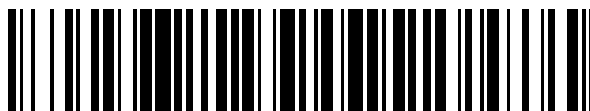


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 190**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010** **E 10194261 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **29.06.2011** **EP 2338597**

54 Título: **Placa multipocillo y tapa**

30 Prioridad:

**10.12.2009 EP 09178719**

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

**23.01.2013**

73 Titular/es:

**F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BELZ, RENATO y**  
**THALMANN, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 394 190 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**

Placa multipocillo y tapa

5      Antecedentes

Las placas multipocillo se utilizan comúnmente para la amplificación y la detección. Este tipo de placas resultan particularmente útiles en sistemas de análisis automatizados que comprenden una estación de amplificación para la amplificación de analitos ácidos nucleicos.

10      Con el fin de evitar la contaminación entre pocillos antes, durante y después de la reacción de amplificación, los recipientes de reacción en los que tiene lugar la amplificación se encuentran sellados. Un modo común de sellado para las placas multipocillo de amplificación comprende aplicar una lámina sellante sobre la placa y conectarla a la placa mediante un adhesivo o por sellado térmico.

15      La patente US nº 6.426.215 describe una cubierta para una placa de PCR.

La presente invención se refiere a un procedimiento automatizado para aislar y amplificar un ácido nucleico, a una placa multipocillo con una lámina sellante y a un sistema de análisis automatizado que comprende dicha placa multipocillo según las reivindicaciones adjuntas.

20      Descripción general

La presente invención se refiere a un procedimiento para aislar y amplificar un analito ácido nucleico que puede encontrarse presente en una muestra de líquido según la reivindicación 1.

Asimismo, se refiere a un juego de placa multipocillo que comprende una placa multipocillo y una tapa según la reivindicación 6.

30      Se refiere además a un sistema de análisis que comprende una estación de reserva y un juego de placa multipocillo según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.

Las realizaciones preferentes se definen además según las reivindicaciones 2 a 5 y 7 a 11.

35      Leyendas de las figuras

La fig. 1 muestra una vista de una gradilla montada y llena de puntas de pipeta.

La fig. 2 muestra una vista de una gradilla sin puntas.

40      La fig. 3 muestra una sección transversal de las paredes laterales más largas de la gradilla llena de dos tipos de punta de pipeta.

La fig. 4 muestra una vista en perspectiva de la cara superior de la gradilla inferior.

La fig. 5 muestra una vista en perspectiva de la cara inferior de la gradilla inferior.

La fig. 6 muestra una vista en perspectiva de la cara superior de la gradilla insertable.

La fig. 7 muestra una vista en perspectiva de la cara inferior de la gradilla insertable.

45      La fig. 8 muestra una vista en perspectiva de la cara superior de la gradilla superior.

La fig. 9 muestra una vista en perspectiva de la parte inferior de la gradilla superior.

La fig. 10 muestra una vista parcial de sección transversal de la gradilla montada y llena de puntas de pipeta.

La fig. 11 muestra una vista parcial de sección transversal de la gradilla montada y sin puntas de pipeta.

50      La fig. 12 muestra una vista en perspectiva de la gradilla superior llena de puntas de pipeta, mostrando el detalle de puntas del primer tipo dentro de los orificios pasantes.

La fig. 13 muestra una vista en perspectiva de la gradilla superior llena de puntas de pipeta, mostrando el detalle de puntas del segundo tipo apoyadas en los bordes de los orificios pasantes.

La fig. 14 a) muestra una vista en perspectiva de puntas de pipeta del primer y segundo tipos. b) Muestra una aguja de pipeta.

55      La fig. 15 muestra una vista en perspectiva detallada de la alineación de los elementos de posicionamiento en la parte inferior del cabezal del procedimiento y de los elementos de posicionamiento en la parte superior de la gradilla superior para la alineación del cabezal del procedimiento con puntas de pipeta del primer tipo.

La fig. 16 muestra una vista en perspectiva detallada de la alineación de los elementos de posicionamiento en la parte inferior del cabezal de proceso y de los elementos de posicionamiento en la parte superior de la gradilla superior.

60      La fig. 17 muestra una vista en perspectiva detallada de la alineación de los elementos de posicionamiento en la parte inferior del cabezal de proceso y de los elementos de posicionamiento en la parte superior de la gradilla superior, para la alineación del cabezal de proceso con el segundo tipo de puntas de pipeta.

- La fig. 18 muestra una vista en perspectiva detallada del cabezal de proceso tras encajar las puntas de pipeta del segundo tipo.
- La fig. 19 muestra una vista en perspectiva de los elementos de posicionamiento en una pared lateral de la gradilla y en la plataforma de proceso, para el posicionamiento inicial de la gradilla dentro del analizador.
- 5 La fig. 20 muestra una vista en perspectiva del acoplamiento de los elementos de posicionamiento en una pared lateral de la gradilla y en la plataforma de proceso para el posicionamiento inicial de la gradilla dentro del analizador.
- La fig. 21 muestra una vista de sección detallada del fondo de una cámara para alojar las puntas de pipeta del segundo tipo en la gradilla insertable y la separación entre dos cámaras de la gradilla inferior.
- 10 La fig. 22 muestra una vista de sección detallada del fondo de las cámaras de la gradilla inferior.
- La fig. 23 muestra una vista de sección del sitio de interacción entre la gradilla superior y la gradilla insertable con una punta de pipeta del segundo tipo insertada en un orificio pasante.
- La fig. 24 muestra una vista de sección del sitio de interacción entre la gradilla superior y la gradilla insertable sin punta de pipeta del segundo tipo insertada en el orificio pasante.
- 15 La fig. 25 Vista parcial de una segunda realización de gradilla de puntas.
- La fig. 26 muestra una vista en perspectiva de la placa de procesamiento.
- La fig. 27 muestra una vista en perspectiva de la placa de procesamiento desde el ángulo opuesto.
- La fig. 28 muestra una vista superior de la placa de procesamiento.
- La fig. 29 muestra una vista de sección transversal a lo largo del lado más largo de la placa de procesamiento.
- 20 La fig. 30 muestra una vista parcial de una vista de sección transversal.
- La fig. 31 muestra una vista en perspectiva del lado más largo de la placa de procesamiento.
- La fig. 32 muestra una vista en perspectiva del fondo de la placa de procesamiento.
- La fig. 33 muestra una vista en perspectiva más vertical del fondo de la placa de procesamiento.
- La fig. 34 muestra el acoplamiento de los imanes de menor tamaño de la primera realización preferente de la estación de separación con los recipientes de la placa de procesamiento.
- 25 La fig. 35 muestra una vista de sección transversal horizontal de la región central de la placa y recipientes de procesamiento.
- La fig. 36 muestra el acoplamiento de la placa de procesamiento en una estación destinada a la recepción de la placa de procesamiento (por ejemplo la estación de separación magnética), con el mecanismo de bloqueo desacoplado.
- 30 La fig. 37 muestra el acoplamiento de la placa de procesamiento en una estación destinada a la recepción de la placa de procesamiento (por ejemplo la estación de separación magnética), con el mecanismo de bloqueo acoplado.
- La fig. 38 muestra dibujos esquemáticos de un analizador que comprende diferentes estaciones, módulos o celdas.
- 35 La fig. 39 a) a d) muestra diferentes vistas de la segunda realización de la estación de separación magnética.
- La fig. 40 a) a c) muestra una vista de la primera realización de la estación de separación magnética que aloja la placa de procesamiento, con el primer tipo de imanes en la posición Z más alta y el segundo tipo de imanes en la posición Z más baja.
- 40 La fig. 41 a) a c) muestra una vista de la primera realización de la estación de separación magnética que aloja la placa de procesamiento, con el primer tipo de imanes en la posición Z más alta y el segundo tipo de imanes en la posición Z más alta.
- La fig. 42 a) a c) muestra una vista de la primera realización de la estación de separación magnética que aloja la placa de procesamiento, con el primer tipo de imanes en la posición Z más baja y el segundo tipo de imanes en la posición Z más alta.
- 45 La fig. 43 a) a c) muestra una vista de la primera realización de la estación de separación magnética que aloja la placa de procesamiento, con el primer tipo de imanes en la posición Z más baja y el segundo tipo de imanes en la posición Z más baja.
- La fig. 44 a) a c) muestra la placa y marco AD con lámina sellante en posición de reserva (a), con la tapa levantada (b), durante la rotación de la tapa (c) y en posición sellada (d).
- 50 La fig. 45 a) muestra una vista lateral de una sección de la placa y marco AD en posición sellada, b) muestra una lámina sellante con dos capas y en la que la parte superior de la tapa comprende un marco.
- La fig. 46 a) y b) muestra vistas de sección lateral y superior de una esquina de la placa y marco AD en posición de reserva.
- 55 La fig. 46 c) a d) muestra vistas de sección lateral y superior de una esquina de la placa y marco ADN en posición sellada.
- La fig. 47 a) y b) muestra el acoplamiento de la placa AD en una estación destinada a recibir la placa AD en la que el mecanismo de bloqueo se encuentra desacoplado (a) o acoplado (b).
- La fig. 48 muestra la interacción de una gradilla de puntas con los dedos pinza. El ajuste de forma de la pinza impide el movimiento en las direcciones X e Y (ver el panel derecho).
- 60 La fig. 49 muestra la interacción entre el manipulador y una placa multipocillo. Los dedos pinza encajan con aberturas en la placa multipocillo, resultando en el agarre por ajuste de forma.

La fig. 50 a) y b) muestran el manipulador conectado a un brazo robótico, y la conexión y liberación del consumible por parte de los dedos pinza, c) muestra que el manipulador interactúa con diferentes consumibles utilizando el mismo interfaz.

La fig. 51 es un dibujo esquemático de una realización de analizador con apiladores que reconocen específicamente determinados consumibles.

La fig. 52 muestra un dibujo esquemático de la arquitectura del hardware indicando los flujos de trabajo desde los recipientes de consumibles hasta los diferentes módulos y entre los diferentes módulos (mostrados mediante flechas) y desde los diferentes módulos hasta el recipiente de residuos.

La fig. 53 muestra una vista esquemática de sistemas con módulos que presentan una temporización predefinida del flujo de trabajo y un módulo de transporte que es lineal (a) o circular (b). c) Muestra un sistema preferente con un módulo de un primer tipo, dos módulos de un segundo tipo y cuatro módulos de un tercer tipo.

La fig. 54 muestra una vista frontal esquemática de un aparato de análisis según la invención.

La fig. 55 muestra una vista superior (a) y una vista lateral (b) de la trampa de aire.

La fig. 56 muestra una vista en perspectiva de un aparato de análisis de la presente invención con paredes frontales.

#### Descripción de las realizaciones preferentes

##### Aparato de análisis y método para aislar y analizar un analito

Se da a conocer un método para aislar y analizar un analito que puede encontrarse presente en una muestra de fluido. Dicho método comprende las etapas automatizadas de:

a) transferir dicha muestra de fluido procedente de un recipiente para muestras hasta un recipiente de procesamiento utilizando una punta de pipeta,

b) combinar un material de soporte sólido y dicha muestra de fluido en un pocillo de dicho recipiente de procesamiento durante un periodo de tiempo y bajo condiciones suficientes que permitan inmovilizar dicho analito sobre dicho material de soporte sólido,

c) aislar el material de soporte sólido de otro material presente en la muestra de fluido en una estación de separación,

d) y purificar el analito en la estación de separación mediante la separación de la muestra de fluido respecto del material de soporte sólido y lavado de los materiales una o más veces con un tampón de lavado.

Preferentemente, dicha punta de pipeta en la etapa a) se reutiliza después de la etapa a).

En un método, dicha punta de pipeta es una punta de pipeta de un primer tipo, y dicha punta de pipeta de un primer tipo se almacena en una gradilla que comprende puntas de pipeta de un primer tipo y puntas de pipeta de un segundo tipo. Preferentemente, dichas puntas de pipeta de un primer y un segundo tipo se almacenan en dicha gradilla por lo menos entre utilizaciones para el pipeteado.

