u otros medios. Tales dispositivos pueden unirse al soporte vertical de presentación de la CLU 113(d). Alternativamente, la guía de presentación de la CLU 113(a) puede incluir uno o más faldones próximos al cartucho de ensayo 200 y permitir la incorporación de dispositivos de control de temperatura por medios similares. El carril de presentación 113 puede incluir, además, un dispositivo para medir la temperatura del paquete de reactivos. Los dispositivos de detección de temperatura adecuados incluyen sensores infrarrojos de temperatura.

Los ejemplos pueden incluir otras variaciones. Por ejemplo, aunque se muestran dos carriles de servicio en los ejemplos que se describieron anteriormente, otros ejemplos pueden incluir de uno a tres carriles de servicio para diferentes tipos de cartuchos. Además, otros ejemplos pueden comprender un carril de derivación o una posición de carga dedicados para un cartucho "único". Por ejemplo, si el sistema normalmente sólo se carga con cartuchos de ADN y existe una necesidad no prevista de ejecutar un ensayo de ARN, un único cartucho de ARN podría cargarse en un carril de servicio de derivación (u otra posición separada designada) en lugar de tener que descargar y recodificar uno de los carriles de servicio. En otro ejemplo, podría haber una posición dedicada inmediata (tiempo de respuesta corto) o carril para un cartucho de ensayo designado para su uso con una muestra inmediata. En otro ejemplo más, la unidad de carga de cartuchos puede contener cartuchos de ensayo 200 en una disposición radial o circular, tal como, por ejemplo, soportada por un soporte giratorio.

Sin embargo, otros ejemplos pueden relacionarse con el uso de un carril de servicio inespecífico que contiene tipos de cartucho mezclados, en el que el sistema utiliza un dispositivo de recogida y colocación para seleccionar y transferir cartuchos individuales al carril de presentación. Puede usarse también un sistema de visión para distinguir diferentes tipos de cartuchos de ensayo.

Otros elementos funcionales pueden incluirse en la CLU. Por ejemplo, puede ser conveniente incorporar un dispositivo mezclador en la CLU para suspender el contenido del cartucho. Por ejemplo, en algunos ejemplos se podría usar un mezclador orbital o un mezclador ultrasónico.

H. Unidad de almacenamiento de reactivos

La Figura 8(a) muestra una vista superior en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos

La Figura 8(b) muestra una vista ampliada del frente de una unidad de almacenamiento de reactivos

La Figura 8(c) muestra una pared interior de una unidad de almacenamiento de reactivos

La unidad 124 de almacenamiento de reactivos, o RSU, puede usarse como un depósito para paquetes de reactivos 400 en el sistema. La unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede facilitar el almacenamiento en el sistema de paquetes de reactivos 400, lo que mejora ventajosamente la estabilidad de los reactivos en el sistema y reduce la necesidad de almacenar reactivos en un dispositivo separado cuando el sistema no está en uso. La RSU puede tener un sensor de presión (no se muestra) para detectar la presión del aire ambiente.

En una modalidad de la invención, la unidad de almacenamiento de reactivos 124 tiene una placa base 132, una pared proximal 130 de un cuerpo dispuesto sobre la placa base 132, una pared distal 148 opuesta a la pared proximal 130 y una cubierta 128. La placa base 132, la pared distal 148 y la pared proximal 130 pueden definir una cavidad. La cubierta puede incluir un resorte de amortiguación para controlar la velocidad de abertura. La superficie interior de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incorporar elementos de guía 136 que alinean los paquetes de reactivos de ensayo en la inserción.

La unidad puede tener control de temperatura para mantener la integridad de los reactivos. Las diferentes áreas de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 pueden mantenerse a diferentes temperaturas. El control de temperatura puede proporcionarse por una o más unidades térmicas eléctricas 134 que están en comunicación térmica con la placa base 132 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Otros medios para proporcionar control de temperatura incluyen el uso de canales dentro de la placa base 132 que conducen fluidos, la dirección de gases refrigerados hacia el interior de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 o contra una superficie en contacto térmico con la unidad, y el posicionamiento de una unidad de refrigeración mecánica en contacto térmico con la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Tales dispositivos de control de temperatura pueden incorporar además intercambiadores de calor y ventiladores o dispositivos similares para eliminar más eficientemente el calor de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Otros elementos para mantener la integridad de los reactivos durante el almacenamiento, tal como los dispositivos mezcladores para mantener mezclado y en suspensión el contenido del paquete de reactivos 400, pueden incorporarse en la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Tales dispositivos mezcladores incluyen balancines, mezcladores orbitales y dispositivos ultrasónicos.

La cubierta 128 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incluir una o más puertas de acceso 126, tal como se muestra en la Figura 8(a). Estas pueden abrirse para añadir o retirar los paquetes de reactivos y cerrarse durante el funcionamiento normal. En una modalidad, la puerta de acceso 126 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 se construye en una o más secciones que se unen a la cubierta 128 por una bisagra. Alternativamente, la puerta de acceso 126 puede moverse a lo largo de una pista incorporada en la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Esta puerta 126 sirve para reducir la contaminación, controlar la evaporación y para ayudar a controlar la temperatura dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. En algunas modalidades, las puertas de acceso 126 pueden ser opacas para proteger los reactivos sensibles a la luz.

Como se muestra en la Figura 8(b) la pared proximal 130 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incluir, además, uno o más indicadores de estado 140 que indican la condición de los paquetes de reactivos de ensayo contenidos dentro de la unidad. Estos indicadores de estado 140 pueden indicar la presencia o ausencia de un paquete de reactivos de ensayo en una ubicación particular dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124, indican que un paquete de reactivos de ensayo 400 necesita reemplazarse, o de cualquier otra manera proporcionan al usuario señales para el funcionamiento de la unidad. En una modalidad, los indicadores de estado 140 son LED codificados por color; las modalidades alternativas incluyen pero no se limitan a lámparas incandescentes, una pantalla LCD u otros indicadores visuales adecuados. En otra modalidad, la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incorporar alarmas audibles para indicar el estado de los paquetes de reactivos 400 almacenados en ella. En aún otra modalidad, la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede proporcionar información al controlador del sistema en relación con el estado de los paquetes de reactivos 400 almacenados en ella. En aún otra modalidad, los indicadores de estado 140 pueden reemplazarse con las notificaciones de usuario en el monitor del sistema o en un dispositivo remoto (por ejemplo, un dispositivo móvil).

La pared distal 148 puede incluir mecanismos que aseguran los paquetes de reactivos dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y medios para direccionar los dispositivos de memoria de lectura/escritura incorporados en los paquetes de reactivos 400, como se muestra en la Figura 8(c). El interior de la pared distal 148 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incluir una o más unidades de cierre 144 para asegurar el paquete de reactivos 400, que puede incluir un cierre mecánico. La unidad de cierre de la RSU 144 puede ser similar en diseño a la presilla del bastidor 554 de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 mostrada en la Figura 13(d). En una modalidad, al contactar con el paquete de reactivos 400, la unidad de cierre 144 se empuja contra este y la presión se proporciona por un miembro flexible tal como un resorte. El resorte puede actuar también como una trayectoria a tierra para otros componentes de la unidad de almacenamiento de reactivos 124, tal como una unidad térmica eléctrica 134. El paquete de reactivos 400 puede liberarse de esta unidad de cierre 144 cuando se aplica presión al mecanismo de cierre mediante la propipeta de pórtico XYZ, que usa una micropunta desechable 542. En una modalidad alternativa, la pared distal puede incluir aberturas situadas de manera que la adición de un nuevo paquete de reactivos 400 a una posición ocupada por un paquete de reactivos gastado impulsa el paquete de

reactivos agotado a través de la abertura asociada con esa posición de almacenamiento. En tal modalidad, el paquete de reactivos gastado se dirigiría a un recipiente de residuos.

En un ejemplo, la pared distal 148 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incluir, además, un lector de paquete de reactivos 146, que incluye un dispositivo para interrogar unidades de memoria direccionables 426 incorporadas en los paquetes de reactivos de ensayo 400, como se muestra en la Figura 9(c). Las unidades de memoria direccionables 426 pueden incluir circuitos integrados RFID, dispositivos de memoria de contacto tales como los dispositivos 1-Wire y los dispositivos iButton. Estos pueden almacenar información relacionada con lotes específicos de reactivos, información relacionada con el cartucho al que se une la unidad de memoria, o ambos. La pared distal 148 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incluir, además, dispositivos para detectar la presencia de un paquete de reactivos de ensayo 400, que incluye pero no se limita a un sensor de efecto Hall, un sensor óptico o un sensor gravimétrico.

Las temperaturas reducidas dentro de la unidad de reactivos pueden conducir a la formación de condensación sobre la superficie interior de la cubierta 128, particularmente en un entorno húmedo. Dado que esta condensación puede ser una fuente de contaminación si cae dentro de un paquete de reactivos 400, la cubierta 128 de la unidad de almacenamiento de reactivos puede estar en contacto térmico con uno o más dispositivos de calentamiento. Tales dispositivos de calentamiento calientan la cubierta 128, lo que evita ventajosamente la acumulación de condensación sin sobrecargar la capacidad de los dispositivos de refrigeración que están en contacto térmico con la placa base 132. Los dispositivos de calentamiento adecuados pueden incluir calentadores de resistencia, calentadores de película delgada y emisores de infrarrojos. La temperatura interior de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede mantenerse mediante el uso de uno o más sensores de temperatura que forman parte de un lazo de realimentación de temperatura.

En una modalidad, la cubierta 128 de la unidad de almacenamiento de reactivos también incluye orificios, perforaciones, canales o medios de entrada similares para un dispositivo de pipeteo para acceder al contenido de los paquetes de reactivos de ensayo 400 que se mantienen dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 sin necesidad de abrir la unidad y exponer su contenido al medio ambiente. Tales aberturas pueden proporcionarse también para que el pórtilo XYZ libere una unidad de cierre 144 que asegura un paquete de reactivos 400 dentro de la RSU 124, como se indicó anteriormente. En algunos ejemplos, la cubierta 128 de la unidad de almacenamiento de reactivos se protege por un conjunto de puertas accionadas que cubren las perforaciones u otros medios de entrada cuando no se accede a la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

La Figura 8(d) muestra una vista frontal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos de acuerdo con otra modalidad de la invención. La Figura 8(e) muestra una porción de una vista frontal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos de acuerdo con otra modalidad de la invención. En las Figuras 8(d) y 8(e), la cubierta 128 de la RSU, la pared distal 148 de la RSU, la puerta de acceso 126, la placa base 132, la placa fría 138, el elemento de guía 136 y la pared proximal 130 en la unidad de almacenamiento de reactivos 124, así como el paquete de reactivos 400 y el mango de paquete de reactivos 406, se describieron anteriormente, y las descripciones anteriores se incorporan en la presente descripción.

La Figura 8(d) muestra adicionalmente una barrera de ruido acústico 166 en el frente de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y unos pasadores de alineación 164 en la parte trasera de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. La barrera de ruido acústico 166 puede comprender cualquier material aislante acústico adecuado, (por ejemplo, una espuma reductora de ruido), para reducir el ruido generado por los componentes internos (por ejemplo, un ventilador) de la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

La Figura 8(f) muestra una vista lateral de sección transversal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos. La Figura 8(g) muestra otra vista lateral de sección transversal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de reactivos. Como se muestra en la presente descripción, la unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede tener una fuente de calor en una región superior de la unidad de almacenamiento de reactivos 124, y una fuente fría en una región inferior. Como se muestra en la Figura 8(f), la parte superior puede incluir un calentador 172, que puede servir para reducir la condensación que puede ser una fuente de contaminación. Puede usarse cualquier dispositivo de calor adecuado que incluya una bobina de calentamiento eléctrica, bobinas de calentamiento con fluidos calientes que pasen a través de ellas y uno o más calentadores de película delgada. La unidad de almacenamiento de reactivos 124 puede incluir un piso cónico 170 que sirve para guiar el condensado fuera de la unidad, y puede acoplarse operativamente a un disipador de calor con aletas 174 y un ventilador 180. El ventilador 180 puede controlarse por un controlador (por ejemplo, en una placa de datos 168) que utiliza datos proporcionados por sensores para modular la velocidad del ventilador y, de esta manera, minimizar el ruido, y puede acoplarse a un colector de admisión 186 (que se muestra en la Figura 8(g)), y un colector de escape 188. Tales sensores pueden monitorear la temperatura ambiente, la humedad ambiental y la temperatura interna de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Un sello 184 puede impedir la mezcla del aire entrante y saliente. Con referencia de nuevo a la Figura 8(f), un canal de condensado 173, un puerto de condensado 176 y una bandeja de condensado 178 pueden usarse para eliminar el condensado del piso cónico 170 de la placa fría 130.

En los ejemplos de la invención, un algoritmo puede utilizar información sobre la presión del aire ambiente, la temperatura ambiente y la temperatura del disipador de calor para controlar la velocidad del ventilador. Esto puede reducir ventajosamente el ruido y el consumo de energía. La lógica del algoritmo puede encontrarse en una unidad de memoria (por ejemplo, un chip de memoria) en una placa de datos 168 en la unidad de almacenamiento de reactivos 124 o alejada de ella.

La Figura 8(h) muestra una vista de sección transversal en perspectiva que muestra una porción posterior de una unidad de almacenamiento de reactivos. Como se muestra, la unidad de cierre 144 anteriormente descrita puede comprender un cierre 144(a), que puede empujarse hacia una posición delantera por un resorte de cierre 144(b). El resorte de cierre 144(b) podría ser una tira flexible de metal, un resorte de torsión, u otro elemento de empuje. La Figura 8(h) también muestra un sensor de presión de paquete 192, así como un contacto eléctrico 190. Estos elementos pueden detectar la presencia del paquete de reactivos 400. El contacto eléctrico 190 también puede usarse para leer información de un elemento de memoria unido al paquete de reactivos 400.

La Figura 8(h) también muestra una primera abertura 128(a) y una segunda abertura 128(b) en la cubierta 128. La primera abertura 128(a) se dispone por encima de un pocillo 400(a) del paquete de reactivos 400. Una propipeta (no se muestra) puede acceder a un reactivo en el pocillo de reactivo 400(a).

La segunda abertura 128(b) proporciona acceso a un extremo del cierre 144(a), de manera que puede insertarse una sonda (tal como una punta de pipeta) en la segunda abertura 128(b) y puede proporcionar una fuerza hacia abajo, lo que provoca de esta manera que un elemento de liberación trasera 144(a)-2 del cierre 144(a) se mueva hacia abajo mientras el sujetador frontal 144(a)-1 del cierre 144(a) gira hacia arriba. Una porción de pivote 144(a)-3 está entre el sujetador 144(a)-1 y el elemento de liberación 144(a)-2. Una vez que esto sucede, el cierre 144(a) se desacopla de la cavidad de cierre 430 (que puede ser un ejemplo de un elemento de acoplamiento) del paquete de reactivos 400. El paquete de reactivos 400 se impulsa hacia fuera (se expulsa) y hacia la parte frontal de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 por la placa de expulsión de resorte 194 asegurada a una pared trasera 149 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Esto distingue de manera ventajosa el paquete de reactivos 400 que se va a retirar de la unidad de almacenamiento de reactivos, lo que simplifica esta tarea para el usuario. La placa de expulsión de resorte 194 podría ser cualquier otro miembro resiliente adecuado (por ejemplo, un resorte).

Así, una modalidad de la invención se dirige a un método que comprende alinear una sonda con una abertura en una unidad de almacenamiento. La unidad de almacenamiento podría ser una unidad de almacenamiento de reactivos. A continuación, el método incluye insertar la sonda a través de una abertura en la unidad de almacenamiento e impulsar un cierre a medida que la sonda se inserta a través de la abertura, lo que provoca de esta manera que el cierre se desacople de una cavidad de cierre de un paquete fungible retenido dentro de la unidad de almacenamiento. El paquete fungible puede ser un paquete de reactivos o un paquete de puntas de pipeta, etc. Tales modalidades usan ventajosamente una sonda (por ejemplo, una pipeta) que puede tener otros usos que incluyen pipetear o mover los componentes dentro del sistema.

En un ejemplo alternativo, un cierre 144(a) podría hacerse girar fuera de la cavidad de cierre 430 de un paquete de reactivos 400 al aplicar presión mediante el uso de un actuador lineal. Tales actuadores lineales pueden incluir un solenoide, accionamiento de motor, pistón hidráulico o neumático u otro actuador adecuado.

En algunas modalidades, como se muestra anteriormente, el paquete de reactivos comprende además un segundo pocillo, y la cubierta incluye además una tercera abertura, y la tercera abertura de la cubierta se alinea sobre el segundo pocillo, lo que proporciona de esta manera el acceso de la propipeta al segundo pocillo. La primera, la segunda y la tercera aberturas se disponen linealmente en tales modalidades (por ejemplo, como se muestra en la Figura 8(h), las aberturas en la cubierta 128 por encima de los pocillos de reactivos que incluyen el pocillo de reactivo 400(a) y el elemento de liberación 144(a)-2 se alinean de una manera lineal).

La Figura 8(i) muestra una porción de una cubierta de unidad de almacenamiento de reactivos mientras interactúa con un elemento de contención 197 de un paquete de reactivos 400. Ambos lados del paquete de reactivos 400 pueden incluir elementos de contención en forma de L (u otras formas) que pueden adaptarse a una pared de cubierta interna 128(b). Como se muestra, pueden existir múltiples paredes paralelas 128(b) que se extienden hacia abajo desde una porción horizontal principal de la cubierta 128. Estos elementos pueden ayudar a asegurar que el paquete de reactivos 400 se sitúe adecuadamente en su correspondiente ranura en la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

Como alternativa a las unidades de almacenamiento de reactivos que mantienen el paquete de reactivos en una posición fija, otros ejemplos incluyen una unidad de almacenamiento de reactivos en la que los paquetes de reactivos se almacenan en una unidad de almacenamiento con temperatura controlada, tal como un refrigerador, y se trasladan a un área de pipeteo de reactivos según sea necesario. En aún otra modalidad de la invención, la unidad de almacenamiento de reactivos puede contener paquetes de reactivos 400 en una disposición radial o circular tal como, por ejemplo, soportada por un soporte giratorio. En aún otra modalidad de la invención, la unidad de almacenamiento de reactivos puede contener paquetes de reactivos 400 en una disposición radial o circular, tal

como, por ejemplo, soportada por un soporte giratorio. En tal modalidad, los paquetes de reactivos 400 pueden almacenarse en un portador giratorio que gira sobre su eje central para presentar un paquete de reactivos específico a un dispositivo de pipeteo. Alternativamente, los paquetes de reactivos 400 pueden almacenarse en ubicaciones fijas y acceder a ellos mediante dispositivos de transferencia con múltiples grados de libertad. Los dispositivos de transferencia para tal modalidad incluyen un manipulador XYZ o un brazo articulado con un elemento de agarre o soporte adecuado.

I. Paquete de reactivos

La Figura 9(a) muestra una vista superior en perspectiva de una porción de un paquete de reactivos

La Figura 9(b) muestra una vista en corte de un paquete de reactivos

La Figura 9(c) muestra una vista en despiece de un paquete de reactivos

La Figura 9(d) muestra una tapa barrera de un paquete de reactivos

La Figura 9(e) muestra una porción de extremo de un paquete de reactivos

El sistema puede almacenar reactivos en forma de un paquete de reactivos 400. En algunos ejemplos, como se muestra en la Figura 9(a), un paquete de reactivos 400 puede ser un material fungible multiuso que contiene reactivos útiles para realizar un tipo de ensayo varias veces. El paquete de reactivos 400 puede almacenar suficientes reactivos para soportar la realización de 20 a 100 ensayos individuales de un tipo especificado. En un ejemplo, el paquete de reactivos 400 almacena suficiente reactivo para soportar la realización de 50 (o más o menos que esto) ensayos individuales de un tipo especificado. El sistema dedica cada paquete de reactivos a un solo tipo de ensayo y requiere solamente un solo paquete de reactivos 400, en combinación con un cartucho de ensayo 200, para suministrar todos los reactivos necesarios para un ensayo. En algunos ejemplos, los paquetes de reactivos 400 almacenan reactivos usados para múltiples tipos de ensayo. Los reactivos almacenados en el paquete de reactivos 400 pueden ser estables a temperatura ambiente. Alternativamente, los reactivos almacenados en el paquete de reactivos 400 pueden usar almacenamiento refrigerado para su estabilidad.

El diseño del sistema puede asignar almacenamiento de reactivos entre los paquetes de reactivos 400 y los cartuchos de ensayo 200, con base en la especificidad del ensayo y las necesidades de condiciones de almacenamiento. En algunos ejemplos, los reactivos almacenados en los cartuchos de ensayo 200 pueden determinarse por el tipo de espécimen. Por ejemplo, un cartucho de ensayo de ADN puede almacenar reactivos relacionados con la extracción y purificación de ADN independientemente de si el sistema usa ese cartucho de ensayo para realizar un ensayo de *Chlamydia trachomatis* ("CT") y un ensayo de *Neisseria gonorrhoeae* ("NG") o un ensayo de citomegalovirus ("CMV"). En un ejemplo, los paquetes de reactivos 400 almacenan reactivos que son específicos para un analito particular. En otro ejemplo, los paquetes de reactivos 400 almacenan reactivos que requieren almacenamiento refrigerado. En todavía otro ejemplo, los paquetes de reactivos 400 almacenan tanto reactivos que son específicos para un analito particular, como reactivos que requieren almacenamiento refrigerado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: (1) un paquete de reactivos CMV que almacena cebadores de amplificación específicos para un ensayo de CMV, (2) un paquete de reactivos que almacena enzimas de acromopeptidasa o proteinasa K que se usan para múltiples tipos de ensayo y requieren almacenamiento refrigerado, y (3) un paquete de reactivos que almacena tanto (a) cebadores de amplificación para un ensayo CT y NG como (b) enzimas acromopeptidasa o proteinasa K que se usan para múltiples tipos de ensayo. Otros tipos de reactivos pueden usarse en otros ejemplos. Los materiales pueden transferirse entre los receptáculos de reactivos (408, 414) de un paquete de reactivos 400 dado, mientras se almacena en la unidad de almacenamiento de reactivos 124. En algunos ejemplos pueden transferirse materiales entre los receptáculos de reactivos (408, 414) de diferentes paquetes de reactivos 400 mientras que los paquetes de reactivos se almacenan en la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

Como se muestra en la Figura 9(a), el paquete de reactivos 400 puede incluir un cuerpo alargado generalmente rectangular, formado para incluir receptáculos de reactivos múltiples que incluyen uno o más receptáculos de reactivos grandes 408 y uno o más receptáculos de reactivos relativamente más pequeños 414, así como elementos para facilitar el manejo y la automatización. Los receptáculos grandes y pequeños 408, 414 se alinean en una disposición lineal en este ejemplo.

En algunos ejemplos, el paquete de reactivos 400 puede fabricarse mediante moldeo por inyección. Alternativamente, el paquete de reactivos 400 puede fabricarse mediante el ensamblaje de los receptáculos de reactivos individuales 408, 414. En tal ejemplo, los receptáculos de reactivos individuales 408, 414 pueden unirse mediante el uso de adhesivos, soldadura o fijación a un armazón.

El paquete de reactivos puede tener un extremo proximal 450 y un extremo distal 404 en extremos opuestos del cuerpo alargado. La orientación de los receptáculos de reactivos define la parte superior e inferior del paquete de

reactivos; los receptáculos de reactivos están abiertos en la parte superior y cerrados en la parte inferior y laterales. El paquete de reactivos 400 puede ser opaco para proteger los reactivos fotosensibles de la luz. En un ejemplo, el paquete de reactivos 400 se hace un plástico relleno de carbono, que puede ser conductor o tener propiedades antiestáticas.

En algunos ejemplos, los receptáculos de reactivos (408, 414) se alinean en una sola fila (o están en una disposición lineal) a lo largo del eje largo del paquete de reactivos. Esto proporciona ventajosamente un almacenamiento compacto y, adicionalmente, permite que superficies de transferencia de calor flanqueen dos lados de cada receptáculo de reactivos durante el almacenamiento. Esta proximidad por dos lados ayuda a mantener los reactivos a la temperatura de almacenamiento deseada, lo que mejora la estabilidad del reactivo y ayuda a asegurar la calidad del reactivo. Los receptáculos de reactivos 408, 414 pueden ser recipientes abiertos de sección transversal generalmente rectangular, orientados paralelamente al eje principal del paquete de reactivos 400. Esta disposición produce un buen contacto térmico con superficies fijas de transferencia de calor cuando un usuario desliza los paquetes de reactivos en la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

Los receptáculos de reactivos 408, 414 pueden definirse por paredes relativamente finas para permitir un intercambio de calor rápido. Una pared vertical 447 puede separar receptáculos de reactivos adyacentes 408, 414. En un ejemplo, los receptáculos de reactivos individuales 408, 414 no comparten paredes con otros receptáculos de reactivos 408, 414. Ventajosamente, las paredes separadas evitan la fluencia del fluido entre los receptáculos de reactivos adyacentes 408, 414, lo que reduce la posibilidad de contaminación del reactivo. Las paredes del receptáculo de reactivos pueden extenderse por debajo de la parte inferior para formar elementos para estar en pie 444 que terminan en una altura común y apoyan el paquete de reactivos en las superficies planas de trabajo.

Los receptáculos de reactivos 408, 414 pueden ahusarse hacia la parte inferior para facilitar el moldeo. Como se muestra en la Figura 9(b), la parte inferior de cada receptáculo de reactivos 408, 414 también puede inclinarse hacia abajo centralmente para minimizar el volumen muerto durante el pipeteo. En algunos ejemplos, la porción de la parte inferior 446 de cada receptáculo tiene una configuración piramidal inversa.

Un paquete de reactivos 400 de acuerdo con un ejemplo puede alojar volúmenes suficientes de reactivos para múltiples instancias de un ensayo. En algunos ejemplos, cada paquete de reactivos 400 incluye reactivos para de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 casos de un ensayo y en algunos casos aproximadamente 50 casos. En algunos ejemplos, puede suministrarse un paquete de reactivos 400 con receptáculos de reactivos vacíos o parcialmente llenos (408, 414), a los que se transfieren subsecuentemente reactivos de recipientes a granel, tales como botellas. Los receptáculos de reactivos individuales pueden tener dimensiones diferentes para adaptarse a los requisitos de un tipo de ensayo. Los factores que pueden determinar el tamaño de un receptáculo de reactivos incluyen el número de usos deseados para el tipo de paquete de reactivos, los problemas de estabilidad dependientes de la concentración con los componentes del reactivo y la necesidad de minimizar el volumen de la mezcla final de reacción. Como se indicó anteriormente, en algunos ejemplos, cada paquete de reactivos puede incluir un receptáculo de reactivos grande 408 y una pluralidad de receptáculos de reactivos pequeños 414. En un ejemplo, un paquete de reactivos 400 tiene seis o más receptáculos de reactivos pequeños 414. Cada receptáculo de reactivos 408, 414 puede ser lo suficientemente grande para alojar una micropunta 542 usada para retirar un volumen de reactivo para usar en un ensayo. En un ejemplo preferido, los receptáculos de reactivos grandes 408 tienen la capacidad de almacenar aproximadamente 3.0 mL de fluido y los receptáculos de reactivos pequeños 414 tienen la capacidad de almacenar aproximadamente 1.2 mL de fluido. Cada receptáculo de reactivos 408, 414 puede incluir capacidad adicional para mantener al menos un espacio libre superior 452 de 7 mm entre la superficie del líquido de un reactivo 448 y una tapa barrera 418 que cubre el receptáculo de reactivo 408, 414 cuando se llena con el reactivo 448. El espacio libre superior 452 (que puede estar lleno de aire) puede servir para aislar el reactivo almacenado del calor aplicado a la parte superior del paquete de reactivos 400 cuando se mantiene dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

Como se muestra en la Figura 9(a) y 9(c), el paquete de reactivos 400 puede incluir elementos para facilitar la manipulación y automatización, que incluyen una sección de contención 412 (que incluye los receptáculos 408, 414), un mango de agarre 406, una tapa barrera 418, una cubierta de almacenamiento 416, una memoria electrónica 426, etiquetas, elementos para acoplar la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y los reactivos seleccionados. En algunos ejemplos, el cuerpo de la parte posterior del reactivo 400 puede fabricarse mediante un proceso de fabricación que incluye el moldeo por inyección.

Un paquete de reactivos 400 de acuerdo con un ejemplo puede incluir una sección de contención 412. La sección de contención 412 puede definirse al menos en parte por las paredes de contención 422 que definen las partes de los lados del paquete de reactivos 400. Las paredes de contención 422 también pueden estar adyacentes o coincidir con el extremo distal 404 y el extremo proximal 450 y pueden rodear las aberturas superiores de los receptáculos de reactivos 408, 414. Además, un piso de contención 410 también puede conectar la pared de contención 422 a las aberturas de cada receptáculo de reactivos. En un ejemplo, el piso de contención 410 es una trama horizontal que es contigua tanto con las aberturas de los receptáculos de reactivos 408, 414 como con las paredes de contención 422. La sección de contención 412 puede servir para evitar la contaminación mediante la contención de goteos o derrames de líquidos que pueden ocurrir durante el procesamiento o manipulación. Una trama vertical dispuesta

centralmente puede conectar las paredes del receptáculo de reactivos por debajo del piso de contención para añadir rigidez. Las paredes que definen cada receptáculo de reactivos 408, 414 pueden extenderse verticalmente como bordes por encima del piso de contención 410 para evitar la incursión de fluidos goteados o derramados en la región de contención en los receptáculos de reactivos 408, 414. En algunos ejemplos, estos bordes pueden ser también

directores de energía 428 (véanse las Figuras 9(b) y 9(e)) usados durante la unión de cierres, tales como la tapa barrera 418, a uno o más receptáculos de reactivos 408, 414. Estos bordes también pueden soportar pruebas de fugas de los receptáculos de reactivos sellados 408, 414 durante la fabricación del paquete de reactivos 400.

La tapa barrera 418 puede sellar individualmente los receptáculos de reactivos para proteger los reactivos de factores ambientales y para evitar la contaminación cruzada de reactivos. La tapa barrera 418 puede ser una única parte que abarca todas las aberturas de receptáculos de reactivos 408, 414. Alternativamente, la tapa barrera 418 puede ser una serie de elementos de sellado individuales que cubren las aberturas de receptáculos de reactivos individuales 408, 414. En otro ejemplo, la tapa barrera 418 puede ser una combinación de una sola parte que abarca múltiples aberturas de receptáculos de reactivos 408, 414 y elementos de sellado individuales que cubren aberturas de receptáculos de reactivos individuales 408, 414 o un miembro de sellado individual que cubre un único receptáculo de reactivos 408, 414. En aún otro ejemplo, la tapa barrera 418 puede ser un compuesto multicapa de láminas de polímero y un soporte formado de polímero. El soporte de polímero puede conferir rigidez a la tapa barrera 418, puede proporcionar elementos para alinear la tapa barrera 418 con los receptáculos de reactivos 408, 414 y puede proporcionar otros elementos de aislamiento, tales como los rebordes elevados 418(b) alrededor de cada ubicación de receptáculo de reactivos en la tapa barrera, como se muestra en la Figura 9(d). Tales rebordes elevados 418(b) pueden ayudar a evitar que los dedos del usuario toquen y contaminen la parte de la tapa barrera 418 inmediatamente encima de los receptáculos de reactivos 408, 414. En algunos ejemplos, la tapa barrera 418 incluye al menos un componente elastomérico flexible que permite que la tapa barrera 418 se vuelva a sellar al menos parcialmente después de la perforación. El componente elastomérico flexible puede estar en la forma de una tira de tapas preformadas 418(a) unidas por compuertas y correderas (véase la Figura 9(d)).

La Figura 9(d) muestra que la tapa barrera 418 puede incluir una lengüeta de orientación 418(c) que se proyecta asimétricamente desde un extremo que impide que la tapa se coloque en el paquete de reactivos en la orientación incorrecta durante la fabricación. En un ejemplo, el proceso de fabricación es el sobremoldeo del soporte formado de polímero al componente elastomérico. Los materiales adecuados para el soporte de polímero incluyen polipropileno, tal como PURELL X50109 natural fabricado por LyondellBasell Industries de Róterdam, Países Bajos. Otros materiales adecuados para el soporte polimérico incluyen, pero no se limitan a polietileno, nailon, poliestireno y otros polímeros con rigidez adecuada. Los materiales adecuados para el componente elastomérico pueden ser un elastómero termoplástico tal como DYNAFLEX® G7930, GLS grado G7930-1001-00 fabricado por GLS Corporation de McHenry, Illinois. Otros materiales adecuados para el componente elastomérico de la tapa barrera 418 incluyen, pero no se limitan a elastómero de silicona, látex y caucho natural.

En funcionamiento, una punta de pipeta (no se muestra) perfora una tapa barrera 418 (por ejemplo, una tapa preformada 418(a) de la tapa barrera 418) para acceder al contenido de los receptáculos de reactivos 408, 414. El proceso de fabricación puede premarcar la tapa barrera 418 de manera que el desgarrar durante la perforación se produce en ubicaciones predecibles. En algunos ejemplos, el proceso de fabricación láser suelda la tapa barrera 418 a los bordes de cada pocillo de reactivo 408, 414. Alternativamente, el proceso de fabricación puede usar otros métodos de unión de procesos adecuados para fijar la tapa barrera 418 a los receptáculos de reactivos 408, 414, que incluyen, pero sin limitarse a, termosellado, soldadura por ultrasonidos, soldadura por inducción o unión por adhesivo.

Los paquetes de reactivos pueden incluir una cubierta de almacenamiento 416 diseñada para proteger el contenido del paquete de reactivos durante el envío, el almacenamiento fuera del sistema o la manipulación, como se muestra en la Figura 9(c). La cubierta de almacenamiento 416 puede ser una cubierta "desprendible" de uso único fijada débilmente a la superficie superior de las paredes de contención 422. En algunos ejemplos, la cubierta de almacenamiento es una cubierta reemplazable que se mantiene en su lugar por fricción o por un "ajuste a presión" de interferencia a las paredes de contención 422. Esto permite ventajosamente que un usuario vuelva a colocar la cubierta de almacenamiento si el paquete de reactivos 400 se retira del sistema. La cubierta de almacenamiento 416 puede incluir etiquetas de identificación o de instrucción.

La Figura 9(a) muestra adicionalmente que el mango de agarre 406 puede extenderse desde el extremo proximal 450 del paquete de reactivos 400 para simplificar la inserción y extracción del sistema. La colocación del mango de agarre 406 en un extremo permite ventajosamente al usuario deslizar el paquete de reactivos 400 dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 a través de una abertura relativamente pequeña, lo que reduce las fluctuaciones de temperatura en la unidad de almacenamiento de reactivos 124 durante la inserción. Además, la colocación final ayuda a mantener las manos del usuario, una posible fuente de contaminación de ácidos nucleicos, lejos de los reactivos. El mango de agarre puede incluir una extensión a lo largo del eje del paquete de reactivos con un rebaje a lo largo de la superficie inferior para servir como retención de los dedos. En un ejemplo, esta extensión es hueca, lo que reduce ventajosamente el peso del paquete de reactivos 400. El diseño del mango de agarre 406, unido al bajo peso del paquete de reactivos 400, permite al usuario sujetar con seguridad el paquete de reactivos 400. El mango de agarre 406 puede incluir una superficie de etiqueta que permanece visible cuando el paquete de

reactivos 400 se instala en la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Esta ubicación de la etiqueta permite al usuario identificar paquetes de reactivos individuales por simple inspección sin interrumpir el funcionamiento del sistema.

En algunos ejemplos, una porción de aislamiento 420, que se muestra en la Figura 9(c), separa además el mango de agarre de los receptáculos de reactivos (408, 414) dentro del paquete de reactivos 400. La porción de aislamiento 420 puede ser un segmento hueco extendido con una pared superior y paredes laterales paralelas, con las paredes laterales dispuestas paralelas al eje del paquete de reactivos. La porción de aislamiento 420 puede servir para separar el mango de agarre 406 de los receptáculos de reactivos (408, 414) para reducir la probabilidad de contaminación de reactivos por la manipulación del usuario. La porción de aislamiento puede ser de 0.5 pulgadas a 1.5 pulgadas de longitud. En un ejemplo, la porción de aislamiento es de aproximadamente 1 pulgada de longitud. La porción de aislamiento 420 también puede servir para estabilizar el paquete de reactivos 400 cuando se coloca sobre una superficie plana. La porción de aislamiento puede ser de 0.5 pulgadas a 1.5 pulgadas de longitud. En un ejemplo, la porción de aislamiento es de aproximadamente 1 pulgada de longitud. La porción de aislamiento 420 también puede servir para estabilizar el paquete de reactivos 400 cuando se coloca sobre una superficie plana. Un propósito secundario puede ser proporcionar superficies para soportar las etiquetas del paquete de reactivos.

El paquete de reactivos 400 puede incluir, además, memoria electrónica 426 para almacenar información relacionada con el paquete de reactivos 400 y para transferir información sobre el paquete de reactivos 400 hacia el sistema y desde este, como se muestra en la Figura 9(c). La memoria electrónica 426 puede comunicarse por contacto eléctrico o inalámbricamente. En algunos ejemplos, la memoria electrónica 426 es un dispositivo de memoria de contacto que utiliza el protocolo de 1-Wire[®] fabricado por Maxim Integrated Products, Inc. de Sunnyvale, California. En otros ejemplos, la memoria electrónica 426 puede ser un dispositivo RFID, un dispositivo iButton (marca registrada de Maxim Integrated Products, Inc. de Sunnyvale, California) u otro dispositivo de memoria electrónica de dimensiones adecuadas. La memoria electrónica puede montarse en cualquier parte del paquete de reactivos. En un ejemplo, la memoria electrónica 426 se fija a una característica de localización 432, que se muestra en la Figura 9(e) cerca del extremo distal 404 del paquete de reactivos 400. Al cargarse en la unidad de almacenamiento de reactivos 124, el rebaje puede disponerse cerca de un lector de paquete de reactivos 146 (Figura 8(c)) que proporciona alimentación e información. El dispositivo de memoria 426 puede incluir la información introducida durante la fabricación del paquete de reactivos 400 y la información transferida durante el uso. La información almacenada en el dispositivo de memoria 426 introducida durante la fabricación puede incluir: tipo de ensayo, número de serie del cartucho de reactivo, número de lote y fecha de vencimiento del reactivo, e información relacionada con la estabilidad del contenido del paquete de reactivos una vez que se accede por el sistema. La información introducida durante la fabricación también puede codificarse en un código de barras unidimensional, un código de barras bidimensional, o mediante un etiquetado similar. La información transferida durante el uso puede incluir: la fecha en la que el paquete de reactivos se cargó por primera vez en el sistema, la cantidad de tiempo que el paquete de reactivos se almacena en el sistema, el número de pruebas ejecutadas del paquete de reactivos, el número de pruebas restantes en el paquete de reactivos, y un historial de los sistemas individuales en los que se ha cargado el paquete de reactivos. En algunos ejemplos, el sistema escribe nueva información en la memoria electrónica 426 después de cada acceso al paquete de reactivos 400 y lee información cuando un usuario carga un paquete de reactivos.

La Figura 9(e) muestra que el paquete de reactivos 400 puede incluir elementos para acoplar la unidad de almacenamiento de reactivos 124 que incluye elementos de entrada cónicos 438 para guiar el paquete de reactivos durante la inserción, un hombro de paquete 440 para soportar el paquete de reactivos dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124, una cavidad de cierre 430 para cerrar el paquete de reactivos dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124, un acoplador de resorte 434 para ayudar a expulsar el paquete de reactivos una vez que el sistema libera el paquete de reactivos 400 de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y un indicador de sensor 466 para indicar la presencia de un paquete de reactivos 400 en una ranura de reactivo.

Los elementos de entrada 438 pueden extenderse desde las paredes laterales del receptáculo de reactivos más cerca del extremo distal del paquete de reactivos 404. En un ejemplo, los elementos de entrada 438 son extensiones de las paredes laterales que se inclinan hacia la línea media del paquete de reactivos, lo que forma un cono que ayuda al usuario a centrar el paquete de reactivos durante la inserción en la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

El piso de contención 410 del paquete de reactivos puede extenderse más allá de las paredes de contención laterales 422 como un hombro de paquete 440. En algunos ejemplos, el hombro de paquete 440 es una superficie controlada. El hombro de paquete 440 puede extenderse lateralmente aproximadamente 1-2 mm desde cualquier lado de las paredes de contención 422 y puede servir para situar el paquete de reactivos 400 verticalmente dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. La superficie inferior del hombro de paquete 440 puede soportar el paquete de reactivos 440 en la placa fría 138 de la RSU en la unidad de almacenamiento de reactivos 124 (véase la Figura 8(b)). Esto reduce ventajosamente el efecto de la acumulación de tolerancia al colocar el paquete de reactivos 400 con respecto a la placa fría 138 de la RSU con base en una superficie controlada. La superficie superior del hombro de paquete 440 asegura el paquete de reactivos 400 durante las operaciones de pipeteo,

cuando la porción flexible de la tapa barrera 418 puede sujetar una micropunta ascendente 542. Un extremo del hombro de paquete 440 puede incluir, además, elementos de entrada cónicos.

Como se describe con más detalle anteriormente, el sistema puede asegurar paquetes de reactivos 400 dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 mediante el uso de una unidad de cierre cargada por resorte 144 (véase la Figura 8(c)). El paquete de reactivos 400 puede incluir un elemento de acoplamiento, tal como una cavidad de cierre 430 que es complementaria a una porción de cierre de la unidad de cierre 144 de la RSU. Como se muestra en la Figura 9(e) la cavidad de cierre 430 puede ser una cavidad rectangular abierta cerca del extremo distal 404 del paquete de reactivos 400. En un ejemplo, una porción de la pared de contención 422 rodea la cavidad de cierre; una porción frontal de la pared de contención unida a las porciones laterales extendidas de la pared de contención puede definir una abertura rectangular perpendicular al eje del paquete de reactivos, que define una cavidad de cierre 430 complementaria a la porción de cierre de la unidad de cierre 144 de la RSU. La cavidad de cierre 430 puede cubrirse por la cubierta de almacenamiento 416 antes de su uso, lo que impide que el usuario cargue satisfactoriamente un paquete de reactivos 400 sobre el sistema sin retirar primero la cubierta de almacenamiento 416.

Como se describió en más detalle anteriormente, el sistema puede expulsar los paquetes de reactivos liberados. La Figura 9(e) muestra una extensión de la pared vertical 424 en el extremo distal del paquete de reactivos 404 que puede actuar como un acoplador de resorte 434 que interactúa con un resorte de expulsión. En un ejemplo, el acoplador de resorte 434 se sitúa cerca de la superficie inferior del paquete de reactivos cerca de la línea media. La porción superior de esta extensión de la pared vertical también puede incorporar un indicador de sensor 46 que interactúa con un paquete de reactivos dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124 para indicar la presencia de un paquete de reactivos dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124.

También puede haber un número de otros ejemplos alternativos. Por ejemplo, los reactivos comunes usados en todos los ensayos o procesos de muestra podrían ser mantenidos fuera de los paquetes de reactivos en botellas a granel, o los paquetes de reactivos podrían ser de uso único.

J. Carriles de procesamiento

La Figura 10(a) muestra una vista en perspectiva de un carril de procesamiento con un cartucho de ensayo acoplado.

La Figura 10(b) muestra una vista lateral de un carril de procesamiento con un cartucho de ensayo acoplado.

La Figura 10(c) muestra una vista en perspectiva de un carril de procesamiento que tiene control térmico con un cartucho de ensayo acoplado.

La Figura 10(d) y 10(e) muestran diferentes vistas en perspectiva de un ejemplo de un calentador de carril de procesamiento.

La Figura 11 muestra una vista lateral en sección transversal de un carril de procesamiento de un calentador de carril de procesamiento de acuerdo con un ejemplo alternativo.

Los cartuchos de ensayo 200 descritos anteriormente se procesan por el sistema en una o más áreas de procesamiento, que incorporan mecanismos para realizar las etapas específicas necesarias para procesar una muestra de paciente. Estos mecanismos pueden incluir dispositivos de transferencia de fluido adecuados para un volumen de aproximadamente 1 mL, o los dispositivos de transferencia de fluido adecuados para un volumen de 100 μ L a 200 μ L, o incluso hasta 10 μ L o menos, dispositivos de control de temperatura, dispositivos magnéticos y dispositivos para realizar otras funciones necesarias. Un área de procesamiento puede incluir uno o más de estos dispositivos. Estas áreas de procesamiento pueden incluir uno o más carriles que procesan el cartucho de ensayo 200 de una manera lineal. En algunos ejemplos, los carriles que procesan el cartucho de ensayo 200 pueden disponerse de manera radial o circular. En otros ejemplos, las áreas de procesamiento pueden incluir carruseles giratorios, áreas en las que el cartucho de ensayo es inmóvil y se accede mediante mecanismos de procesamiento en un sistema de pórtico o brazo articulado, u otras configuraciones que permiten el acceso al cartucho de ensayo mediante mecanismos de procesamiento de una manera controlada.

Con referencia de nuevo a la Figura 1(b), la Figura 1(b) muestra un ejemplo del sistema que incluye un número de carriles de procesamiento 116 para procesar cartuchos de ensayo 200. El sistema puede incluir un primero, segundo, tercero, etc. carriles de procesamiento configurados para procesar una muestra en un cartucho de ensayo 200. También puede incluir una lanzadera de transferencia 50, que mueve los cartuchos de ensayo 200 entre los carriles de procesamiento 116.

En algunos ejemplos, un controlador 94 dirige las operaciones de los carriles de procesamiento 116 y la lanzadera de transferencia 50. En un ejemplo, el controlador puede almacenar y ejecutar uno o más protocolos para dirigir los

cartuchos de ensayo 200 a través de una serie de carriles de procesamiento 116 especificados, en un orden especificado, mediante el uso de una lanzadera de transferencia 50. Por ejemplo, el controlador 94 puede configurarse para ejecutar un primer protocolo y un segundo protocolo. En un ejemplo, el controlador 94, en la ejecución del primer protocolo, dirige la lanzadera de transferencia 50 para que mueva un cartucho de ensayo 200 de un primer carril de procesamiento (por ejemplo, un carril de carga de cartuchos) a un segundo carril de procesamiento (por ejemplo, un carril de calentamiento). En la ejecución del segundo protocolo, el controlador puede dirigir la lanzadera de transferencia 50 para que mueva un cartucho de ensayo 200 desde el primer carril de procesamiento (por ejemplo, el carril de carga de cartuchos) a un tercer carril de procesamiento (por ejemplo, un carril de lavado) sin mover el cartucho de ensayo al segundo carril de procesamiento (por ejemplo, el carril de calentamiento). Por lo tanto, en los ejemplos, los cartuchos pueden transferirse entre los carriles adyacentes o no adyacentes de cualquier manera adecuada. Los ejemplos no limitantes de los primero, segundo y tercero carriles de procesamiento pueden seleccionarse del grupo que consiste en un carril de calentamiento configurado para calentar un cartucho de ensayo, un carril de preparación de amplificación, un carril de calentamiento de estabilización de temperatura configurado para mantener la temperatura de un cartucho de ensayo, un carril de elución y un carril de lavado.

En otros ejemplos, el sistema incluye un primer carril de procesamiento configurado para realizar operaciones en una muestra en un cartucho de ensayo 200, una lanzadera de transferencia 50 para mover los cartuchos de ensayo hacia el primer carril de procesamiento y desde este, y un controlador 771 para dirigir el funcionamiento del sistema. El controlador 94 puede configurarse para controlar las operaciones en el primer carril de procesamiento y la lanzadera de transferencia 50. Tal controlador puede configurarse para ejecutar un primer protocolo y un segundo protocolo. El controlador, al ejecutar el primer protocolo, dirige la lanzadera de transferencia para que mueva un primer cartucho de ensayo 200 dentro del primer carril de procesamiento. Después del intervalo fijo, el controlador dirige la lanzadera de transferencia 50 para que mueva el primer cartucho de ensayo 200 fuera del primer carril de procesamiento. Dentro del intervalo fijo, el controlador dirige el primer carril de procesamiento para que ejecute una primera secuencia de operaciones. El controlador, en la ejecución del segundo protocolo, dirige la lanzadera de transferencia 50 para que mueva un segundo cartucho de ensayo 200 al primer carril de procesamiento. Después del intervalo fijo, el controlador 94 dirige la lanzadera de transferencia 50 para que mueva el segundo cartucho de ensayo fuera del primer carril de procesamiento y dirige el primer carril de procesamiento para que ejecute una segunda secuencia de operaciones. Esta secuencia de operaciones del primer protocolo puede ser diferente de la secuencia de operaciones del segundo protocolo.

La flexibilidad tanto en el enrutamiento de cartuchos de ensayo 200 entre carriles de procesamiento individuales 116, como en las operaciones realizadas dentro de un carril de procesamiento dado da al sistema un alto grado de adaptabilidad operacional.

El sistema puede incluir los carriles de procesamiento 116 que realizan las etapas operativas necesarias para la extracción y la purificación del ácido nucleico a partir de una muestra biológica o de un paciente. Cada carril de procesamiento 116 puede alojar un cartucho de ensayo 200. Cuando el sistema usa un cartucho de ensayo dispuesto linealmente 200 cada carril de procesamiento puede extenderse linealmente con relación al eje longitudinal del cartucho de ensayo. Tales carriles de procesamiento 116 pueden reflejar las dimensiones del cartucho de ensayo 200, lo que reduce la necesidad de orientar el cartucho de ensayo y permite al sistema empaquetar múltiples carriles de procesamiento en una manera paralela eficiente en espacio. En algunos ejemplos, el sistema incluye carriles de procesamiento que se disponen físicamente en un orden que se aproxima a su orden de uso en al menos algunos protocolos. Esto minimiza convenientemente la distancia y el tiempo que el sistema necesita para transferir los cartuchos de ensayo entre los carriles de procesamiento. Alternativamente, el sistema puede incluir los carriles de procesamiento con funciones similares agrupados juntos. Esto minimiza convenientemente el tiempo gastado para realizar funciones repetidas, tales como, por ejemplo, lavado.

Como se muestra en la Figura 1(b) el sistema puede incluir diferentes tipos de carriles de procesamiento que soportan las funciones apropiadas para las diferentes etapas de procesamiento. En algunos ejemplos, el sistema incluye múltiples duplicados de algunos tipos de carril, lo que permite procesar múltiples cartuchos de ensayo 200 en paralelo. Los ejemplos de los tipos de carril de procesamiento incluyen un carril de carga de cartuchos 116(f), un carril de transferencia 50, un carril calentado de estabilización de temperatura 116(j), un carril de lavado 116(a) y 116(b), un carril de elución 116(e), un carril de preparación de amplificación 116(g) y un carril de residuos 116(c). En algunos ejemplos, el sistema incluye 13 carriles de procesamiento en la siguiente secuencia:

POSICIÓN DEL CARRIL	TIPO DE CARRIL
1	CARRIL DE PREPARACIÓN DE AMPLIFICACIÓN
2	CARRIL DE CARGA DE CARTUCHOS
3	CARRIL DE ELUCIÓN
4	CARRIL DE RESIDUOS
5	CARRIL CALENTADO DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA
6	CARRIL DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA AMBIENTE
7	CARRIL DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA AMBIENTE
8	CARRIL DE LAVADO
9	CARRIL DE LAVADO
10	CARRIL DE LAVADO
11	CARRIL DE LAVADO
12	CARRIL DE LAVADO
13	CARRIL DE LAVADO

La primera posición de carril puede estar cerca del centro del instrumento, con los carriles sucesivos numerados hacia el lado derecho del sistema cuando se observa desde el frente. Las sucesivas posiciones de carril pueden disponerse adyacentes a la posición de carril precedente. Alternativamente, el sistema puede incorporar uno o más carriles de procesamiento que incorporan individualmente todas las herramientas de procesamiento necesarias para realizar cada etapa de procesamiento.

Otro ejemplo de un sistema con diferentes tipos de carriles de procesamiento configurados para realizar diferentes etapas se muestra en la Figura 20(h). En este ejemplo, el sistema incluye un carril de calentamiento de cartucho, que sirve para elevar rápidamente la temperatura del cartucho y su contenido a la temperatura requerida para el procesamiento consistente de la muestra. En tal ejemplo, el sistema puede tener 10 carriles de procesamiento, algunos de los cuales son duplicados, en la siguiente secuencia:

POSICIÓN DEL CARRIL	TIPO DE CARRIL
1	CARRIL DE PREPARACIÓN DE AMPLIFICACIÓN
2.	CARRIL DE CARGA DE CARTUCHOS
3	CARRIL DE ELUCIÓN
4	CARRIL DE CALENTAMIENTO DE CARTUCHO
5	CARRIL DE LAVADO (IMÁN PEQUEÑO)
6	CARRIL DE RESIDUOS
7	CARRIL DE LAVADO (IMÁN GRANDE)
8	CARRIL DE LAVADO (IMÁN GRANDE)
9	CARRIL DE LAVADO (IMÁN GRANDE)
10	CARRIL DE ESTABILIZACIÓN DE TEMPERATURA CON BOMBA DE PIPETA

Los ejemplos pueden usar uno o más de los carriles descritos anteriormente, en cualquier combinación adecuada.

Con referencia a las Figuras 10(a)-10(c), un carril de procesamiento puede incluir un soporte de carril 834 para retener los componentes de carril de procesamiento, una guía de cartucho 800 para soportar y guiar un cartucho de

ensayo 200, un carro de cartucho 816 para mover un cartucho de ensayo 200 a lo largo de una trayectoria de movimiento de carril dentro del carril de procesamiento, y una posición de transferencia para interactuar con la lanzadera de transporte 898 (que se muestra en la Figura 14(e)).

El soporte de carril 834 (véase la Figura 20(j)) proporciona puntos de unión y mantiene los componentes del carril de procesamiento en relación entre sí. En algunos ejemplos, el soporte de carril forma una pared vertical dispuesta generalmente paralela al eje de un cartucho de ensayo 200 en el carril de procesamiento 116. La configuración del soporte de carril 834 puede ser diferente en diferentes carriles de procesamiento 116, de acuerdo con la forma de otros componentes del carril de procesamiento. El soporte de carril 834 puede incluir ubicaciones de montaje para al menos algunos de estos componentes.

La guía de cartucho 800 soporta un cartucho de ensayo 200 mientras está en un carril de procesamiento. Su finalidad puede ser retener el cartucho de ensayo 200 durante el movimiento. También puede servir para situar consistentemente el cartucho de ensayo 200 para la interacción con las herramientas de procesamiento. En algunos ejemplos, la guía de cartucho 800 soporta una superficie controlada que es parte del cartucho de ensayo 200. En un ejemplo, la superficie controlada del cartucho de ensayo 200 es la superficie inferior de la trama horizontal 228 como se discutió anteriormente. La guía de cartucho 800 puede soportar el cartucho de ensayo 200, mediante la provisión de una superficie de rodadura dentro de un canal guía 862 (véase la Figura 10(c)), tal canal guía tiene una sección transversal que es aproximadamente complementaria a la sección transversal de al menos una porción del cartucho de ensayo 200.

En algunos ejemplos, la sección transversal del canal guía 862 es ligeramente mayor que el tamaño nominal de un cartucho de ensayo 200 con el fin de reducir la fricción, evitar el atascamiento, o ambos. En algunos ejemplos, el canal guía 862 de la guía de cartucho 800 tiene la forma aproximada de una "U" invertida, fija al soporte de carril con la porción abierta de la U orientada hacia abajo. Tal forma de U invertida incluye una pared superior cerrada, paredes laterales cerradas que penden en ángulos rectos desde la pared superior, y una pared inferior abierta conectada a un ángulo recto con respecto a las paredes laterales. La pared inferior abierta puede incluir dos segmentos de pared horizontales separados por una distancia, con cada segmento conectado a una de las paredes laterales. Esta separación forma una abertura de canal. Los diversos compartimientos de cartucho de ensayo y su trama vertical pueden sobresalir a través de la abertura de canal.

La Figura 14(f) muestra el interior de un canal de lanzadera 892 y los elementos en el mismo pueden ser similares a los del canal guía 862. El lado superior de la pared inferior forma una superficie de rodadura. El cartucho de ensayo monta sobre la superficie de rodadura, que puede soportar la trama horizontal del cartucho de ensayo 228 en un lado y la superficie inferior de una pestaña del cartucho 906 en el otro lado. Dado que la superficie de rodadura soporta los elementos del cartucho de ensayo que pueden estar en dos alturas diferentes, los dos segmentos de pared horizontales también pueden estar en diferentes alturas.

Como se muestra en la Figura 14(f), puede colocarse una pared de indexación 893 por debajo del borde superior del cartucho de ensayo 200 para minimizar la contaminación por transferencia de fluido. La guía de cartucho 800 puede cubrir el cartucho de ensayo siempre que sea posible para minimizar la contaminación. La guía de cartucho 800 puede tener un elemento antigiro secundario 891 para impedir el giro hacia arriba del cartucho de ensayo durante la operación de pipeteo.

En algunos ejemplos, la guía de cartucho 800 incluye un rebaje de retención formado dentro del interior del canal guía en forma de U 862, como se muestra en la Figura 10(c). Una vista externa de la guía de cartucho 800 también se muestra en la Figura 14(e). El rebaje de retención se extiende a lo largo de una pared del canal en forma de U y tiene forma aproximadamente complementaria a la pestaña del cartucho 906. El rebaje de retención puede actuar para restringir el movimiento vertical del cartucho de ensayo 200 durante las operaciones de pipeteo. Como se discutió anteriormente, puede producirse tal movimiento vertical debido a la fricción entre una punta de pipeta y una película de barrera 205; tal movimiento afecta negativamente la exactitud de las operaciones de pipeteo y puede conducir a derrames con la consiguiente contaminación del sistema.

La guía de cartucho 800 puede extenderse a lo largo de menos de toda la trayectoria de movimiento de un carril de procesamiento. En un ejemplo preferido, la guía de cartucho 800 no llega a la posición de transferencia. En otros ejemplos, tal como el carril de residuos que se muestra en la Figura 14(a), la guía de cartucho no se extiende en otras ubicaciones operativas. La lanzadera de transferencia 50 puede realizar la función de guía de cartucho 800 cuando un cartucho de ensayo 200 está en la posición de transferencia como se describe con más detalle más abajo. La guía de cartucho 800 puede terminar adyacente a ciertas ubicaciones operativas, tal como los calentadores de carril 840 (Figura 10(c)) y 1104 (Figura 11), donde el contacto estrecho entre una porción del cartucho de ensayo 200 y la ubicación operativa es conveniente para el funcionamiento. La longitud extendida del cartucho de ensayo de estilo lineal permite que la guía de cartucho 800 soporte el cartucho de ensayo 200 cuando sólo una porción del cartucho de ensayo se acopla dentro de la guía de cartucho.

La guía de cartucho 800 puede incluir resortes de índice para presionar el cartucho de ensayo 200 contra un lado

interno de una de las paredes laterales del canal guía 862 con el fin de controlar mejor la posición lateral del cartucho de ensayo. Los resortes de índice pueden ser tiras de una forma relativamente rígida pero de material elástico, tal como acero para resorte; montadas en una pared lateral de la guía de cartucho 862. En algunos ejemplos, los resortes de índice se montan en aberturas dentro de la pared lateral de la guía de cartucho 862.

5 Cualquiera de las paredes del canal guía 800 puede incluir aberturas o perforaciones en una o más ubicaciones. En algunos ejemplos de aberturas en la pared superior del canal guía, las herramientas de procesamiento acceden a los compartimientos del cartucho de ensayo 200. Otras aberturas, tales como las descritas anteriormente para el montaje de resortes de índice, pueden servir para otras funciones.

10 Puede usarse un impulsor de cartucho (que puede ser un ejemplo de un transporte de carga) para colocar un cartucho de ensayo en cualquiera de las distintas posiciones operativas dentro de un carril de procesamiento. El impulsor de cartucho puede incluir un carro de cartucho 816 para acoplar el cartucho de ensayo 200, la pista de carro 818 para guiar el movimiento del carro de cartucho y un accionamiento de carro (no se muestra) para mover el carro de cartucho a lo largo de la pista de carro.

15 En un ejemplo, el carro de cartucho 816 se acopla a una superficie controlada de un cartucho de ensayo 200 para mover el cartucho de ensayo dentro de la guía de cartucho 800. El carro de cartucho 816 también puede descargar el cartucho de ensayo de la lanzadera de transferencia 898 (véase la Figura 14(d)), y devolverlo. En algunos ejemplos, la superficie controlada utilizada por el carro de cartucho 816 es un borde dispuesto verticalmente de la trama vertical 226 en el extremo distal del cartucho de ensayo 200. Puede proporcionarse un elemento de lengüeta de soporte 218 en el extremo distal del cartucho de ensayo, que pende del cartucho de ensayo una pequeña distancia distal hacia la superficie controlada mencionada anteriormente y de esta manera definir una separación. El carro de cartucho 816 puede incluir un elemento propulsor 304 (véanse las Figuras 4(d) y 10(b)) que encaja dentro de esta separación. En esta configuración, el movimiento del carro de cartucho 816 hacia el extremo proximal del cartucho de ensayo 200 acciona el elemento propulsor 304 contra la superficie controlada. Alternativamente, el movimiento del carro de cartucho 816 en dirección contraria al extremo proximal del cartucho de ensayo 200 acciona contra el elemento propulsor 304 contra el lado proximal de la lengüeta de soporte 218.

30 En algunos ejemplos, el carro de cartucho 816 sitúa un cartucho de ensayo 200 en una ubicación operativa al accionar desde una única dirección, mediante el accionamiento del elemento propulsor 304 contra la superficie controlada. Esto tiene el beneficio de compensar la holgura en la trayectoria de movimiento del carril y de reducir el efecto de la acumulación de tolerancia en el cartucho de ensayo; lo que mejora la capacidad del sistema para posicionar el cartucho de ensayo 200 dentro de un carril de procesamiento 116 consistentemente.

35 En algunos ejemplos, el carro de cartucho 816 puede acoplar un cartucho de ensayo 200 mediante el uso de lengüetas de soporte 218 cerca de ambos extremos. En otros ejemplos, el carro de cartucho 816 puede acoplar un cartucho de ensayo 200 mediante el uso de una lengüeta de soporte 218 situada cerca de solo un extremo. Este ejemplo ventajosamente permite el uso de carriles de procesamiento 116 que incluyen herramientas que operan sobre la superficie externa del cartucho de ensayo 200. Dicha disposición puede minimizar la interferencia entre las herramientas del carril de procesamiento y el carro de cartucho 816. Por ejemplo, un carril de residuos 116(c) o un carril de procesamiento que incorpora un calentador de carril 116(j) puede acoplar un cartucho de ensayo a partir de un extremo solamente.

45 El carro de cartucho 816 puede conectarse a la pista de carro 818 a través de una conexión móvil tal como un cojinete de pista. En algunos ejemplos, el carro de cartucho 816 incluye una placa de impacto 814 sensible al campo magnético en su extremo proximal para acoplarse a un carrito magnético 808, como se describe en mayor detalle más abajo. En al menos algunos carriles de procesamiento, el carro de cartucho 816 puede incluir un soporte de micropunta para almacenar una o más micropuntas 542. El soporte de micropunta puede ser un estante que se extiende desde el carro de cartucho 816 e incluye al menos un elemento de retención de micropunta. En algunos ejemplos, este elemento de retención de micropunta es un hueco o perforación a través del estante. El soporte de micropunta puede disponerse sobre la trayectoria de movimiento del carril de manera que el impulsor del cartucho pueda colocar una micropunta 542 (véase la Figura 13(f)) bajo una propipeta en un carril de procesamiento. Hacia ese extremo el soporte de micropunta, puede situarse cerca del extremo distal del carro de cartucho 816. Alternativamente, los elementos de retención de micropunta pueden colocarse en otras posiciones dentro de un carril de procesamiento en el que son accesibles por una propipeta adecuada. Tales ubicaciones incluyen, pero no se limitan a la guía de cartucho 800 y las porciones del soporte de carril 834.

60 El carro de cartucho 816 también puede servir como un plano de puesta a tierra para mejorar la precisión de un sensor de líquido. Las porciones del carro de cartucho 816 pueden extenderse para acercarse a los pocillos del cartucho de ensayo 200. En los ejemplos, los sensores de líquido pueden basarse en la capacidad eléctrica; en tales ejemplos, llevar un objeto metálico cerca de la parte inferior de un pocillo lleno de líquido puede proporcionar un mayor cambio en la capacidad eléctrica que se observaría con líquido solo. Más abajo se describe con más detalle un circuito de detección que puede incluir capacidad de detección de líquido.

65 El carro de cartucho 816 puede disponerse debajo de la guía de cartucho 800 para acoplarse y accionarse desde el

fondo de un cartucho de ensayo 200. Esta disposición facilita el procesamiento del cartucho de ensayo 200 mediante el uso de herramientas de procesamiento situadas por encima del cartucho. La guía de cartucho 800 y el carro de cartucho 816 necesitan ambos acceso al cartucho de ensayo. Aunque algunos ejemplos incluyen una guía de cartucho 800 que se dispone generalmente por encima de un cartucho de ensayo 200 y un carro de cartucho 816 que se dispone debajo de un cartucho de ensayo, esta es meramente una de varias disposiciones que pueden lograr un resultado similar. En ejemplos alternativos, el sistema puede incluir una guía de cartucho 800 que se dispone debajo de un cartucho de ensayo 200 y un carro de cartucho 816 que se dispone por encima del cartucho de ensayo, una guía de cartucho y un carro de cartucho que se oponen entre sí a cada lado de un cartucho de ensayo, una guía de cartucho y un carro de cartucho en una disposición intercalada, o alguna combinación de estos. Una disposición en la que el carro de cartucho 816 se dispone debajo de la guía de cartucho 800 para acoplar y accionar un cartucho de ensayo 200 desde la parte inferior limita ventajosamente el ancho de las líneas de procesamiento 116, lo que disminuye posteriormente la distancia entre los carriles de procesamiento y disminuye el tamaño de una unidad de carriles de procesamiento. En las disposiciones en las que un gran número de carriles de procesamiento 116 están presentes en respuesta a una necesidad de alto rendimiento del sistema, por ejemplo, una pequeña disminución en el ancho del carril de procesamiento puede producir una reducción considerable en el tamaño del sistema. Además, puesto que algunas herramientas de procesamiento, tales como las propipetas, requieren acceso al cartucho de ensayo 200 desde arriba, la disposición del carro de cartucho 816 debajo de la guía de cartucho 800 evita la interferencia potencial con las herramientas de procesamiento.

En algunos ejemplos, en al menos algunos carriles de procesamiento 116, el cartucho de ensayo no descansa totalmente sobre el carro de cartucho 816 durante el movimiento. En tales ejemplos, la guía de cartucho 800 soporta el cartucho de ensayo 200 y el carro de cartucho 816 proporciona fuerza motriz para moverlo a lo largo de la trayectoria de movimiento. Tal disposición puede simplificar la liberación del cartucho de ensayo 200 desde un carril de procesamiento configurado de esta manera, por ejemplo, para su transferencia a un recipiente de residuos después del uso.

Una pista de carro 818 puede usarse para guiar el movimiento del carro de cartucho 816 y, en algunos carriles de procesamiento, puede guiar el movimiento de otros componentes tales como los carritos magnéticos 808. En algunos ejemplos, la pista de carro 818 se une al soporte de carril 834, orientada paralela a la dirección de al menos una porción de la trayectoria de movimiento y se extiende a lo largo de esta dentro del carril de procesamiento. La pista de carro 818 puede unirse a componentes móviles tales como el carro de cartucho 816 a través de cojinetes complementarios. En algunos ejemplos, la pista de carro 816 es un riel guía lineal y los cojinetes pueden ser bloques de cojinetes de cajas de bolas, bloques de cojinetes de cajas de rodillos o dispositivos equivalentes.

El accionamiento de carro puede mover el carro de cartucho 816 a lo largo de la pista de carro 818 por cualquiera de un número de métodos de accionamiento tales como un husillo, un motor lineal o un actuador neumático. En algunos ejemplos, el sistema utiliza un motor de accionamiento 801 unido al soporte de carril 834 cerca de un extremo de la pista de carro 818 y acoplado a una polea conductora. Una polea loca 810 puede unirse al soporte de carril 834 cerca del extremo opuesto de la pista de carro 818, mediante una unión que permite ajustar la distancia de separación entre la polea loca 810 y la polea conductora. En tal ejemplo, una correa de regulación 868 puede conectar la polea conductora a la polea loca y conectarse al carro de cartucho 864 a través de un dispositivo de acoplamiento 864. El giro del motor 800 acciona la correa de regulación 868, que da como resultado el movimiento del carro de cartucho 816 a lo largo de la pista de carro 818.

Los tipos específicos de carriles de procesamiento, que incluyen los carriles de transferencia 116(h), los carriles de calentamiento 116(j) y los carriles de lavado 116(b) pueden incluir una unidad de propipeta con milipunta 704. Esto sirve para transferir fluidos entre los compartimientos del cartucho de ensayo 200 mientras está en el carril de procesamiento. Esta unidad de propipeta con milipunta 704 puede incluir una propipeta con milipunta que es similar a la propipeta con milipunta usada para transferir muestras, como se describió anteriormente. La unidad de propipeta con milipunta puede incluir un sensor de líquido, un sensor de presión para detectar la presión dentro de la propipeta con milipunta o ambos tipos de sensores. En algunos ejemplos, la unidad de propipeta con milipunta 704 se dispone encima de la guía de cartucho 800 en una posición fija a lo largo de la trayectoria de movimiento del carril. Así, en algunos ejemplos, la guía del cartucho puede posicionarse para alinear un cartucho de ensayo con una primera propipeta tal como una propipeta con milipunta (o alternativa o adicionalmente, una segunda propipeta tal como una propipeta con micropunta). La pared superior del canal guía 862 puede incluir una perforación en la posición fija para permitir que la propipeta con milipunta acceda al cartucho de ensayo. Alternativamente, el canal guía puede ser discontinuo, con una separación en una posición fija para permitir que la propipeta con milipunta acceda al cartucho de ensayo 200. Otros componentes de la unidad de propipeta con milipunta 704 pueden incluir un elevador de carril 832 que sirve para elevar y bajar la propipeta con milipunta con respecto a la guía de cartucho 800, un mandril de milipunta para acoplar una milipunta 220 del cartucho de ensayo, un aspirador de milipuntas para accionar el pipeteo, un expulsor de milipunta para desacoplar una milipunta 220 de un mandril después de su uso, un sensor de líquido 702 para detectar fluidos, milipuntas y elementos de alineación. Más abajo se proporciona en más detalle una descripción de cada uno de estos otros componentes de una unidad de propipeta con milipunta.

Algunos carriles de procesamiento 116 pueden incluir una unidad de propipeta con micropunta para transferir fluidos entre los compartimientos del cartucho de ensayo en el carril de procesamiento. La unidad de propipeta con

micropunta puede incluir un sensor de líquido, un sensor de presión para detectar la presión dentro de la propipeta con micropunta, o ambos tipos de sensores. En algunos ejemplos, la unidad de propipeta con micropunta es sustancialmente similar a la unidad de propipeta con micropunta 704 y se dispone de la misma manera. Sin embargo, la unidad de propipeta con micropunta incluye una propipeta con micropunta 1142 similar a la utilizada en el dispositivo de transporte XYZ 1100 que se describe más abajo. Los elementos de la propipeta con micropunta pueden ser sustancialmente similares a las de la propipeta con micropunta 704 usada para la aspiración de muestras. La unidad de propipeta con micropunta puede incluir un elevador de carril, un sensor de nivel de fluido, un mandril de micropunta para acoplar una micropunta 542, un aspirador de micropunta para accionar el pipeteo y un expulsor de micropunta para liberar las micropuntas de la unidad de propipeta con micropunta. En algunos ejemplos, la unidad de propipeta con micropunta puede acceder a las micropuntas 542 retenidas en un soporte de micropunta en el carro de cartucho 816, y puede devolver las micropuntas 542 al carro del cartucho después del uso. Una unidad de propipeta con micropunta puede usarse para transferir un tapón de recipiente de reacción 222 a una base de recipiente de reacción 246. En tal ejemplo, la unidad de propipeta con micropunta puede también eliminar un recipiente de reacción taponado desde el cartucho de ensayo y transportar un recipiente de reacción taponado entre diferentes áreas del sistema. Los carriles de procesamiento 116 que incorporan una unidad de propipeta con micropunta pueden incluir un carril de elución 116(e) u otros carriles de procesamiento en los que es necesaria la transferencia de pequeños volúmenes de líquido.

En un ejemplo alternativo, los carriles de procesamiento 116 pueden incorporar bombas de pipeta de resolución dual, que son capaces de aspirar y dispensar con precisión un amplio intervalo de volúmenes. En algunos ejemplos, las funciones de pipeteo pueden proporcionarse por un sistema de pósito que soporta uno o más carros de propipeta, similares al carro de propipeta 712 de la propipeta para muestras 700 que coloca una propipeta sobre un carril de procesamiento cuando sea necesario.

La Figura 10(b) muestra un ejemplo de un carril de procesamiento 116 que incluye un mecanismo de separación magnética que incorpora un imán de separación 804 para aplicar selectivamente un campo magnético al contenido de un pocillo del cartucho de ensayo 200, lo que permite al sistema eliminar los contenidos líquidos sin retirar una fase sólida o de partículas sensibles al campo magnético. Ejemplos de tales carriles de procesamiento pueden incluir un carril de temperatura ambiente 116(h), un carril de lavado 116(b), un carril de elución 116(e) u otro carril de procesamiento donde se necesite la manipulación de una fase sólida o de partículas sensibles al campo magnético. El campo magnético aplicado atrae la fase sólida o de partículas sensibles al campo magnético a una superficie interna del cartucho de ensayo 200 cerca de la región donde se aplica el campo magnético 804. En algunos ejemplos, esta región está dentro del conducto 211 en el lado proximal inferior del pocillo de reacción 202. Esto permite que una propipeta entre en el pocillo de reacción 202 y extraiga el contenido de líquido en un punto distante del conducto 211, en el punto de mayor profundidad del pocillo de reacción. Este posicionamiento relativo de una propipeta y el imán de separación 804 permite ventajosamente la eliminación de una gran fracción del fluido retenido en el pocillo de reacción con un riesgo mínimo de aspiración no intencionada de la fase sólida o de partículas sensibles al campo magnético. Eliminar una gran fracción de líquido es beneficioso porque el fluido residual degrada la eficacia del lavado. La retención de una porción significativa de fluido residual dentro de un pocillo puede requerir el uso de etapas de procesamiento adicionales para reducir suficientemente la contaminación. Esto a su vez requiere tiempo de procesamiento adicional y el consumo de reactivos adicionales. Los imanes de separación 804 de diferentes carriles de procesamiento 116 pueden ser de diferentes formas y tamaños, lo que permite ventajosamente que el sistema genere "gránulos" de materiales de fase sólida o de partículas sensibles al campo magnético con diferentes tamaños y geometrías cuando el campo del imán de separación se aplica a un cartucho de ensayo 200, lo que permite ventajosamente la optimización de las dimensiones de los gránulos para las etapas de procesamiento específicas. Un imán de separación puede incluir un dispositivo de soporte que ayuda a conformar y enfocar el campo magnético. Tales dispositivos de respaldo pueden fabricarse con acero inoxidable magnético.

Algunos ejemplos pueden dirigirse a un sistema que comprende un carro de cartucho deslizante configurado para acoplar un cartucho de ensayo, el carro de cartucho se acopla con una pista de carro. También puede incluir un carrito magnético deslizante, el carrito magnético deslizante acopla la pista de carro y comprende un imán de separación, y un dispositivo de acoplamiento reversible (por ejemplo, un imán) configurado para acoplar reversiblemente el carro de cartucho deslizante y el carrito magnético deslizante. En un ejemplo alternativo, un imán puede llevarse a la proximidad de un cartucho de ensayo mediante el uso de un mecanismo de giro que hace girar el imán en su posición. En otro ejemplo, un imán puede moverse verticalmente para acercarlo a un cartucho de ensayo. En tal ejemplo, el imán puede acoplarse a un actuador lineal montado verticalmente, a un sistema de rieles u otro transporte vertical adecuado.

Ilustrativamente, en algunos ejemplos, cada carril de procesamiento 116 que incorpora un imán de separación 804 incluye un carrito magnético 808 móvil dispuesto para desplazarse paralelamente o, a lo largo de la pista de carro 818. Un ejemplo de un carrito magnético se muestra en la Figura 10(b). Mediante la colocación del carrito magnético 808 a diferentes distancias del cartucho de ensayo 200, el sistema puede aplicar selectivamente un campo magnético al contenido del cartucho de ensayo. El carrito magnético 808 puede colocarse en un extremo del carril de procesamiento que le da acceso al pocillo de reacción 202 de un cartucho de ensayo 200 retenido dentro de dicho carril de procesamiento. Alternativamente, el sistema puede aplicar selectivamente campos magnéticos

mediante el uso de un electroimán controlable próximo al pocillo de reacción. En otro ejemplo, el sistema puede aplicar selectivamente campos magnéticos mediante el movimiento de una pantalla magnética entre una fuente de campo magnético y el cartucho de ensayo.

En un ejemplo, el carrito magnético 808 usa el movimiento del mismo accionamiento de carro usado para mover el carro de cartucho 816 para aplicar un campo magnético al cartucho de ensayo 200. Alternativamente, el sistema puede mover el carrito magnético independientemente del accionamiento de carro. En algunos ejemplos, el carrito magnético 808 incluye un imán de cierre secundario 812 que acopla el carrito magnético 808 al carro de cartucho 816. El imán de cierre 812 es un ejemplo de un acoplamiento reversible. Otros acoplamientos reversibles adecuados pueden incluir dispositivos mecánicos tales como cierres que pueden accionarse mecánicamente.

En funcionamiento, el sistema mueve el carro de cartucho 816 a una primera posición adyacente al carrito magnético 808, activa un mecanismo de cierre y, a continuación, retira el carro de cartucho a la siguiente ubicación operativa con el carrito magnético a remolque. Para desacoplar el carrito magnético 808, el carro de cartucho 816 puede moverse a una segunda posición que alinea el carrito magnético con un mecanismo de bloqueo que, cuando se activa, impide que se mueva el carrito magnético. Posteriormente, el movimiento del carro de cartucho 816 libera el imán de cierre 812 y elimina el cartucho de ensayo 200 del campo del imán de separación 804. La primera posición y la segunda posición pueden ser sustancialmente idénticas en algunos ejemplos.

En algunos ejemplos, el mecanismo de cierre incluye un imán de cierre 812 y una placa de impacto sensible al campo magnético 814. Uno de los imanes de cierre 812 y la placa de impacto 814 pueden disponerse en el carrito magnético 808 y el otro en el carro de cartucho 816. En algunos ejemplos, el imán de cierre 812 se dispone en el carrito magnético 808 para reducir la influencia del campo magnético del imán de cierre sobre el contenido del cartucho de ensayo 200. Alternativamente, el carro de cartucho o una porción del mismo puede componerse de un material sensible al campo magnético. En algunos ejemplos, el mecanismo de bloqueo puede incluir un actuador de bloqueo 806, situado en el soporte de carril 834 de manera que pueda alinearse con el carrito magnético 808. Tal actuador de bloqueo 806 puede activarse para fijar el carrito magnético 808 al soporte de carril 834 o desactivarse para permitir que el carrito magnético se mueva con el carro de cartucho 816.

En un ejemplo del funcionamiento del mecanismo de separación magnética, el carrito magnético 808 puede encontrarse normalmente en una posición inicial cerca de un extremo de la pista de carro 818. El impulsor de cartucho puede colocar el carro de cartucho 816 adyacente al carrito magnético 808, lo que permite que el imán de cierre 812 se acople a la placa de impacto 814 y, de esta manera, se une el carrito magnético 808 al carro de cartucho 816. El carrito magnético 808, cuando se une al carro de cartucho 816, puede alinear el imán de separación 804 inmediatamente adyacente al pocillo de reacción 202, y de esta manera aplicar un campo magnético al contenido del pocillo de reacción. La separación puede mantenerse en un ángulo complementario al de una pared del pocillo de reacción. El movimiento subsiguiente por el impulsor de cartucho mueve el carro de cartucho 816 y el carrito magnético 808 unido, como una unidad prácticamente única, lo que mantiene la proximidad del imán de separación 804 al cartucho de ensayo 200 durante las etapas de procesamiento subsiguientes. Tales etapas de procesamiento pueden incluir la eliminación de líquido de un pocillo del cartucho de ensayo 200 o la dispensación de fluido en un pocillo del cartucho de ensayo.

Para separar el carrito magnético 808, el impulsor de cartucho posiciona el carro de cartucho 816 de manera que el carrito magnético vuelva a su posición inicial. El actuador de bloqueo 806 puede activarse después para acoplar un elemento que evita que se mueva el carrito magnético 808. El impulsor de cartucho mueve después el carro de cartucho 816 fuera de la posición inicial. Mediante la disposición del actuador de bloqueo 806 para ejercer una fuerza mayor sobre el carrito magnético 808 que la del imán de cierre 812 sobre la placa de impacto 814, el movimiento provoca que el carro de cartucho 816 se separe del carrito magnético. En algunos ejemplos, el actuador de bloqueo 806 es un actuador lineal tal como un cilindro neumático o solenoide dispuesto sobre el soporte de carril 834. La característica que acopla el actuador de bloqueo 806 puede ser un orificio o perforación en el carrito magnético 808 dispuesto para alinearse con el actuador de bloqueo cuando el carrito magnético está en su posición inicial.