En el método anteriormente descrito en la presente memoria la etapa a) puede comprender:

a1) acoplar puntas de pipeta de un primer tipo que se soportan en una gradilla en una primera posición con un primer cabezal de proceso,

a2) transferir dicha muestra de fluido procedente de un recipiente de muestra a un recipiente de procesamiento utilizando puntas de pipeta de un primer tipo acopladas a un primer cabezal de proceso,

a3) colocar dichas puntas de pipeta en dicha gradilla y desacoplar dichas puntas de pipeta de dicho cabezal de proceso,

a4) transportar dicha gradilla que comprende dichas puntas de pipeta y dicho recipiente de procesamiento a segundas posiciones,

a5) acoplar dichas puntas de pipeta de un primer tipo que se soportan en dicha gradilla con un segundo cabezal de proceso en dicha segunda posición.

Preferentemente, el recipiente de procesamiento comprende más de un receptáculo. Más preferentemente, el recipiente de procesamiento es una placa multipocillo. El método preferentemente comprende además la etapa de:

e) hacer reaccionar dicho analito purificado con reactivos necesarios para obtener una señal detectable.

La reutilización de las puntas de pipeta conduce a una reducción de los consumibles desechables utilizados en el método de análisis y a una reducción de los costes. En una realización preferente, el lavado en la etapa d) comprende aspirar y dispensar el tampón de lavado con un cabezal de proceso acoplado a puntas de pipeta.

El término "receptáculo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un único recipiente (o tubo) o a un tubo comprendido en una unidad multitubo, o a un pocillo (o recipiente) de una placa multipocillo.

5 El término "recipiente" pretende referirse a un único recipiente o a un único recipiente en una unidad multitubo, a una placa multipocillo o a una unidad multitubo o a un pocillo de una placa multipocillo.

Hacer reaccionar puede comprender generar una señal detectable. Más preferentemente, el método comprende además la etapa de detectar una señal detectable.

10 El término "analito" tal como se utiliza en la presente memoria puede referirse a cualquier tipo de molécula biológica que resulte interesante detectar y la detección del mismo es indicativa de un estatus diagnóstico de un organismo. El organismo puede ser animal o, más preferentemente, humano. Los analitos preferentes son proteínas, polipéptidos, anticuerpos o ácidos nucleicos. Más preferentemente, el analito es un ácido nucleico.

15 La expresión "hacer reaccionar" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier tipo de reacción química del analito con reactivos que resulta necesaria para obtener una señal detectable. Preferentemente, dicho hacer reaccionar comprende la amplificación. La amplificación puede interpretarse como cualquier tipo de incremento de una señal. De esta manera, la amplificación puede ser una conversión de una molécula por parte de un enzima, en la que dicho enzima se acopla o se une al analito, conduciendo a la producción de una señal  
20 detectable, en la que se forman más moléculas de señal que el número de moléculas de analito presentes. Uno de dichos ejemplos no limitativos es la formación de un pigmento quimioluminiscente, por ejemplo la utilización de ECL. El término "amplificación" se refiere además a la amplificación de ácidos nucleicos, en el caso de que el analito sea un ácido nucleico. Incluye amplificaciones tanto lineales, como isotérmicas y exponenciales. Son ejemplos no limitativos de métodos de amplificación de ácidos nucleicos, TMA, SDA, NASBA y PCR, incluyendo la PCR en  
25 tiempo real. Dichos métodos son bien conocidos por el experto en la materia.

La expresión "soporte sólido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier tipo de soporte sólido al que es capaz de unirse el analito, directamente mediante adsorción o indirecta y específicamente, la unión indirecta puede ser la unión de un analito a un anticuerpo inmovilizado sobre un soporte sólido, o la unión de una  
30 etiqueta a un compuesto ligante de etiqueta, por ejemplo la unión de etiquetas 6xHis a quelato de Ni. En el caso de que el analito sea un ácido nucleico, dicha unión indirecta preferentemente se produce mediante la unión a una sonda de captura de ácidos nucleicos que es homóloga a una secuencia diana del ácido nucleico de interés. De esta manera, la utilización de sondas de captura unidas a un soporte sólido, un analito diana, preferentemente un ácido nucleico diana, pueden separarse del material no diana, preferentemente ácidos nucleicos no diana. Dicha sonda de  
35 captura se inmoviliza sobre el soporte sólido. El material de soporte sólido puede ser un polímero, o una composición de polímeros. Entre otros tipos de material de soporte sólido se incluyen partículas de sílice magnéticas, partículas metálicas, etc.

La unión directa preferente de ácidos nucleicos a partículas de sílice se produce en presencia de compuestos caotrópicos. Este tipo de unión también puede denominarse unión directa, a diferencia de la unión indirecta indicada  
40 anteriormente. Preferentemente, los soportes sólidos son partículas de sílice que comprenden un material magnético o magnetizable.

Se entiende que una "estación de separación" es una estación en la que se separa el analito respecto de un soporte  
45 sólido.

En el método descrito anteriormente en la presente memoria, el transporte de dicha gradilla que comprende dichas puntas de pipeta y dicho recipiente de procesamiento hasta segundas posiciones puede producirse entre una primera celda separada de un instrumento de análisis y una segunda celda separada, preferentemente una celda de  
50 procesamiento, de dicho sistema de análisis. Preferentemente, la gradilla comprende cámaras independientes para alojar puntas de pipeta.

El primer tipo de puntas de pipeta puede reutilizarse para el lavado en la etapa d).

55 La gradilla puede comprender además un segundo tipo de puntas de pipeta.

Resulta preferente además un método tal como el descrito anteriormente en la presente memoria, en el que entre la etapa d) y e), el analito se eluye de las partículas magnéticas. Un método comprende la transferencia del analito desde dicho recipiente de procesamiento, que preferentemente es una placa multipocillo, hasta un recipiente de  
60 reacción, que preferentemente es una placa multipocillo, que contiene dicho segundo tipo de puntas de pipeta.

Se da a conocer un sistema de análisis para aislar un analito, comprendiendo dicho sistema:

a) una primera posición que comprende un primer receptáculo que contiene una muestra líquida que comprende un analito, un segundo receptáculo para contener una muestra líquida, una gradilla que soporta puntas de pipeta, y un primer cabezal de proceso destinado a transferir una muestra líquida desde el primer receptáculo hasta el segundo receptáculo,  
 b) una segunda posición que comprende una estación que recibe dicho segundo receptáculo, y una estación que aloja una gradilla para recibir dicha gradilla,  
 c) un sistema de transferencia para transferir el segundo receptáculo y la gradilla que contiene puntas de pipeta, entre la primera y segunda posiciones.

Preferentemente las posiciones son celdas separadas. La gradilla transferida por dicho sistema de transferencia preferentemente comprende puntas de pipeta que se utilizaron en la primera posición. En un sistema, el primer receptáculo es un recipiente para muestras y el segundo receptáculo es un recipiente de procesamiento. Resulta preferente además un recipiente de procesamiento que es un recipiente multipocillo. Posteriormente en la presente memoria se describen otras estaciones.

En el sistema de análisis descrito en la presente memoria, el sistema de transporte preferentemente transfiere el receptáculo y la gradilla desde la primera posición hasta la segunda posición separada. Preferentemente la segunda posición separada comprende una estación de separación magnética. El sistema de análisis preferentemente comprende además una estación de amplificación.

El sistema de transporte del sistema preferente comprende un manipulador construido y dispuesto para agarrar y transportar dicha gradilla y dicho recipiente de procesamiento desde una primera localización hasta una segunda localización dentro del sistema. En la presente memoria se dan a conocer manipuladores preferentes adicionales.

El sistema preferentemente es totalmente automático.

Se da a conocer además un analizador automatizado para aislar y analizar un analito, que comprende una pluralidad de estaciones dispuestas dentro de dicho analizador. La pluralidad de estaciones comprende una estación dispensadora de muestras dispuesta en una primera localización. Preferentemente dicha estación dispensadora de muestras ha sido construida y dispuesta para dispensar muestras líquidas que comprenden un analito procedente de un recipiente para muestras hasta un recipiente de procesamiento con puntas de pipeta soportadas en una gradilla. Son estaciones dispensadoras de muestras preferentes adicionales las estaciones que comprenden un recipiente para muestras, un recipiente de procesamiento y una unidad dispensadora de líquidos. Dicha unidad dispensadora de líquidos preferentemente es un dispositivo de proceso.

El analizador automatizado comprende además una estación de separación dispuesta en una segunda localización. Preferentemente, dicha estación de separación se ha construido y dispuesta para recibir dicho recipiente de procesamiento que contiene dicha muestra líquida y dicha gradilla que soporta las puntas de pipeta utilizadas en la estación dispensadora de muestras y para separar un analito de otro material presente en la muestra líquida. Otra estación de separación comprende imanes móviles.

El analizador automatizado comprende además una estación de reacción dispuesta en una tercera localización, en la que dicha estación de reacción se ha construido y dispuesto para analizar dicho analito con el fin de obtener una señal detectable. Otra estación de reacción comprende un incubador. Preferentemente, dicho incubador es un incubador de temperatura controlada. Más preferentemente, dicho incubador se mantiene a una temperatura constante. Otra realización preferente de un incubador es un bloque termociclador. Preferentemente se conecta integralmente un detector para detectar la señal detectable a la estación de reacción, más preferentemente al incubador tal como se describe en la presente memoria. Un detector preferente comprende un sistema de cuantificación de ácidos nucleicos para las mediciones y cuantificaciones periódicas. Más preferentemente, el detector comprende además un sistema de detección de ácidos nucleicos que detecta la señal y determina la presencia o ausencia del ácido nucleico en el receptáculo de reacción basándose en si se detecta o no una señal superior a un nivel umbral.

Alternativamente, el analizador automatizado comprende además una estación de detección. El analizador automatizado comprende además un mecanismo de transporte. Dicho mecanismo de transporte comprende un manipulador para manipular los consumibles. Dicho manipulador preferentemente transporta consumibles entre estaciones. Dicho mecanismo de transporte puede construirse y disponerse para transportar dicho recipiente para muestras y dicha gradilla desde dicha estación dispensadora de muestra hasta dicha estación de separación. Otros analizadores automatizados descritos en la presente memoria con características individuales o combinadas dadas a conocer en la presente memoria.

El aparato de análisis (400) puede comprender por lo menos un módulo (401) para procesar un analito, comprendiendo dicho procesamiento el pipeteado de un líquido. El módulo de procesamiento (401) comprende:

a) un cabezal de proceso (35) destinado a acoplarse a puntas de pipeta (3, 4), comprendiendo dicho cabezal de proceso (35) elementos de posicionamiento (36) dispuestos en la superficie inferior (61) de dicho cabezal de proceso (35),

b) una gradilla de puntas (60, 70) que soporte puntas de pipeta (3, 4), en la que dicha gradilla de puntas (60, 70) comprende elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34) capaces de acoplarse mecánicamente con los elementos de posicionamiento (36) en el cabezal de proceso (35).

En el aparato de análisis (400) descrito anteriormente en la presente memoria, dicho módulo de procesamiento (401) puede ser un módulo de aislamiento y purificación de un analito. Por lo tanto, el término "procesamiento" tal como se utiliza en la presente memoria se entiende que se refiere al aislamiento y/o separación y/o captura y/o purificación de un analito. Preferentemente, dicho aparato (400) comprende un módulo para preparar muestras para el procesamiento (402). Preferentemente, dicho aparato (400) comprende un módulo para la amplificación de dicho analito (403). Dicho aparato puede comprender además un módulo (404) para transferir reactivos de amplificación desde un receptáculo de reserva hasta un receptáculo que comprende un analito purificado.

Se da a conocer además un analizador automatizado (400) para la utilización en la realización de una reacción de amplificación de ácidos nucleicos. Dicho analizador comprende una pluralidad de módulos (401, 402, 403). Un módulo es un módulo de procesamiento dispuesto en una primera localización dentro del analizador construido y dispuesto para separar un ácido nucleico de otros materiales en una muestra. Dicho módulo de procesamiento comprende un dispositivo de separación tal como se describe en la presente memoria. El analizador comprende además un módulo de amplificación preparado y dispuesto en una segunda localización dentro del analizador. El módulo de amplificación comprende un incubador de temperatura controlada para incubar el contenido de por lo menos un receptáculo, preferentemente de una placa multipocillo que comprende el ácido nucleico separado y uno o más reactivos de amplificación para producir un producto de amplificación indicativo del ácido nucleico diana en la muestra.

Un sistema de análisis que comprende una estación de reserva y una placa multipocillo tal como se describe en la presente memoria es una realización preferente del sistema de análisis dado a conocer en la presente memoria. Preferentemente, dicho juego de placa multipocillo se fija en dicha estación de reserva. Preferentemente, la placa multipocillo comprende una base con un borde que comprende zonas rebajadas, en el que un elemento de posicionamiento y fijación, preferentemente un pestillo de sujeción (fig. 47 a) y b)), en dicha estación de reserva ejerce una presión hacia abajo sobre la base de la placa multipocillo, fijando de esta manera la placa multipocillo a la estación de reserva. Las realizaciones preferentes adicionales del sistema de análisis comprenden elementos individuales o combinados descritos en la presente memoria.