Una consecuencia de esta disposición del carrito magnético 808 y del carro de cartucho 816 es que el imán de separación 804 sólo puede acercarse al cartucho de ensayo 200 en el pocillo de reacción 202. Esto evita ventajosamente interacciones indeseadas entre el imán de separación y otros compartimientos del cartucho de ensayo, en particular los pocillos de reactivos utilizados para el almacenamiento de fase sólida o de micropartícula sensibles al campo magnético.

Como se indicó anteriormente, diferentes carriles de procesamiento 116 pueden utilizar imanes de separación 804 con diferentes dimensiones. Pueden encontrarse imanes en carriles de estabilización de temperatura, carriles de lavado, carriles de elución, carriles de preparación de PCR, carriles de transferencia, etc. Por ejemplo, los carriles de temperatura ambiente 116(h), los carriles de lavado 116(a) y los carriles de elución 116(e) pueden usar un imán de separación 804 relativamente grande. Un imán de separación grande 804 puede aplicar un campo magnético más fuerte para recoger más rápidamente la fase sólida o de micropartículas sensibles al campo magnético dispersas a

lo largo de un volumen de líquido, lo que reduce, por lo tanto, el tiempo requerido para el procesamiento. Un gran imán de separación 804 puede aplicar un campo magnético para recoger la fase sólida o de micropartículas sensibles al campo magnético desde el contenido del pocillo de reacción sobre una superficie relativamente grande de la superficie interna del pocillo de reacción 202. Esta gran área dispersa ventajosamente la fase sólida o de micropartículas sensibles al campo magnético, lo que reduce las oportunidades de interacción entre ellas de manera que la subsiguiente resuspensión de la fase sólida o de micropartículas sensibles al campo magnético pueda ser menos vigorosa y más completa. Esto a su vez reduce el tiempo requerido para el procesamiento y reduce las posibilidades de contaminación resultantes de los fluidos que podrían quedar atrapados dentro de las aglomeraciones de material agregado.

Otros carriles de procesamiento 116, tales como ciertos carriles de lavado 116(b), pueden usar un imán de separación relativamente pequeño 804. Un pequeño imán de separación 804 concentra el campo magnético sobre un área relativamente pequeña de la superficie del cartucho de ensayo. En algunos ejemplos, el área pequeña puede solapar el área del pocillo de reacción 202 que se afecta por un gran imán de separación 804 y se dispone cerca de la parte inferior del pocillo de reacción. Un pequeño imán de separación 804 soporta ventajosamente las etapas de procesamiento en las que es conveniente recoger micropartículas sensibles al campo magnético en un área pequeña. Tales etapas de procesamiento incluyen la resuspensión de la fase sólida o de micropartículas sensibles al campo magnético en un volumen relativamente pequeño de fluido. Por ejemplo, la elución de ácidos nucleicos de la fase sólida o de micropartículas sensibles al campo magnético mediante el uso de un volumen muy pequeño de fluido permite que el sistema concentre eficazmente el ácido nucleico eluido resultante como se describe más abajo. El procesamiento en un carril de lavado 116(b) puede preceder a la elución en muchos protocolos de manera que el volumen de eluyente relativamente pequeño pueda volver a suspender más fácilmente las micropartículas recogidas.

Los carriles de procesamiento 116 pueden incluir, además, elementos usados para confirmar la alineación de diversos componentes de carril. Tales elementos pueden incluir indicadores de alineación. En la Figura 10(c), se muestra un primer indicador de alineación 900 unido a la guía de cartucho 800 y un segundo indicador de alineación 897 unido al carro de cartucho 816. Estos indicadores de alineación se describen con más detalle más abajo.

El procesamiento consistente de muestras puede requerir el control de la temperatura del contenido del cartucho de ensayo 200 durante el procesamiento. Para lograr esto, el carril de procesamiento 116 puede incluir una unidad de calentamiento, por ejemplo, un calentador de carril, de configuración variable. Con referencia a las Figuras 10(d)-11, algunos carriles de procesamiento 116 pueden incluir un calentador de carril 840, 1103 que calienta al menos una porción del cartucho de ensayo 200. El calentador de carril 840, 1103 puede calentar el pocillo de reacción 202, como se muestra en las Figuras 4(a) y 10(b), los pocillos usados para almacenar reactivos de ensayo 204, 208, 209, o una combinación de estos, como se muestra en la Figura 10(d). Esto permite ventajosamente la realización de etapas de procesamiento específicas a temperaturas elevadas, si se desea, y puede permitir el precalentamiento de reactivos antes de la adición al pocillo de reacción 202 con el fin de controlar estrechamente la temperatura de reacción. En algunos ejemplos, el pocillo de reacción 202 y los pocillos de reactivos grandes 204 se calientan. El calentador de carril 840, 1103 puede disponerse en el extremo proximal de la trayectoria de movimiento del carril y configurarse de manera que el carro de cartucho 816 pueda accionar el cartucho de ensayo 200 en el calentador de carril 840, 1103. En un ejemplo, el calentador de carril 840 o una porción del mismo puede ser de construcción tipo concha flotante, con dos lados independientes configurados para encajar ajustadamente alrededor de un extremo del cartucho de ensayo 200 y un extremo abierto para permitir la entrada del cartucho de ensayo. El calentador de carril 840, 1103 puede tener una parte superior abierta 850 para alojar el pocillo de reacción 202. En algunos ejemplos, los dos lados independientes contienen cada uno un bloque de calor 854 para proporcionar calor, al menos un sensor de temperatura 860 para controlar la temperatura del calentador, una cubierta aislada 856 sobre el lado externo para contener calor y un resorte para acoplar los lados independientes contra el cartucho de ensayo 200. Los dos bloques de calor 854 pueden acoplarse entre sí en una conexión giratoria 858 en el extremo opuesto al extremo abierto 852. La cavidad entre los bloques de calor 854 puede ser ligeramente más estrecha que el ancho del pocillo de reacción 202 de manera que el resorte acciona los dos bloques de calor 854 en contacto térmico más estrecho con las paredes del cartucho de ensayo 200.

En un ejemplo mostrado en la Figura 11, el calentador de carril 1103 tiene dos dispositivos de calentamiento 1104 y 1106, con un dispositivo de calentamiento 1104 que aplica calor al pocillo de reacción 202 y un segundo dispositivo de calentamiento 1106 que aplica calor a los pocillos de almacenamiento de reactivos 204 de un cartucho de ensayo 200 insertado. Los dispositivos de calentamiento 1104 y 1106 pueden configurarse de manera que las superficies de calentamiento no entran en contacto con el cartucho de ensayo pero están muy cerca, y proporcionan calor por radiación y convección. Alternativamente, el dispositivo de calentamiento de pocillo de reacción 1104 puede configurarse de manera similar al calentador de carril 840 que se muestra en la Figura 10(c), que entra en contacto con la pared exterior del pocillo de reacción 202 y se describe en detalle más abajo. Estos dispositivos de calentamiento pueden actuar de forma concertada o controlarse independientemente:

El calentador de carril 840 puede montarse en el soporte de carril 834 por una conexión flotante de manera que una ligera desalineación o flexión del cartucho de ensayo 200 no impide la inserción en el calentador de carril. La forma

cónica del pocillo de reacción 202, que puede reflejarse mediante un contorno interno del calentador de carril 840, sirve además para guiar la inserción. La guía de cartucho 800 termina distal al calentador de carril 840 para no interferir con la inserción.

En algunos ejemplos, en funcionamiento, el impulsor de cartucho mueve el carro de cartucho 816 hacia el calentador de carril 840 de manera que el borde delantero del pocillo de reacción 202 se acopla con el cono correspondiente en el bloque de calor 854. A medida que el pocillo de reacción entra aún más, las paredes laterales del pocillo de reacción 202 se acoplan a las paredes internas del bloque de calor 854, y agrandan la cavidad al hacer girar los bloques de calor alrededor de su punto de conexión 858. La posición del bloque de calor 854 se ajusta para presionar hacia dentro sobre las paredes externas del pocillo de reacción 202 cuando el cartucho de ensayo 200 se inserta completamente. El calentador de carril 840, 1102 puede mantener la temperatura por cualquiera de un número de métodos, pero la temperatura puede mantenerse mediante el control de los calentadores con un bucle PID conectado a los sensores de temperatura 860. El impulsor de cartucho puede desenganchar el cartucho de ensayo 200 del calentador de carril 840 simplemente al reposicionar el carro de cartucho 816 en la dirección distal.

La eficiencia del proceso de un instrumento puede verse afectada por la temperatura del ambiente de prueba. El entorno de ensayo puede afectar tanto la temperatura del contenido del cartucho de ensayo 200 (retenido en almacenamiento antes del uso) como la temperatura de las muestras que se procesan. Por ejemplo, la eficiencia o la reproducibilidad de los procesos químicos pueden afectarse negativamente si las muestras que se procesan están demasiado frías. Los calentadores pueden integrarse en diseños de carriles que requieran acceso al contenido del cartucho de ensayo 200 (como se discutió anteriormente), pero aunque tales calentadores pueden adecuarse para mantener la temperatura de un cartucho de ensayo, pueden no ser suficientes para llevar el contenido del cartucho de ensayo desde la temperatura ambiente a la de procesamiento dentro de un intervalo de paso único. Por lo tanto, en algunos ejemplos, un instrumento o proceso descrito en la presente descripción incluye además uno o más componentes o etapas de calentamiento directo y dedicado para este propósito. Por ejemplo, un instrumento puede incluir uno o ambos de un calentador de cartucho acoplado a un cartucho de ensayo para elevar la temperatura de un cartucho de ensayo y su contenido y uno o más calentadores de carril integrados en carriles de procesamiento para mantener la temperatura de un cartucho de ensayo y su contenido.

Un instrumento descrito en la presente descripción puede incluir uno o más calentadores de cartucho, configurados para transferir calor a un cartucho de ensayo 200, y de esta manera transferir calor a una muestra y otros componentes líquidos contenidos en un cartucho de ensayo. El calentador de cartucho puede estar bajo control activo, de manera que el calor aplicado a un cartucho de ensayo se controla por un controlador que ejecuta un software de computadora. Por ejemplo, el controlador puede acceder a un protocolo que especifica, para uno, algunos o todos los cartuchos de ensayo: una temperatura o intervalo de temperatura deseada de la muestra o del reactivo, un perfil deseado de temperatura de la muestra o del reactivo (por ejemplo, que la muestra se caliente desde una primera temperatura a una segunda temperatura durante un período de tiempo dado o durante una determinada etapa de procesamiento), o una salida de un calentador de cartucho, lo que permite ventajosamente al sistema realizar una amplia gama de procesos dependientes de la temperatura. Por ejemplo, un protocolo puede requerir que se realice una primera etapa a una temperatura elevada, por ejemplo la lisis de bacterias Gram positivas, que es incompatible con los procesos realizados en otras etapas. Tales protocolos pueden realizar la primera etapa en un primer carril de procesamiento y la segunda etapa en un segundo carril de procesamiento. En un ejemplo de tal protocolo puede realizarse una primera etapa de 60 °C a 80 °C y una segunda etapa de 30 °C a 50 °C. En otro ejemplo de tal protocolo, puede realizarse una primera etapa de 65 °C a 75 °C y una segunda etapa de 35 °C a 45 °C. En aún otro ejemplo de tal protocolo, puede realizarse una primera etapa a aproximadamente 70 °C y una segunda etapa a aproximadamente 37 °C. Si un protocolo requiere una cierta temperatura, el controlador, mediante el uso del software de computadora, puede determinar una tensión o un perfil de tensión en el tiempo para proporcionarlo a uno o más calentadores de cartucho. Tal determinación puede basarse, por ejemplo, en temperaturas medidas de un cartucho de ensayo o de una muestra o reactivos en el mismo, las características físicas de un cartucho de ensayo (por ejemplo, tamaño, forma o material), un calor específico de un reactivo o muestra, la temperatura de inicio de un reactivo o muestra, y/o una temperatura ambiente.

La Figura 20(a) muestra un ejemplo de un calentador de cartucho 3005. El calentador de cartucho puede ser un ejemplo de una unidad de calentamiento. El calentador de cartucho 3005 puede configurarse para aplicar calor a uno o más lados de un cartucho de ensayo 200. El calentador de cartucho 3005 puede comprender una pared frontal 3007(a) y una pared posterior 3007(b), como se muestra en la Figura 20(b). La pared frontal 3007(a) puede situarse adyacente a un primer lado del cartucho de ensayo 200, y la pared posterior 3007(b) puede situarse adyacente a un segundo lado del cartucho de ensayo 200 opuesto al primer lado. La primera y segunda paredes 3007(a) y 3007(b) pueden conectarse, por ejemplo, por una pared superior 3007(c). Como se muestra en la Figura 20(a), la pared superior puede incluir una bisagra que permita que la pared frontal 3007(a) gire con relación a la pared posterior del calentador 3007(b). El calentador de cartucho 3005 puede incluir, además, elementos de montaje 3010 en la Figura 20(a), que incluyen montajes de resorte que pueden verse que sobresalen a través de la pared 3007(a) del calentador de la Figura 20(b). Estos sirven para presionar el componente calentador interior derecho 3027 contra la pared exterior del cartucho de ensayo 200 y, por tanto, presionar el cartucho de ensayo 200 contra el componente calentador interior izquierdo.

El calentador de cartucho 3005 puede moverse entre las posiciones abierta y cerrada por el actuador de calentador 3015, como se muestra en las Figuras 20(c) y 20(d). El actuador de calentador 3015 puede ser un actuador lineal. La pared posterior 3007(b) del calentador del cartucho puede fijarse sustancialmente en posición. El instrumento puede determinar que un cartucho 200 se mueve a una posición de calentamiento entre las paredes frontal y posterior 3007(a) y 3007(b). Por ejemplo, el controlador puede detectar el cartucho de ensayo 200 (por ejemplo, a través de un detector óptico o un detector de movimiento) o puede recibir una señal que indica la nueva presencia del cartucho. El controlador puede determinar si el calentador de cartucho 3005 está en una posición abierta o en una posición cerrada (por ejemplo, mediante el uso de un sensor). La pared frontal 3007(a) está más lejos del cartucho 200 y la pared posterior 3007(b) en la posición abierta en comparación con la posición cerrada. Si el calentador de cartucho 3005 está en una posición abierta, el actuador de calentador 3015 puede mover una porción del calentador de cartucho 3005 (por ejemplo, la pared frontal 3007(a)) a una posición cerrada más próxima al calentador de cartucho de ensayo. En algunos casos, la superficie frontal 3007(a) está en contacto con el cartucho de ensayo en una posición cerrada pero no en una posición abierta.

Las Figuras 20(c) y 20(d) muestran un ejemplo en el que el actuador 3015 mueve la pared frontal 3007(a) angularmente para reducir un ángulo entre las paredes frontal y posterior 3007(a) y 3007(b). Por lo tanto, la pared frontal 3007(a) se mueve más cerca hacia el centro del carril y se sujeta al cartucho 200. El calentador 3005 puede después estar en estrecho contacto térmico con el cartucho de ensayo 200 y calentar el cartucho de ensayo 200 mediante el uso tanto de las paredes frontal como posterior 3007(a) y 3007(b). Dado que las paredes 3007(a), 3007(b) pueden estar en contacto físico con el cartucho de ensayo 200, el calor puede transferirse rápidamente a los líquidos en el cartucho 200 por conducción térmica. En algunos ejemplos, el actuador 3015 mueve horizontal y/o verticalmente la pared frontal 3007(a).

La Figura 20(e) muestra una sección de un ejemplo de un calentador 3005 de cartucho. Como se muestra, el calentador de cartucho 3005 puede incluir una pluralidad de zonas de calentador. Las zonas de calentador pueden corresponder a diferentes porciones de un cartucho de ensayo 200. Por ejemplo, el calentador de cartucho 3005 puede incluir una primera zona de calentador 3005(a) configurada para calentar pocillos de reactivos grandes 204 y una segunda zona de calentador 3005(b) configurada para calentar pocillos de reactivos medianos 209 del cartucho de ensayo 200. Al incluir diferentes zonas, las muestras y reactivos depositados en diferentes pocillos de un cartucho pueden elevarse a diferentes temperaturas. Adicionalmente, las zonas pueden permitir que los pocillos se eleven a la misma temperatura (por ejemplo, al tomar en cuenta las formas de los pocillos y/o las ubicaciones relativas de los pocillos dentro del cartucho). Una zona puede configurarse para proporcionar un calor sustancialmente uniforme a través de la zona, para proporcionar calor variable a través de la zona (por ejemplo, para aplicar más calor a las porciones de la zona externa que a las porciones intermedias) o para proporcionar calor en regiones discretas.

El calentador de cartucho 3005 puede comprender una pluralidad de elementos de calentamiento 3020. Cada elemento de calentamiento 3020 puede dimensionarse y posicionarse para calentar uno o más pocillos en el cartucho 3200. Cada elemento de calentamiento 3020 puede estar bajo control separado, de manera que pueda producir una salida de calentamiento independiente.

La Figura 20(f) muestra los componentes de un calentador de cartucho 3005. Como se describió anteriormente, el calentador de cartucho 200 puede incluir una pared frontal 3007a y una pared posterior 3007b. Cada pared puede incluir una carcasa de calentador 3025. La carcasa del calentador 3025 puede encapsular en parte un componente calentador interior 3027. El componente calentador interior 3027 puede conectarse a una carcasa de calentador 3025 mediante el uso de uno o más conectores 3010, como se muestra en la Figura 20(e). El componente calentador interior 3027 puede incluir uno o más elementos de calentamiento 3020. La carcasa 3025 puede impedir que el calor procedente de los elementos de calentamiento 3020 salga en una dirección que no es la dirección del cartucho 200. También puede reflejar calor para mejorar la eficiencia del calentador de cartucho 3005.

Los elementos de calentamiento 3020 pueden cubrirse parcialmente por un aislante 3017, tal como un aislante de espuma. El aislante 3017 puede comprender orificios, en los que puede encontrarse un elemento de corte térmico 3012 (véase más abajo). Los orificios pueden proporcionar acceso a otros componentes del sistema o permitir que el calor producido por los elementos de calentamiento 3020 se entregue principalmente en lugares discretos y dirigidos. Uno o ambos componentes del calentador interior pueden incluir uno o más termistores (no se muestra). Los termistores pueden monitorear la temperatura del componente calentador interior 3027, y una salida del elemento de calentamiento 3020 puede ajustarse con base en la temperatura que se monitorea. El elemento de corte térmico 3012 puede ser un conmutador sensible a la temperatura que actúa como un elemento de seguridad local al detener la alimentación al elemento de calentamiento en caso de que la temperatura supere un límite preestablecido.

La Figura 20(g) muestra una porción de un ejemplo de un cartucho de ensayo 200 que puede usarse con el calentador de cartucho 3005. El cartucho de ensayo 200 incluye pocillos de reactivos grandes 204 y pocillos de reactivos medianos 208, pero no pocillos de reactivos pequeños. El cartucho de ensayo incluye también los soportes

de componente de recipiente de reacción 219. Los pocillos 204 y 208 pueden tener una sección transversal con un lado sustancialmente plano y vertical a lo largo del lado largo del cartucho de ensayo 200. Por ejemplo, los pocillos 3204 y 3208 pueden tener una sección transversal sustancialmente rectangular. Esto puede aumentar el área superficial orientada hacia el calentador de cartucho 3005 y de esta manera aumentar la eficiencia de calentamiento. Los componentes interiores del calentador 3027 pueden configurarse para entrar en contacto con una superficie externa plana de los pocillos de reactivos grandes y medianos 204 y 208. En algunos casos, los soportes de componente de recipiente de reacción 219 no incluyen un lado que sea sustancialmente plano y vertical. Así, durante el calentamiento puede haber holgura nominal entre los soportes de componente de recipiente de reacción 219 y el calentador de cartucho 3005.

Todos los pocillos correspondientes a una zona de calentamiento particular pueden tener tamaño, forma y/o perfiles de superficie adyacente al calentador prácticamente similares. Esto puede permitir que los pocillos se calienten uniformemente por una salida de calor uniforme por una zona de calentamiento. Por ejemplo, un cartucho de ensayo 200 puede incluir una pluralidad de pocillos de reactivos grandes 204 y un calentador de cartucho 3005 puede incluir una primera zona de calentamiento 3005a con un área y una posición complementarias a un área de superficie lateral de una porción de pocillo grande del cartucho 200. La primera zona de calentamiento puede yuxtaponerse con el pocillo de reacción en el cartucho de ensayo en algunos ejemplos. Similarmente, un cartucho de ensayo 200 puede incluir una pluralidad de pocillos de reactivos medianos 208 y un calentador de cartucho 3005 puede incluir una segunda zona de calentamiento 3005b con un área y una posición complementarias a un área de superficie lateral de una porción de pocillo mediano del cartucho 200. La segunda zona de calentamiento puede yuxtaponerse con un pocillo de reactivo en el cartucho de ensayo.

El calentador de cartucho 3005 en la Figura 20(a) y 20(b) está en una posición relativamente fija dentro de un instrumento, que sólo se mueve relativamente pequeñas distancias hacia el centro de un carril y en dirección contraria. En algunos ejemplos, un calentador de cartucho 3005 se mueve junto con un cartucho de ensayo 200 cuando el cartucho de ensayo 200 avanza a través de diferentes carriles y etapas de procesamiento. Por ejemplo, un calentador de cartucho 3005 puede situarse sobre una superficie superior del cartucho de ensayo 200 después de añadir muestras y/o reactivos a los pocillos.

La Figura 20(h) muestra una vista en planta superior de una disposición de los componentes de un instrumento de acuerdo con un ejemplo, con algunos componentes eliminados que ponen en claro los módulos estructurales y funcionales básicos. Muchos de los carriles, unidades y componentes del instrumento coinciden con los de los ejemplos descritos anteriormente y los números similares pueden referirse a elementos similares. Por lo tanto, los detalles descritos anteriormente de componentes similares también pueden pertenecer a los carriles, unidades y componentes representados en la Figura 20(h).

La disposición que se muestra en la Figura 20(h) incluye un carril de calentamiento del cartucho 3116(i). En este carril, uno o más cartuchos de ensayo 200 pueden calentarse por uno o más calentadores de cartucho 3005, como se describió anteriormente. El carril de calentamiento 3116(i) puede incluir una bomba para transferir fluidos (por ejemplo, muestras) de un pocillo a otro.

En algunos ejemplos, uno o más calentadores de carril 3040 (distintos del calentador de cartucho 3005) se integran en uno o más carriles de procesamiento y carriles de carga de cartucho. Los calentadores de carril 3040 pueden configurarse para mantener principalmente una temperatura de un cartucho de ensayo y/o su contenido y/o para regular la temperatura dentro de un intervalo pequeño con relación al intervalo de regulación del calentador del cartucho. Así, un calentador de cartucho 3005, que puede contactar o estar muy cerca de un área superficial grande del cartucho de ensayo 200, puede calentar inicialmente de forma rápida y fiable el cartucho de ensayo 200. Los calentadores de carril 3040, que pueden posicionarse más allá del cartucho de ensayo 200, pueden encargarse después de la regulación de la temperatura dentro de un intervalo más pequeño de temperaturas. En algunos casos, un calentador de cartucho 3005 se configura para calentar un cartucho de ensayo 200 principalmente por conducción, mientras que un calentador de carril 3040 se configura para calentar un cartucho de ensayo 200 principalmente por convección y/o radiación. Por lo tanto, el calentador de cartucho 3005 puede calentar el cartucho de ensayo 200 más rápido, de manera más eficiente y más fiable que un calentador de carril 3040. A pesar de las ventajas estructurales y de eficiencia de usar un calentador de cartucho 3005, en otros ejemplos, un instrumento incluye solamente calentadores de carril 3040 y ningún calentador de cartucho 3005.

Los calentadores de carril 3040 pueden incluirse en uno, más o todos los carriles (por ejemplo, se muestra en la Figura 1(b) o la Figura 20(g)). En algunos ejemplos, el carril de elución 116(e), los carriles de lavado 50, 116(a) y 116(a)' y el carril de estabilización de temperatura 116(j) incluyen un calentador de carril 3040. Los calentadores de carril 3040 pueden ser estructuralmente iguales o similares por todos los carriles. En algunos casos, los calentadores de carril 3040 difieren de un carril a otro, por ejemplo, con base en el procesamiento previo, actual o posterior. Por ejemplo, el tamaño, el número de posición de los elementos de calentamiento 3020 de un calentador de carril pueden variar en dependencia de qué pocillos tengan algún contenido en el carril. Tal especificidad del elemento de calentamiento puede reducir el ruido del sistema y mejorar la eficiencia energética del sistema.

Las Figuras 20(j) y 20(k) muestran ejemplos de un instrumento con un calentador de carril 3040. El calentador de carril 3040 puede comprender partes estructurales y/o elementos similares o iguales a los descritos con respecto al calentador de cartucho 3005. Como se muestra en la Figura 20(j), el calentador de carril 3040 puede posicionarse sustancialmente debajo de la guía de cartucho 800, de manera que los componentes interiores del calentador 3027 puedan calentar los pocillos del cartucho de ensayo 200. En algunos ejemplos, el componente calentador interior 3027 se fija y posiciona para abarcar los lados del cartucho 200. Por lo tanto, a diferencia del calentador de cartucho 3005, el calentador de carril 3040 -en algunos casos- puede no incluir un actuador 3015 para mover una de las paredes del calentador de carril. En lugar de sujetarse en un cartucho de ensayo 200, el calentador de carril 3040 puede posicionarse y configurarse para estar cerca de los lados del cartucho de ensayo 200. En algunos ejemplos, el calentador de carril 3040 no está en contacto directo con el cartucho de ensayo 200 (es decir, existe una separación entre los componentes interiores del calentador 3027 y el cartucho 200).

Aunque la transferencia de calor al cartucho de ensayo 200 puede ser menos eficiente, esta configuración elimina la necesidad de tener una parte calentadora móvil, lo que reduce de esta manera posibles dificultades mecánicas, requerimientos de espacio y tiempo de procesamiento. Por lo tanto, un cartucho de ensayo 200 puede moverse a lo largo de la guía de cartucho 800 por el carril hasta que se posicione entre las paredes del calentador de carril 3040. El calentador de carril 3040 puede ajustar o mantener la temperatura del cartucho de ensayo hasta un intervalo deseado o dentro del mismo mientras se produce el procesamiento apropiado o antes de ello.

En algunos ejemplos, el calentador de cartucho 3005 y/o el calentador de carril 3040 descritos anteriormente pueden configurarse para enfriar un cartucho y/o su contenido. Por ejemplo, los elementos calentadores 3005 pueden reemplazarse por los elementos de enfriamiento que pueden enfriar un cartucho 200 cercano o en contacto mediante el uso de fluido frío en circulación y/o enfriamiento termoeléctrico.

Aunque lo anterior describe varios diseños de calentadores con base en calentadores de resistencia, otros ejemplos pueden incorporar métodos de calentamiento alternativos para conseguir los mismos fines. Tales métodos de calentamiento incluyen calentadores infrarrojos, calentadores por convección o de aire forzado, dispositivos Peltier y calentadores flexibles que se adaptan a la superficie del cartucho de ensayo 200. Alternativamente, los líquidos pueden calentarse dentro de las puntas de pipeta antes de dispensarse.

Los carriles de procesamiento 116 pueden proporcionar acceso a herramientas de procesamiento en el sistema que son externas a los carriles de procesamiento de manera que puedan operar en cartuchos de ensayo 200. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 1(b) el carril de carga de cartuchos 116(f) puede recibir cartuchos de ensayo 200 de la unidad de carga de cartuchos 112 y puede presentar el cartucho de ensayo recibido a la propipeta para muestras 70 para la adición de muestra y a la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40 para la adición de reactivos desde los paquetes de reactivos 400. El carril de elución 116(e) puede intercambiar micropuntas 542 con la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40. El carril de preparación de amplificación 116(g) puede presentar el cartucho de ensayo 200 a la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40 para la transferencia de materiales entre compartimientos, para la adición de reactivos desde los paquetes de reactivos 400, para taponar los recipientes de reacción 221 y para eliminar los recipientes de reacción. El carril de residuos 116(c) puede transferir el contenido líquido del cartucho de ensayo 200 al almacenamiento de residuos líquidos 94 y puede mover el cartucho de ensayo agotado al almacenamiento de residuos sólidos 92 como se muestra en la Figura 1(d).

Los carriles de procesamiento 116 pueden realizar cualquier operación disponible sobre un cartucho de ensayo 200 presente en el carril de procesamiento durante un intervalo operacional fijo o especificado, o "paso". Una operación está disponible si el carril de procesamiento 116 tiene acceso a las herramientas de procesamiento necesarias para la operación. Algunas operaciones, tales como simplemente almacenar un cartucho de ensayo 200 durante una reacción prolongada, no requieren herramientas de procesamiento. Otras, tales como la transferencia de materiales entre compartimientos de un cartucho de ensayo 200, pueden necesitar acceso a herramientas de procesamiento que pueden encontrarse en el carril de procesamiento 116. Todavía otras operaciones, como la transferencia de reactivos desde el exterior del cartucho de ensayo 200, pueden requerir acceso a herramientas de procesamiento externas al carril de procesamiento 116. Dado que tales herramientas de procesamiento externo pueden acoplarse de cualquier otra manera, tales operaciones pueden introducir restricciones en la flexibilidad de la planificación de la operación del carril de procesamiento; un carril de procesamiento 116 tiene acceso a una herramienta de procesamiento externa solamente mientras esa herramienta no se utiliza para otras tareas. En algunos ejemplos, los diferentes tipos de carriles de procesamiento 116 pueden tener acceso a las herramientas de procesamiento como se describe más abajo.

El carril de carga de cartuchos 116(f) puede tener acceso a la unidad de carga de cartuchos 112, a la propipeta para muestras 70, a la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40 y a la lanzadera de transferencia 50. Las funciones disponibles del carril de carga de cartuchos 116(f) pueden incluir cargar cartuchos de ensayo 200 desde la unidad de carga de cartuchos 112 y presentar dichos cartuchos para la resuspensión de reactivos de fase sólida, micropartículas o liofilizados, la adición de fluidos, la perforación de la película de barrera 205 y la mezcla mediante la propipeta para muestras 70 y la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40. Lo mismo la propipeta para

muestras 70 que la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40 pueden transferir un fluido hacia un cartucho de ensayo 200, desde este o dentro del mismo en el carril de carga de cartuchos 116(f). El carril de carga de cartuchos 116(f) puede compartir un impulsor de cartucho extendido con la unidad de carga de cartuchos 112. En la intersección de la trayectoria de movimiento de la propipeta para muestras 70, la guía de cartucho 800 en el carril de carga de cartuchos 116(f) puede tener una abertura o separación para admitir la propipeta para muestras 70. En una posición accesible a la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40, la guía de cartucho 800 en el carril de carga de cartuchos 116(f) puede tener una abertura o separación para admitir la propipeta XYZ.

Un carril de estabilización a alta temperatura 116(j) puede tener acceso a un calentador de carril (840, 1103), a una propipeta con milipunta 704, y a la lanzadera de transferencia 50. Las funciones disponibles de un carril de estabilización de temperatura incluyen calentar el contenido del cartucho de ensayo 200, resuspender las micropartículas o la fase sólida, mezclar y transferir materiales entre los compartimientos de un cartucho de ensayo.

Un carril de estabilización a baja temperatura 116(h), que puede proporcionar calor a una temperatura más baja que el carril de estabilización de alta temperatura 116(j), puede tener acceso a una propipeta con milipunta 704, a un imán de separación 804 y a la lanzadera de transferencia 50. Las funciones disponibles de un carril de estabilización a baja temperatura (por ejemplo, un carril de temperatura ambiente) 116 (h) incluyen resuspender reactivos en micropartículas o fase sólida, mezclar y transferir materiales entre compartimientos de un cartucho de ensayo 200. Además, el carril de estabilización a baja temperatura (por ejemplo, un carril de temperatura ambiente) 116(h) puede aplicar un campo magnético al cartucho de ensayo 200 para facilitar la separación y el lavado de fases sólidas o micropartículas sensibles al campo magnético.

Un carril de lavado 116(b) puede tener acceso a una propipeta con milipunta 704, a un imán de separación 804 y a la lanzadera de transferencia 50. El imán de separación 804 de un carril de lavado 116(b) puede ser más pequeño que el imán de separación de un carril de estabilización a baja temperatura 116(h). Las funciones disponibles del carril de lavado 116(b) incluyen resuspender reactivos en fase sólida o micropartículas, mezclar y transferir materiales entre compartimientos de un cartucho de ensayo 200. Adicionalmente, el carril de lavado puede aplicar un campo magnético al pocillo de reacción para facilitar la separación y el lavado de micropartículas magnéticas. Los carriles de lavado en general pueden incluir imanes grandes o pequeños.

Un carril de elución 116(e) puede tener acceso a una propipeta con micropunta 1142 similar a la utilizada por el dispositivo de transporte XYZ 1100 de las Figuras 15(a)-15(c), a un imán de separación 804, a una propipeta XYZ en un dispositivo de transporte XYZ 40 y a una lanzadera de transferencia 50. También puede disponer de micropuntas dentro de los pocillos usados del cartucho de ensayo. Las funciones disponibles del carril de elución incluyen resuspender micropartículas, mezclar y transferir materiales entre compartimientos de un cartucho de ensayo. Adicionalmente, un carril de elución 116(e) puede aplicar un campo magnético al cartucho de ensayo 200 para facilitar la recogida de fases sólidas o micropartículas suspendidas sensibles al campo magnético. El carril de elución 116(e) también puede tener la capacidad de recoger, dejar caer y asentar el tapón de recipiente 222 para cerrar el recipiente de reacción 221. Debido a que proporciona acceso a la propipeta XYZ 40, el carril de elución 116(e) puede transferir materiales entre el cartucho de ensayo 200 y la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y transferir materiales entre el cartucho de ensayo y cualquiera de los módulos termocicladores 1300 (véase la Figura 16(a)). El carril de elución 116(e) puede tener una fuente y un método de eliminación para las micropuntas 542. En algunos ejemplos, las micropuntas se eliminan por expulsión en un pocillo de un cartucho de ensayo 200. En otros ejemplos, la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40, que tiene acceso tanto a la fuente como al sitio de eliminación para las micropuntas 542, entrega una o más micropuntas 542 al carril de elución. Después de que la propipeta con micropuntas en el carril de elución usa las micropuntas 542, la propipeta XYZ en el dispositivo de transporte XYZ 40 puede recoger y luego descartar las micropuntas 542 gastadas.

Un carril de preparación de amplificación 116(g) puede tener acceso a la propipeta XYZ del dispositivo de transporte XYZ 40 y la lanzadera de transferencia 50. Las funciones disponibles del carril de preparación de amplificación 116(g) pueden incluir resuspender micropartículas o fases sólidas, mezclar y transferir materiales entre compartimientos de un cartucho de ensayo 200, transferir materiales entre el cartucho de ensayo y la unidad de almacenamiento de reactivos 124, y transferir materiales entre el cartucho de ensayo y cualquiera de los módulos termocicladores 1300. Además, la propipeta XYZ del dispositivo de transporte XYZ 40 puede recoger, dejar caer y asentar el tapón 222 del recipiente para cerrar el recipiente de reacción 221 y transportar el recipiente de reacción. La guía de cartucho 800 del carril de preparación de amplificación puede tener una abertura o separación en un lugar dentro del alcance de la propipeta XYZ del dispositivo de transporte XYZ 40 con el fin de recibir la propipeta XYZ. El carril de preparación de amplificación 116(g) puede tener un sensor de detección de recipiente, que puede detectar el tapón conductor de un recipiente de reacción sellado. Tal sensor de detección de recipiente puede utilizar un circuito de detección de nivel de líquido para detectar la presencia de un tapón conductor. Alternativamente, el sensor de detección de recipiente puede utilizar un sensor de presión que supervisa la presión interna de la bomba de pipeta. Como otra alternativa, el sensor de detección de recipiente puede utilizar tanto un circuito de detección de nivel de líquido como un sensor de presión para detectar la presencia de un recipiente de reacción sellado en un mandril de pipetas. El carril de preparación de amplificación 116(g) también puede tener una conexión al canal de residuos utilizado para recoger las micropuntas y recipientes de reacción usados (es decir, después de la repetición

del ciclo térmico). El pórtilo XYZ puede utilizar una rutina de "expulsión suave" que lentamente afloja estos elementos del mandril de la pipeta para que caigan de manera controlada.

El carril de residuos 116(c) puede incluir el acceso a una sonda de aspiración 986, a un expulsor de residuos sólidos 874 y a una lanzadera de transferencia 50 como se muestra en la Figura 14(a) y 14(c). Las funciones disponibles del carril de residuos 116(c) incluyen drenar líquidos de los compartimientos del cartucho de ensayo 200 y desechar los cartuchos de ensayo.

Un carril de procesamiento puede realizar cualquier operación disponible en cualquier secuencia, sujeto a las restricciones de conflicto en el uso de herramientas externas, y a las limitaciones temporales del intervalo de paso y las ventanas de transferencia como se describe más abajo. Un primer protocolo y un segundo protocolo pueden especificar que se realicen las mismas operaciones en un carril de procesamiento 116 dado, o el primer protocolo puede especificar operaciones en un carril dado que difieren de las especificadas por un segundo protocolo. Este concepto de carril de procesamiento proporciona capacidades para la ejecución flexible del protocolo mediante una combinación de esta secuencia de operaciones seleccionables dentro de un carril de procesamiento y por la capacidad de encaminar un cartucho de ensayo a través de una secuencia seleccionable de carriles de procesamiento.

Otros ejemplos pueden incluir una cantidad de otros elementos, además de o como alternativas a los elementos descritos anteriormente. Por ejemplo, pueden ser ejemplos de la invención uno o más carriles multifuncionales, cada carril puede realizar todas las etapas de procesamiento de muestra en un cartucho insertado. Tal carril de procesamiento puede incluir un módulo termociclador.

K. Micropuntas

La Figura 12(a) muestra una vista lateral en sección transversal de un mandril de propipetas 460 acoplado con un collarín 490(a) de una micropunta 490. La Figura 12(b) muestra una vista en perspectiva de la micropunta 490 mostrada en la Figura 12(a).

En los ejemplos, una micropunta 490 puede ser una punta de pipeta de capacidad relativamente pequeña, por ejemplo, que tiene una capacidad no mayor que aproximadamente 100 o 200 µl. La micropunta 490 puede usarse para uno o más de los usos descritos anteriormente con respecto a la micropunta 220, tal como para el uso durante la fase de aislamiento.

La micropunta 490 puede compartir cualquiera o todos los elementos físicos descritos anteriormente con respecto a la micropunta 220. Por ejemplo, la micropunta 490 puede ahusarse hasta un orificio de pipeteo y puede acoplarse a una propipeta a través de un cono de acoplamiento flexible que soporta operaciones de eliminar y reemplazar. La longitud de la micropunta 490 puede ser suficiente para alcanzar la profundidad de un tubo de 100 mm u otros recipientes de muestra usados en el sistema cuando se monta en un mandril de pipetas adecuado. En algunos ejemplos, la longitud de la micropunta 490 es de aproximadamente 30-80 mm, por ejemplo, aproximadamente 50 mm.

Como se muestra en las Figuras 12(a) y 12(b), la micropunta 490 puede incluir una abertura de soporte que se acopla a un mandril de propipetas 460 durante el uso. La micropunta 490 puede ahusarse, por ejemplo, en una pluralidad de segmentos. Así, un cono de acoplamiento 490(a) puede extenderse desde una abertura de soporte a una etapa diametral inferior que forma una superficie de asiento 490(a)-2. Como con la micropunta 220, la micropunta 490 puede incluir un cono superior 490(e), un cono intermedio 490(d), y un cono inferior 490(c). Estos segmentos cónicos pueden tener uno o más segmentos descritos anteriormente con respecto a los respectivos de la micropunta. En algunos ejemplos, para la micropunta 490, el cono intermedio 490(d) (no el cono superior 490(e)) se extiende por la mayor parte de la longitud de la parte, como se muestra en la Figura 12(b). En algunos ejemplos, el cono de acoplamiento 490(a) se extiende aproximadamente 5-15 mm (por ejemplo, aproximadamente 7.5 mm) desde la parte superior de la micropunta, el cono superior 490(e) se extiende aproximadamente 5-15 mm (por ejemplo, aproximadamente 7.2 mm) desde el extremo del cono de acoplamiento, el cono intermedio 490(d) se extiende aproximadamente 15-45 mm (por ejemplo, aproximadamente 28.8 mm) desde el extremo del cono superior, y el cono inferior 490(c) se extiende aproximadamente 3-10 mm (por ejemplo, aproximadamente 6.3 mm) desde el extremo del cono intermedio.

El cono inferior 490 (c) puede formar el extremo apical de la parte que termina en un anillo (por ejemplo, un anillo plano con un diámetro de aproximadamente 0.5 mm a aproximadamente 1 mm) que rodea un orificio de pipeteo (por ejemplo, con un diámetro de aproximadamente 0.1 mm a aproximadamente 0.5 mm). En algunos ejemplos, el diámetro del anillo es de aproximadamente 0.8 mm y el diámetro del orificio es de aproximadamente 0.3 mm.

Al igual que en el caso de la micropunta 220, el cono de acoplamiento 490(a) de la micropunta 490 puede ser un cono flexible con una superficie interior lisa y sin nervaduras de soporte. Las paredes del cono de acoplamiento 490(a) pueden tener un grosor de aproximadamente 0.1-1.0 mm (por ejemplo, aproximadamente 0.5 mm).

Al igual que con la milipunta 220, el cono de acoplamiento 490(a) de la micropunta puede cambiar bruscamente el diámetro en la parte superior del cono superior que forma una superficie de asiento perpendicular al eje de la micropunta 490. La superficie de asiento puede formar un anillo plano con un ancho de aproximadamente 0.05-0.5 mm (por ejemplo, aproximadamente 0.10 mm) que rodea un núcleo con un diámetro de aproximadamente 1 mm a 5 mm (por ejemplo, aproximadamente 3 mm).

El extremo abierto del cono de acoplamiento 490(a) que forma la abertura de soporte puede terminar en un anillo de tope, como se describió anteriormente para la milipunta 220. La micropunta 490 puede incluir una barrera de aerosol y/o una abrupta disminución diametral interna en el cono superior 490(a), como se describió anteriormente con respecto a la milipunta 220.

Como se muestra en la Figura 12(c)-1, la micropunta puede incluir, además, uno o más elementos de ventilación 491 en un cono inferior 490(c). La Figura 12(c)-2 muestra una vista lateral de una porción del cono inferior 490(c). Las dimensiones que se muestran en la Figura 12(c)-2 están en pulgadas, pero las dimensiones pueden variar en otros ejemplos. En los ejemplos, los elementos de ventilación pueden comprender desviaciones bruscas de la pared externa de la micropunta, que de lo contrario sería lisa. Las desviaciones pueden extenderse en la dirección vertical a lo largo de un eje principal de la micropunta y pueden incluir esquinas afiladas en el diámetro exterior, nervaduras sobresalientes, canales incisos o elementos similares. Además, el exterior del orificio de pipeta de la micropunta puede ser un anillo, cuyo plano está en ángulo recto con el eje central de la micropunta. En algunos ejemplos, uno o más elementos o canales de ventilación no se extienden hasta la punta distal de la micropunta. Por ejemplo, un canal de ventilación puede terminar entre aproximadamente 0.1-0.5 mm (por ejemplo, aproximadamente 0.25 mm) desde el extremo de la punta.

La micropunta 490 puede comprender uno o más materiales (por ejemplo, una mezcla de un polímero base con un material conductor) o propiedades (ser conductora eléctrica) como se describió anteriormente con respecto a la milipunta 220. La micropunta 490 puede fabricarse mediante el uso de un proceso de formación como se describió anteriormente con respecto a la formación de las milipuntas.

L. Almacenamiento de micropuntas

La Figura 13(a) muestra una vista frontal en perspectiva de una unidad de almacenamiento de micropuntas de acuerdo con un ejemplo, con una cubierta de acceso en una configuración abierta.

La Figura 13(b) muestra una porción de una unidad de almacenamiento de micropuntas de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 13(c) muestra una vista en planta superior de una porción de una unidad de almacenamiento de micropuntas.

La Figura 13(d) muestra una presilla del bastidor en una unidad de almacenamiento de micropuntas de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 13(e) muestra una vista en perspectiva de un bastidor de micropuntas de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 13(f) muestra una vista en despiece de un bastidor de micropuntas de acuerdo con un ejemplo.

Como se muestra en la Figura 13(f), las micropuntas 542 pueden proporcionarse en forma de una pluralidad de puntas retenidas en un bastidor de micropuntas 550. Los bastidores de micropunta 550 pueden, a su vez, almacenarse en el sistema en una unidad de almacenamiento de micropuntas 120. En algunos ejemplos, el bastidor de micropuntas 550 y la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 tienen similitudes estructurales con el paquete de reactivos 400 y la unidad de almacenamiento de reactivos 124 (véase la Figura 9(a)-9(e) y la Figura 8(a)-8(c), respectivamente).

Con referencia a la Figura 13(a), la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 puede incluir una plataforma que aloja uno o más bastidores de micropuntas 550. El almacenamiento de múltiples bastidores de micropuntas 550 permite, ventajosamente, el reemplazo de los bastidores de micropuntas gastados 550 sin interrumpir las operaciones del sistema. En un ejemplo, la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 aloja hasta cuatro bastidores de micropuntas 550. Esto permite ventajosamente que el sistema use todas las micropuntas 542 en un único bastidor de micropuntas 550 sin preocuparse de que permanezcan insuficientes micropuntas 542 para los ensayos en progreso. La unidad de almacenamiento de micropuntas 120 puede incluir una trayectoria conductora entre la tierra del sistema y cualquier bastidor de micropuntas cargado 550. Esto disipa ventajosamente las cargas estáticas que de lo contrario podrían acumularse y desplazar las micropuntas 542 de los bastidores de micropuntas 550. Para soportar esta función, al menos una porción del bastidor de micropuntas 550 debe fabricarse de un plástico conductor o antiestático. Tales plásticos conductores o antiestáticos incluyen polipropileno cargado con carbono, poliacetileno, polipurrol, polianilina y polímeros mezclados o tratados con agentes antiestáticos tales como

aminas alifáticas, amidas alifáticas, sales de amonio cuaternario, ésteres de ácido fosfórico, polioles, ésteres de polioles, PEDOT:PSS, y nanofibras de polianilina.

Cada bastidor 550 puede contener cualquier número adecuado de micropuntas. En algunos ejemplos, cada bastidor puede contener una disposición de micropuntas de 6x20. Los bastidores pueden contener más o menos micropuntas en otros ejemplos. En algunos ejemplos, las micropuntas contenidas en un bastidor de micropuntas 550, pueden anidarse una dentro de otra.

Como se muestra en la Figura 13(a) y la Figura 13(b), en algunos ejemplos, la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 puede incluir tres o más (por ejemplo, cuatro o más) ranuras paralelas definidas por las paredes de ranura 520, una pared trasera 558, una guía de dedo 532 y una cubierta de acceso 556. Cada una de las ranuras paralelas aloja un bastidor de micropuntas 550. Un resorte de amortiguación puede añadirse a la cubierta de acceso 556 para controlar el movimiento de la cubierta de acceso 556.

La unidad de almacenamiento de micropuntas puede incluir, además, una placa base 522 perpendicular y que conecta las paredes de ranura paralelas 520 y la pared trasera 558. Cada ranura puede incluir guías de bastidor 530 que se extienden desde las paredes de ranura 520 para soportar el lado inferior del reborde de bastidor de micropuntas 560. Las guías de bastidor 530 pueden, por tanto, soportar cada bastidor de micropuntas 550. Uno o más resortes de empuje 528 (u otro tipo de elemento de empuje) en un lado de cada ranura pueden forzar el bastidor de micropuntas 550 contra la pared de ranura 520 opuesta para estabilizar el bastidor de micropuntas 550 y asegurar la exactitud posicional. El borde frontal de las guías de bastidor puede incluir elementos de entrada 526 que sirven para dirigir los bastidores de micropuntas 550 para compensar desalineaciones durante el proceso de carga. La pared exterior de la unidad de almacenamiento de micropuntas puede servir como un punto de montaje de un canal de residuos que conduce a un área de eliminación de residuos.

Con referencia a la Figura 13(c), la pared trasera 558 puede incluir un pasador de centrado 534 que se acopla a una ranura de centrado 536 en el bastidor de micropuntas 550 al insertarlo. Este pasador de centrado 534 puede servir para fijar la ubicación del bastidor de micropuntas 550 dentro de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. La unidad de almacenamiento de micropuntas 120 puede asegurar además cada bastidor de micropuntas cargado en su lugar mediante el uso de una presilla del bastidor cargada por resorte 554 (Figura 13(d)), que es similar a la unidad de cierre de la RSU como se muestra en la Figura 8(c). En algunos ejemplos, la presilla del bastidor 554 gira sobre un pivote de presilla 570 y puede acoplarse con un rebaje de presilla complementario 552 en el bastidor de micropuntas 550 (Figura 13(e)). La pared trasera 558 puede incluir, además, un resorte de expulsión (u otro elemento de empuje) de manera que el bastidor de micropuntas 550 puede expulsarse cuando la presilla 554 no asegura el bastidor de micropuntas 550.

Un único pivote de cierre 570 puede extenderse a través de la pared trasera 558 para montar una pluralidad de cierres de bastidor 554 dentro de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. El cierre de bastidor 554 puede operar de manera sustancialmente idéntica a la unidad de almacenamiento de reactivos 124, que se asienta dentro de un elemento de acoplamiento, tal como el rebaje de cierre 552, al cargar el bastidor de micropuntas 550 y mantener el bastidor de micropuntas 550 en su lugar hasta que se libere. El bastidor de micropuntas 550 puede liberarse de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 mediante la aplicación de presión hacia abajo sobre la lengüeta de cierre de bastidor 568, que provoca que el cierre de bastidor 554 gire alrededor del eje definido por el pivote de cierre 570 que retira de esta manera el cierre de bastidor 554 del rebaje de presilla 552 del bastidor de micropuntas 550. En un ejemplo, la presión hacia abajo se suministra por el elevador XYZ 1120 (que se muestra en la Figura 15(c)), como se aplica a través de una micropunta 542. Como se describió para la unidad de almacenamiento de reactivos 124 anteriormente, la pared trasera de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 puede incluir aberturas que se alinean con los bastidores de micropuntas 550 almacenados, lo que permitiría desplazar hacia fuera los bastidores de micropuntas gastados a través de la parte trasera de la unidad de almacenamiento de micropuntas al cargar un nuevo bastidor de micropuntas en la misma ranura.

La unidad de almacenamiento de micropuntas 120 puede incluir sensores que detectan la presencia de los bastidores de micropuntas 550. Los sensores adecuados incluyen pero no se limitan a sensores de efecto Hall, sensores ópticos o sensores gravimétricos y pueden fijarse a la pared trasera 558 de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. En un ejemplo, el sensor es un sensor óptico, tal como el sensor de ranura Opto, de Optek de Carrollton, Texas. Alternativamente, el sistema puede detectar la presencia de un bastidor de micropuntas 550 mediante la confirmación de la carga exitosa de una micropunta 542 a una propipeta XYZ (por ejemplo, los elementos 136 que se muestran en la Figura 15(a)).

Como se muestra en la Figura 13(b), una guía de dedo 532 puede extenderse a través del lado superior de la parte delantera de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. Esta puede actuar como guía y como límite físico durante el proceso de carga. En un ejemplo, para cargar un bastidor de micropuntas 550 en la unidad de almacenamiento de micropuntas 120, el usuario desliza un bastidor de micropuntas 550 en una ranura paralela mediante la alineación del extremo distal 566 del bastidor de micropuntas 550 por encima de la guía de bastidor 530 pero por debajo de la guía de dedo 532. Como se muestra en la Figura 13(a), una cubierta de acceso 556 puede

proteger la porción delantera de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. En un ejemplo, la cubierta de acceso 556 puede fijarse a la guía de dedo 532 con bisagras, para permitir abrirla para que el usuario cargue y descargue los bastidores de micropuntas 550. La cubierta de acceso 556 puede incluir un conjunto de indicadores asociados con cada ranura que informan al usuario del estado de los bastidores de micropuntas 550 cargados. En algunos ejemplos, estos indicadores son un conjunto de LED, cuyo color indica la presencia y el estado de los bastidores de micropuntas cargados. En otros ejemplos, el estado de los bastidores de micropuntas cargados 550 puede indicarse en una pantalla del sistema como parte de la interfaz de usuario del sistema. Ejemplos alternativos incluyen, pero no se limitan a lámparas incandescentes, una pantalla LCD u otros indicadores visuales adecuados.

En algunos ejemplos, una propipeta XYZ puede ser accesible a la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. En algunos ejemplos, la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 se encuentra cerca de la parte frontal del sistema para permitir que un operador cargue y descargue fácilmente los bastidores de micropuntas.

En un ejemplo preferido, las micropuntas 542 almacenadas en la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 se mantienen en los bastidores de micropuntas 550. La Figura 13(e) muestra un bastidor de micropuntas 550 que tiene un extremo proximal 562 y un extremo distal 566. El extremo proximal 562 puede incluir una unidad de mango 564 que proporciona al usuario un punto de agarre para la inserción y eliminación del bastidor. El extremo distal 566 puede incluir un rebaje de presilla 552 que interactúa con la presilla del bastidor 554 de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 al insertar el bastidor de micropuntas 550. El bastidor de micropuntas 550 puede incluir, además, un código de barras, un chip RFID, un dispositivo 1-Wire u otros dispositivos que transportan al sistema la información relacionada con el bastidor de micropuntas 550. Cada bastidor de micropuntas 550 tiene una pluralidad de micropuntas 542. En un ejemplo, un bastidor de micropuntas 550 mantiene 161 micropuntas 542 en una matriz de 7 X 23. Un bastidor de micropuntas 550 puede formarse por encaje de componentes (por ejemplo, como en la FIG. 13(f)), o pueden ajustarse por fricción, soldarse, o pegarse juntos.

Para disipar las cargas estáticas acumuladas en las micropuntas 542, las porciones del bastidor de micropuntas 550 que están en contacto con las micropuntas 542, pueden construirse de materiales conductores o antiestáticos, al menos en parte. Tales plásticos conductores o antiestáticos incluyen polipropileno cargado con carbono, poliacetileno, polipurrol, polianilina y polímeros mezclados o tratados con agentes antiestáticos tales como aminas alifáticas, amidas alifáticas, sales de amonio cuaternario, ésteres de ácido fosfórico, polioles, ésteres de polioles, PEDOT:PSS, y nanofibras de polianilina. En algunos ejemplos solo los soportes de punta 546 se fabrican a partir de materiales conductores o antiestáticos. La base de bastidor 538 del bastidor de micropuntas 550 se diseña para encerrar las micropuntas 542 para evitar la contaminación. En un ejemplo, la base de bastidor 538 incluye un rebaje de presilla 552 para fijar el bastidor de micropuntas 550 dentro de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120. La base de bastidor 538 también puede fabricarse de materiales conductores o antiestáticos. La relación entre el soporte de micropunta 546, las micropuntas 542 y la base de bastidor de micropuntas 538 también se muestra en la vista en despiece del bastidor de micropuntas 550 que se muestra en la Figura 13(f). Las micropuntas 542 pueden protegerse adicionalmente de la contaminación mediante la colocación de una cubierta de bastidor 544 sobre las micropuntas 542. La cubierta de bastidor 544 se une al bastidor de micropuntas 550; en un ejemplo, la cubierta de bastidor 544 se fija a la periferia superior del bastidor de micropuntas 550 mediante el uso de un adhesivo. La cubierta de bastidor 544 puede componerse de múltiples capas y puede mantenerse en su lugar mediante el uso de adhesivo.

Un bastidor de micropuntas 550 puede servir para almacenar artículos distintos de las micropuntas. Estos artículos incluyen bases de recipiente de reacción 246, tapones de recipiente de reacción 222, recipientes de reacción sellados en espera de procesamiento posterior y los dispositivos de prueba para su uso en la caracterización del rendimiento del termociclador. En algunos ejemplos las micropuntas deben devolverse al bastidor de micropuntas 550 después de su uso, para su reutilización o eliminación eventual.

M. Procesamiento de residuos: Carril de procesamiento de residuos

La Figura 14(a) muestra una vista en perspectiva de un carril de procesamiento de residuos de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 14(b) muestra una vista en perspectiva de una unidad de almacenamiento de residuos líquidos de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 14(c) muestra una vista en perspectiva de un carril de procesamiento de residuos en asociación con un recipiente de residuos sólidos de acuerdo con un ejemplo.

Tras el procesamiento de una muestra, puede ser conveniente que el sistema tenga un dispositivo para descartar el cartucho de ensayo 200 usado y su contenido, junto con otros materiales fungibles, de una manera que minimice el riesgo de contaminación y que garantice la seguridad del usuario. Como se explicó anteriormente, con referencia a la Figura 1(b), al menos uno de los carriles de procesamiento 116 puede usarse para la eliminación de los cartuchos

de ensayo 200 usados después del procesamiento de la muestra. El carril de residuos 116(c) tiene acceso a herramientas, o las incluye, para la eliminación de residuos sólidos y líquidos.

La Figura 14(a) muestra un ejemplo de un carril de residuos 870 que incluye acceso a una sonda de aspiración 986, a un alojamiento de residuos sólidos 874 y a un carro de cartucho de residuos 872. Las funciones de un carril de residuos 870 pueden incluir eliminar los líquidos de los cartuchos de ensayo 200 y desechar los cartuchos de ensayo 200. Alternativamente, un carril de residuos 870 puede desechar los cartuchos de ensayo 200 sin eliminar antes los fluidos residuales.

Como se muestra en la Figura 14(a), un carril de residuos 870 puede incluir una sonda de aspiración 986 que elimina los residuos líquidos accesibles de un cartucho de ensayo 200. En algunos ejemplos, una sonda de aspiración 986 se dispone por encima de una guía de cartucho de residuos 990 en una posición fija a lo largo de la trayectoria de movimiento del carril. La sonda de aspiración 986 puede montarse en un elevador de sonda 988 que facilita el movimiento vertical de la sonda de aspiración 986. La pared superior de la guía de cartucho de residuos 990 puede incluir una abertura o separación en la posición fija que está en alineación con un elevador de sonda 988 para permitir que la sonda de aspiración 986 acceda al cartucho de ensayo 200.

Algunos componentes del carril de residuos 870 pueden situarse dentro del área de procesamiento del sistema mientras que otros pueden situarse en otros lugares del sistema, tanto por conveniencia de diseño como para minimizar el riesgo de contaminación. Por ejemplo, el riesgo de contaminación por materiales de residuos se reduce mediante la colocación de un recipiente de residuos en un compartimiento que se aísla al menos parcialmente de la porción del sistema dedicada al procesamiento y análisis de muestras.

En un ejemplo mostrado en la Figura 14(b), los componentes de un carril de residuos 870 incluyen una bomba peristáltica 909, un recipiente de residuos líquidos 908 y un sensor de llenado 907. Estos son parte funcional del carril de residuos, pero como se muestra en la Figura 1(d), pueden almacenarse en un gabinete encerrado en la base del sistema.

En funcionamiento, la sonda de aspiración 986 entra y drena el cartucho de ensayo 200 de líquidos residuales o de residuos. La sonda de aspiración 986 puede incluir un tubo hueco que se conecta de manera continua a una bomba peristáltica 909, que proporciona succión. Alternativamente, la succión puede proporcionarse por medio de una conexión a una fuente de presión negativa, tal como una bomba de vacío. En algunos ejemplos, el tubo hueco de la sonda de aspiración se carga por resorte. Esta disposición impulsa la sonda de aspiración 986 hacia abajo hasta que el tubo hueco alcanza un tope vertical preestablecido o choca con la parte inferior de un compartimiento de cartucho de ensayo 200, lo que asegura que todo el contenido de fluido se elimina mientras se minimiza el daño a la sonda de aspiración 986. En algunos ejemplos, el tubo hueco de la sonda de aspiración 986 es conductor y está en comunicación con un circuito de detección de nivel de líquido. Esto permite que el sistema compruebe que la sonda de aspiración entra en contacto con los residuos líquidos y compruebe su eliminación exitosa. En un ejemplo alternativo, el carril de residuos 870 puede incluir una propipeta con milipuntas 704 y utilizar una milipunta 220 para transferir fluidos de residuos desde un cartucho de ensayo 200.

Como se muestra en la Figura 14(b), la bomba peristáltica 909 puede accionar el drenaje mediante la transferencia de fluido a través de la sonda de aspiración 986 a un recipiente de residuos líquidos 908. En algunos ejemplos, el recipiente de residuos líquidos 908 puede conectarse a la sonda de aspiración 986 e incluir una conexión a una fuente de presión negativa, lo que evita de esta manera el uso de un mecanismo de bombeo activo. El recipiente de residuos líquidos 908 sirve para almacenar fluidos de residuos y se conecta por tubería a la bomba peristáltica 909. En algunos ejemplos, el recipiente de residuos líquidos 908 incluye un sensor de llenado 907 que supervisa el nivel de líquido almacenado en el mismo. Este sensor de llenado 907 puede ser cualquiera de varios tipos de sensores, que incluyen una válvula de flotador, una pesa para monitorear el peso del recipiente de residuos líquidos 908 o un sensor capacitivo. En un ejemplo, el sensor de llenado 907 es un sensor óptico de haz pasante. Alternativamente, el sistema puede estimar el nivel de llenado del recipiente de residuos líquidos 908 mediante la agregación del volumen de llenado conocido de cada compartimiento de cartucho de ensayo 200 que se haya drenado. La bomba peristáltica 909 y el recipiente de residuos líquidos 908 son parte funcional del carril de residuos 870 pero pueden encontrarse fuera del carril de residuos. En un ejemplo alternativo, los residuos líquidos pueden transferirse desde el cartucho de ensayo 200 a un drenaje externo, lo que evita la necesidad de almacenar residuos líquidos en el sistema.

En un ejemplo, el carril de residuos 870 funciona mediante el movimiento del cartucho de ensayo 200 gastado de manera que la sonda de aspiración 986 drena compartimientos sucesivos del cartucho de ensayo 200, mediante la transferencia de los fluidos drenados a un recipiente de residuos líquidos 908. El carro de cartucho de residuos 816 en el carril de residuos 870 puede avanzar para mover un compartimiento a una posición bajo la sonda de aspiración 986 y provoca que el elevador de sonda 988 baje la sonda de aspiración dentro del compartimiento. El elevador de sonda 988 baja la sonda de aspiración 986 en un compartimiento hasta una profundidad suficiente para alcanzar la parte inferior del compartimiento más profundo. La carga del resorte puede detener la sonda de aspiración 986 en la parte inferior del compartimiento independientemente de la profundidad real. Esto acomoda ventajosamente la acumulación de tolerancias que puede aportar incertidumbres relacionadas con la profundidad del compartimiento.

Alternativamente, el elevador de sonda 988 puede bajar selectivamente la sonda de aspiración 986 a profundidades apropiadas para compartimientos específicos. A medida que el elevador de sonda 988 baja la sonda de aspiración 986, el sistema puede monitorear un sensor de nivel de líquido para determinar el nivel de llenado del compartimiento y activar una bomba peristáltica 909 u otra fuente de presión negativa para comenzar el drenaje una vez que la sonda de aspiración contacta con el fluido. Una vez que la unidad de sonda de aspiración 870 drena un compartimiento, el sensor de nivel de líquido puede confirmar la eficacia del proceso de drenaje mediante la detección del menor nivel de llenado. Después del drenaje, el elevador de sonda 988 eleva la sonda de aspiración 986 y el carro de cartucho 816 avanza para reposicionar el cartucho de ensayo 200 de manera que la sonda de aspiración se alinea con el compartimiento siguiente.

Como se muestra en la Figura 14(c), un carril de residuos 870 puede incluir un expulsor de residuos sólidos, que sirve para desechar el cartucho de ensayo 200. El expulsor de residuos sólidos se alinea con la guía de cartucho de residuos 800 y puede disponerse en el extremo proximal de la guía de cartucho de residuos. El expulsor de residuos sólidos recibe un cartucho de ensayo 200 de la guía de cartucho 800 y lo almacena para su eliminación por el operador. Los componentes del expulsor de residuos sólidos pueden incluir un alojamiento de residuos 874 para recibir y alojar temporalmente un cartucho de ensayo gastado durante la expulsión, un canal de residuos 880 para dirigir el cartucho de ensayo gastado para evitar el atascamiento y un recipiente de residuos sólidos 882 para retener los cartuchos de ensayo gastados. En algunos ejemplos, el alojamiento de residuos 874 y el canal de residuos 880 pueden combinarse en un solo componente. El recipiente de residuos sólidos 882 puede ser parte funcional del carril de residuos 116(c), pero puede encontrarse fuera del carril de residuos. Como se muestra en la Figura 1(d) los residuos sólidos 92 pueden almacenarse en un gabinete de residuos debajo del sistema. El sistema puede incorporar elementos que reducen la probabilidad o minimizan el impacto de la liberación accidental de contaminantes. El gabinete de residuos puede incluir fuentes de luz ultravioleta, en un ejemplo, el gabinete de residuos se mantiene a presión negativa, con aire entrante, o aire saliente, o ambos que pasan a través de filtros HEPA. Tal filtro HEPA puede montarse en un colector que dirige el flujo de aire hacia diferentes partes del sistema o desde estas a través de diferentes regiones de un solo filtro. La presión del aire puede monitorearse a ambos lados de dicho filtro HEPA para determinar si necesita cambiarse el filtro HEPA. En algunos ejemplos, el recipiente de residuos sólidos puede ser desechable. En otros ejemplos, el recipiente de residuos sólidos puede ser reutilizable y usarse junto con un revestimiento desechable. Para ayudar a asegurar la contención del residuo sólido, el sistema puede incluir un sensor de recipiente que supervisa la capacidad actual del recipiente de residuos, lo que permite al sistema notificar al usuario cuando el recipiente de residuos requiere vaciarse. En algunos ejemplos, el sistema incluye un sensor de recipiente de residuos que permite al sistema notificar un fallo a un usuario para que reemplace el recipiente de residuos en el gabinete de residuos después de vaciarlo.

El alojamiento de residuos 874 puede ser un cuerpo hueco alargado abierto en el extremo orientado hacia la guía de cartucho 800 y abierto en la parte inferior donde se acopla al canal de residuos 880. En algunos ejemplos, el alojamiento de residuos 874 y el canal de residuos 880 pueden combinarse en una sola parte desmontable para facilitar la limpieza. En algunos ejemplos, el carro de cartucho de residuos 872 mueve el cartucho de ensayo 200 dentro del alojamiento de residuos 874 cuando el carril de residuos 870 drena los compartimientos de cartucho de ensayo sucesivos. Una vez que el cartucho de ensayo 200 está completamente dentro del alojamiento de residuos 874, la guía de cartucho de residuos 990 ya no proporciona soporte; como resultado, el cartucho de ensayo 200 cae a través de la parte inferior abierta en el canal de residuos 880 conectado. En otros ejemplos, el cartucho de ensayo 200 se mueve dentro del alojamiento de residuos 874 sin eliminar el líquido de residuos de parte o de todos los compartimientos del cartucho de ensayo 200, lo que combina eficazmente las funciones de eliminación de residuos líquidos y sólidos y simplifica el funcionamiento del sistema.

El canal de residuos 880 puede ser un cuerpo hueco que forma un canal suficientemente grande para alojar un cartucho de ensayo 200. Las paredes del canal de residuos 880 pueden girar de manera que el canal cambia de dirección desde sustancialmente vertical a un ángulo hacia abajo y lateral a la dirección de la trayectoria de movimiento del carril de residuos 870. La sección angulada dirige los cartuchos de ensayo 200 que caen a través del canal de residuos 880 lateralmente hacia el recipiente de residuos sólidos 882 dispuesto debajo. Esto reduce la acumulación indeseable de cartuchos de ensayo 200 gastados dentro del recipiente de residuos sólidos 882; puesto que los cartuchos de ensayo así dirigidos son menos propensos a anidarse verticalmente entre sí. Esto evita ventajosamente que los cartuchos de ensayo 200 bloqueen el canal de residuos cuando el recipiente de residuos está sólo parcialmente lleno. El canal de residuos 880 puede incluir una puerta que, cuando está cerrada, proporciona una barrera entre el recipiente de residuos sólidos 882 y el carril de residuos 870 para aislar aún más los residuos contaminados.

Dado que un cartucho de ensayo cae verticalmente una vez que abandona la guía de cartucho 800, el carro de cartucho de residuos 816 del carril de residuos 870 puede no manipular el cartucho de ensayo de la superficie controlada normal. Como se indicó anteriormente, en otros carriles de procesamiento el elemento propulsor 303 del carro de cartucho 816 se encuentra dentro de una separación definida por una superficie controlada 248 y una lengüeta de soporte 218 del cartucho de ensayo 200. En el carril de residuos 870 esta disposición puede presentar un riesgo de engancho cuando cae el cartucho de ensayo 200. En un ejemplo preferido, esto se evita al hacer que el carro de cartucho 816 impulse el cartucho de ensayo 200 desde la superficie distal de la lengüeta de soporte 218.

En esta disposición, el carro de cartucho 816 no tiene la capacidad de replegar un cartucho de ensayo 200 una vez que está dentro del carril de residuos 116(c), y sólo puede hacerlo avanzar. Esto reduce ventajosamente las posibilidades de contaminación o mal funcionamiento del sistema debido a la reintroducción involuntaria de un cartucho de ensayo 200 usado en los carriles de procesamiento 116 o la lanzadera de transferencia 898. El sistema puede reducir aún más la posibilidad de enganche al proporcionar espacio suficiente dentro de la guía de cartucho 800 de manera que un cartucho de ensayo drenado no entre completamente en el alojamiento. El procesamiento del siguiente cartucho de ensayo 200 sucesivamente puede después impulsar el cartucho de ensayo drenado anterior completamente dentro del alojamiento de residuos 874 y hacia abajo al canal de residuos 880.

En algunos ejemplos, el sistema tiene uno o más canales de residuos auxiliares que dirigen los residuos sólidos al recipiente de residuos sólidos 882. Uno de los canales de residuos auxiliares puede ser accesible por la unidad de propipeta para muestras 700 y puede incluir un dispositivo de separación pasiva para eliminar el perforador de película 268 después de perforar la película protectora que cubre el cartucho de ensayo 200. Este dispositivo de separación pasiva puede ser una unidad bifurcada rígida que se arquea verticalmente, con la separación central alineada con la trayectoria de desplazamiento de la unidad de propipeta para muestras 700. En tal disposición, el movimiento lateral simple de la unidad de propipeta para muestras 700 permite que el dispositivo de separación pasivo se acople al perforador de película 268 y lo suelte suavemente desde el mandril de pipetas 728. Esto permite, ventajosamente, la liberación controlada del perforador de película, que puede tener un borde afilado, en un canal de residuos auxiliar. Un canal de residuos auxiliar puede ser accesible por la propipeta XYZ 1142. En tal ejemplo, la propipeta XYZ 1142 puede usarse para eliminar las micropuntas 542 usadas y los recipientes de reacción 221 usados.

N. Lanzadera de transferencia

La Figura 14(d) muestra una vista en perspectiva de una lanzadera de transferencia de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 14(e) muestra una lanzadera de transferencia alineada con un carril de procesamiento.

El procesamiento de los cartuchos de ensayo 200 a través de múltiples carriles de procesamiento 116 puede incluir un mecanismo para la transferencia del cartucho de ensayo entre carriles. Como se muestra en la Figura 1(c), en algunos ejemplos, los cartuchos de ensayo 200 se transfieren entre los carriles de procesamiento 116 mediante el uso de la lanzadera de transferencia 118 en una posición de transferencia. Algunos carriles de procesamiento, tales como el carril de carga de cartuchos 116(f), solamente pueden utilizar la posición de transferencia para descargar un cartucho de ensayo 200. Otros carriles de procesamiento, tales como el carril de residuos 116(c), pueden utilizar la posición de transferencia solamente para cargar o recibir un cartucho de ensayo 200. Otros carriles de procesamiento, tales como un carril de preparación de amplificación (116g), un carril de elución (116e) y un carril de lavado (116b) pueden cargar y descargar cartuchos de ensayo 200 en la posición de transferencia. En algunos ejemplos, la posición de transferencia de un carril de procesamiento específico 116 está próxima a la intersección de la trayectoria de movimiento de la lanzadera de transferencia 118 con la trayectoria de movimiento de carril de dicho carril de procesamiento. La lanzadera de transferencia 118 puede moverse entre los carriles por cualquier medio adecuado, que incluye, por ejemplo, un sistema de pórtico, una grúa aérea, una cinta transportadora o una pista con ruedas motrices.

La lanzadera de transferencia 118 mueve los cartuchos de ensayo 200 entre los carriles de procesamiento 116, como se discutió anteriormente. En un ejemplo mostrado en la Figura 14(d), la lanzadera de transferencia 898 puede incluir un pórtico de lanzadera 908 y un canal de lanzadera 892. El pórtico de lanzadera 908 soporta el canal de lanzadera 892 y lo mueve entre los carriles de procesamiento. El canal de lanzadera 892 puede incluir sensores de alineación 894 para detectar indicadores de alineación 900 en las guías de cartucho 816 de los carriles de procesamiento, lo que asegura una alineación apropiada entre el canal de lanzadera y cada guía de cartucho. Los indicadores de alineación 897 similares también pueden situarse en el carro de cartucho 816 de un carril de procesamiento 116. En algunos ejemplos, los sensores de alineación 894 son sensores ópticos. Alternativamente, pueden colocarse sensores de alineación en las guías de cartucho 816 de los carriles de procesamiento 116 e indicadores de alineación posicionados en el canal de lanzadera 892.

El pórtico de lanzadera 908 puede ser un transporte lineal de un solo eje dispuesto perpendicularmente a la trayectoria de movimiento de carril de los carriles de procesamiento 116. En algunos ejemplos, el pórtico de lanzadera 908 incluye un transporte lineal que incluye una pista de lanzadera 896 que se une al pórtico de lanzadera que se extiende en la dirección de desplazamiento. La pista de lanzadera 896 puede extenderse a toda la longitud del recorrido deseado, e incorporar un accionamiento de lanzadera 890. Una variedad de sistemas de accionamiento pueden adecuarse para este propósito, que incluyen un husillo, un motor lineal o un actuador neumático. En algunos ejemplos, el actuador de lanzadera 890 incluye una polea loca que se une a la pista de lanzadera 896 cerca de un extremo de desplazamiento y un motor fijo conectado a una polea conductora que se une a la pista de lanzadera cerca del extremo de desplazamiento opuesto. Una correa de regulación puede extenderse entre la polea loca y la polea conductora, y conectarse al pórtico de la lanzadera 908. La distancia entre la polea conductora y la polea loca puede ser ajustable para simplificar la instalación de la correa de regulación y para permitir el ajuste de la tensión

para un rendimiento óptimo. El pórtico de la lanzadera 908 puede incluir un cojinete de pista configurado para apoyarse sobre una porción de la pista de lanzadera 896. En esta configuración, el giro del motor acciona la correa de regulación a través de la polea conductora y mueve el canal de lanzadera 892 a varias posiciones a lo largo de la pista de lanzadera 896. Alternativamente, la lanzadera de transferencia 898 puede ser cualquier estructura capaz de alcanzar cada uno de los carriles de procesamiento tales como un transporte giratorio, un transporte de pista guiado, un elevador, un transporte cartesiano XYZ o un brazo articulado.

El canal de lanzadera 892 puede ser una sección de canal en forma de U similar a una parte del canal guía 862 de una guía de cartucho 800. Al igual que con la guía de cartucho 800, el lado interior de la pared inferior del canal de lanzadera 892 puede soportar una trama horizontal 228 de cartucho de ensayo en un lado y la superficie inferior de una pestaña de cartucho 906 en otro lado. La abertura o separación en la pared inferior permite que los pocillos y la trama vertical 226 de un cartucho de ensayo 200 se extiendan por debajo del canal de lanzadera 892. Un resorte lineal puede servir para alinear y retener un cartucho de ensayo 200 dentro del canal de lanzadera 892. En algunos ejemplos, como se muestra en la Figura 14(e), el canal de lanzadera 892 incluye elementos de entrada ahusados o angulados 904. Tales elementos de entrada 904 pueden servir para compensar desalineaciones menores entre el canal de lanzadera 892 y el canal guía 862 de un carril de procesamiento 116, lo que evita de esta manera daños al cartucho de ensayo 200 durante la transferencia y reduce la frecuencia de fallos del sistema debido a los cartuchos de ensayo desalineados.

En un ejemplo de cómo puede funcionar la lanzadera de transferencia 898, el pórtico de lanzadera 908 posiciona el canal de lanzadera 892 en la posición de transferencia en un primer carril de procesamiento. El carro de cartucho 816 del primer carril de procesamiento se mueve después a la posición de transferencia para colocar el cartucho de ensayo 200 en el canal de lanzadera 892. El pórtico de lanzadera 908 reposiciona después el canal de lanzadera 892 en el punto de transferencia de un segundo carril de procesamiento. El carro de cartucho 816 del segundo carril de procesamiento mueve después el cartucho de ensayo del canal de lanzadera 892 al canal guía 862 del segundo carril. El carro de cartucho del segundo carril de procesamiento puede moverse a la posición de transferencia antes de la llegada del canal de lanzadera para simplificar la transferencia del cartucho de ensayo 200. Durante la transferencia, el sistema puede controlar la velocidad de transferencia de la lanzadera de transferencia 898 para reducir las salpicaduras del contenido del cartucho de ensayo 200.

En otro ejemplo de cómo puede funcionar la lanzadera de transferencia 898, una lanzadera de transferencia que tiene más de un canal de lanzadera posiciona un primer canal de lanzadera en una posición de transferencia de un primer carril de procesamiento. El carro de cartucho del primer carril de procesamiento transfiere después un primer cartucho de ensayo a un primer canal de lanzadera de la lanzadera de transferencia. El pórtico de lanzadera reposiciona después la lanzadera de transferencia, mediante la alineación de un segundo canal de lanzadera de la lanzadera de transferencia con la posición de transferencia de un segundo carril de procesamiento. El carro de cartucho del segundo carril de procesamiento transfiere un segundo cartucho de ensayo al segundo canal de lanzadera de la lanzadera de transferencia. El pórtico de lanzadera reposiciona después la lanzadera de transferencia para alinear el primer canal de lanzadera con la posición de transferencia del segundo carril de procesamiento. El carro de cartucho del segundo carril de procesamiento recupera después el primer cartucho de ensayo del primer canal de lanzadera de la lanzadera de transferencia para su procesamiento dentro del segundo carril de procesamiento. El pórtico de la lanzadera reposiciona después la lanzadera de transferencia para transferir el segundo cartucho de ensayo a otro carril de procesamiento, que puede ser el primer carril de procesamiento. Esta operación se puede denominar intercambio de cartuchos. Un intercambio de cartuchos puede producirse dentro de un único paso operativo, que se describe con mayor detalle más abajo. En algunos ejemplos, el primer carril de procesamiento es el carril de presentación de cartucho. En algunos ejemplos, el segundo carril de procesamiento es un carril de calentamiento.

La Figura 14(g) muestra otra lanzadera de transferencia 898 de acuerdo con un ejemplo. En este ejemplo, dos canales de lanzadera 892 pueden acoplarse a un pórtico de lanzadera 908, de manera que dos cartuchos pueden transportarse simultáneamente. En otros ejemplos, pueden estar presentes tres o más canales de lanzadera en la lanzadera de transferencia. Este ejemplo es ventajoso, ya que puede aumentar la productividad puesto que pueden transferirse más cartuchos de ensayo.

O. Dispositivo de transporte XYZ

La Figura 15(a) muestra una vista en perspectiva de un dispositivo de transporte de ejes XYZ de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 15(b) muestra una vista en perspectiva de una porción de un dispositivo de transporte del eje Y.

La Figura 15(c) muestra un elevador del eje Z para el dispositivo de transporte de ejes XYZ.

La Figura 15(d) muestra un dispositivo de transporte del eje X.

Como se muestra en la Figura 1(c), un dispositivo de transporte XYZ 40 se posiciona para acceder tanto a las porciones de procesamiento de muestras como a las de análisis de muestras del sistema. De acuerdo con un ejemplo más específico que se muestra en la Figura 15(a), un dispositivo de transporte XYZ 1100 puede comprender una serie de sistemas de movimientos independientes. El primero puede ser un aparato de transporte de ejes XYZ 1132. En un ejemplo, el aparato de transporte de ejes XYZ 1132 puede asociarse con (por ejemplo, acoplarse a) un brazo de pipeteo 1136. El aparato de transporte de ejes XYZ 1132 puede moverse en una dirección X, una dirección Y o una dirección Z. Un segundo sistema de movimiento independiente puede ser un dispositivo de transporte del eje X' 1134. En un ejemplo, el dispositivo 1134 de transporte de eje X' se asocia con un manipulador de bloqueo deslizante 1138 que se usa para acceder a los termocicladores 1300. Otro sistema de movimiento independiente puede incluir un elemento de transporte de eje X' 1133. Puede incluir una pista lineal, así como también un dispositivo de accionamiento para provocar que el aparato de transporte de ejes XYZ 1132 se mueva en una dirección X. Otro sistema de movimiento independiente puede incluir un elemento de transporte de eje Y 1131. Puede incluir una pista lineal, así como también un dispositivo de accionamiento para provocar que el elemento de transporte del eje X 1133 se mueva en una dirección Y.

El brazo de pipeteo 1136 puede moverse a lo largo de ambos ejes X e Y a lo largo de los planos principales del sistema, y (como se muestra en la Figura 15(c)) puede incluir un carro de bomba 1140 que puede moverse verticalmente en el eje Z. El carro de bomba 1140 puede incluir una propipeta con micropunta 1142 similar a las utilizadas en algunos carriles de procesamiento 116 del sistema. Esta propipeta 1142 puede usarse para cargar y abrir las micropuntas 542, pipetear los reactivos entre la unidad de almacenamiento de reactivos 124 y los carriles de procesamiento 116, colocar los tapones 222 en la base de los recipientes de reacción 221 y transferir los recipientes de reacción 221 de PCR hacia el alojamiento de celdas de termocicladores 1200 y desde este. El transporte XYZ puede incluir dispositivos que facilitan el procesamiento de recipientes de reacción, que incluyen dispositivos de mezcla capaces de liberar burbujas de aire atrapadas contra el interior de un recipiente de reacción. Tales dispositivos incluyen mezcladores orbitales, dispositivos ultrasónicos y dispositivos que hacen girar el recipiente de reacción. En algunos ejemplos, el transporte XYZ puede incluir múltiples carros de bomba, que transportan bombas de pipeta de diferentes intervalos efectivos de volumen.

Ejemplos alternativos del sistema pueden utilizar un dispositivo dedicado para la transferencia de recipientes de reacción, tapones de recipientes de reacción y micropuntas. Tales dispositivos dedicados pueden incluir un dispositivo de agarre configurado para la "recogida y colocación" de artículos tales como recipientes de reacción, tapones de recipientes de reacción y micropuntas.

El dispositivo de transporte XYZ 1100 puede incluir, además, codificadores de posición y un lector codificador lineal 1104 que proporciona información de posición y realimentación a un controlador, como se muestra en la Figura 15(b). Los ejemplos de tales codificadores incluyen codificadores lineales magnéticos que pueden incorporarse en pórticos y otras estructuras de soporte y codificadores que se incorporan directamente en motores de accionamiento 1112, tales como codificadores giratorios ópticos.

Para refinar aún más el movimiento y la orientación en el sistema, la propipeta 1142 puede incluir un circuito de detección que señala la proximidad y el contacto con objetos o fluidos, ya sea a través de la propipeta 1142 o de una extensión de la propipeta tal como una micropunta desechable 542. Tal circuito de detección se describe con más detalle más abajo, y puede ser sensible a objetos conductores o fluidos. Otros posibles mecanismos de detección incluyen sensores ópticos, acústicos y de radiofrecuencia. Ejemplos de objetos conductores incluyen puntas de pipeta conductoras, tapones conductores 222 para recipientes de reacción de PCR y superficies conductoras en el propio sistema. Estos circuitos de detección pueden proporcionar confirmación de la presencia de una punta de pipeta conductora 542, tapón 222 o recipiente de reacción de PCR 221 taponados en la propipeta, y permite el uso de elementos conductores conocidos en el sistema para calibrar la posición del dispositivo de transporte XYZ 1100.

La Figura 15(b) también muestra válvulas de aire 1106 para controlar el flujo de aire hacia los sistemas neumáticos, un sensor de posición inicial 1110 para indicar una posición inicial para el brazo de pipeteo 1136, así como también un soporte de carro para el brazo de pipeteo 1136.

El dispositivo de transporte XYZ 1100 puede incluir sistemas de movimiento independientes adicionales que pueden incluir codificadores de posición, tales como un dispositivo de transporte del eje X' 1134 como se describió anteriormente y como se muestra en la Figura 15(a) y 15(d). Tales sistemas de movimiento independientes pueden incluir un manipulador de bloqueo deslizante 1138, el cual se mueve a lo largo de un eje X', pueden usarse para manipular una cubierta deslizante o puerta que se encuentra dentro de su trayectoria de movimiento. En un ejemplo, la cubierta deslizante es una tapa deslizante de un módulo termociclador (véanse las Figuras 16(j)-16(m)).

Un sistema de acuerdo con un ejemplo puede comprender una pista lineal, un brazo de pipeteo acoplado a la pista lineal y un actuador acoplado a la pista lineal y configurado para extenderse en dirección contraria a la pista lineal y replegarse hacia la pista lineal. En un ejemplo, el actuador puede moverse independientemente del brazo de pipeteo a lo largo de un eje X'. De acuerdo con ejemplos, el eje X' puede ser paralelo con el eje largo del alojamiento del módulo termociclador. La Figura 15(d) muestra un ejemplo en el que el manipulador de bloqueo deslizante 1138

incluye un actuador lineal 1124 que termina en un elemento de agarre 1142. La Figura 15(d) también muestra un motor de eje X' con un codificador giratorio, un riel 1128 y una cubierta de conducto 1122 (por ejemplo, para cubrir los cables y otros conductos). En un ejemplo alternativo, el actuador es un manipulador de bloqueo deslizante que se mueve de manera concertada con el brazo de pipeteo y se acopla al mismo mecanismo de movimiento.

Un cilindro neumático puede hacer que el actuador 1124 se extienda y se repliegue en dirección contraria al elemento de transporte del eje X 1133 y hacia el mismo. El cilindro neumático puede extenderse en cualquier eje que sea adecuado para su función. En un ejemplo, el cilindro neumático se extiende a lo largo del eje Y. En el ejemplo descrito anteriormente, este elemento de agarre 1142 puede estar en forma de un cilindro y puede acoplarse de manera reversible a la tapa deslizante de un módulo de termociclador (u otra unidad analítica). En tal ejemplo, el transporte XYZ puede incluir sensores que determinan la posición de dicha tapa deslizante. El movimiento de los resultados del actuador lineal 1124 permite que el sistema mueva la tapa deslizante, lo que abre o cierra de esta manera el módulo de termociclador. El actuador lineal 1124 puede ser un cilindro neumático, aunque también pueden usarse otros mecanismos que proporcionen movimiento lineal tal como cilindros hidráulicos, motores paso a paso lineales, engranajes de tornillo sin fin, correa de regulación y unidades de polea y solenoides. El elemento de agarre 1142 puede ser una sección expandida del extremo del actuador lineal 1124, la sección expandida tiene un radio suficiente y una sección suficientemente delgada para acoplar un elemento complementario en la tapa deslizante del módulo de termocicladores. En un ejemplo, el dispositivo de transporte del eje X' 1134 mueve el manipulador de bloqueo deslizante 1138 a una posición adyacente al módulo termociclador. El manipulador de bloqueo deslizante 1138 extiende después el actuador lineal 1124 para acoplar la tapa deslizante con el elemento de agarre 1142. El elemento de agarre 1142 puede liberarse de la tapa deslizante mediante la inversión de esta operación. El elemento de agarre 1124 puede tener una sección transversal aproximadamente circular, con un borde redondeado y un grosor que aumenta hacia el centro, aunque son posibles otras geometrías, que incluyen poliedros, esferoides, secciones cónicas y combinaciones de formas. Alternativamente, el elemento de agarre 1124 puede incorporar dos o más extensiones que activan de forma pasiva o activa un elemento sobre la tapa deslizante.

El manipulador de bloqueo deslizante puede usarse en otros ejemplos. Por ejemplo, el manipulador de bloqueo deslizante puede usarse en un método que comprende: adquirir un recipiente de reacción (por ejemplo, el recipiente de reacción 221 en la Figura 5(c)) con un brazo de pipeteo (por ejemplo, el brazo de pipeteo 1136 en la Figura 15(a)), abrir la unidad analítica (por ejemplo, el módulo termociclador 1300 en la Figura 16(b)) con un manipulador de bloqueo deslizante (por ejemplo, 1138 en la Figura 15(a)), alinear el brazo de pipeteo con la unidad analítica y liberar el recipiente de reacción del brazo de pipeteo. Así, el dispositivo de transporte XYZ 1100 particular se muestra en la Figura 15(a).

P. Sistema sensor

Como se indicó anteriormente, el sistema puede incluir un sistema sensor. En algunas subunidades, un controlador secundario puede asociarse con un sistema sensor que incluye un circuito de detección que proporciona realimentación al sistema. En un ejemplo, una subunidad que se asocia con un sistema sensor es un dispositivo de pipeteo. Un sistema sensor de acuerdo con un ejemplo puede comprender un mandril (por ejemplo, el elemento 4110 en la Figura 15(e)), que puede formar parte de un dispositivo de pipeteo, y un circuito de detección configurado para determinar una característica de un elemento de extensión en el mandril. El circuito de detección comprende uno o más canales sensores, acoplados a un procesador (por ejemplo, el controlador 4600 en la Figura 15(e)) configurado para determinar la característica del elemento de extensión en base a la señal de error. El circuito de detección puede comprender un circuito de enganche de fase (conocido también como un PLL), una pluralidad de canales de detección, un procesador o controlador, y otros componentes.

Un sistema de detección ilustrativo que comprende un circuito de detección (por ejemplo, un circuito de detección del nivel de líquido) se muestra en la Figura 15(e). El circuito de detección de acuerdo con un ejemplo proporciona una señal que indica cuándo una porción de la subunidad entra en contacto o se aproxima a una discontinuidad en la permitividad, conductividad o una fuente de inducción electromagnética (electrostática). Un ejemplo de una discontinuidad detectable en la permitividad es una interfaz aire-líquido; por esta razón, tal circuito de detección puede denominarse sensor de líquidos. Un ejemplo de una discontinuidad detectable en la conductividad incluye un buen conductor que se une físicamente a un material con mayor resistividad. Los ejemplos de fuentes detectables de inducción electromagnética incluyen cualquier elemento conductor cargado en proximidad relativamente inmediata a la porción de la subunidad en discusión. Estas discontinuidades en la permitividad, conductividad o fuentes de capacidad eléctrica mutua, ya sea individualmente o combinadas, modifican la cantidad de capacidad eléctrica "vista" por el circuito que da como resultado una modulación detectable o cambio en la señal. Por ejemplo, una modulación detectable o cambio puede indicarse como una señal de "error" PLL.

En algunos ejemplos, el circuito de detección puede ser un circuito de detección del nivel de líquido como se describe en el sensor de líquidos por radiofrecuencias, o RFLS. Un ejemplo de un RFLS se encuentra en la patente de Estados Unidos núm. 4,912,976, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad, para todos los propósitos. Se describe un circuito de detección de líquidos basado en la capacidad eléctrica que

incluye un elemento reactivo que forma parte de un circuito sintonizado en un oscilador controlado por tensión. El ejemplo actual incorpora un circuito de detección de líquidos basado en la capacidad eléctrica relacionada que incluye un elemento reactivo distribuido que forma parte de un circuito sintonizado en un oscilador controlado por tensión. El elemento reactivo puede modelarse aproximadamente como una combinación de capacidad eléctrica, resistencia e inductancia que incluye un dieléctrico y conductores terminales. El elemento reactivo no necesita autocontenerse o localizarse continuamente, pero puede cambiar de acuerdo con la aplicación. Las propiedades del elemento reactivo pueden alterarse (y, en consecuencia detectarse) mediante la realización de un cambio en cualquiera de los constituyentes básicos, por ejemplo, cambios en el dieléctrico, en los conductores terminales o en el entorno de capacidad eléctrica mutua.

Los cambios en el entorno local que rodea un terminal del elemento reactivo equivalen a un cambio en el dieléctrico del elemento reactivo. Cuando la permitividad del dieléctrico cambia, la capacidad eléctrica detectada por el circuito puede alterarse lo que da como resultado un cambio en la frecuencia. Este cambio en la frecuencia puede detectarse por comparación con una referencia de frecuencia fija. Tal cambio indica que uno de los terminales del elemento reactivo ha encontrado, por ejemplo, un líquido.

En algunos ejemplos, uno de los terminales del elemento reactivo es una sonda de manejo de líquidos que forma parte del circuito de RFLS. Alternativamente, un terminal del elemento reactivo puede alterarse añadiendo una extensión conductora de la subunidad que se desecha después del uso. Los ejemplos de elementos de extensión conductores y desechables incluyen, pero no se limitan a milipuntas y micropuntas. En tal ejemplo, el circuito de detección puede proporcionar una señal que indica el acoplamiento exitoso, y la liberación posterior, de una milipunta conductora (220 de la Figura 6), micropunta (490 de la Figura 12(b)), perforador de películas (262 en la Figura 4(e)), o tapón del recipiente de reacción (222 de la Figura 5) al mandril de pipeta. El circuito de detección puede configurarse también para detectar diferentes volúmenes de líquido en una punta de pipeta unida a un mandril así como también para proporcionar información relacionada con el tipo de líquido.

Como un ejemplo de cambio el entorno de capacidad eléctrica mutua, otro ejemplo del circuito de detección del nivel de líquido puede usarse para detectar la aproximación de un mandril de pipeta (que forma uno de los terminales del elemento reactivo) a uno o más objetivos conductores (que pueden formar otros terminales del elemento reactivo) que se colocan dentro de la trayectoria de la propipeta. Esta aproximación puede ser una serie de patrones de movimientos que comprende una búsqueda de un objetivo conductor en el espacio tridimensional que se inicia una vez que el mandril de pipeta se pone en proximidad con el objetivo conductor. Tal información, cuando se combina con la información relacionada con la posición de los motores paso a paso asociados, puede usarse para automatizar la alineación de la propipeta dentro del sistema. Los objetivos conductores pueden ser componentes del sistema localizados fortuitamente u objetivos conductores incorporados en el sistema para este propósito. Los objetivos conductores pueden incluir salientes que se extienden desde un componente del sistema. Los ejemplos de objetivos conductores salientes incluyen lengüetas sustancialmente planas y pasadores cilíndricos. Alternativamente, un objetivo conductor puede ser un agujero o espacio en una superficie conductora que de lo contrario sería continua. Cualquier discontinuidad o serie de discontinuidades en un elemento conductor puede usarse para propósitos de detección. La señal modulada detectada puede usarse para medir la alineación, proximidad, contacto, velocidad, aceleración, dirección y vibración en adición a otros parámetros. Esto puede ser útil para caracterizar un intervalo de especificaciones de rendimiento mecánico.

La Figura 15(e) es un diagrama de bloques simplificado de un sistema sensor 4000, de acuerdo con un ejemplo. El sistema sensor 4000 puede incorporarse en el brazo de pipeteo 1136 o asociarse con este que se muestra en la Figura 15(a). El sistema sensor 4000 puede configurarse para realizar múltiples funciones que incluyen detecciones del nivel de líquidos, funciones de alineación del instrumento básico, detecciones de la punta de pipeta (o detección de otro dispositivo; como se describió anteriormente) y detecciones de discontinuidades en la permitividad, conductividad, y fuentes de inducción electromagnética (electrostática). El sistema sensor 4000 incluye un sensor basado en el circuito de enganche de fase ("sensor de PLL" o "circuito de detección") 4100, un canal de detección del nivel 4200, un primer canal de alineación 4300, un segundo canal de alineación 4400, un canal de detección de corriente directa ("DC") 4500, un multiplexor ("mux") 4550, un conversor analógico-digital (ADC) 4560, un conversor digital-analógico (DAC) 4570, un procesador 4600, un bloque de memoria 4620, un potenciómetro digital 4640, y un extensor de puerto de entrada-salida ("E/S") 4660, todos acoplados entre sí operativa y/o eléctricamente. El sensor de PLL 4100 incluye un elemento reactivo 4110, un filtro y un bloque de relés 4115, un circuito tándem inductivo-capacitivo-resistivo ("LCR") 4120, un oscilador controlado por tensión ("VCO") 4130, un detector de fase-frecuencia ("PFD") 4140, un oscilador de referencia 4150, y un filtro 4160. El circuito tándem 4120 incluye un primer conjunto de varactores 4124 y un segundo conjunto de varactores 4122. El primer conjunto de varactores 4124 se conecta al VCO 4130 y al elemento reactivo 4110 a través del filtro y del bloque de relés 4115. El punto medio del primer conjunto de varactores se conecta al procesador 3600 a través del DAC 4570.

El sistema sensor 4000 puede comprender además una pluralidad de canales de detección. Por ejemplo, el sistema sensor 4000 puede comprender un canal de detección del nivel 4200, que incluye un circuito amplificador 4210 y un filtro 4220. También puede incluir un primer canal de alineación 4300, que incluye un circuito amplificador 4310 y un filtro 4320, y un segundo canal de alineación 4400, que incluye un circuito amplificador 4410 y un acumulador

intermedio 4420. Puede incluir además un canal de detección de DC 4500, que incluye un circuito amplificador 4510 y un filtro 4520.

El elemento reactivo 4110 puede comprender un mandril de pipeta, o un mandril de pipeta en combinación con un elemento de extensión tal como una punta de pipeta, un perforador, una punta de pipeta con líquido, etc. El elemento reactivo 4110 puede configurarse para detectar cambios en el dieléctrico circundante y detectar cambios debido a la inducción electromagnética. Además, el sistema sensor 4000 puede configurarse para determinar una característica de un elemento de extensión del mandril de la propipeta. Por ejemplo, el elemento reactivo 4110 puede incluir un elemento de extensión tal como un perforador de películas o un recipiente de reacción, cada uno con propiedades eléctricas diferentes, y el sistema sensor 4000 puede determinar si el elemento de extensión está presente o ha cambiado de alguna manera. Otros elementos reactivos 4110 y los elementos de extensión pueden usarse y podrían conocerse y apreciarse por un experto en la técnica con el beneficio de esta descripción. En ciertos ejemplos, el elemento reactivo 4110 (por ejemplo, el mandril) puede tener una resistencia, una reactancia (por ejemplo, reactancia capacitiva o reactancia inductiva), o una combinación de ambas (por ejemplo, una impedancia).

El PFD 4140 es un detector de fase-frecuencia de múltiples estados configurado para las aplicaciones de circuito de enganche de fase donde se logra una mínima diferencia de fase y frecuencia entre una referencia y un VCO cuando el lazo se engancha. El PFD 4140 se configura además para comparar la frecuencia del VCO 4130 con la frecuencia del oscilador de referencia 4150 (es decir, un oscilador fijo) y generar una diferencia de tensión o señal de error correspondiente. La señal de error es proporcional en magnitud y dirección a la diferencia entre el VCO y las frecuencias de salida de referencia. Como se describe en más detalle más abajo, la señal de error de PLL (desde el sensor de PLL 4100) puede usarse como la fuente de todos los canales de medición (por ejemplo, el canal de detección del nivel 4200) en el sistema sensor 4000. La señal de error generada por el PFD 4140 puede retroalimentarse al VCO 4130 a través del filtro 4160, donde el VCO 4130 ajusta su frecuencia operativa hasta que coincide con la frecuencia del oscilador de referencia 4150. En esta condición "enganchada", la tensión de error es relativamente constante (no cambia) y se monitorea continuamente por el procesador 4600. En un ejemplo, el filtro 4160 es un filtro activo para proporcionar una amplia gama de tensiones de sintonización VCO 4130. En algunos ejemplos, la frecuencia operativa del VCO 4130 o del oscilador de referencia puede multiplicarse o dividirse. En otro ejemplo, la frecuencia operativa del VCO 4130 es una función del circuito tándem 4120, del bloque de relés del filtro 4115 y del elemento reactivo 4110.

El circuito tándem LCR 4120 controla la frecuencia del VCO 4130 e incluye el elemento reactivo 4110. Este elemento reactivo puede distribuirse; en un ejemplo tal elemento reactivo distribuido incluye el bloque de filtro 4115. Cuando el elemento reactivo 4110 experimenta un cambio en la capacidad eléctrica, la frecuencia del circuito tándem LCR 4120 también cambia. Un cambio en cualquier elemento del circuito tándem LCR 4120 (es decir, capacidad eléctrica, resistencia o inductancia) provoca un cambio en la frecuencia del VCO 4130, que cambia así la tensión de error de PLL monitoreada por el procesador 4600. Los cambios en la capacidad eléctrica del circuito tándem LCR 4126 pueden provocarse por una serie de eventos que incluyen las puntas de pipeta que tocan el líquido, los mandriles que pasan en proximidad inmediata de los objetivos conductores, y la colocación de una punta de pipeta en un mandril. El circuito tándem LCR 4120 incluye dos conjuntos de varactores, que funcionan como condensadores controlados por tensión. El primer conjunto de varactores 4124 se configura para ajustar la sensibilidad del sistema 4000. La sensibilidad se cambia al hacer los ajustes al punto de funcionamiento del sistema sensor 4000. El ajuste de sensibilidad se realiza mediante la alteración del punto de interacción entre el primero y segundo conjuntos de varactores, lo que proporciona de esta manera respuestas muy sensibles para cambios muy pequeños en la capacidad eléctrica así como también respuestas más pequeñas para cambios grandes en la capacidad eléctrica. Por ejemplo, la polarización de 4124 a una alta capacidad eléctrica, fuerza a 4122 a una baja capacidad eléctrica debido a la condición de enganche de PLL. Cualquier cambio requerido en la capacidad eléctrica 4122 debido al funcionamiento del PLL requiere una tensión relativamente alta debido a la posición del punto de funcionamiento. Esto da como resultado un aumento de la sensibilidad. Igualmente, la polarización de 4124 a una baja capacidad eléctrica, fuerza a 4122 a una alta capacidad eléctrica. Cualquier cambio requerido en la capacidad eléctrica 4122 debido al funcionamiento del PLL requiere una tensión relativamente baja debido a la posición del punto de funcionamiento. Esto da como resultado una disminución de la sensibilidad. El primer conjunto de varactores 4124 se configura para explotar la forma de las curvas características del varactor para mejorar el rendimiento del sensor para una amplia gama de aplicaciones. El funcionamiento y explotación de las curvas características del varactor para mejorar la sensibilidad del sensor 4000 podrían conocerse y apreciarse por un experto en la técnica con el beneficio de esta descripción. El segundo conjunto de varactores 4122 se configura para proporcionar una entrada de tensión variable para ajustar la frecuencia de salida del VCO 4130. En un ejemplo alternativo, el sensor de PLL 4100 se configura para comparar la fase del VCO 4130 con la fase del oscilador de referencia 4150 para generar una tensión de diferencia correspondiente. Tales comparaciones de fase pueden hacerse mediante el uso de un detector de fase de tensión. En un ejemplo, el VCO 4130 se configura para que funcione a una frecuencia nominal de 6 MHz. En otro ejemplo, el oscilador de referencia 4150 es un oscilador de cristal. Los ejemplos adicionales pueden incluir diferentes configuraciones del detector de fase/frecuencia, el filtro del lazo, la bomba de carga (combinada con el filtro del lazo) y el circuito tándem, que incluye dispositivos activos o pasivos adicionales, que podrían apreciarse por un experto en la técnica con el beneficio de esta descripción.

El filtro y el bloque de relés 4115 se configuran para filtrar tanto la energía de radiofrecuencia radiada como la

recibida ("RF"), de acuerdo con un ejemplo. El filtro puede sintonizarse para calibrar la respuesta del sensor 4000. El filtro y el bloque de relés 4115 incluyen además un relé configurado tanto para eliminar cualquier carga potencial sobre el mandril como para proporcionar un pulso de arranque transitorio al lazo de PLL si es necesario.

El filtro 4160 se configura como un filtro o integrador multipolar con una función de bomba de carga, de acuerdo con un ejemplo. El filtro 4160 se configura para recibir la salida del PFD 4140 y generar una señal de error de DC proporcional a la diferencia entre la frecuencia del oscilador de referencia 4150 y la frecuencia del VCO 4130. El nivel de error de DC en estado estacionario se retroalimenta a los varactores de VCO para mantener una mínima diferencia de fase y frecuencia con respecto a la frecuencia de salida del oscilador de referencia.

El canal de detección del nivel 4200 se configura para responder a pequeñas oscilaciones momentáneas del error de PLL que se inducen cuando una punta de pipeta entra o sale de un líquido, de acuerdo con un ejemplo. La señal de error de PLL puede acoplarse en AC al circuito amplificador de alimentación única de ganancia programable 4210 y a través del filtro 4220. La señal de error de PLL puede caracterizarse como una tensión de error del circuito de enganche de fase acoplado en AC, que puede ser un ejemplo de una primera señal de error o segunda señal de error. En un ejemplo, el amplificador puede estar en una configuración no inversora. En otros ejemplos, el filtro 4220 puede ser un filtro pasa bajos Sallen-Key de múltiples etapas. La salida del canal de detección del nivel 4200 se dirige tanto a una interfaz analógica completamente diferencial (por ejemplo, el mux 4550) conectada a un ADC del microcontrolador remoto (por ejemplo, el procesador 4600) como a un ADC local 4560. La constante de tiempo de esta cadena de señales permite que el sistema sensor 4000 responda a los eventos de detección de niveles transitorios de entrada y salida del líquido encontrados por una punta de pipeta conductora unida a un mandril conductor (es decir, el elemento reactivo 4110). En los eventos de entrada y salida, la señal de salida del canal de detección del nivel 4200 se configura para producir una señal positiva o negativa (con relación a la alimentación central), respectivamente. En un ejemplo, la señal de salida del canal de detección del nivel 4200 se envía al procesador 4600 para el procesamiento adicional por medio del mux 4550 y/o del ADC 4560. El procesador 4600 se configura para determinar, por ejemplo, si el elemento reactivo 4110 (por ejemplo una punta de pipeta) entra o sale de un líquido en base a las características eléctricas de la señal de salida del canal de detección del nivel 4200. Para ilustrar, la señal de error de PLL opera a un valor nominal cuando la punta de pipeta (por ejemplo, el elemento reactivo 4110) no hace contacto con otros objetos o medios. En otras palabras, la señal de error de PLL puede ser una tensión sustancialmente constante cuando la punta de pipeta no toca nada. Como se describió anteriormente, se produce una excursión positiva de la señal (por ejemplo, "pico" de tensión positiva) cuando la pipeta entra en contacto con un líquido. La magnitud del pico depende de las diversas características eléctricas del líquido. El canal de detección del nivel 4200 se configura para detectar el pico de tensión positiva o negativa y por lo tanto determinar que la pipeta ha hecho contacto con el líquido. Hay una variedad de maneras en la que el canal de detección del nivel 4200 puede detectar un pico de tensión positiva o negativa. En un ejemplo, el canal de detección del nivel 4200 compara la magnitud del pico de tensión (es decir, el contacto con un líquido) con la magnitud de la tensión nominal (es decir, sin contacto) y mide la diferencia de tensión. La tensión nominal puede denominarse como una tensión de referencia. En otro ejemplo, el canal de detección del nivel 4200 puede compensar la tensión de referencia positiva ligeramente mayor que el valor nominal para filtrar cualquier pequeño pico de tensión positiva que puede producirse debido al ruido en el canal. De manera similar, el canal de detección del nivel 4200 puede compensar la tensión de referencia negativa ligeramente menor que el valor nominal para filtrar cualquier pequeño pico de tensión negativa debido al ruido en el canal. En algunos ejemplos, el sistema sensor 400 puede almacenar los valores de referencia (es decir, tensiones de referencia, tensiones de referencia de compensación, etc.) en el bloque de memoria 4620. Pueden usarse otras configuraciones de señal de salida y podrían conocerse y apreciarse por un experto en la técnica con el beneficio de esta descripción.

En ciertos ejemplos, el canal de detección del nivel 4200 también puede detectar un nivel de llenado de un elemento de extensión (por ejemplo, una punta de pipeta). Por ejemplo, ciertos elementos de extensión pueden contener un cierto volumen de un líquido. Las características eléctricas del elemento de extensión cambiarán en dependencia de cuánto líquido esté presente dentro del elemento de extensión. Para ilustrar, un elemento de extensión sin el líquido en el interior puede tener una cierta reactancia que puede producir una cierta tensión de error de PLL. Un elemento de extensión lleno con un líquido puede tener una reactancia diferente y por lo tanto una tensión de error de PLL diferente. El canal de detección del nivel 4200 se configura para medir y cuantificar la diferencia entre las dos tensiones (que incluyen los otros niveles de agua y tensiones de error detectables intermedios). Se debe señalar que este tipo de medición es diferente a la detección de un contacto inicial con un líquido. Como se describió anteriormente, cuando el elemento de extensión entra en contacto inicial con un líquido, el canal de detección del nivel 4200 mide un pico de tensión en la tensión de error de PLL con relación a un valor nominal. Por el contrario, el canal de detección del nivel 4200 mide el cambio en el valor nominal a medida que cambia la cantidad de agua en el elemento de extensión. Por ejemplo, la adición lenta de un líquido al elemento de extensión haría que la señal de error de PLL (es decir, el valor nominal) aumentara o disminuyera lentamente en dependencia de las características eléctricas del líquido. La cuantificación y/o calibración del canal de detección del nivel 4200 para medir con precisión un nivel de llenado de un elemento de extensión en base a la señal de error de PLL cambiante podría entenderse por los expertos en la técnica con el beneficio de esta descripción. En otros ejemplos, el canal de detección de DC 4500 puede detectar el nivel de llenado de un elemento de extensión (por ejemplo, una punta de pipeta) como se describe en más detalle más abajo.

El primer canal de alineación 4300 se configura para optimizar la respuesta del sistema sensor 4000 a los objetivos de alineación del instrumento, de acuerdo con un ejemplo. El circuito amplificador 4310 incluye un amplificador de doble etapa de alimentación única acoplado en AC con ganancias programables. Más específicamente, el amplificador de doble etapa incluye una sección de alta ganancia y baja ganancia seguida por un filtro 4320. El primer canal de alineación 4300 se configura para recibir una tensión de error del circuito de enganche de fase acoplado en AC, que puede ser un ejemplo de una primera señal de error o segunda señal de error. En un ejemplo, el filtro 4220 realiza una simple función pasa bajo. La salida del primer canal de alineación 4300 se dirige tanto a una interfaz analógica completamente diferencial (por ejemplo, el mux 4550) conectada a un convertidor analógico-digital ("ADC") del microcontrolador remoto (por ejemplo, el procesador 4600) como a un ADC local 4560. La constante de tiempo de la cadena de señales permite que el sistema sensor 4000 responda a los eventos transitorios de alta frecuencia de la de alineación como los detectados por el movimiento de un mandril conductor (por ejemplo, el elemento reactivo 4110) en la proximidad inmediata de un objetivo conductor. En un ejemplo no limitante, la señal de salida del primer canal de alineación 4300 produce una respuesta que va a negativo cuando un mandril (es decir, el elemento reactivo 4110) se aproxima a un objetivo conductor, y una respuesta que va a positivo cuando el mandril se aleja del objetivo. En un ejemplo, la señal de salida del primer canal de alineación 4300 se envía al procesador 4600 para el procesamiento adicional por medio del mux 4550 y/o del ADC 4560. El procesador 4600 se configura, en un ejemplo no limitante, para optimizar la respuesta del sistema sensor 4000 a los objetivos de alineación del instrumento en base a las características eléctricas de la señal de salida del primer canal de alineación 4400. En algunos ejemplos, el circuito amplificador 4310 puede comprender una o más etapas amplificadoras y puede incluir o no el filtro 4320. En un ejemplo, la ganancia del amplificador se establece mediante el potenciómetro digital programable 4640.

El segundo canal de alineación 4400 se configura para optimizar la respuesta del sistema sensor 4000 a los objetivos de alineación del instrumento, de acuerdo con un ejemplo. El circuito amplificador 4410 incluye un amplificador de doble etapa de alimentación única acoplado en AC con ganancias programables. Más específicamente, el amplificador de doble etapa incluye una sección de alta ganancia y baja ganancia seguida por un filtro 4420. En un ejemplo, el filtro 4420 realiza una simple función pasa bajo. La salida del segundo canal de alineación 4400 se dirige tanto a una interfaz analógica completamente diferencial (por ejemplo, el mux 4550) conectada a un ADC del microcontrolador remoto (por ejemplo, el procesador 4600) como a un ADC local 4560. El segundo canal de alineación 4400 también incluye una función de compensación programable. La constante de tiempo de esta cadena de señales permite que el sistema sensor 4000 responda a eventos transitorios de baja frecuencia de la alineación como los detectados por el movimiento de un mandril conductor (por ejemplo, el elemento reactivo 4110) en la proximidad inmediata de un objetivo conductor. En un ejemplo no limitante, el canal 4400 produce una respuesta que va a negativo cuando un mandril (es decir, el elemento reactivo 4110) se aproxima a un objetivo conductor, y una respuesta que va a positivo cuando el mandril se aleja del objetivo. En un ejemplo, la señal de salida del segundo canal de alineación 4400 se envía al procesador 4600 para el procesamiento adicional por medio del mux 4550 y/o del ADC 4560. El procesador 4600 se configura, en un ejemplo no limitante, para optimizar la respuesta del sistema sensor 4000 a los objetivos de alineación del instrumento en base a las características eléctricas de la señal de salida del segundo canal de alineación 4400. En algunos ejemplos, el circuito amplificador 4410 puede comprender una o más etapas amplificadoras y puede incluir o no el filtro 4420. En un ejemplo, la ganancia del amplificador se establece mediante el potenciómetro digital programable 4640. La ganancia del segundo canal de alineación 4400 puede diferir de la ganancia del primer canal de alineación 4300. En otro ejemplo, el segundo canal de alineación no incluye el filtro 4420. Las ganancias de cada canal de alineación se adaptan típicamente para diferentes aplicaciones específicas.

El canal de detección de DC 4500 se configura para detectar los líquidos, objetivos, puntas y algunas condiciones ambientales, de acuerdo con un ejemplo. El canal 4500 se configura además para evaluar y dar seguimiento al rendimiento del sistema sensor 4000 ya que interactúa con una pluralidad de estímulos (por ejemplo, entornos líquidos, sólidos y gaseosos, cambios en la permitividad, etc.). El canal de detección de DC 4500 incluye un circuito amplificador 4510 que comprende un amplificador completamente diferencial de alimentación única acoplado a DC configurado para comparar la señal de error de PLL con una tensión de polarización de referencia programable y para amplificar la diferencia, de acuerdo con un ejemplo. La señal de diferencia resultante pasa a través de un filtro 4520. El canal de detección de DC 4500 se configura para recibir una tensión de error del circuito de enganche de fase acoplado en DC, que puede ser un ejemplo de una primera señal de error o segunda señal de error. En un ejemplo, el filtro 4520 es un filtro pasa bajo. La salida del canal de detección de DC 4500 se dirige tanto a una interfaz analógica completamente diferencial (por ejemplo, el mux 4550) conectada a un ADC del microcontrolador remoto (por ejemplo, el procesador 4600) como a un ADC local 4560. La constante de tiempo de la cadena de señales permite que el sistema sensor 4000 responda tanto a eventos transitorios como a las condiciones de estado estacionario cuando se detectan por la condición de movimiento o estática de un mandril o sonda conductora (por ejemplo, el elemento reactivo 4110). Además, el canal de detección de DC 4500 produce una señal de salida de DC continua que le permite detectar los efectos semipermanentes tales como las puntas instaladas sobre un mandril, el nivel de llenado de un elemento de extensión tal como una punta de pipeta, etc. Por ejemplo, las puntas del mandril pueden alterar las propiedades eléctricas del elemento reactivo 4110 lo que provoca de esta manera un cambio en la tensión de salida del canal de DC. Una tensión de polarización de referencia de DC puede programarse para compensar tales cambios semipermanentes en la señal de error de PLL. En un ejemplo, la señal de salida del canal

de detección de DC 4500 se envía al procesador 4600 para el procesamiento adicional por medio del mux 4550 y/o del ADC 4560. El procesador 4600 se configura, en un ejemplo no limitante, para detectar los líquidos, objetivos, puntas y condiciones ambientales en base a las características eléctricas de la señal de salida del canal de detección de DC 4500. Para ilustrar, un elemento de extensión sobre el mandril sin el líquido en el interior puede tener una cierta reactancia que puede producir una cierta tensión de error de PLL. El DAC 4570 puede aplicar una tensión de polarización de referencia de DC para compensar la reactancia del elemento de extensión. Tras el llenado, un elemento de extensión lleno con un líquido puede tener una reactancia diferente y por lo tanto una tensión de error de PLL diferente. El canal de detección de DC 4500 se configura para medir y cuantificar la diferencia entre las dos tensiones (la tensión de polarización de referencia que compensa la tensión de error de PLL atribuible al elemento de extensión solo y la tensión de error de PLL atribuible al elemento de extensión que incluye el líquido de llenado). En algunos ejemplos, esto puede incluir comparar la salida del canal de detección de DC 4500 con uno o más valores de referencia almacenados establecidos por un procedimiento de calibración. La cuantificación y/o calibración del canal de detección de DC 4500 para medir con precisión un nivel de llenado de un elemento de extensión en base a la señal de error de PLL podría entenderse por los expertos en la técnica con el beneficio de esta descripción. Alternativamente, pueden usarse otras configuraciones de amplificador y filtro y podrían conocerse por un experto en la técnica con el beneficio de esta descripción.

El DAC 4570 se configura para ajustar la sensibilidad del sensor, la compensación del canal de alineación, compensación del canal de DC, y referencia del canal de DC. En un ejemplo, el DAC 4570 es un dispositivo de 4 canales. El ADC local 4560 es un dispositivo de 8 canales posicionado en la tarjeta del sensor (no se muestra) configurado para muestrear las señales del sensor de los diversos canales descritos anteriormente (por ejemplo, el primer canal de alineación 4300). El ADC 4560 incluye funcionalidad adicional para generar, en base a eventos detectados, interrupciones a un microcontrolador o computadora asociada, tal como el procesador 4600.

El mux 4550 puede comprender dos multiplexores configurados para dirigir varias señales del sensor (por ejemplo, del primero o segundo canales de alineación) a uno de dos acumuladores intermedios analógicos diferenciales. Estos canales analógicos se conectan de manera remota (fuera del PCB) al ADC del microcontrolador (el procesador 4600).

El procesador 4600 gestiona las comunicaciones del sistema y las tareas de procesamiento de señales asociadas con el sistema sensor 4000 (por ejemplo, mediante la implementación de funciones de pipeteo). Además, el procesador 4600 proporciona la interfaz al sistema sensor 4000 para las tareas de comunicación y gestión de datos, y el procesador 4600 puede ser un microcontrolador remoto o local. El procesador 4600 puede configurarse para recibir las salidas analógicas (por ejemplo, del canal de detección del nivel 4200) a través del mux 4550 o desde la salida digital del ADC 4560. El procesador 4600 se configura además para digitalizar las señales analógicas y proporcionar las funciones de control adicionales para los diversos canales que incluyen el segundo canal de alineación 4400 y el canal de detección de DC 4500, como se muestra en la Figura 15(e). En un ejemplo, el procesador 4600 reside dentro del mismo módulo que la tarjeta del sensor (no se muestra).

En un ejemplo, el procesador 4600 se configura para comunicarse con el bloque de memoria 4620, el potenciómetro digital 4640 y el extensor de puerto de E/S 4660. El bloque de memoria 4620 se configura como una memoria local para el almacenamiento de datos. El potenciómetro digital 4640 se configura para ajustar las ganancias del canal de medición, como se describió anteriormente. El extensor de puerto de E/S 4660 se configura para aplicar control a los multiplexores, el bloque de relés y el detector de fase-frecuencia (no se muestra la conexión).

Hay una serie de ventajas para los ejemplos que incluyen el uso de un circuito de PLL para detectar una impedancia de una sonda. Como se describió anteriormente, la impedancia del elemento reactivo 4110 (por ejemplo la sonda) y por extensión la impedancia medida en el circuito tándem 4120, determina la frecuencia operativa del VCO 4130. Una impedancia describe una medida de la oposición a la corriente alterna (AC) que comprende una medición de la amplitud y fase relativa de la tensión (V) y la corriente (I). Una impedancia típicamente tiene un elemento complejo que puede describirse como una resistencia (R) más una reactancia (X). La reactancia puede ser, por ejemplo, una reactancia capacitiva o inductiva. Típicamente, para medir la impedancia de la sonda, se necesita una fuente de señal de AC, una medición de la tensión de la fuente y una medición de corriente. La medición de corriente puede transformarse en una medición de tensión secundaria (a través de la conversión I-V) donde las mediciones resultantes pueden expresarse en coordenadas vectoriales (magnitud y fase). Como tal, el sensor de PLL 4100 proporciona una estructura conveniente muy adecuada para realizar mediciones de impedancia debido a que puede configurarse para alinear automáticamente la fase y realizar una única medición de tensión para indicar, con alta precisión, cualquier cambio en la impedancia compleja ($R + iX$) según se requiera por el sistema sensor 4000.

Los ejemplos pueden incorporar varias características que pueden dar como resultado la utilización exitosa del elemento reactivo distribuido en la detección de discontinuidades en la permitividad, conductividad o fuentes de inducción electromagnética.

1. Los circuitos de detección pueden usar tanto los modos AC como DC de funcionamiento que permiten la detección tanto de señales transitorias como de estado estacionario. El modo AC es útil cuando se busca

solamente cambios o eventos transitorios en presencia de ruido tal como al entrar en un líquido o salir de este. El modo DC es útil cuando se necesita dar seguimiento continuo de las condiciones. Esto puede producirse, por ejemplo, cuando se da seguimiento al mandril para determinar si toca o se une (en grados variables) a cualquier elemento conductor. Estos modos pueden aplicarse a diferentes sensibilidades del sensor. Por ejemplo, el modo DC es útil para cuantificar los efectos del entorno a alta sensibilidad mientras que a baja sensibilidad, el modo DC es útil para la detección de puntas.

2. Los circuitos de detección pueden incorporar métodos para ajustar la sensibilidad sin ajustar la ganancia. Esto permite la adaptación de una amplia gama de aplicaciones de detección con el mismo hardware a la vez que proporciona un mejor rendimiento ante ruidos. También permite que el hardware funcione fuera de su intervalo normal esperado de aplicación lo que extiende por lo tanto su utilidad. Esto se hace a través de la capacidad eléctrica dependiente de la tensión. Que la separación entre las cargas en los dos lados de una unión pn dependa de la tensión puede usarse para facilitar los ajustes de sensibilidad.
3. La realización de un terminal del elemento reactivo incorpora apantallamiento de tal manera que mejore el rendimiento ante ruidos. Esto impone longitudes específicas en la conexión de antena entre el sensor y el mandril.
4. La inclusión de un dispositivo de conmutación eléctrica en este ejemplo permite varias funciones adicionales, que incluyen la descarga del mandril de pipeta y un mecanismo para el arranque confiable del circuito de enganche de fase.

Q. Módulos termocicladores

Como se indicó anteriormente, PCR o "Reacción en cadena de la polimerasa" se refiere a un método usado para amplificar el ADN a través de ciclos repetidos de replicación enzimática seguidos por la desnaturalización del ADN doble y la formación de nuevos ADN dobles. La desnaturalización y renaturalización del ADN doble puede realizarse mediante la alteración de la temperatura de la mezcla de la reacción de amplificación del ADN. PCR en tiempo real se refiere a un proceso de LCR en el cual una señal que se relaciona con la cantidad de ADN amplificado en la reacción se monitorea durante el proceso de amplificación. Esta señal es a menudo la fluorescencia; sin embargo, son posibles otros métodos de detección. En un ejemplo, un subsistema de PCR toma un recipiente de reacción preparado y sellado y realiza un análisis completo de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, repite los ciclos térmicos de la muestra múltiples veces e informa la intensidad de la luz fluorescente emitida en cada ciclo.

El subsistema de PCR puede comprender varios subsistemas que incluyen un subsistema de excitación óptica, un subsistema de detección óptica, un recipiente de reacción de PCR que incluye el tapón, uno o más módulos termocicladores 1300 y un alojamiento de termocicladores 1200. El subsistema de PCR puede soportarse por un dispositivo de transporte tal como un dispositivo de transporte XYZ.

En los ejemplos, un ciclo térmico puede referirse a un ciclo de amplificación completo, en el que una muestra se mueve a través de un perfil de temperatura en función del tiempo, conocido también como un perfil de temperatura, que incluye: calentar la muestra hasta una temperatura de desnaturalización del ADN doble, enfriar la muestra a una temperatura de hibridación de ADN y excitar la muestra con una fuente de excitación mientras se monitorea la fluorescencia emitida. Una temperatura de desnaturalización de ADN típica puede ser aproximadamente 90 °C a 95 °C. Una temperatura de hibridación de ADN típica puede ser aproximadamente 60 °C a 70 °C. Una temperatura de polimerización de ADN típica puede ser aproximadamente 68 °C. El tiempo requerido para la transición entre estas temperaturas se denomina como un tiempo de variación de temperatura. Idealmente, cada ciclo térmico amplificará una secuencia diana de ácido nucleico por un factor de dos. En la práctica, sin embargo, la eficiencia de amplificación es a menudo menos de 100 %.

El sistema puede comprender una o más unidades analíticas. En algunos ejemplos, las unidades analíticas pueden comprender módulos termocicladores. Por ejemplo uno o más módulos termocicladores pueden alojarse en una estructura de hardware denominada un alojamiento de termocicladores, que proporciona energía, comunicación y bases de bastidores para cada uno. El alojamiento de termocicladores puede alojar aproximadamente 20 módulos termocicladores, aunque el número puede variar en dependencia de los requisitos de rendimiento del sistema.

Un recipiente de reacción puede referirse a un material fungible de plástico que contiene ARN o ADN de una muestra del paciente, cebadores y sondas específicas para la secuencia diana, una "mezcla maestra" que incluye monómeros de nucleótidos y enzimas necesarias para la síntesis de nuevas cadenas de ADN y materiales de control de proceso. Los volúmenes pequeños de fluidos facilitan la transferencia rápida de calor, por lo que el volumen total de líquido contenido en el recipiente de reacción es mínimo. Un volumen típico puede ser 40 µL a 50 µL.

En general, el módulo termociclador puede: (1) recibir un recipiente de reacción preparado y sellado con la muestra y los reactivos, (2) poner el recipiente en un bloque térmico controlado por temperatura, (3) hacer pasar varias veces rápidamente el bloque y la muestra asociada a través de un perfil de temperatura definido, (4) exponer la muestra a una o más fuentes de luz de excitación en la porción apropiada del ciclo de temperatura, y (5) adaptar la trayectoria de recolección óptica de la fluorescencia emitida para enviarla al detector.

Como se muestra en más detalle más abajo, un módulo termociclador para realizar la PCR en tiempo real dentro de un recipiente de reacción de PCR puede comprender un bloque térmico con un receptáculo para recibir un recipiente de reacción de PCR. Una tapa deslizante puede superponerse con el bloque térmico y puede tener una posición abierta y una posición cerrada, la tapa deslizante se mueve longitudinalmente entre las posiciones abierta y cerrada. También puede incluir una unidad óptica de excitación, la unidad óptica de excitación se localiza debajo del bloque térmico. También puede incluir una unidad óptica de emisión, que puede localizarse adyacente al bloque térmico. Las localizaciones de estas unidades pueden invertirse en algunos ejemplos.

La Figura 16(a) muestra una vista lateral en perspectiva de un módulo termociclador 1300. El módulo termociclador 1300 comprende un recinto 1312 en la forma de una estructura similar a una caja rectangular. La estructura similar a una caja rectangular puede permitir que un gran número de módulos termocicladores se coloque en un área relativamente pequeña. Aunque el módulo termociclador 1300 tiene forma de una estructura similar a una caja, puede tener cualquier otra forma o configuración adecuada.

Una unidad óptica de excitación 1304 se usa para proporcionar radiación de excitación a una muestra en el módulo termociclador 1300. La unidad óptica de emisiones 1302 se usa para recibir y transmitir la radiación de emisiones de la muestra en el módulo termociclador 1300. Tanto la unidad óptica de excitación 1312 como la unidad óptica de emisiones 1302 se acoplan mecánicamente y operativamente al recinto 1312.

La Figura 16(b) muestra una vista lateral en sección transversal de un módulo termociclador. El recinto 1312 del módulo termociclador 1300 puede incluir un rebaje del recinto 1312(a), que puede configurarse cooperativamente para recibir una tapa deslizante 1315. La tapa deslizante 1315 puede comprender un cuerpo 1315(a), que puede definir una cavidad 1341. Un elemento de presión 1344 tal como un resorte puede unirse a una porción superior del cuerpo 1315(a). Un cabezal de compresión 1342 puede acoplarse al elemento de presión 1344, y puede orientarse perpendicularmente con respecto a la orientación del elemento de presión 1344. Como se explicará en más detalle más abajo, el cabezal de compresión 1342 puede empujar hacia abajo un recipiente de reacción 221 de manera que esté en buen contacto térmico con una unidad de bloque térmico 1311 que comprende un bloque térmico. Una unidad de electrónica y soprador 1313 en el módulo termociclador 1300 puede calentar y enfriar el bloque térmico en la unidad de bloque térmico 1311, que calienta y enfría de esta manera la muestra en el recipiente de reacción 221. Cuando una muestra en el recipiente de reacción 221 se somete a ciclos térmicos, la luz de la unidad óptica de excitación 1304 puede proporcionar luz a una muestra en el recipiente de reacción 221. La luz emitida desde la muestra en el recipiente de reacción 221 puede salir del módulo termociclador 1300 a través de la unidad óptica de emisiones 1302.

La Figura 16(c) muestra un alojamiento 1200 con una pluralidad de módulos termocicladores 1300. El alojamiento 1200 puede comprender un número de estructuras de rieles lineales del alojamiento 1200(a), y los pares adyacentes de estas estructuras de rieles del alojamiento 1200(a) pueden definir un puerto del alojamiento 1200(b). Las estructuras de rieles 1200(a) pueden tener forma de vigas en forma de "T" invertida, que pueden acoplarse a los rebajes laterales en el módulo termociclador 1300. El alojamiento 1200 puede contener uno, dos, tres, cuatro o cinco o más módulos termocicladores 1300. El número de módulos termocicladores 1300 en el sistema puede optimizarse para satisfacer las necesidades de rendimiento. En un ejemplo, el alojamiento de termocicladores 1200 contiene 20 módulos termocicladores 1300. Estos pueden alinearse entre sí y pueden formar una matriz compacta. En otro ejemplo, el alojamiento de termocicladores puede contener los módulos termocicladores 1300 en un arreglo radial o circular. Los módulos termocicladores 1300 pueden apoyarse sobre una base 1202, que puede tener un número de ranuras 1204 formadas en ella. Las ranuras permiten que las atraviesen los cables ópticos de las unidades ópticas de excitación 1304.

Como se señaló, el alojamiento de termocicladores 1200 proporciona energía, comunicaciones y bases de bastidores que aseguran los módulos termocicladores 1300 (por ejemplo, celdas de PCR) dentro del sistema. El número de módulos termocicladores 1300 alojado en el alojamiento de termocicladores 1200 puede ser una función de los requisitos de rendimiento para el sistema. En un ejemplo, el alojamiento de termocicladores 1200 aloja aproximadamente 20 módulos termocicladores. El alojamiento de termocicladores 1200 puede incorporar indicadores (no se muestran en la Figura 16(c)), tales como LED, que indican el estado de los módulos termocicladores individuales 1300. Estos indicadores pueden proporcionar al usuario señales visuales, por ejemplo color, que significan la temperatura o porción actual del perfil de temperatura dentro de los módulos termocicladores 1200. La energía y las comunicaciones se proporcionan por una o más placas de circuitos impresos.

Con referencia a la Figura 16(b), el módulo termociclador 1300 puede incluir, además, la tapa deslizante 1315 que se cierra normalmente durante el ciclo térmico, pero se abre para proporcionar acceso a un bloque térmico de una unidad de bloque térmico 1311. En un ejemplo, la tapa deslizante 1315 puede ser una tapa de bloqueo deslizante que se desliza en la parte superior del módulo termociclador 1300, que se mueve paralela al plano del sistema. El movimiento de una tapa deslizante 1315 puede utilizarse para realizar operaciones accesorias distintas del cierre del módulo termociclador 1300. Tal operación incluye asentar el recipiente de reacción 221 dentro del receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311, liberar el módulo termociclador 1300 del receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311, manipular un mecanismo obturador óptico que reduce la cantidad de luz ambiente que entra en la óptica de

detección cuando se abre la tapa deslizante y proporcionar un objetivo fluorescente que puede utilizarse para la alineación del subsistema óptico del sistema.

La Figura 16(d) muestra un obturador óptico, que puede alternativamente denominarse como un elemento obturador 1320 que puede incorporarse en una tapa deslizante 1315. Incluye una primera porción estrecha 1320(a) y una segunda porción más ancha 1320(b) que se forma integralmente con la primera porción 1320(a). La primera porción más estrecha 1320(a) está en una parte central de un extremo de la segunda porción más ancha 1320(b). El elemento obturador del termociclador 1320 puede hacerse de cualquier material adecuado (por ejemplo, metal, plástico, etc.) que puede flexionarse y puede tener elasticidad.

La Figura 16(e) muestra una vista en perspectiva de una porción de un módulo termociclador con el elemento obturador 1320 en una posición cerrada. La primera porción 1320(a) del elemento obturador 1320 puede posicionarse entre un par de elementos ópticos y puede estar cerca de una unidad de bloque térmico 1311.

La Figura 16(f) muestra una vista lateral interna de una porción de un módulo termociclador con el elemento obturador 1320 en una posición cerrada mientras que una tapa deslizante correspondiente 1315 está en una posición abierta. La tapa deslizante es un ejemplo de una tapa móvil. Otros tipos de tapas móviles, pueden moverse, pero no necesitan deslizarse. Como se muestra, la tapa deslizante 1315 puede tener un rebaje interno 1315(c), que puede recibir la segunda porción 1320(b) del elemento obturador 1320. Un elemento de aseguramiento 1321 en el módulo termociclador 1300 puede asegurar un extremo de la segunda porción 1320(b). Como resultado, la primera porción más estrecha 1320(a) se eleva, la luz puede pasar desde la muestra en el recipiente de reacción 221 al tubo luminoso de emisión de luz 1401.

La Figura 16(g) muestra una vista lateral interna de una porción de un módulo termociclador con el elemento obturador 1320 en una posición cerrada, mientras que la tapa deslizante correspondiente está en una posición abierta. Como se muestra, una superficie inferior de la tapa deslizante 1315 empuja hacia abajo la segunda porción 1320(b) del elemento obturador 1320 de manera que la primera porción 1320(a) se empuja hacia abajo. La primera porción 1320(a) bloquea después que entre cualquier luz en el tubo luminoso de emisión 1401. Esta configuración impide ventajosamente que la luz dispersa entre en el sistema de detección óptico aguas abajo (no se muestra) cuando el módulo termociclador está abierto y no está en uso.

En otros ejemplos, el elemento obturador 1320 impide que la luz dispersa entre en el sistema de detección óptico aguas abajo cuando la unidad de bloque térmico se expone, en lugar de cuando el módulo termociclador 1300 no está en uso. Por ejemplo, un módulo termociclador abierto 1300 puede estar en uso para contener temporalmente un recipiente de reacción 221 para acomodar la programación de la propipeta XYZ en otra parte del sistema.

La Figura 16(h)-1 muestra una vista interna parcial en perspectiva de los componentes internos de una tapa deslizante 1315. La Figura 16(h)-2 muestra una vista lateral en perspectiva de la tapa deslizante 1315. La tapa deslizante 1315 puede incluir un cuerpo 1315(a), que puede definir una abertura alargada 1341 (una mitad de la cual se muestra en la Figura 16(h)-1). La abertura alargada 1341 puede alojar un elemento de presión 1344, que se acopla a un cabezal de compresión 1342. Una abertura 1340 para recibir un recipiente de reacción (no se muestra) está en una porción superior de la tapa deslizante 1315. La abertura 1340 permite que el recipiente de reacción pase a través de la tapa deslizante 1315.

La Figura 16(i)-1 muestra una vista lateral en sección transversal de una tapa deslizante 1315 en un módulo termociclador, donde la tapa deslizante 1315 está en una posición cerrada. Como se muestra, una porción delantera de la tapa deslizante 1315 encaja en el rebaje del recinto 1312(a) del recinto del módulo termociclador 1312. El cabezal de compresión 1342, impulsado por un elemento de presión 1344, empuja hacia abajo el recipiente de reacción 221 que de esta manera lo fuerza en un bloque de calor y proporciona buen contacto térmico con el bloque de calor. En un ejemplo, el cabezal de compresión 1342 se pone en contacto con el recipiente de reacción 221 cuando la tapa deslizante 1315 se cierra.

La Figura 16(i)-2 muestra una vista lateral en sección transversal de una tapa deslizante 1315 en un módulo termociclador, en donde la tapa deslizante 1315 está en una posición abierta. Para mover la tapa deslizante 1315 a una posición abierta, esta se extrae del rebaje del recinto 1312(a). A medida que se extrae, el cabezal de compresión 1342 ya no está en contacto con el recipiente de reacción 221 y la presión ya no se aplica hacia abajo. Además, a medida que la tapa deslizante 1315 se extrae, un saliente ahusado hacia arriba empuja hacia arriba una tercera porción del tapón del recipiente más ancha 222(c) de manera que se empuja hacia arriba y desacopla de esta manera el recipiente de reacción 221 del bloque térmico de la unidad de bloque térmico 1311. Debido a que el recipiente de reacción 221 puede empujarse hacia abajo en contacto estrecho con el bloque térmico durante un tiempo prolongado, puede ser difícil retirarlo del bloque térmico después del ciclo térmico. El diseño mostrado en la Figura 16(i)-2 ventajosa y eficazmente proporciona la separación automática del recipiente de reacción 221 del bloque térmico.

El sistema puede utilizar un actuador con un elemento de agarre para abrir y cerrar la tapa deslizante 1315. Las Figuras 16(j)-16(k) muestran un elemento de agarre que se configura para manipular una tapa deslizante. El

elemento de agarre 1350(a) puede ser parte de un pórtico XYZ en algunos ejemplos, como se describió anteriormente. Como se muestra en estas figuras, un elemento de agarre 1350(a) puede estar en una posición replegada en la Figura 16(j). En la Figura 16(k), el elemento de agarre 1350(a) está en una posición extendida y se manipula de manera que está entre dos módulos termocicladores. Después se mueve lateralmente para acoplar una porción de extremo de la tapa deslizante 1315. Como se muestra en la Figura 16(l) y 16(m), después de acoplarse a la porción de extremo de la tapa deslizante 1315, puede replegarse y también puede tirar de la tapa deslizante 1315, lo que separa de esta manera la tapa deslizante 1315 del recinto descrito anteriormente en la unidad del termociclador.

La Figura 16(n) muestra una vista lateral en sección transversal de una unidad óptica de excitación, en posición debajo de un bloque térmico 1311(a) en una unidad de bloque térmico 1311. El bloque térmico 1311(a) también puede definir un receptáculo del bloque térmico, que puede contener y estructurarse cooperativamente con el recipiente de reacción 221. Una unidad óptica de excitación puede localizarse debajo del recipiente de reacción 221.

Las descripciones más detalladas de funcionamiento siguen con referencia a las Figuras 16(a)-16(n). Una operación accesoria de la tapa deslizante 1315 puede ser asentar un recipiente de reacción 221 dentro de un receptáculo en una unidad de bloque térmico 1311 de un módulo termociclador 1300. Se facilita la transferencia térmica mediante un contacto estrecho entre la unidad de bloque térmico 1311 y la superficie del recipiente de reacción 221. La forma cónica del receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311 puede proporcionar el contacto deseado cuando se aplica una fuerza vertical hacia abajo a un recipiente de reacción insertado 221.

Esta fuerza hacia abajo puede proporcionarse por una tapa deslizante 1315 que comprende un elemento de presión 1344. El elemento de presión 1344 puede superponerse con la unidad de bloque térmico 1311. Puede comprender un segmento de tubería flexible, un resorte, un cilindro neumático u otro dispositivo adecuado. En un ejemplo, el elemento de presión 1344 puede interponerse entre un director de fuerza curvado en forma de un cabezal de compresión 1342 y la superficie interior de la parte superior de la tapa deslizante 1315. Como se muestra en la Figura 16(i), el cabezal de compresión 1342 y el elemento de presión 1344 pueden posicionarse dentro de la tapa deslizante 1315 de manera que el vértice del director de fuerza se orienta hacia el bloque térmico y se posiciona sobre el receptáculo 221 del bloque térmico cuando la tapa deslizante 1315 está en la posición cerrada. En esta configuración, el cabezal de compresión 1342 se impulsa hacia arriba a medida que la tapa deslizante 1315 se cierra si un recipiente de reacción 221 se acopla en el receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311. La resistencia del elemento de presión 1344 impone una fuerza hacia abajo contra la parte superior del tapón del recipiente 222 que impulsa el recipiente de reacción 221 dentro del receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311, asienta firmemente tanto el tapón del recipiente 222 en la base del recipiente de reacción 248 como el recipiente de reacción 221 en el bloque térmico 1331 y sujeta el recipiente de reacción 221 en su lugar durante el ciclo térmico. La cantidad de fuerza dirigida contra el recipiente de reacción 221 puede ser cinco o más libras, preferentemente aproximadamente 12 libras.

La fuerza hacia abajo puede aplicarse mediante otros mecanismos. La tapa deslizante 1315 puede incluir un plano inclinado que aumenta en grosor longitudinalmente, orientada de manera que el plano inclinado entra en contacto y aplica una fuerza al recipiente de reacción 221 a medida que la tapa deslizante se cierra. La tapa deslizante 1315 puede alojar un segmento de resorte lineal, posicionado para entrar en contacto y aplicar una fuerza hacia abajo contra el recipiente de reacción 221. En otro ejemplo, la tapa deslizante 1315 puede incorporar un actuador lineal, posicionado para alinearse con el recipiente de reacción 221 cuando la tapa deslizante 1315 se cierra.

Es conveniente asentar firmemente un recipiente de reacción 221 dentro del receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311 para una transferencia de calor óptima. Sin embargo, esta práctica puede conducir a dificultar la eliminación de un recipiente de reacción 221 después del ciclo térmico. El movimiento de la tapa deslizante 1315 puede utilizarse para garantizar que un recipiente de reacción insertado 221 pueda liberarse de la unidad de bloque térmico 1311 para transferirse a otra parte del sistema. El recipiente de reacción 221 puede recuperarse, por ejemplo, mediante el uso de la unidad de propipetas del dispositivo de transporte XYZ.

Como se muestra en la Figura 16(i)-1, en un ejemplo, una tapa deslizante 1315 incluye una placa base de la tapa que se encuentra inmediatamente por encima de la unidad de bloque térmico 1311. La placa base de la tapa 1347 puede comprender una abertura alargada 1341, la abertura alargada 1341 comprende un extremo proximal, un extremo distal y los bordes paralelos que se extienden entre el extremo proximal y el extremo distal. El extremo distal de la abertura alargada 1341 puede alinearse con el receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311 cuando la tapa deslizante 1315 está en la posición cerrada. El grosor de los bordes laterales de la abertura alargada 1341 puede aumentar progresivamente desde el extremo distal hasta el extremo proximal de la abertura alargada 1341 para formar una cresta ahusada 1346 que puede acoplarse a una porción superior de un recipiente de reacción 221 que se asienta en el receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311. La placa base de la tapa 1347 puede orientarse de manera que este saliente ahusado se acopla y proporciona un impulso hacia arriba al recipiente de reacción insertado 221 cuando la tapa deslizante 1315 se mueve desde la posición cerrada a la abierta, este impulso es suficiente para aflojar el recipiente de reacción 221 dentro del receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311 después del ciclo térmico, lo que permite que la unidad de propipetas del dispositivo de transporte XYZ se acople y

retire el recipiente de reacción 221 de la celda termocicladora 1300. Un agujero 1351 puede proporcionarse en la tapa deslizante 1315, de manera que un dispositivo de transporte XYZ puede recuperar el recipiente de reacción 221.

Como se muestra en las Figuras 16(f) y 16(g), la tapa deslizante 1315, cuando se cierra, puede servir para bloquear la entrada en el módulo termociclador 1300 de la luz exterior que pudiera interferir con la detección. Cuando se usan múltiples módulos termocicladores 1300 existe la posibilidad adicional de que la luz exterior que entra a través de la óptica de detección de un módulo termociclador abierto 1300 interfiera con las mediciones que se realizan en los módulos termocicladores cerrados adyacentes 1300. En un ejemplo, el módulo termociclador 1300 puede comprender además un elemento obturador 1320, que puede ser un obturador de resorte. El elemento obturador 1320 se posiciona en proximidad con la unidad óptica de detección del módulo termociclador 1300. El elemento obturador 1320 es sensible al movimiento de la tapa deslizante 1315 y puede ser elástico. El movimiento de la tapa deslizante 1315 a la posición abierta puede desplazar el elemento obturador 1320 de manera que se extienda dentro de la unidad óptica de detección y bloquee la entrada en el detector de al menos una porción de la luz ambiente. El movimiento de la tapa deslizante 1315 a la posición cerrada puede permitir subsecuentemente que el elemento obturador 1320 se repliegue de la unidad óptica de detección, lo que permite la medición de fluorescencia del recipiente de reacción 221 durante el ciclo térmico.

La tapa deslizante 1315 puede tener funciones accesorias adicionales que son independientes de este movimiento. La tapa deslizante 1315 puede incluir un objetivo fluorescente que puede utilizarse para calibrar la subunidad óptica del sistema, ya que las porciones de esta pueden estar dentro del intervalo de la óptica de emisión y de detección cuando no se acopla el recipiente de reacción 221 en el receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311. El objetivo fluorescente puede ser un director de fuerza curvado tal como un cabezal de compresión 1342 compuesto de un material fluorescente adecuado. Alternativamente, toda la tapa deslizante 1315 puede comprender un material fluorescente para simplificar el proceso de fabricación. Los materiales fluorescentes adecuados incluyen polímeros fluorescentes y materiales estructurales con recubrimientos fluorescentes. Además, la tapa deslizante 1315 puede comprender también un calentador en algunos ejemplos. Tal calentador puede usarse para impedir que se fuerce la condensación dentro de un recipiente de reacción 221 que se acopla en el receptáculo de la unidad de bloque térmico 1311.

La Figura 16(o) muestra una vista lateral en perspectiva de una unidad de bloque térmico. La Figura 16(p) muestra una vista en perspectiva superior de una unidad de bloque térmico 1311. Como se muestra en esta, la unidad de bloque térmico 1311 puede incluir un bloque térmico 1311(a), un calentador de película delgada 1319 unido al bloque térmico 1311 (a) y una abertura lateral 1362. El bloque térmico 1311(a) puede definir un receptáculo 1311(b) para un recipiente de reacción (no se muestra). La abertura lateral 1362 puede permitir que la luz pase desde una muestra a la óptica de detección aguas abajo del recipiente de reacción en el bloque térmico 1311(a). Los elementos de detección de temperatura 1364 pueden asociarse con el bloque térmico 1311(a). Estos pueden usarse para medir la temperatura del bloque térmico o de un recipiente de reacción contenido en este. La temperatura del recipiente de reacción o de su contenido puede determinarse directamente u obtenerse de la temperatura del bloque térmico. Los elementos de detección de temperatura incluyen termistores y dispositivos de obtención de imágenes térmicas.

En los ejemplos, el bloque térmico 1311(a) puede comprender cualquier característica adecuada que favorezca la rapidez del ciclo térmico de un recipiente de reacción. Por ejemplo, puede comprender una masa térmica sustancialmente plana para transferir energía térmica y un receptáculo para formar una superficie de contacto térmico con un recipiente. El receptáculo puede comprender un tronco de una forma cónica y tiene una abertura superior y una abertura inferior, el receptáculo se fija a la superficie frontal de la masa térmica. El bloque térmico puede componerse de un material conductor altamente térmico tal como cobre, aleación de cobre, aluminio, aleación de aluminio, magnesio, oro, plata o berilio. El bloque térmico puede tener una conductividad térmica de aproximadamente 100 W/m·K o mayor y un calor específico de aproximadamente 0.30 kJ/kgK o menor. En algunos ejemplos, el bloque térmico tiene un grosor entre aproximadamente 0.015 pulgadas y aproximadamente 0.04 pulgadas. Puede tener además una pluralidad de aletas de transferencia de calor. El bloque térmico puede comprender además un elemento de calentamiento que proporciona el calor que se transfiere al recipiente de reacción. El elemento de calentamiento puede ser un calentador de película delgada fijo a la superficie posterior de la masa térmica plana, aunque pueden usarse también otras fuentes de calor tales como calentadores de resistencia, dispositivos termoeléctricos, emisores infrarrojos, corrientes de fluido calentado o fluido calentado contenido dentro de los canales que están en contacto térmico con el bloque térmico. El bloque térmico puede incluir, además, uno o más sensores de temperatura que se usan junto con un controlador para controlar la temperatura del bloque térmico mediante, por ejemplo, un lazo PID. Estos sensores de temperatura pueden incorporarse en el bloque térmico. El bloque térmico puede comprender una abertura óptica, donde la abertura óptica se posiciona para permitir la comunicación óptica a través de la masa térmica plana al interior del receptáculo. Esta abertura puede servir como una ventana óptica para la óptica de detección.

El receptáculo del bloque térmico 1311(a) puede tener además cualquier característica adecuada necesaria para asegurar el recipiente de reacción y garantizar buen contacto térmico con este. Por ejemplo, en algunos ejemplos, las paredes del receptáculo cónico 1311 (b) tienen un ángulo de aproximadamente 1 grado a aproximadamente 10

grados, un ángulo de aproximadamente 4 grados a aproximadamente 8 grados o un ángulo de aproximadamente 6 grados. La disminución del radio interno del receptáculo garantiza que, a medida que el recipiente de reacción se presiona dentro del receptáculo del bloque térmico, el exterior del recipiente de reacción se ponga en contacto estrecho con el interior del receptáculo. El receptáculo del bloque térmico 1311(a) puede tener además una abertura superior y una abertura inferior. La abertura superior permite la inserción del recipiente de reacción. La abertura inferior permite que los recipientes de reacción se ajusten firmemente dentro del receptáculo 1311(b) a pesar de la variación en la longitud del recipiente que puede ser una consecuencia del proceso de fabricación. La abertura inferior también puede actuar como una ventana óptica para la óptica de excitación. El módulo termociclador 1300 puede incluir elementos de contención, tales como sellos de anillo O o recipientes de contención que abarcan todo o parte del bloque térmico, para reducir el riesgo de contaminación de los recipientes de reacción contenidos en el receptáculo 1311(b).

El módulo termociclador 1300 puede incluir, además, cualquier componente óptico adecuado. La óptica de excitación puede incluir una fibra óptica en comunicación óptica con una fuente de luz y una lente que dirige la luz emitida desde un extremo de la fibra óptica de excitación dentro de un recipiente de reacción acoplado en el receptáculo del bloque térmico. Alternativamente, la luz de excitación puede proporcionarse mediante una fuente de luz que se incorpora dentro del módulo termociclador y está en comunicación óptica con un recipiente de reacción acoplado en el receptáculo del bloque térmico sin una fibra óptica intermedia. Las fuentes de luz adecuadas incluyen pero no se limitan a láseres, LED y otras fuentes de luz de alto rendimiento. Los LED usados para la excitación pueden emitir una longitud de onda esencialmente única o emitir múltiples longitudes de ondas para simular la luz blanca. Pueden usarse múltiples LED de un solo color para proporcionar luz de excitación a diferentes frecuencias. La óptica de detección puede incluir una fibra óptica que está en comunicación óptica con un detector localizado en otra parte en el sistema y una lente que dirige la luz emitida desde un recipiente de reacción acoplado en el receptáculo del bloque térmico dentro de un extremo de la fibra óptica de detección. Las fibras ópticas de detección de los múltiples módulos termocicladores pueden dirigirse a un solo detector. Alternativamente, las fibras ópticas de detección pueden asociarse con detectores individuales asociados con módulos termocicladores específicos. En otro ejemplo, el detector puede montarse dentro de la carcasa del módulo termociclador y colocarse en comunicación óptica con un recipiente de reacción acoplado en el receptáculo del bloque térmico sin una fibra óptica intermedia. Los detectores adecuados incluyen, pero no se limitan a CCD unidimensionales, CCD bidimensionales, tubos fotomultiplicadores, fotodiodos, fotodiodos de avalancha y fotomultiplicadores de silicio. Los detectores pueden incluir, además, filtros de interferencia, rejillas de difracción o dispositivos similares para la separación de la luz emitida en longitudes de onda distintas. La óptica de detección puede incluir, además, un mecanismo obturador que bloquea la entrada de la luz en el detector cuando se expone el interior del módulo termociclador.

Los ejemplos pueden incluir, además, revestimientos ópticos para las unidades ópticas de excitación y emisión. Estos revestimientos ópticos sirven para proteger las lentes, filtros ópticos y guías de ondas asociados con la óptica de excitación y emisión. El revestimiento óptico puede incluir, además, elementos que facilitan el montaje y la alineación de la óptica de excitación y emisión en el termociclador. Un revestimiento óptico puede tener una ranura circunferencial en la superficie exterior. Tal ranura circunferencial permite que un revestimiento óptico se contenga en su lugar con un mecanismo de cierre incorporado en el termociclador. En un ejemplo, el mecanismo de cierre es un cierre cargado por resorte. En tal ejemplo, el usuario puede presionar el cierre cargado por resorte del termociclador para retirar o instalar un revestimiento óptico. El revestimiento óptico puede ser rotacionalmente simétrico, de manera que no estén en orientación específica. En un ejemplo, el revestimiento óptico de excitación es un cuerpo cilíndrico que incorpora las lentes, filtros ópticos y guías de ondas asociados con la óptica de excitación, y que tiene una ranura circunferencial que se interconecta con un mecanismo de cierre del termociclador, y el revestimiento óptico de emisión es un cuerpo cilíndrico que incorpora las lentes, filtros ópticos y guías de ondas asociados con la óptica de emisión, y tiene una ranura circunferencial que se interconecta con un mecanismo de cierre del termociclador. El uso de tales revestimientos ópticos simplifica el reemplazo de los componentes ópticos y permite la limpieza de las lentes sin desensamblar el termociclador.

La Figura 16(q) muestra un cierre por resorte del termociclador que contiene una unidad óptica de emisión 1357 en el módulo termociclador, así como también una unidad óptica de excitación 1359 que se mantiene en su lugar con un cierre por resorte de excitación 1339. Los cierres por resorte 1337, 1339 pueden comprimirse, y eliminar de esta manera cualquier fuerza de presión contra las unidades ópticas de emisión y excitación 1357, 1359 lo que permite que un usuario las retire fácilmente.

Más específicamente, cada uno de los cierres por resorte 1337, 1339 puede comprender una base 1337(b), 1339(b) que se forma integralmente con un cabezal 1337(c), 1339(c). Un elemento de presión 1337(a), 1339(a) tal como un resorte puede empujarse contra la base 1337(b), 1339(b) para presionar el cabezal 1337(c), 1339(c) dentro de una ranura (u otro tipo de rebaje) 1357(a), 1359(a) en la unidad óptica de emisión o excitación 1357, 1359. Para retirar las unidades ópticas 1357, 1359, un usuario puede simplemente presionar hacia abajo sobre las bases 1337(b), 1339(b) y retirar de esta manera los cabezales 1337(c), 1339(c) de las ranuras 1357(a), 1359(a), de manera que se desacoplen del módulo termociclador 1300.

El módulo termociclador 1300 puede incluir, además, una o más unidades de memoria direccionables, donde la

unidad de memoria direccionable almacena la información (por ejemplo, información de alineación óptica) que es específica para el módulo termociclador. Las unidades de memoria pueden ser bloques de memoria I2C, cada uno con una capacidad de aproximadamente 32 kbits. Los bloques de memoria individuales pueden tener diferentes funciones. Por ejemplo, un bloque de memoria puede ser una memoria protegida contra escritura usada para almacenar el número de serie y los datos de prueba de fabricación específicos para ese módulo termociclador, donde un bloque de memoria diferente puede tener memoria de lectura/escritura que se usa para almacenar la información de calibración del módulo termociclador, información del sobreimpulso y del impulso corto de temperatura e información relacionada con el número de ciclos de funcionamiento de varios componentes dentro de ese módulo termociclador. Los ciclos de funcionamiento típicos pueden ser el número de ciclos del calentador, el número de ciclos de soplado y el número total de ciclos térmicos completos.

Hay además un número de configuraciones alternativas de la unidad de bloque térmico. En un ejemplo, una unidad de bloque térmico mantiene el recipiente de reacción cerca de un dispositivo de calentamiento en un extremo y tiene una región de "cola" de enfriamiento extendida (con o sin aletas) para usar junto con un soplador para el enfriamiento. En otro ejemplo, la unidad de bloque térmico podría mantener los recipientes de reacción en un extremo y tener una cola extendida con un calentador de película delgada en un lado y las aletas de enfriamiento en el otro lado, con un soplador para dirigir el aire de enfriamiento hacia el lado no calentado. Otros ejemplos pueden incluir un bloque térmico cilíndrico, con una cavidad central para contener el recipiente de reacción, un arreglo helicoidal de las aletas de enfriamiento en la superficie exterior y un calentador resistivo helicoidal anidado contra la superficie del cilindro que se expone entre las aletas de enfriamiento. En aún otro ejemplo, el bloque térmico puede reemplazarse por un arreglo de alambres de calentamiento resistivo que rodean el recipiente de reacción, que lo calientan principalmente por radiación y convección.

Mientras que los sopladores que dirigen una corriente de aire pueden usarse para el enfriamiento de un bloque térmico, en otros ejemplos, el enfriamiento puede proporcionarse por un tubo de calor que se integra dentro de la unidad de bloque térmico y está en comunicación térmica con una unidad grande de disipador de calor y ventilador localizada en otra parte del sistema. Otros ejemplos pueden incluir el uso de una masa térmica relativamente grande que se mueve (mediante cilindro neumático, motor giratorio, solenoide, actuador lineal, enlace mecánico u otros medios adecuados) en contacto físico con el bloque térmico para proporcionar enfriamiento rápido. Otros ejemplos pueden incluir corriente de aire forzada/a presión que podría usarse en lugar de un soplador para el enfriamiento.

R. Control del módulo termociclador

La Figura 17(a) muestra un diagrama de bloques esquemático que ilustra algunos componentes de un módulo termociclador 2100 de acuerdo con un ejemplo. El módulo termociclador 2100 puede incluir una fuente de alimentación 2105. En algunos ejemplos, una fuente de alimentación es externa al módulo termociclador 2100.

La fuente de alimentación 2105 se conecta a la unidad de bloque térmico 2110. La unidad de bloque térmico 2110 puede incluir componentes (por ejemplo, un calentador) que pueden proporcionar calor. Un dispositivo de enfriamiento 2112, tal como un ventilador, también puede acoplarse a la fuente de alimentación 2105. Una unidad de bloque térmico ilustrativo 1311 se ha descrito junto con la Figura 16(b). La unidad de bloque térmico 2110 y/o el dispositivo de enfriamiento 2112 pueden funcionar de manera binaria (ya sea encendido o apagado/calentamiento o enfriamiento) o de manera continua, de manera que las diferentes tensiones aplicadas dan como resultado diferentes grados de calentamiento y enfriamiento efectivos.

La salida de tensión por la fuente de alimentación 2105 puede controlarse al menos parcialmente por una señal de tensión recibida desde, por ejemplo, un procesador interno y la memoria interna 2115 y/o una fuente externa (por ejemplo, la señal se transmite mediante el receptor inalámbrico 2120). En un ejemplo, la memoria interna incluye las señales de tensión predeterminadas (por ejemplo, pruebas), que pueden transmitirse a la fuente de alimentación 2105. En un ejemplo, una señal de tensión se recibe desde una fuente externa (por ejemplo, un sistema informático externo). En un ejemplo, una señal inicial (por ejemplo, una señal de tensión o una señal de temperatura) se recibe desde una fuente (por ejemplo, mediante un componente de medición de temperatura 2135a), y un procesador en la unidad de procesador y memoria 2115 convierte la señal recibida inicial en una nueva señal de tensión, que después se envía a la fuente de alimentación 2105. La frecuencia a la cual se recogen los datos de temperatura puede optimizarse para los requisitos de los ciclos térmicos. Un componente de medición de temperatura 2135a puede obtener las mediciones a intervalos que varían desde 100 milisegundos a 500 milisegundos. En un ejemplo, el componente de medición de temperatura 2135a obtiene las mediciones a intervalos de aproximadamente 200 milisegundos.

La unidad de bloque térmico 2110 puede conectarse al recipiente de reacción 2125, por ejemplo, para calentar y enfriar el recipiente al recibir una tensión de la fuente de alimentación 2105. Una muestra 2130 puede colocarse dentro del recipiente de reacción 2125.

El módulo termociclador 2100 puede incluir uno o más componentes de medición de temperatura 2135(a) (por ejemplo, un termistor). Los componentes de medición de temperatura 2135(a) pueden medir una temperatura, por

ejemplo, dentro del recipiente de reacción 2125 y/o de la unidad de bloque térmico 2110, para producir una señal de temperatura dependiente del tiempo. Los componentes de medición de temperatura 2135(a) pueden enviar las señales de temperatura medidas a la unidad de procesador y memoria 2115. En algunos ejemplos un componente de medición de temperatura puede enviar los datos a una fuente externa, para usarlos en la caracterización del módulo termociclador 2100.

En algunos ejemplos, la unidad de procesador y memoria 2115 puede comprender uno o más microprocesadores, acoplados a uno o más dispositivos de memoria (por ejemplo, medios legibles por computadoras). Estos dispositivos pueden estar en la misma placa de circuito, o pueden estar distantes entre sí, pero acoplados de manera operativa entre sí. La unidad de memoria puede almacenar algoritmos para procesar las muestras, así como también la información de calibración. La información de calibración puede incluir valores específicos para el módulo termociclador individual o puede incluir valores comunes a todos los módulos termocicladores. La información de calibración puede incluir factores para calcular la temperatura del interior del recipiente PCR a partir de la temperatura del bloque térmico.

Cada módulo termociclador (por ejemplo, dentro de un alojamiento de termocicladores) puede estar influenciado por diversos factores ambientales o de hardware que afectan el perfil de temperatura preciso que se exhibirá en respuesta a una tensión definida. Un factor que puede influir en la temperatura de un módulo termociclador es la temperatura ambiente. La Figura 17(b), por ejemplo, muestra las mediciones de temperatura de un bloque de calor y una muestra, en respuesta a una señal de tensión aplicada, cuando la temperatura ambiente era o bien de 36 °C o 22 °C. En la temperatura ambiente más baja, los tiempos de variación de temperaturas de la muestra y del bloque fueron más rápidos, lo que conduce a tiempos de ciclo más rápidos. Dentro de un alojamiento, la temperatura ambiente de un termociclador puede verse afectada por su localización relativa. Por ejemplo, los termocicladores posicionados cerca de un perímetro del alojamiento pueden asentarse a una temperatura ambiente más baja en comparación con termocicladores localizados más céntricamente. Por lo tanto, los ciclos térmicos en un alojamiento pueden experimentar gradualmente cambios de fase entre sí.