Además, se da a conocer un instrumento de análisis que comprende:

- un módulo de procesamiento para aislar y purificar un analito, que comprende una estación de reserva (470) para alojar una gradilla que comprende puntas de pipeta, comprendiendo dicha gradilla por lo menos un hueco situado en una pared lateral de la gradilla, y por lo menos un hueco situado en una segunda pared lateral opuesta de dicha gradilla, en la que dicha estación de reserva comprende un elemento de fijación, preferentemente un pestillo de sujeción y en la que dicho elemento de fijación, preferentemente un pestillo de sujeción, interactúa con dicho hueco ejerciendo una fuerza contra el fondo de dicho hueco, y
- un módulo (403) para analizar dicho analito purificado mediante la reacción de dicho analito con reactivos necesarios para obtener una señal detectable.

El instrumento de análisis preferentemente comprende además un módulo de manipulación de líquidos (404, 500). En la presente memoria se describen instrumentos de análisis adicionales, separadamente o en forma de combinaciones de realizaciones. Se muestran los analizadores preferentes en las figs. 38 y 51.

El instrumento de análisis dado a conocer en la presente memoria preferentemente comprende además una estación de sellado (410). La estación de sellado (410) preferentemente se localiza en el módulo de proceso (401).

Los términos "módulo" y "celda" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria.

#### Gradilla de puntas

Se da a conocer una gradilla de puntas. Dichas gradillas de puntas comprenden puntas de pipeta. Las gradillas de puntas se utilizan comúnmente en sistemas de análisis para proporcionar puntas de pipeta para el pipeteado de líquidos al sistema. Dichas puntas son desechables, aunque pueden reutilizarse por lo menos una vez. Dicha gradilla de puntas comprende cámaras independientes para alojar las puntas de pipeta.

Se da a conocer una gradilla preferente para alojar puntas de pipeta. Dicha gradilla comprende cámaras independientes para alojar por lo menos un primer tipo de puntas de pipeta y un segundo tipo de puntas de pipeta. En una gradilla, dicha gradilla comprende más de una parte. En otra gradilla, dicha gradilla es una gradilla integrada de una sola parte. Preferentemente, el volumen del primer tipo de puntas de pipeta es de por lo menos 1 ml y el volumen del segundo tipo de puntas de pipeta es inferior a 1 ml. Más preferentemente, el volumen del primer tipo de puntas de pipeta es de entre 1 y 1,5 ml, y el volumen del segundo tipo de punta de pipeta es de entre 10 y 600  $\mu$ l.

Preferentemente, el primer tipo de puntas de pipeta y el segundo tipo de puntas de pipeta se organizan en dicha gradilla en filas alternadas. En una gradilla, la gradilla comprende 48 puntas de pipeta de un primer tipo y 48 puntas de pipeta de un segundo tipo. Sin embargo, también se encuentran comprendidos otros números de puntas. La gradilla puede comprender además más puntas de pipeta de un tipo que de otro tipo.

Se da a conocer una gradilla de tres partes para alojar puntas de pipeta. Dicha gradilla comprende elementos que hacen que resulte particularmente adecuada para sistemas automatizados. Dicha gradilla comprende tres partes. Una gradilla superior comprende una placa de superficie, en la que dicha placa de superficie comprende orificios pasantes con un área de asentamiento para insertar puntas de pipeta en dicha gradilla. La gradilla comprende además una gradilla inferior. Dicha gradilla inferior comprende cámaras independientes para alojar puntas de pipeta de un primer tipo. La tercera parte de dicha gradilla es una gradilla insertable. La gradilla insertable se inserta en dicha gradilla inferior. La gradilla insertable comprende cámaras para alojar puntas de pipeta de un segundo tipo. La gradilla superior se monta sobre dicha gradilla inferior y dicha gradilla insertable.

De esta manera, la gradilla resulta adecuada para alojar más de un tipo de puntas de pipeta. Esto resulta útil en sistemas en los que se pipeteen diferentes volúmenes de líquido con puntas de pipeta.

La gradilla dada a conocer en la presente memoria comprende una protección frente a la contaminación con el fin de proteger las puntas individuales frente a la contaminación cruzada. Dicha contaminación puede ocurrir debido a gotas o aerosol. Dicha protección resulta particularmente importante en el caso de que las puntas de pipeta se encuentren en la gradilla después de un primer uso, antes de ser reutilizadas nuevamente. De esta manera, la gradilla preferentemente comprende filas de cámaras abiertas para alojar un segundo tipo de puntas de pipeta. Más preferentemente, dichas cámaras abiertas presentan un fondo. Este fondo separa la cámara que aloja el segundo tipo de puntas de pipeta de las cámaras que alojan el primer tipo de puntas de pipeta. Esto reduce el riesgo de contaminación entre el primer y segundo tipo de punta.

Dichas filas de cámaras abiertas para alojar puntas de pipeta de un segundo tipo pueden alternarse con filas de cámaras independientes para alojar dichas puntas de pipeta de un primer tipo. Preferentemente, el área interna de las cámaras independientes en la gradilla inferior para alojar dichas puntas de pipeta de un primer tipo es mayor que el área interna de los orificios pasantes para insertar puntas de pipeta.

Una pared situada en el interior de las paredes laterales de las cámaras independientes de la gradilla inferior para alojar puntas de pipeta de un primer tipo puede extenderse desde el fondo de la gradilla inferior hasta debajo de la parte más alta de la pared lateral de las cámaras independientes de la gradilla inferior. Las gradillas pueden comprender puntas de pipeta de un primer tipo, más preferentemente comprenden además un segundo tipo de puntas de pipeta.

Una primera gradilla (60 (figs. 1 y 2) comprende múltiples partes. Una gradilla superior (1), una gradilla inferior (2) y una gradilla insertable (14) se montan en una gradilla para alojar y reutilizar puntas (4). En una gradilla preferente, se mantienen en dicha gradilla (60) un primer tipo de puntas (4) y un segundo tipo de puntas (3). En una gradilla más preferente según la invención, se mantienen puntas (4) para el muestreo, aislamiento y purificación de un analito, y puntas (3) para la transferencia del analito eluido. Más preferentemente, la gradilla (60) comprende puntas alargadas con un volumen grande (4) y puntas cortas con un volumen pequeño (3). Posteriormente en la presente memoria se describen tres partes preferentes de gradillas.

#### Gradilla superior (1)

La gradilla superior (1) comprende un bastidor (50) y una placa de superficie (51) situada en el interior de dicho bastidor (50) (fig. 9, fig. 10). Dicha placa de superficie (51) comprende orificios pasantes (23, 25) (fig. 4). En la cara inferior (62) de dicha placa (51) se sitúan paredes separadoras (16) y láminas separadoras (18) entre dichos orificios pasantes (23, 25). Proporcionan protección adicional frente a la contaminación entre puntas (3, 4) y proporcionan estabilidad adicional a la gradilla inferior (1). Determinadas paredes separadoras (16) comprenden además una zona rebajada (13). Dicha zona rebajada (13) permite que las paredes separadoras (15) de la gradilla insertable (14) se acoplen con las paredes separadoras (16) de la gradilla superior (1) de un modo solapante para el sellado frente a gotas en suspensión que viajen horizontalmente en el caso de la explosión de burbujas durante la manipulación de

las puntas (4). Preferentemente, las láminas separadoras (18) con zona rebajada (13) se alternan con las láminas separadoras (18) sin zona rebajada.

#### Gradilla inferior (2)

La gradilla inferior (2) comprende dos paredes laterales largas (52) situadas en oposición entre sí, y dos paredes laterales cortas (53) situadas en oposición entre sí (figuras 5 y 6). Cada pared lateral corta (53) contacta ambas paredes laterales largas (52), formando un bastidor. El espacio interior definido por dichas paredes laterales (52) y (53) comprende cámaras (19) que están formadas por paredes divisoras interiores (54) con crestas (9) y perpendiculares a dichas paredes (54), segundas paredes (55). Las cámaras (19) comprenden fondos (21) que preferentemente son redondeados.

La gradilla inferior (2) comprende en el exterior de las paredes (52) y (53), elementos de guía del apilamiento (6) y (7) que, preferentemente, también son identificadores.

#### Gradilla insertable (14)

La gradilla insertable (14) comprende dos paredes frontales largas (56) y dos paredes laterales cortas (57). Las cámaras (24) están formadas por paredes separadoras (15) que están dispuestas en paralelo a las paredes laterales cortas (57) (fig. 7, fig. 8). Estas cámaras (24) presentan fondos (21) y pueden alojar el segundo tipo de puntas (3). Entre cada cámara (24) se encuentra un paso (17) para un primer tipo de punta (4), que se extiende hacia el interior de las cámaras (19) de la gradilla inferior (2). Las cámaras (24) preferentemente comprenden costillas estabilizadoras (41). La gradilla insertable (14) preferentemente comprende costillas estabilizadoras adicionales (42, 43).

#### Gradilla combo para puntas

La construcción en múltiples partes de la gradilla (60) presenta varias ventajas. Una ventaja es que las puntas (4) con una forma alargada para pipetear volúmenes grandes pueden almacenarse en cámaras independientes estrechamente agrupadas (19). De esta manera, las puntas (4) requieren sólo un espacio limitado en un plano horizontal para el almacenamiento, aunque pueden contener grandes volúmenes de líquido. En las figs. 1 a 24 se muestran vistas de una realización preferente.

A título de ventaja adicional, el área de sección transversal horizontal interior de las cámaras (19) para las puntas (4) es mayor que la sección transversal de los orificios pasantes del área de asentamiento (22) (fig. 3). Esto resulta en que se evitan las fuerzas capilares que podrían conducir al transporte de líquido entre las cámaras (19).

Todavía otra ventaja de la construcción de la gradilla de puntas (60) es que las paredes internas (54) de las cámaras (19) no son continuas entre el fondo (21) de la cámara (21) y el área de asentamiento (22) (fig. 3). De esta manera, el transporte de líquido entre el fondo (21) de la cámara (21) y el área de asentamiento (22) y, de esta manera, se evita la contaminación. Esto posibilita la reutilización de las puntas de pipeta (4). Además, las cámaras (19) comprenden una pared (5) situada en la superficie interna (65) (fig. 24). Dicha pared (5) preferentemente cubre únicamente parte de la altura de la cámara (19). Más preferentemente, dicha pared (5) se extiende desde encima del fondo (21) de la cámara (19) hasta debajo de la cresta (9) de la superficie interna (65) de las paredes (54) de la gradilla inferior (2). Dicha pared (5) evita además efectos capilares en la cámara (19).

Todavía otra ventaja de la construcción de la gradilla de puntas (60) es que pueden alojarse en la misma dos tipos diferentes de puntas (fig. 3). En la presente realización preferente, se aloja en la gradilla de puntas (60) un segundo tipo de punta (3). El segundo tipo de punta es más corto que el primer tipo de punta, y se utiliza para pipetear cantidades más pequeñas de líquido que las pipeteadas por el primer tipo de punta de pipeta. En el presente ejemplo preferente, el segundo tipo de puntas se almacena en cámaras (24) dentro de la gradilla insertable (14) que se localizan en un nivel más alto que las cámaras (19) y se encuentran herméticamente separadas de las cámaras (19), pero que se encuentran abiertas dentro de cada fila de cámaras (24). Una ventaja de esta construcción es el ahorro de espacio. Además, con las cámaras (24) situadas en la gradilla insertable, se dispone de más espacio para evitar la contaminación, por ejemplo por fuerzas capilares, entre las cámaras (19) del primer tipo de puntas (4). En una gradilla únicamente se reutiliza el primer tipo de puntas (4), mientras que el segundo tipo de puntas (3) se utiliza únicamente una vez.

La gradilla insertable comprende además crestas (8) sobre el fondo de las cámaras (24) (fig. 3). Estas crestas (8) evitan que las salpicaduras de líquido que pueden ser provocadas por la formación de burbujas de agua en el extremo de la punta de pipeta (4) y su explosión en la parte superior de las crestas (8), pasen a las cámaras vecinas (19). La gradilla inferior (2) comprende, en la parte más alta de las paredes (54) entre las cámaras (19), una cresta

(9). La cresta (9) presenta la misma función que la cresta (8). La cresta (9) y la cresta (8) no están en contacto entre sí (fig. 23). Esto evita efectos de capilaridad.