Otro factor que puede influir en el perfil de temperatura de un módulo termociclador es el componente de hardware del módulo termociclador. Por ejemplo, las pequeñas variaciones dentro de cada unidad de bloque térmico del ciclador (por ejemplo, que incluyen un ventilador y un calentador) pueden provocar perfiles de temperatura variables a través de los cicladores. La Figura 17(b) muestra perfiles de temperatura de un bloque térmico y una muestra para dos termocicladores diferentes. Aunque los cicladores incluyen los mismos componentes de hardware, las diferencias menores en el hardware pueden explicar la diferencia observada en los tiempos de variación y de los ciclos.

La variación del perfil de temperatura entre los termocicladores puede conducir a tasas inconsistentes de amplificación del ADN a través de los cicladores. Por lo tanto, la amplificación del ADN puede ser inconsistente a través de los días (por ejemplo, en base a la variabilidad de una temperatura circundante del alojamiento) e incluso a través de los cicladores dentro de una única sesión de amplificación. Adicionalmente, los cambios de fase provocados por perfiles de temperatura variable pueden dificultar la obtención de mediciones fluorescentes fiables de la amplificación. En los ejemplos, puesto que un recipiente de reacción puede asignarse a cualquier termociclador, la variación en el rendimiento entre los diferentes termocicladores puede contribuir a la variación total en el rendimiento del ensayo. Esto afecta negativamente la precisión del sistema y, potencialmente, tanto la sensibilidad final de un ensayo como la exactitud de los resultados finales informados.

En un ejemplo, el control de rendimiento del termociclador se logra mediante el uso de un lazo de control PID (controlador proporcional integral derivativo). El bloque térmico se equipa con termistores que proporcionan información de temperatura. Un ciclo térmico típico puede desplazar la temperatura del bloque térmico entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 95 °C. Para alcanzar una temperatura del bloque térmico de 70 °C, se aplica una tensión fija hasta que se logra esa temperatura. La temperatura se mantiene entonces mediante el uso de un lazo de control PID y los datos de temperatura del bloque térmico. Para elevar la temperatura del bloque térmico a 95 °C, se vuelve a aplicar una tensión fija hasta alcanzar la temperatura deseada. De manera similar, para reducir la temperatura puede aplicarse una tensión fija a un soplador que dirige el aire sobre el bloque térmico. El aire suministrado a ese soplador puede estar a temperatura ambiente o puede refrigerarse. También pueden usarse otros métodos de enfriamiento, tales como el uso de una corriente dirigida de aire a presión, el flujo de un fluido de enfriamiento a través de los canales en el bloque térmico, y el uso de los dispositivos de enfriamiento Peltier en contacto térmico con el bloque térmico. Dado que es conveniente minimizar los tiempos de ciclo pueden seleccionarse tensiones que minimizan los tiempos de calentamiento y enfriamiento y generar las tasas de variación de temperatura más rápidas posibles alcanzables por cada ciclo térmico.

En otro ejemplo, un algoritmo, que puede almacenarse en la unidad de memoria de la unidad de procesador y memoria 2115, puede usarse para producir perfiles idénticos de temperatura en función del tiempo por todos los módulos termocicladores. Tal algoritmo compensa las fuentes de variación en las tasas de variación de temperatura de los diferentes termocicladores. Tal algoritmo puede compensar además las diferentes condiciones ambientales.

Las fuentes de variación pueden incluir la temperatura ambiente (Figura 17(b)), el rendimiento del bloque térmico y el rendimiento del soplador (variación del hardware; Figura 17(c)).

La Figura 17(d) muestra un diagrama de flujo que ilustra un método de acuerdo con un ejemplo. En el método, una pluralidad de módulos termocicladores puede proporcionarse como se describió anteriormente (bloque 2005). La pluralidad de módulos termocicladores puede ser 2, 3, 5, 6, o 7 o más.

Después, un módulo termociclador puede seleccionarse (bloque 2010). El módulo termociclador seleccionado puede ser uno de muchos módulos termocicladores. Los otros módulos termocicladores que no se seleccionan pueden formar un conjunto de módulos termocicladores. Un conjunto de módulos termocicladores puede comprender 1, 2 o 3 o más módulos termocicladores.

El módulo termociclador puede seleccionarse de cualquier manera adecuada. Puede seleccionarse como el módulo termociclador menos sensible en el arreglo de módulos termocicladores. Por ejemplo, el módulo termociclador seleccionado puede ser el módulo termociclador de variación más lenta en el arreglo de módulos termocicladores. Puede corresponder a un tiempo de ciclo más largo o a la transferencia de calor más lenta de un módulo termociclador. En otros ejemplos, el perfil de temperatura en función del tiempo no necesita basarse en el módulo termociclador menos sensible, pero puede basarse en el rendimiento de un tipo diferente de característica de funcionamiento del termociclador. Independientemente de cómo se cree el perfil de temperatura en función del tiempo, estos ejemplos pueden abordar problemas tanto de sobreimpulso como de rendimiento del termociclador individual.

Después de seleccionar el módulo termociclador, se crea un perfil de temperatura en función del tiempo para el perfil del módulo termociclador seleccionado (bloque 2015). Después este puede almacenarse en una unidad de memoria (por ejemplo, un medio legible por computadora tal como un chip de memoria) en la unidad de procesador y memoria 2115.

Después de crear el perfil de temperatura en función del tiempo del termociclador seleccionado, la unidad de bloque térmico de cada módulo termociclador en el arreglo puede ajustarse mediante el uso de una fuente de variación (por ejemplo, temperatura ambiente) y el perfil predeterminado de temperatura en función del tiempo (bloque 2020). Esto puede hacerse mediante la obtención del perfil predeterminado de temperatura en función del tiempo asociado con un módulo termociclador seleccionado en un arreglo de módulos termocicladores. El arreglo de módulos termocicladores puede comprender el módulo termociclador seleccionado y un conjunto de módulos termocicladores. Un procesador en la unidad de procesador y memoria 2115 después controla los módulos termocicladores en el conjunto de módulos termocicladores de manera que su funcionamiento coincida con el perfil predeterminado de temperatura en función del tiempo. Cada uno de los módulos termocicladores en el conjunto de módulos termocicladores puede controlarse mediante el uso de una fuente de variación entre los módulos termocicladores en el arreglo.

De manera ilustrativa, puede seleccionarse el módulo termociclador menos sensible que proporcione un rendimiento aceptable en una pluralidad de módulos termocicladores. Un perfil de temperatura en función del tiempo puede crearse después mediante el uso del módulo termociclador seleccionado. Después se crea un algoritmo y se usa para controlar la unidad de bloque térmico 2110 (y por lo tanto el calor que se proporciona al recipiente de reacción) así como también el dispositivo de enfriamiento 2112. El algoritmo usa el perfil seleccionado de temperatura en función del tiempo y la información sobre una fuente de variación tal como la temperatura ambiente del módulo termociclador para determinar cómo controlar la unidad de bloque térmico 2112 y el dispositivo de enfriamiento 2112. La siguiente ecuación puede usarse en el algoritmo:

$$(1): dB/dt = h_a + k(T_a - B(t)),$$

donde

dB/dt = cambio en la temperatura del bloque térmico en grados por segundo;

T_a = temperatura ambiente ($^{\circ}C$);

h_a = salida del calentador de película delgada a temperatura ambiente ($^{\circ}C$ /segundo);

k = tasa de transferencia de calor; y

$B(t)$ = la temperatura del bloque térmico en un momento dado t .

Si $B(t)$ no se mide directamente, puede integrarse y resolverse para $B(t)$ para obtener la temperatura del bloque térmico en cualquier momento dado t :

$$B(t) = (B(0) - (h_a/k) - T_a)e^{kt} + (h_a/k) + T_a,$$

donde

$B(0)$ = temperatura inicial del bloque en el instante $=0$.

El procesador en la unidad de procesador y memoria 2115 puede controlar la salida del calentador de película delgada (h_a) mediante la aplicación de pulsos modulados de tensión a la unidad de bloque térmico 2110, y puede controlar la tasa de transferencia de calor (k) de manera similar mediante el uso del dispositivo de enfriamiento 2112 (por ejemplo, un soplador, un ventilador o fluido de enfriamiento). También son posibles métodos alternativos para modular la salida del calentador y el ventilador en los ejemplos.

En la ecuación (1) anterior, dB/dt en un momento dado puede determinarse a partir del perfil predeterminado de temperatura en función del tiempo del módulo termociclador seleccionado y la temperatura ambiente del módulo termociclador, T_a , puede medirse por un componente de medición de temperatura (por ejemplo, un termistor). Las variables h_a y k pueden controlarse independientemente y ambas pueden variarse de manera simultánea (es decir el calentador y el soplador pueden usarse en combinación) para satisfacer la ecuación (1).

La Figura 17(e) muestra un ejemplo de las mediciones de temperatura del bloque de 20 módulos termocicladores independientes que se programaron mediante el uso del algoritmo descrito anteriormente. Como se muestra en la Figura 17(e), los módulos termocicladores en el arreglo de módulos termocicladores funcionan constantemente. Esto puede hacerse ventajosamente sin modificar significativamente el hardware ni requerir especificaciones limitadas del producto. El uso de perfiles térmicos consistentes entre todos los termocicladores en el sistema reduce ventajosamente la variación en el proceso de PCR debido a las diferencias de hardware y a los factores ambientales. El uso de perfiles térmicos consistentes produce además tiempos de ciclos térmicos idénticos en cada termociclador en el sistema, lo que permite un estimado preciso de cuándo se completará el ciclo térmico para una muestra dada y simplifica la programación de recursos.

Q. Sistemas ópticos

Los ejemplos pueden incluir, además, un subsistema de excitación y de detección (en la presente descripción denominado subsistema de detección). El subsistema de detección puede ser responsable de excitar los colorantes en el ensayo y cuantificar la fluorescencia emitida en cada ciclo de PCR. Tanto la excitación como la emisión pueden producirse en un intervalo de longitudes de ondas. La luz usada para excitar los colorantes fluorescentes puede variar, por ejemplo, de 400 nm a 800 nm. El detector usado para medir la luz emitida de los colorantes puede ser sensible, por ejemplo, a la luz que varía de 400 nm a 800 nm. El subsistema de detección incluye componentes de hardware y software desde la(s) fuente(s) de luz hasta la detección en la cámara CCD. Esto incluye todos los componentes ópticos con cada módulo termociclador, el encaminamiento de fibra óptica de cada módulo termociclador y el espectrofotómetro montado debajo de la placa base de la PCR. El intervalo dinámico del subsistema de detección puede permitir la detección de productos de PCR amplificados durante al menos 3 ciclos térmicos que están dentro del intervalo detectable lineal de la curva de amplificación o que tienen un intervalo de intensidad de fluorescencia de 2 órdenes de magnitud. El subsistema de detección puede detectar una pluralidad de longitudes de ondas emitidas desde el recipiente de reacción y realizar la detección asincrónicamente a través de múltiples recipientes de reacción. En un ejemplo puede detectarse asincrónicamente hasta 7 colorantes diferentes entre hasta 20 diferentes recipientes de reacción.

El subsistema de detección comprende al menos los siguientes componentes: una fuente de luz de excitación, una unidad o unidades para dirigir la luz de excitación hacia los recipientes de reacción, una unidad o unidades para dirigir la luz emitida por la fluorescencia que se produce dentro de los recipientes de reacción hacia un detector y uno o más detectores para medir la luz emitida. La fuente de luz de excitación puede ser uno o más láseres que se acoplan ópticamente a una unidad de fibra óptica de excitación. En algunos ejemplos, la luz procedente de dos láseres (por ejemplo un láser de 640 nm y un láser de 532 nm) se hace pasar a través de filtros de línea para eliminar la luz que está fuera del intervalo de longitud de onda nominal. Los haces pueden hacerse colineales (o ligeramente no colineales). Los haces pueden hacerse colineales por una variedad de dispositivos ópticos, que incluyen un divisor de haz. En otro ejemplo, los rayos láser de excitación no se hacen colineales para evitar la diafonía entre ellos. Los rayos láser de excitación pueden dirigirse a las fibras ópticas de excitación individuales mediante el uso de espejos montados en un galvanómetro de dos ejes. Cada fibra óptica de excitación después dirigirá la luz de excitación a un módulo termociclador individual. En un ejemplo, un conjunto de 20 fibras ópticas de excitación podría usarse para suministrar la luz de excitación a cada uno de los 20 módulos termocicladores. Las fibras ópticas adicionales que se utilizan para otros propósitos pueden estar presentes en el conjunto de fibras ópticas de excitación; tal uso puede incluir la alineación óptica. Las fibras ópticas de excitación pueden mantenerse en un arreglo ordenado, con un galvanómetro de dos ejes que dirige la luz al extremo de entrada de cada fibra óptica de excitación según sea necesario. Adicionalmente, el galvanómetro de dos ejes puede dirigir la luz de excitación a una posición neutral donde no entra en una fibra óptica. Alternativamente, un interruptor óptico puede usarse para dirigir la luz desde una fuente de excitación a las fibras ópticas. Una variedad de fibras ópticas son adecuadas para este uso. En un ejemplo, las fibras ópticas de excitación son de aproximadamente 200 μm de diámetro, y pueden agruparse en una matriz de 4x5. En algunos ejemplos, los haces de fibra óptica de excitación y emisión pueden incluir 22 (o más) fibras. Las fibras ópticas de excitación que transportan la luz de excitación terminan en la unidad óptica de excitación del módulo termociclador, que se describió anteriormente.

Aunque los láseres son las fuentes de luz preferidas en los ejemplos, los ejemplos pueden incluir otras fuentes de luz que incluyen, pero no se limitan a láseres sintonizables, LED individuales de longitud de onda única, conjuntos de LED de longitud de onda única, y LED de longitud de onda múltiple, LED blancos con un filtro pasa banda múltiple, y un conjunto de LED de longitud de onda única y un filtro pasa banda múltiple. Las fuentes de luz de excitación pueden incorporarse en las unidades ópticas de excitación.

La luz emitida desde el recipiente de reacción como resultado de la exposición a la luz de excitación se recoge por la unidad óptica de emisión del módulo termociclador, que se describió anteriormente. En unos ejemplos, esta dirige la luz emitida al extremo de entrada de una fibra óptica de emisión, que dirige subsecuentemente la luz emitida a un detector. Para mejorar la eficiencia de acoplamiento la unidad óptica de emisión puede enfocar la luz emitida sobre un área que es más pequeña que la del extremo de entrada de la fibra óptica de emisión. Por ejemplo, la luz emitida puede enfocarse como un punto de 200 μm en un extremo de entrada de la fibra óptica de emisión que tiene un área de 800 μm . Una fibra óptica de emisión puede estrecharse hasta un diámetro más pequeño que comienza desde el extremo de entrada para mejorar la eficiencia de acoplamiento. Otros elementos, que incluyen lentes integradas en el extremo de entrada de una fibra óptica de emisión, pueden usarse para aumentar la eficiencia de acoplamiento. Las configuraciones de lentes adecuadas incluyen lentes de bolas o esféricas, lentes asféricas y lentes de índice graduado.

El detector puede ser un espectrómetro. El espectrómetro puede ser un espectrómetro multicanal o de obtención de imágenes, que puede permitir la lectura simultánea de múltiples fibras ópticas y reducir la necesidad de conmutación. El espectrómetro puede incluir un filtro pasa banda múltiple entre el extremo de salida de las fibras ópticas de emisión y el detector para eliminar de manera selectiva las longitudes de ondas de excitación. Si se usa un solo detector las fibras ópticas de emisión pueden disponerse en un haz en la entrada del detector. Tal espectrómetro multicanal puede usar un CCD para la detección de la luz emitida. Por ejemplo, 20 fibras ópticas de emisión de los módulos termocicladores individuales pueden disponerse en un haz de 2×10 en la entrada de un detector. En un ejemplo alternativo, el detector puede ser un único fotodiodo, fotomultiplicador, fotomultiplicador de canal o dispositivo similar equipado con un filtro óptico apropiado. Tal filtro óptico apropiado puede ser un conjunto de filtros ópticos o un filtro sintonizable.

Si se usa un solo detector el sistema de detección puede ser capaz de soportar la medición asincrónica de fluorescencia desde cada uno de los módulos termocicladores. Una manera de lograr esto es usar un espectrómetro que tenga un tiempo de integración que sea corto en comparación con el punto en el ciclo térmico donde se producirá el evento de lectura. Por ejemplo, para leer durante una fase del ciclo térmico que dura aproximadamente 15 segundos, es conveniente un espectrómetro capaz de realizar una medición precisa dentro de 50 ms. La fase de hibridación del ciclo térmico, que típicamente tiene lugar a aproximadamente 60 °C, puede usarse para aprovechar las mejores características de fluorescencia del colorante a temperaturas más bajas. La luz de excitación puede dirigirse al extremo de entrada de una fibra de excitación específica para el tiempo de integración requerido mediante el uso de espejos montados en un galvanómetro de dos ejes, después se dirige a otra posición. Si se usa un detector basado en CCD, el CCD puede borrarse entre cada evento de lectura. El CCD puede activarse antes de dirigir la luz de excitación a la fibra óptica de excitación apropiada y mantenerse activo después de la conmutación de la luz de excitación a una posición diferente para facilitar esto. El evento de lectura puede activarse mediante el monitoreo de la temperatura del bloque térmico del módulo termociclador para garantizar que el contenido del recipiente de reacción de PCR está a la temperatura deseada. En un ejemplo, el evento de lectura puede activarse dentro de una porción predefinida de un perfil de temperatura en función del tiempo que se aplica a un termociclador, como se describió anteriormente.

A medida que el rendimiento de un sistema aumenta, también aumenta la complejidad de la programación de los tiempos de lectura apropiados en un solo detector para múltiples unidades analíticas, tales como termocicladores, que trabajan en paralelo. El flujo de trabajo para el sistema, que se describe en detalle más abajo, puede simplificar ventajosamente esta tarea mediante la preparación de muestras para la lectura en serie. Esto garantiza que cada muestra entre en la porción analítica del sistema en un punto de tiempo diferente, lo que reduce considerablemente la probabilidad de que un número significativo de muestras requiera que se realice un evento de lectura dentro del mismo intervalo de tiempo.

La Figura 18(a) muestra un diagrama de bloques funcionales de la óptica de detección. La Figura 18(a) muestra una pluralidad de fuentes de luz que comprende una primera fuente de luz 1522 y una segunda fuente de luz 1524, que pueden proporcionar luz a un galvanómetro de dos ejes y al conjunto de excitación 1520. Un tablero de control 1508 puede proporcionar señales de control a la primera fuente de luz 1522 y a la segunda fuente de luz 1524. En un ejemplo, la primera fuente de luz 1522 puede comprender un láser de 640 nm, mientras que la segunda fuente de luz 1524 puede comprender un láser de 530 nm. Sin embargo, la primera y segunda fuentes de luz 1522, 1524 pueden proporcionar luz de cualquier longitud de onda adecuada.

El galvanómetro de dos ejes y el conjunto de excitación 1520 pueden recibir luz desde la primera y segunda fuentes de luz 1522, 1524 y pueden controlarse por un circuito de disparo y retardo 1514. Se proporciona luz a uno o más

recipientes de reacción a medida que la luz pasa a través del bloque térmico. El bloque 1518 representa la excitación y la emisión subsiguiente de fluorescencia generada a partir de uno o más recipientes de reacción.

La radiación de fluorescencia de los recipientes de reacción en el bloque 1518 puede capturarse por un haz de fibra óptica de recolección 1516, que puede hacer pasar la radiación a un espectrómetro 1510. Además del haz de fibra óptica de recolección 1516, el acceso al espectrómetro también puede suministrarse para el mantenimiento y la descontaminación del espectrómetro 1512, los controles ambientales que mantienen el espectrómetro dentro de las condiciones de funcionamiento aceptables 1502, la energía eléctrica 1504 y las comunicaciones con el sistema 1506. El circuito de disparo y retardo 1514 puede estar en comunicación operativa con el espectrómetro 1510.

La Figura 18(b) muestra un diagrama más detallado de un sistema óptico de detección de acuerdo con un ejemplo. El sistema comprende una computadora 1616, que puede proporcionar señales de control a la primera y segunda fuentes de alimentación y controladores 1610, 1612. La primera fuente de alimentación y controlador 1610 pueden suministrar energía a una primera fuente de luz 1606, mientras que la segunda fuente de alimentación y controlador 1612 pueden proporcionar energía a una segunda fuente de luz 1620. La luz desde la primera fuente de luz 1608 puede pasar a través de un filtro de excitación 1606 y puede reflejarse por un espejo recubierto con la superficie frontal de aluminio. La luz desde la segunda fuente de luz 1620 puede reflejarse mediante el uso de un divisor de haz. Los haces de luz desde la primera y segunda fuentes de luz 1608, 1620 pueden entonces ser colineales y pueden enfocarse por una lente planoconvexa 1624, reflejada por un galvanómetro de espejo de dos ejes 1626 y dirigirse a un haz de fibras de excitación 1644 conectado a un soporte del haz de fibra 1620. En otros ejemplos, los haces de luz no necesitan ser colineales y pueden estar en ángulo para impedir la diafonía entre ellos. Pueden usarse telescopios galileanos para la colimación de la salida de ambas fuentes de luz (por ejemplo, láseres) y para reducir el tamaño del punto para el acoplamiento a las fibras de excitación. Además, la alineación inicial de las fuentes de luz (por ejemplo, láseres) puede realizarse manualmente, mediante la alineación de los haces a unos agujeros objetivos mediante reguladores aproximados antes de realizar la calibración automática del galvanómetro de espejo.

En algunos ejemplos, el haz de fibras de excitación puede comprender veinte (o veintidós) fibras de diámetro del núcleo de 200 μm (CeramOptec, p/n Optran WF, DNA=0.12) dispuestas en una matriz de 5x4 con 0.425 mm de separación entre las fibras (CeramOptec, p/n RSSLSMA20/20XWF200/220P12/BPGS+BPVC/1.5M/BC).

Las especificaciones del haz de fibra ilustrativo son como sigue:

20 fibras ópticas de CeramOptec (número de pieza WF200/220/245P12, disponible de CeramOptec de East Longmeadow, MN) con las siguientes especificaciones:

- a. Diámetro del núcleo de sílice fundido puro: 200 $\mu\text{m} \pm 2\%$
- b. Revestimiento de sílice dopado: 220 $\mu\text{m} \pm 2\%$
- c. Recubrimiento de poliimida: 245 $\mu\text{m} \pm 2\%$
- d. Versión baja de OH
- e. Abertura numérica: 0.12 + 0.02

La luz procedente del haz de fibras de excitación puede pasar después a una lente de excitación 1634 y a un recipiente de reacción 1630 que contiene una muestra a través de una primera hendidura 1632. La radiación fluorescente desde la muestra en el recipiente de reacción 1630 puede pasar después a través de una segunda hendidura 1636. Una vez que la radiación de emisión pasa a través de la segunda hendidura 1636, se enfoca por una lente de recolección 1640 y hacia un haz de fibras de recolección 1642. El haz de fibras de recolección 1642 se acopla a un espectrómetro 1618, que recibe la radiación fluorescente. La electrónica de control adecuada 1614 puede acoplarse al computadora 1616 y al espectrómetro 1618.

La Figura 18(c) muestra una vista en perspectiva de una unidad óptica de detección de acuerdo con un ejemplo. La Figura 18(c) muestra un detector en la forma de un espectrofotómetro 1701 con una matriz 2D montada sobre una placa 1708. Una primera fuente de luz 1703 en la forma de un láser de 640 nm, una segunda fuente de luz en la forma de un láser de 532 nm 1702, la óptica de montaje 1710 y un galvanómetro 1705 se montan también sobre la placa 1708. También pueden montarse varios disipadores de calor con aletas 1709, 1711 sobre la placa 1708. Un recinto 1712 en la forma de una cubierta puede cubrir al menos la primera fuente de luz 1703, la segunda fuente de luz 1702, la óptica de montaje 1710 y el galvanómetro 1705. Un haz de fibras de excitación 1704 puede estar en comunicación operativa con la primera y segunda fuentes de luz 1701, 1702.

En un ejemplo, la unidad óptica de detección se suministra como una unidad discreta, esencialmente cerrada para facilitar su reemplazo en campo y el mantenimiento. Tal unidad óptica de detección puede incluir los objetivos de alineación en la forma de agujeros que se extienden a través de la carcasa de la unidad, la alineación correcta de las fuentes de luz encerradas en esta se indica por la observación de la luz transmitida a través de un agujero objetivo de alineación. Una unidad óptica de detección puede incluir los dispositivos de ajuste aproximado que se extienden a través de la carcasa de la unidad para permitir la alineación sin la necesidad de abrir la unidad. En algunos

ejemplos una alineación final de las fuentes de luz se realiza de una manera automática mediante el uso de un galvanómetro de espejo.

Como se indicó anteriormente, los ejemplos pueden usar galvanómetros. La alineación puede ser un problema con los sistemas galvanométricos 2D. Los ejemplos proporcionan a cada módulo termociclador un objetivo fluorescente que puede observarse por la óptica de detección del sistema cuando el recipiente de reacción no está en el bloque térmico. En algunos ejemplos, este es un dispositivo distinto formado como un recipiente de reacción que es o bien fluorescente o contiene materiales fluorescentes. Este se coloca en el bloque térmico de un módulo termociclador para el propósito de alinear la óptica para ese módulo y puede eliminarse antes que se use el módulo termociclador para PCR. En otros ejemplos, toda o parte de la tapa deslizante son fluorescentes, que emiten con suficiente brillantez para reflejar algo de luz de las paredes interiores del receptáculo y hacia la óptica de recolección. El tapón opaco del recipiente de reacción bloquea la luz hacia la tapa deslizante y desde esta durante la PCR. Esto proporciona un objetivo fluorescente que envía la luz por la fibra de emisión asociada con un módulo termociclador particular cuando el galvanómetro 2D se alinea apropiadamente. Para alinear la óptica con un termociclador específico, el galvanómetro explora el haz a través de las fibras de excitación mientras registra la posición del galvanómetro. Cuando el sistema identifica la posición que da la intensidad máxima de la fibra de recolección correspondiente al módulo termociclador específico, la registra como la posición calibrada para ese termociclador. La razón por la que esto es conveniente es debido a que, mientras que el uso del galvanómetro permite usar una fuente de luz centralizada y alternar entre los diferentes termocicladores muy rápidamente, la alineación tiene que estar cerca del óptimo para obtener un buen rendimiento. Tener un mecanismo de alineación automático en su lugar reduce el mantenimiento (la alineación manual de más de 20 fibras requiere mucha mano de obra) y proporciona rendimiento constante en el tiempo.

Puede realizarse un proceso similar después de la alineación y antes de realizar el ciclo térmico para asegurar que la trayectoria óptica a un termociclador no se bloquea. Una intensidad de reducción significativa de la luz observada por el detector en ausencia de un recipiente de reacción, con relación a la observada en una observación de alineación anterior, podría indicar una interrupción en la trayectoria óptica asociada con un termociclador. El controlador después puede tomar acciones tales como seleccionar un termociclador diferente para la determinación que está en proceso y notificar al usuario de una posible condición de falla.

Otros ejemplos pueden utilizar un solo detector para el termociclador. Tal detector puede ser un espectrómetro individual que está en comunicación con cada termociclador. En otro ejemplo, el detector podría ser un fotodiodo, fotomultiplicador, fotomultiplicador de canal, o dispositivo similar asociado con cada termociclador.

S. Operaciones del sistema y manejo de muestras

Muchos ejemplos de procesamiento diferentes se han descrito anteriormente y se describen en más detalle más abajo.

Un ejemplo se dirige a un método que comprende cargar una muestra en un sistema y cargar un cartucho de ensayo en un lugar de preparación. El cartucho de ensayo incluye un pocillo de reacción y un compartimiento. Un recipiente de reacción está en el compartimiento. El método también incluye extraer el ácido nucleico en el pocillo de reacción, transferir el ácido nucleico extraído del pocillo de reacción al recipiente de reacción, mover el recipiente de reacción al módulo termociclador y detectar el ácido nucleico en el módulo termociclador. Estas y otras etapas se describen en más detalle más abajo.

La Figura 19 muestra un diagrama de flujo de los métodos de procesamiento de acuerdo con los ejemplos.

El sistema de acuerdo con un ejemplo puede diseñarse para que funcione en un ambiente de laboratorio clínico convencional y que requiera la mínima intervención del usuario. La Figura 19 muestra un ejemplo donde la interacción normal del usuario con el sistema se limita a cargar las muestras para el análisis 1804, retirar las muestras restantes una vez que se procesan por el sistema 1812, reponer los materiales fungibles (1814, 1836, 1840) y eliminar los residuos (1828, 1850). En otro ejemplo, el sistema se usa junto con un sistema automático de laboratorio, y la interacción normal del usuario con el sistema se limita a la reposición de materiales fungibles y eliminación de residuos. Otras interacciones del usuario que no se muestran incluyen el mantenimiento periódico. Esto coloca ventajosamente una carga mínima sobre el usuario, tanto en términos de tiempo como de entrenamiento, lo que a su vez facilita la integración del sistema en el flujo de trabajo de un laboratorio clínico convencional.

Un flujo de trabajo típico para el análisis de una muestra por el sistema puede describirse con referencia al diagrama de flujo mostrado en la Figura 19, con referencia periódica a los componentes del sistema descritos anteriormente.

El análisis comienza con la carga de una muestra en el sistema 1802. Las muestras se proporcionan generalmente en tubos de muestras y pueden ser sangre completa, suero, plasma, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo, suspensiones de material fecal, hisopos extraídos de heridas u otras superficies corporales, u otros fluidos o suspensiones clínicamente relevantes. Las muestras de hisopos pueden proporcionarse como tubos que contienen

al menos una porción del hisopo, con la porción de recolección de muestra del hisopo sumergida en el líquido. Los tubos de muestras pueden tener marcas codificadas que proporcionan la identificación de los tubos individuales. Tales marcas codificadas pueden ser legibles por máquinas e incluyen códigos de barras uni- y bidimensionales.

En algunos ejemplos, los tubos de muestras se cargan en el sistema colocándolos en un soporte de muestra (bloque 1802), que puede proporcionar soporte para uno o más tubos de muestras a la vez que proporciona elementos que facilitan la manipulación. Un soporte de muestra ilustrativo 616 puede encontrarse en la Figura 2(a). El soporte de muestra 616 puede tener marcas codificadas que proporcionan la identificación de un soporte de muestra individual 616. Tales marcas codificadas pueden ser legibles por máquinas e incluyen códigos de barras uni- y bidimensionales.

Una vez que un tubo de muestra se ha colocado en un soporte de muestra 616, se carga en el sistema mediante la colocación del soporte de muestra 616 en una cola de entrada (bloque 1804). La Figura 1(c) muestra un ejemplo donde la cola de entrada 628 se localiza en una unidad de presentación de muestras 110. Varios ejemplos y características de una unidad de presentación de muestras 110 se detallaron anteriormente. El tubo de muestra avanza a través de la cola de entrada 628 hasta que alcanza un área de presentación de muestras, donde se identifica (bloque 1806) y entra en el flujo de trabajo de procesamiento de muestras. En algunos ejemplos, el área de presentación de muestras es una porción de la unidad de presentación de muestras 110 y es accesible a una pipeta para muestras 70. Por ejemplo, en algunos ejemplos, el área de presentación de muestras puede incluir la pista de presentación 624 mostrada en la Figura 2(a). Las muestras pueden identificarse en base a las marcas codificadas de los tubos de muestras individuales y por su posición en un soporte de muestra identificado 616. En algunos ejemplos, el usuario puede designar manualmente una muestra específica mediante un teclado 104, como se muestra en la Figura 1(c), o por otros medios adecuados. La identificación de muestras individuales permite la asociación de la muestra con un paciente específico, que a su vez le proporciona al sistema la información relacionada con las pruebas que van a realizarse sobre la muestra. La identificación de las muestras individuales además permite que el sistema asocie los resultados de estas pruebas con un paciente individual.

En el área de presentación de muestras, en un proceso de presentación de muestras (bloque 1808), una porción o parte alícuota de la muestra puede tomarse del tubo de muestra para el análisis por el sistema. Por ejemplo, con referencia a la Figura 4(a)-1, las partes alícuotas pueden retirarse del tubo de muestra mediante el uso de la milipunta 220 que se proporciona con el cartucho de ensayo 200 y después transferirse hacia un pocillo de reacción en el cartucho de ensayo 200. Esta milipunta 220 puede regresarse al cartucho de ensayo 200 después de la transferencia de la parte alícuota para su uso posterior.

El sistema puede tomar una o múltiples partes alícuotas de un único tubo de muestra para apoyar la realización de múltiples pruebas. Cuando se toman múltiples partes alícuotas, el sistema puede primero determinar el nivel de fluido en el tubo de muestra, calcular los volúmenes requeridos para las pruebas según sea apropiado para las pruebas específicas y alertar al usuario si el volumen de la muestra es insuficiente para completar todas las pruebas. Bajo tales circunstancias, el sistema puede optimizar el orden en que las partes alícuotas se retiran con el fin de realizar tantas pruebas como sea posible o puede retirar las partes alícuotas en base a una prioridad de prueba. Alternativamente, la realización de múltiples pruebas puede requerir la carga de tubos de muestras individuales para cada prueba.

Una vez completada la extracción de la parte alícuota del tubo de muestra, la muestra se mueve a una cola de salida 640 (bloque 1810). Si la muestra se contiene en un soporte de muestra, la transferencia a la cola de salida 640 puede retrasarse hasta que las partes alícuotas se tomen de todos los tubos de muestras en el soporte. La cola de salida 640 puede localizarse en una porción de la unidad de presentación de muestras 110 (véase la Figura 2(a)), que se describió en detalle anteriormente. Una vez que las muestras están en la cola de salida 640, pueden eliminarse del sistema (bloque 1812). El usuario entonces puede elegir almacenar el tubo de muestra para nuevas pruebas posibles de la muestra restante o puede simplemente desechar el tubo de muestra. La muestra puede almacenarse en un soporte de muestra o retirarse del soporte para más espacio de almacenamiento eficiente.

Como se describió anteriormente, las partes alícuotas de la muestra se procesan por el sistema mediante el uso de materiales fungibles. Esto reduce la probabilidad de contaminación debido al arrastre. En un ejemplo preferido, con referencia a la Figura 4(a)-1, el procesamiento inicial de la muestra se realiza en un cartucho de ensayo desechable 200. Estos se suministran al sistema por el usuario, quien puede colocarlos en una unidad de carga de cartuchos para el almacenamiento temporal 1814 antes de su uso por el sistema. Una unidad de carga de cartuchos ilustrativa 112 se muestra en la Figura 1(c). El usuario puede colocar los cartuchos de ensayo 200 en una unidad de carga de cartuchos 112 individualmente o puede colocar simultáneamente múltiples cartuchos de ensayo 200 en la unidad de carga de cartuchos 112. En un ejemplo, la disposición lineal del cartucho de ensayo 200 simplifica el agarre simultáneo de múltiples unidades y los cartuchos de ensayo pueden suministrarse en un empaque con una separación que facilita esto. Como se indicó anteriormente, pueden utilizarse diferentes tipos de cartucho de ensayo 200. Bajo estas circunstancias, pueden colocarse diferentes tipos de cartuchos de ensayo 200 en diferentes áreas de la unidad de carga de cartuchos 112 para la introducción selectiva dentro del flujo de trabajo del sistema según sean necesarios. En el ejemplo mostrado en la Figura 7(a), diferentes tipos de cartuchos de ensayo 200 pueden

cargarse en los carriles separados (112(b) y 112(c)). Alternativamente, diferentes tipos de cartucho de ensayo pueden portar marcas codificadas que significan el tipo de cartucho y pueden cargarse en cualquier localización disponible en una unidad de carga de cartuchos 112 o estructura equivalente. El uso de diferentes tipos de cartuchos de ensayo soporta el uso de diferentes protocolos de procesamiento, que a su vez permite al sistema tanto procesar una gama más amplia de tipos de muestra como realizar una mayor variedad de ensayos de la que podría soportarse por un solo tipo de cartucho de ensayo.

En algunos ejemplos, un cartucho de ensayo 200 se transfiere desde una unidad de carga de cartuchos 112 antes de recibir la parte alícuota de la muestra. Como se muestra en la Figura 1(b), el cartucho de ensayo 200 puede transferirse desde la unidad de carga de cartuchos 112 mediante el movimiento del cartucho de ensayo al carril de carga de cartuchos 116(f). Una vez en el carril de carga de cartuchos 116(f), el cartucho de ensayo 200 puede llevarse a una posición donde la propipeta para muestras 70 puede transferir la parte alícuota de la muestra (bloque 1816).

En un ejemplo, y con referencia a la Figura 4(a)-1, el cartucho de ensayo 200 puede suministrarse con una película de barrera protectora 205 que recubre los pocillos de reactivos 204, 208, 209. Esta película 205 puede eliminarse o perforarse para ganar acceso al contenido de los pocillos de reactivos 204, 208, 209. En un ejemplo, el sistema utiliza un extremo del elemento de perforación 266(a) de un perforador de películas 262, mostrado en la Figura 4(f), para perforar la película que recubre los pocillos de reactivos 204, 208, 209. Este perforador de películas 262 puede suministrarse de manera conveniente como parte del cartucho de ensayo 200. La perforación de película puede tener lugar mientras que el cartucho está en la localización de transferencia de la parte alícuota de la muestra, que utiliza la propipeta para muestras 70 para manipular el perforador de películas 262. El perforador de películas 262 puede usarse antes de la transferencia de la parte alícuota de la muestra al cartucho de ensayo 200, seguida de la eliminación del perforador de películas 262. El perforador de películas 262 puede tener un borde de corte que corta a través de la película que recubre los pocillos de reactivos 204, 208, 209 con resistencia mínima, lo que evita de esta manera la aerosolización del contenido del pocillo y los problemas de contaminación posteriores. En un ejemplo alternativo, el sistema puede utilizar la milipunta 220 suministrada en el cartucho de ensayo 200 para perforar la película que recubre los pocillos de reactivos 204, 208, 209 y suministrar los reactivos al pocillo de reacción en el cartucho de ensayo.

El cartucho de ensayo 200 también puede recibir los reactivos desde otras fuentes, que pueden almacenarse en una unidad de almacenamiento de reactivos 124 del sistema como se muestra en la Figura 1(b), mientras está en el carril de carga de cartuchos. Tales fuentes pueden incluir botellas a granel. En algunos ejemplos, esto se logra mediante el uso del dispositivo de transporte XYZ 130. La Figura 9(a) ilustra un ejemplo en el cual tales reactivos se almacenan en un paquete de reactivos de uso múltiple desechable 400. Como se indicó anteriormente, el paquete de reactivos 400 contiene reactivos líquidos requeridos para la realización de un ensayo específico. Los ejemplos de materiales transferidos a un cartucho de ensayo 200 desde un paquete de reactivos 400 en este punto del proceso pueden incluir, pero no se limitan a materiales de control de proceso que pueden indicar la extracción exitosa de ácidos nucleicos, enzimas que soportan la lisis de bacteria y suspensiones de micropartículas sensibles al campo magnético. En algunos ejemplos, se añaden materiales de los paquetes de reactivos al cartucho de ensayo después que se ha añadido la parte alícuota de la muestra. En otros ejemplos, pueden añadirse los materiales del paquete de reactivos 400 al cartucho de ensayo 200 antes de añadir la parte alícuota de la muestra. En aún otro ejemplo, se añaden algunos materiales del paquete de reactivos 400 al cartucho de ensayo 200 (por ejemplo, al pocillo de reacción) antes de añadir la parte alícuota de la muestra mientras que otros se añaden después.

Como se indicó anteriormente, el paquete de reactivos 400 puede ser un artículo fungible. Los paquetes de reactivos 400 pueden añadirse al sistema por el usuario mediante la carga (bloque 1836) en una unidad de almacenamiento de reactivos 124. Una unidad de almacenamiento de reactivos ilustrativa 124 se muestra en más detalle en las Figuras 8(a)-8(c). En funcionamiento, un usuario puede solicitar que el instrumento proporcione una oportunidad de carga. En la preparación de la oportunidad de carga, el sistema puede liberar los paquetes de reactivos seleccionados 400 de la unidad de almacenamiento de reactivos 10 mediante la liberación de los conjuntos de cierre 144 asociados con los paquetes de reactivos seleccionados. Durante la oportunidad de carga, un usuario puede abrir la puerta de acceso de la RSU 126 y ver los indicadores de estado 140 asociados con cada paquete de reactivos cargado 400. El usuario puede retirar cualquiera de los paquetes de reactivos liberados 400 e insertar cualquiera de los nuevos paquetes de reactivos 400. El instrumento verifica los cambios mediante la lectura de la memoria electrónica asociada con cada paquete de reactivos cargado 426. El paquete de reactivos 400 puede contener suficiente reactivo para un número de ensayos; y puede accederse al mismo varias veces mientras se almacena dentro de la unidad de almacenamiento de reactivos 124. Durante el funcionamiento de la unidad de almacenamiento de reacción (bloque 1838), el sistema puede monitorear los niveles de fluido dentro del paquete de reactivos 400 mediante el uso de un circuito de detección del nivel de fluido para determinar cuándo se ha agotado el paquete de reactivos. Alternativamente, el sistema puede agregar los datos relacionados con el uso de un paquete de reactivos 400 y relacionar esos datos con volúmenes de llenado conocidos para determinar cuándo se ha agotado un paquete de reactivos. El sistema puede notificar al usuario de que los paquetes de reactivos se agotaron o que están a punto de agotarse de manera que puedan reemplazarse sin afectar el flujo de trabajo.

(bloque 1844). En algunos ejemplos, el usuario puede retirar un paquete de reactivos a petición para su almacenamiento externo.

Después de la adición de una parte alícuota de la muestra y cualquiera de los reactivos necesarios del paquete de reactivos 400, el cartucho de ensayo 200 se transfiere a un área de procesamiento (bloque 1818). En un ejemplo mostrado en la Figura 1(b), el cartucho de ensayo 20 se mueve desde el carril de transferencia del cartucho 116(f) a la lanzadera de transferencia 50. La lanzadera de transferencia 50 mueve el cartucho de ensayo 1818 a través de una serie de carriles de procesamiento 116 según lo indicado por el protocolo asociado con la muestra repartida en partes alícuotas. Un protocolo puede designar el uso repetido de un carril de procesamiento específico en momentos diferentes a medida que avanza el protocolo. El sistema puede someter los cartuchos de ensayo a diferentes protocolos de procesamiento para extraer y purificar ácidos nucleicos. Por ejemplo, el sistema puede tratar los cartuchos de ensayo de ADN de forma diferente a los cartuchos de ensayo de ARN para reflejar los requisitos fisicoquímicos de los diferentes procedimientos de purificación. Además, el sistema también puede usar diferentes protocolos para muestras que usan el mismo tipo de cartucho de ensayo. Por ejemplo, la extracción de ADN de bacterias Gram positivas puede requerir una colección diferente de etapas para lisar las paredes más robustas de las bacterias que las etapas requeridas para otro aislamiento de ADN. El sistema puede, por ejemplo, aplicar calor a un cartucho de ensayo de ADN aplicado a la extracción y purificación de ADN de bacterias Gram positivas. Esta etapa de calentamiento produce una temperatura elevada extendida que ayuda en la lisis de las paredes de células bacterianas Gram positivas.

El sistema se beneficia de la aplicación de diferentes protocolos mediante ahorros de tiempo y la evasión de condiciones incompatibles. Los diferentes protocolos ahorran tiempo mediante la omisión de etapas innecesarias. Por ejemplo, la extracción y purificación de ADN de bacterias Gram positivas requiere un período de calentamiento que no es necesario para el ADN de otras fuentes. Si bien la aplicación de una etapa de calentamiento para tal muestra puede no ser perjudicial, mediante la supresión de la etapa de calentamiento el sistema puede procesar ADN de estas otras muestras más rápidamente. Esta flexibilidad en el procesamiento reduce el tiempo de resultado en comparación con la alternativa de someter todas las muestras a la misma programación. Sin el uso de diferentes protocolos, el método más lento requerido por cualquier ensayo individual necesariamente dictaría el tiempo de procesamiento del sistema.

La aplicación de diferentes protocolos puede evitar condiciones incompatibles en situaciones en las que las condiciones para un proceso de extracción y purificación son irreconciliables con las de otro. Un sistema puede adaptar un único protocolo de procesamiento y evitar algunas incompatibilidades, como por ejemplo, debido a la etapa de calentamiento de bacterias Gram positivas mencionada anteriormente, por ejemplo, mediante la simple colocación de un cartucho de ensayo en el carril de procesamiento apropiado sin activar el calentador. De manera similar, las transferencias de reactivos falsos (es decir, realizadas sin recolección o suministro de reactivo) o transferencias de reactivos inertes podrían posiblemente permitir un protocolo de procesamiento común para todas las muestras. Tales métodos de adaptación, sin embargo, todavía limitan el rendimiento del funcionamiento de un sistema de un único protocolo de procesamiento al del método más restrictivo. Además, un protocolo de procesamiento común puede simplemente no ser posible cuando el mero retraso causa la incompatibilidad. El retardo de tiempo de por sí puede ser problemático, por ejemplo, cuando un protocolo depende de la acción de una enzima y la longitud de tiempo controla la magnitud de la acción enzimática. La aplicación de diferentes protocolos de procesamiento evita este cuello de botella del procesamiento y mantiene la flexibilidad para aplicar métodos nuevos o actualizados.

El sistema aplica múltiples protocolos mediante el encaminamiento de cada cartucho de ensayo a través de una serie de carriles de procesamiento 116. Cada carril de procesamiento 116 actúa sobre el cartucho de ensayo 200 para realizar un subconjunto de las etapas de procesamiento totales en un protocolo. Cualquier protocolo dado puede encaminar los cartuchos de ensayo 200 a través de algunos o todos los carriles de procesamiento 116. Los diferentes protocolos pueden usar algunos de los mismos carriles de procesamiento 116. En un ejemplo, cada instancia de un protocolo encamina el cartucho de ensayo 200 asociado con esa instancia a través de la misma secuencia de carriles de procesamiento 116 en la misma programación relativa.

Cada carril de procesamiento 116 puede alojar solamente un cartucho de ensayo 200 a la vez. Esto simplifica ventajosamente el diseño del sistema mediante la posibilidad de usar un único mecanismo para transferir los cartuchos de ensayo 200 entre los carriles de procesamiento 116 y aumenta la flexibilidad de procesamiento pues elimina los conflictos de recursos dentro de un carril de procesamiento.

Cada instancia de un protocolo puede usar una trayectoria constante y tiempo constante. En este ejemplo, para un protocolo dado cada etapa de procesamiento específica usa un mecanismo designado en una localización designada en un momento designado con relación al inicio de esa instancia del protocolo. Por ejemplo, una versión del protocolo de aislamiento y purificación de ADN Gram positivo requiere una transferencia de diluyente al pocillo de reacción después de la adición de micropartículas sensibles al campo magnético. En este protocolo, la transferencia siempre puede producirse en el carril de procesamiento 2, siempre mediante el uso de la propipeta del carril de procesamiento 2 después de 244 segundos de comenzar a recoger las partes alícuotas de la muestra. Esta

práctica reduce ventajosamente la variación del ensayo lo que asegura que cada ensayo recibe el mismo tratamiento por los mismos mecanismos. Los duplicados de un único mecanismo, incluso a través de productos del mismo diseño que usa el mismo proceso de fabricación, pueden no funcionar de manera idéntica. Cada duplicado sufre variaciones provocadas por desviaciones dentro de las tolerancias de fabricación, la falta de uniformidad local en el entorno operativo, el desgaste y el historial operativo y a partir de otras fuentes más allá de una enumeración razonable.

En un ejemplo, el sistema evita gran parte del efecto del rendimiento del mecanismo no idéntico siempre mediante el uso de un mecanismo designado para cada etapa en particular en cada protocolo. Este diseño reduce la necesidad de hacer coincidir estrechamente el funcionamiento del mecanismo por diferentes localizaciones operativas. Por ejemplo, la propipeta del carril de procesamiento 2 puede transferir una cantidad real diferente a la que tiene la propipeta del carril de procesamiento 3 con el mismo volumen de transferencia nominal. El carril de procesamiento 2 puede tener una temperatura ligeramente superior en los alrededores de su propipeta a la del carril de procesamiento 3. Pero debido a que cada instancia de un protocolo usa la misma propipeta para una operación particular, las diferencias contribuyen a un sesgo general o error sistemático en lugar de a un error aleatorio. Tales variaciones sistemáticas pueden corregirse a través de la calibración, pero las variaciones aleatorias asociadas con diferentes mecanismos son mucho más difíciles de corregir. El sistema por lo tanto obtiene los beneficios de la mejora de la precisión del ensayo sin el costo y la complejidad de los componentes estrechamente emparejados. La precisión del ensayo también puede mejorarse mediante la reducción del impacto de la temperatura ambiente en las operaciones de procesamiento de muestras. En un ejemplo, esto se logra mediante el encaminamiento de todos los cartuchos de ensayo a través de un carril de procesamiento que incorpora un calentador de cartucho de ensayo como una etapa de proceso inicial. Llevar el cartucho de ensayo y su contenido a una temperatura controlada antes de la realización de las etapas de tratamiento sensibles a la temperatura mejora la consistencia de los resultados de tales etapas, dado que las temperaturas ambiente fluctúan. La temperatura del cartucho de ensayo y su contenido puede mantenerse subsecuentemente mediante el uso de calentadores de cartucho de ensayo en otros carriles de procesamiento.

El sistema puede retener cada cartucho de ensayo 200 dentro de un carril de procesamiento particular 116 durante una duración fija. Esta duración puede ser la misma para cualquier cartucho de ensayo 200 en cualquier carril de procesamiento 116 independientemente del protocolo. Esto asegura un tiempo constante para todas las etapas en el protocolo. El procesamiento flexible basado en el carril requiere idealmente la transferencia de un cartucho de ensayo de cualquier carril a cualquier otro carril. En la práctica, algunas transferencias nunca pueden producirse. Por ejemplo, los cartuchos de ensayo 200 generalmente entran en el carril de preparación de amplificación 116(g) como se muestra en la Figura 1(b) sólo cerca del final del proceso, y los cartuchos de ensayo 200 que entran en el carril de residuos 116(c) sólo pueden proceder a la descarga de residuos sólidos.

En algunos ejemplos, el sistema transfiere los cartuchos de ensayo 200 entre los carriles de procesamiento 116 mediante el uso de una única lanzadera de transferencia 50 en un arreglo de acceso aleatorio que permite la transferencia de un cartucho de ensayo 200 desde cualquier carril de procesamiento a cualquier otro carril de procesamiento. La lanzadera de transferencia 50 interactúa solamente con el carril de origen y destino sin interferir con ningún otro carril. En un ejemplo, la lanzadera de transferencia 50 puede transferir solamente un cartucho de ensayo 200 a la vez. En este contexto, la transferencia entre los carriles incluye la descarga de un cartucho de ensayo 200 de un carril identificado y la carga subsiguiente de los cartuchos de ensayo 200 en otro carril identificado. La transferencia entre los carriles de procesamiento 116 es un término más amplio que incluye la transferencia entre los carriles de procesamiento identificados 116 y también incluye el proceso general de descarga y carga sin limitación a carriles de procesamiento particulares 116. La lanzadera de transferencia 50 puede tener múltiples posiciones para llevar los cartuchos de ensayo. En un ejemplo, la lanzadera de transferencia 50 incluye dos o más ranuras de cartucho 50(a), 50(b). Esta disposición permite el intercambio de un cartucho de ensayo 200 por otro dentro de un carril de procesamiento en una única etapa. Esta disposición puede permitir intercambiar los cartuchos entre los diferentes carriles dentro de un único intervalo operativo o paso, como se describe más abajo. Dos o más de dichas etapas de intercambio pueden combinarse para intercambiar los cartuchos de ensayo 200 entre los carriles de procesamiento.

La Figura 20(h) muestra una vista superior en planta de un sistema con dos ranuras de cartucho 50(a) y 50(b) que pueden usarse para intercambiar los cartuchos de ensayo 200 entre los diferentes carriles de procesamiento 116. El ejemplo del instrumento en la Figura 20(h) incluye muchos otros carriles descritos con más detalle anteriormente. El número y configuraciones y propiedades precisas de los carriles de lavado 116(a) y 116(a)' (y 116(b), que no se muestra en la Figura 20(g)) y los carriles de estabilización de temperatura 116(j) (y 116(h), que no se muestra en la Figura 20(g)) pueden variar en base al diseño y a los objetivos biológicos.

La Figura 20(i) muestra un ejemplo de un proceso de intercambio de cartuchos. En el bloque 3605, un primer cartucho entra en un carril de carga de cartuchos 116(f). En el bloque 3610, una o más muestras y controles de proceso de ensayo se cargan en el primer cartucho, lo cual puede realizarse en una o más etapas. Los controles de proceso de ensayo pueden incluir una composición de control del proceso usada para evaluar si las etapas de extracción y purificación realizadas posteriormente se realizaron apropiadamente. Si un control no se amplificó lo

suficiente, puede concluirse que las muestras en el cartucho de ensayo no se sometieron a un procesamiento apropiado.

En el bloque 3615, una primera ranura ("Ranura A") 50a de la lanzadera de transferencia 50 se acopla al primer cartucho. En el bloque 3620, el primer cartucho se mueve por la lanzadera de transferencia 50 al carril de calentamiento 3116(i) y se descarga en el carril. El primer cartucho puede calentarse durante un intervalo de calentamiento, por ejemplo, entre aproximadamente 10-300 segundos, tal como aproximadamente 53 segundos. El primer cartucho puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 35-45 °C (por ejemplo, la temperatura objetivo es 35 °C más o menos 3 °C). Uno o más del primer cartucho, el contenido de los pocillos medianos del primer cartucho, el contenido de los pocillos grandes del primer cartucho, y el contenido de los soportes de los componentes del recipiente de reacción del primer cartucho pueden calentarse a una o más temperaturas deseadas.

Como se muestra en el lado derecho de la Figura 20(i), un segundo cartucho puede someterse a un conjunto similar de etapas, excepto que se retrasa. Es decir, las etapas 3705, 3710, y 3715 son similares a las etapas 3605, 3610, y 3615.

En el bloque 3625, una segunda ranura ("Ranura B") 50b de la lanzadera de transferencia 50 se acopla al primer cartucho de ensayo calentado, seguido inmediatamente por la descarga del segundo cartucho de ensayo en la ranura A en el carril de calentamiento 3116(i). Esta transferencia sustancialmente simultánea de cartuchos de ensayo en la salida de las ranuras A y B mejora la velocidad de procesamiento, en comparación con el caso en el que hay solamente una ranura en la lanzadera de transferencia.

En el bloque 3630, el primer cartucho se mueve por la lanzadera de transferencia 50 de vuelta al carril de carga 116(f). En el bloque 3635, se añaden los reactivos al primer cartucho en el carril de carga 116(f). En el bloque 3640, el primer cartucho continúa al siguiente carril en una fórmula de procesamiento. Los bloques 3725, 3730, 3735, y 3740 son similares a los bloques 3625, 3630, 3635, y 3640.

Como se ilustró anteriormente, las múltiples ranuras de cartucho 50a, 50b en la lanzadera de transferencia 50 pueden permitir que se intercambien múltiples cartuchos 200 dentro de un solo carril, o incluso entre carriles adyacentes.

En otros ejemplos, las ranuras de la lanzadera de transferencia pueden permitir que dos cartuchos se carguen o calienten simultáneamente, pero sin superponerse entre sí en el carril de carga 116(f) o en el carril de calentamiento 3116(i). Así, un calentador de cartucho puede cargarse y calentarse al menos parcialmente en un solo paso (por ejemplo, aproximadamente 100-200 s). Si bien el tiempo entre las otras etapas de procesamiento puede ser aproximadamente la duración de un paso, tanto el calentamiento como la carga parcial o completa pueden producirse dentro del mismo intervalo de tiempo. Esto puede mejorar la eficiencia temporal del instrumento. Adicionalmente, mediante el uso de una lanzadera de transferencia de dos ranuras, un solo motor puede controlar el movimiento de ambos cartuchos de ensayo.

En algunos ejemplos, los protocolos pueden divergir aún más de la arquitectura de tubería. Es decir, algunos protocolos que incluyen el procesamiento relativamente rápido pueden comenzar más tarde pero terminar antes que otros protocolos que incluyen un procesamiento menos rápido. Esto tiene el beneficio de proporcionar mayor flexibilidad para soportar protocolos rápidos sin restricciones significativas por protocolos más lentos.

La capacidad de los cartuchos de ensayo iniciados posteriormente para "pasar" cartuchos de ensayo iniciados anteriormente está disponible a través de la capacidad flexible de la lanzadera de transferencia. La lanzadera de transferencia 50, como se describió anteriormente, puede transferir un cartucho de ensayo 200 desde cualquier carril de origen hasta cualquier carril de destino; no se limita a la transferencia entre los carriles adyacentes. Dado que las ventanas de transferencia son escalonadas, el sistema puede, por ejemplo, lanzar un primer protocolo que encamina un primer cartucho de ensayo en pasos sucesivos a cada uno de los carriles sucesivamente. El sistema puede entonces lanzar un segundo cartucho de ensayo en el carril 1 después que el primer cartucho de ensayo se transfiere del carril 1 al carril 2. El segundo cartucho de ensayo puede, en el siguiente intervalo de paso, pasar del carril 1 al carril 13 donde completaría su procesamiento. Las transferencias de larga distancia de este tipo pueden producirse en lo que sería de lo contrario el tiempo de inactividad de la lanzadera de transferencia. Así, en tales ejemplos, los cartuchos de ensayo iniciados posteriormente pueden terminar el procesamiento antes que algunos cartuchos de ensayo iniciados anteriormente. Esto permite ventajosamente el procesamiento rápido de especímenes seleccionados.

En algunos ejemplos, los protocolos pueden incluir bifurcaciones condicionales. Es decir, el sistema puede procesar un cartucho de ensayo 200 de una manera en la que el procesamiento adicional incluye un primer conjunto de etapas si se cumple una condición y un segundo conjunto de etapas si no se cumple una condición. Por ejemplo, el sistema podría transferir un cartucho de ensayo 200 a un carril de residuos 116(c) si faltase algún componente esencial. En algunos ejemplos, el sistema podría repetir una etapa de lavado si se determina que el lavado es inadecuado.

Las condiciones pueden incluir detección de anomalías, detección de eficacia, entrada externa o una variedad de otras condiciones limitadas solamente por el valor de alterar un protocolo ante la ocurrencia de la condición.

5 La detección de anomalías puede incluir la detección de eventos anómalos, tales como un fallo en la detección de la recogida de una milipunta 220, micropunta 490, tapón de recipiente de reacción 222 o recipiente de reacción 221. Otros ejemplos de eventos anómalos incluyen la detección de presión que no coincide con un perfil o valor esperado durante el pipeteado y la detección de volúmenes de relleno de reactivo o muestra fuera de los límites esperados.

10 Las pruebas de eficacia pueden incluir cualquier prueba de un resultado intermedio durante el procesamiento. Por ejemplo; el sistema puede evaluar la eficacia del lavado midiendo la cantidad de fluido residual después del lavado mediante el uso del sensor de nivel de líquido para determinar la altura del fluido en el pocillo de reacción 202. Otras pruebas ilustrativas de eficacia incluyen la medición de la temperatura del cartucho de ensayo después de la exposición a un calentador de carril 1103 y la determinación de la dispersión en fase sólida sensible al campo magnético antes de la transferencia desde el pocillo de reactivo o después de la resuspensión en el pocillo de reacción. El último puede medirse mediante medición óptica o magnética del contenido del compartimiento.

La entrada externa puede incluir la entrada del operador, tal como la corrección de un tipo de muestra introducida por error o el factor de dilución de la muestra.

20 Cualquier porción no procesada de un protocolo puede estar sujeta a una bifurcación. Las bifurcaciones pueden limitarse a actividades dentro de un paso o pueden abarcar actividades entre pasos. Las bifurcaciones pueden alterar la transferencia entre los carriles y pueden combinar algunas o todas estas variaciones. Los protocolos pueden incluir múltiples bifurcaciones condicionales.

25 En algunos ejemplos, las bifurcaciones condicionales pueden limitarse a abortar un protocolo en curso si se cumple una condición fatal. Por ejemplo, si el sistema detecta que ninguna milipunta 220 está presente en un cartucho de ensayo, el procesamiento de ese cartucho puede abortarse inmediatamente o en la siguiente ventana de transferencia disponible. En lugar de procesar aún más un cartucho de ensayo 200 donde no se pudiera determinar ningún resultado de la prueba, el sistema podría usar la lanzadera de transferencia para mover ese cartucho de ensayo al carril de residuos directamente. Un cartucho de ensayo de reemplazo entonces podría lanzarse durante el próximo intervalo de paso para iniciar el nuevo protocolo.

30 En otros ejemplos, pueden producirse anomalías que no son fatales para el procesamiento adicional. Por ejemplo si el sistema no pudiera detectar un tampón de resuspensión en un compartimiento de un cartucho de ensayo 200, el sistema podría alterar el protocolo de procesamiento para proporcionar ese tampón de resuspensión desde otro compartimiento que contiene un suministro de reserva. De manera similar, el procesamiento puede continuar mediante el uso del tampón de resuspensión desde otra fuente tal como un cartucho de ensayo diferente 200, un paquete de reactivos 400, o una botella de suministro a granel.

40 En algunos casos, tal como cuando las existencias de reservas de reactivos se extraen de un paquete de reactivos 400, el sistema podría encaminar un cartucho de ensayo 200 a otro carril de procesamiento 116 para proporcionar el reactivo de reserva. En dependencia de la disponibilidad del carril y la tolerancia del protocolo al retraso, el desvío de un cartucho de ensayo puede producirse o bien dentro de un intervalo de paso o en una transición de intervalo de paso normal. Algunos protocolos pueden tolerar el retraso en algunas operaciones. Por ejemplo, algunos protocolos pueden tolerar retrasos después del lavado de la fase sólida pero antes de la resuspensión de la fase sólida. Esto da la oportunidad de reanudar el procesamiento después de un retraso para obtener el tampón de resuspensión desde otra fuente. Esto evita ventajosamente la pérdida de reactivos agotados, la muestra, y el tiempo cuando los resultados no están en riesgo.

50 En algunos ejemplos, los protocolos pueden incluir lazos. Los lazos son actividades de procesamiento donde un cartucho de ensayo 200 vuelve a un carril de procesamiento 116 usado durante un primer paso en un paso posterior. Un ejemplo de un lazo es el proceso por el cual se encamina un cartucho de ensayo 200 desde un carril de carga de cartuchos 116(f) hasta un carril de procesamiento diferente, y devolverlo después al carril de carga de cartuchos 116(f), como se describió anteriormente. En otro ejemplo de un protocolo que incluye un lazo un cartucho de ensayo dado 200 puede encaminarse a un carril de procesamiento X en el paso N y volver al carril de procesamiento X en un paso N + Z, donde Z es un número positivo. En algunos ejemplos, los protocolos pueden incluir múltiples retornos a uno o más carriles de procesamiento. Los lazos pueden incluir bifurcaciones condicionales que incluyen bifurcaciones condicionales que terminan o extienden los lazos. La flexibilidad del protocolo que proporciona la ramificación y realización de lazos permite beneficiosamente una gran variedad de procesamiento, que incluye el procesamiento desarrollado después que se despliega el sistema. Esto asegura que el sistema mantendrá actualizada su capacidad de procesamiento a medida que se desarrollan nuevos tipos de ensayo.

65 En ejemplos alternativos un diseño de tubería podría hacer avanzar todos los cartuchos de ensayo dentro de un

protocolo mediante la alineación de los carriles implicados y el desplazamiento de los cartuchos de ensayo a los carriles alineados adyacentes. Un diseño de estilo tubería puede transferir los cartuchos de ensayo 200 individualmente o en grupos. Otra alternativa podría utilizar múltiples lanzaderas paralelas unidas a un transporte común. El transporte común puede desplazar las lanzaderas paralelas por un carril o incrementos de carril. Esta alternativa permite la transferencia selectiva de los cartuchos de ensayo individuales entre los carriles adyacentes, y la transferencia en masa de cada cartucho de ensayo a su carril vecino.

En el diseño de acceso aleatorio preferido mostrado en la Figura 1(b), la lanzadera de transferencia 50 transfiere los cartuchos de ensayo 200 de una manera escalonada en el tiempo para evitar conflictos. Para cualquier carril particular usado en un protocolo, la lanzadera de transferencia carga los cartuchos de ensayo sucesivos a intervalos fijos. El intervalo puede ser el mismo independientemente de los carriles de procesamiento implicados. Este intervalo, denominado también el intervalo de paso, puede ser de cualquier longitud, pero al menos es igual al producto del tiempo requerido por la lanzadera de transferencia 50 para realizar una operación de transferencia y el número máximo de carriles de procesamiento 116 usados en un protocolo de extracción y purificación. El tiempo dentro de un intervalo de paso puede subdividirse para programar el rendimiento de múltiples operaciones sobre un cartucho de ensayo dentro de un solo intervalo de paso. Por ejemplo, un cartucho de ensayo 200 puede someterse a múltiples transferencias de fluido mientras se mantiene en un carril de procesamiento 116 durante un solo intervalo de paso. Como se indicó anteriormente, en algunas circunstancias un intervalo de paso puede dividirse entre dos cartuchos de ensayo 200 mediante el uso de una operación de intercambio. El uso de transferencia escalonada en el tiempo con un intervalo de paso fijo permite ventajosamente que una única lanzadera de transferencia complete todas las transferencias a la vez que mantiene un tiempo de residencia constante para un cartucho de ensayo en cada carril de procesamiento. El uso de un intervalo de paso fijo además simplifica ventajosamente la programación de múltiples procesos que se realizan de manera simultánea dentro del sistema. El uso de la transferencia escalonada en el tiempo implica que las operaciones en diferentes cartuchos de ensayo en diferentes carriles de procesamiento pueden superponerse en el tiempo. Algunas operaciones pueden proceder dentro de un carril de procesamiento en el mismo intervalo de tiempo que la lanzadera de transferencia 50 usa para transferir un cartucho de ensayo diferente desde un segundo carril de procesamiento a un tercer carril de procesamiento.

En un ejemplo, el intervalo de paso es 150 segundos. La longitud de este intervalo de paso puede ser mayor que el producto del tiempo requerido por la lanzadera de transferencia 50 para realizar una operación de transferencia y el número máximo de carriles de procesamiento 116 usados en un protocolo de extracción y purificación. En tal ejemplo, la lanzadera de transferencia puede estar inactiva al menos parte del tiempo.

El sistema puede reservar ventanas de transferencia fijas para cada operación de lanzadera de transferencia posible 50. La longitud preferida de una ventana de transferencia es aproximadamente cinco segundos. Si un cartucho de ensayo 200 estuviera presente en un carril de procesamiento 116, la lanzadera de transferencia 50 podría transferirlo al siguiente carril de procesamiento en el protocolo durante la ventana asociada con ese par de carriles de procesamiento. Por ejemplo, una transferencia de un cartucho de ensayo 200 desde el carril de elución 116(e) al carril de preparación de amplificación 116(g) puede producirse en una ventana de transferencia que comienza 100 segundos después del inicio del paso. Sin embargo, si ningún cartucho de ensayo 200 estuviera presente en el carril de elución 116(e) durante un paso particular, la lanzadera de transferencia 50 estaría inactiva durante la ventana de transferencia. En dependencia de la distribución de los cartuchos de ensayo en los carriles de procesamiento, la lanzadera de transferencia puede activarse durante cada ventana de transferencia, durante algunas de las ventanas de transferencia o durante ninguna de las ventanas de transferencia. Lo último se produce solamente si no hay cartuchos de ensayo en proceso.

La dedicación de las ventanas de transferencia dentro de un intervalo de paso a pares de carriles puede requerir que el carril de destino para cada transferencia esté vacante antes que la ventana de transferencia se produzca. Cada carril de procesamiento 116, excepto el primer y último carriles de procesamiento en un protocolo, puede necesitar dos ventanas de transferencia. La primera ventana de transferencia permite la transferencia de un cartucho de ensayo 200, si estuviera presente, fuera del carril de procesamiento a un carril sucesor. La segunda ventana de transferencia permite la transferencia de un cartucho de ensayo 200, si estuviera presente, hacia el carril de procesamiento desde un carril predecesor. Una consecuencia de este requerimiento de "vaciar antes de llenar" es que el sistema dedica la primera ventana de transferencia en un intervalo de paso al último par de carril de procesamiento en un protocolo. Esto crea un "agujero" en el penúltimo carril de procesamiento. Para tener en cuenta esto el sistema puede asignar ventanas de transferencia posteriores en orden inverso al uso del carril de procesamiento, de manera que el agujero se propaga a través de los carriles de procesamiento en ventanas de transferencia sucesivas hasta que alcanza el primer carril en el protocolo. La siguiente ventana de transferencia puede producirse después en el siguiente intervalo de paso. En un ejemplo alternativo, el uso de una lanzadera de transferencia 50 con múltiples posiciones para los cartuchos de ensayo 200 puede permitir que la lanzadera de transferencia actúe como almacenamiento temporal para los cartuchos de ensayo que se transfieren, lo que permite el intercambio de los cartuchos de ensayo entre los carriles de procesamiento como se describió anteriormente. Tal operación de intercambio puede tener lugar dentro de un solo intervalo de paso.

Como se indicó anteriormente, diferentes protocolos pueden encaminar los cartuchos de ensayo 200 a través de diferentes secuencias de carriles de procesamiento. El sistema puede transferir los cartuchos de ensayo entre los

carriles de procesamiento a pesar de una diferencia en la secuencia del carril de procesamiento entre los protocolos mediante la fijación de las ventanas de transferencia para transferencias que son comunes a todos los protocolos, el uso compartido de las ventanas de transferencia entre los pares de carril de procesamiento, el retraso del inicio de una instancia de un protocolo durante uno o más pasos para evitar conflictos de tiempo y la asignación de múltiples ventanas de transferencia a pares de carril de procesamiento en conflicto.

Algunas transferencias pueden ser comunes a todos los protocolos. Por ejemplo, la eliminación del cartucho de ensayo 200 en el carril de residuos 116(c) puede seguir siempre la preparación de la mezcla de amplificación en el carril de preparación de amplificación 116(g). La preparación de la mezcla de amplificación en el carril de preparación de amplificación 116 (g) puede, a su vez, seguir siempre la elución de ácido nucleico en el carril de elución 116 (e), que puede seguir siempre un lavado de imán pequeño en el carril de lavado 116 (b). Las transferencias entre estos carriles, no necesitan presentar ningún problema especial de tiempo; el sistema puede usar ventanas de transferencia fijas para tales transferencias. El sistema también puede usar ventanas de transferencia fijas cuando transfiere los cartuchos de ensayo entre los carriles usados solamente por un solo protocolo. Las transferencias entre estos carriles no presentan conflictos de tiempo.

El sistema puede compartir una ventana de transferencia fija cuando un carril de origen común se transfiere a dos o más carriles de destino diferentes. Esto no necesita presentar un conflicto de tiempo, ya que el sistema puede transferir un cartucho de ensayo 200 en el carril de origen a solamente uno de estos carriles de destino en un punto dado en el protocolo. El carril de origen puede mantener una única ventana de transferencia para descargar; los carriles de destino pueden compartir esta única ventana de transferencia fija para recibir un cartucho de ensayo del carril de origen.

El sistema también puede compartir una ventana de transferencia fija cuando un carril de destino común recibe transferencias de más de un carril de origen. Esto puede generar un conflicto de sincronización. En un ejemplo, el carril de destino mantiene una ventana de transferencia fija para evitar cambios en el tiempo que podrían propagarse para transferencias posteriores y crear conflictos adicionales. Dado que el carril de destino puede recibir solamente una transferencia, el sistema puede programar instancias de protocolo de manera que solamente uno de los carriles de origen contiene un cartucho de ensayo. Esto puede requerir que el sistema mire hacia adelante para determinar un posible conflicto y retrasar el inicio de una instancia de un protocolo para uno o más intervalos de paso para evitar el conflicto.

El sistema puede asignar múltiples ventanas de transferencia cuando un protocolo inserta el uso de uno o más carriles de procesamiento no comunes entre los carriles que son comunes a otro protocolo. Estos carriles insertados requieren al menos un intervalo de paso, pero el retorno posterior a los carriles comunes requiere la conservación de las ventanas de transferencia de carril común para minimizar los conflictos de tiempo. Proporcionar más de una ventana de transferencia permite al sistema seleccionar entre las ventanas de transferencia para minimizar los conflictos. El sistema puede desplazar la transferencia desde el último carril común antes de la inserción a la última ventana de transferencia. El sistema puede volver a la sincronización del carril común cuando el cartucho de ensayo vuelve a los carriles comunes. Por ejemplo, el protocolo de ARN puede insertar una etapa no común mediante la transferencia del cartucho de ensayo 200 de manera secuencial a través de los carriles de procesamiento 8, 9 y 10. Los protocolos de ADN no pueden usar el carril 9, sino mover el cartucho de ensayo 200 directamente del carril 8 al carril 10. En este caso el sistema puede incluir dos ventanas de transferencia para mover los cartuchos de ensayo fuera del carril 8. La primera ventana comienza a los 110 segundos después del inicio del paso. La segunda ventana de transferencia comienza a los 115 segundos después del inicio del paso. El protocolo de ARN usa la última ventana de transferencia para mover el cartucho de ensayo del carril 8 al carril 9 a los 115 segundos después del inicio del paso. Los protocolos de ADN usan la ventana de transferencia anterior. Cada protocolo transfiere un cartucho de ensayo hacia el carril 10 en la ventana de transferencia que comienza 110 segundos después del inicio del paso. Las múltiples ventanas de transferencia para el carril 8 producen un período muerto en el intervalo de paso del carril 8 para los protocolos de ADN. Durante este período muerto, el carril 8 está vacío. El período muerto no altera el tiempo de procesamiento debido a que es consistente para cada instancia de los protocolos de ADN.

Como se describió anteriormente, un cambio entre los protocolos puede provocar un conflicto de tiempo que el sistema puede resolver mediante el retraso del inicio de un protocolo durante uno o más intervalos de paso. Tal retraso puede reducir el rendimiento del sistema. El sistema minimiza el número de tales retrasos mediante la programación de los ensayos a fin de minimizar cualquier retraso. En algunos ejemplos, el sistema inicia todos los ensayos pendientes que usan el mismo protocolo antes de iniciar cualquier ensayo pendiente que use un protocolo diferente.

Dentro de un intervalo de paso, y sujeto solamente al tiempo de las ventanas de transferencia, un protocolo puede usar un carril de procesamiento para realizar cualquiera de las operaciones de la cual es capaz el carril. Estas operaciones pueden estar en cualquier secuencia y pueden ser de cualquier duración. El sistema puede realizar dos o más conjuntos consecutivos de etapas de procesamiento en un solo carril de procesamiento durante múltiples intervalos de paso sin transferir el cartucho de ensayo 200. El sistema proporciona así dos niveles de flexibilidad del protocolo: primero, un protocolo puede encaminar de manera selectiva los cartuchos de ensayo entre los carriles de procesamiento; y segundo, un protocolo puede seleccionar libremente las operaciones dentro de un carril de

procesamiento. El primero y segundo cartuchos de ensayo pueden usarse para procesar las muestras de acuerdo con el primero y segundo protocolos, en donde el primero y segundo protocolos pueden ser diferentes.

Como se indicó anteriormente, mientras que el sistema puede transferir un cartucho de ensayo 200 entre cualquiera de los dos carriles de procesamiento 116 para acomodar una variedad de tipos de muestra y químicas de ensayo, el flujo de trabajo general del proceso de aislamiento puede ser similar. Esto proporciona que ciertas etapas generales puedan producirse en la misma secuencia. Los métodos de extracción y de aislamiento de ácido nucleico son conocidos y se describen, por ejemplo, en Merel y otros (1996) *Clinical Chemistry* 42:1285-6; Ausubel y otros *Current Protocols in Molecular Biology* (2003 ed.); Sambrook y otros *Molecular Cloning* (3ra ed.); Bailey y otros (2003) *J. Assoc. Lab. Automation* 8:113-20. El proceso generalmente incluye las etapas de tratar las muestras, unir los ácidos nucleicos en la muestra a una fase sólida o de partículas suspendidas, separar los ácidos nucleicos unidos de los componentes de la muestra sueltos, lavar la fase sólida o de partículas suspendidas y eluir o liberar el ácido nucleico nuevamente en la solución. El propósito de estas etapas es liberar los ácidos nucleicos de las células, núcleos o matriz de la muestra, para reducir o eliminar los componentes que pueden interferir con la amplificación o la detección del ácido nucleico y ajustar la concentración de ácidos nucleicos con relación a la concentración en la muestra original. Las variaciones del proceso descrito y otros protocolos de aislamiento del ácido nucleico también están dentro del alcance. Las variaciones pueden incluir cambios en los volúmenes de materiales transferidos, en las condiciones de las etapas de procesamiento químico, en la secuencia de operaciones, en el número de etapas de lavado y otros cambios.

En un ejemplo, el sistema extrae y purifica los ácidos nucleicos mediante la mezcla de micropartículas sensibles al campo magnético con una parte alícuota de muestra y los reactivos bajo condiciones ambientales que favorecen la unión de ácidos nucleicos a la fase sólida. Cuando la extracción y purificación se realizan en un cartucho tal como el mostrado en la Figura 4(a)-1, los reactivos transferidos de los pocillos de reactivos 204, 208, 209 al pocillo de reacción 202 del cartucho de ensayo 200 en las primeras etapas del protocolo pueden proporcionar condiciones que favorecen la unión de la secuencia de ácido nucleico diana a las micropartículas sensibles al campo magnético. Los reactivos pueden disponerse en los pocillos del cartucho de ensayo 200 en un orden que refleja su uso, de manera que las gotitas que caen accidentalmente durante operaciones de suministro de reactivo solamente caen en pocillos previamente vacíos.

Una vez que los ácidos nucleicos se unen a la fase sólida el sistema puede transferir el cartucho a los carriles de lavado, tal como 116(a) y 116(b) de la Figura 1(b), para eliminar el material suelto mediante la aplicación de un campo magnético a la mezcla de reacción; las micropartículas magnéticas responden al campo magnético aplicado mediante el movimiento dentro de la mezcla de reacción, que de esta manera segrega la fase sólida del líquido a granel. El sistema después puede eliminar el líquido a granel mediante la aspiración, dejando atrás la fase sólida. Un ejemplo de un carril de procesamiento que incluye tal separador magnético se muestra en la Figura 10(b) y se describió en más detalle anteriormente. En etapas posteriores, el sistema puede lavar la fase sólida mediante la adición de un líquido de lavado, volver a suspender la fase sólida para formar una suspensión en el líquido de lavado y segregar de nuevo la fase sólida seguida por la aspiración de la porción de líquido de la mezcla de reacción a la vez que deja atrás la fase sólida. Esta etapa de lavado puede repetirse varias veces y puede implicar el uso de uno o más líquidos de lavado. En algunos ejemplos, los líquidos de lavado usados se devuelven a los pocillos previamente vacíos del cartucho de ensayo 200 para su eliminación eventual. Cuando se completa el lavado (bloque 1820), el sistema puede transferir el cartucho a un carril de elución 116(e) y añadir un eluyente, que libera el ácido nucleico de la fase sólida y de vuelta a la solución dentro del volumen del eluyente (bloque 1822). El sistema puede completar el proceso de extracción y purificación del ácido nucleico mediante la transferencia del cartucho a un carril de preparación de amplificación 116(g) y segregar de nuevo la fase sólida a través de la aplicación de un campo magnético, seguido por la aspiración del volumen del eluyente y la transferencia del volumen del eluyente que contiene el ácido nucleico aislado a un recipiente de reacción para su procesamiento adicional (bloque 1824). En un ejemplo alternativo, el sistema puede transferir los reactivos requeridos para la amplificación hacia un recipiente de reacción antes de la transferencia del volumen del eluyente que contiene el ácido nucleico aislado al recipiente de reacción.

La fase sólida puede ser una fase sólida sensible al campo magnético. Bajo estas circunstancias, un campo magnético aplicado puede actuar como un conmutador controlable para anclar de manera selectiva una fase sólida sensible al campo magnético. Si la fase sólida es una suspensión de micropartículas sensibles al campo magnético estas pueden formar un "gránulo" distintivo contra una localización deseada en la pared interior de un recipiente en el momento de la aplicación de un campo magnético. La localización, forma y tamaño de este gránulo puede controlarse mediante el control de la distribución y la intensidad del campo magnético, lo que permite ventajosamente que el sistema genere gránulos de fase sólida en diferentes localizaciones dentro de un recipiente y con características deseables para evitar la agregación inespecífica de las partículas y para la resuspensión en el momento de la eliminación del campo magnético. Esto simplifica ventajosamente la automatización debido a que el sistema puede simplemente aplicar un campo magnético o bien mediante la disposición de la fase sólida sensible al campo magnético en la proximidad de los materiales magnéticos o mediante la activación de un electroimán.

Aunque se prefiere una fase sólida sensible al campo magnético, también pueden ser adecuadas otras fases

sólidas. Por ejemplo, el sistema puede manipular la fase sólida mediante la decantación por gravedad o centrifugación, por filtración, por cromatografía de exclusión por tamaño, por pinzas ópticas, por electroforesis, por dielectroforesis, por clasificación basada en citometría de flujo, por obstrucción mecánica tal como el uso de fases sólidas demasiado grandes para ajustarse dentro de una pipeta durante la separación o por cualquiera de un número de otros métodos.

La fase sólida sensible al campo magnético es preferentemente una suspensión de micropartículas sensibles al campo magnético. Estas simplifican ventajosamente la automatización ya que el sistema puede transferir una cantidad medida de fase sólida mediante pipeteo simple, que es un proceso bien establecido y repetible. El pipeteo tiene el beneficio adicional de ser común con otras transferencias de reactivos líquidos. Es decir, el sistema no necesita ningún dispositivo adicional para transferir la fase sólida. Una suspensión de micropartículas sensibles al campo magnético tiene la ventaja adicional de mejorar la velocidad y precisión del ensayo mediante la provisión de una interacción más uniforme entre la fase sólida y los componentes solvatados de la mezcla de reacción líquida. Una suspensión dispersa de micropartículas reduce el tiempo requerido para el aislamiento de ácido nucleico por la minimización de las distancias de difusión entre los reactivos. Esta dispersión también mejora la uniformidad mediante la provisión a cada elemento de la mezcla de reacción líquida de un acceso aproximadamente igual a la fase sólida como los elementos líquidos entre sí. Esta mejor uniformidad de reacción favorece directamente la reproducibilidad del ensayo y, por tanto, la precisión. Las micropartículas sensibles al campo magnético se conocen en la técnica y están disponibles comercialmente. Las micropartículas para la unión a ácidos nucleicos pueden funcionalizarse con diversas especies que atraerán y unirán los ácidos nucleicos, que incluyen, pero no se limitan a secuencias de ácido nucleico, proteínas, colorantes, grupos hidrófilos, grupos hidrófobos y grupos cargados.

El procesamiento de una muestra de esta manera proporciona la oportunidad de concentrar el ácido nucleico diana aislado en un volumen reducido. El sistema puede ajustar la concentración del ácido nucleico mediante el aislamiento de los ácidos nucleicos de volúmenes de muestra relativamente grandes y la elución de los ácidos nucleicos aislados de la fase sólida o de partículas suspendidas en un volumen relativamente pequeño. Esto tiene efectos beneficiosos de reducir el tiempo de ensayo, aumentar la sensibilidad del ensayo y mejorar la precisión del ensayo. En algunos ejemplos, el volumen de la muestra transferida inicialmente es de aproximadamente 1 ml y el volumen de eluyente añadido es de aproximadamente 40 µl. En algunos ejemplos, el volumen de eluyente transferido al recipiente de amplificación es menor que el volumen de eluyente añadido, para tener en cuenta el volumen muerto en el recipiente de reacción y minimizar las posibilidades de transferencia inadvertida de la fase sólida al recipiente de reacción. En algunos ejemplos, el volumen de eluyente transferido es de aproximadamente 25 µl.

El ajuste de la concentración del ácido nucleico puede reducir ventajosamente el tiempo de ensayo al reducir el volumen de las reacciones posteriores. La PCR depende del ciclo del volumen de reacción por una serie de cambios de temperatura. Pequeños volúmenes de reacción de amplificación permiten longitudes de trayectoria térmica reducidas, dan lugar a un equilibrio térmico más rápido de todo el volumen de reacción y, por tanto, a un menor tiempo del ciclo de temperatura. Las concentraciones más altas de los ácidos nucleicos dianas dentro del volumen de la reacción de amplificación también pueden reducir el número de ciclos de amplificación requeridos para la detección, puesto que la curva de crecimiento que caracteriza la amplificación de PCR exitosa se hará evidente antes en el proceso.

Como se discutió anteriormente, una menor longitud de la trayectoria térmica permite un rápido equilibrio térmico de un volumen de reacción. Esto a su vez permite cambios de temperatura rápidos durante las reacciones de amplificación. Los métodos de amplificación basados en ciclos térmicos típicamente procesan las mezclas de reacción de amplificación a través de un número de temperaturas objetivo, cada temperatura objetivo favorece una o más fases de la reacción de amplificación. Una amplificación PCR típica puede requerir 50 o más de estos ciclos de temperatura. Los cambios de temperatura rápidos reducen el tiempo requerido para cada ciclo de amplificación. Este menor tiempo de ciclo es especialmente conveniente ya que incluso los ahorros de tiempo pequeños se acumulan rápidamente durante múltiples ciclos de amplificación y reducen así el tiempo total requerido para producir los resultados.

El ajuste de la concentración del ácido nucleico puede aumentar la sensibilidad del ensayo mediante el mantenimiento del número de ciclos de amplificación dentro de un intervalo reproducible. La amplificación exponencial del ácido nucleico, tal como PCR, está sujeta a ruidos y a la amplificación inespecífica que puede producir una señal errónea si se permite que la reacción continúe durante un gran número de ciclos, incluso en ausencia del ácido nucleico diana. Como resultado, tratar de mejorar la sensibilidad de un ensayo basado en PCR simplemente extendiendo el número de ciclos de amplificación pronto encuentra una condición limitante. Al incluir una mayor concentración de secuencias dianas en la mezcla de amplificación inicial, una señal que es atribuible a la amplificación objetivo puede aparecer en ciclos anteriores, lo que evita por lo tanto resultados erróneos de eventos de amplificación espurios. La mayor concentración de la secuencia diana que puede alcanzarse mediante el ajuste de la concentración del ácido nucleico aumenta la confianza de que las señales observadas reflejan la presencia real de las secuencias dianas en lugar de eventos espurios. Dado que la sensibilidad del ensayo depende, al menos en

parte, de distinguir la señal específica de la diana de las señales espurias que no son de la diana, las mayores concentraciones iniciales de la secuencia diana mejoran la sensibilidad general del ensayo.

El ajuste de la concentración del ácido nucleico también mejora la precisión del ensayo mediante la reducción del efecto de error de muestreo. Los ensayos basados en amplificación permiten la detección de concentraciones extremadamente bajas de la secuencia diana. Algunas secuencias de ácido nucleico diana pueden estar presentes en concentraciones tan bajas que las partes alícuotas individuales tomadas de la misma muestra pueden tener variaciones significativas en el número de secuencias dianas presentes. Esta variación establece un mínimo irreducible de imprecisión en la determinación de la concentración objetivo en la parte alícuota. Por ejemplo, donde cada mililitro de muestra contiene 1000 copias de una secuencia de ácido nucleico diana, las partes alícuotas de 5 µL de tal muestra contendrían, en promedio, cinco copias. Sin embargo, las estadísticas básicas muestran, que menos del 18 % de las partes alícuotas individuales de 5 µL contendrían este número promedio de copias. Aproximadamente el 3 % de las partes alícuotas de 5 µL contendrían al menos diez copias; las pruebas sobre estas alícuotas sobrestimarían la concentración de la secuencia diana por un factor de dos o más. Una pequeña fracción de las partes alícuotas de 5 µL no contendría ninguna secuencia de ácido nucleico diana en absoluto, de manera que la mera detección de la presencia de la secuencia sería imposible. Una forma de reducir el efecto de error de muestreo es aumentar el volumen de la parte alícuota de la muestra. Sin embargo, esto necesariamente aumentaría el volumen de reacción final. Por las razones indicadas anteriormente, esto no es conveniente. El ajuste de la concentración del ácido nucleico permite el uso de una parte alícuota grande de la muestra fuente inicial, cuyos ácidos nucleicos se liberan mediante el procesamiento de la muestra en una parte alícuota más pequeña de la prueba para aumentar el número de copias de secuencia de ácido nucleico diana en la mezcla de amplificación, a la vez que conserva el ahorro de tiempo y los otros beneficios de los volúmenes pequeños de amplificación.

Como se indicó anteriormente, el sistema puede lograr el objetivo del ajuste de concentración del ácido nucleico mediante el aislamiento de los ácidos nucleicos mediante el uso de una fase sólida. Esta fase sólida puede ser una fase de partículas o micropartículas que pueden permanecer en suspensión fluida durante un tiempo, lo cual simplifica ventajosamente el manejo y mejora la cinética de las reacciones. El procesamiento de la fase sólida permite la separación y el intercambio de componentes líquidos de una mezcla de reacción a la vez que se mantienen los reactivos específicos, tales como los ácidos nucleicos, que se unen a la fase sólida. Esta unión puede ser física o química, pero el proceso de separación es mecánico. El procesamiento de la fase sólida es beneficioso debido a que su proceso de separación mecánico es fácilmente automatizable y puede proporcionar una separación más limpia que la precipitación o separaciones de fase líquida/líquidos de procesos químicos convencionales.

Aunque se prefiere el procesamiento de fase sólida, también pueden ser adecuados otros métodos para ajustar la concentración del ácido nucleico. Por ejemplo, el sistema puede precipitar los ácidos nucleicos y separar el precipitado del sobrenadante restante por filtración o centrifugación. Alternativamente, el sistema puede extraer los ácidos nucleicos por solubilidad diferencial en fases orgánicas y acuosas o por la separación de los ácidos nucleicos de otros constituyentes por electroforesis, cromatografía en columna o por cualquiera de un número de otros métodos. Para utilizar este método para concentrar los ácidos nucleicos aislados, el sistema puede tener la capacidad de dispensar con precisión tanto volúmenes grandes como pequeños.

En consecuencia, el sistema puede incluir tanto propipetas de gran volumen que utilizan milipuntas 220 que se proporcionan en el cartucho de ensayo 200 (como se muestra en la Figura 4(a)-1) como propipetas de pequeño volumen que utilizan micropuntas 542 que se incorporan en los carriles de procesamiento 116 o tiene acceso a ellas. Las micropuntas 542 pueden suministrarse en los bastidores de micropuntas 550, como se muestra en la Figura 13(f), que se cargan en el sistema por el usuario 1840. En un ejemplo mostrado en la Figura 1(c) el sistema incluye una unidad de almacenamiento de micropuntas 120 para este propósito. Una descripción detallada de un ejemplo preferido de una unidad de almacenamiento de micropuntas se encuentra anteriormente y en las Figuras 13(a), 13(b) y 13(c). El sistema puede depositar automáticamente las micropuntas usadas 542 en los desechos sólidos, tal como el recipiente de desechos sólidos 92 mostrado en la Figura 1 (d), pero los usuarios pueden necesitar descargar los bastidores de micropuntas vacíos 550. Alternativamente, el sistema puede desechar las micropuntas usadas dentro de los pocillos de un cartucho de ensayo 200. Las múltiples ranuras dentro de la unidad de almacenamiento de micropuntas 120 permiten que el sistema use todas las micropuntas 542 dentro de un bastidor de micropuntas 550 sin preocuparse de quedarse sin micropuntas 542; los bastidores de micropuntas 550 en otras ranuras proporcionan una capacidad de reserva.

Los usuarios pueden descargar los bastidores de micropuntas vacíos 550 una vez que el sistema ha usado todas las micropuntas 542 en un bastidor de micropuntas 550. En funcionamiento, un usuario puede solicitar que el instrumento proporcione una oportunidad de carga. En la preparación de una oportunidad de carga, el sistema puede liberar los bastidores de micropuntas vacíos 550 de la unidad de almacenamiento de micropuntas 20 mediante la liberación de la presilla del bastidor 554 asociada con los bastidores de micropuntas seleccionados 550. Durante una oportunidad de carga, un usuario puede abrir la cubierta de acceso 556 y ver las lámparas indicadoras asociadas con cada bastidor de micropuntas cargado 550. El usuario puede retirar cualquier bastidor de micropuntas liberado 550 e insertar cualquier nuevo bastidor de micropuntas 550. En algunos ejemplos, los usuarios no pueden recargar los bastidores de micropuntas, descargados previamente, de vuelta en el sistema. Esto limita ventajosamente la posibilidad de contaminación por el manejo del usuario de micropuntas expuestas.

Después del aislamiento del ácido nucleico diana, al menos una porción del volumen de elución que contiene el ácido nucleico diana se transfiere a un recipiente de reacción 221 que puede proporcionarse en el cartucho de ensayo 200, como se muestra en la Figura 4(a)-1. En algunos ejemplos esto tiene lugar en un carril de preparación de amplificación, tal como 116(g) de la Figura 1(b), que también puede ser accesible al dispositivo de transporte XYZ 40. Otros materiales útiles para la reacción de amplificación también pueden añadirse al recipiente de reacción 221. En algunos ejemplos, estos materiales de amplificación se transfieren al recipiente de reacción 221 antes de la transferencia del volumen de elución al recipiente de reacción 221. Tales materiales pueden incluir, pero no se limitan a polimerasas requeridas para la replicación de ácido nucleico, secuencias cebadoras específicas para la diana, secuencias de sondas específicas para la diana, trifosfatos de nucleótidos y otros materiales que apoyan la reacción de amplificación. Estos materiales pueden almacenarse en el módulo de almacenamiento de reactivos 10 y transferirse mediante el uso del dispositivo de transporte XYZ 40. Después de la adición de la muestra procesada y de todos los reactivos necesarios el recipiente de reacción 221 puede cerrarse mediante el uso de un tapón 222. Este tapón 222 puede proporcionarse en el cartucho de ensayo 200 y puede incluir un elemento de manipulación 222(f) que permite que se manipule por el dispositivo de transporte XYZ 40. La inserción del tapón 222 en el recipiente de reacción 221 puede sellar el recipiente de reacción durante el resto de su tiempo en el sistema.

Después que se sella, el recipiente de reacción 221 procede a la porción de amplificación y detección del sistema (bloque 1832). El procesamiento de la fase de amplificación se centra en el recipiente de reacción 221 y los termocicladores. El procesamiento en la fase de amplificación puede ser mecánicamente sencillo comparado con la fase de aislamiento. Una vez que el carril de preparación de amplificación 116(g) mezcla el ácido nucleico aislado con los reactivos de amplificación en el recipiente de reacción, el sistema puede sellar el recipiente de reacción 221 y transportarlo a un módulo termociclador disponible. En un ejemplo preferido, el sistema tiene múltiples módulos termocicladores, que pueden disponerse en un alojamiento 1200 como se muestra en la Figura 16(c). El rendimiento de estos módulos termocicladores 1300 puede hacerse coincidir, de manera que la trayectoria del recipiente de reacción después de dejar los carriles de procesamiento 116 puede conducir a cualquiera de los módulos termocicladores 1300. El sistema puede entonces bloquear el recipiente dentro del módulo termociclador 1300 y comenzar el proceso de ciclo térmico y monitoreo (bloque 1832). El ciclo térmico y monitoreo continúa hasta la primera detección de señal o un número preestablecido de ciclos térmicos sin detección de señal.

En algunos ejemplos, particularmente aquellos asociados con la transcripción inversa de secuencias de ARN aisladas, el termociclador puede calentar el recipiente de amplificación a una temperatura fija antes de iniciar la amplificación, por ejemplo, mediante ciclo térmico.

En algunos ejemplos, el sistema monitorea el progreso de la amplificación mediante la iluminación del recipiente de reacción 221 con la luz de excitación en los puntos seleccionados dentro de cada ciclo térmico. El instrumento puede seleccionar estos puntos en base a la parte del ciclo térmico y a la temperatura medida en el recipiente de amplificación. En algunos ejemplos, el sistema mide la señal durante la misma porción de cada ciclo térmico, pero el tiempo dentro de la porción puede variar de manera que el recipiente de amplificación tiene una temperatura medida igual a una temperatura preseleccionada en el tiempo de medición. Esto tiene el beneficio de reducir las variaciones en la medición que de lo contrario podrían contribuir a la imprecisión del ensayo. En otro ejemplo, el sistema mide la señal dentro de una porción predefinida de un perfil definido de temperatura en función del tiempo que el termociclador está dirigido a seguir. Esto tiene el beneficio de proporcionar tiempos de ciclos térmicos constantes, lo que simplifica de esta manera la programación. El sistema puede combinar las mediciones de múltiples ciclos térmicos para asignar uno o más valores a la reacción medida (bloque 1834). Se conocen en la técnica numerosos métodos de combinar las mediciones.

Después de la eliminación del recipiente de reacción sellado 221 el cartucho de ensayo usado puede transferirse a los residuos. En un ejemplo, mostrado en la Figura 1(b), la lanzadera de transferencia 50 mueve el cartucho usado 1826 a un carril de residuos 116(c). Como se indicó anteriormente, el carril de residuos 116(c) puede configurarse de manera que una vez que un cartucho de ensayo 200 se coloca dentro del cartucho de ensayo 200 no puede regresar a la lanzadera de transferencia 50. Un ejemplo de tal carril de residuos se muestra en la Figura 14(a), 14(b) y 14(c). El carril de residuos puede suministrarse con una sonda de aspiración 986 para eliminar el contenido de fluido restante del cartucho hacia los residuos líquidos 1830. El cartucho de ensayo vacío 200 después puede desecharse (bloque 1848) hacia el recipiente de desechos sólidos 882. En algunos ejemplos, el cartucho de ensayo usado 200 simplemente se transfiere al recipiente de desechos sólidos 882 junto con cualquier líquido residual que pueda contener.

Después de completar el ciclo térmico, el sistema puede liberar el recipiente de reacción 221 del termociclador y el dispositivo de transporte XYZ 40 puede transferir (bloque 1850) el recipiente de reacción usado 221 al recipiente de desechos sólidos 882, y de esta manera terminar el procesamiento de una muestra específica. En algunos ejemplos, el recipiente de reacción usado se desecha mediante su transferencia a un recipiente de desechos dedicado, que puede diseñarse para evitar daños al recipiente de reacción usado. En otros ejemplos, el recipiente de reacción usado se elimina del sistema mediante su transferencia a un bastidor de descarga, donde puede recuperarse por el usuario para un análisis posterior.

Ejemplos

- 5 Cada uno de los ejemplos siguientes resume las etapas de procesamiento en un protocolo. Las etapas de procesamiento incluyen la extracción y el aislamiento de ácidos nucleicos, ajuste de la mezcla de amplificación, transferencia de la mezcla de amplificación a un termociclador, amplificación y detección, y eliminación de residuos.

Ejemplo 1: ADN Gram positivo: Ensayo de estreptococo del grupo B

Paso	Carril/dispositivo	Operaciones
1	Carril de presentación de CLU	Transferir la parte alícuota de la muestra al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir los controles del proceso desde el paquete de reactivos al pocillo de reacción del cartucho de ensayo (pórtico XYZ)
		Transferir la enzima desde el paquete de reactivos al pocillo de reacción del cartucho de ensayo (pórtico XYZ)
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
2	Carril de procesamiento a 70 °C	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Estabilizar la temperatura a 70 °C (90 segundos)
		Mezclar las partículas paramagnéticas en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón y las partículas paramagnéticas de los pocillos de reactivos del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo. Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
3	Carril de lavado 1 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
4	Carril de lavado 2 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el tampón de lavado 1 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo

5			Aplicar el imán
			Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
			Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
10	5	Carril de lavado 3 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el tampón de lavado 2 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
			Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
15			Aplicar el imán
			Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
			Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
20	6	Carril de lavado 4 (imán pequeño)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el tampón de lavado 3 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
			Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
25			Aplicar el imán
			Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
			Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
30	7	Carril de elución (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el tampón de elución del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
			Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
35			Aplicar el imán
			Transferir el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo al recipiente de reacción. Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
40	8	Carril de preparación de PCR	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir los reactivos de PCR desde el paquete de reactivos al recipiente de reacción (pórtico XYZ)
			Transferir el tapón al recipiente de reacción y sellar. Transferir el recipiente de reacción sellado al termociclador (pórtico XYZ). Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
45	9	Carril de residuos	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el cartucho de ensayo a los residuos
50	9 a N	Termociclador	Amplificar y monitorear el contenido del recipiente de reacción

Para incorporar el uso del carril de calentamiento del cartucho, se entrelaza el procesamiento de una serie de cartuchos de ensayo. Dentro de un paso dado (X), en aproximadamente 50 segundos después de moverse en el carril de presentación de CLU y recibir una parte alícuota de la muestra, el cartucho de ensayo (N) se mueve a una de las dos posiciones de la lanzadera de transferencia. La lanzadera se mueve al carril de calentamiento del cartucho y recupera el cartucho de ensayo anterior (N-1) en la serie del calentador de cartucho en la posición abierta restante, después transfiere el cartucho de ensayo actual (N) al calentador de cartuchos. El cartucho de ensayo anterior (N-1) se devuelve entonces al carril de presentación de CLU por la marca de 60 segundos del paso (X) para el procesamiento adicional hasta el final del paso (X), después de lo cual se mueve al siguiente carril en el protocolo designado para el cartucho de ensayo (N-1) en el inicio del paso (X+1). Esto deja la lanzadera de transferencia vacía. Un tercer cartucho de ensayo (N+1) se mueve al carril de presentación de CLU en el inicio del paso (X+1), recibe una parte alícuota de la muestra, y se mueve a la lanzadera de transferencia en aproximadamente 50 segundos después del inicio del paso (X+1). El cartucho de ensayo (N) se devuelve al carril de presentación de CLU en la marca de 60 segundos del paso posterior (X+1) para el procesamiento adicional después que se cambia al carril de calentamiento del cartucho para el siguiente cartucho de ensayo (N+1) en la serie, y así sucesivamente.

Ejemplo 2: ADN: Ensayo CT-NG

Paso	Carril/dispositivo	Operaciones
1	Carril de presentación de CLU	Transferir la parte alícuota de la muestra al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir los controles del proceso desde el paquete de reactivos al pocillo de reacción del cartucho de ensayo (pórtico XYZ)
		Transferir el tampón de dilución del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de digestión del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir la enzima desde el paquete de reactivos al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
2	Carril de procesamiento a 37 °C	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de unión y las partículas paramagnéticas en pocillos de reactivos del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de unión y las partículas paramagnéticas de los pocillos de reactivos del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
3	Carril de lavado 1 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
4	Carril de lavado 2 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de lavado 1 en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de lavado 1 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera

5	Carril de lavado 3 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de lavado 2 en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo. Transferir el tampón de lavado 2 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar los imanes
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
6	Carril de lavado 4	Recuperar el cartucho de ensayo desde la lanzadera
	(imán pequeño)	Mezclar el tampón de lavado 3 en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo. Transferir el tampón de lavado 3 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
7	Carril de elución (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de elución en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de elución del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Transferir el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo al recipiente de reacción. Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
8	Carril de preparación de PCR	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir los reactivos de PCR desde el paquete de reactivos al recipiente de reacción (pórtico XYZ). Transferir el tapón al recipiente de reacción y sellar. Transferir el recipiente de reacción sellado al termociclador (pórtico XYZ). Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
9	Carril de residuos	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el cartucho de ensayo a los residuos

5

9 a N	Termociclador	Amplificar y monitorear el contenido del recipiente de reacción
N+1	Pórtico XYZ	Transferir el recipiente de reacción a los residuos

10

15

20

25

Para incorporar el uso del carril de calentamiento del cartucho, se entrelaza el procesamiento de una serie de cartuchos de ensayo. Dentro de un paso dado (X), en aproximadamente 50 segundos después de moverse en el carril de presentación de CLU y recibir una parte alícuota de la muestra, el cartucho de ensayo (N) se mueve a una de las dos posiciones de la lanzadera de transferencia. La lanzadera se mueve al carril de calentamiento del cartucho y recupera el cartucho de ensayo anterior (N-1) en la serie del calentador de cartucho en la posición abierta restante, después transfiere el cartucho de ensayo actual (N) al calentador de cartuchos. El cartucho de ensayo anterior (N-1) se devuelve entonces al carril de presentación de CLU por la marca de 60 segundos del paso (X) para el procesamiento adicional hasta el final del paso (X), después de lo cual se mueve al siguiente carril en el protocolo designado para el cartucho de ensayo (N-1) en el inicio del paso (X+1). Esto deja la lanzadera de transferencia vacía. Un tercer cartucho de ensayo (N+1) se mueve al carril de presentación de CLU en el inicio del paso (X+1), recibe una parte alícuota de la muestra, y se mueve a la lanzadera de transferencia en aproximadamente 50 segundos después del inicio del paso (X+1). El cartucho de ensayo (N) se devuelve al carril de presentación de CLU en la marca de 60 segundos del paso posterior (X+1) para el procesamiento adicional después que se cambia al carril de calentamiento del cartucho para el siguiente cartucho de ensayo (N+1) en la serie, y así sucesivamente.

Ejemplo 3: ARN: Ensayo del virus de la hepatitis C

Paso	Carril/dispositivo	Operaciones
1	Carril de presentación de CLU	Transferir la parte alícuota de la muestra al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir los controles del proceso desde el paquete de reactivos al pocillo de reacción del cartucho de ensayo (pórtico XYZ)
		Transferir el tampón de dilución del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de digestión del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir la enzima desde el paquete de reactivos al pocillo de reacción del cartucho de ensayo. Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
2	Carril de procesamiento a 70 °C	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de unión y las partículas paramagnéticas en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de unión y las partículas paramagnéticas de los pocillos de reactivos del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
3	Carril de lavado 1 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Aplicar el imán

		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo. Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
4	Carril de lavado 2 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de lavado 1 en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de lavado 1 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
5	Carril de lavado 3 (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de lavado 2 en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de lavado 2 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
6	Carril de lavado 4 (imán pequeño)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de lavado 3 en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo. Transferir el tampón de lavado 3 del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán
		Aspirar el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
7	Carril de elución (imán grande)	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Mezclar el tampón de elución en el pocillo de reactivo del cartucho de ensayo
		Transferir el tampón de elución del pocillo de reactivo del cartucho de ensayo al pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Mezclar el contenido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo
		Aplicar el imán

		Transferir el líquido del pocillo de reacción del cartucho de ensayo al recipiente de reacción
		Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
8	Carril de preparación de PCR	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir los reactivos de PCR desde el paquete de reactivos al recipiente de reacción (pórtico XYZ). Transferir el tapón al recipiente de reacción y sellar. Transferir el recipiente de reacción sellado al termociclador (pórtico XYZ). Transferir el cartucho de ensayo a la lanzadera
9	Carril de residuos	Recuperar el cartucho de ensayo de la lanzadera. Transferir el cartucho de ensayo a los residuos
9 a N	Termociclador	Temperatura fija para la transcripción inversa
		Amplificar y monitorear el contenido del
		recipiente de reacción
N+1	Pórtico XYZ	Transferir el recipiente de reacción a los residuos

Para incorporar el uso del carril de calentamiento del cartucho, se entrelaza el procesamiento de una serie de cartuchos de ensayo. Dentro de un paso dado (X), en aproximadamente 50 segundos después de moverse en el carril de presentación de CLU y recibir una parte alícuota de la muestra, el cartucho de ensayo (N) se mueve a una de las dos posiciones de la lanzadera de transferencia. La lanzadera se mueve al carril de calentamiento del cartucho y recupera el cartucho de ensayo anterior (N-1) en la serie del calentador de cartucho en la posición abierta restante, después transfiere el cartucho de ensayo actual (N) al calentador de cartuchos. El cartucho de ensayo anterior (N-1) se devuelve entonces al carril de presentación de CLU por la marca de 60 segundos del paso (X) para el procesamiento adicional hasta el final del paso (X), después de lo cual se mueve al siguiente carril en el protocolo designado para el cartucho de ensayo (N-1) en el inicio del paso (X+1). Esto deja la lanzadera de transferencia vacía. Un tercer cartucho de ensayo (N+1) se mueve al carril de presentación de CLU en el inicio del paso (X+1), recibe una parte alícuota de la muestra, y se mueve a la lanzadera de transferencia en aproximadamente 50 segundos después del inicio del paso (X+1). El cartucho de ensayo (N) se devuelve al carril de presentación de CLU en la marca de 60 segundos del paso posterior (X+1) para el procesamiento adicional después que se cambia al carril de calentamiento del cartucho para el siguiente cartucho de ensayo (N+1) en la serie, y así sucesivamente.

U. Arquitectura de control del sistema

El control y coordinación de las actividades de los subsistemas descritos anteriormente se proporciona por una o más computadoras. En un ejemplo, el control del sistema se distribuye entre un controlador primario y una pluralidad de controladores secundarios. El controlador primario puede incluir una o más computadoras, que proporcionan una interfaz de usuario y transmiten los comandos primarios a los controladores secundarios. Cada subsistema puede incorporar un controlador secundario que recibe los comandos del controlador primario. Los ejemplos de controladores secundarios incluyen tarjetas compactas de control de movimiento, conocidas también como tarjeta cMCC, y tarjetas de control derivadas de cMCC. Un controlador secundario se configura para recibir un comando primario desde una computadora del sistema y después procesa el comando primario para generar una serie de comandos secundarios que se transmiten a los efectores incorporados en el subsistema para cumplir el comando primario. Los ejemplos de los comandos primarios recibidos desde el controlador primario incluyen, pero no se limitan a la designación de una posición de un componente del sistema o temperatura de un componente del sistema. Los ejemplos de comandos secundarios generados por un controlador secundario incluyen, pero no se limitan a la velocidad de rotación en un motor específico, la duración de rotación en un motor específico y la tensión aplicada a un elemento de control de temperatura. Los ejemplos de efectores sobre los que actúa el controlador secundario incluyen motores paso a paso giratorios, motores paso a paso lineales, elementos de calentamiento resistivos y elementos de enfriamiento termoeléctricos. Adicionalmente, un controlador secundario puede monitorear la realimentación del subsistema y utilizar esa realimentación para generar comandos secundarios correctivos según sea necesario. Los ejemplos de realimentación proporcionados a un controlador secundario incluyen, pero no se

limitan a la información relacionada con la posición real de un componente del subsistema o con la temperatura real de un componente del subsistema. Los controladores secundarios pueden usarse también para realizar conversión de datos analógicos a digitales.

Las tareas como la generación continua de comandos secundarios, monitoreo posterior y corrección de operaciones y conversión de datos analógicos a digitales son tareas que requieren procesamiento de alta frecuencia en tiempo real. Esta arquitectura de sistema permite ventajosamente el uso de controladores secundarios con microprocesadores especializados, por ejemplo, tarjetas cMCC y tarjetas de control derivadas de cMCC que se optimizan para tareas repetitivas de alta frecuencia. Los controladores secundarios también pueden utilizar el sistema en un chip, o SOC, tarjetas que combinan funciones de control y de conversión de datos analógicos. Las tarjetas de control usadas en el controlador secundario pueden incorporar un bus interno que permite la expansión de las funciones del controlador secundario. Tal expansión de la función podría incluir entradas y/o salidas adicionales hacia la tarjeta de control y desde esta, respectivamente. Otro ejemplo de función expandida es proporcionar comunicación con una tarjeta de control terciaria adicional. El uso de un controlador primario con conexiones a los controladores secundarios permite ventajosamente el control preciso y rápido de las funciones del subsistema permitiendo al mismo tiempo el uso de una computadora de propósito general como un controlador primario para proporcionar funciones tales como almacenamiento de datos y una interfaz familiar para el usuario.

Como se indicó anteriormente, los controladores secundarios pueden recibir datos relacionados con el funcionamiento de sus subsistemas asociados. Estos datos pueden servir como realimentación, usados para generar comandos secundarios correctivos. Los datos recibidos por los controladores secundarios también pueden transferirse al controlador primario. Estos datos pueden incluir datos de los codificadores de posición, sensores de posición inicial, procedimientos de alineación automática, corriente suministrada a los elementos de calentamiento, temperaturas alcanzadas por los elementos de calentamiento, perfiles de temperatura de los termocicladores y número de ciclos de trabajo de componentes específicos. Tales datos pueden usarse para determinar si un subsistema o componente del subsistema muestra evidencia de deterioro de su funcionamiento. Si se realiza tal determinación, el sistema puede notificar previamente al usuario el fallo de un subsistema o componente del subsistema, lo que permite al usuario realizar el mantenimiento o programar el servicio en el sistema antes de experimentar un fallo real del sistema. Esto reduce ventajosamente el tiempo de inactividad del sistema.

En algunos ejemplos, los controladores secundarios incorporan elementos de seguridad, que incluyen comandos de apagado para los motores, solenoides o calentadores. Un controlador primario puede conectar en cascada un comando de apagado global a través de los controladores secundarios del sistema. Alternativamente, un comando de apagado global puede originarse con los controladores secundarios o comunicarse entre estos.

En algunas subunidades, el controlador secundario puede asociarse con un circuito de detección que proporciona realimentación al sistema. Como se describió anteriormente, el circuito de detección puede proporcionar una señal que indica cuando una porción de la subunidad entra en contacto o se aproxima a un líquido o a una superficie. En algunos ejemplos este circuito de detección es un circuito de detección de líquidos basado en la capacidad eléctrica como se describió anteriormente, que puede incluir un elemento reactivo que forma parte de un circuito sintonizado en un oscilador controlado por tensión. En algunos ejemplos, el elemento reactivo es una sonda de manejo de líquidos que forma parte del circuito de detección de líquidos. Alternativamente, el elemento reactivo puede ser una extensión conductora de la subunidad que se desecha después del uso. Los ejemplos de extensiones conductoras desechables incluyen, pero no se limitan a milipuntas y micropuntas.

Un circuito de detección puede usarse también para detectar el contacto con superficies conductoras o la proximidad de estas. En un ejemplo, el circuito de detección puede usarse para detectar el acoplamiento exitoso de elementos conductores a un mandril de pipeta que forma parte del circuito. En tal ejemplo, el circuito de detección puede proporcionar una señal que indica el acoplamiento exitoso, y la liberación posterior, de una milipunta conductora (220 de la Figura 6), micropunta (490 de la Figura 12(b)) o tapón del recipiente de reacción (222 de la Figura 5) al mandril de pipeta.

En otro ejemplo, el circuito de detección puede usarse para detectar la aproximación de un mandril de pipeta que forma parte del circuito a uno o más objetivos conductores que se colocan dentro de la trayectoria de la propipeta. Esta estrategia puede ser una serie modelada de movimientos que comprende una búsqueda de un objetivo conductor que se inicia una vez que el mandril de pipeta se pone en la proximidad del objetivo conductor. Tal información, cuando se combina con la información respectiva a la posición de un motor paso a paso asociado, puede usarse para automatizar la alineación de la propipeta dentro del sistema. Los objetivos conductores pueden ser componentes del sistema localizados fortuitamente u objetivos conductores incorporados en el sistema para este propósito. Los objetivos conductores pueden incluir salientes que se extienden desde un componente del sistema. Los ejemplos de objetivos conductores salientes incluyen lengüetas sustancialmente planas y pasadores cilíndricos. Alternativamente, un objetivo conductor puede ser un agujero o espacio en una superficie conductora que de lo contrario sería continua.

El controlador primario puede conectarse a un controlador secundario mediante una conexión de red. Esta conexión

puede transmitir la información o puede proporcionar tanto información como energía al controlador secundario. En un ejemplo, la conexión se proporciona por un bus de la red de área del controlador, conocido también como un bus CAN, un bus serie digital que se usa comúnmente en entornos industriales. Alternativamente, la conexión de red entre el controlador primario del sistema y un controlador secundario puede ser una conexión de bus serie universal, RS-485, Ethernet o HSSI. Tales conexiones de red pueden usarse también para proporcionar comunicación entre los controladores secundarios. Las conexiones inalámbricas, tales como Zigbee, Firewire o Bluetooth pueden usarse también para proporcionar comunicación entre un controlador primario y un controlador secundario o entre los controladores secundarios. Tal comunicación entre los controladores secundarios facilita la sincronización de tareas en todo el sistema.

En un ejemplo, la mayoría de los subsistemas del sistema pueden incorporar un controlador secundario. Los subsistemas que incorporan un controlador secundario pueden incluir, como se muestra en la Figura 1 (b), carriles de procesamiento individuales de la unidad de carriles de procesamiento de muestras 116, la lanzadera de transferencia de cartuchos 50, la unidad de carga de cartuchos 112, la unidad de presentación de muestras 110, el dispositivo de transporte XYZ 40, la unidad de propipetas para muestras 70, el módulo de almacenamiento de reactivos 10 y el alojamiento de termocicladores 30. En algunos ejemplos, el controlador secundario dirige las actividades de la subunidad en la cual se incorpora. Alternativamente, un controlador secundario puede dirigir las actividades de la unidad con la cual se incorpora y una o más de otras subunidades. Por ejemplo, un controlador secundario incorporado dentro del alojamiento de termocicladores 30 puede controlar la actividad dentro de la subunidad del termociclador y adicionalmente controlar las actividades dentro del subsistema óptico (Figura 18(c)). En algunos ejemplos una subunidad puede incorporar más de un controlador secundario, cada uno de los cuales dirige las actividades de diferentes porciones de la subunidad. Por ejemplo, el alojamiento de termocicladores (30 de la Figura 1 (b)) puede incorporar dos controladores secundarios, cada uno responsable del control de una porción de la pluralidad de termocicladores alojados dentro del alojamiento de termocicladores. En otros ejemplos pueden usarse múltiples controladores secundarios para controlar una sola función.

Además de los sistemas requeridos para la toma de muestras, materiales fungibles y el manejo del fluido, el sistema puede hacer funcionar uno o más aparatos informáticos para facilitar las funciones descritas en la presente descripción. Cualquiera de los elementos en la Figura 21 puede usar cualquier número adecuado de subsistemas para facilitar las funciones descritas en la presente descripción. Los subsistemas mostrados en la Figura 20 se interconectan mediante un bus del sistema 775. Se muestran los subsistemas adicionales tales como una impresora 774, teclado 778, disco fijo 779 (u otra memoria que comprende medios legibles por computadoras), monitor 776, que se acopla al adaptador de pantalla 782 y otros. Los dispositivos periféricos y de entrada/salida (E/S), que se acoplan al controlador de E/S 771, pueden conectarse al sistema informático por cualquier número de medios conocidos en la técnica, tales como el puerto serie 777. Por ejemplo, el puerto serie 777 o la interfaz externa 781 puede usarse para conectar el aparato informático a una red de área amplia tal como internet, un dispositivo de entrada tipo ratón o un escáner. La interconexión a través del bus de sistema permite que el procesador central 773 se comunique con cada subsistema y controle la ejecución de las instrucciones desde la memoria de sistema 772 o del disco fijo 779, así como también el intercambio de información entre los subsistemas. La memoria de sistema 772 y/o el disco fijo 779 pueden incorporar un medio legible por computadoras.

REIVINDICACIONES

1. Un analizador automático que comprende:
una propipeta (700);
5 un paquete de reactivos (400) que comprende un pocillo (400a) que contiene un reactivo; y
una unidad de almacenamiento de reactivos (124) configurada para contener el paquete de reactivos (400), la
unidad de almacenamiento de reactivos (124) incluye:
una cavidad que contiene el paquete de reactivos (400);
10 un cierre (144a) dispuesto alrededor de la cavidad, el cierre (144a) se configura para asegurar y
alineal el paquete de reactivos (400) dentro de la cavidad, el cierre (144a) incluye un elemento de
liberación (144a-2); y
una cubierta (128) dispuesta sobre la cavidad y el cierre (144a), la cubierta (128) incluye una primera
abertura (128a), en donde la primera abertura (128a) se alinea sobre el pocillo (400a) del paquete de
15 reactivos (400), en donde la propipeta (700) se configura para tener acceso al reactivo contenido en el
pocillo (400a),
caracterizado porque la cubierta incluye una segunda abertura (128b) alineada sobre el elemento de
liberación (144a-2) y porque la propipeta (700) se configura para accionar el elemento de liberación
(144a-2) para liberar el paquete de reactivos (400) del cierre (144a).
- 20 2. El analizador automático de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cierre (144a) es un cierre mecánico.
3. El analizador automático de cualquier reivindicación anterior, en donde el paquete de reactivos (400)
comprende, además, un segundo pocillo, en donde la cubierta (128) incluye, además, una tercera abertura, y
25 la tercera abertura de la cubierta (128) se alinea sobre el segundo pocillo, en donde la propipeta (700) se
configura para tener acceso al segundo pocillo, en donde la primera (128a), la segunda (128b) y la tercera
aberturas se disponen linealmente.
4. El analizador automático de cualquier reivindicación anterior, en donde la propipeta (700) comprende una
30 punta de pipeta adecuada para extenderse a través de la primera abertura (128a) y aspirar el reactivo
contenido en el pocillo (400a).
5. El analizador automático de cualquier reivindicación anterior, en donde la unidad de almacenamiento de
reactivos (124) se configura para contener una pluralidad de paquetes de reactivos en la cavidad, la unidad
35 de almacenamiento de reactivos (124) incluye una pluralidad de cierres que incluyen elementos de liberación
para asegurar la pluralidad de paquetes de reactivos, y la cubierta (128) incluye aberturas para acceder a
cada paquete de reactivos y a su elemento de liberación correspondiente, y en donde la unidad de
almacenamiento de reactivos (124) incluye paredes de contención (422) dispuestas entre los paquetes de
reactivos contenidos en la cavidad.
- 40 6. El analizador automático de cualquier reivindicación anterior, en donde la unidad de almacenamiento de
reactivos (124) comprende, además, un ventilador (180), el ventilador (180) se configura para extraer el calor
de la unidad de almacenamiento de reactivos (124), que comprende un controlador configurado para ajustar
la velocidad del ventilador en respuesta a la temperatura ambiente.
- 45 7. El analizador automático de cualquier reivindicación anterior, donde el paquete de reactivos (400) comprende
un reactivo que es específico para un ensayo para un analito específico.
8. El analizador automático de cualquier reivindicación anterior, en donde el cierre (144a) comprende un
50 sujetador (144a-1) que se configura para acoplar un elemento de acoplamiento (430) del paquete de
reactivos (400), y en donde el sistema comprende, además, un miembro elástico (194) que se interpone entre
el paquete de reactivos (400) y la pared distal (148) cuando el paquete de reactivos (400) se contiene en la
unidad de almacenamiento de reactivos (124), de manera que el miembro elástico (194) proporciona una
55 fuerza impulsora que dirige el paquete de reactivos (400) hacia una pared proximal (130) de la unidad de
almacenamiento de reactivos (124) cuando se desacopla el sujetador (144a-1) del elemento de acoplamiento
(430).
9. El analizador automático de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el miembro elástico (194) se configura
para actuar como una tierra eléctrica.
- 60 10. Un método que comprende:
alineal un paquete fungible en una unidad de almacenamiento (124) que comprende una cavidad, en donde
el paquete fungible comprende materiales fungibles que se manipulan mediante el uso de una propipeta
(700);

asegurar el paquete fungible dentro de la unidad de almacenamiento (124) mediante el acoplamiento de un cierre (144a) dispuesto alrededor de la cavidad y que tiene un elemento de liberación (144a-2) con un elemento de acoplamiento (430) del paquete fungible; caracterizado por liberar el paquete fungible mediante:

- 5 alinear la propipeta (700) con el elemento de liberación (144a-2);
 mover la propipeta (700) hacia el elemento de liberación (144a-2); y
 poner en contacto el elemento de liberación (144a-2) con la propipeta (700), que provoca de esta manera que el cierre (144a) desacople el elemento de acoplamiento (430) del paquete fungible.
- 10 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la propipeta (700) comprende una punta de pipeta adecuada para extenderse dentro de la unidad de almacenamiento (124) y ponerse en contacto con los materiales fungibles del paquete fungible (400).
- 15 12. El método de acuerdo con cualquier reivindicación de la 10 a la 11, en donde el paquete fungible es un bastidor de puntas de pipetas.
13. El método de acuerdo con cualquier reivindicación de la 10 a la 12, en donde el paquete fungible es un paquete de reactivos (400).
- 20 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde
 la propipeta (700) transfiere un ácido nucleico aislado a un recipiente de reacción (221) almacenado en un cartucho de ensayo (200);
 la propipeta (700) transfiere los reactivos contenidos en el paquete de reactivos (400) al recipiente de
25 reacción (221); y,
 la propipeta (700) transfiere el recipiente de reacción (221) a un termociclador.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde
 la propipeta (700) transfiere los reactivos contenidos en el paquete de reactivos (400) a un recipiente de
 reacción (221) almacenado en un cartucho de ensayo (200);
30 la propipeta (700) transfiere un ácido nucleico aislado al recipiente de reacción (221); y,
 la propipeta (700) transfiere el recipiente de reacción (221) a un termociclador.

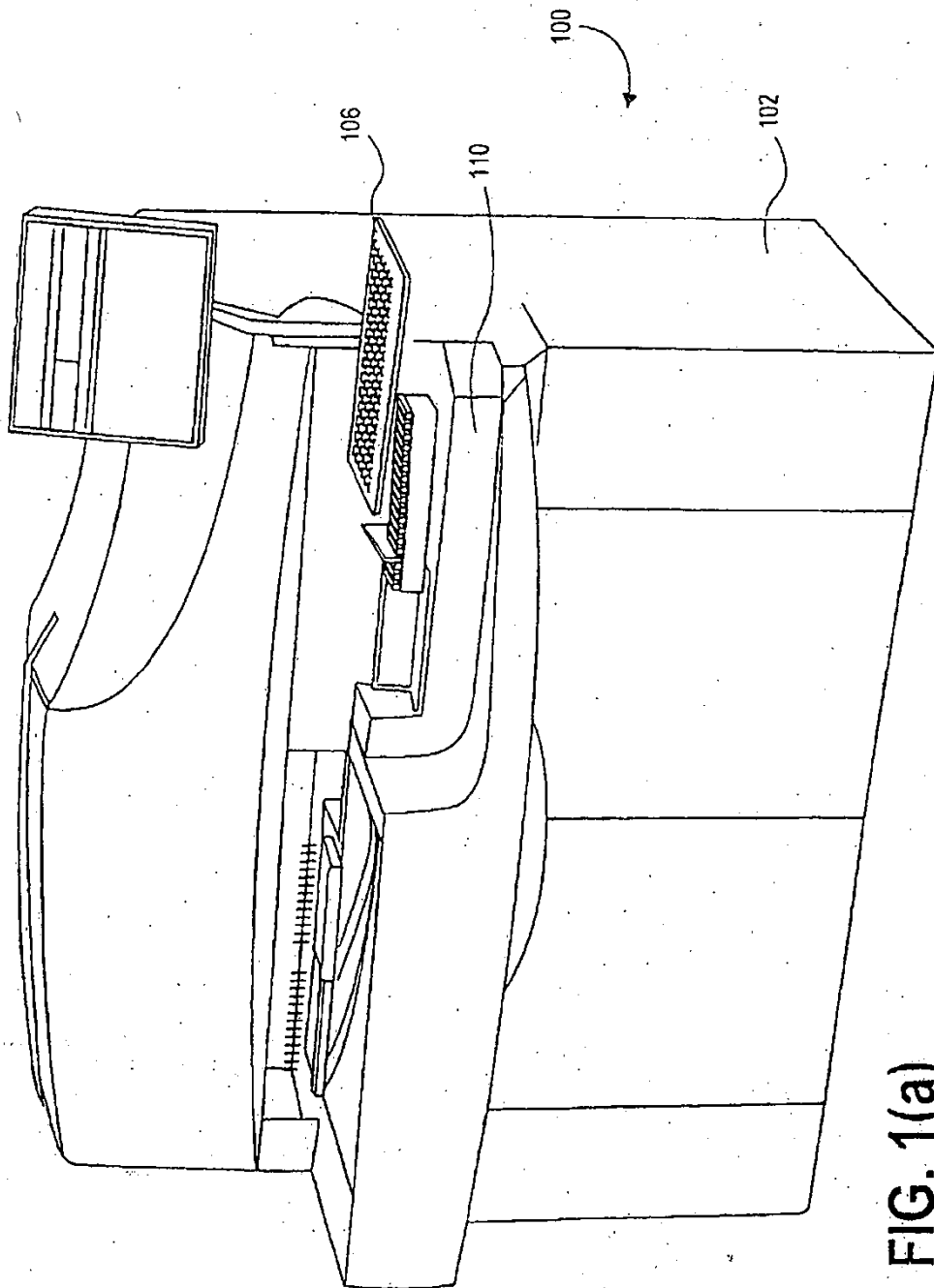


FIG. 1(a)

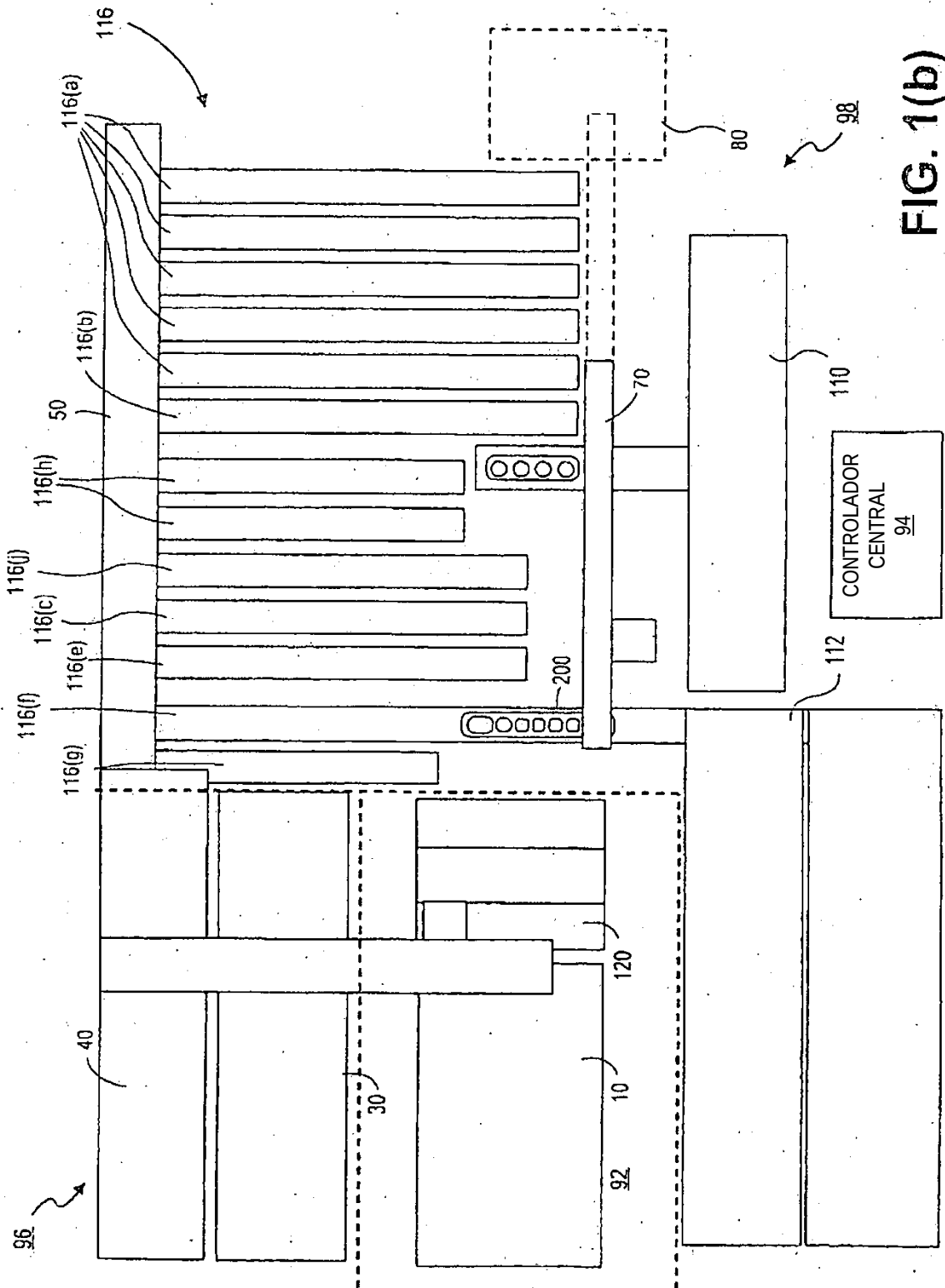
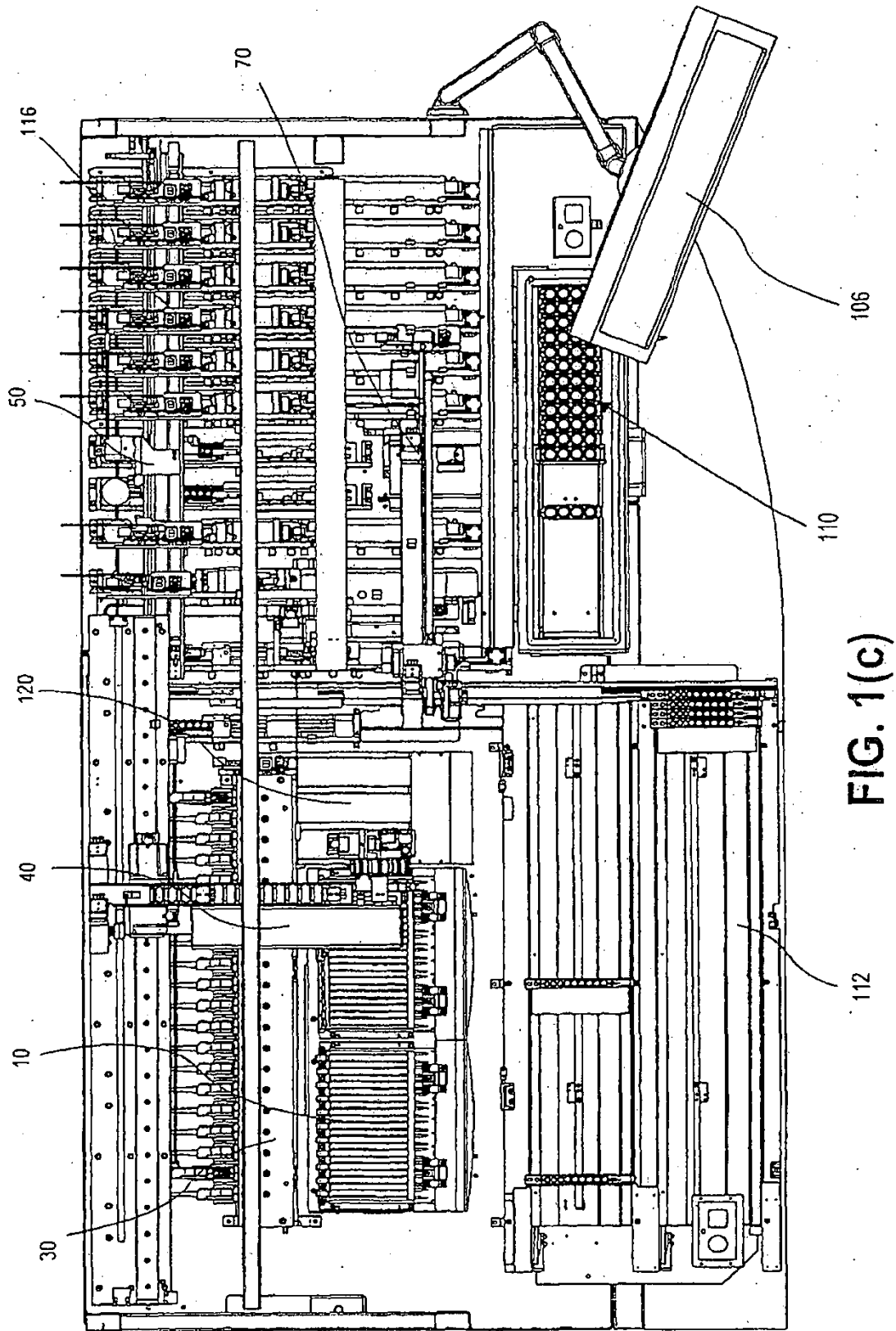


FIG. 1(b)



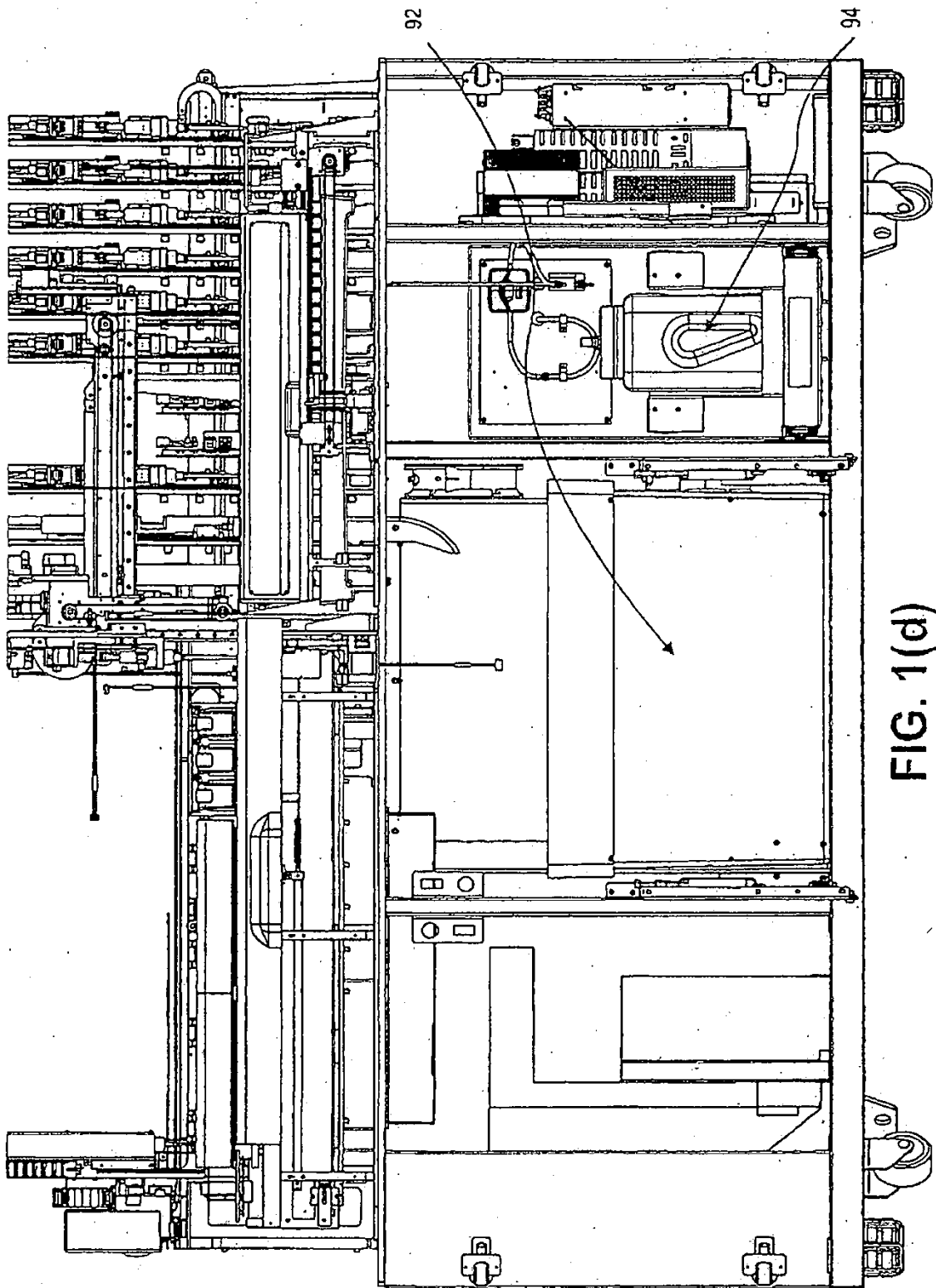


FIG. 1(d)

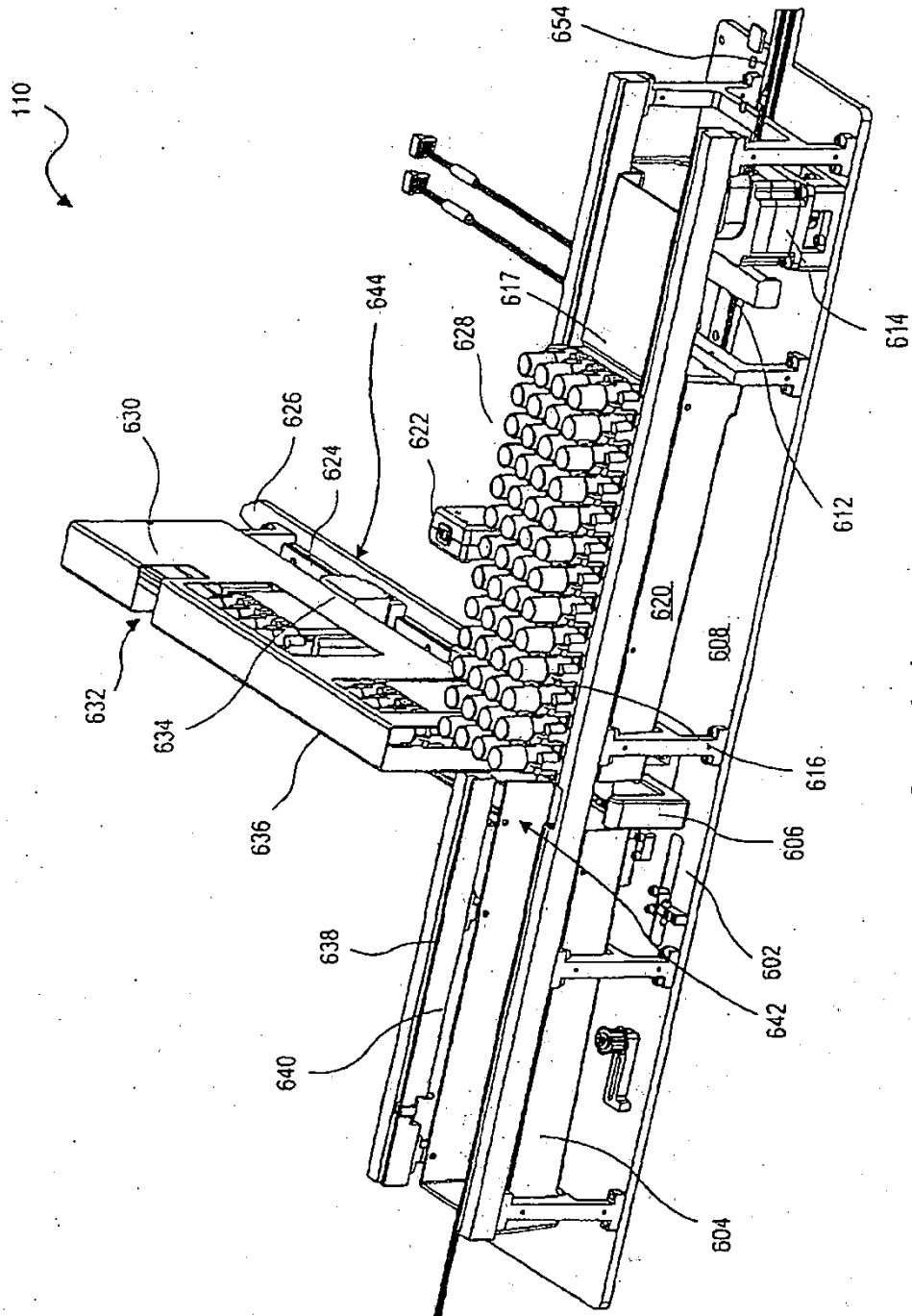
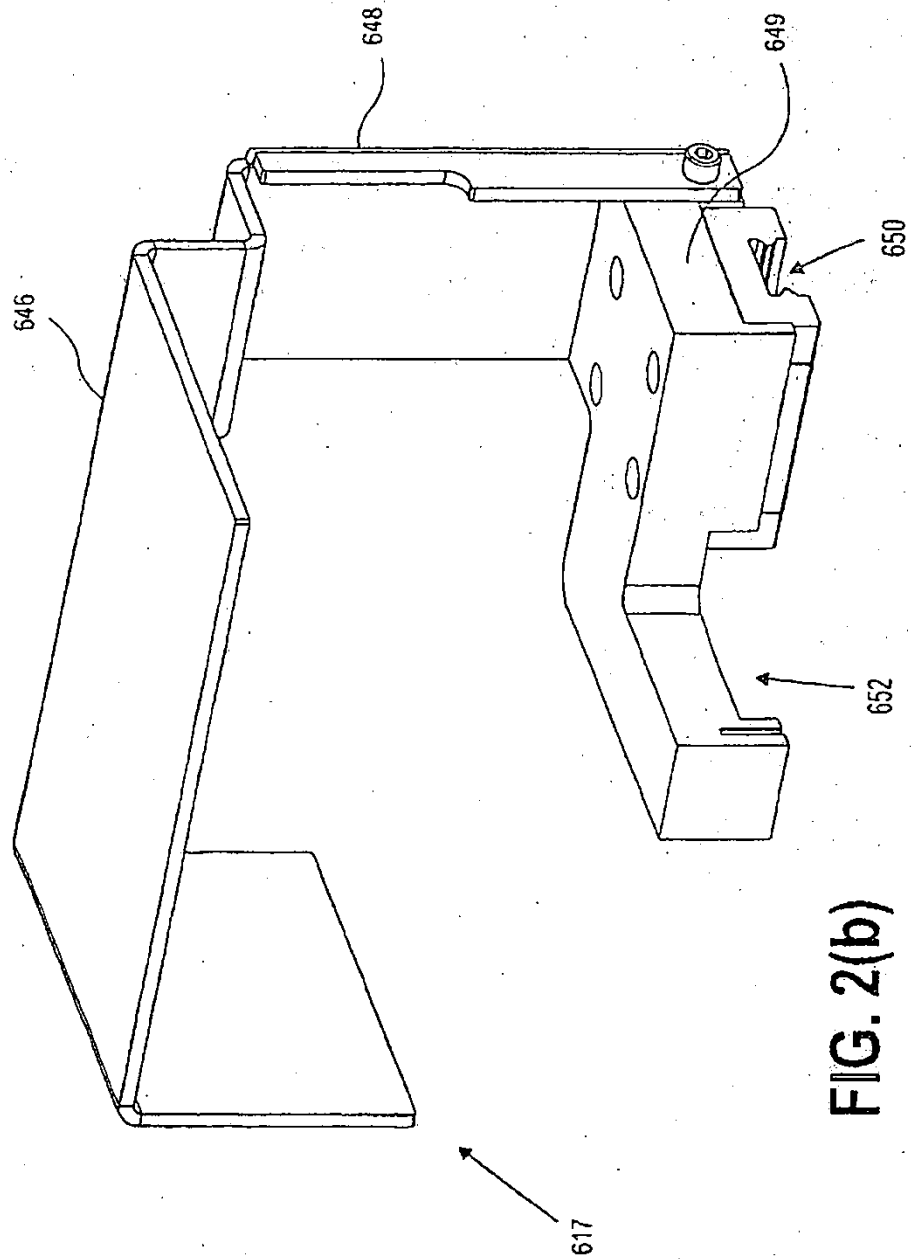


FIG. 2(a)



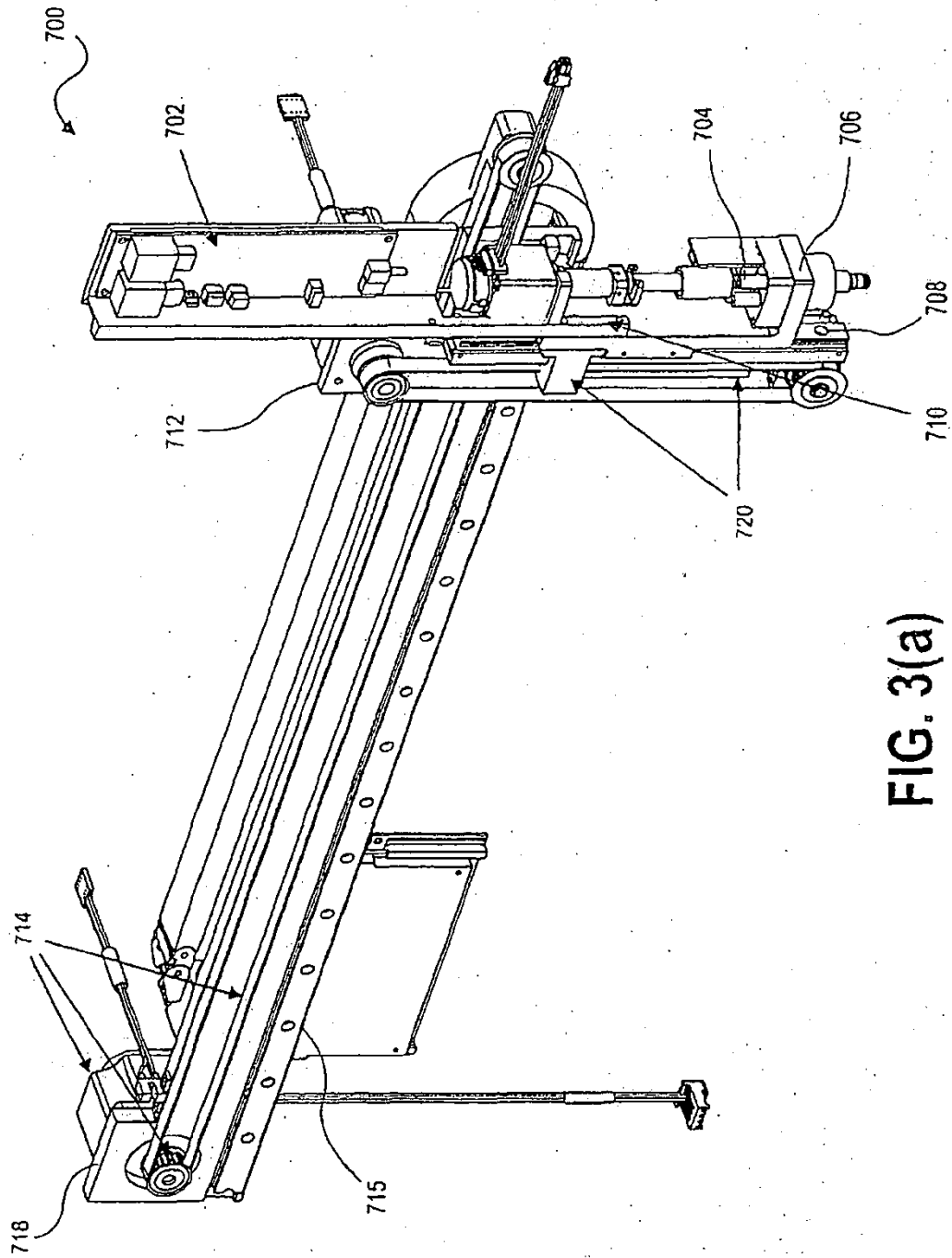


FIG. 3(a)

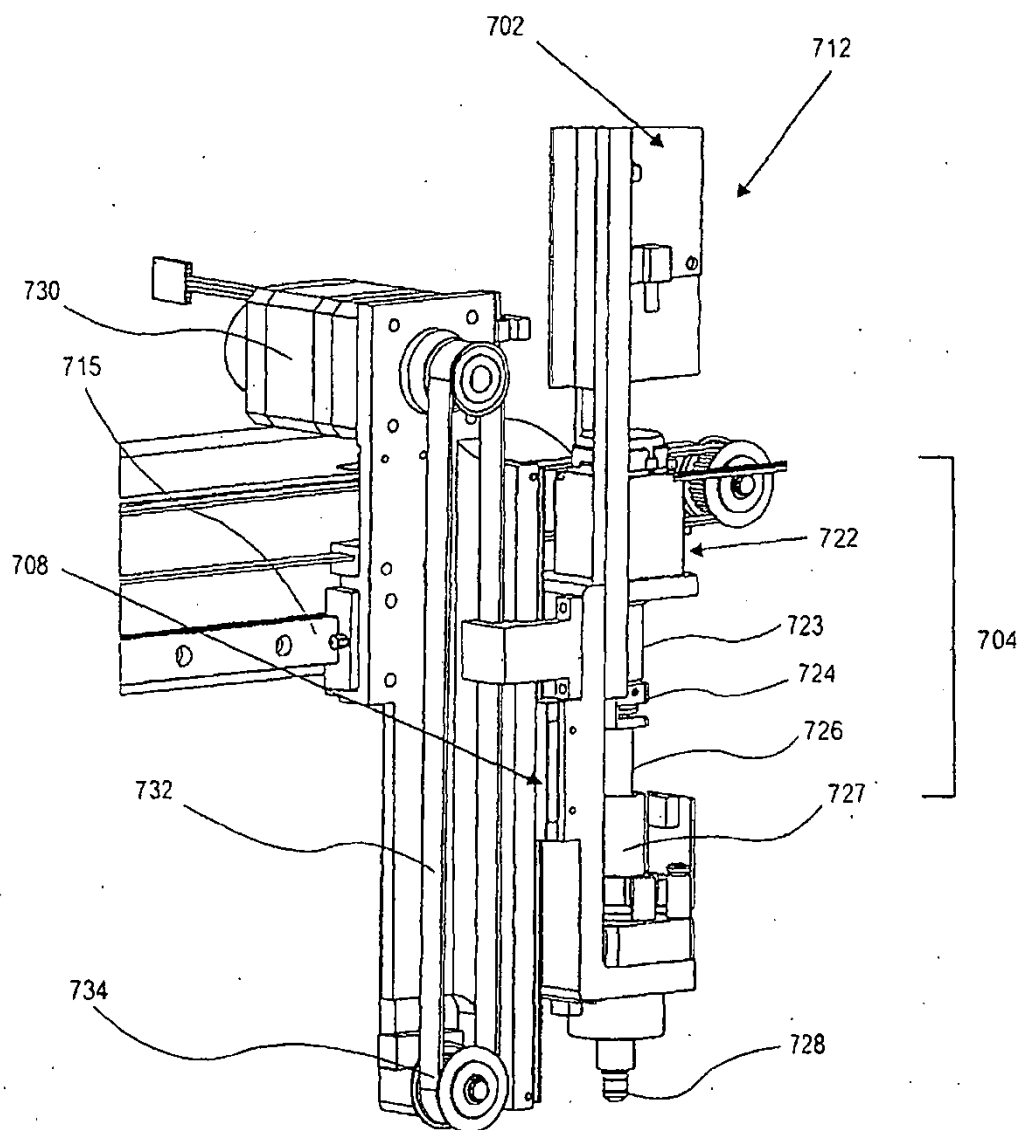


FIG. 3(b)

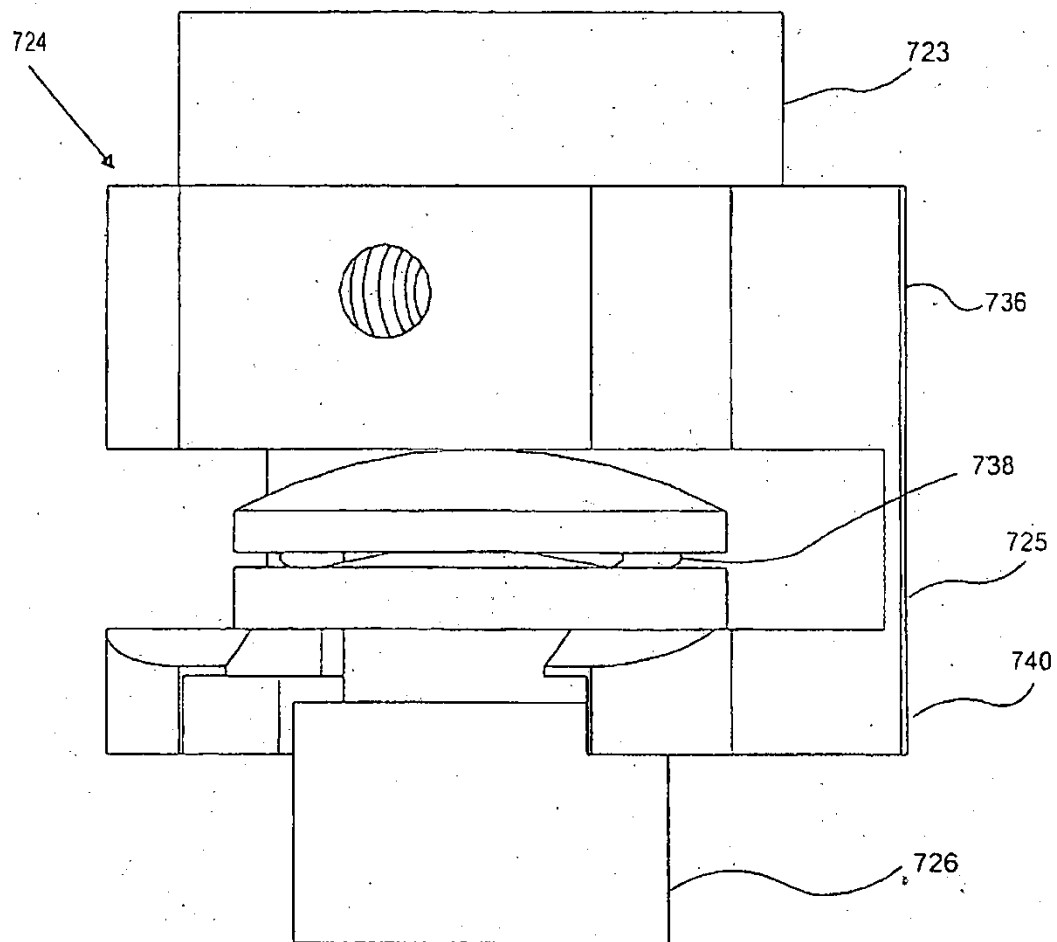


FIG. 3(c)

FIG. 4(a)-1

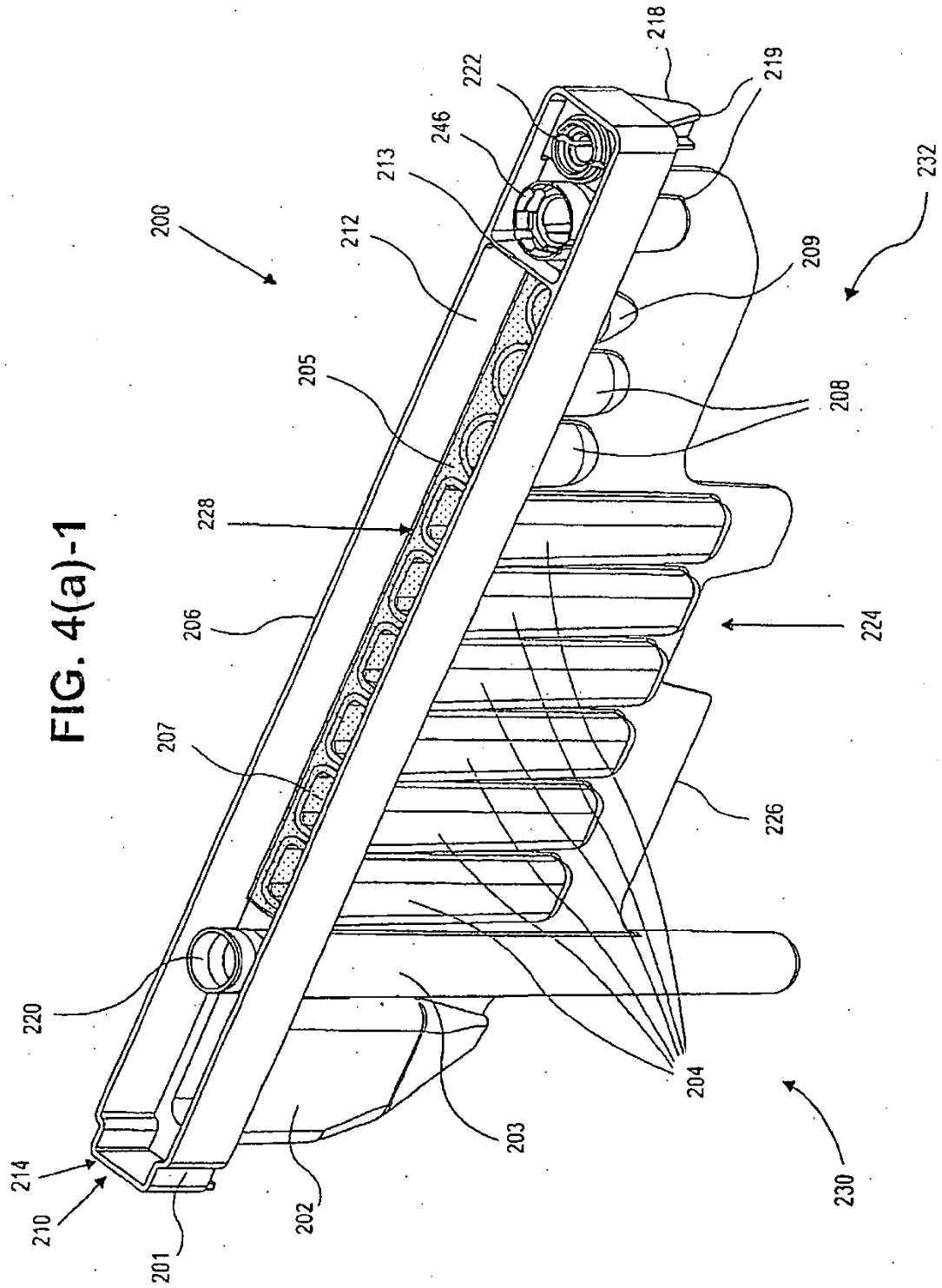
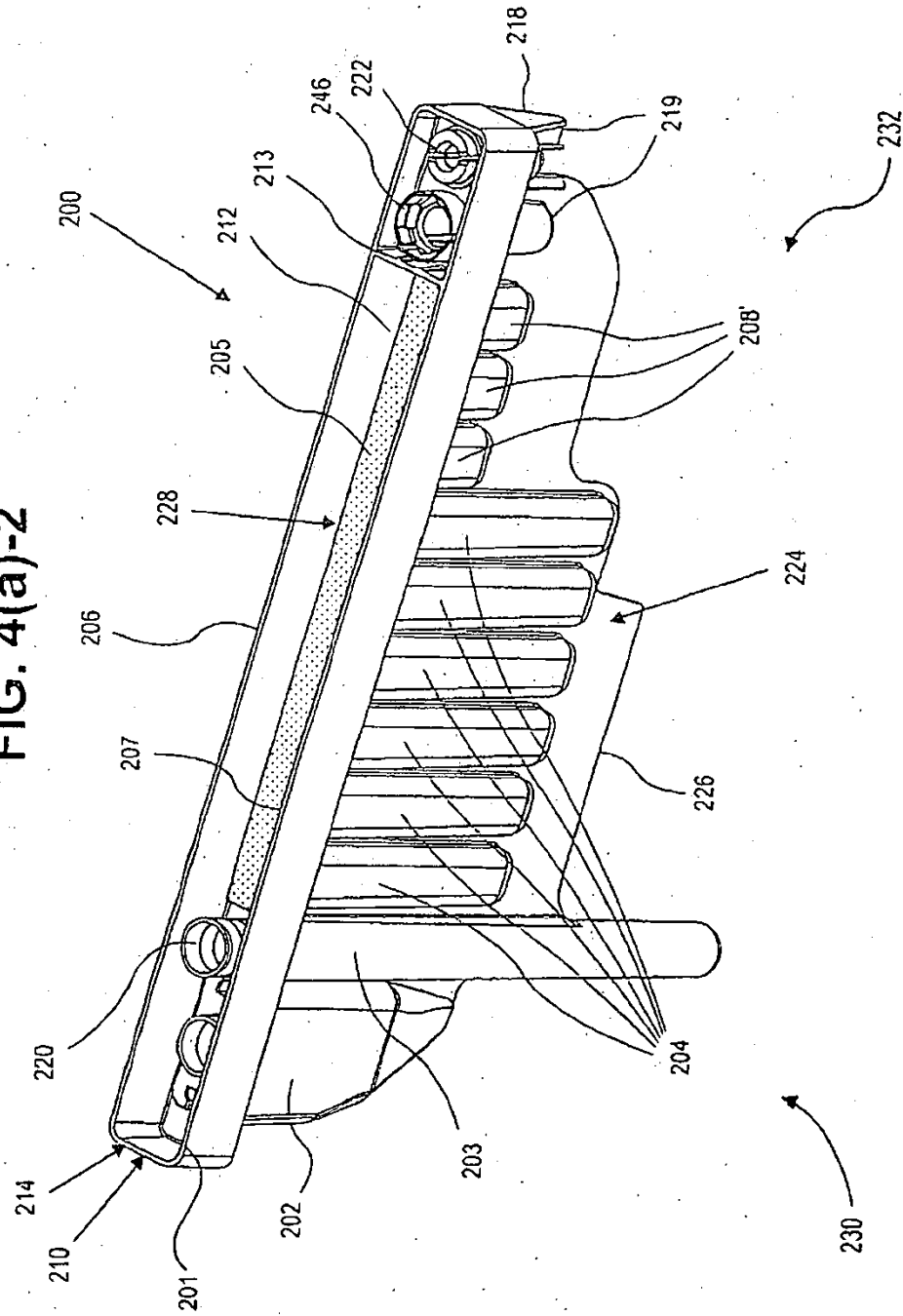