5 Cuando se encuentran en la gradilla (60), las puntas (3, 4) se encuentran sentadas sobre el área de asentamiento (22, 26) de un orificio pasante (25, 23) (fig. 13, fig. 14). Los orificios pasantes (25, 23) se encuentran situados en un área de asentamiento (22, 26). Preferentemente, el área de asentamiento (22) de los orificios pasantes (25) se encuentra elevada respecto al área de asentamiento (26) de los orificios pasantes (23) del primer tipo de puntas (4). Esto presenta la ventaja de que, cuando el primer tipo de puntas (4) se sustituye en la gradilla o se reacopla para la reutilización, en el caso de que líquido procedente del primer tipo de puntas (4) contacte el área de asentamiento (22) de los orificios pasantes (25), el líquido no puede ascender del área de asentamiento inferior (22) al área de asentamiento superior (26), evitando de esta manera la contaminación del segundo tipo de puntas (3).

10 Preferentemente, unos canales capilares (40) adicionales separan los orificios pasantes (23) vecinos al nivel del área de asentamiento inferior (22) y drenan cualquier líquido que se encuentre en contacto con el área de asentamiento inferior (22) o con los orificios pasantes (23) (figs. 4, 9, 13 y 14). Esto evita la contaminación de los orificios pasantes (23, 25) vecinos. Una ventaja adicional de los canales capilares (40) es que el líquido se distribuye en un área mayor y puede evaporarse con mayor rapidez.

20 Las puntas de pipeta pueden comprender una cresta receptora (27, 28) que contacta con las áreas de asentamiento (22, 26) del orificio pasante (23, 25) cuando la punta de pipeta (3, 4) se encuentra sentada en la gradilla (60) (fig. 15, fig. 16). Más preferentemente, el segundo tipo de puntas (3) presenta una cresta receptora más corta (27) que el primer tipo de puntas (4). La diferencia de altura entre las crestas receptoras (27) y (28) es igual a la diferencia de altura entre bordes de orificios pasantes (23) y (25). Esto presenta la ventaja de que todas las puntas de pipeta (3, 4) se encuentran en el mismo nivel de acoplamiento con el cabezal de proceso (35), aunque, simultáneamente, el segundo tipo de puntas de pipeta (3) puede sentarse en un nivel más alto en la gradilla con el fin de evitar la contaminación por líquidos del primer tipo de puntas (4). Además, proporciona un control visual para el correcto montaje del primer y segundo tipo de puntas de pipeta (3, 4) en la gradilla (60), ya que la superficie de la parte más alta de las puntas (3, 4) en caso de encontrarse sentada en una posición incorrecta se encontraría a un nivel más bajo o más alto que las puntas sentadas correctamente (3, 4).

30 Las crestas receptoras (27, 28) sobre las puntas (3, 4) no comprenden una base de asentamiento (59) circunferencial continua para contactar con el borde de los orificios pasantes (23, 25). La base de asentamiento (59) únicamente presenta sitios puntuales de contacto con las áreas de asentamiento (22, 26). Una ventaja es que se utiliza menos material para la punta (3, 4) y que la punta (3, 4) puede producirse con mayor precisión y con menos tensión. La menor área de contacto entre la punta (3, 4) y el área de asentamiento (22, 26) presenta la ventaja adicional de que se reduce la carga electrostática de las puntas (3, 4).

40 Las puntas (3, 4) están mateadas en el área del cuerpo (29) con una rugosidad superficial de 0,8 a 1,6  $\mu\text{m}$ , y pulidas en el área del extremo de la punta (30). La superficie mateada del cuerpo (29) permite que las gotas de líquido descansen planas sobre la superficie y se evaporen con mayor rapidez. De esta manera, cuando la punta (4) se encuentra insertada en el orificio pasante (23, 25), se desprende poco o nada de líquido en el caso de que la punta (4) contacte con el área de asentamiento (22, 26) reduciendo de esta manera el riesgo de contaminación. El extremo pulido (30) de la punta provoca que las gotas de líquido permanezcan sobre el extremo de la punta (30) en forma de perlas y que se desprendan del extremo de la punta (30) al sumergir la punta (4) en un líquido. De esta manera, el extremo de la punta (30) se mantiene sin líquido adherido.

50 La gradilla superior (1) preferentemente comprende un primer tipo de elementos de posicionamiento (10) (fig. 21, fig. 22) y un segundo tipo de elementos de posicionamiento (31, 32, 33 y 34) (fig. 17, fig. 18). El primer tipo de elementos de posicionamiento (10) permite un posicionamiento aproximado de la gradilla (60) respecto a un cabezal de proceso (35), mientras que el segundo tipo de elementos de posicionamiento (31, 32, 33 y 34) permite un posicionamiento preciso de dicha gradilla (60) respecto al cabezal de proceso (35). El posicionamiento aproximado por el primer tipo de elementos de posicionamiento (10) garantiza que los elementos de posicionamiento del segundo tipo (31, 33) o (32, 34) se encuentren alineados con elementos de contraposicionamiento (36) en el cabezal de proceso (35).

55 La ventaja de los dos tipos de elementos de posicionamiento es que el posicionamiento de la gradilla (60) y el cabezal del proceso (35) para el acoplamiento de las puntas es rápido y preciso.

60 Los elementos de posicionamiento del segundo tipo (31, 32) o (32, 34) preferentemente se localizan en la superficie más alta (también denominada placa de superficie) (51) de la gradilla (60) (figs. 17 a 20). Los elementos de contraposicionamiento (36) preferentemente se localizan en la superficie del fondo (61) del cabezal de proceso (35).

Los elementos de posicionamiento (31, 33) pueden acoplarse con elementos de contraposicionamiento (36) en el cabezal de proceso para alinear el primer tipo de puntas de pipeta (4) con la interfaz en el cabezal de proceso (35) (fig. 17, fig. 18). Alternativamente, los elementos de posicionamiento (32, 34) se acoplan con contraelementos (36) en el cabezal de proceso (35), alineando el segundo tipo de puntas de pipeta (3) con la interfaz (67) del cabezal de proceso (35) (fig. 19, fig. 20).

Los elementos de posicionamiento pueden ser aberturas (31, 32, 33 y 34) en la superficie más alta (51) de la gradilla (60), preferentemente situados en esquinas opuestas de la superficie más alta (51) de la gradilla (fig. 1). Los elementos de contraposicionamiento, en la superficie del fondo (61) del cabezal de proceso (35), pueden ser barras (36) situadas en las esquinas correspondientes del cabezal de proceso (35). Las aberturas (31, 32, 33, 34) y las barras (36) están construidas de manera que las barras (36) puedan acoplarse con las aberturas (31, 32 ó 33, 34) para la alineación precisa de la gradilla (60) y el cabezal de proceso (35). De esta manera, la punta (3, 4) y la interfaz (67) en el cabezal de proceso (35) para el acoplamiento de las puntas (3, 4) se encuentran alineados con precisión y la interfaz del cabezal de proceso (35) puede acoplarse con la punta (3, 4). En una gradilla más preferente, dos de las aberturas (31, 32) presentan una sección transversal circular para el posicionamiento preciso, en un plano horizontal. Las aberturas (33, 34) presentan una forma alargada para la compensación de las tolerancias de fabricación. Esto resulta ventajoso debido a que la gradilla (60) puede posicionarse con precisión sin ladeamiento respecto al cabezal de proceso (35).

Las dimensiones de la gradilla preferentemente comprenden una longitud y una anchura de la base correspondientes al formato ANSI SBS. Más preferentemente, la longitud es  $127,76 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$ , y la anchura es  $85,48 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$ . La gradilla (60) comprende elementos de ajuste de forma (38) para la interacción con el manipulador (500). La gradilla (60) puede cogerse, transportarse y posicionarse con rapidez y seguridad a alta velocidad, manteniendo simultáneamente la orientación y posición correctas.

La expresión "correspondiente esencialmente al formato ANSI SBS" se refiere a que la base de un consumible cualquiera puede presentar secciones recortadas, por ejemplo esquinas recortadas. De esta manera, la geometría de la superficie de tipos diferentes de consumible con formato ANSI SBS puede ser diferente. Sin embargo, la base de un consumible cualquiera encaja en una estación que presenta una parte receptora correspondiente en el formato ANSI SBS.

La gradilla (60) comprende uno o más identificadores de dispositivo (39), en la que dichos identificadores de dispositivo (39) son parte integral del consumible. La gradilla (60) comprende además elementos guía de apilamiento (6, 7). Dichos identificadores de dispositivo (39) y elementos guía de apilamiento (6, 7) comprenden crestas y/o zonas rebajadas en las paredes laterales de los consumibles, en los que dicho patrón de crestas y/o zonas rebajadas es único para un tipo específico de consumible, preferentemente la gradilla (60). Los elementos guía de apilamiento (6, 7) y los identificadores de dispositivo (39) garantizan que el usuario pueda cargar la gradilla (60) únicamente en la posición de apilamiento apropiada de un instrumento de análisis (46).

La gradilla (60) comprende además zonas rebajadas (37) en la pared lateral de la gradilla superior (1). Las zonas rebajadas (37) comprenden una pared de fondo (48) y paredes laterales (49). La gradilla (60) se posiciona en el interior de una abertura en un instrumento de análisis (46). Cuando la gradilla (60) se encuentra posicionada, la pared de fondo (48) de la zona rebajada (37) se encuentra en contacto con la superficie de la pletina de proceso (47) del instrumento de análisis (46). Dichas zonas rebajadas (37) se acoplan con contraelementos en un instrumento de análisis (46) para mantener la gradilla (60) en el instrumento. Esto permite una estabilización adicional de la gradilla (60) en el interior del instrumento de análisis (46).

La gradilla insertable (14) comprende una superficie de centrado externa (11) que interactúa con una superficie de centrado interna (12) en la gradilla superior (1), que permite el centrado durante el montaje de la gradilla (60) (fig. 11, 12; figs. 25 a 26).

La gradilla superior (1) y la gradilla inferior (2) se fijan durante el montaje, preferentemente mediante un calce a presión (44) situado en cada una de dos paredes laterales opuestas (63, 64) del marco de la gradilla superior (1) y un surco para calce a presión (45) situado en cada una de las dos paredes laterales opuestas correspondientes de la gradilla inferior (2).

Una segunda gradilla ejemplar es una gradilla de puntas integral de una pieza (70) que comprende una superficie superior (71), dos paredes laterales cortas opuestas (72) y dos paredes laterales largas opuestas (73) (fig. 25). La gradilla de puntas comprende receptáculos (74, 75) para alojar las puntas de pipeta (3, 4). Dichos receptáculos (74, 75) comprenden un tope abierto (76) y un fondo cerrado (77). Cualquiera de los receptáculos (74, 75) puede alojar una punta (3, 4). Las dimensiones de la gradilla (70) preferentemente comprenden una longitud y una anchura de la base esencialmente correspondientes al formato ANSI SBS. Más preferentemente, la longitud es  $127,76 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$  y la anchura es  $85,48 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$ . Las gradillas preferentes de este tipo comprenden identificadores de

dispositivo (6, 7, 39), zonas rebajadas (37) que se acoplan con contraelementos en un instrumento de análisis para mantener la gradilla en el instrumento, tal como se ha indicado para el primer tipo de dicha gradilla. Las gradillas preferentes comprenden además elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34, 10), tal como se ha indicado para el primer tipo de gradilla (60).

5

Posicionamiento de cabezal de proceso y gradilla de puntas

Los sistemas de análisis utilizados en el campo diagnóstico requieren el procesamiento de las muestras que deben analizarse. Dicho procesamiento incluye la transferencia de recipientes o de muestras líquidas y reactivos de un recipiente a otro. Para un rendimiento más alto, con frecuencia se lleva a cabo un procesamiento simultáneo con dispositivos de procesamiento que pueden manipular múltiples consumibles simultáneamente. El acoplamiento del dispositivo de procesamiento y los consumibles requieren la alineación correcta.

La patente US nº 6.846.456 da a conocer una estación de ensayo. El cabezal de procesamiento (400) se alinea con puntas de pipeta (362) o receptáculos (262) alojados en gradillas (302) o (202) mediante acoplamiento de barras (408), (410) situadas en el cabezal de proceso (400) con orificios guía (510), (512) situados en los soportes de guía (500). Los soportes de guía y las gradillas se montan separadamente sobre una estructura de base (100). La desventaja de la técnica anterior es que una multitud de posicionamientos influyen sobre la alineación de dispositivo de proceso y consumible. Las imprecisiones en los posicionamientos provocados por una fabricación o montaje impreciso de los elementos de posicionamiento o soportes de guía en los elementos de posicionamiento o en las gradillas (302), (202) pueden reducir la precisión de la alineación de dispositivo de proceso y consumible.

Se da a conocer además un método de posicionamiento para alinear una gradilla y un dispositivo de proceso. El método de posicionamiento comprende alinear por lo menos dos elementos de posicionamiento situados en la superficie del fondo de dicho dispositivo de proceso con por lo menos dos elementos de posicionamiento situados en la superficie superior de dicha gradilla, y acoplar mecánicamente dichos elementos de posicionamiento en el dispositivo de proceso con los elementos de posicionamiento de la gradilla. Los dispositivos de proceso preferentemente se refieren a una pipeta para el acoplamiento con puntas de pipeta para el pipeteado de líquidos. Dichos cabezales de proceso son bien conocidos de la técnica.

Preferentemente, dicho consumible es una gradilla de puntas que comprende puntas de pipeta, y dicho dispositivo de proceso es un cabezal de proceso que comprende una interfaz de acoplamiento con puntas de pipeta. Las puntas de pipeta preferentemente se disponen en una matriz bidimensional en dicha gradilla de puntas de pipeta.

El acoplamiento de los elementos de posicionamiento en el dispositivo de proceso y los elementos de posicionamiento en el consumible provoca que la interfaz del dispositivo de proceso interactúe y se acople con las puntas de pipeta.

Se entiende que una "gradilla" es cualquier tipo de dispositivo utilizado en un sistema de análisis que aloja una muestra, un dispositivo que aloja un consumible construido y dispuesto para alojar una muestra. La gradilla presenta una superficie superior y cuatro paredes laterales, en la que las dos paredes laterales son paralelas y opuestas entre sí. Opcionalmente la gradilla presenta también una superficie de fondo. Se entiende que un consumible es un dispositivo que se introduce recurrentemente en el sistema de análisis para la utilización en un ensayo de análisis. Puede utilizarse un consumible una sola vez antes de sustituirlo o puede utilizarse múltiples veces. En una realización preferente, dicha gradilla aloja recipientes. Dichos recipientes pueden contener una muestra para la utilización en un sistema de análisis. Se entiende que dicha muestra se refiere a una muestra que debe procesarse en un sistema de análisis o un reactivo que debe utilizarse en un sistema de análisis. Alternativamente, dichos recipientes son puntas de pipeta para aspirar y dispensar líquidos. Dichos líquidos pueden ser muestras o reactivos tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De esta manera, dicha gradilla puede ser una gradilla para puntas de pipeta. Entre las gradillas para puntas de pipeta preferentes se incluyen las gradillas formadas integralmente o las gradillas que comprenden más de una pieza, tal como se muestra en la fig. 25 ó 1. Se describe en la presente memoria una gradilla de múltiples piezas a modo de ejemplo preferente. En otra gradilla, la gradilla es una placa multipocillo que comprende recipientes unidos integralmente a dicha gradilla.

Un dispositivo de proceso es cualquier tipo de dispositivo utilizado en un sistema de análisis implicado en el procesamiento de una muestra durante un ensayo de análisis, y que requiere la alineación con un dispositivo de muestras. Un dispositivo de proceso preferente es un cabezal de proceso. Se entiende que un cabezal de proceso es un dispositivo que se acopla con puntas de pipeta. Dicho dispositivo comprende una interfaz que puede acoplarse con dichas puntas de pipeta. Preferentemente dicha interfaz comprende conos. Sin embargo, también se encuentran incluidas otras interfaces conocidas de la técnica. Dicho dispositivo de proceso puede incluir dispositivos para agarrar consumibles. Las interfaces preferentes son conos, interfaces cilíndricas o interfaces con anillos tóricos.

Se entiende que los elementos de posicionamiento son elementos situados en el dispositivo de proceso y en la gradilla. Dichos elementos están contruidos y dispuestos de manera que los elementos de posicionamiento en el dispositivo de proceso pueden interactuar con elementos de posicionamiento en la gradilla, acoplando mecánicamente de esta manera el dispositivo de proceso con la gradilla.

El cabezal de proceso preferentemente comprende un número de interfaces igual al número de puntas de pipeta de un primer tipo. El cabezal de proceso puede acoplarse selectivamente con puntas de pipeta de un primer tipo o con puntas de pipeta de un segundo tipo. Para conseguirlo, por lo menos dos elementos de posicionamiento en la gradilla de puntas se acoplan con por lo menos dos elementos de posicionamiento en el cabezal de proceso de manera que el cabezal de proceso sólo se acople con puntas de pipeta de un primer tipo o con puntas de pipeta de un segundo tipo. El acoplamiento selectivo con puntas de pipeta de diferentes tipos también puede conseguirse con una gradilla de puntas que comprenda más de dos tipos de puntas de pipeta simplemente mediante la selección del número apropiado de elementos de posicionamiento en la gradilla de puntas.

Preferentemente, un elemento de posicionamiento situado en una esquina de la gradilla presenta una primera forma y el segundo elemento de posicionamiento en la gradilla, el cual se monta en la esquina diagonalmente opuesta a dicha superficie superior de dicha gradilla de puntas, presenta una segunda forma. Más preferentemente, la primera forma es una sección transversal circular y la segunda forma es una forma alargada. Las ventajas de lo anterior se describen en mayor detalle posteriormente. Con el fin de conseguir un posicionamiento más fiable, el método puede incluir además una primera etapa de posicionamiento, en la que se alinean los elementos de posicionamiento situados en la superficie del fondo de dicho dispositivo de proceso y los elementos de posicionamiento situados en la superficie superior de dicha gradilla. Preferentemente, el primer posicionamiento está mediado por el acoplamiento de dicho elemento de posicionamiento con una muesca.

Se han descrito anteriormente y se describen posteriormente en la presente memoria realizaciones preferentes adicionales del método dado a conocer en la presente memoria.

En un método de posicionamiento preferente, dicha gradilla de puntas (60, 70) comprende filas alternativas de puntas de pipeta de un primer tipo (4) y puntas de pipeta de un segundo tipo (3).

Preferentemente, dicho cabezal de proceso (35) comprende un número de interfaces (67) igual al número de puntas de pipeta de un primer tipo (4). Dichas interfaces (67) pueden ser cónicas o cilíndricas, y preferentemente pueden comprender un anillo tórico. Más preferentemente, por lo menos dos elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34) en la gradilla de puntas (60, 70) se acoplan con por lo menos dos elementos de posicionamiento (36) en el cabezal de proceso (35), de manera que el cabeza de proceso (35) sólo se acopla con puntas de pipeta de un primer tipo (4) o con puntas de pipeta de un segundo tipo (3). Todavía más preferentemente, dicho método comprende además una primera etapa de posicionamiento, en la que se alinean los elementos de posicionamiento (36) situados en la superficie del fondo (61) de dicho dispositivo de proceso (35) y los elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34) situados en una superficie superior (66) de dicha gradilla (60, 70). Más preferentemente, dicho primer posicionamiento se encuentra mediada por el acoplamiento de un elemento de posicionamiento (10) con una muesca (20). En un método más preferente, dichos elementos de posicionamiento (36) en el dispositivo de proceso son pivotes, y dichos elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34) en la superficie superior (66) de dicha gradilla son aberturas dimensionadas para acoplarse con los pivotes. En un método más preferente, la gradilla de puntas (60, 70) comprende cuatro elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34) y el cabezal de proceso (35) comprende dos elementos de posicionamiento (36).

En un método preferente, dichos elementos de posicionamiento (31, 32, 33, 34, 36) se encuentran situados en esquinas diagonalmente opuestas de dicho dispositivo de proceso (35) o de dicha gradilla de puntas (60, 70). Sin embargo, pueden contemplarse otras localizaciones que conduzcan a un resultado similar. Preferentemente, la gradilla de puntas (60, 70) comprende un número igual de primeras puntas de pipeta (4) y segundas puntas de pipeta (3). Más preferentemente, un elemento de posicionamiento (31, 32) en la gradilla (60, 70) situado en una esquina es una abertura circular, y el correspondiente segundo elemento de posicionamiento (33, 34) en la gradilla que se encuentra montado en la esquina diagonalmente opuesta de la superficie superior de dicha gradilla de puntas (60, 70) es una abertura oval.

Manipulador

Se da a conocer un método para aislar y procesar un analito que puede encontrarse presente en una muestra de fluido. El método comprende las etapas automatizadas de:

a) proporcionar una muestra de fluido en un recipiente multipocillo en una primera estación,

b) combinar un material de soporte sólido y dicha muestra de fluido en un pocillo de dicho recipiente multipocillo durante un periodo de tiempo y bajo condiciones suficientes para permitir la inmovilización de dicho analito sobre el material de soporte sólido,

c) aislar el material de soporte sólido de otros materiales presentes en la muestra de fluido en una estación de separación,

d) y purificar el analito en la estación de separación mediante la separación de la muestra de fluido de los materiales del soporte sólido y lavar los materiales una o más veces con un tampón de lavado,

en el que un manipulador contacta con dicho recipiente multipocillo y en el que dicho recipiente multipocillo es transportado entre estaciones por dicho manipulador, en el que dicho contacto entre dicho manipulador y dicho recipiente multipocillo es un contacto de ajuste de forma.

Preferentemente, dicho recipiente multipocillo es una placa multipocillo. Preferentemente, el método comprende además la etapa de analizar el analito purificado en una estación de análisis. Más preferentemente, el análisis se lleva a cabo en una segunda placa multipocillo.

Todavía más preferentemente, por lo menos un manipulador contacta con dicha segunda placa multipocillo, preferentemente un manipulador, y la transporta entre estaciones, en el que dicho contacto entre dicho manipulador y dicho recipiente multipocillo es un contacto de ajuste de forma. Además, el manipulador preferentemente transporta el recipiente multipocillo entre dos estaciones, o entre tres estaciones. Dichas estaciones preferentemente son una estación de reserva y/o una estación de muestras y/o una estación de separación y/o una estación de mantenimiento y/o una estación de sellado y/o una estación de análisis, y/o una estación de detección.

El método puede comprender además la etapa de proporcionar puntas de pipeta en una gradilla para puntas, en el que por lo menos un manipulador contacta con dicha gradilla de puntas y la transporta entre estaciones, en el que dicho contacto entre dicho como mínimo un manipulador y dicho recipiente gradilla de puntas es un contacto de ajuste de forma. Una de las estaciones preferentemente es una estación de reserva. Otras estaciones preferentes son las estaciones indicadas en la presente memoria.

Dicha estación de análisis puede ser una estación de amplificación. Preferentemente, la estación de amplificación es una estación de amplificación y detección. Preferentemente, el método comprende además la etapa de combinar dicho ácido nucleico purificado con reactivos suficientes para amplificar dicho analito en un recipiente de una placa multipocillo, en el que dicha placa multipocillo se mantiene en una estación de mantenimiento. En un método más preferente, un manipulador transporta un recipiente multipocillo desde una estación de mantenimiento hasta una trampa de aire (460), y un segundo manipulador transporta dicha placa multipocillo desde dicha trampa de aire hasta dicha estación de amplificación, en el que ambos manipuladores interactúan con dicha placa multipocillo mediante una interacción de ajuste de forma.

En un método preferente, dicho manipulador comprende dedos pinza, en el que dichos dedos pinza encajan en una zona rebajada de la placa multipocillo, en el que dicho encaje es por ajuste de forma (fig. 48, 49). Además, se da a conocer un sistema para purificar y analizar un analito, que comprende una celda de procesamiento que comprende una estación de separación para separar un analito comprendido en un recipiente de una placa multipocillo respecto de un material de soporte sólido. Preferentemente, dicha estación de separación ha sido construida y dispuesta para separar un analito comprendido en un recipiente de una placa multipocillo respecto de un material de soporte sólido.