FIG. 4(a)-2



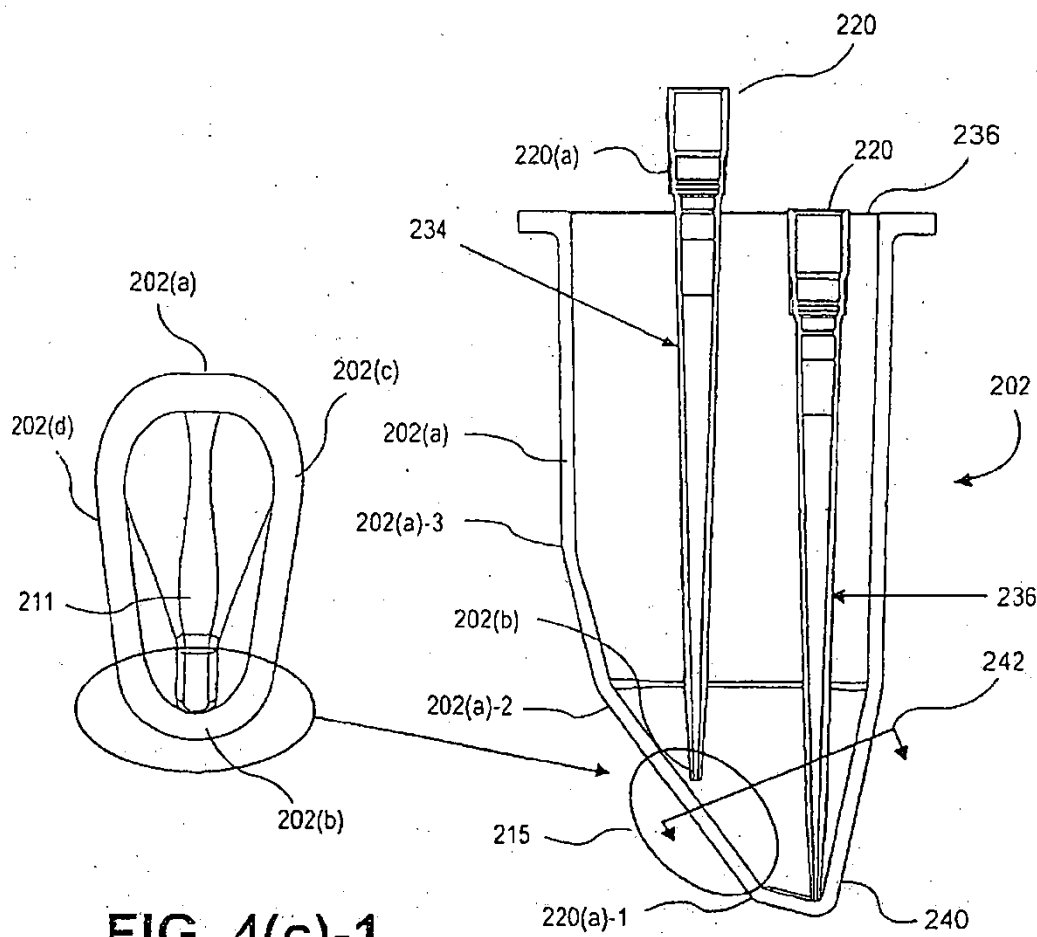


FIG. 4(c)-1

FIG. 4(b)

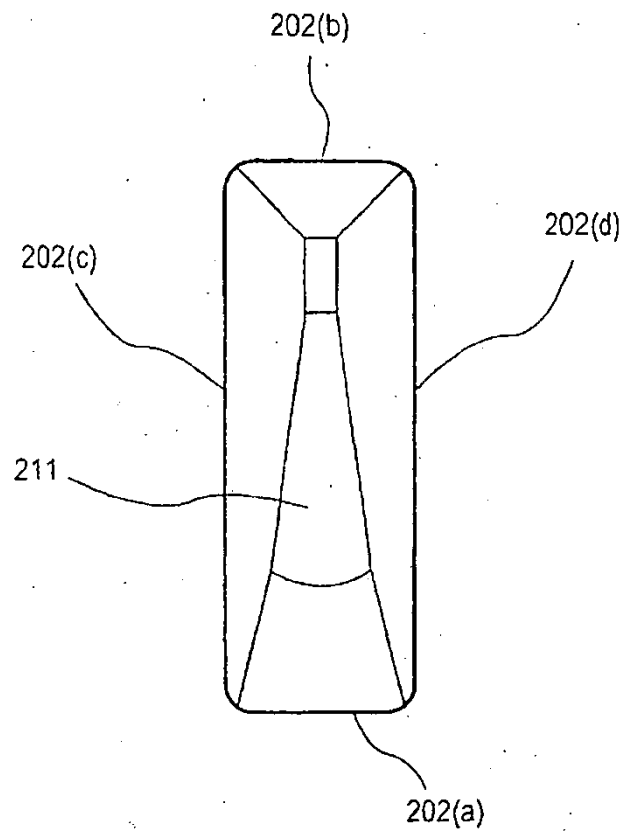


FIG. 4(c)-2

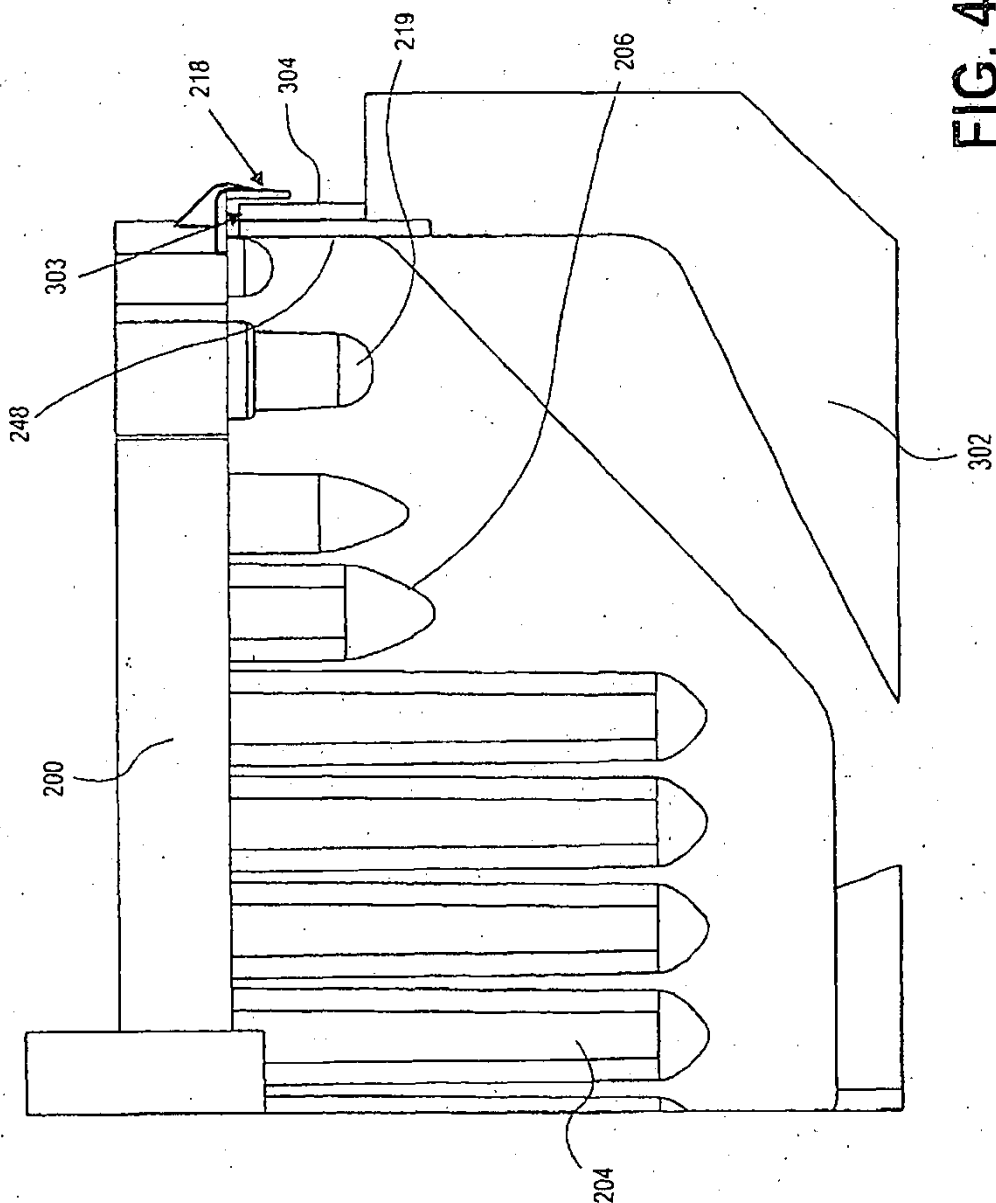


FIG. 4(d)

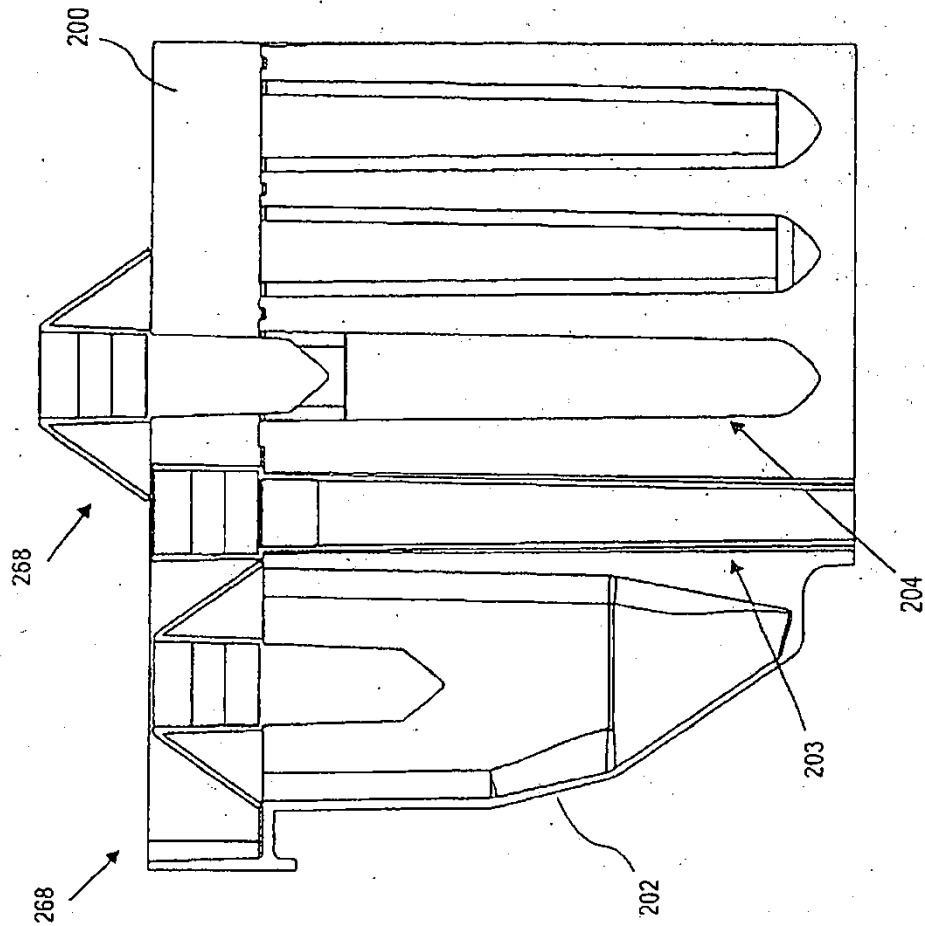


FIG. 4(f)

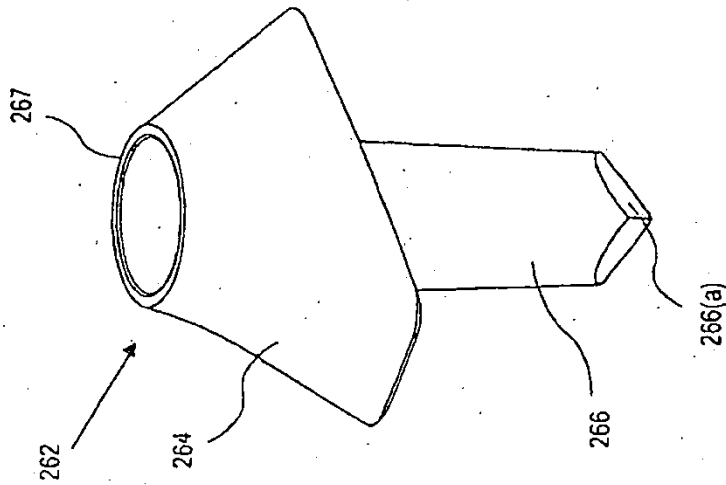


FIG. 4(e)

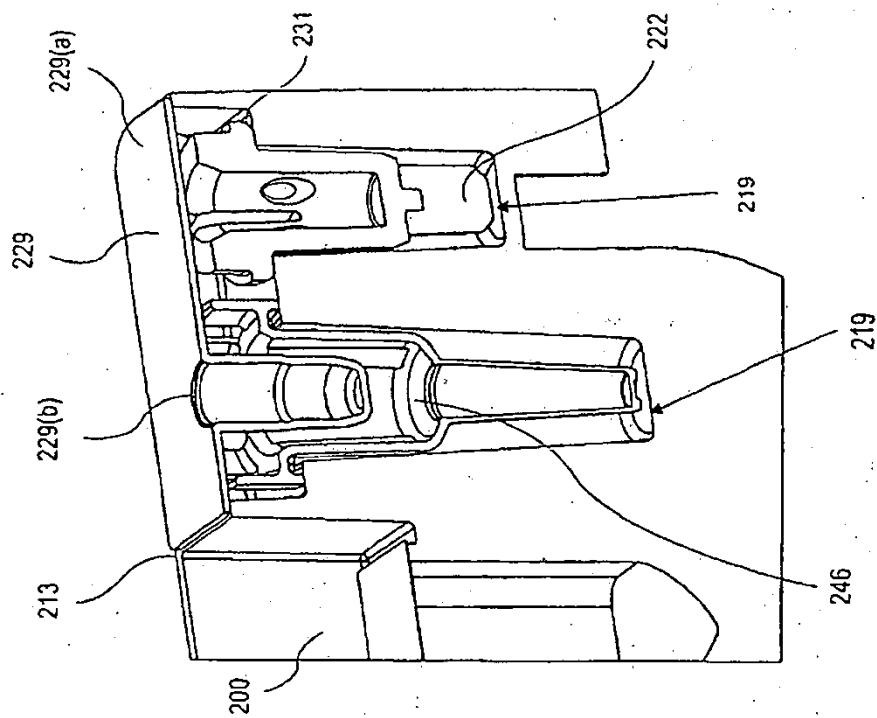
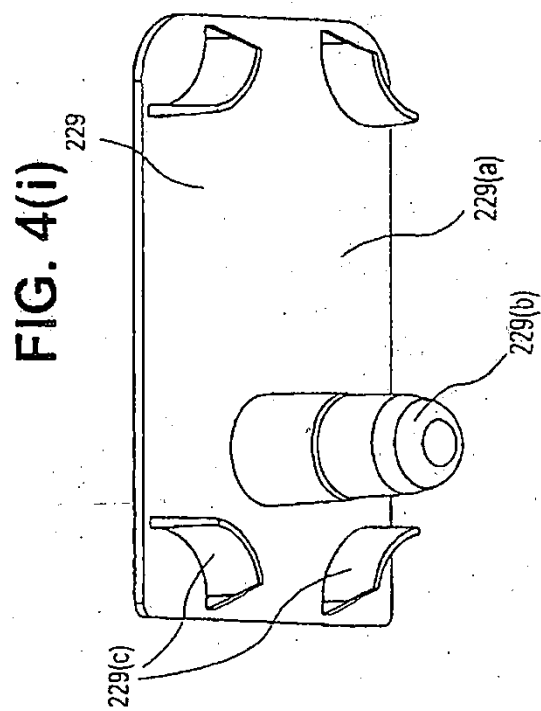
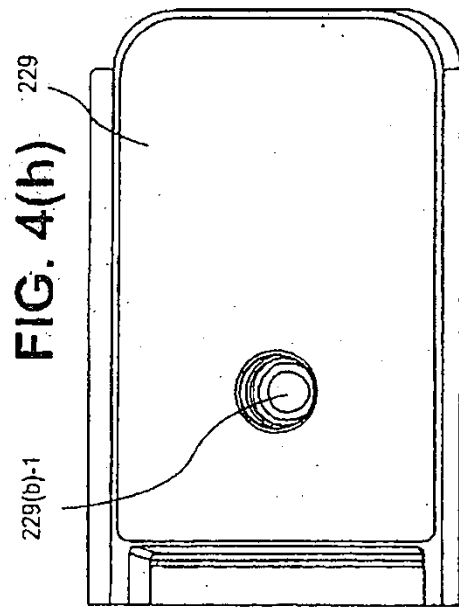


FIG. 4(g)

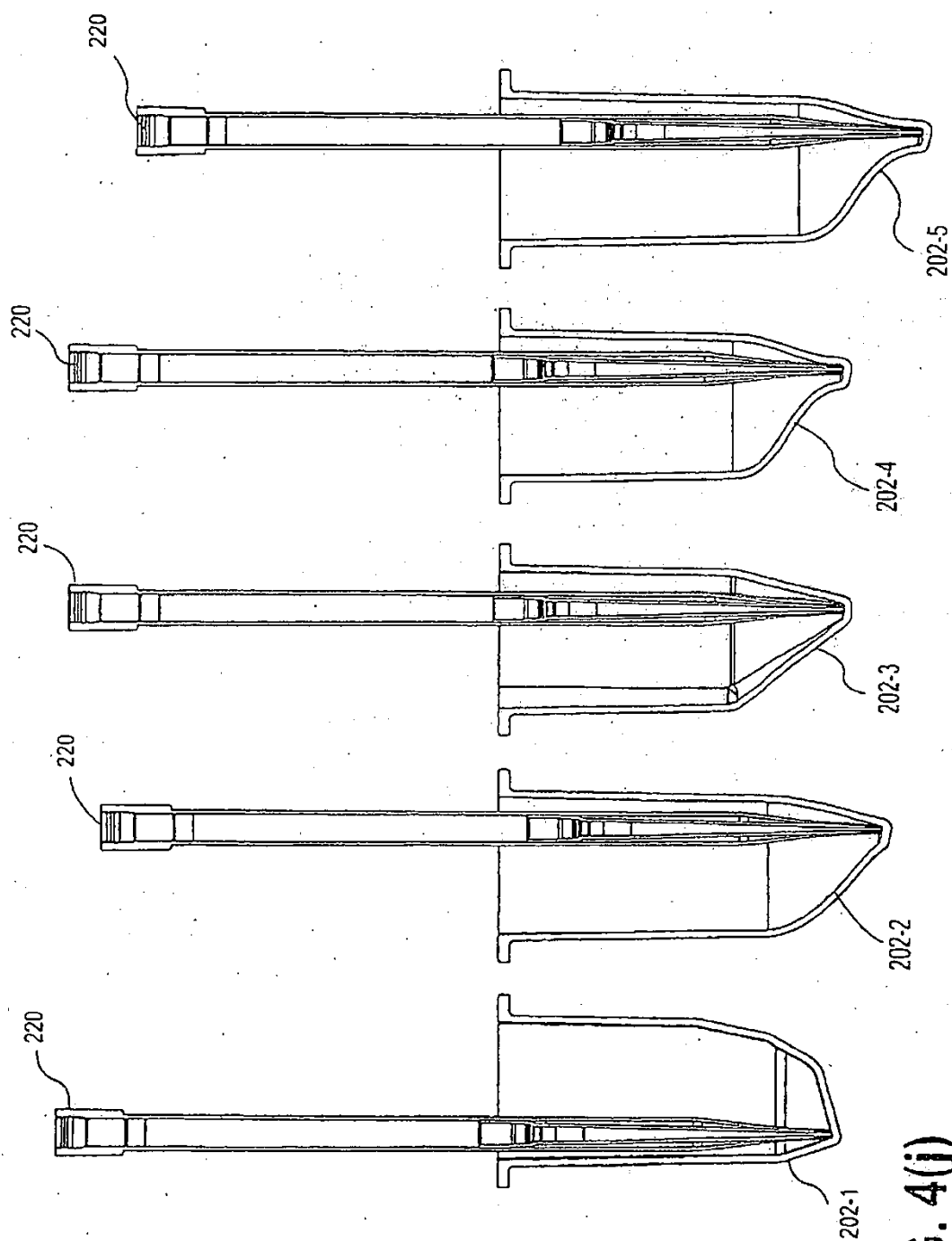


FIG. 4(j)

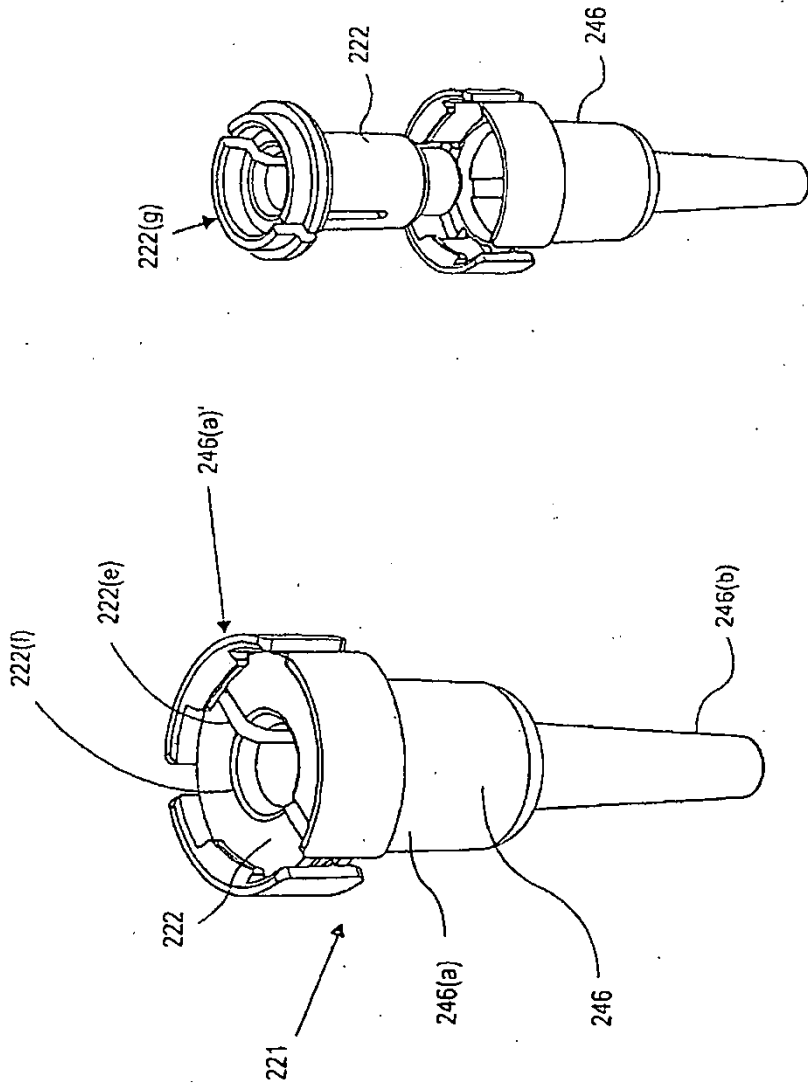


FIG. 5(a)

FIG. 5(b)

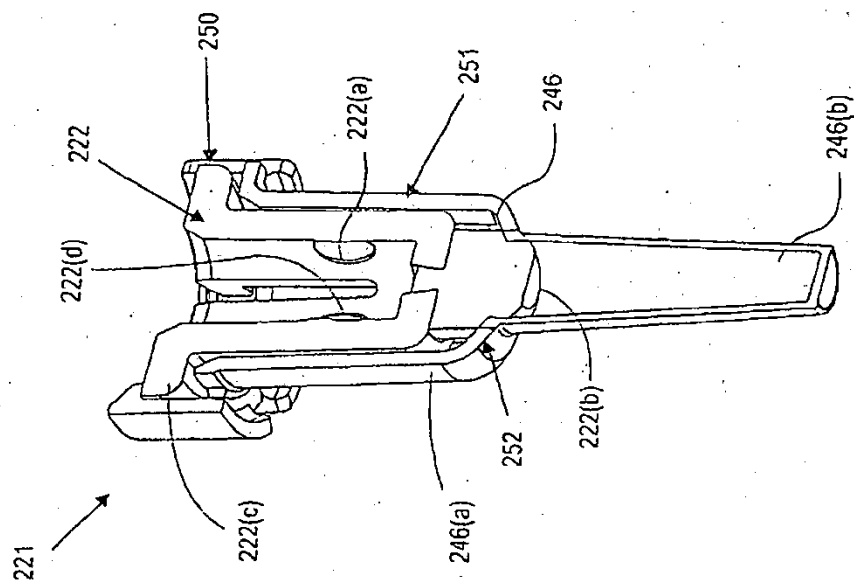
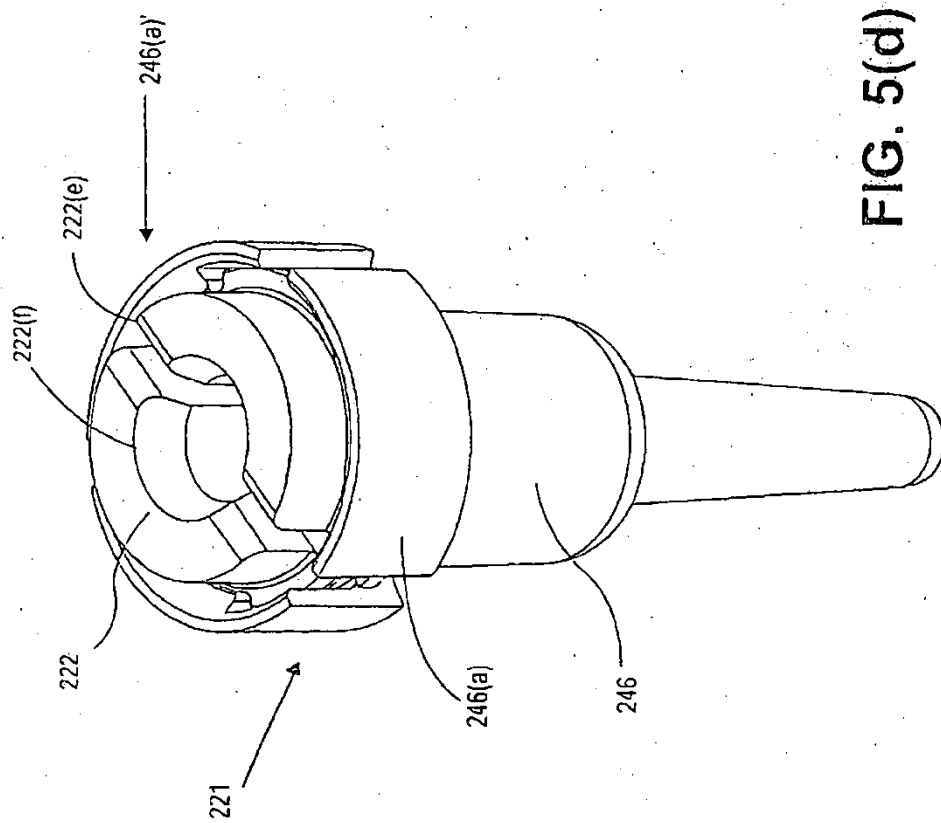


FIG. 5(c)



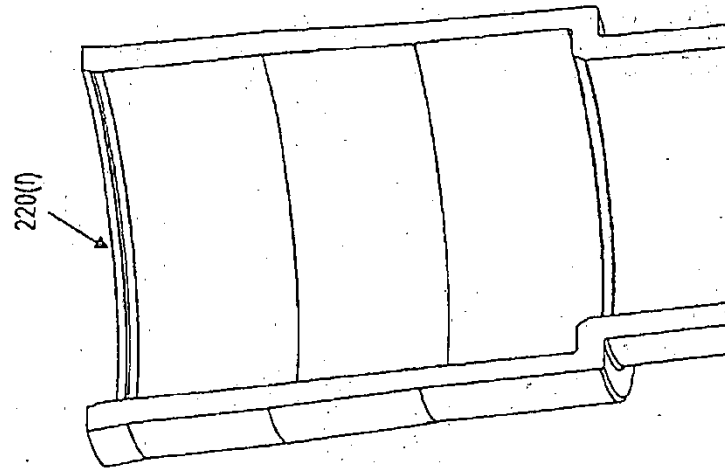


FIG. 6(b)

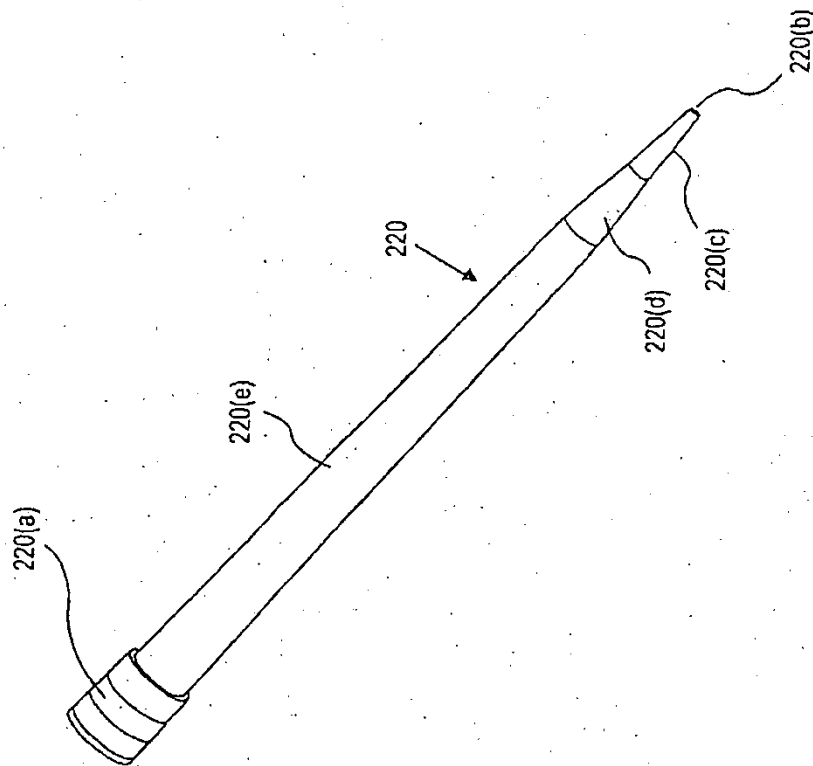


FIG. 6(a)

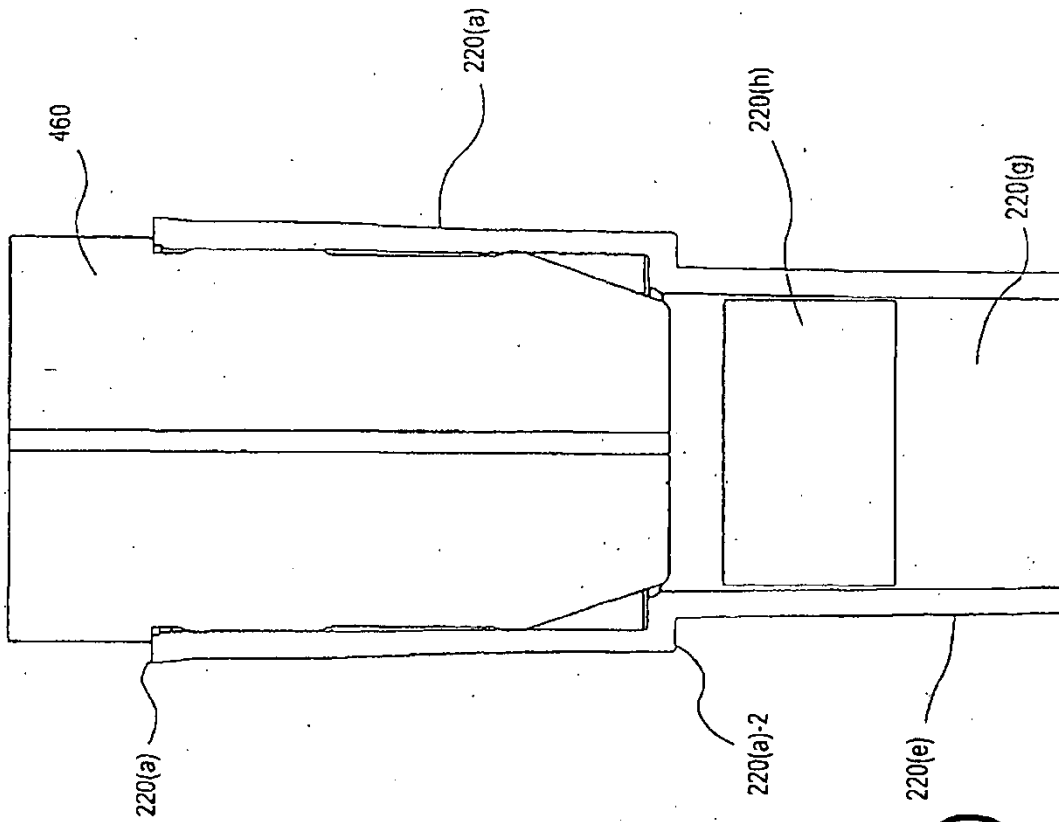
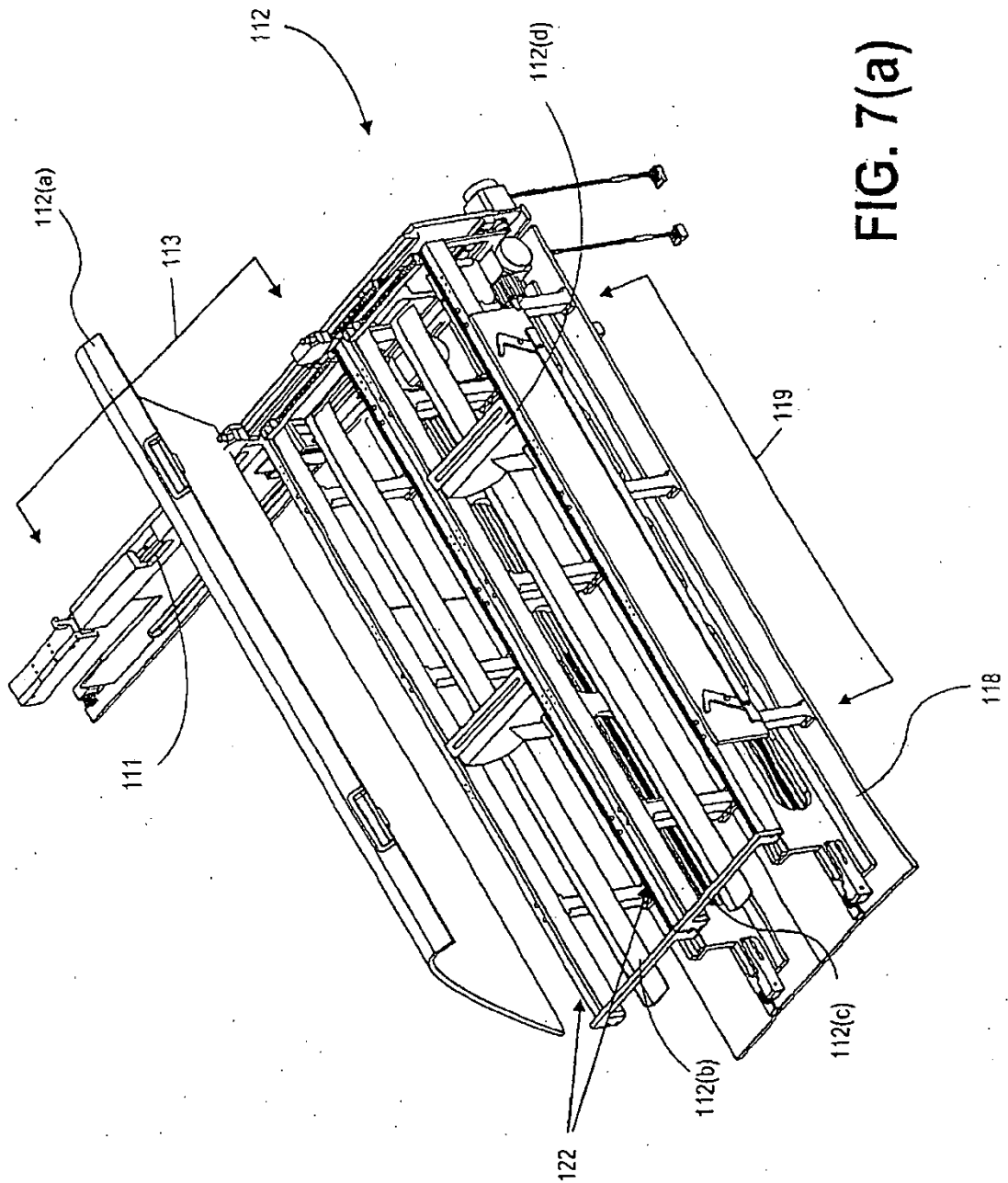
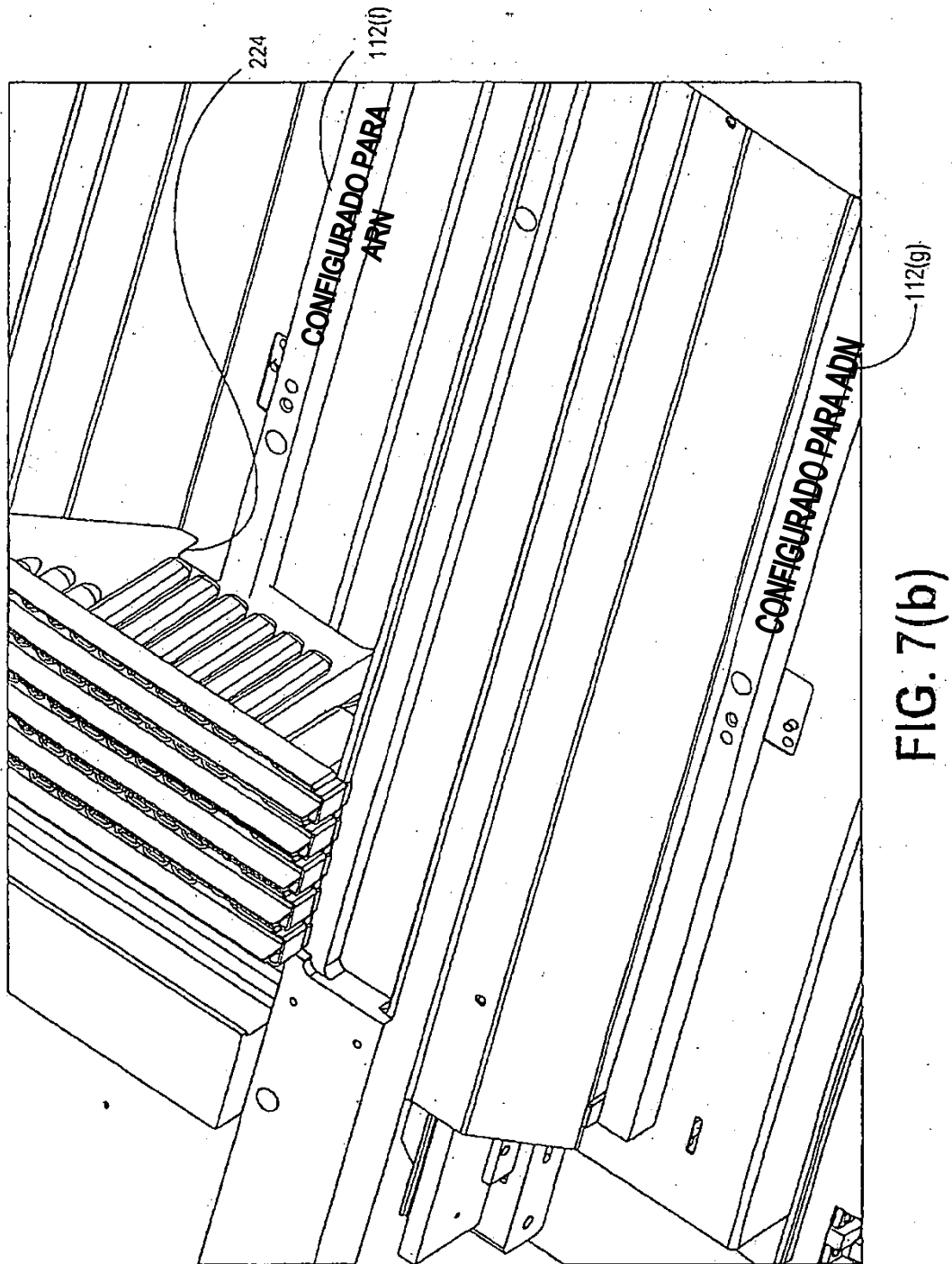


FIG. 6(c)





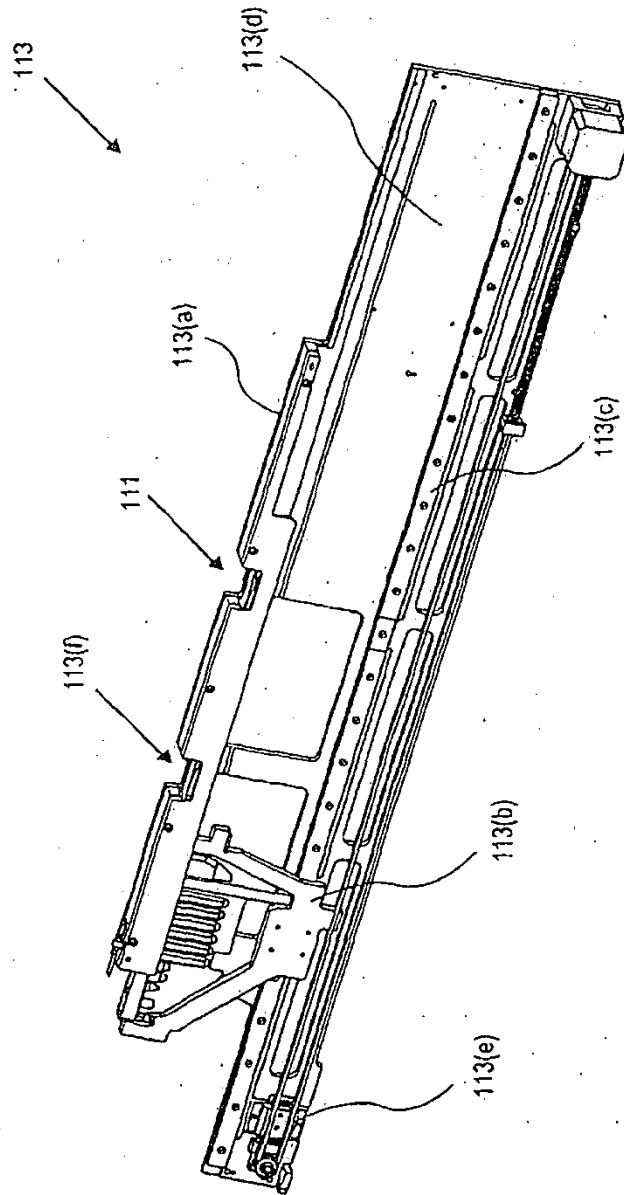


FIG. 7(c)

FIG. 8(a)

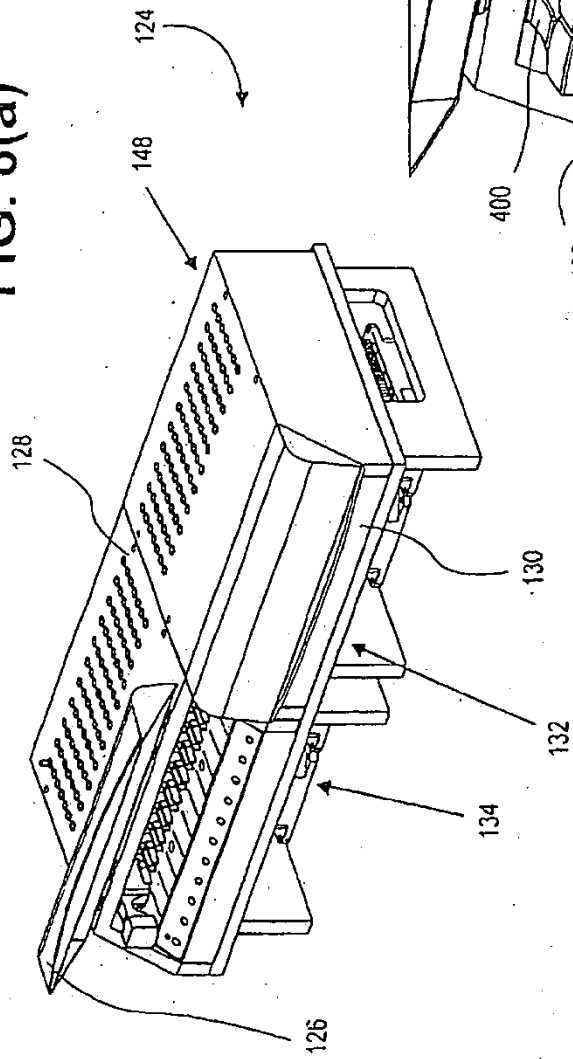
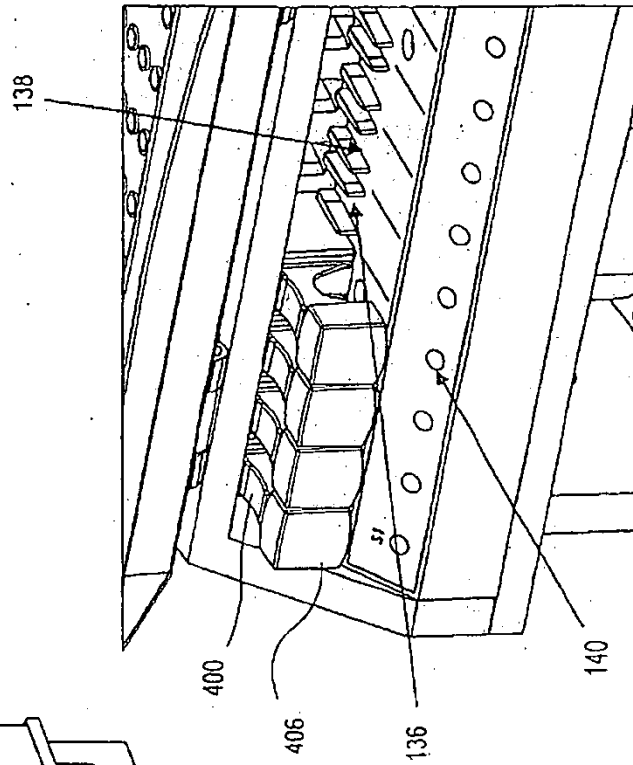


FIG. 8(b)



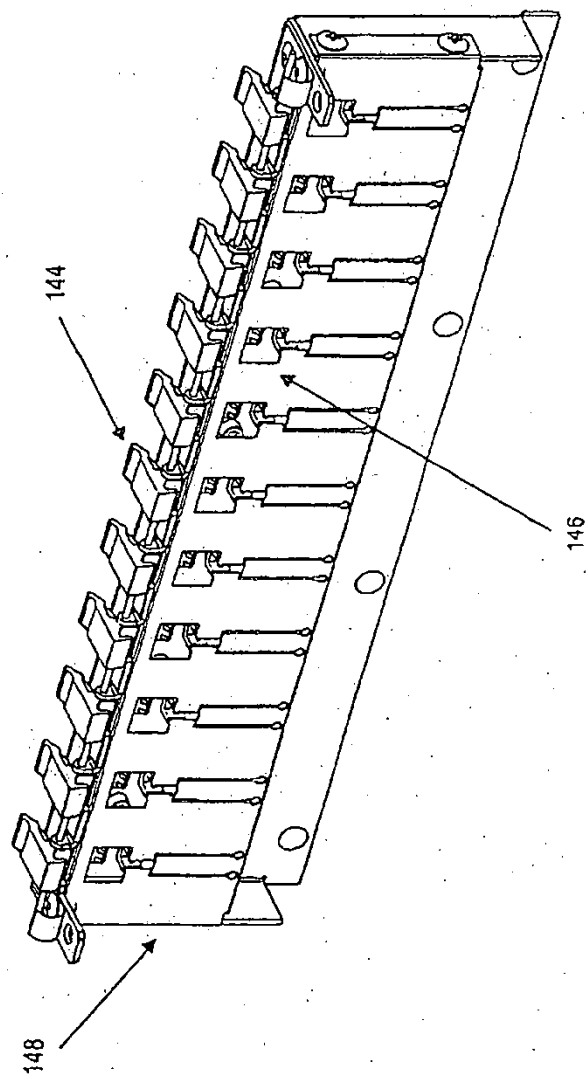


FIG. 8(c)

FIG. 8(d)

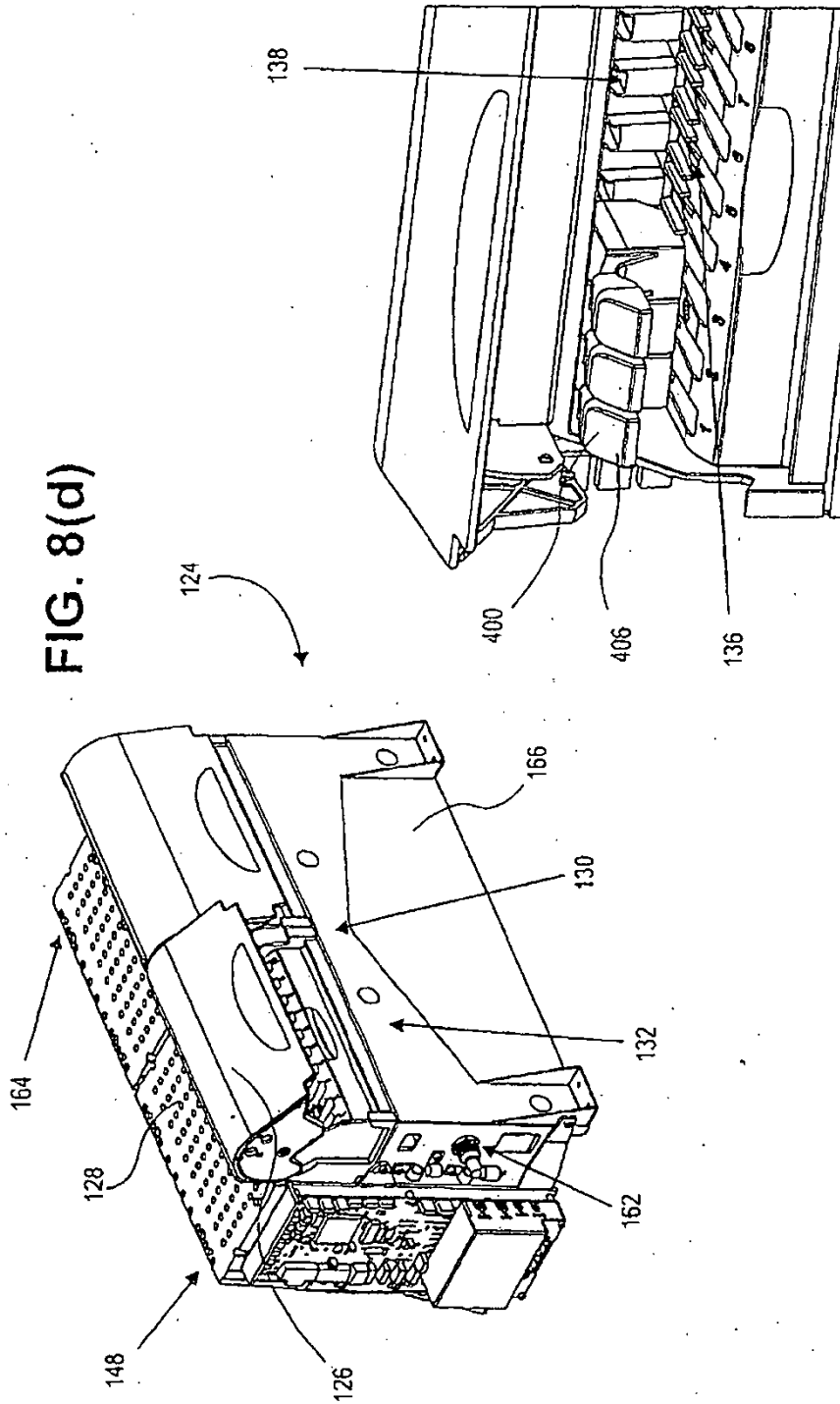


FIG. 8(e)

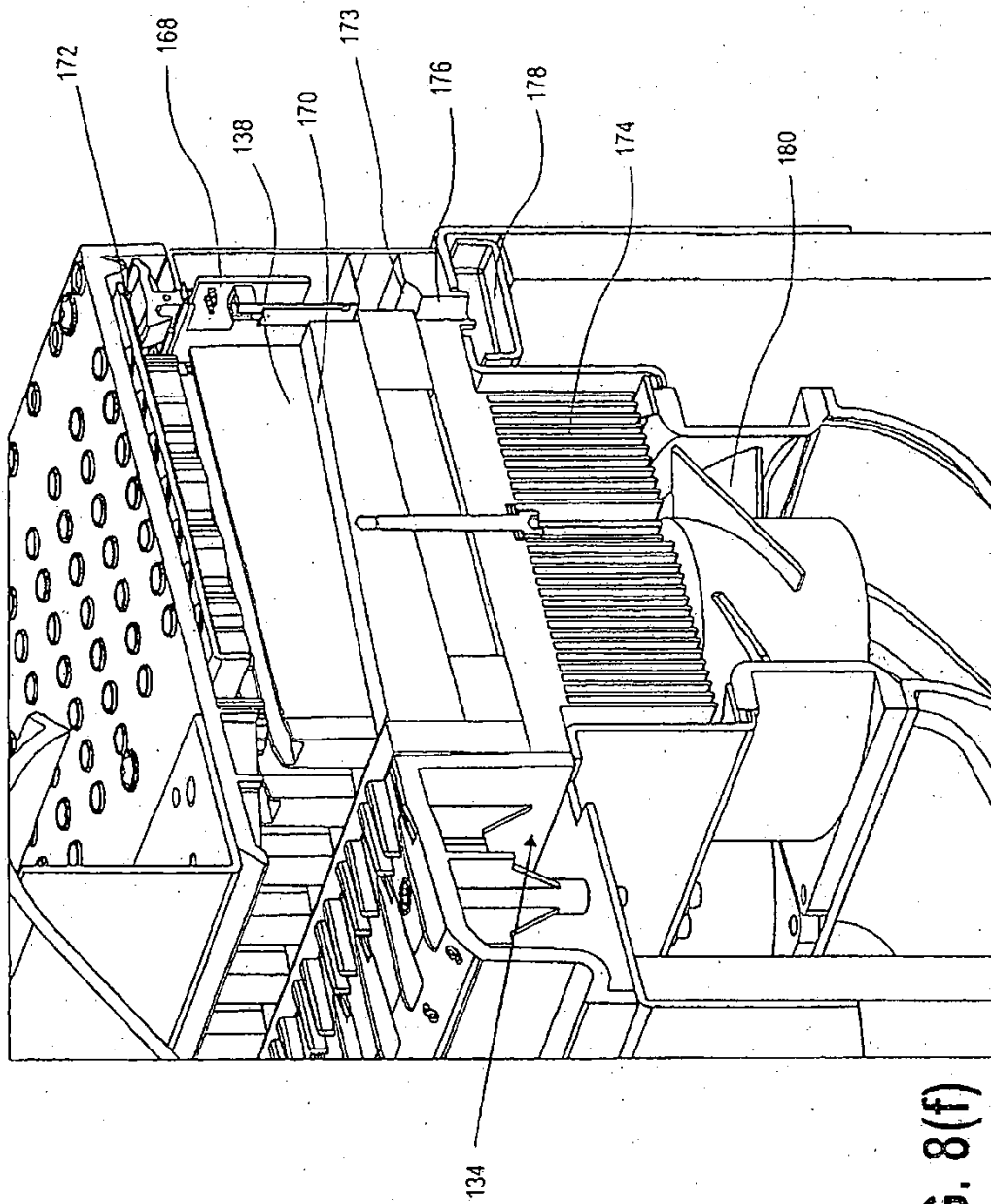
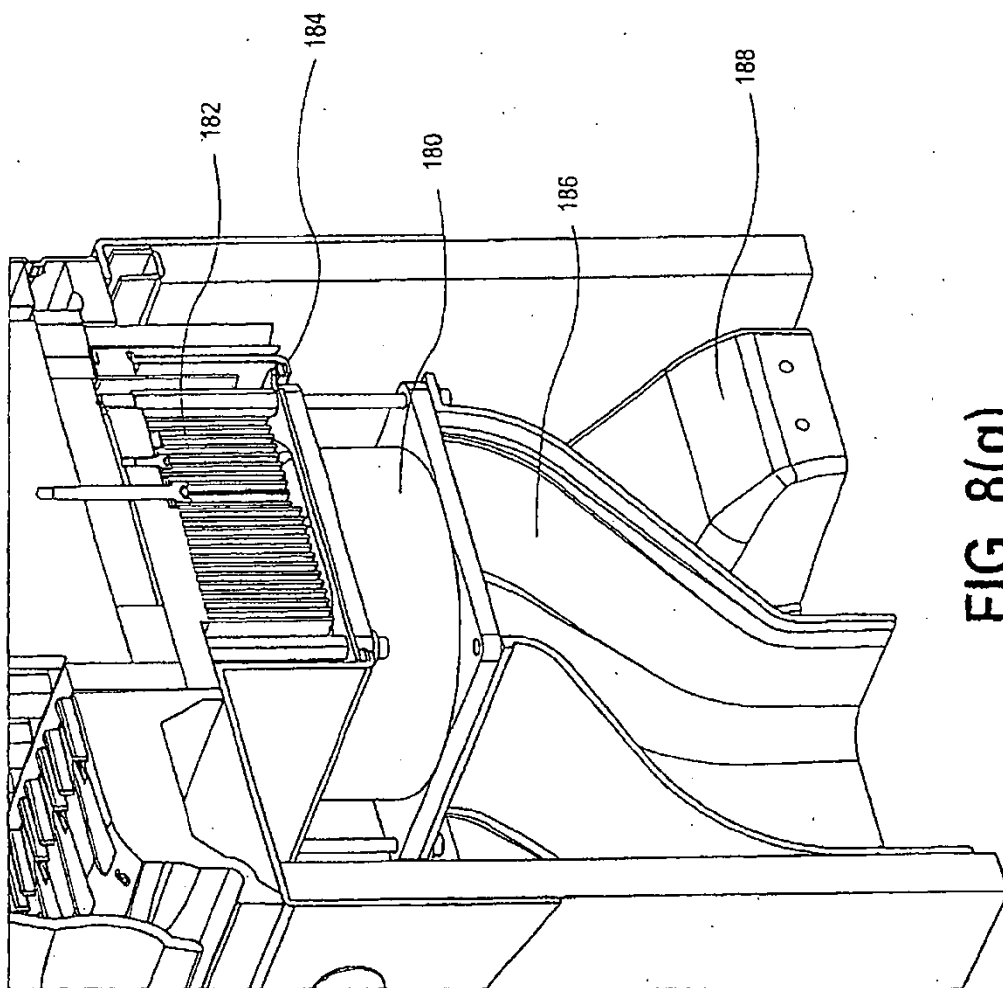


FIG. 8(f)



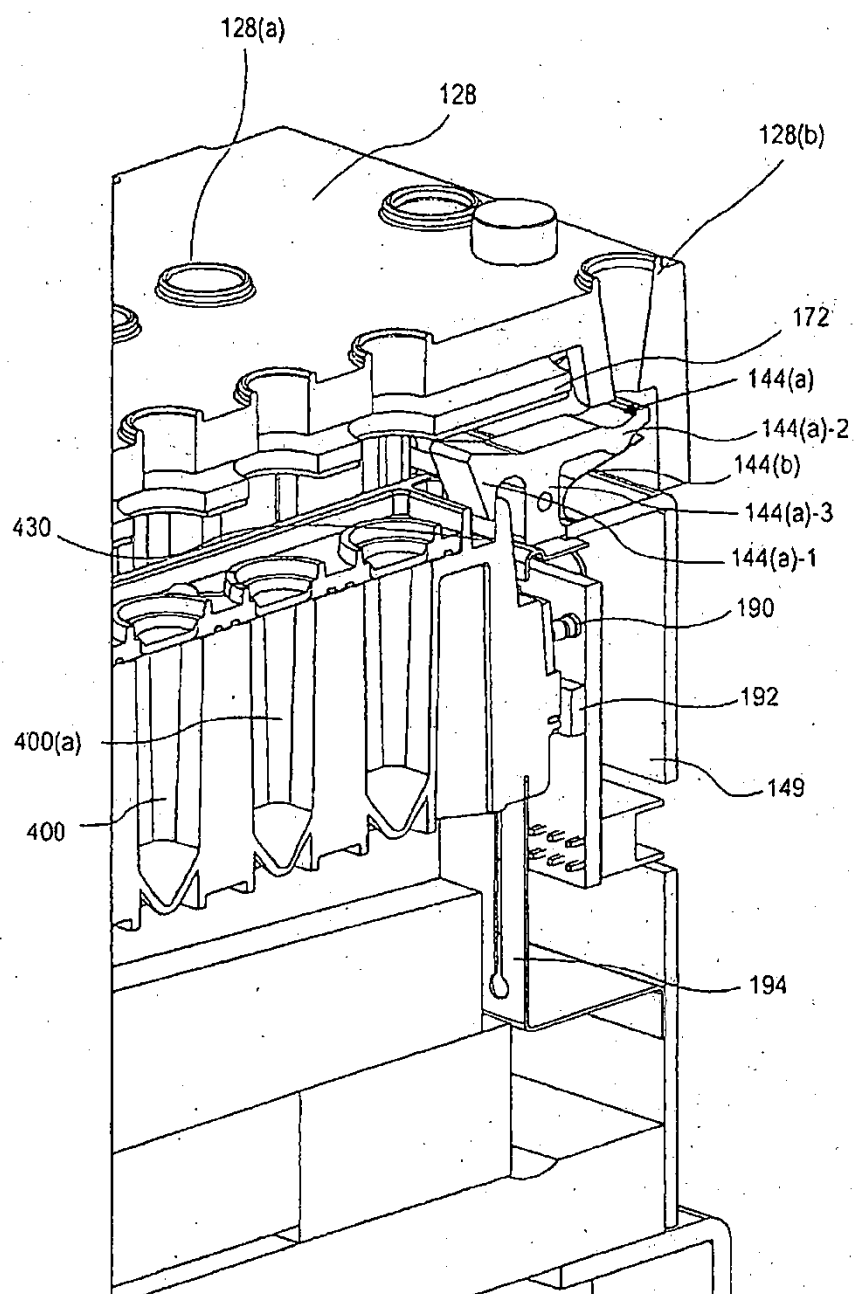


FIG. 8(h)

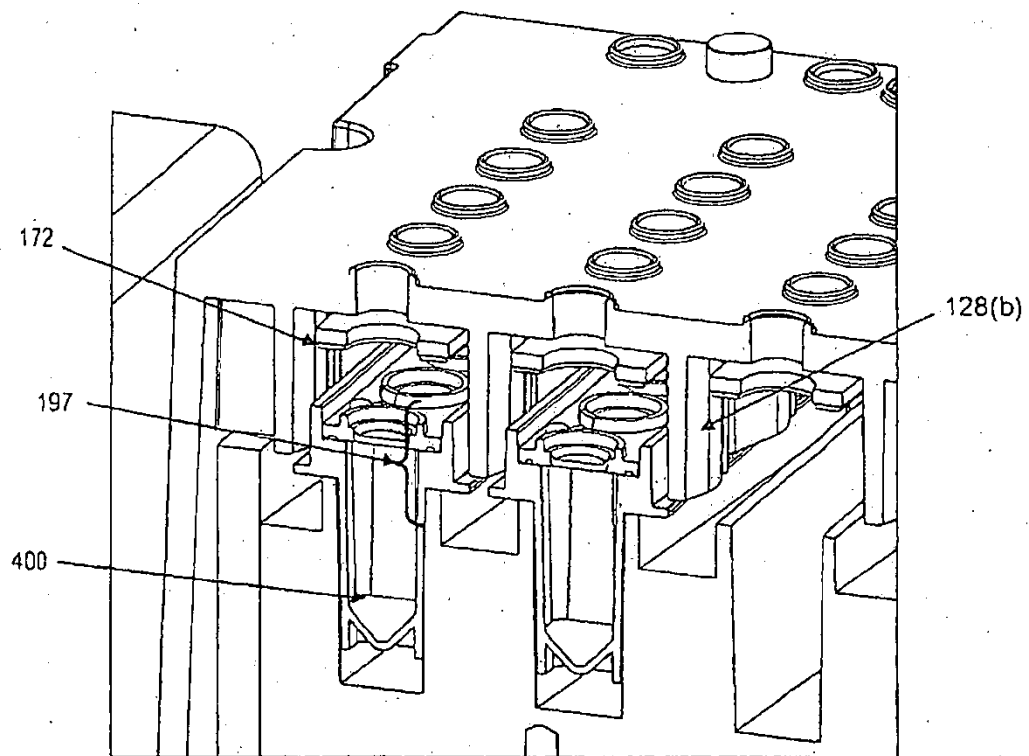


FIG. 8(i)

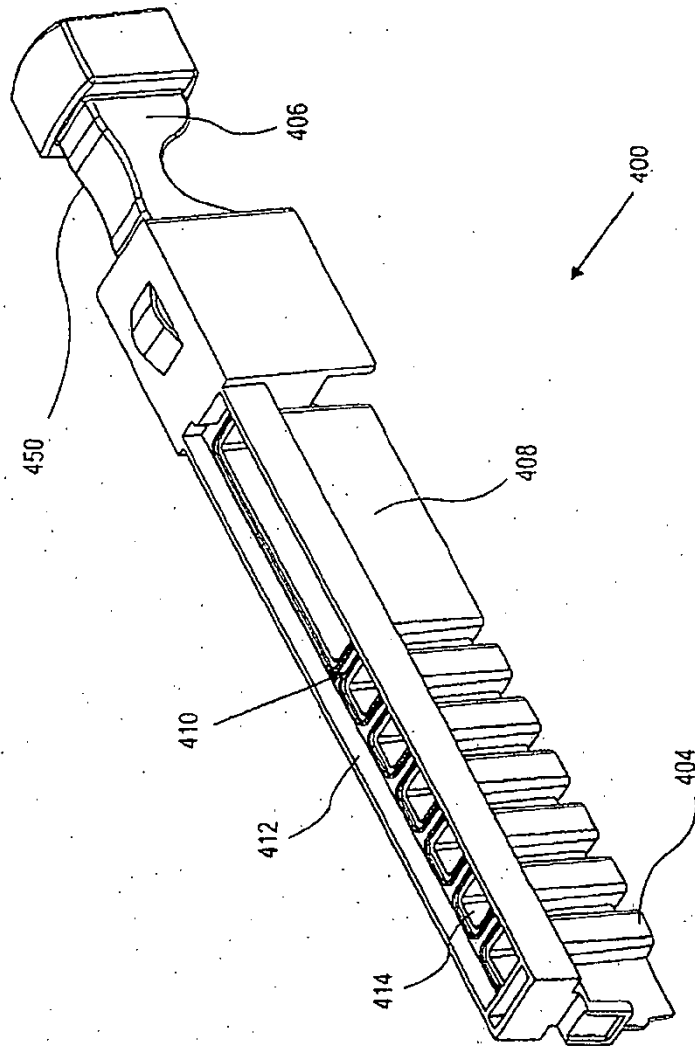


FIG. 9(a)

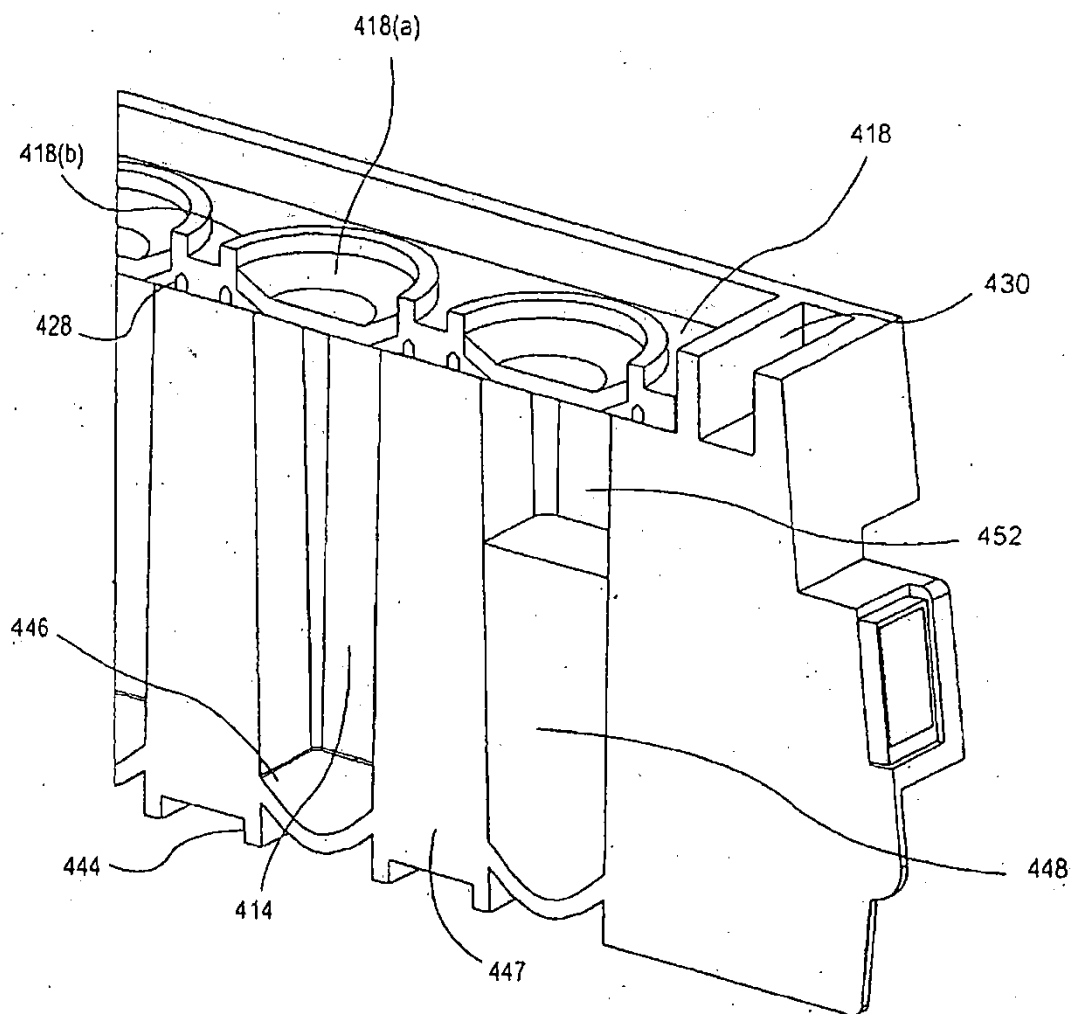


FIG. 9(b)

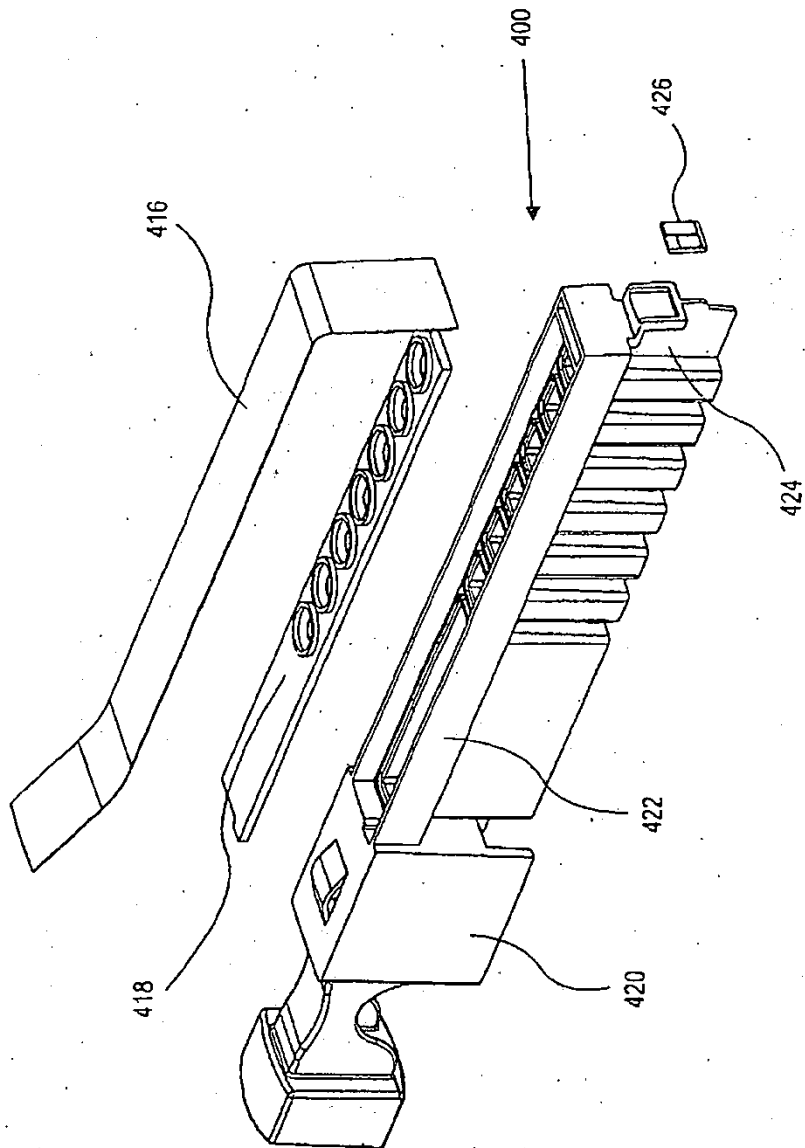
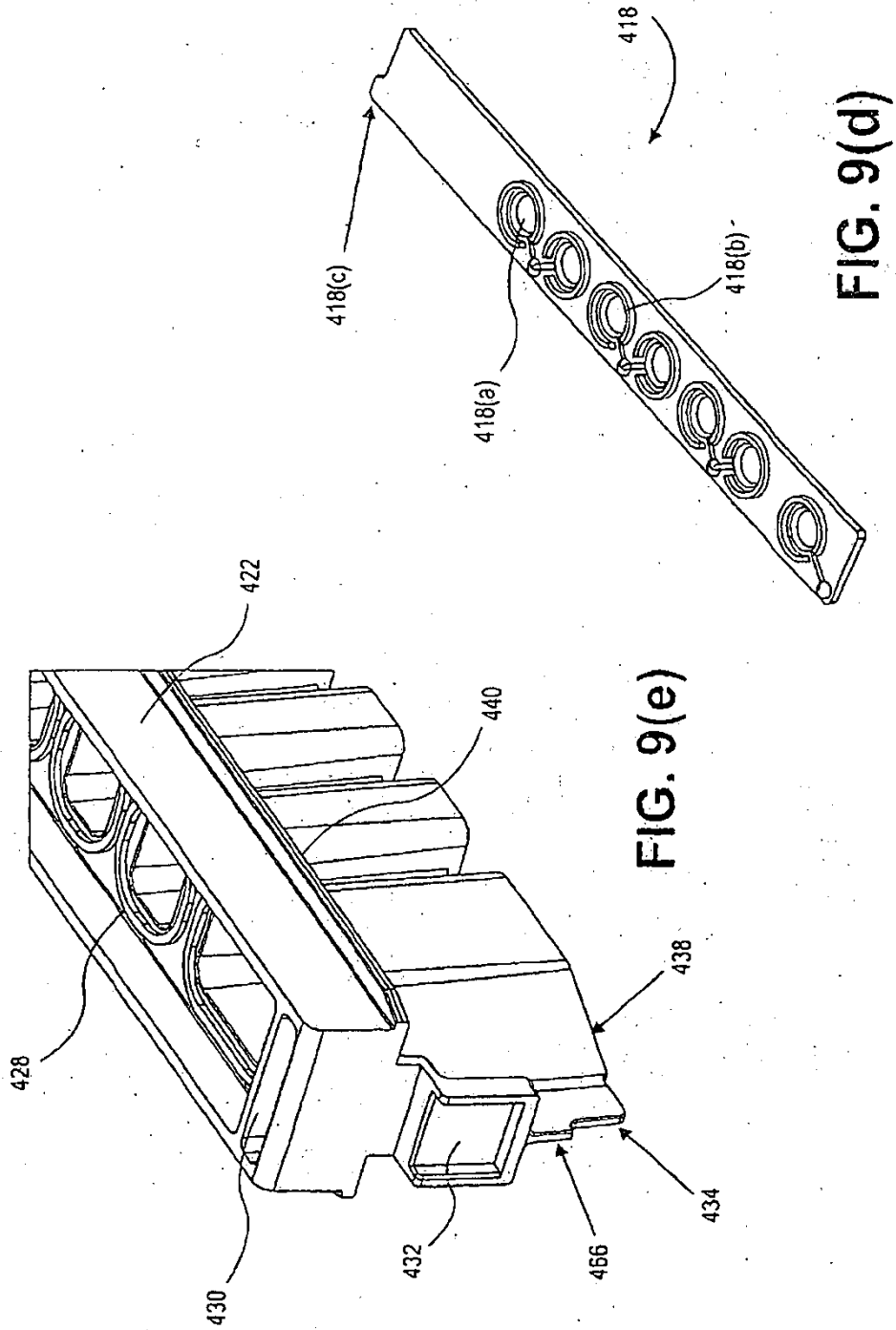


FIG. 9(c)