El sistema comprende además una celda de análisis que comprende una estación de análisis, en la que dicha estación comprende un incubador para procesar dicho analito con el fin de generar una señal indicativa de la presencia o ausencia de dicho analito. Además, el sistema comprende más de un consumible que comprende aberturas en las que por lo menos una abertura se encuentra situada en una pared lateral del consumible y por lo menos una abertura se encuentra localizada en la pared lateral opuesta del consumible. El sistema comprende además un sistema de agarre que comprende por lo menos un manipulador, en el que dicho como mínimo un manipulador comprende por lo menos un dedo pinza en la cara opuesta del manipulador. Dichos dedos pinza interactúan con dichas aberturas en los consumibles y en las que dicha interacción es una interacción de ajuste de forma. Preferentemente, el sistema descrito anteriormente en la presente memoria comprende además una celda para muestras construida y dispuesta para transferir una muestra líquida desde un recipiente para muestras hasta un recipiente multipocillo. En un método preferente, el recipiente multipocillo se transporta entre celdas con dicho sistema de agarre. En un método preferente adicional, el recipiente multipocillo se transporta desde dicha celda para muestras hasta dicha celda de análisis. En la presente memoria se indican los consumibles preferentes. Preferentemente dicho consumible o consumibles comprenden una placa multipocillo y una gradilla de puntas.

Un manipulador preferente (500) comprende una parte central (500a) que se encuentra conectada a un brazo robótico (502). La parte central (500a) comprende, en dos caras opuestas, dedos pinza (501). Los dedos pinza (501) son móviles. Al acoplarse con un consumible (60, 70, 101, 301, 302) que comprende elementos de ajuste de forma (38, 106, 507, 309), tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, los dedos pinza (501) conectan

- con el consumible (60, 70, 101, 301, 302). Los dedos pinza (501) se desplazan hacia el consumible (60, 70, 101, 301, 302), en la dirección X, se acoplan con los elementos de ajuste de forma (38, 106, 507, 309) hasta que los dedos pinza (501) alcanzan un tope. En esta posición se ha establecido una posición de ajuste de forma entre el manipulador (500) y el consumible (60, 70, 101, 301, 302). El manipulador (500) conectado al brazo robótico (502) puede desplazar el consumible (60, 70, 101, 301, 302) de una posición a una segunda posición. Para liberar el consumible (60, 70, 101, 301, 302), los dedos pinza (501) se alejan del consumible (60, 70, 101, 301, 302). Preferentemente, el manipulador comprende pivotes montados sobre muelles (506). Dichos pivotes (506) se separan forzosamente del consumible (60, 70, 101, 301, 302) cuando el manipulador (500) se presiona sobre el consumible (60, 70, 101, 301, 302). En esta posición, los dedos pinza (501) pueden interactuar con los elementos de ajuste de forma (38, 106, 507, 309) del consumible (60, 70, 101, 301, 302). Al presionar el manipulador (500) sobre el consumible (60, 70, 101, 301, 302), los dedos pinza (501) pueden alejarse de los elementos de ajuste de forma (38, 106, 507, 309) del consumible (60, 70, 101, 301, 302) (fig. 50a).
- El manipulador (500) comprende además pivotes (507) que se encuentran situados en los lados de la placa multipocillo cuando el manipulador (500) se desplaza hacia abajo sobre el consumible (60, 70, 101, 301, 302) antes del agarre. Estos pivotes (507) guían al consumible (60, 70, 101, 301, 302) hasta la posición correcta para el agarre. Además, dichos pivotes (507) impiden que el consumible (60, 70, 101, 301, 302) quede atascado en el manipulador (500) cuando los dedos pinza (501) se alejan del mismo (60, 70, 101, 301, 302) (fig. 50b).
- Preferentemente, dichos elementos de ajuste de forma (38, 106, 507, 309) son aberturas (38, 106, 507, 309) en las paredes laterales del consumible, más preferentemente la cara alargada del consumible (60, 70, 101, 301, 302). Preferentemente, dos aberturas (38, 106, 507, 309) se encuentran situadas en una pared lateral, y dos aberturas (38, 106, 507, 309) se encuentran situadas en la pared lateral opuesta.
- Placa multipocillo/placa de procesamiento
- Se da a conocer una placa multipocillo para incubar o separar un analito. Las placas multipocillo se utilizan preferentemente en sistemas de análisis. Permiten la separación, análisis o reserva en paralelo de muestras múltiples. Las placas multipocillo pueden optimizarse para una incorporación máxima de líquido o para una transferencia de calor máxima.
- Se proporciona una placa multipocillo mejorada para la utilización óptima en un sistema de análisis automatizado.
- La placa multipocillo se optimiza para la incubación o separación de un analito en un analizador automatizado. Preferentemente, la placa multipocillo se construye o se dispone para contactar con un dispositivo magnético y/o un dispositivo de calentamiento.
- Dicha placa multipocillo comprende:
- una superficie superior que comprende múltiples recipientes con aberturas en la parte superior dispuestas en filas.
- Los recipientes comprenden una parte superior, una parte central y una parte inferior. La parte superior se encuentra unida a la superficie de la parte más alta de la placa multipocillo y comprende dos caras más largas y dos caras más cortas. La parte central presenta una sección transversal sustancialmente rectangular con dos caras más largas y dos caras más cortas,
- dos paredes laterales opuestas más cortas y dos paredes laterales opuestas más cortas, y
  - una base, en la que dicha base comprende una abertura construida y dispuesta para producir el contacto de la placa multipocillo con dicho dispositivo magnético y/o un dispositivo de calentamiento.
- En una placa multipocillo preferente, unos recipientes contiguos en una fila se unen en la cara más larga de dicha forma prácticamente rectangular.
- Preferentemente, la placa multipocillo comprende un espacio continuo que se encuentra localizado entre filas contiguas de recipientes. Dicho espacio contiguo está construido y dispuesto para alojar un dispositivo magnético en forma de placa. La parte del fondo de los recipientes puede comprender un fondo esférico. La parte del fondo de dichos recipientes puede comprender una parte cónica situada entre dicha parte central y dicho fondo esférico.
- La superficie de la parte más alta puede comprender costillas, en la que dichas costillas circundan las aberturas de los recipientes. Preferentemente, una cara más corta de dicha parte superior de los recipientes comprende una zona

rebajada, comprendiendo dicha zona rebajada una superficie curvada que se extiende entre la costilla y el interior del recipiente.

Además, los recipientes pueden comprender una forma interna redondeada.

5 Para la fijación a las estaciones de procesamiento o de incubación, la base preferentemente comprende un borde que comprende zonas rebajadas. Unos pestillos de sujeción en una estación de un analizador pueden acoplarse con dichas zonas rebajadas para fijar la placa a la estación.

10 Los recipientes pueden comprender un grosor de pared esencialmente constante.

La placa de procesamiento (101) preferentemente es una placa de un solo componente. La superficie superior (110) del mismo comprende múltiples recipientes (103) (fig. 28, fig. 29). Cada recipiente presenta una abertura (108) en la parte más alta y se encuentra cerrado en el extremo inferior (112). La superficie superior (110) comprende costillas (104) que preferentemente se encuentran elevadas respecto a la superficie superior (110) y circundan las aberturas (108) de los recipientes (103). Esto evita la contaminación del contenido de los recipientes (103) con gotas de líquido que pueden caer sobre la superficie superior (110) de la placa (101). Se muestran en la figs. 26 a 37 vistas de una placa de proceso preferente.

20 Las dimensiones de la placa de procesamiento (101) preferentemente comprenden una longitud y una anchura de la base correspondientes al formato ANSI SBS. Más preferentemente, la longitud es  $127,76 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$  y la anchura es  $85,48 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$ . De esta manera, la placa (101) presenta dos paredes laterales opuestas más cortas (109) y dos paredes laterales opuestas más largas (118). La placa de procesamiento (101) comprende elementos de ajuste de forma (106) para interactuar con un manipulador (500). La placa de procesamiento (101) puede agarrarse, transportarse y posicionarse con rapidez y seguridad a alta velocidad, manteniendo simultáneamente la orientación y posición correctas. Preferentemente, los elementos de ajuste de forma (106) para el agarre se encuentran situados dentro de la parte central superior, preferentemente el tercio central superior de la placa de procesamiento (101). Esto presenta la ventaja de que una potencial distorsión de la placa de procesamiento (101) sólo presenta un efecto menor sobre los elementos de ajuste de forma (109) y de que la manipulación de la placa (101) es más robusta.

La placa de procesamiento (101) preferentemente comprende los identificadores de dispositivo (102) y (115). Los identificadores de dispositivo (102) y (115) son únicos de la placa de procesamiento (101) y son diferentes de los identificadores de dispositivo de otros consumibles utilizados en el mismo sistema. Los identificadores de dispositivo (101, 115) preferentemente comprenden crestas (119) y/o zonas rebajadas (125) en las paredes laterales de los consumibles, en el que dicho patrón de crestas (119) y/o zonas rebajadas (125) es único de un tipo específico de consumible, preferentemente la placa de procesamiento (101). En la presente memoria se hace referencia a este patrón único como una "geometría superficial" única. Los identificadores de dispositivo (102, 115) garantizan que el usuario pueda introducir la placa de procesamiento (101) únicamente en la posición de apilamiento apropiada de un instrumento de análisis (126) en la orientación correcta. Los laterales de la placa de procesamiento (101) comprendían elementos guía (116) y (117) (fig. 33). Evitan el ladeamiento de la placa de procesamiento (101). Los elementos guía (116, 117) permiten que el usuario introduzca las placas de procesamiento 8101 con elementos guía (116, 117) en forma de pila en un instrumento de análisis, que después se transfiere verticalmente dentro del instrumento en un apilador sin inclinarse las placas.

45 La parte central (120) de los recipientes (103) presenta una sección transversal prácticamente rectangular (fig. 30, fig. 31). Se encuentran separados a lo largo de la cara más larga (118) de la forma prácticamente rectangular por una pared común (113) (fig. 37). La fila de recipientes (103) formada de esta manera presenta la ventaja de que, a pesar del limitado espacio disponible, presentan un volumen elevado, preferentemente de 4 ml. Otra ventaja es que, debido al grosor de pared esencialmente constante, la producción resulta muy económica. Una ventaja adicional es que los recipientes (103) se fortalecen entre sí y, de esta manera, puede conseguirse una elevada estabilidad de la forma.

Entre las filas (123) de recipientes (103) se encuentra un espacio continuo (121) (fig. 31, fig. 35). El espacio (121) puede alojar imanes (122) o dispositivos de calentamiento (128) (fig. 36, fig. 38). Estos imanes (122, 127) y dispositivos de calentamiento (128) preferentemente son dispositivos sólidos. De esta manera, las partículas magnéticas (216) comprendidas en los líquidos (215) que pueden estar contenidos en los recipientes (103) pueden separarse del líquido (215) ejerciendo un campo magnético sobre los recipientes (103) al aproximar los imanes (122, 127) a los recipientes (103). Alternativamente, el contenido de los recipientes (103) puede incubarse a una temperatura controlada elevada al colocar la placa de procesamiento (101) sobre el dispositivo de calentamiento (128). Debido a que los imanes (122, 127) o los dispositivos de calentamiento (128) pueden ser sólidos, puede conseguirse una densidad energética elevada. La forma prácticamente rectangular de la parte central (120) de los recipientes (103) (fig. 36, fig. 37) optimiza además el contacto entre las paredes de los recipientes (109) y un imán

(122) o dispositivo de calentamiento (128) de forma plana al optimizar la superficie de contacto entre el recipiente (103) y el imán (122) o el dispositivo de calentamiento (128), incrementando de esta manera la transferencia de energía al interior del recipiente (103).

En el área del fondo cónico (111) de los recipientes, el espacio (121) es todavía más pronunciado y puede alojar un mayor número de imanes (127). La combinación de los imanes de gran tamaño (122) en el área superior y los imanes de menor tamaño (127) en el área cónica de los recipientes (3) permite la separación de partículas magnéticas (216) en un mayor o menor volumen de líquido (215). De esta manera, los imanes pequeños (127) facilitan el secuestro de las partículas magnéticas (216) durante el pipeteado de eluidos. Esto permite pipetear el eluido con pérdidas mínimas, al reducir el volumen muerto del pellet de partículas magnéticas (216). Además, se minimiza la presencia de partículas magnéticas (216) en el eluido transferido.

En el extremo superior de los recipientes (103) una de las paredes laterales más cortas (109) del recipiente (103) comprende un canal de entrada de reactivos (105) que se extiende hasta la costilla circunferencial (104) (fig. 32, fig. 30). Los reactivos se pipetea en el canal de entrada de reactivos (105) y drenan el canal (105) hacia el interior del recipiente (103). De esta manera, se evita el contacto entre la aguja de la pipeta (80) o la punta (3, 4) y el líquido contenido en el recipiente. Además, se evitan las salpicaduras resultantes de la dispensación directa de líquido en otro líquido (215) contenido en los recipientes (103), que puede provocar la contaminación de la aguja de la pipeta (80) o de la punta (3, 4) o de recipientes vecinos (103). El pipeteado secuencial en el canal de entrada de reactivos (105) de volúmenes pequeños de reactivos seguido del volumen mayor de otro reactivo garantiza que los reactivos que sólo se añaden en cantidades pequeñas se drenen por completo en el recipiente (103). De esta manera, resulta posible el pipeteado de volúmenes pequeños de reactivos sin pérdida de precisión del ensayo que debe llevarse a cabo.

En el interior, en el fondo de los recipientes (111, 112), la forma se vuelve cónica (111) y finaliza en un fondo esférico (112) (fig. 34). La forma interior del recipiente (114), incluyendo la parte central rectangular (120), es redondeada. La combinación de fondo esférico (112), forma interior redondeada (114), parte cónica (111) y superficie lisa de los recipientes (103) conduce a una hidrodinámica favorable de los fluidos, lo que facilita una separación y purificación efectivas de los analitos en la placa de procesamiento (101). El fondo esférico (112) permite un uso esencialmente completo del eluido separado y una reducción del volumen muerto, que reduce la transferencia entre muestras de los reactivos o la contaminación cruzada de las muestras.

El borde de la base (129) de la placa de procesamiento (101) comprende zonas rebajadas (107) para el acoplamiento con pestillos de sujeción (124) en la estación de procesamiento (201) o en el dispositivo de calentamiento (128) o instrumento de análisis (126) (fig. 28, fig. 38, fig. 39). El acoplamiento de los pestillos de sujeción (124) con las zonas rebajadas (107) permite el posicionamiento y fijación de la placa de procesamiento (101) en la estación de procesamiento (201). La presencia de las zonas rebajadas (107) permite que la fuerza del pestillo actúe sobre la placa de procesamiento (101) prácticamente en vertical en la base (129). De esta manera, sólo pueden producirse pequeñas fuerzas que actúen lateralmente. Esto reduce la presencia de tensiones y, de esta manera, la deformación de la placa de procesamiento (101). Las fuerzas verticales del pestillo también pueden neutralizar cualesquiera deformaciones de la placa de procesamiento (101), comportando un posicionamiento más preciso de los fondos esféricos (111) dentro de la estación de procesamiento (201). En general, la interfaz precisa entre la placa de procesamiento (101) y la estación de procesamiento (201) o el dispositivo de calentamiento (128) dentro de un analizador (126) reduce los volúmenes muertos y también reduce el riesgo de contaminación cruzada de las muestras.

#### Estación de separación

Se da a conocer un dispositivo para separar un analito unido a partículas magnéticas en un líquido contenido en un recipiente. El dispositivo comprende una placa multipocillo que comprende recipientes con una abertura en la superficie superior de la placa multipocillo y un fondo cerrado. Los recipientes comprenden una parte superior, una parte central y una parte inferior, en los que la parte superior se encuentra unida a la superficie superior de la placa multipocillo y preferentemente comprende dos caras más largas y dos caras más cortas. La parte central presenta una sección transversal sustancialmente rectangular con dos caras más largas, en la que dichos recipientes se encuentran alineados en filas. Un espacio continuo se localiza entre dos filas contiguas para el contacto selectivo de por lo menos un imán montado en un elemento de fijación, con las paredes laterales en por lo menos dos posiciones Z. El dispositivo comprende además una estación de separación magnética que comprende por lo menos un elemento. El elemento comprende por lo menos un imán que genera un campo magnético. Un mecanismo móvil desplaza verticalmente dicho elemento o elementos que comprenden por lo menos un imán, por lo menos entre una primera y una segunda posición con respecto a los recipientes de la placa multipocillo. Preferentemente, dichas dos o más posiciones Z de los recipientes comprenden las paredes laterales y la parte del fondo de dichos recipientes. El campo magnético de dicho imán o imanes preferentemente conduce las partículas magnéticas a una superficie interna del recipiente contigua a dicho imán o imanes cuando dicho imán o imanes se encuentran en dicha primera

posición. El efecto de dicho campo magnético es inferior cuando dicho imán o imanes se encuentra en dicha segunda posición que cuando dicho imán o imanes se encuentran en dicha primera posición. Preferentemente, el elemento que comprende dicho imán o imanes comprende un marco. Los recipientes presentan características preferentes, tal como se describe en la sección Placa multipocillo/placa de procesamiento. Una de dichas características preferentes es que por lo menos una parte de dichos recipientes presenta una sección transversal sustancialmente rectangular que es ortogonal respecto al eje de dichos recipientes.

En dicha primera posición, dicho imán o imanes son contiguos a dicha parte de dichos recipientes. Se entiende que contiguo se refiere a estrecha proximidad de manera que ejerce un campo magnético sobre el contenido del recipiente o en contacto físico con el mismo.

La estación de separación comprende un marco para alojar la placa multipocillo, y pestillos de sujeción para sujetar la placa multipocillo. Preferentemente, la estación de separación comprende dos tipos de imán. Esta realización preferente se describe en mayor detalle posteriormente.

Se describe posteriormente una segunda estación preferente, que comprende un muelle que ejerce una presión sobre el marco que comprende los imanes de manera que los imanes son presionados contra los recipientes de la placa multipocillo.

Los primeros imanes preferentemente están contruidos y dispuestos para interactuar con recipientes de una placa multipocillo, ejerciendo un campo magnético sobre un volumen grande de líquido que comprende partículas magnéticas contenidas en dichos recipientes. Dichos segundos imanes preferentemente están contruidos y dispuestos para interactuar con recipientes de una placa multipocillo, ejerciendo un campo magnético sobre un volumen pequeño de líquido que comprende partículas magnéticas contenidas en dichos recipientes. Dichos primer y segundo imanes pueden desplazarse a diferentes posiciones Z.

Se da a conocer un método para aislar y purificar un analito, preferentemente un ácido nucleico. El método comprende las etapas de unir un analito a partículas magnéticas en un recipiente de una placa multipocillo. El recipiente comprende una abertura superior, una parte central y una parte de fondo. El material unido se separa del material no unido contenido en un líquido cuando la parte principal del líquido se encuentra situada en la parte superior de la sección en la que la parte cónica del recipiente es sustituida por la parte central con forma rectangular, mediante desplazamiento de un imán desde una segunda posición hasta una primera posición y, en dicha primera posición, se aplica un campo magnético a la parte central y, opcionalmente, se aplica adicionalmente un campo magnético a la parte de fondo de dicho recipiente. Las partículas magnéticas pueden lavarse opcionalmente con una solución de lavado. Un volumen pequeño de líquido, en el que la parte principal del líquido se encuentra situada en la parte inferior de la sección en la que la parte cónica del recipiente es sustituida por la parte central con forma rectangular, se separa de dichas partículas magnéticas mediante la aplicación selectiva de un campo magnético a la parte de fondo de dicho recipiente.

El método descrito anteriormente en la presente memoria preferentemente comprende además entre las etapa c) y d) la etapa de elución de dicho ácido nucleico. Preferentemente, el método comprende la etapa de transferir dicho eluido de dicha placa multipocillo a una segunda placa multipocillo. En una realización preferente adicional, en la etapa b), se desplaza un primer tipo de imán desde una segunda posición hasta una primera posición para aplicar un campo magnético en una parte central del recipiente y, opcionalmente, se desplaza un segundo tipo de imán hasta la parte de fondo del recipiente para aplicar un campo magnético. Más preferentemente, se desplaza un imán a la parte central del recipiente para la etapa b) y el imán se desplaza hasta la parte de fondo de dicho recipiente a una tercera posición para eluir dicho ácido nucleico.

Se da a conocer una estación de separación magnética para separar un analito unido a partículas magnéticas, comprendiendo dicha estación de separación imanes que han sido contruidos y dispuestos para interactuar con recipientes de una placa multipocillo, ejerciendo un campo magnético en un volumen grande de líquido que comprende partículas magnéticas contenido en dichos recipientes, y segundos imanes contruidos y dispuestos para interactuar con recipientes de una placa multipocillo, ejerciendo un campo magnético en un volumen pequeño de líquido que comprende partículas magnéticas contenidas en dichos recipientes, y en el que dicho primer y segundo imanes pueden desplazarse a diferentes posiciones Z.

Posteriormente se describe una primera estación de separación preferente (201). La primera estación de separación preferente (201) comprende por lo menos dos tipos de imanes (202, 203). El primer tipo, largo, de imán (202) está contruido y dispuesto para encajar en el espacio (121) de la placa de procesamiento (101). De esta manera, el imán (202) ejerce un campo magnético sobre el líquido (215) en el recipiente (103), secuestrando partículas magnéticas (216) sobre la parte interior de la pared del recipiente. Esto permite la separación de las partículas magnéticas (216) y cualquier material unido a las mismas y el líquido (215) en el interior del recipiente (103) cuando se encuentra presente un volumen grande de líquido (215). El imán (202) presenta una estructura alargada y está

construido y dispuesto para interactuar con la parte central esencialmente rectangular (120) del recipiente. De esta manera, el imán (202) se utiliza cuando la parte principal del líquido (215) se encuentra en la parte superior de la sección en la que la parte cónica (111) del recipiente (103) ha sido sustituida por la parte central (120) con forma rectangular. Tal como se muestra en la fig. 40, la construcción preferente de los imanes (202) comprende elementos (204, 204a) que comprenden imanes (202) que encajan en el espacio (121) entre las filas de recipientes (103) en la placa de procesamiento (101). Otra realización preferente de los imanes (202) comprende imanes (202) dispuesto en elementos (204, 204a). Los imanes (203) de la estación de separación preferente (201) son de menor tamaño y pueden interactuar con la parte cónica (111) del recipiente (103). Esto se muestra en la fig. 41(a). Los imanes (203) preferentemente se disponen en una base (205) que puede desplazarse en el espacio (121) de la placa de procesamiento (101). Cada imán (202, 203) preferentemente se construye para interactuar con dos recipientes (103) en dos filas contiguas. En una realización preferente, la placa de procesamiento (101) presenta 6 filas de 8 recipientes (103). Una estación de separación (201) que puede interactuar con la placa de procesamiento preferente (101) presenta tres elementos (204, 204a) que comprenden imanes (202) y cuatro bases (205) que comprenden imanes (203). La estación de separación puede presentar cuatro elementos magnéticos (204, 204a) que comprenden imanes (202) y tres bases magnéticas (205) que comprenden imanes (203).

Los imanes (202, 203) son móviles. La estación de separación (201) comprende un mecanismo para desplazar los elementos (204, 204a) y las bases (204). Todos los elementos (204, 204a) se encuentran interconectados por una base (217) y, de esta manera, se desplazan coordinadamente. El mecanismo para desplazar las placas magnéticas (202) y (203) está construido y desplazado para desplazar los dos tipos de placa magnética (202, 203) hasta un total de cuatro posiciones finales:

en la fig. 40 a-c, los imanes (203) se encuentran situados en proximidad a la parte cónica de los recipientes (103) de la placa de procesamiento (101). Ésta es la posición más alta de los imanes (203) y es la posición de separación. En esta figura, los imanes (202) se encuentran situados en la posición más baja. No participan en la separación cuando se encuentran en esta posición.

En la fig. 41 a-c, los imanes (202) y (203) se encuentran en su posición más baja. Ninguno de los imanes se encuentra en una separación de posición. Por lo tanto, en esta posición, no se puede producir ninguna separación de las partículas magnéticas respecto del líquido.

La fig. 42 a-c muestra una posición en la que los imanes (202) se encuentran situados en el espacio (121) de la placa de procesamiento (101). Ésta es la posición Z más alta de los imanes (202). En esta figura, los imanes (203) también se encuentran situados en la posición Z más alta. Ejercen un campo magnético sobre el líquido en el área cónica de los recipientes (103). De esta manera, ambos imanes se encuentran en una posición de separación. Las posiciones Z más altas de los imanes (202) y (203) son, de esta manera, diferentes.

La fig. 43 a-c muestra una posición en la que los imanes (202) se encuentran situados en el espacio (121) de la placa de procesamiento (101). Ésta es la posición más alta de los imanes (202) y es la posición de separación. En esta figura los imanes (203) se encuentran situados en la posición más baja. No participan en la separación cuando se encuentran en esta posición.