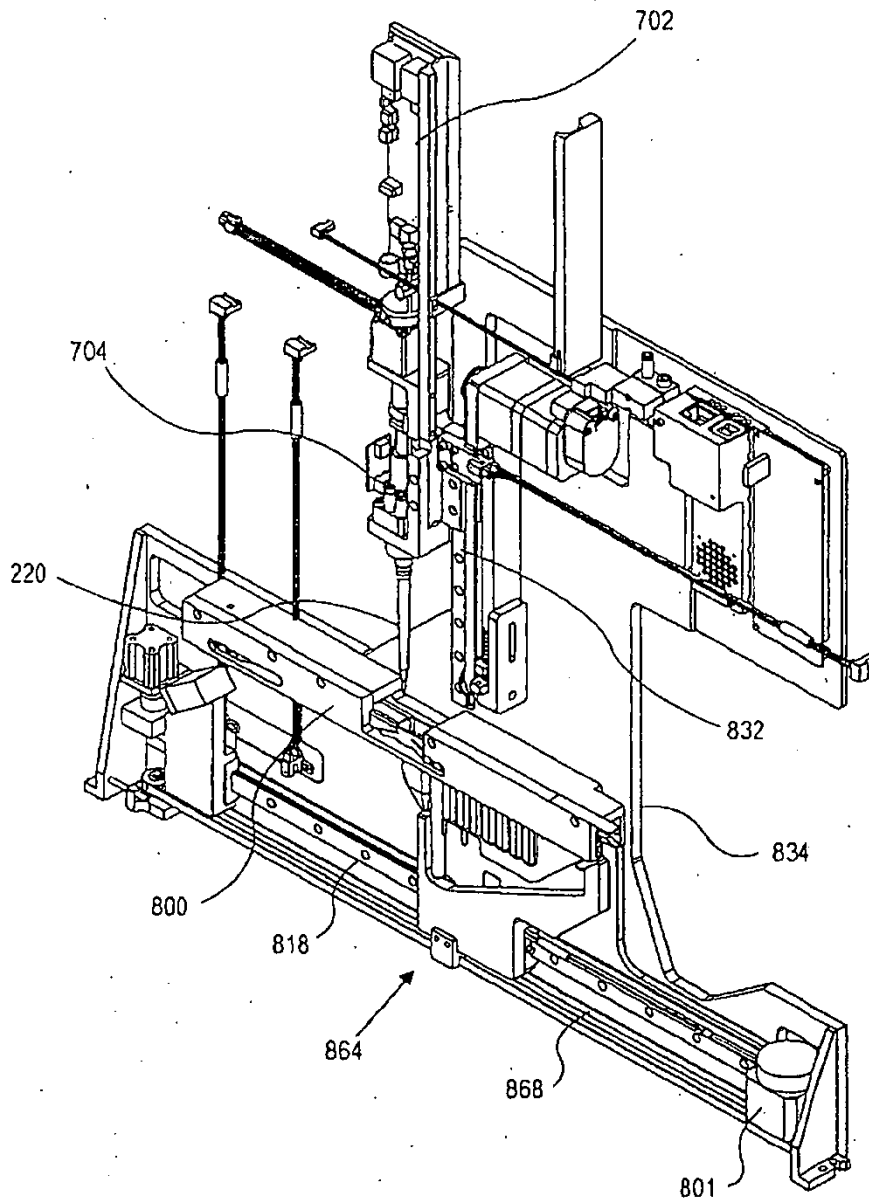


FIG. 10(a)

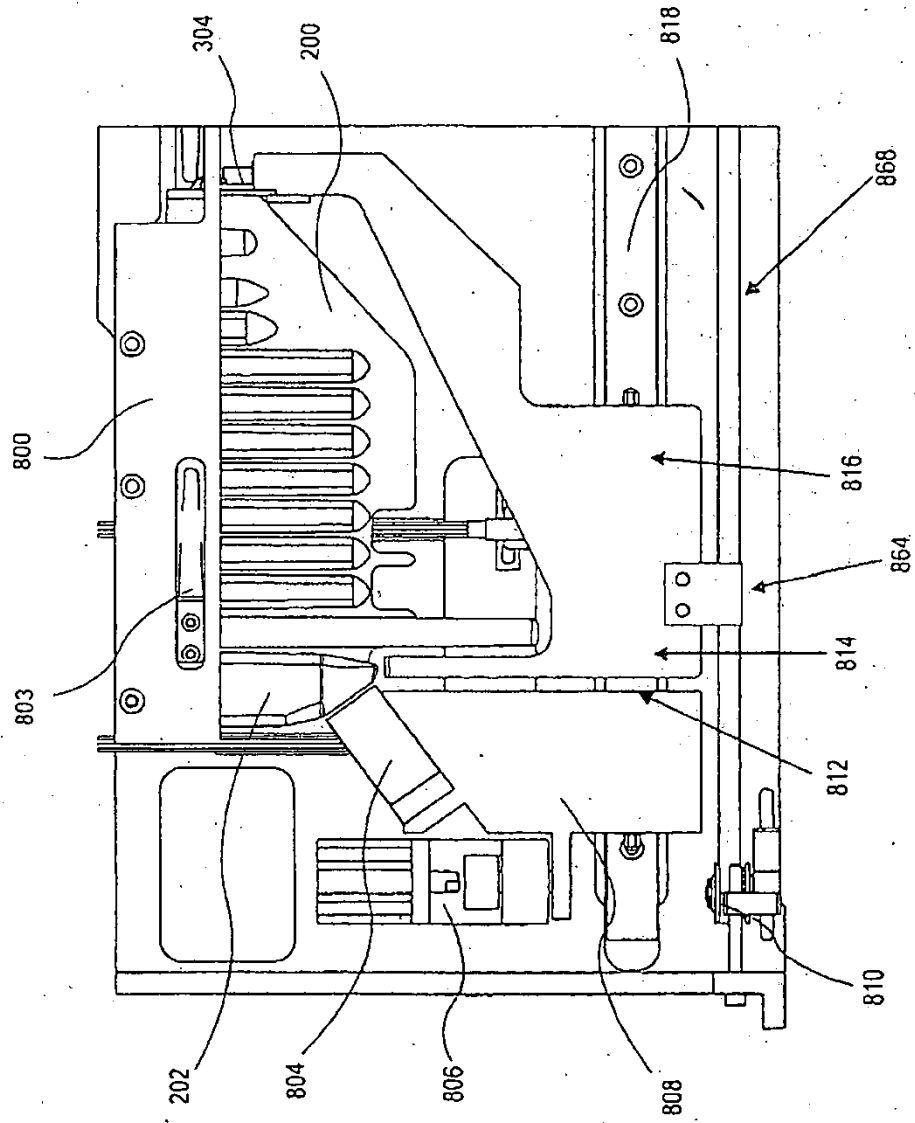


FIG. 10(b)

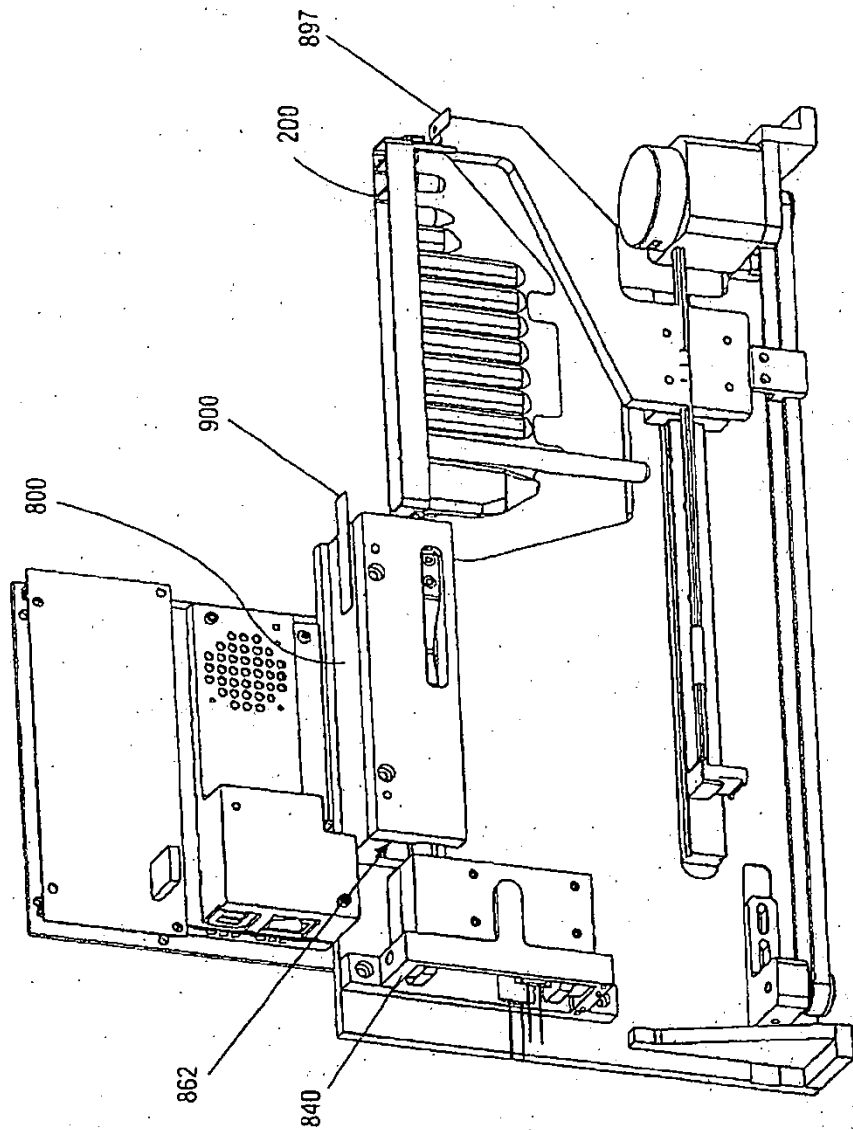


FIG. 10(c)

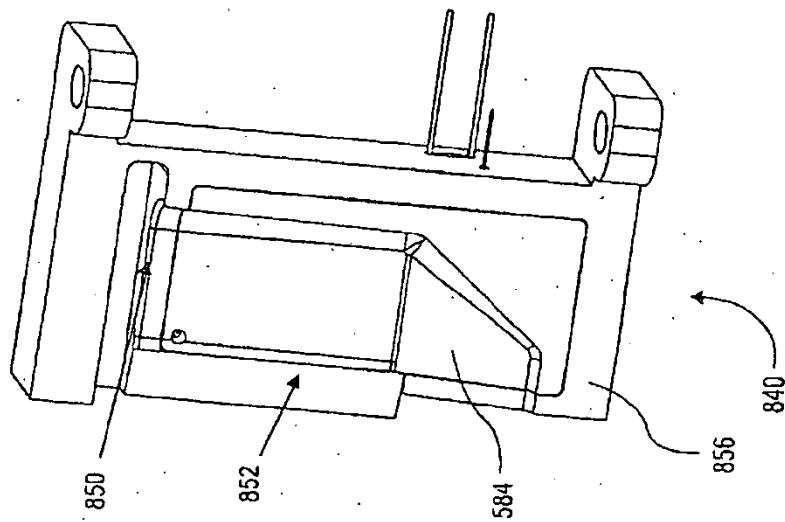


FIG. 10(d)

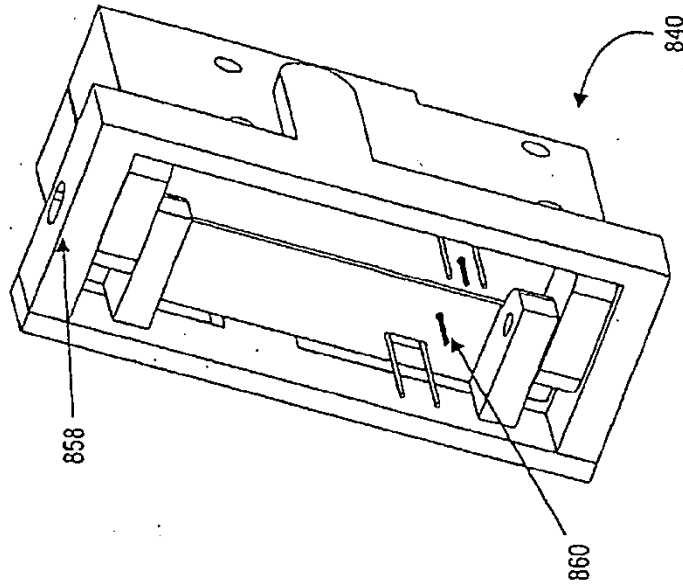
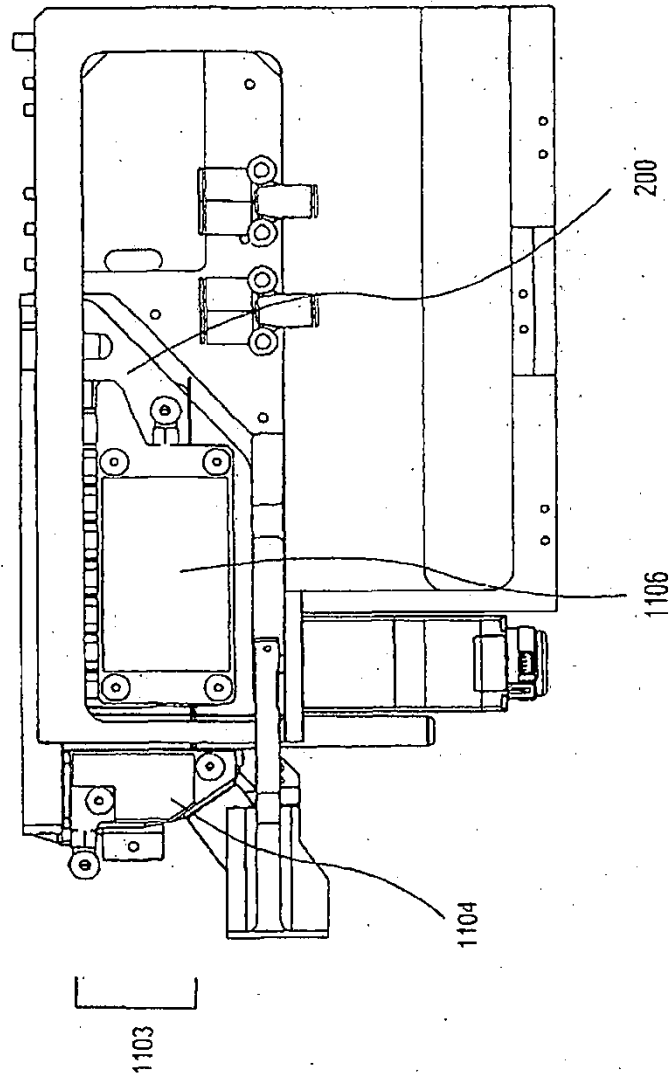


FIG. 10(e)

FIG. 11



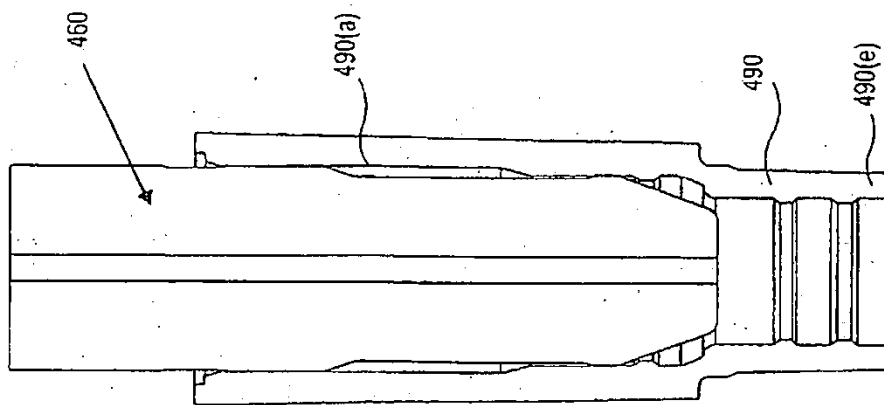


FIG. 12(a)

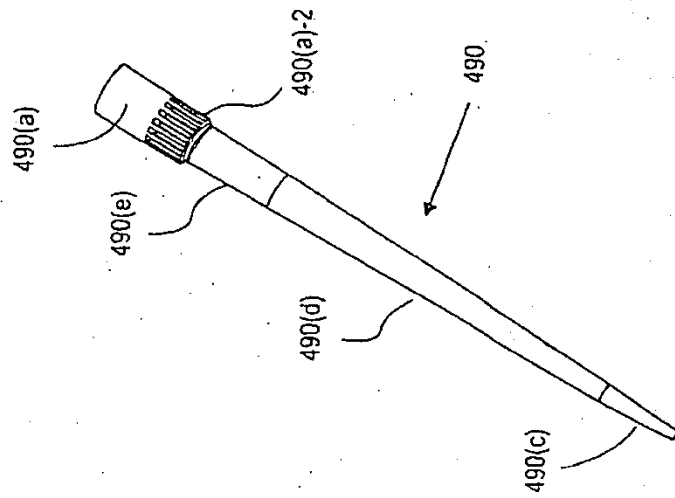


FIG. 12(b)

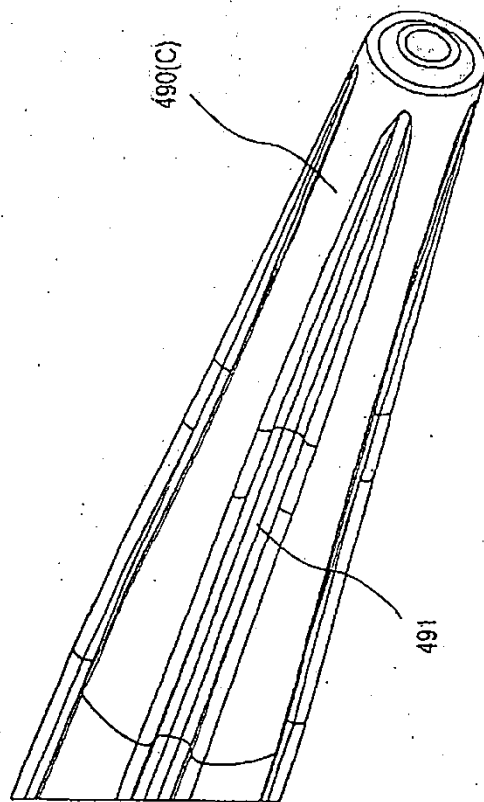


FIG. 12(c)-1

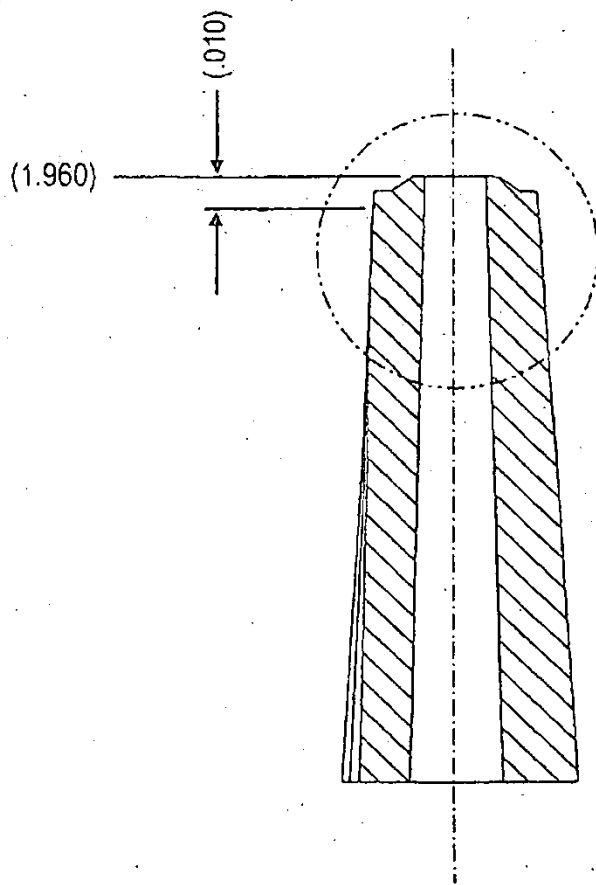


FIG. 12(c)-2

FIG. 13(a)

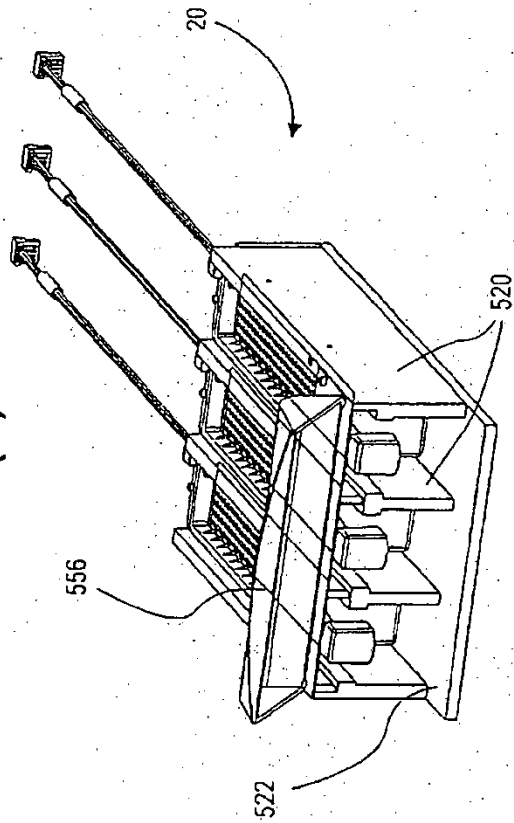


FIG. 13(b)

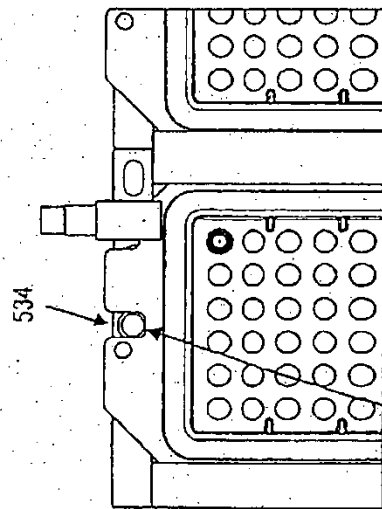
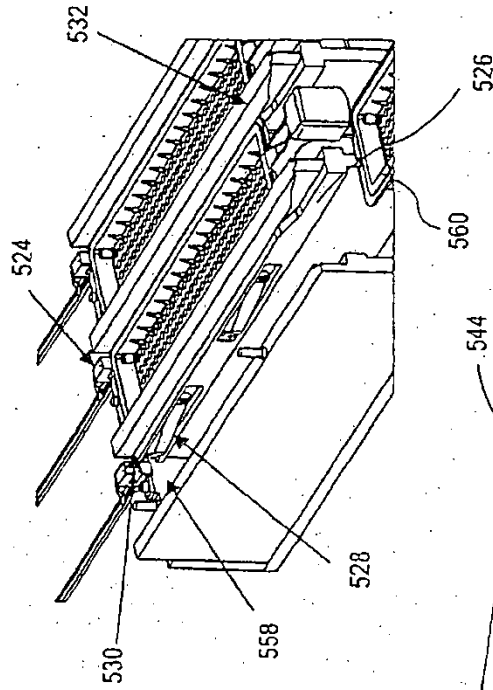


FIG. 13(c)

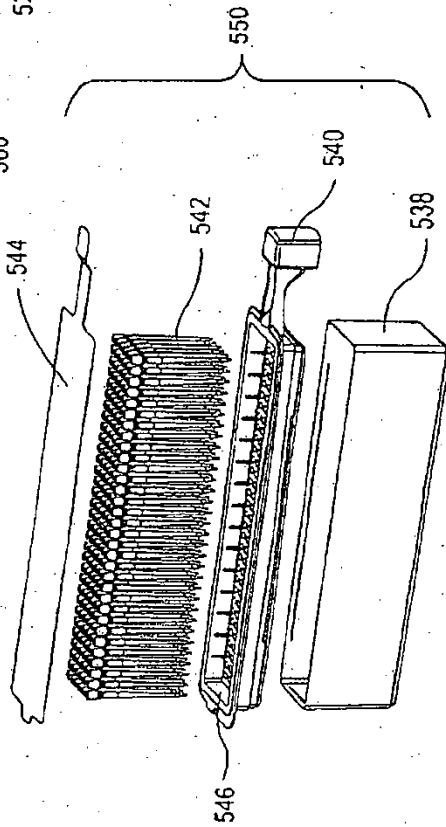
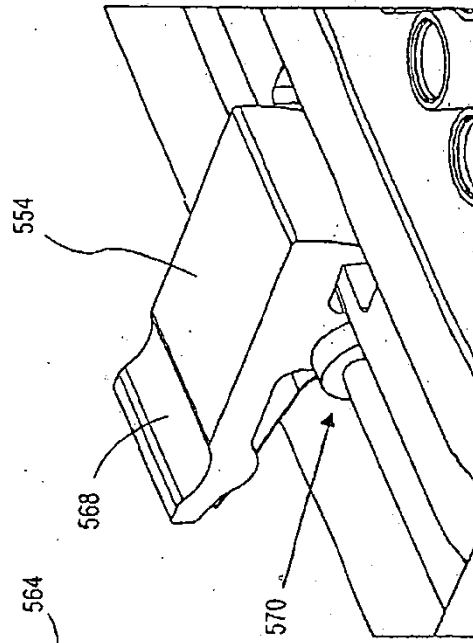
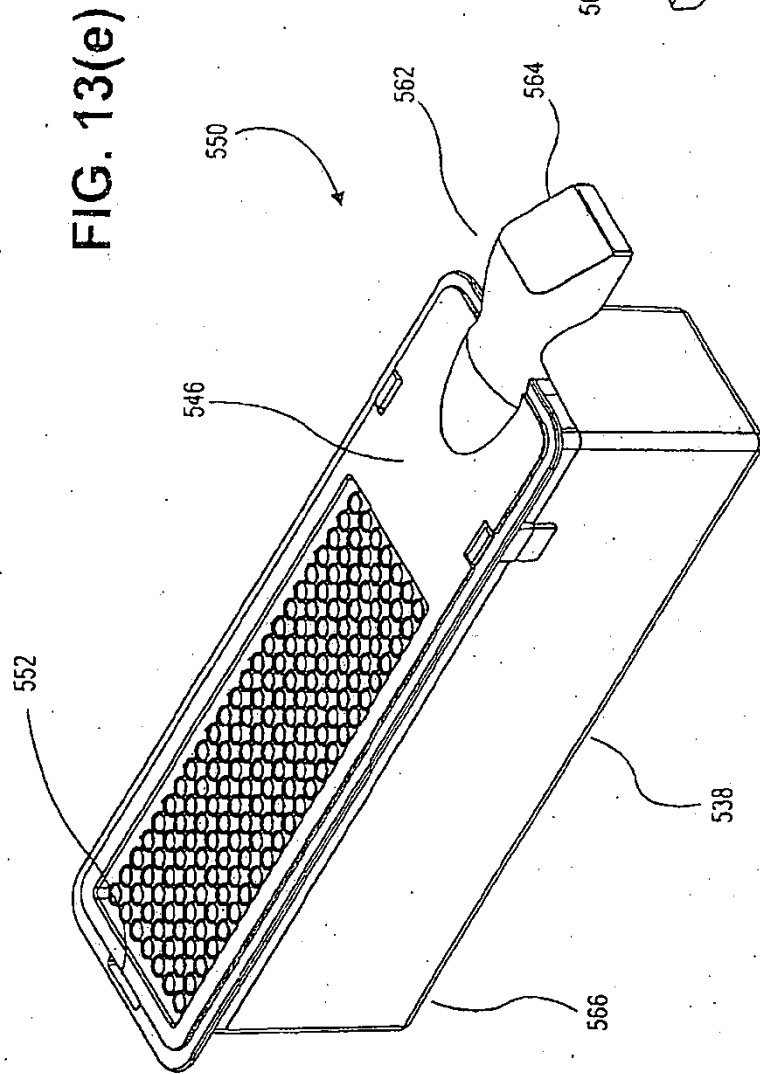


FIG. 13(f)



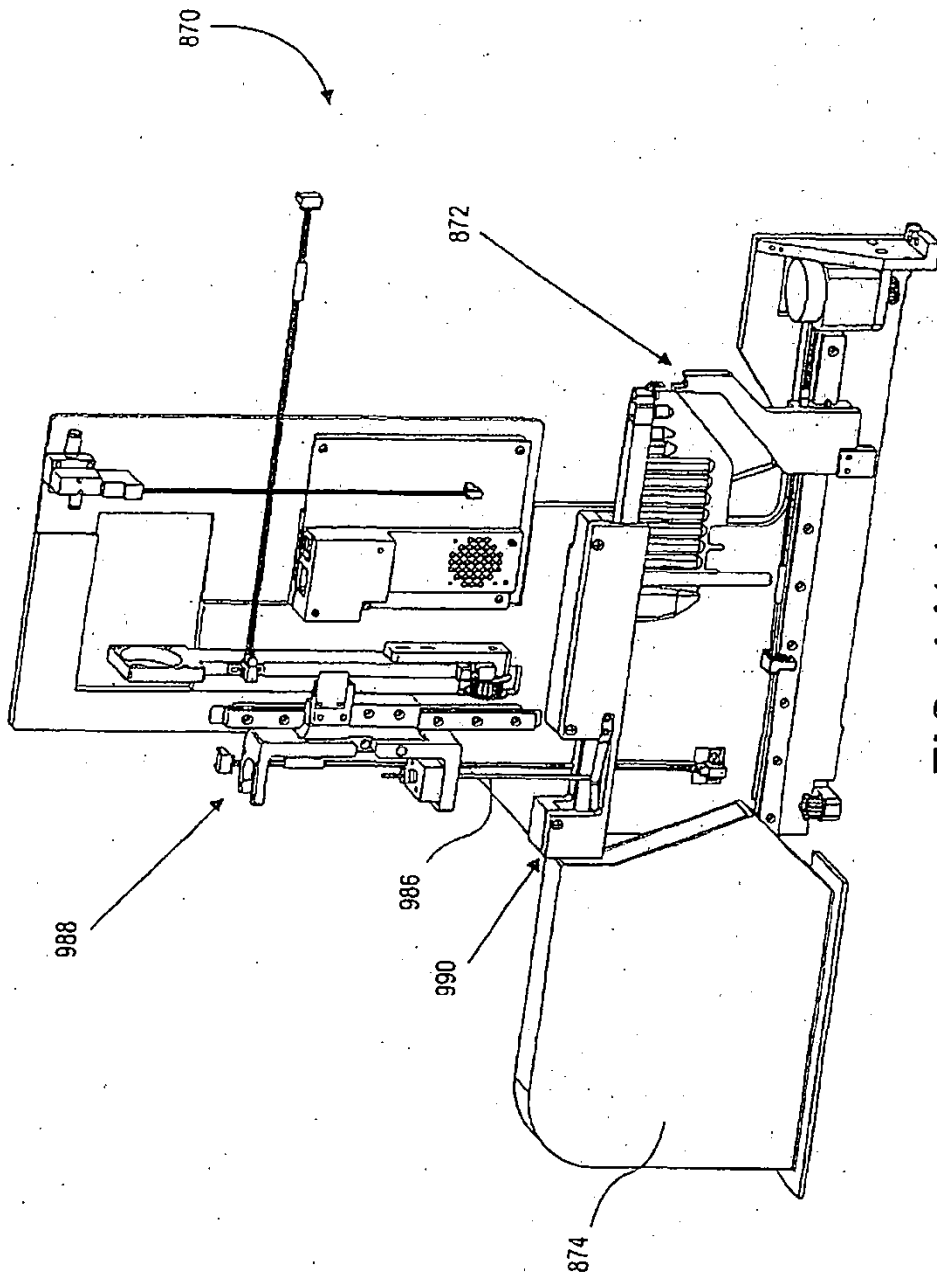


FIG. 14(a)

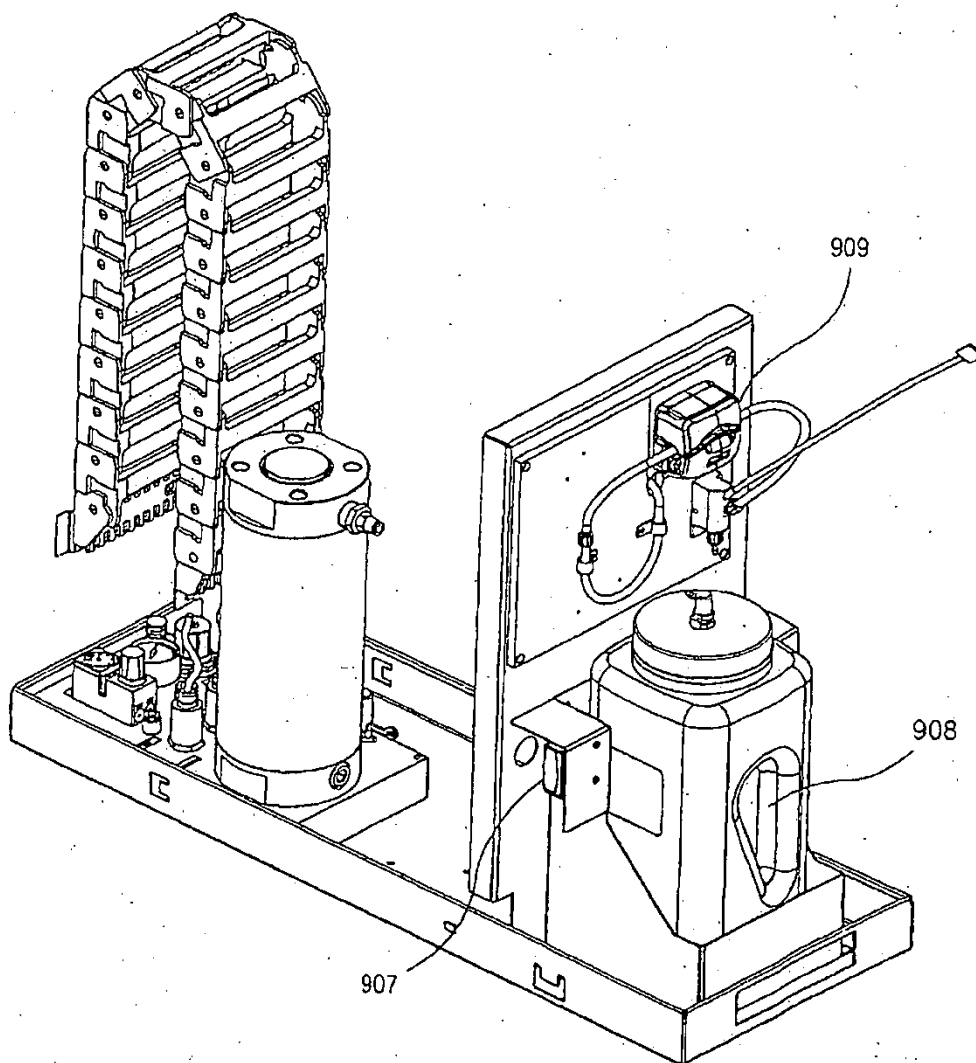


FIG. 14(b)

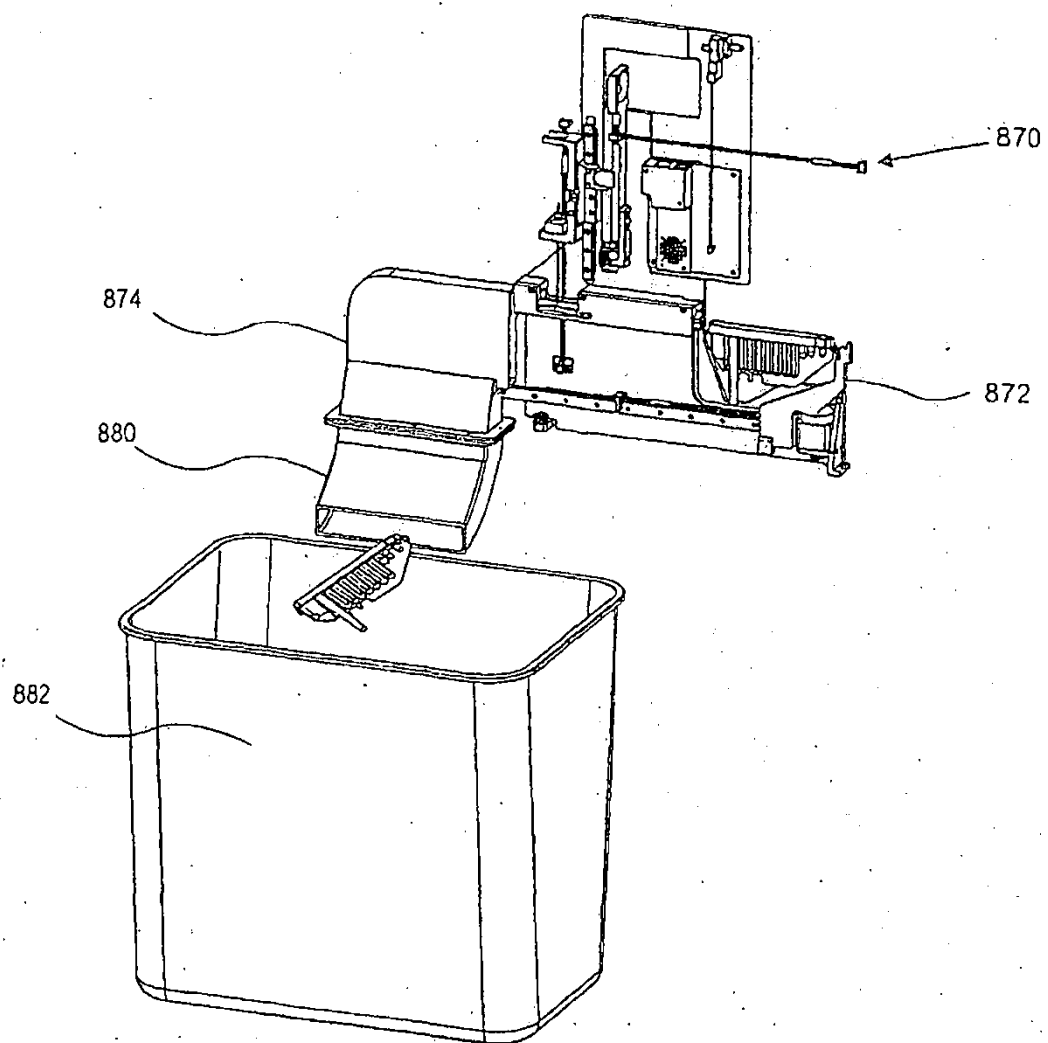


FIG. 14(c)

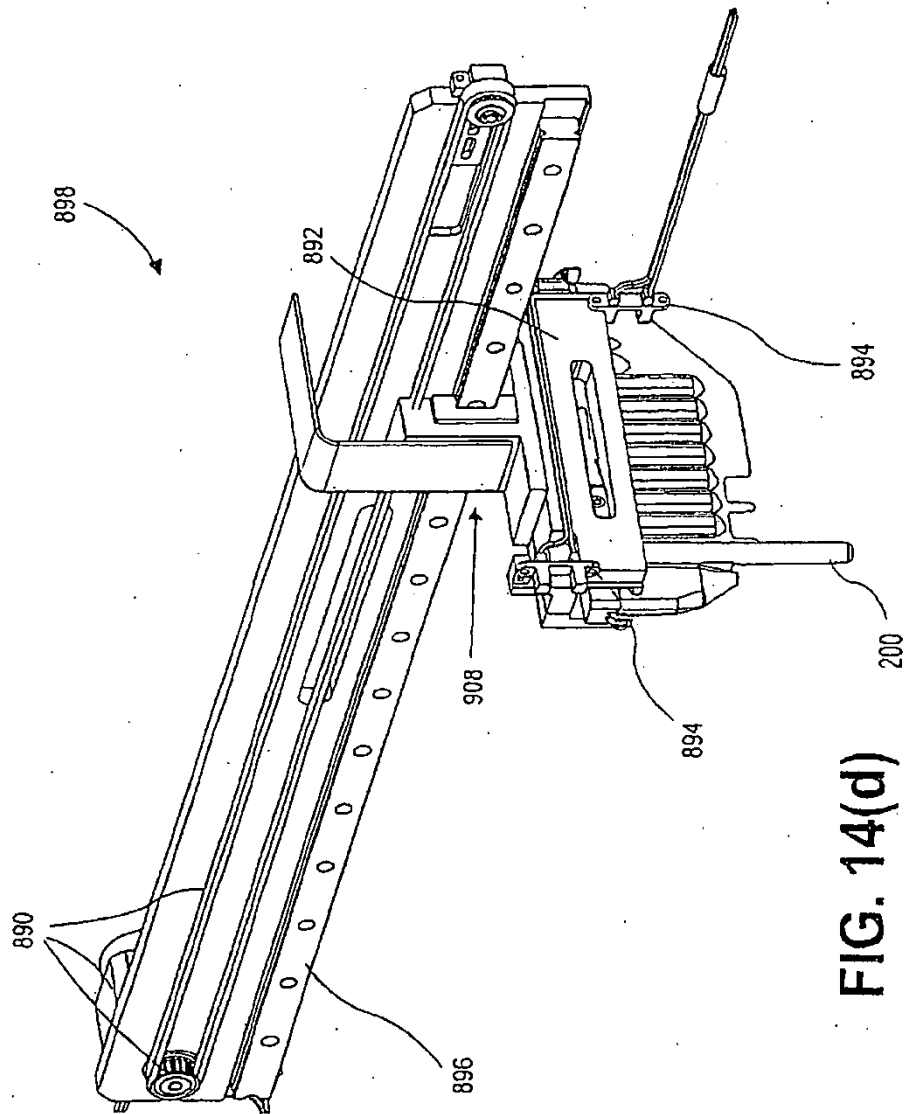


FIG. 14(d)

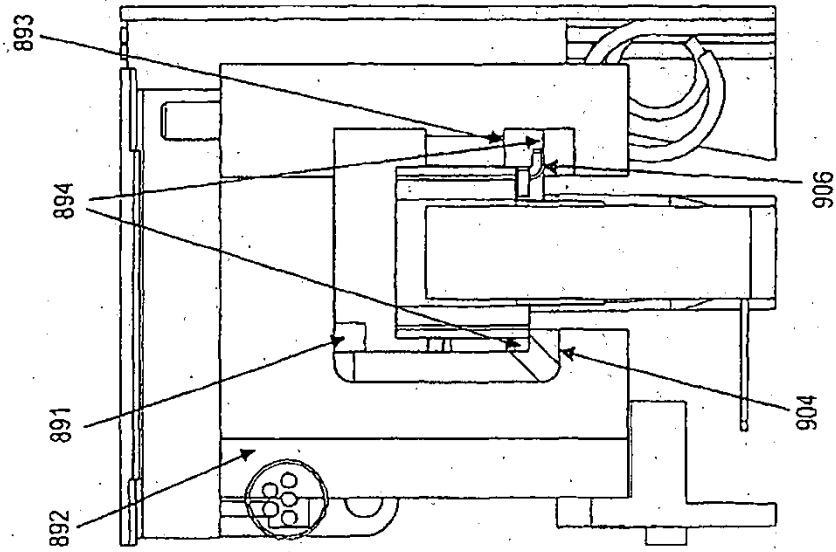


FIG. 14(f)

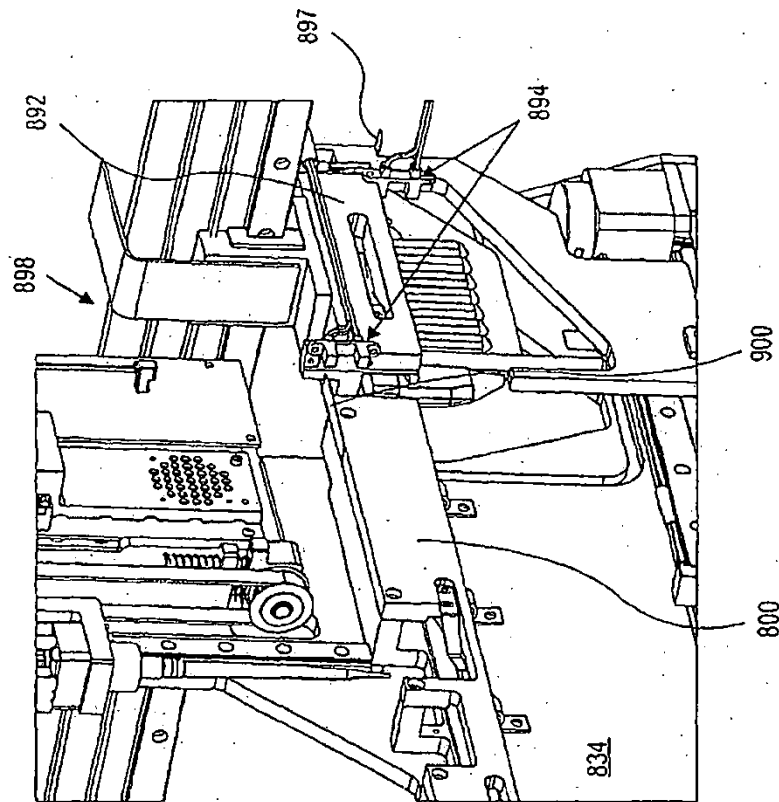


FIG. 14(e)

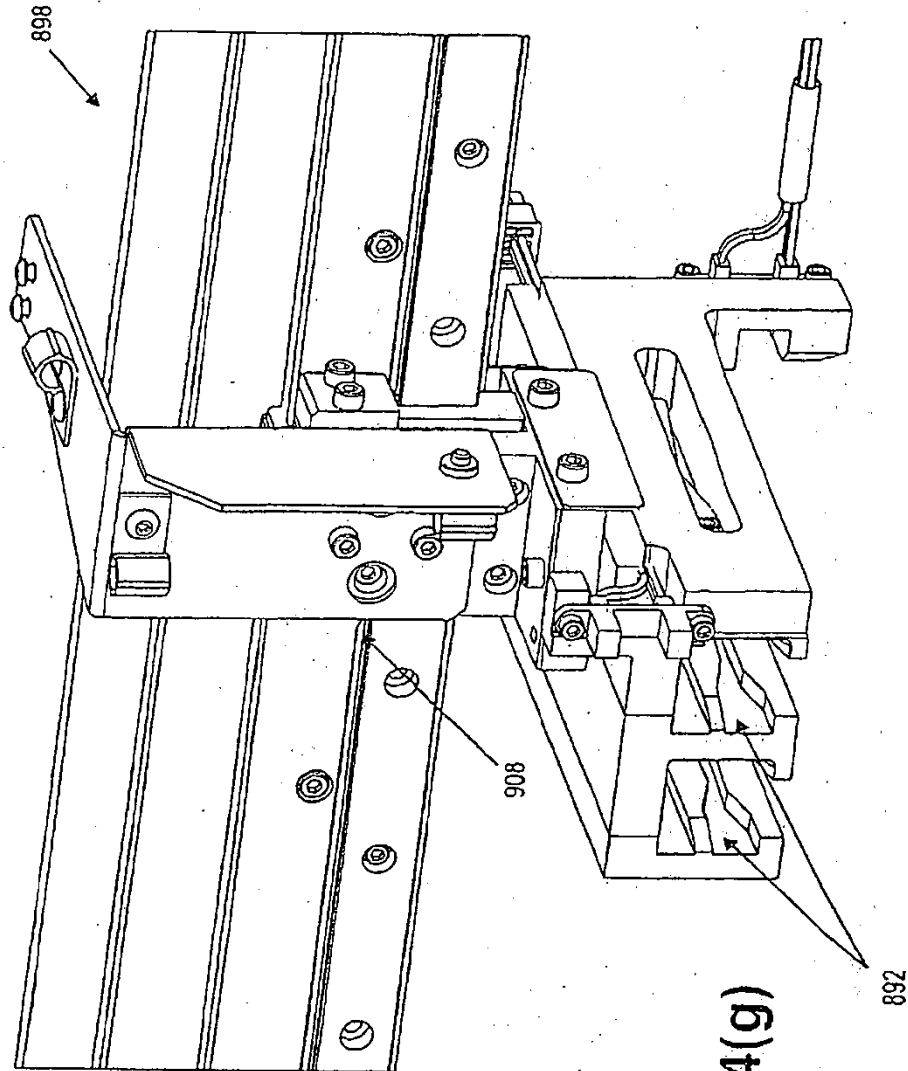


FIG. 14(g)

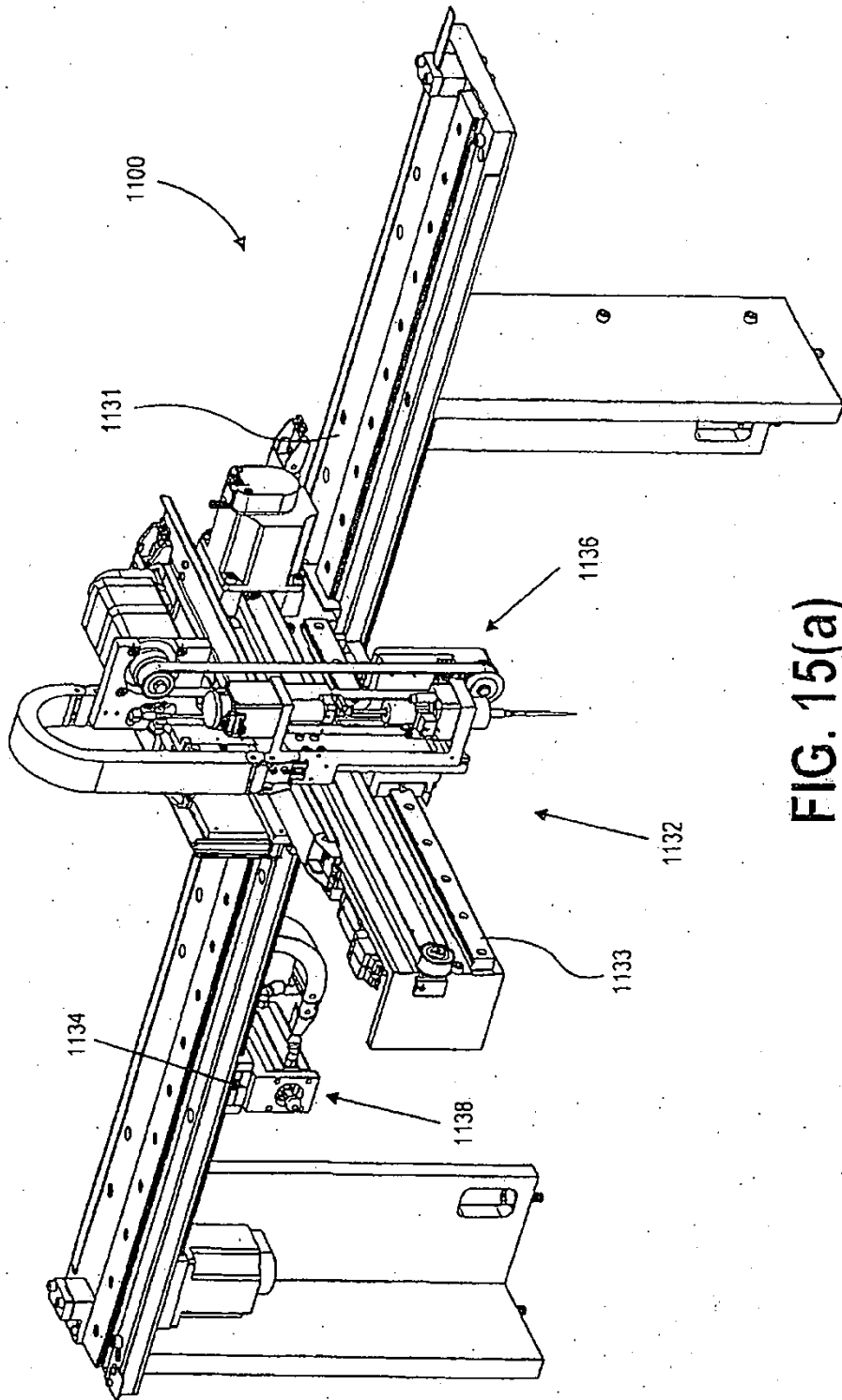
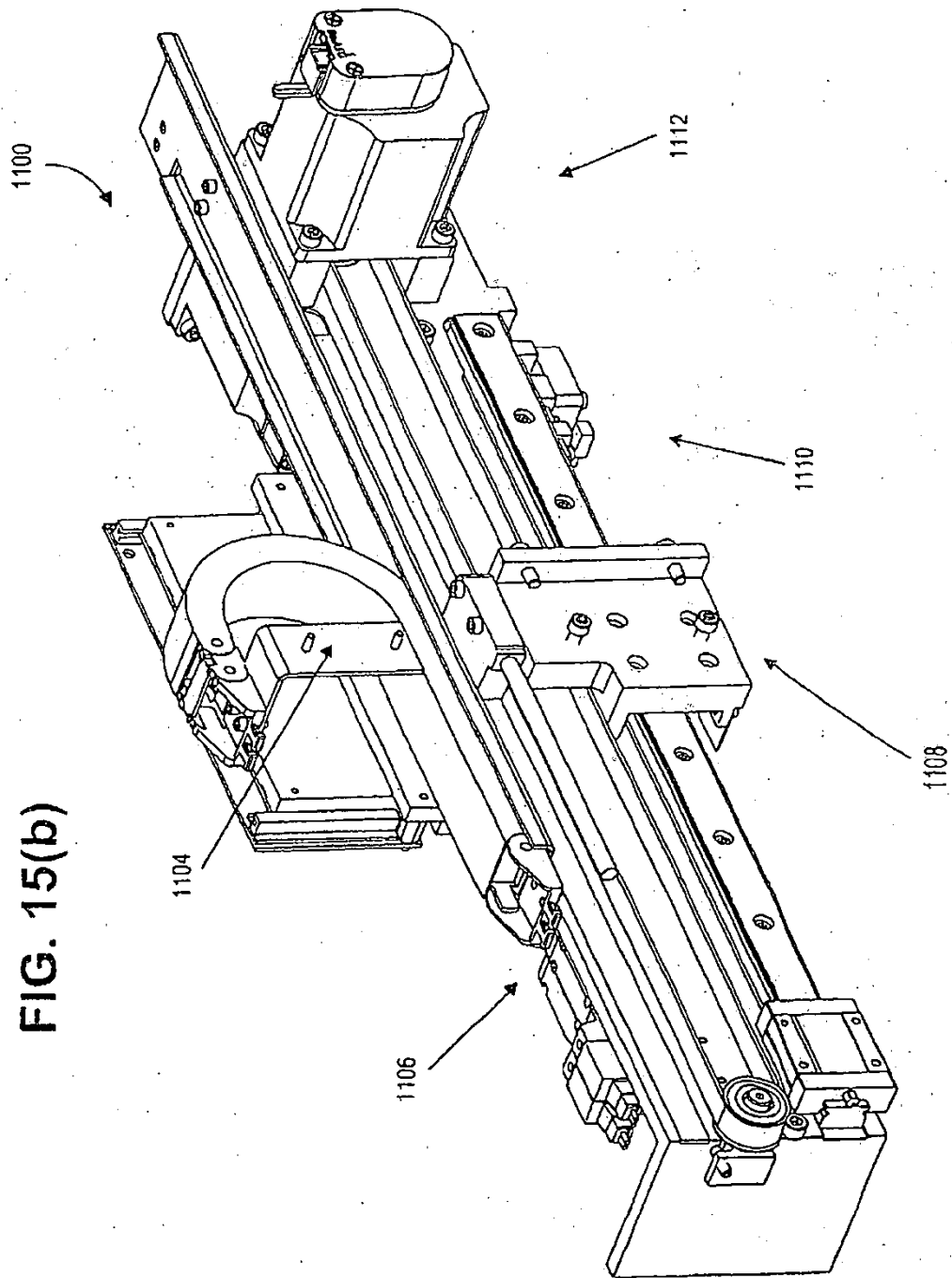


FIG. 15(a)

FIG. 15(b)



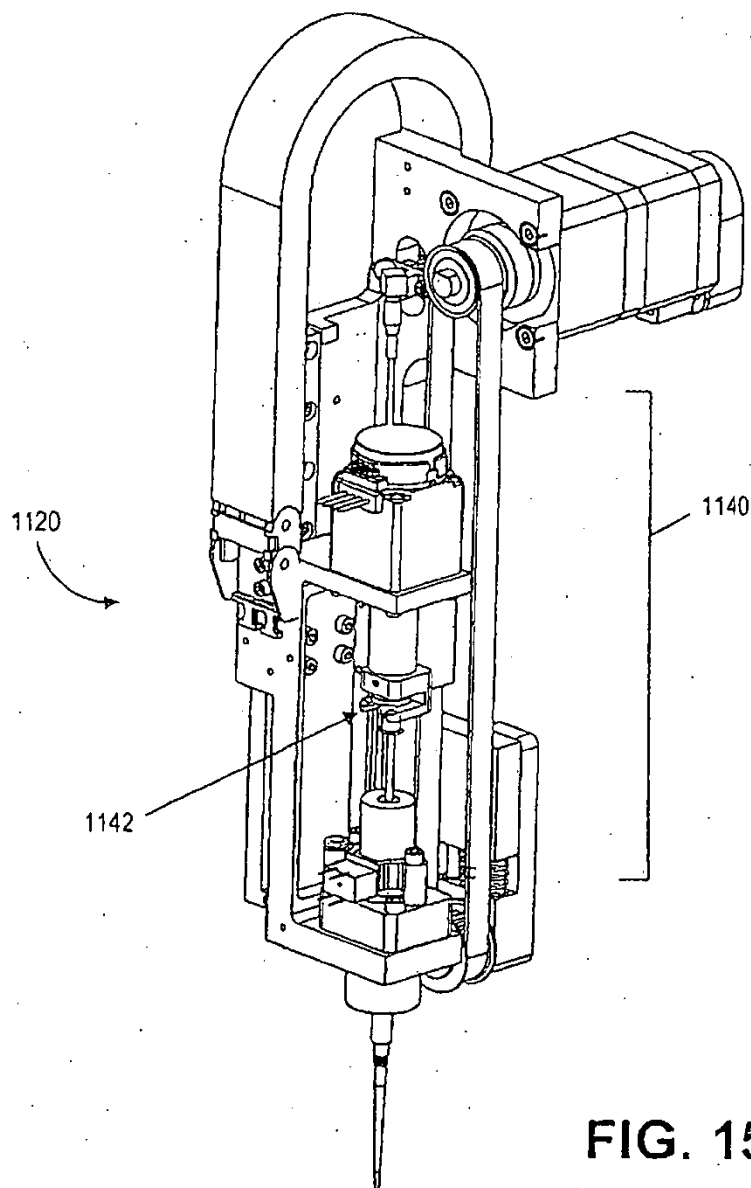
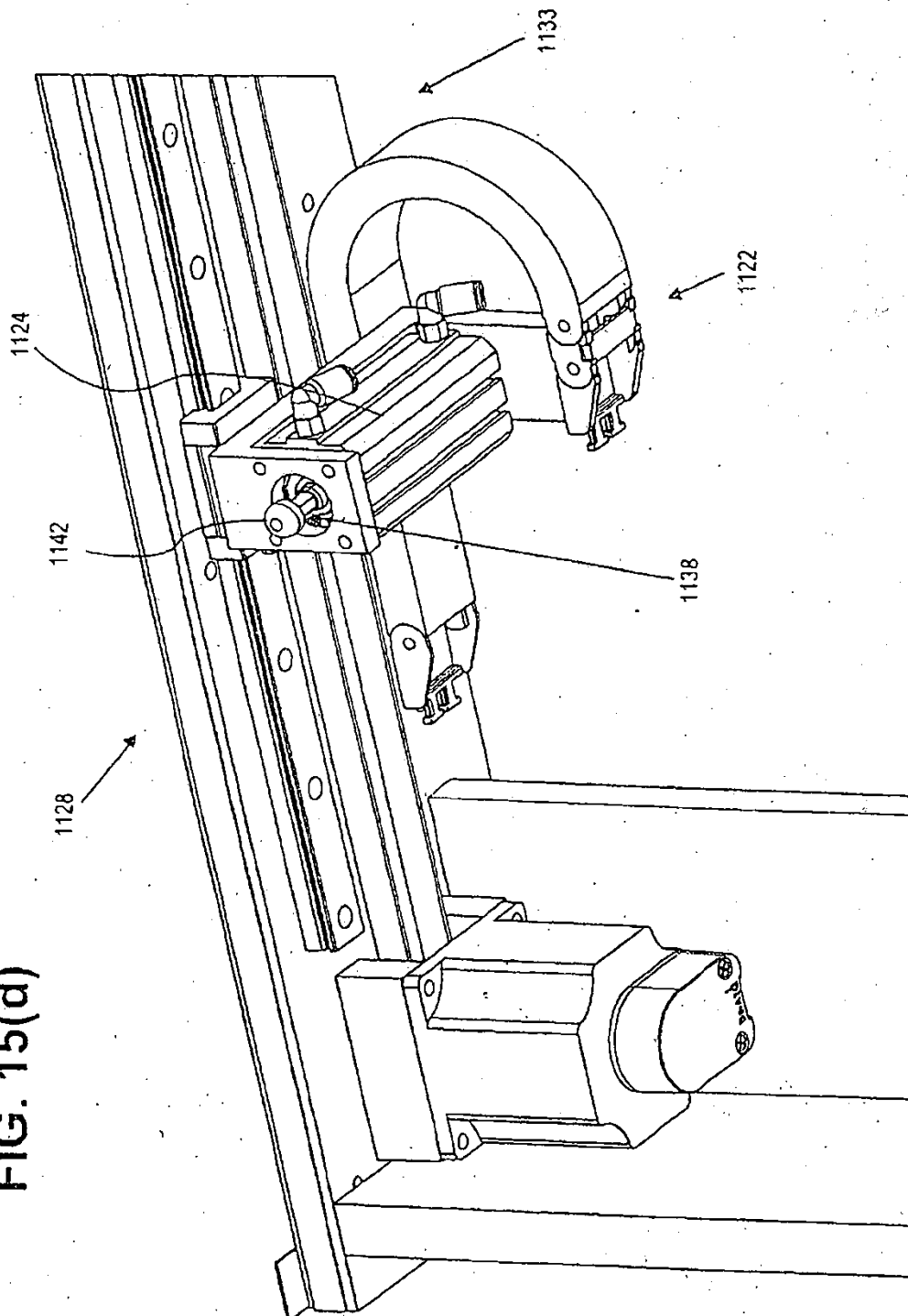


FIG. 15(c)

FIG. 15(d)



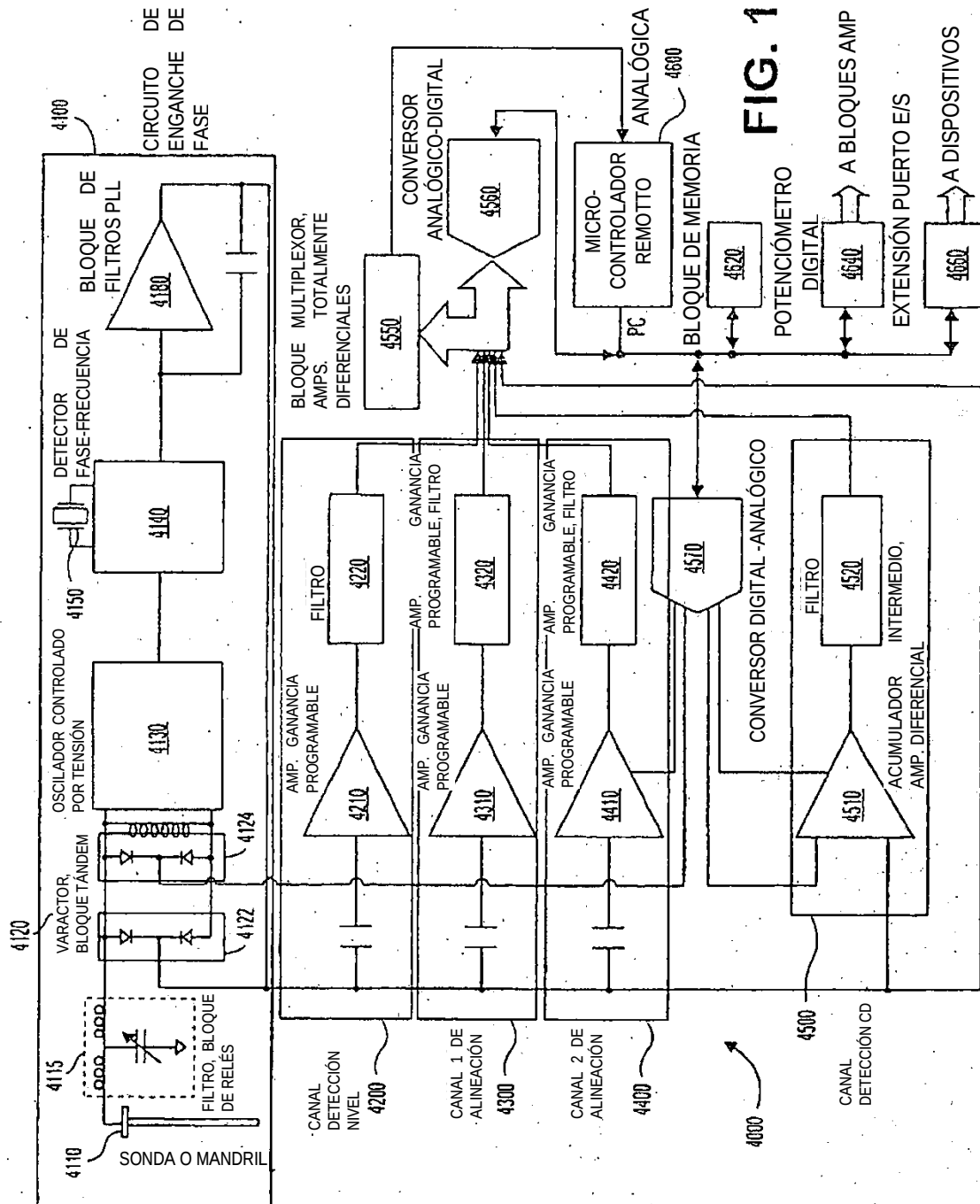


FIG. 15(e)

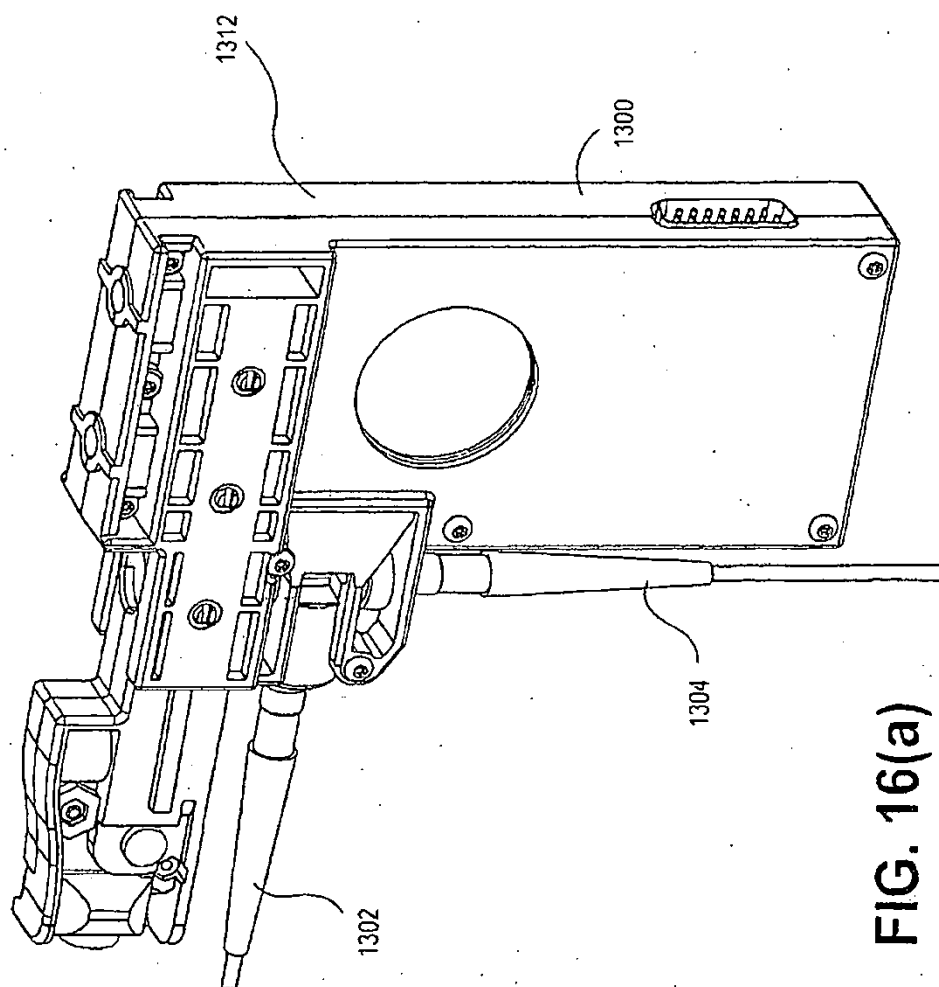


FIG. 16(a)

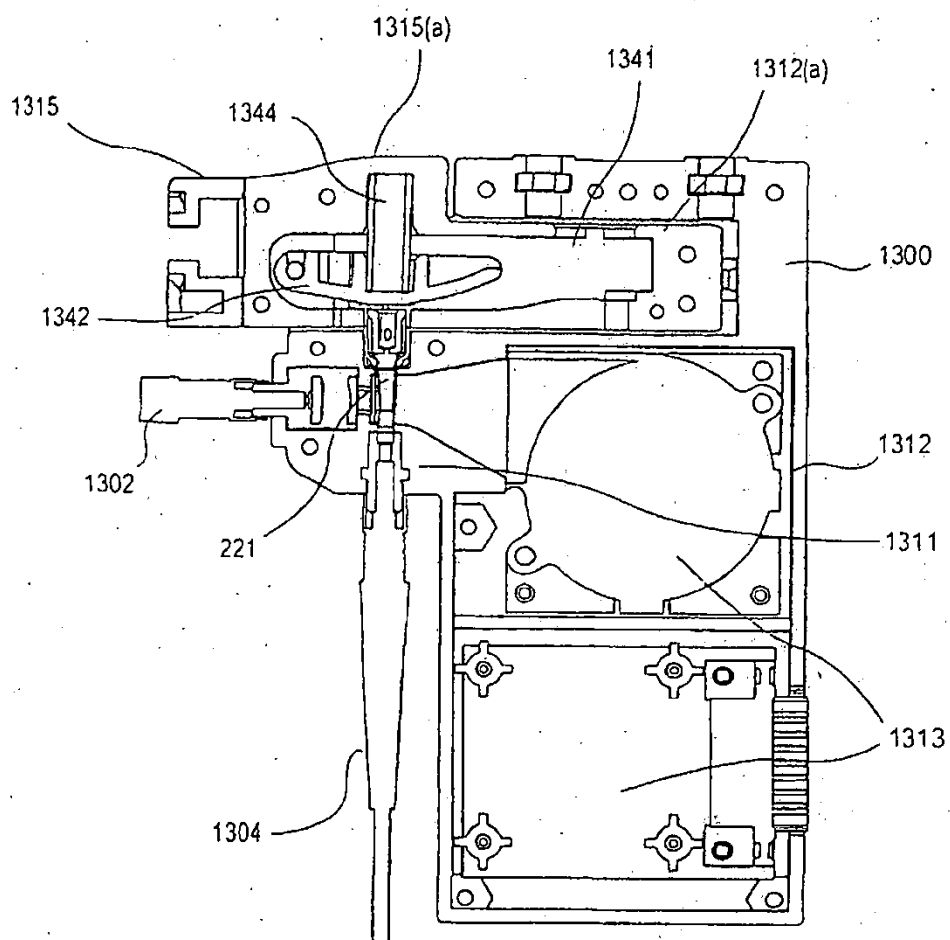


FIG. 16(b)

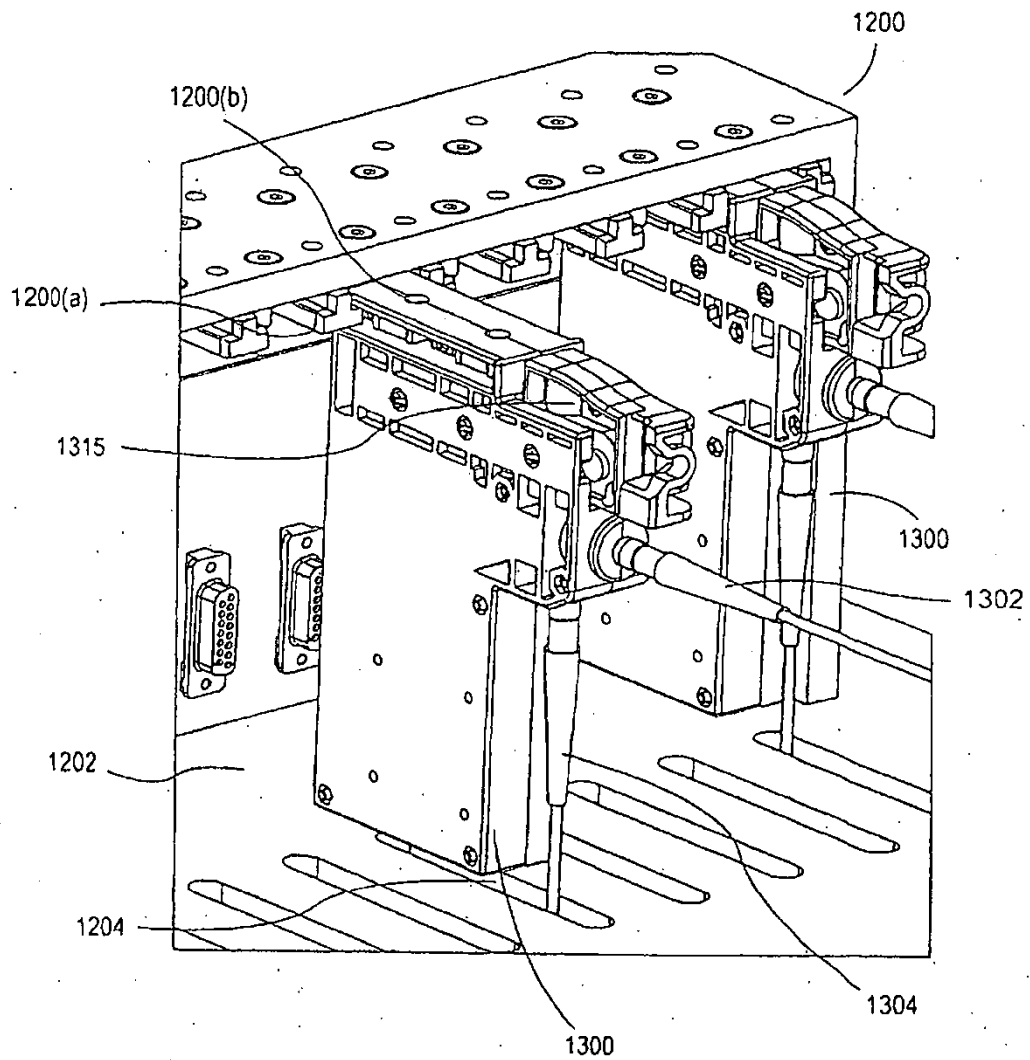


FIG. 16(c)

FIG. 16(d)

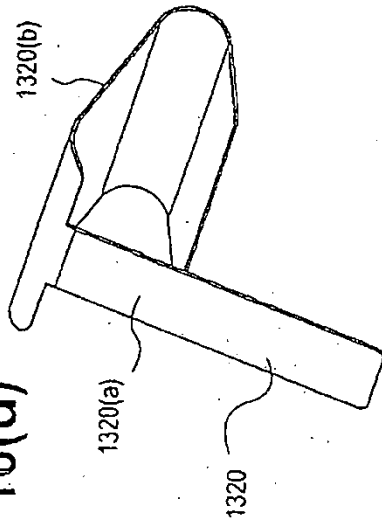


FIG. 16(g)

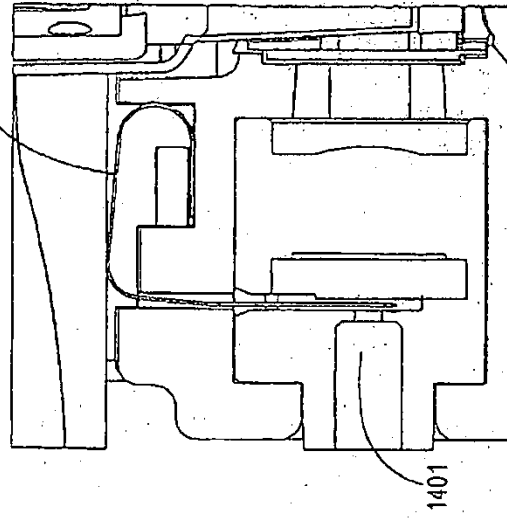


FIG. 16(f)

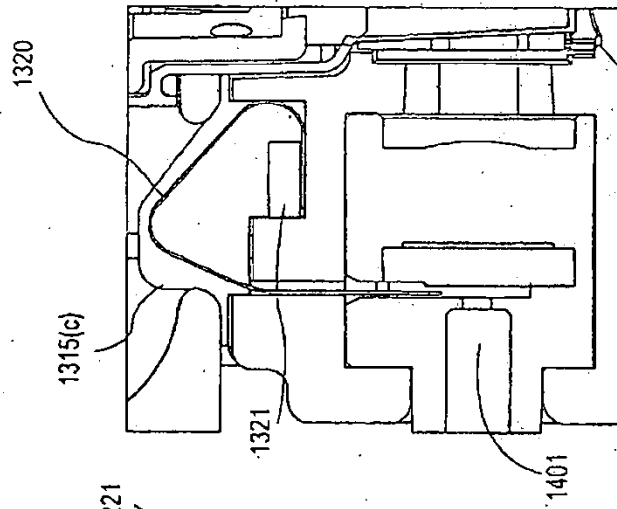
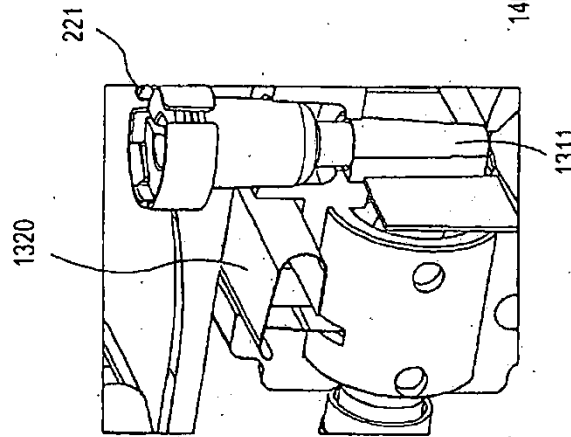
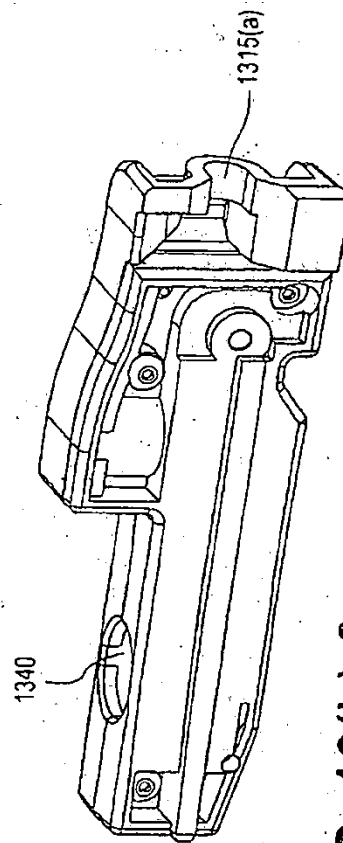
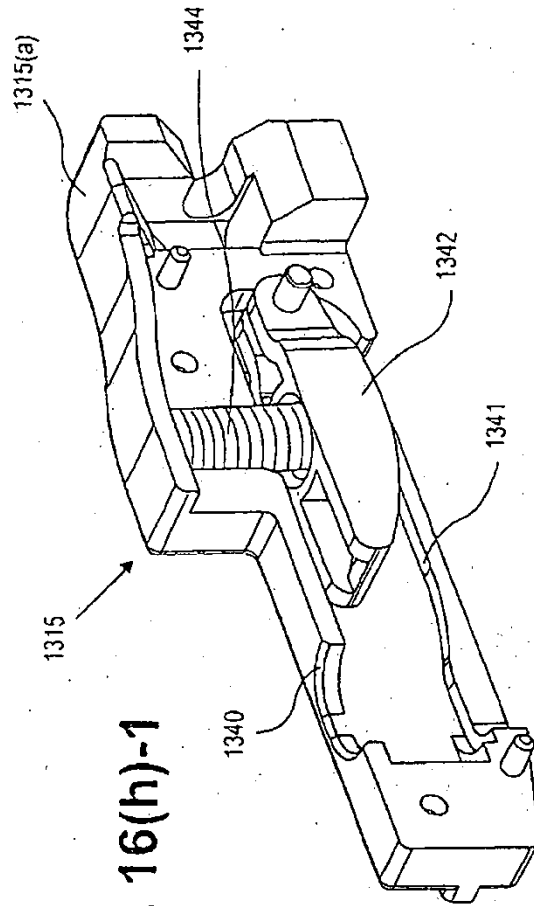


FIG. 16(e)





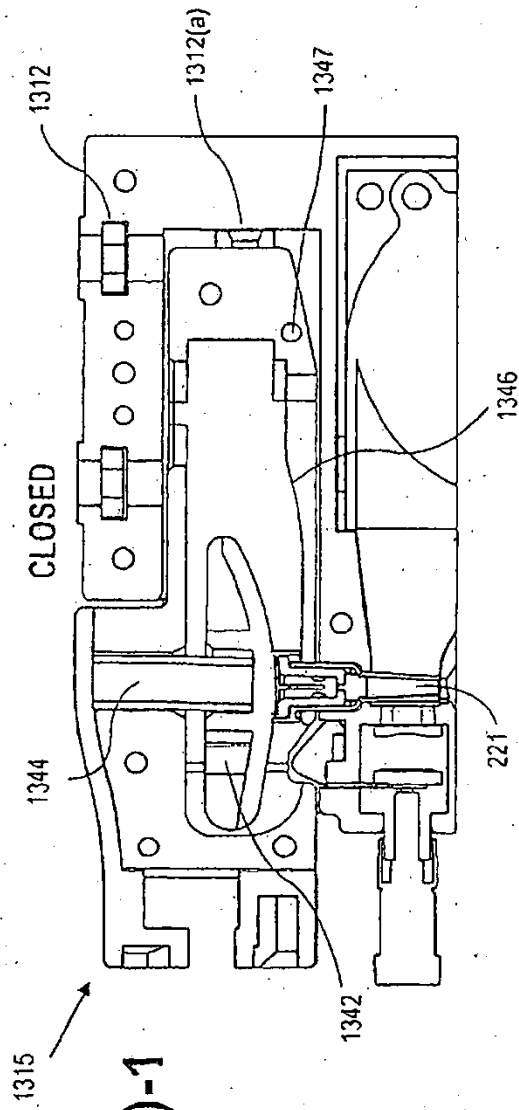


FIG. 16(i)-1

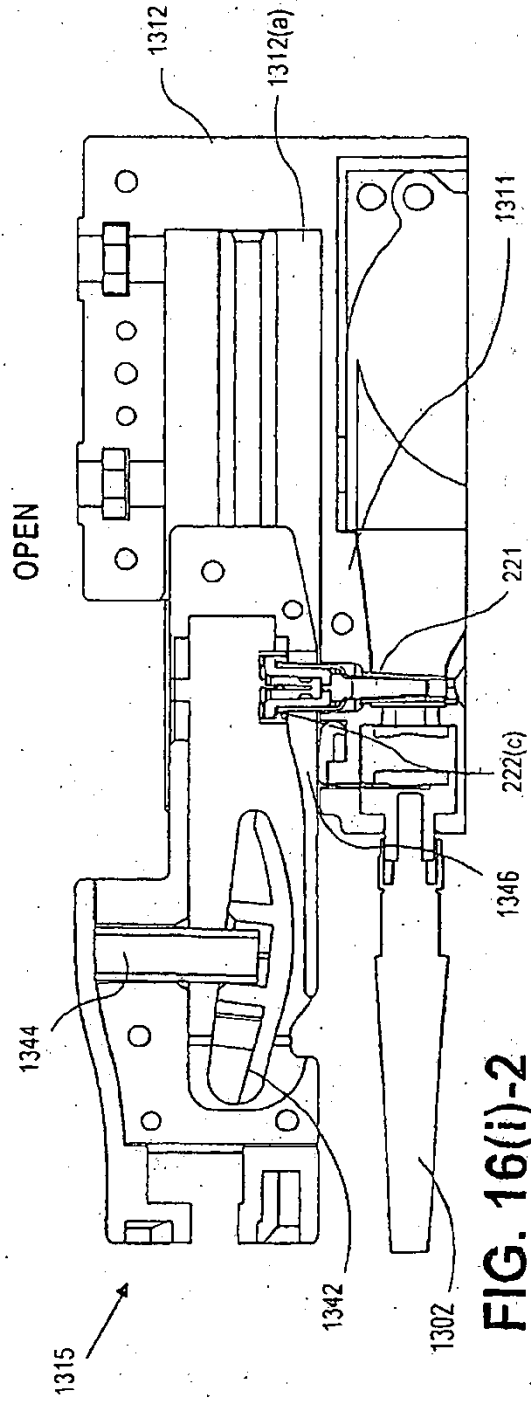


FIG. 16(i)-2

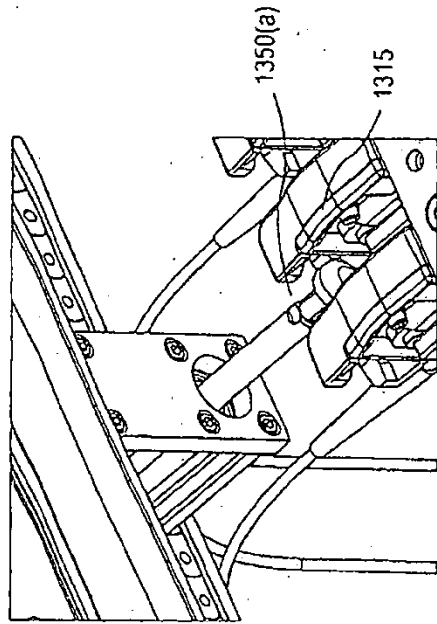


FIG. 16(k)

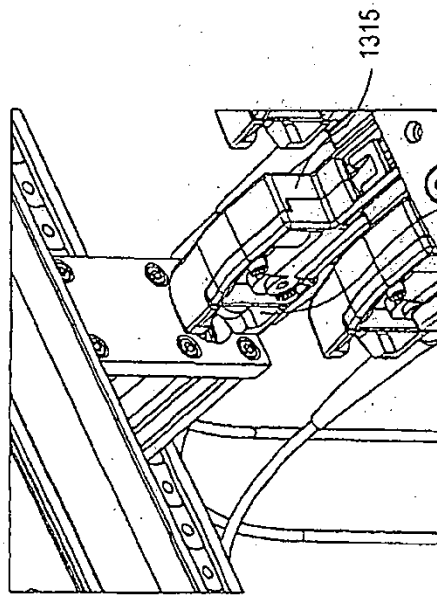


FIG. 16(m)

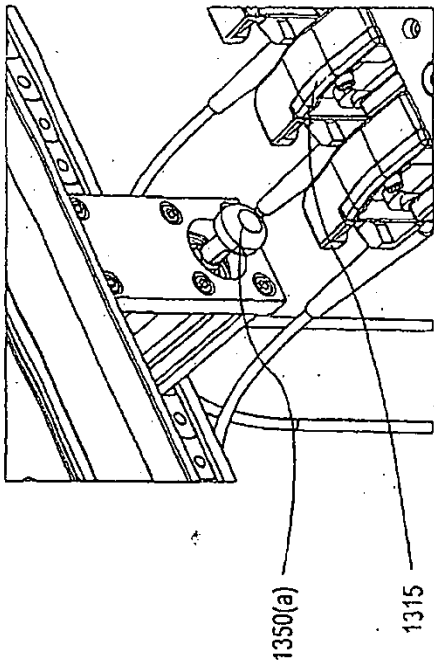


FIG. 16(j)

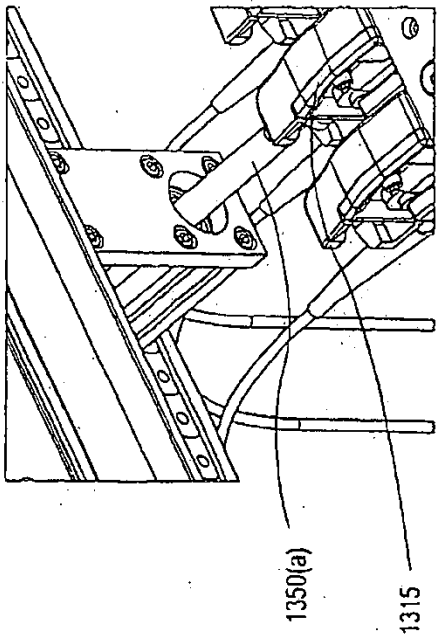


FIG. 16(l)

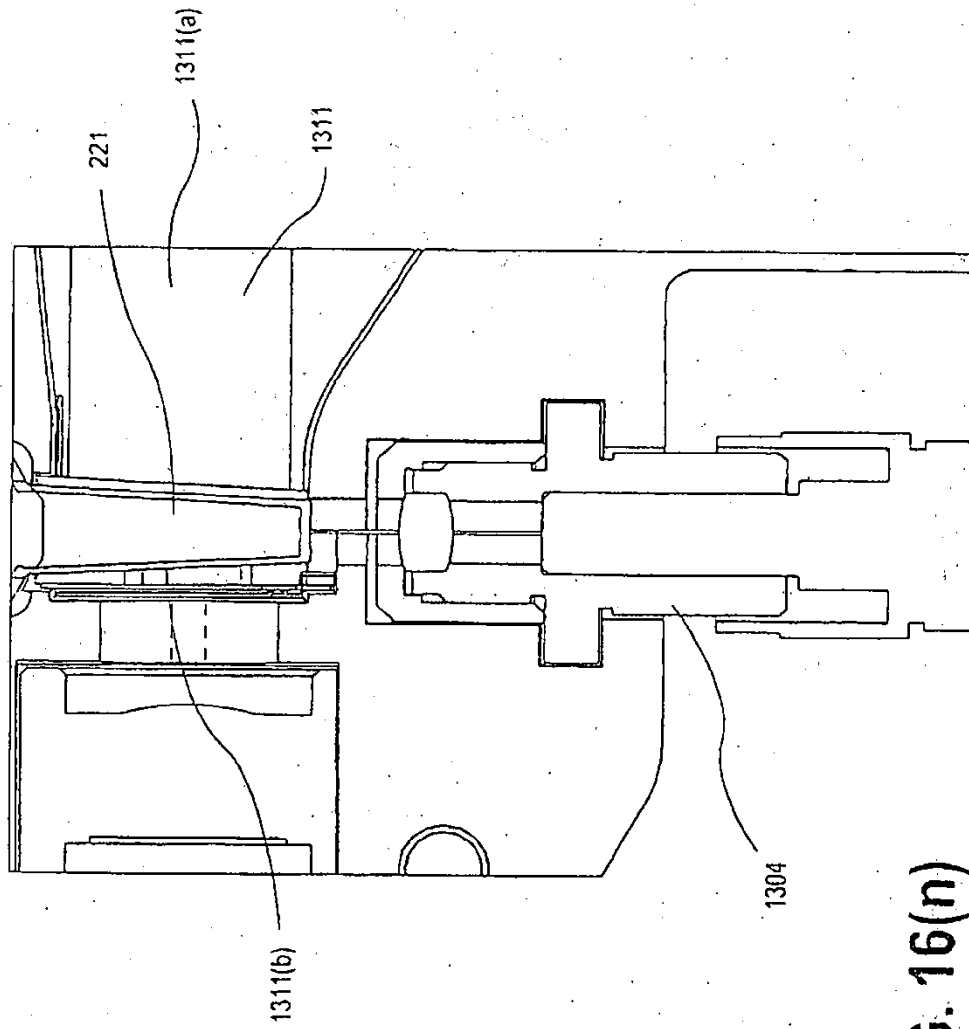


FIG. 16(n)

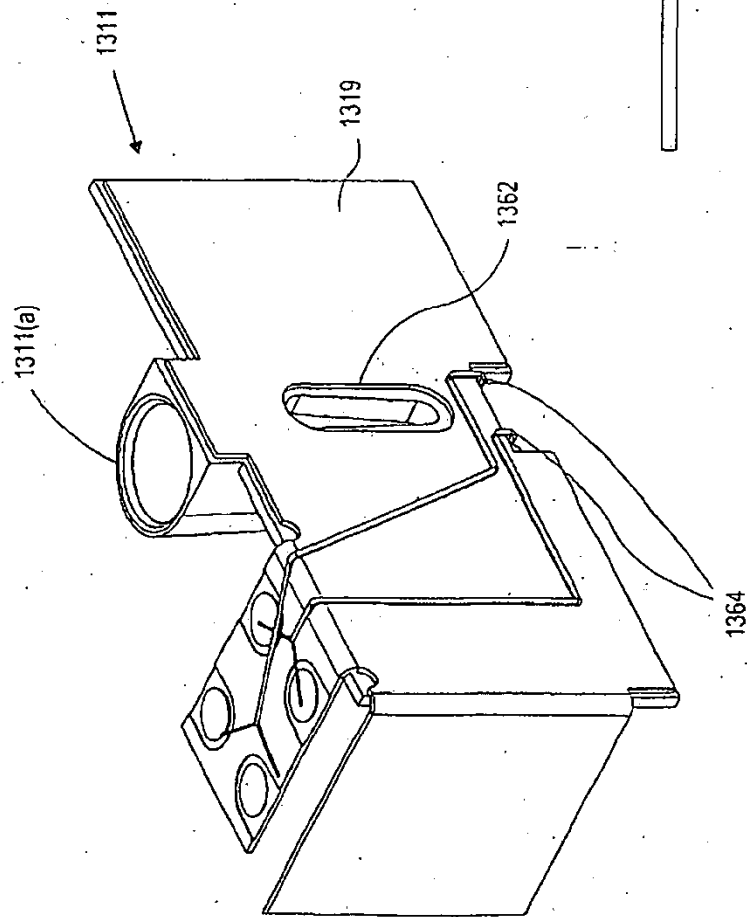


FIG. 16(o)

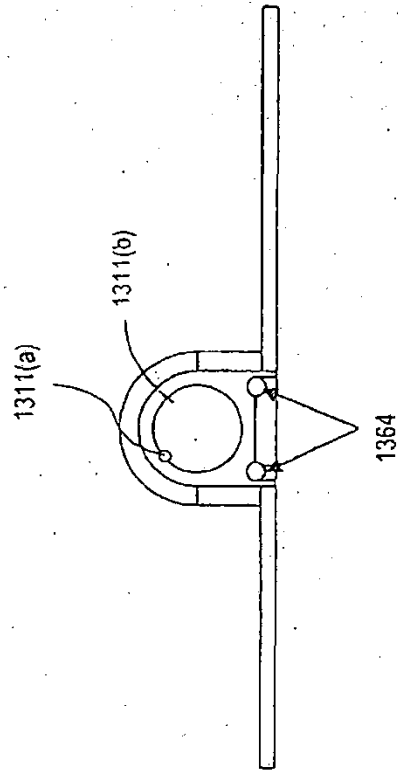


FIG. 16(p)

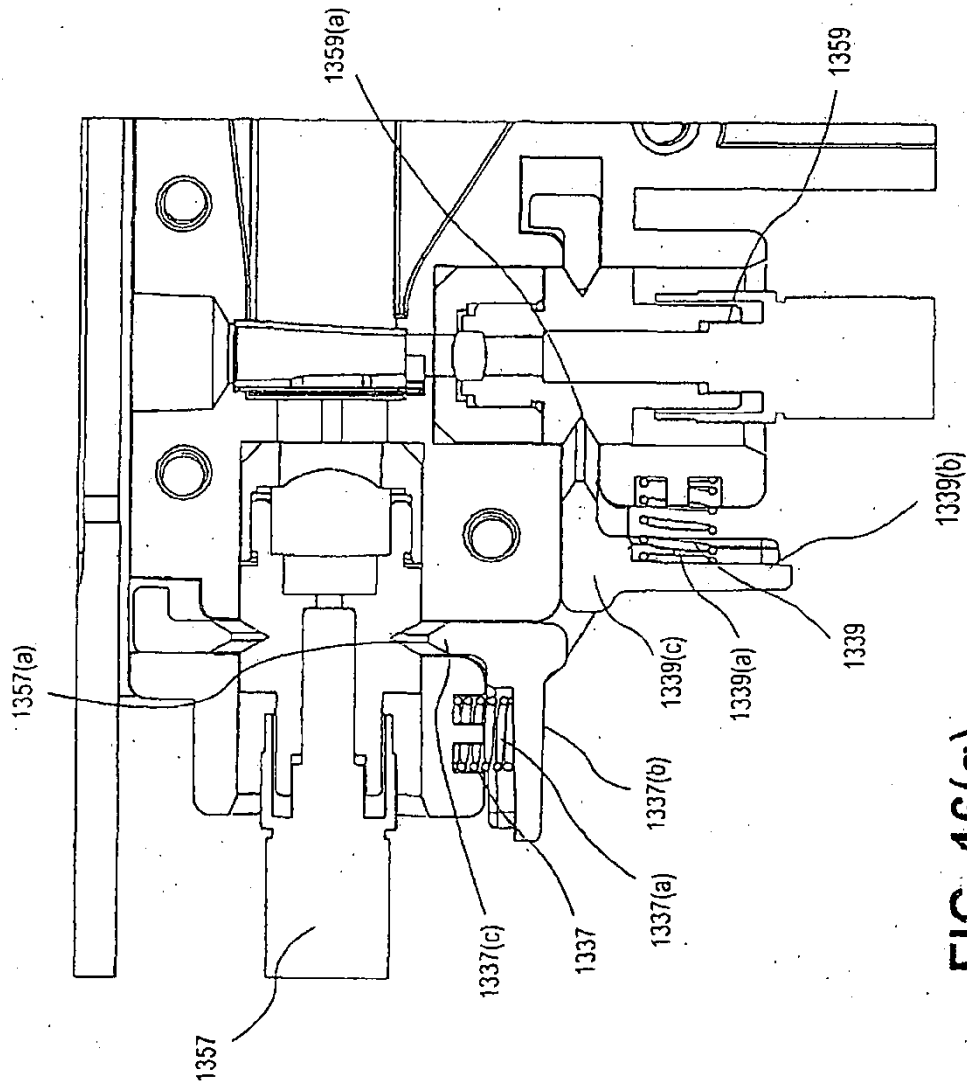


FIG. 16(q)

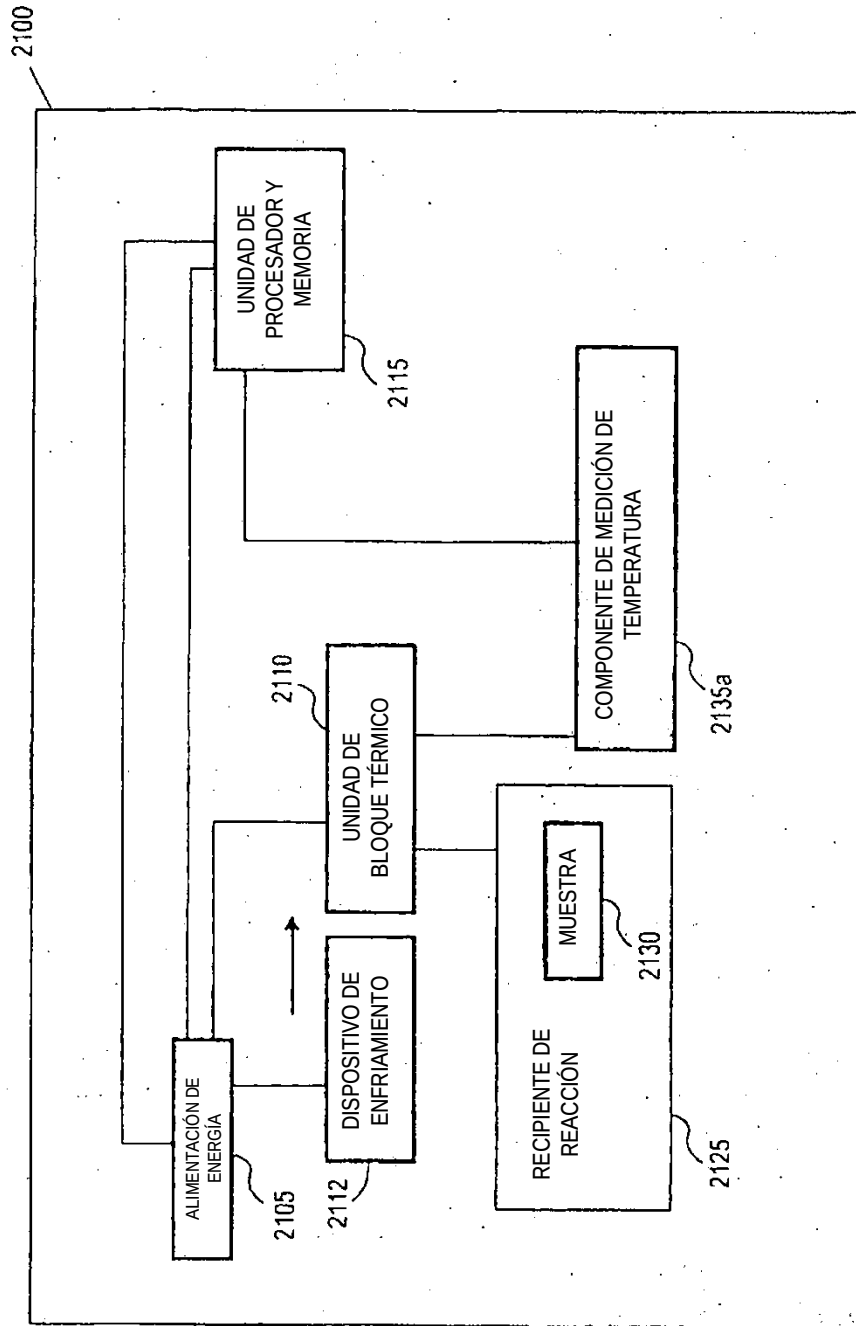


FIG. 17(a)

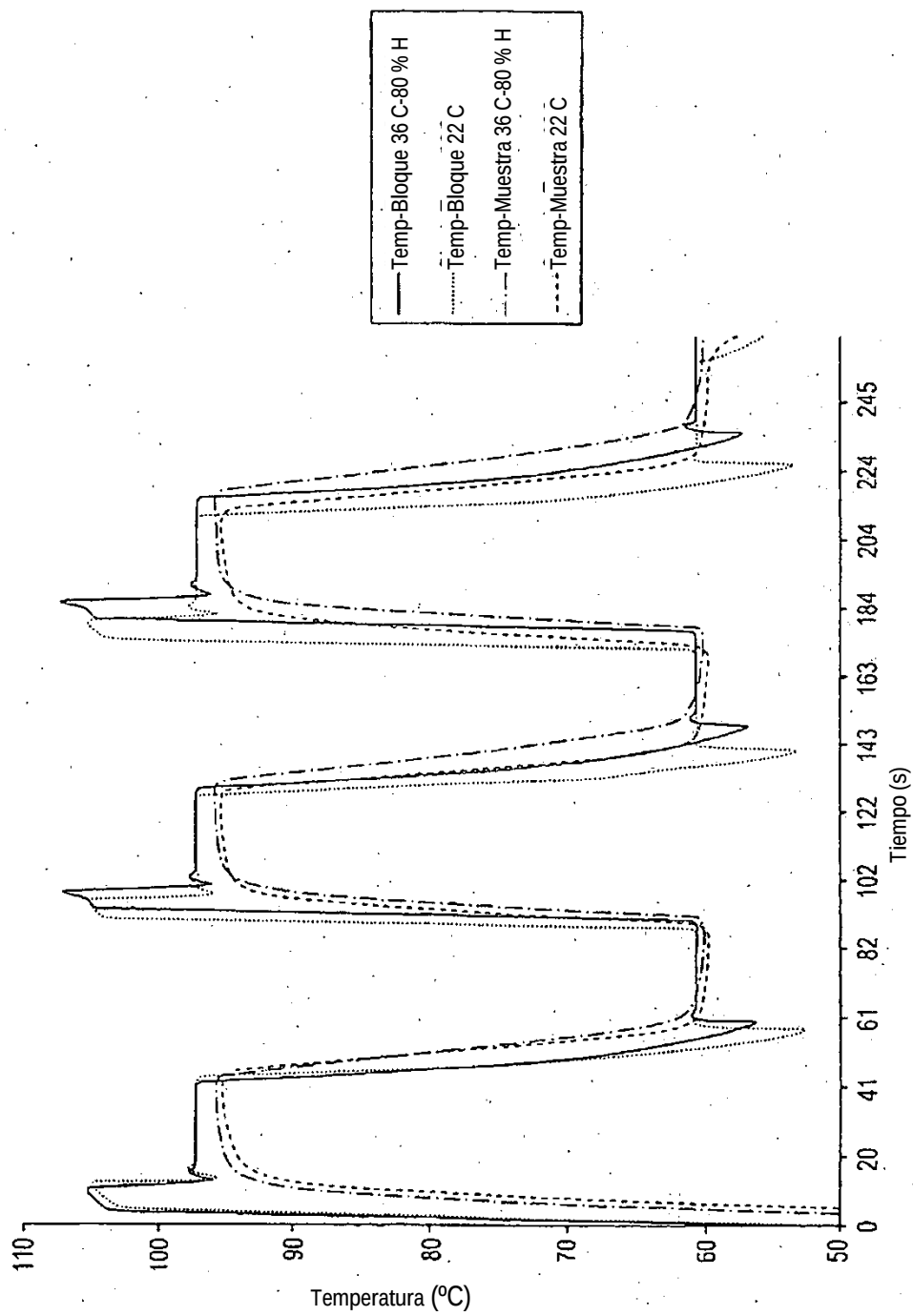


FIG. 17(b)

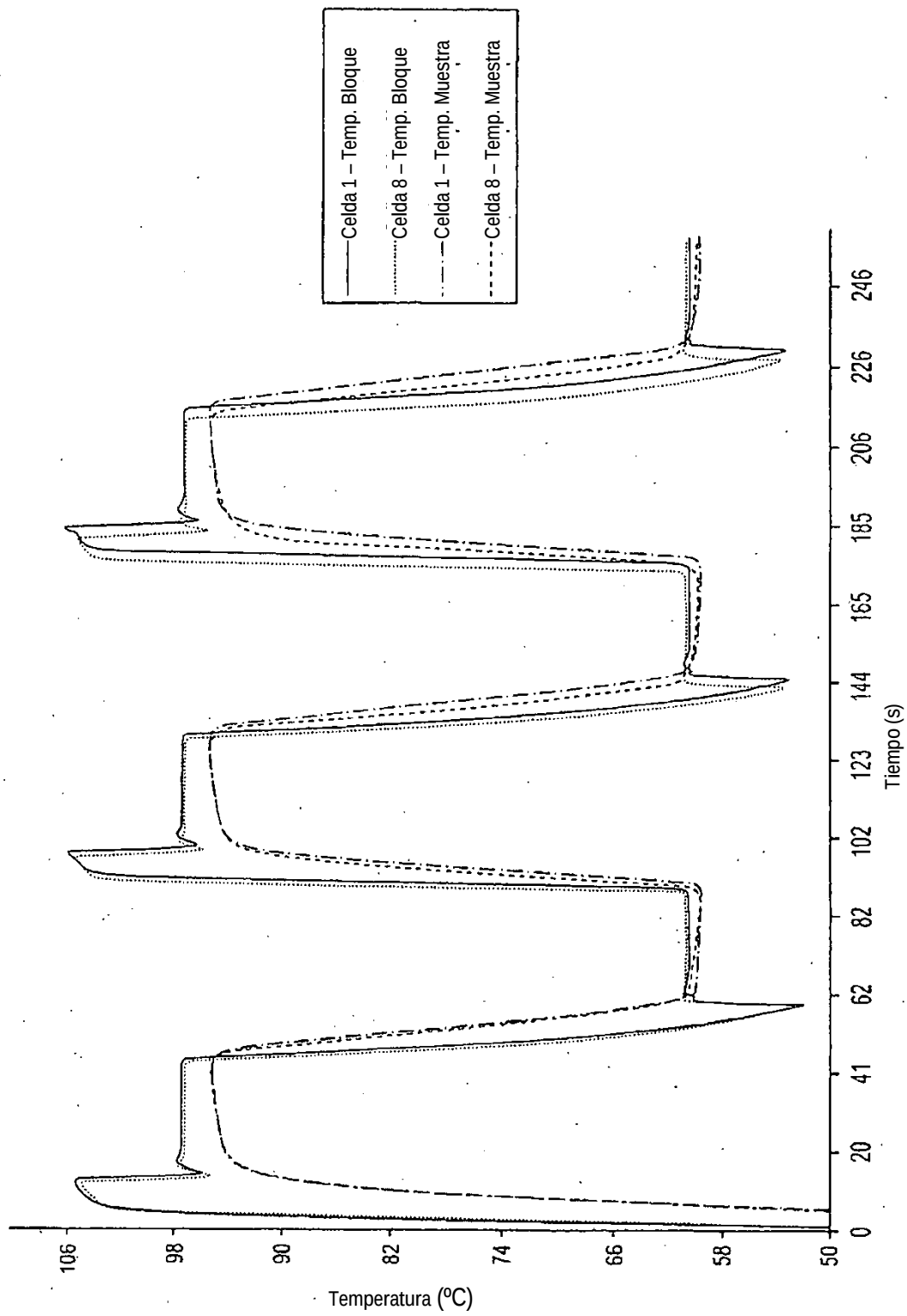


FIG. 17(c)

2000

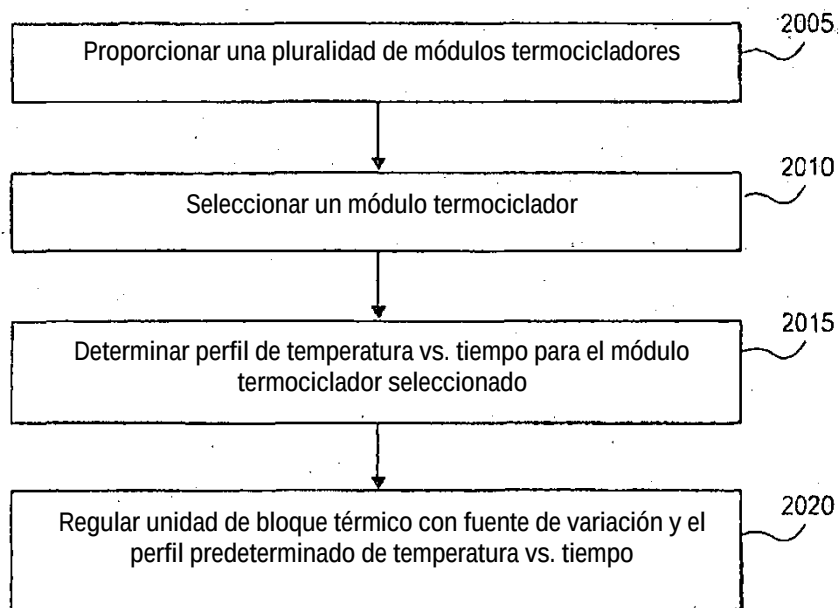


FIG. 17(d)

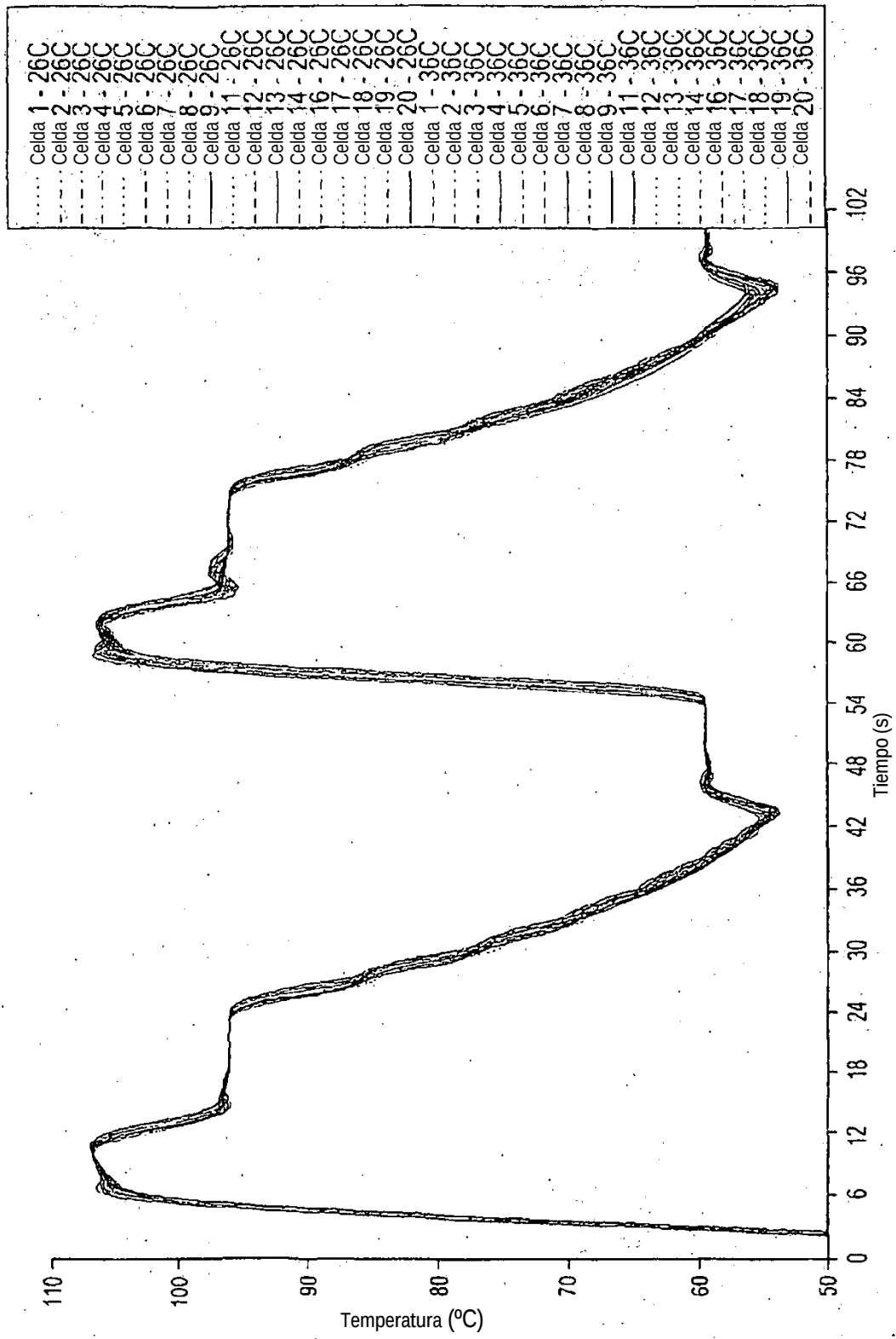


FIG. 17(e)

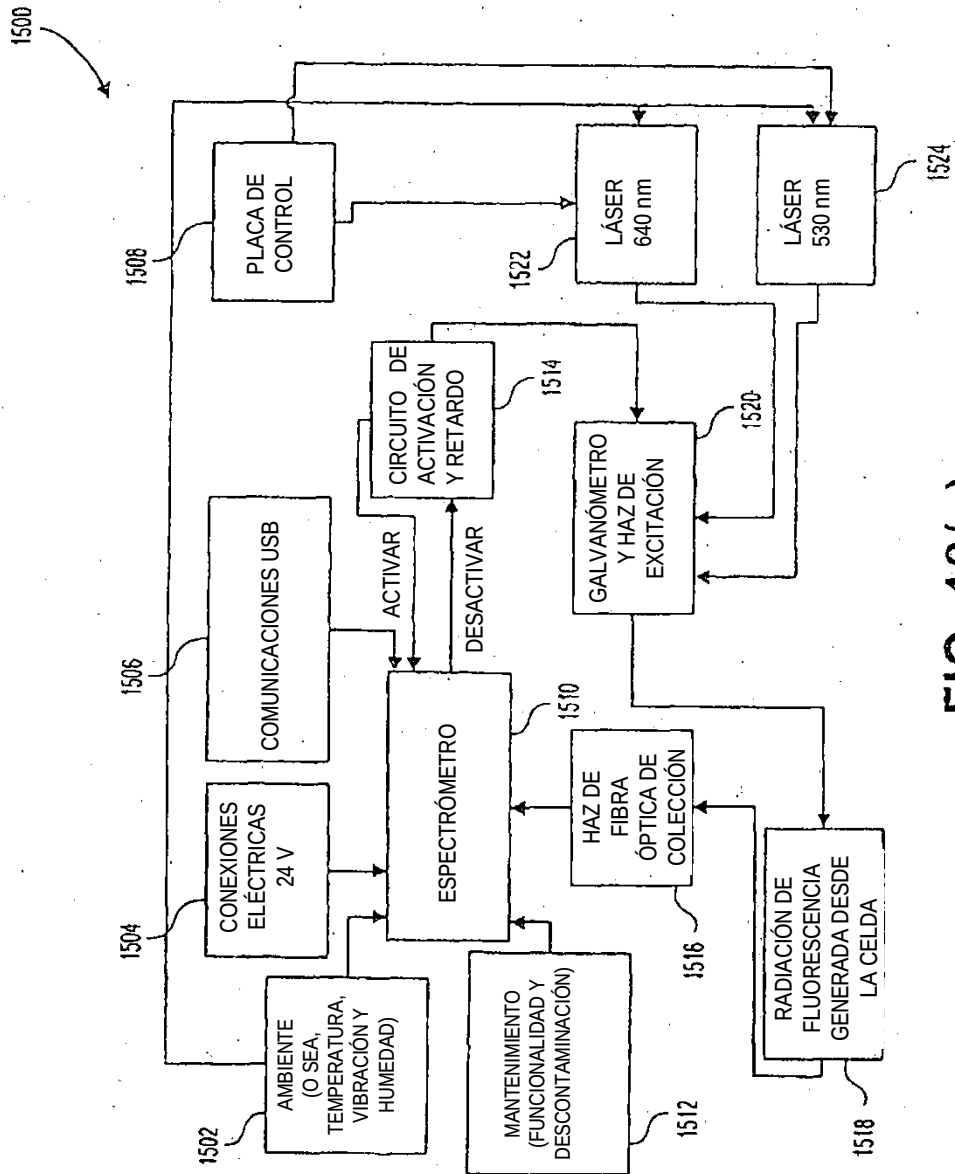
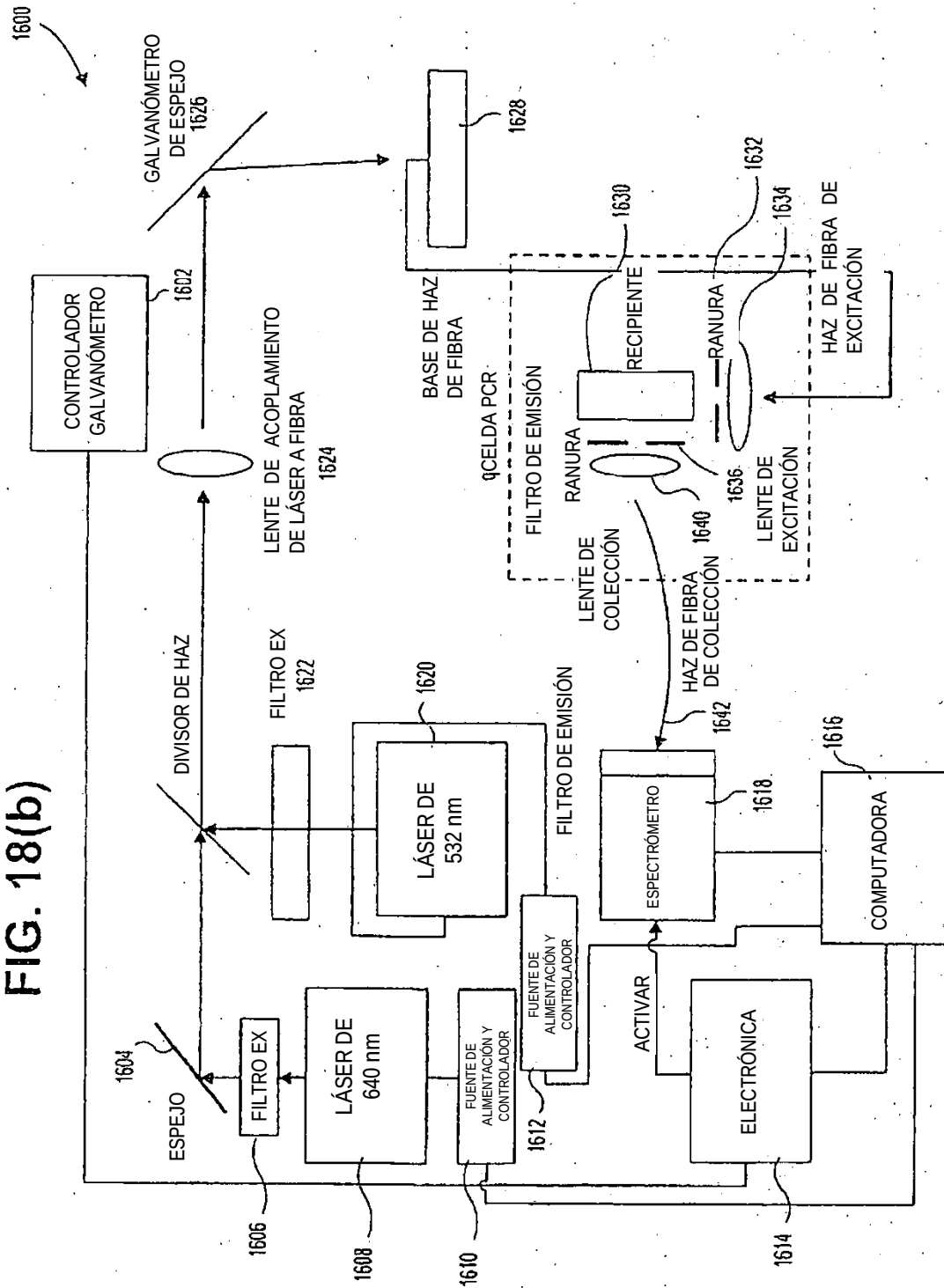


FIG. 18(a)

FIG. 18(b)



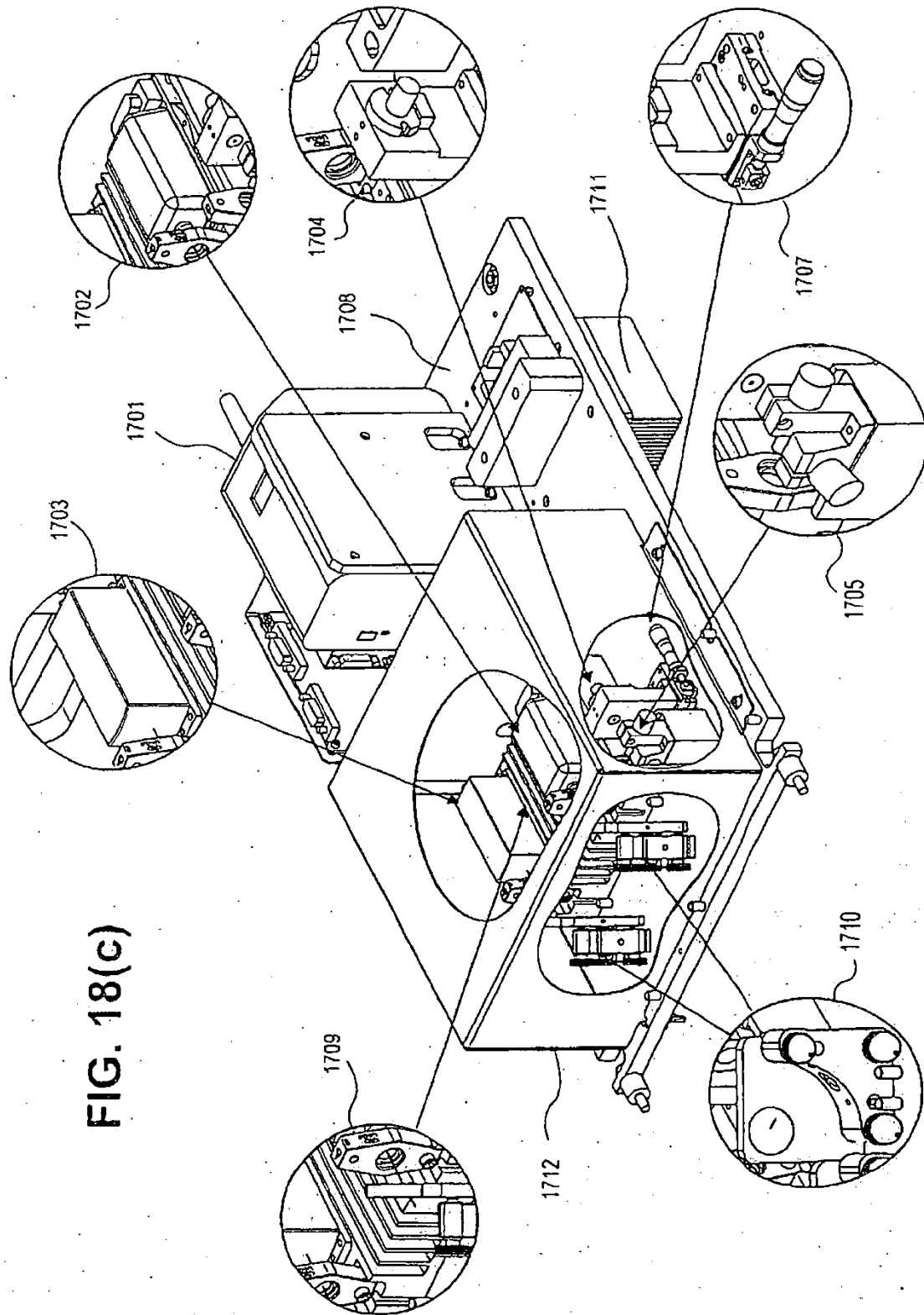


FIG. 18(c)

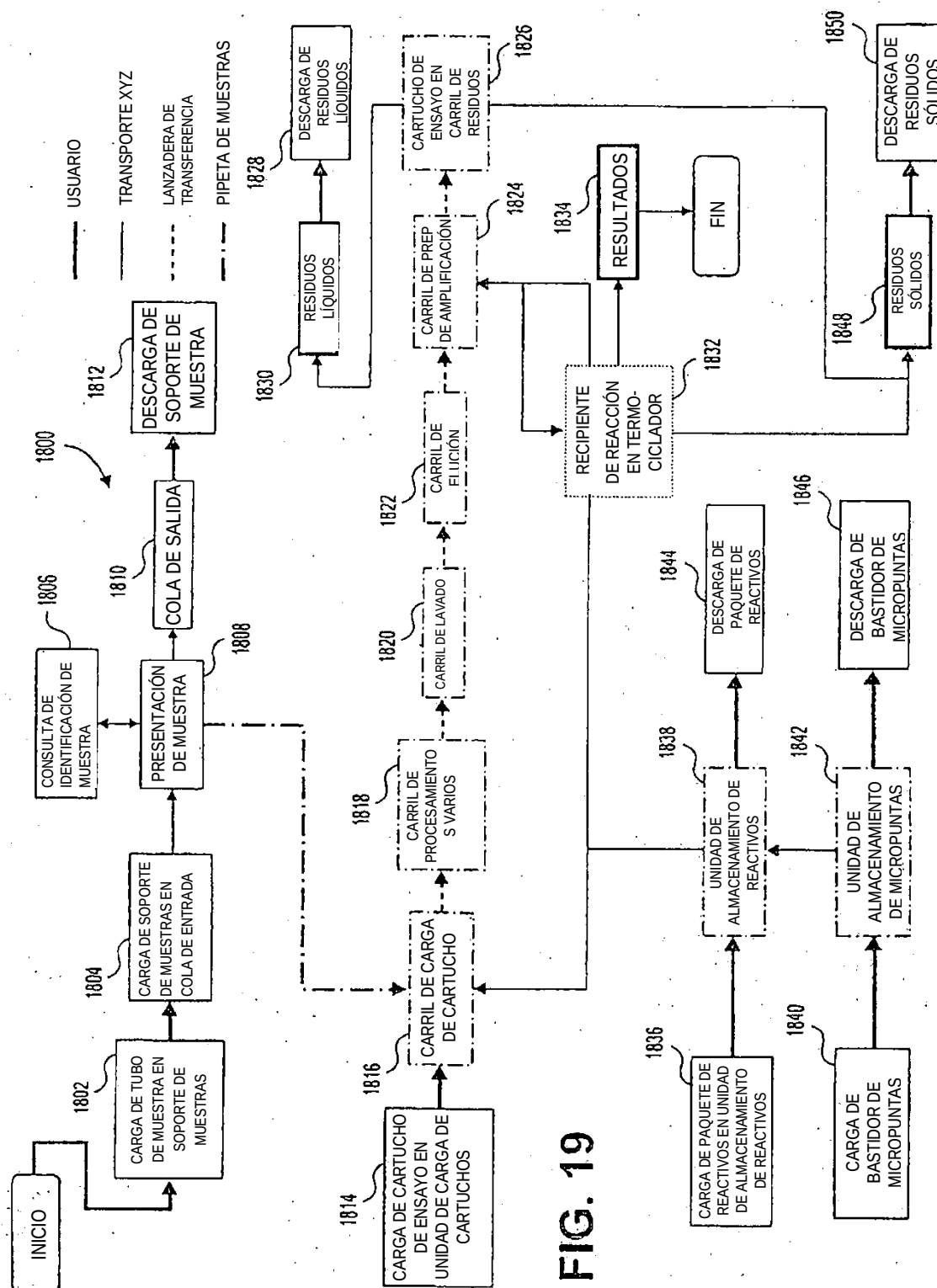


Fig. 19

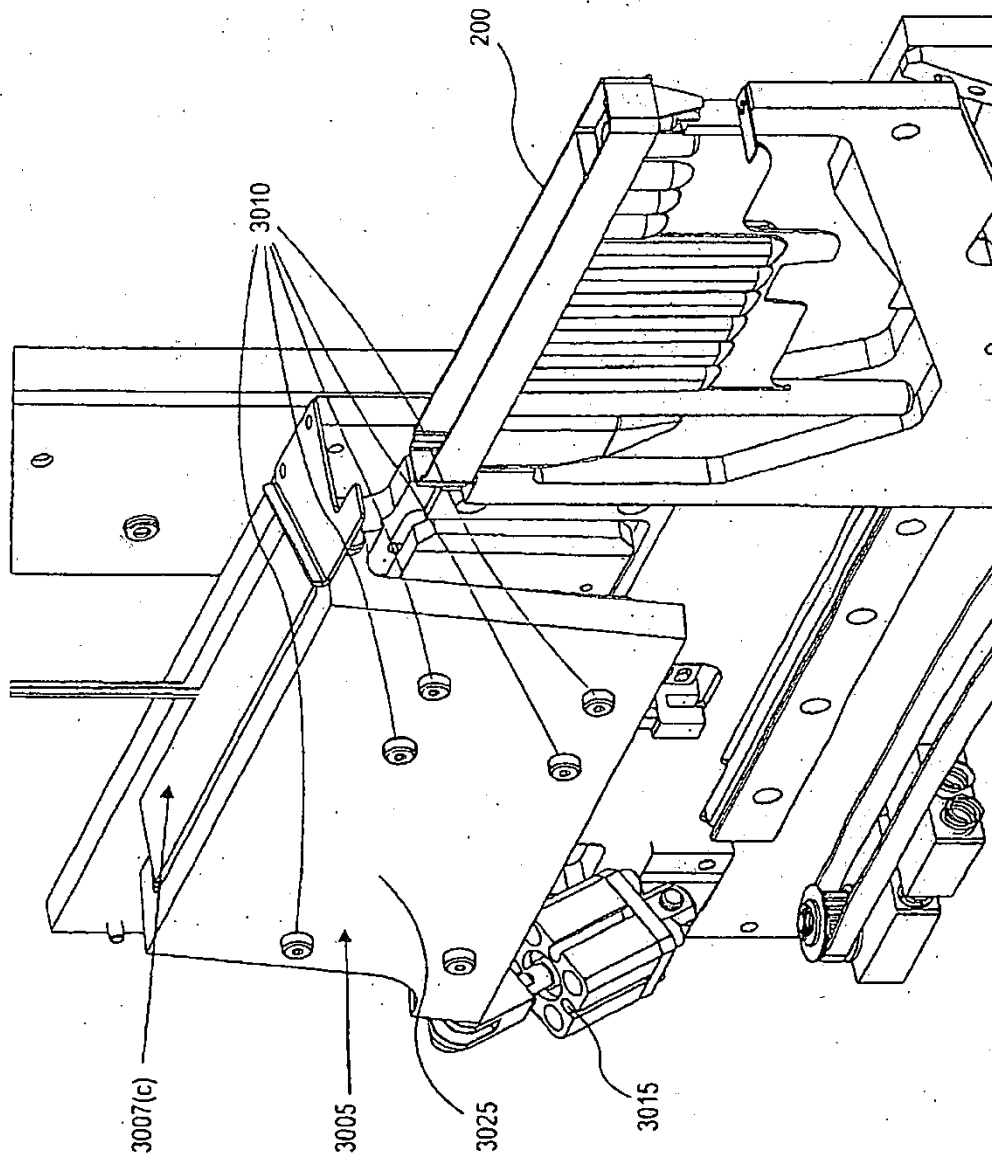
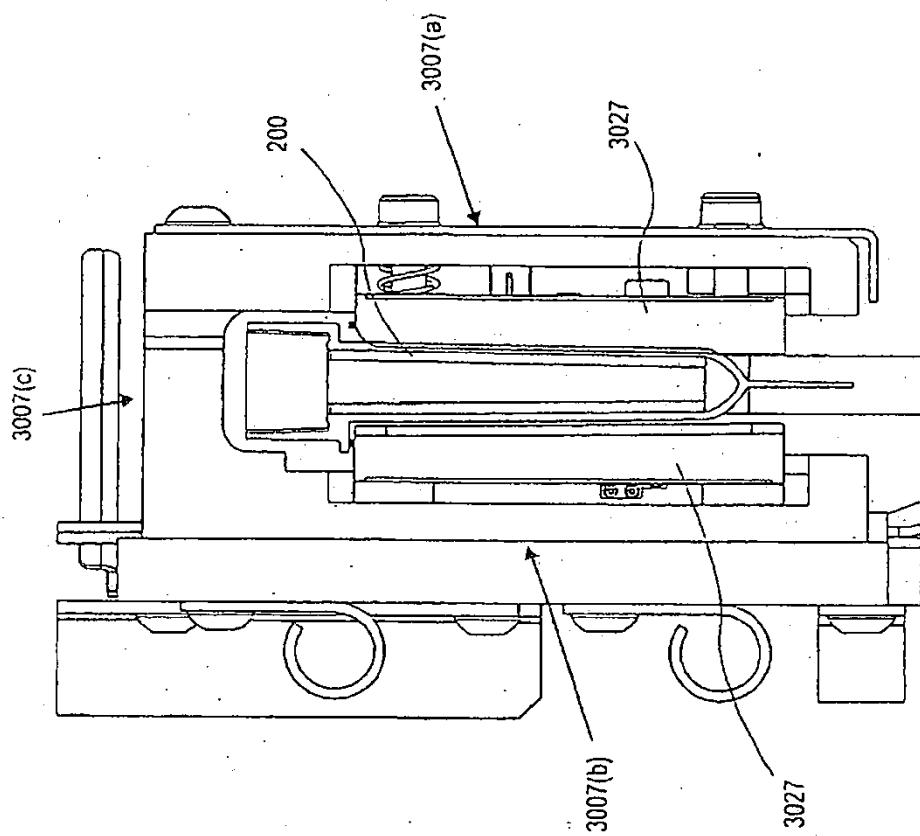
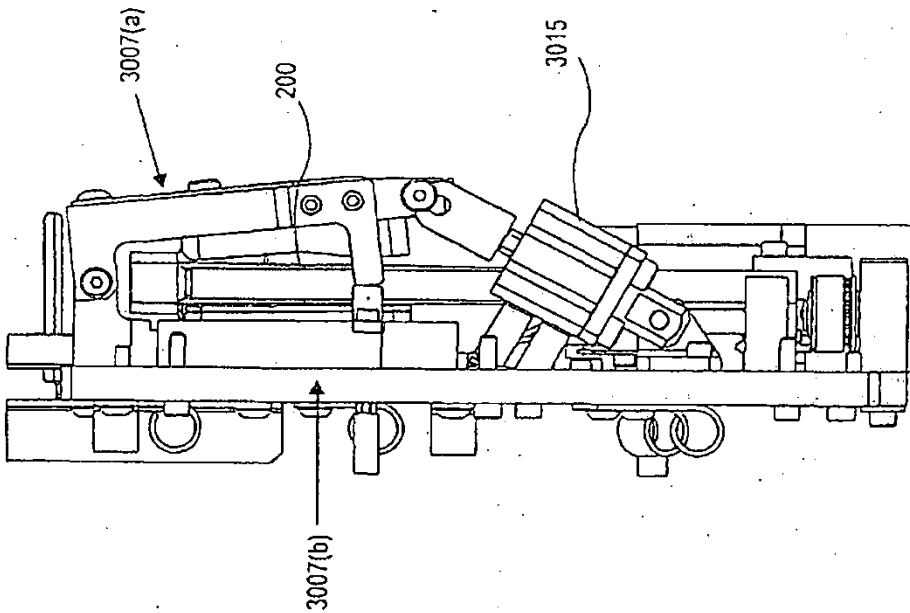
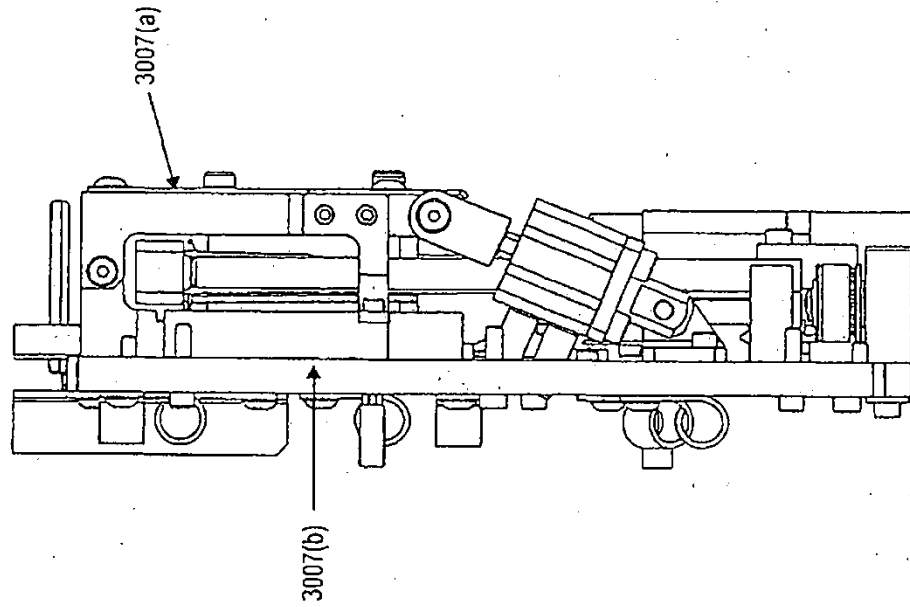


FIG. 20(a)





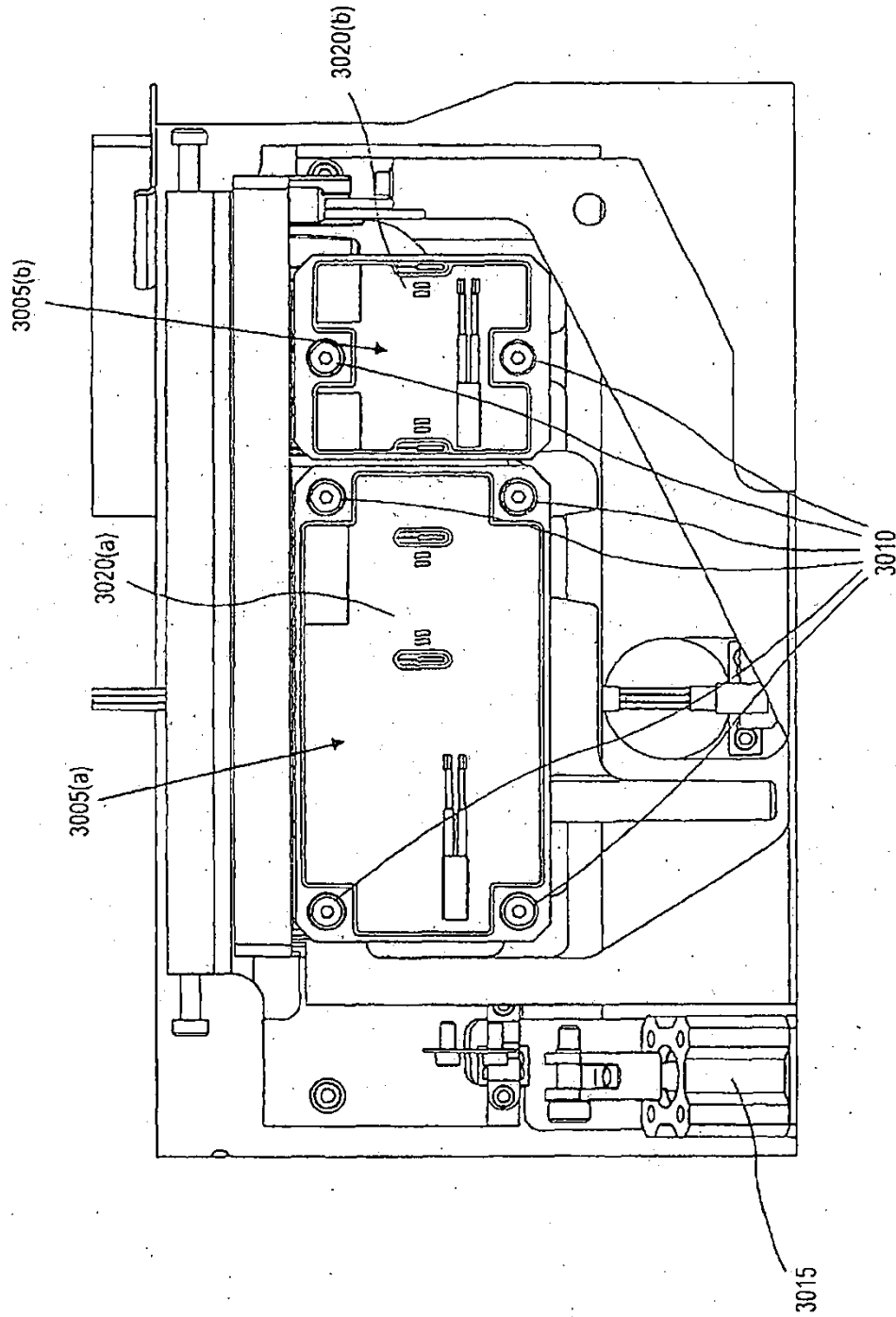


FIG. 20(e)

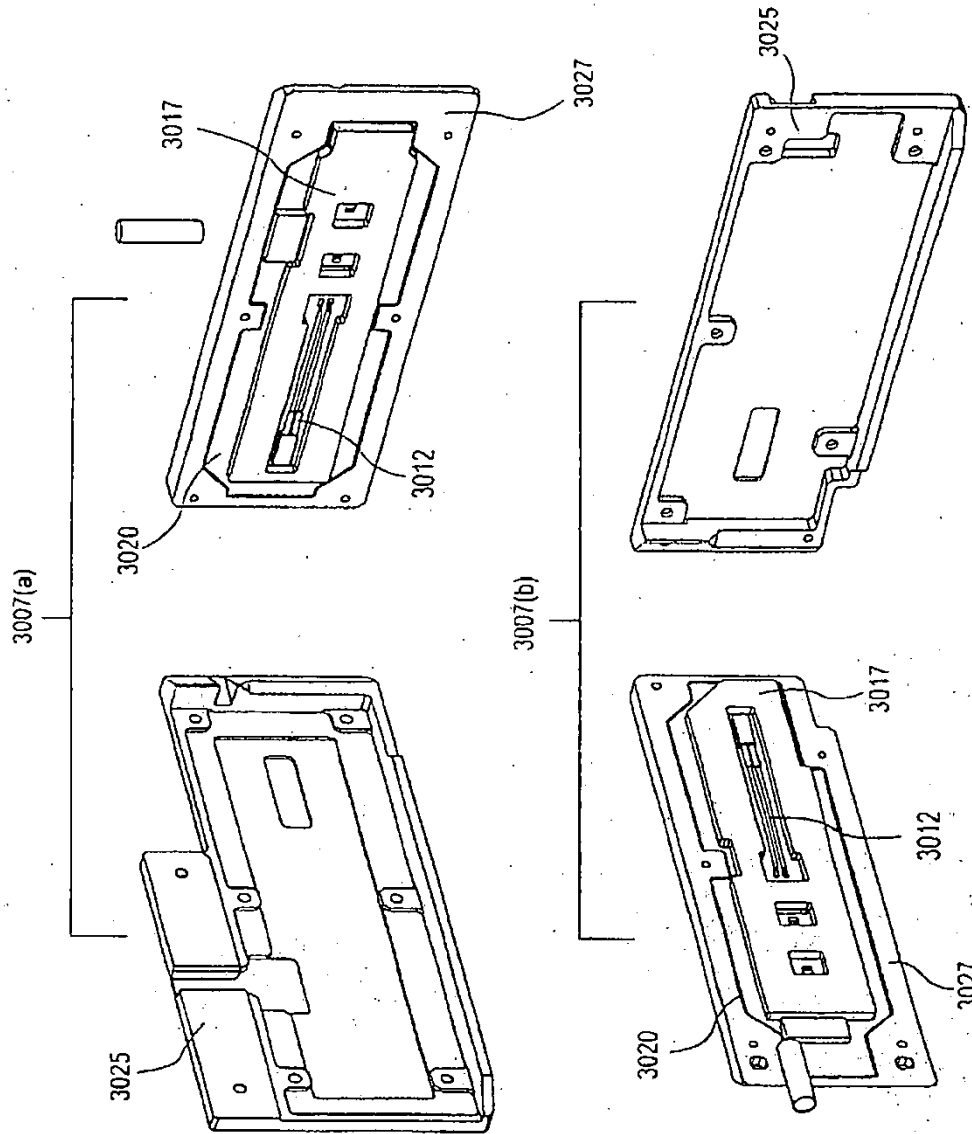
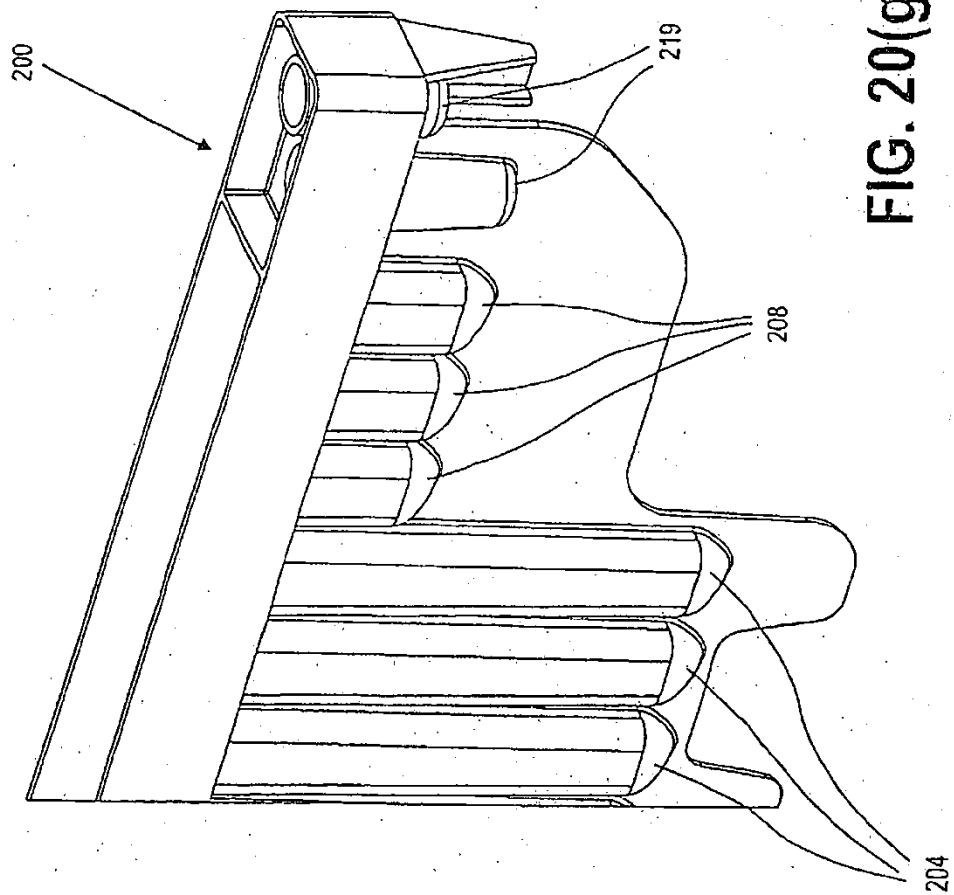
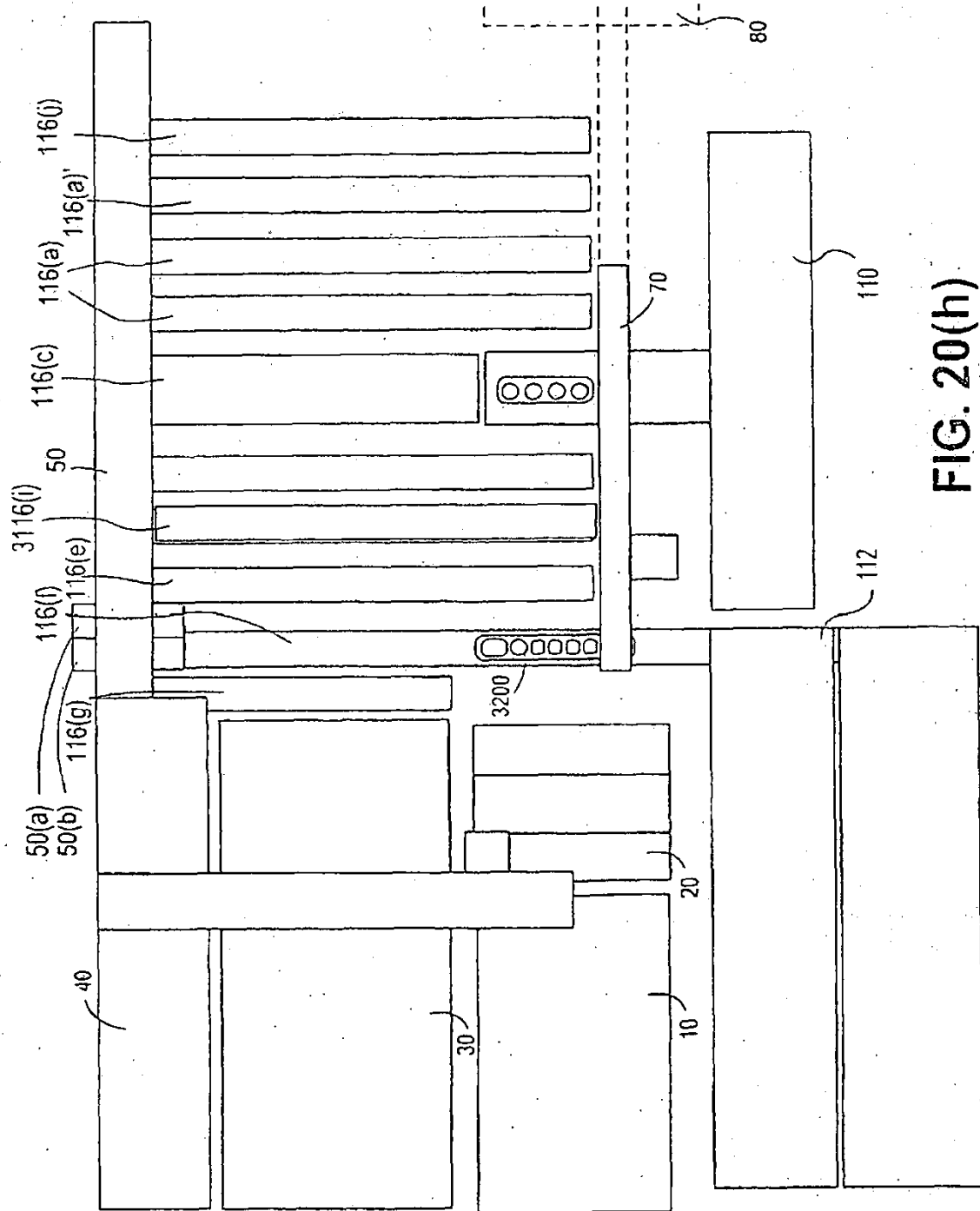


FIG. 20(f)





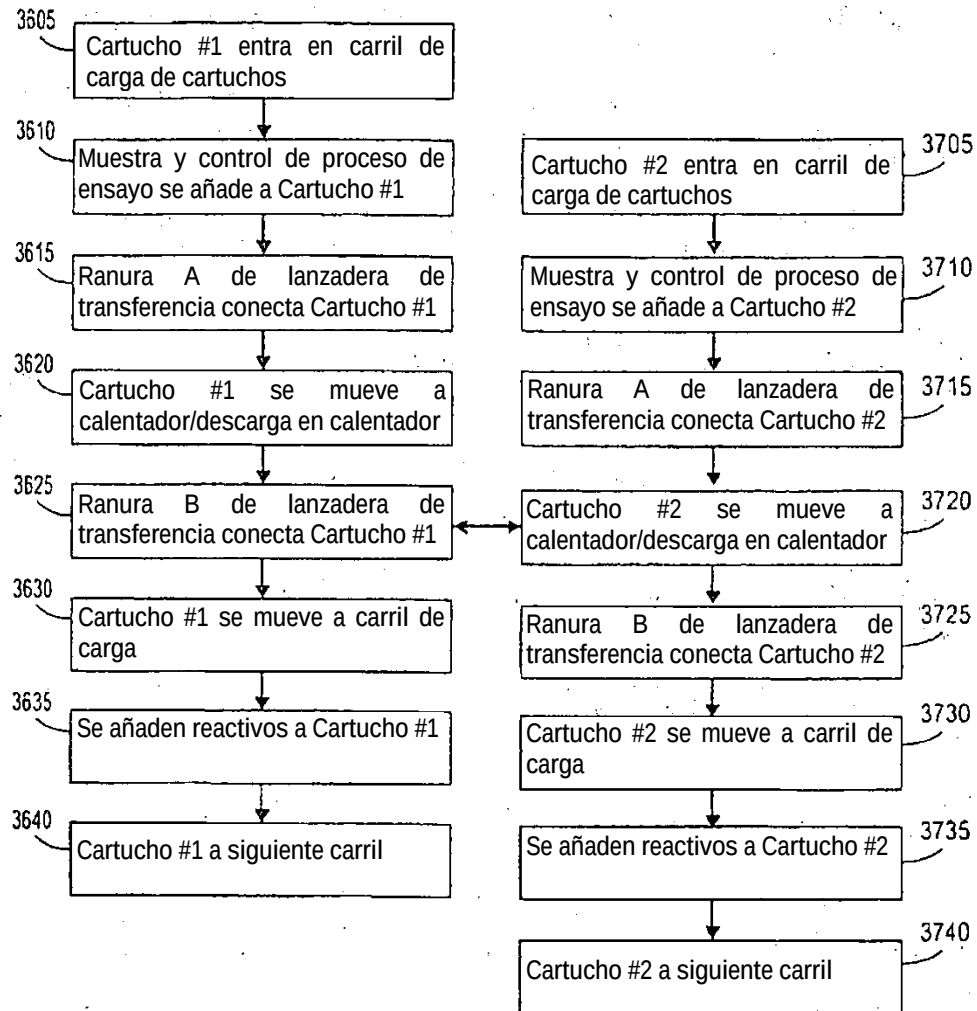


FIG. 20(i)

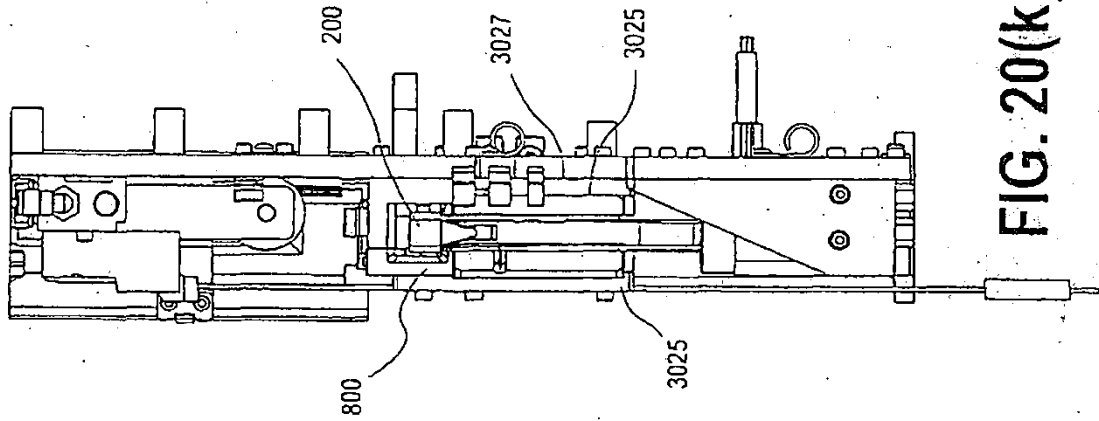


FIG. 20(k)

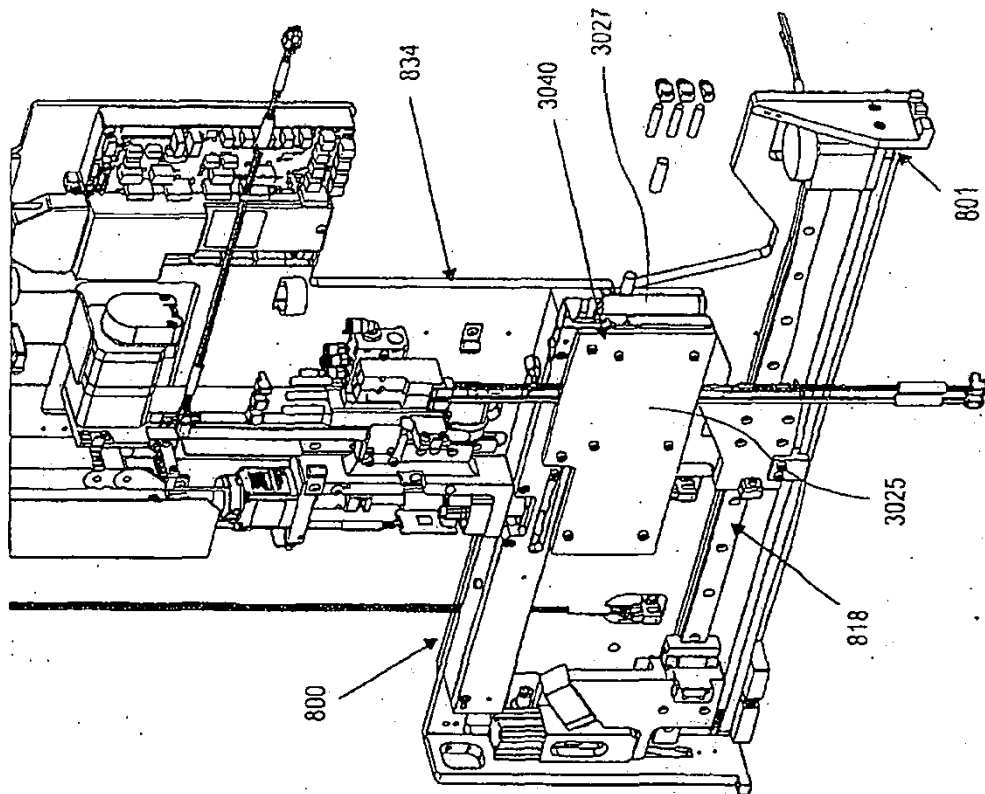


FIG. 20(j)

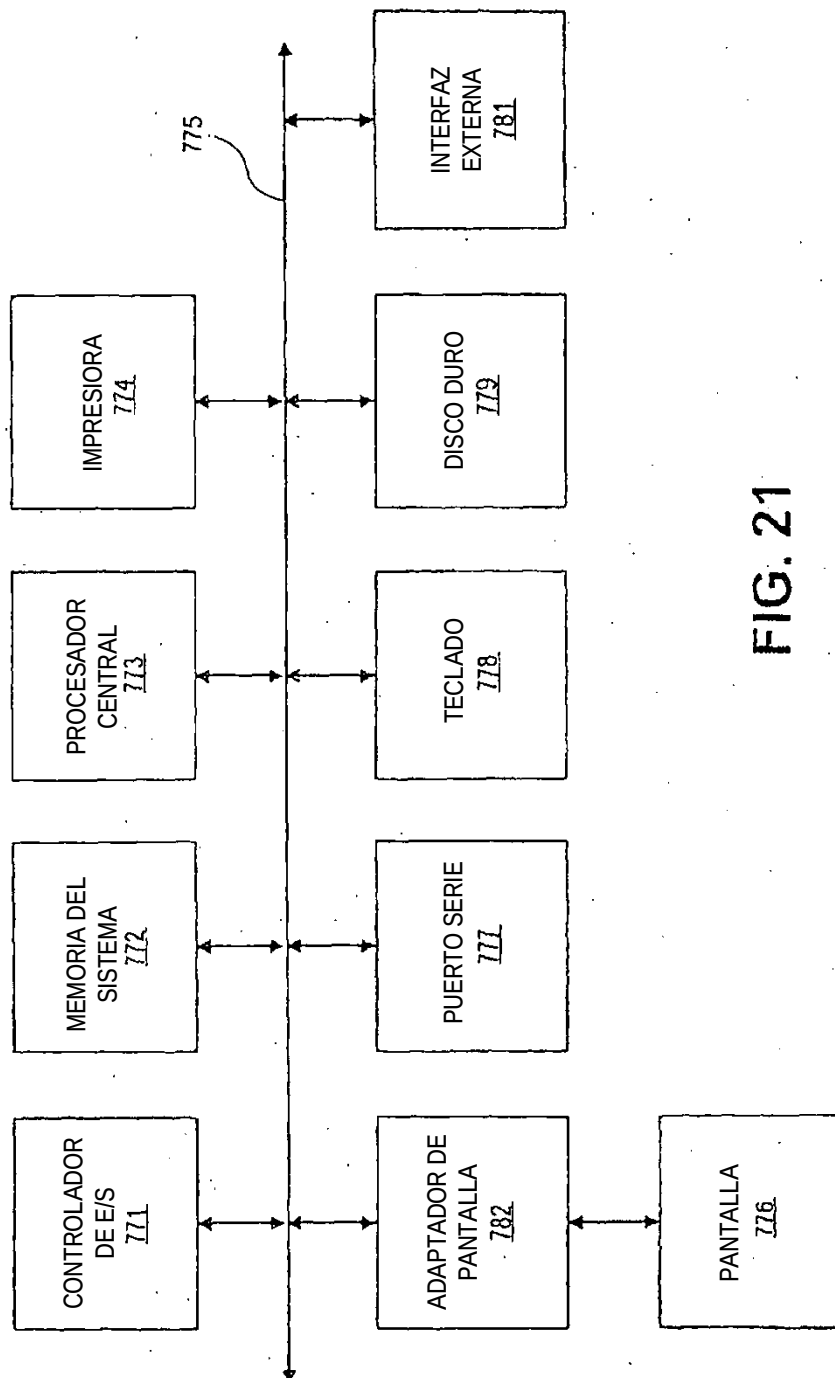


FIG. 21