En la realización preferente mostrada en las figs. 40 a 43, la base (217) de los imanes (202) se encuentra conectada a una rueda de posicionamiento (206). La base (217) comprende un extremo inferior (207) que se encuentra flexiblemente en contacto con un elemento conector (208) mediante un elemento móvil (209). Dicho elemento móvil está construido y dispuesto para desplazar el elemento conector (208) a lo largo de un raíl (212) de una cara a la otra. Dicho elemento móvil (209) se fija al elemento conector (208) mediante un pasador (220). Dicho elemento conector (208) se fija a la rueda de posicionamiento (206) mediante el tornillo (210). El elemento conector (208) también se conecta al eje (211). Dicho elemento conector (208) preferentemente es una placa rectangular. Debido a que la rueda de posicionamiento (206) se desplaza excéntricamente en torno a un eje (211), de manera que el tornillo (210) se desplaza de un punto superior al eje excéntrico a un punto inferior al eje excéntrico, el elemento móvil (209) y el extremo de fondo (207) de la base (204) con los imanes (209) unidos al mismo se desplazan desde la posición más alta hasta la posición más baja. La base (218) se monta en una parte inferior (219) y se conecta, en su extremo inferior, con el tornillo (213) a un elemento móvil (214), que preferentemente es una rueda, la cual interactúa con la rueda de posicionamiento (206). Cuando la rueda de posicionamiento (206) gira en torno al eje (211), la rueda (214) se desplaza conjuntamente con la rueda de posicionamiento (206). En el caso de que la rueda (214) se encuentre situada en una sección de la rueda de posicionamiento (206) en la que la distancia al eje (211) sea pequeña, los imanes (203) se encuentran en su posición más baja. En el caso de que la rueda (214) se encuentre situada en una sección de la rueda de posicionamiento (206) en la que la distancia al eje (211) es la máxima, los imanes (203) se encuentran en su posición más alta. De esta manera, en una estación de separación preferente, la localización de los imanes (203) está controlada por la forma de la rueda de posicionamiento (206). Al desplazarse el elemento móvil (209) a lo largo de la parte central redondeada superior o inferior (212a) del raíl (212), los imanes de tipo pequeño (203) se desplazan hacia arriba y hacia abajo. En el caso de que el elemento móvil (20) se localice en el lateral (212b) del extremo inferior (207) y se desplace hacia arriba o hacia abajo, los imanes (202) son desplazados hacia arriba o hacia abajo. La rueda de posicionamiento puede hacerse girar con cualquier motor (224).

En una estación preferente, se conecta un muelle (225) a la base (222) de la estación de separación y la base (218) de los imanes (203) con el fin de garantizar que los imanes (203) se desplazan hasta la posición más baja al desplazarlos hacia abajo.

El término "perno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier elemento de fijación, incluyendo los tornillos o los pernos.

En una segunda estación preferente, la estación de separación (230) comprende por lo menos un elemento (231) que comprende por lo menos un imán (232), preferentemente un número de imanes igual al número de recipientes (103) en una fila (123). Preferentemente, la estación de separación (203) comprende un número de elementos (231) igual al número de filas (123) de la placa multipocillo (101) anteriormente descrita en la presente memoria. Más preferentemente, se monta seis elementos (231) en la estación de separación (230). Se monta por lo menos un imán (232) en un elemento (231). Preferentemente, el número de imanes (232) es igual al número de recipientes (103) en una fila (123). Más preferentemente, se monta ocho imanes (232) en un elemento (231). Preferentemente, dicho elemento (231) comprende un tipo de imán (232). Más preferentemente, el imán (232) se monta en el lado orientado hacia los recipientes con los que interactúa el imán.

El elemento (231) se monta sobre una base (233). Preferentemente dicho montaje es flexible. La base (233) comprende muelles (234) montados en la misma. El número de muelles (234) es de por lo menos un muelle en cada elemento (231) montado sobre dicha base (233). La base comprende además un chaflán (236) que limita el movimiento del muelle y, en consecuencia, del elemento (231) que comprende los imanes (232). Preferentemente, cualquiera de dichos muelles (234) se ha construido y dispuesto para interactuar con un elemento (231). Más preferentemente, dicho muelle (234) es un muelle de báscula. Dicha interacción controla el movimiento horizontal de los elementos (231). Además, la estación de separación (230) comprende un marco (235). La base (233) con elementos (231) se conecta al marco (235) mediante un mecanismo móvil tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para los imanes (232) de la primera realización. Preferentemente, dicha base (233) y elemento (231) se ha construido y dispuesto para desplazarse verticalmente (en la dirección Z).

La placa multipocillo (101) descrita anteriormente en la presente memoria se inserta en la estación de separación (230). El elemento (231) que comprende los imanes (232) se desplaza verticalmente. De esta manera, se desplaza cualquiera de los elementos (232) a un espacio (121) entre dos filas (123) de los recipientes (103). El movimiento vertical lleva a contactar los imanes (232) montados en un elemento (231) con los recipientes (103). La posición Z se selecciona dependiendo del volumen de líquido (215) en el interior de los recipientes (103). Para volúmenes grandes, los imanes (232) contactan con los recipientes (103) en una posición central (120), en la que los recipientes (103) presentan una forma prácticamente rectangular. Para volúmenes de líquido (215) pequeños en los que la mayor parte del líquido (215) se encuentra en la parte inferior a la parte central (120) de los recipientes (103), los imanes (232) preferentemente entran en contacto con la parte cónica (111) de los recipientes (103).

Se conecta un muelle a la base (233) de cualquier marco (231) (fig. 39 a), b)). El muelle presiona los imanes (232) contra los recipientes (103). Esto garantiza un contacto entre los imanes (232) y los recipientes (103) durante la separación magnética. Preferentemente, el imán (232) contacta con el recipiente (103) en la pared lateral (109) situada bajo la entrada (105). Esto presenta la ventaja de que el líquido que se añade mediante pipeteado fluye sobre las partículas magnéticas secuestradas y garantiza que las partículas se resuspenden y que todas las muestras en todos los recipientes se tratan idénticamente.

Dicho aparato resulta particularmente adecuado para separar un líquido (215) comprendido en una placa multipocillo (101) tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, de partículas magnéticas (216) cuando diferentes niveles de líquido (215) se encuentran contenidos en los recipientes (103) de dicha placa multipocillo (101).

#### Placa AD y marco

Para la amplificación y detección, comúnmente se utilizan placas multipocillo. Dichas placas resultan particularmente útiles en sistemas automatizados de análisis que comprenden una estación de amplificación para amplificar analitos ácidos nucleicos.

Con el fin de evitar la contaminación entre pocillos antes, durante y después de la reacción de amplificación, los recipientes de reacción en los que tiene lugar la amplificación se sellan. Una manera común de sellar las placas multipocillo de amplificación comprende aplicar una lámina sellante sobre la placa y conectar a la placa, mediante un adhesivo o mediante sellado térmico.

La presente invención se refiere a un método automatizado para aislar y amplificar un ácido nucleico, a una placa multipocillo mejorada con una lámina sellante y a un sistema de análisis automatizado mejorado según las reivindicaciones adjuntas.

5 En la etapa b), se encuentra presente una tapa en la segunda placa multipocillo en una primera posición, evitando dicha primera posición el contacto entre la lámina sellante y la placa multipocillo, y en la etapa e), la tapa se aplica sobre dicha segunda placa multipocillo en una segunda posición, en la que dicha segunda posición estimula el contacto entre dicha lámina sellante y dicha placa multipocillo.

10 En una realización preferente del método descrito anteriormente en la presente memoria, la tapa se hace girar 180°.

Preferentemente, el marco comprende costillas de soporte, más preferentemente cuatro costillas de soporte, y la placa multipocillo comprende zonas rebajadas correspondientes, más preferentemente cuatro zonas rebajadas correspondientes, en la que dichas zonas rebajadas se posicionan de manera que las costillas de soporte del marco no se alinean con las zonas rebajadas en la primera posición de la tapa sobre la placa multipocillo, y de manera que las costillas de soporte se alinean con las zonas rebajadas en la segunda posición de la tapa sobre la placa multipocillo.

20 En dicha segunda posición, las costillas de soporte del marco preferentemente se sitúan dentro de las zonas rebajadas de la placa multipocillo.

En una realización preferente del método descrito en la presente memoria, el sellado en la etapa f) es sellado térmico. Se han descrito anteriormente o se describen posteriormente en la presente memoria realizaciones preferentes adicionales del método.

25 Se da a conocer un juego de placa multipocillo que comprende una placa multipocillo y una tapa, en el que dicha tapa comprende un marco y una lámina sellante fijada a dicho marco, en el que, en una primera posición de dicha tapa sobre dicha placa multipocillo, dicha lámina sellante y la superficie superior de dicha placa multipocillo se encuentran separadas por una distancia, y en una segunda posición, la lámina sellante se encuentra en contacto con dicha superficie superior de la placa multipocillo. Preferentemente el marco comprende costillas de soporte y la placa multipocillo comprende aberturas, en la que, en dicha primera posición, las costillas de soporte se encuentran en una localización diferente que las aberturas, y en dicha segunda posición, dichas costillas de soporte y dichas aberturas se alinean. En una realización preferente del juego de placa multipocillo descrita en la presente memoria, la superficie superior de dicha placa multipocillo comprende bordes térmicos, y en dicha segunda posición, la lámina sellante contacta con los bordes térmicos. Preferentemente, la lámina sellante se fija al marco mediante un método de sellado térmico. Más preferentemente, la lámina sellante se fija a la superficie superior del marco. En una realización preferente, la lámina sellante comprende un polímero. Preferentemente, la lámina sellante comprende por lo menos dos capas con diferentes puntos de fusión. Más preferentemente, la lámina sellante comprende dos capas con diferentes puntos de fusión, en la que la capa con el punto de fusión más bajo se encuentra orientada hacia la placa multipocillo. Se han descrito anteriormente o se describen posteriormente en la presente memoria realizaciones preferentes adicionales del método.

45 Se da a conocer además un sistema de análisis que comprende una estación de reserva y una placa multipocillo según la invención, en el que dicha placa multipocillo se fija en dicha estación de reserva.

Preferentemente, el sistema de análisis comprende además una estación de sellado para el sellado térmico de la lámina sellante comprendida en el marco a la placa multipocillo.

50 Preferentemente, la placa multipocillo comprende una base con un borde que comprende zonas rebajadas, en el que un elemento de posicionamiento y fijador en dicha estación de reserva contacta con dichas zonas rebajadas, en las que dicho contacto ejerce una presión hacia abajo sobre la base de la placa multipocillo, fijando de esta manera la placa multipocillo en la estación de reserva.

55 La placa multipocillo ejemplar con un marco comprende una placa multipocillo (300) que comprende una multitud de recipientes (312). Dichos recipientes (312) se encuentran formados integralmente en la superficie superior (326) de la placa multipocillo (301). En la superficie superior (326) cada recipiente (312) se encuentra circundado por un borde térmico elevado (311). La tapa (302) comprende un marco (302b) que comprende un polímero (314) y una lámina (303) que comprende un polímero. La lámina (303) se fija al marco (302b) mediante un método de sellado térmico. Preferentemente, la lámina (303) se sella sobre la superficie superior (302a), más preferentemente mediante sellado térmico.

60

La placa multipocillo (300) comprende dos paredes laterales largas (323, 324) en oposición entre sí, y dos paredes laterales cortas (319, 320) en oposición entre sí. El marco (302b) comprende dos paredes laterales largas (328, 327) en oposición entre sí y dos paredes laterales cortas (321, 322) en oposición entre sí.

La lámina preferente (303) comprende dos capas (314, 315) con diferentes puntos de fusión. Una capa (311) presenta un punto de fusión inferior. Esta capa (311) se orienta hacia la placa multipocillo (301) con los bordes térmicos (310, 311) y la superficie (302a) del marco (302b). Durante el sellado térmico, se transfiere calor a través de la capa más estable (310) con el punto de fusión más alto a la capa (311) con el punto de fusión más bajo. De esta manera, la capa (311) se calienta y se funde. La capa superior (310) no se funde durante el sellado térmico. Esto minimiza el riesgo de fugas en la lámina (303) (fig. 45 b)).

La placa multipocillo (301) y la tapa (302) se ensamblan por parejas (300) para su suministro. En el interior (316) de la superficie superior (317), el marco (302b) comprende costillas de soporte (318). Se localizan dos costillas de soporte (318) a lo largo de una primera pared lateral (321) del marco (302b), y se localizan dos costillas de soporte (318) a lo largo de una segunda pared lateral (322) situada en oposición a la primera pared lateral (319). Preferentemente, dichas paredes laterales son las paredes laterales cortas del marco (302b). El borde de la superficie superior (313) de la placa multipocillo (301) comprende aberturas (308). Dichas aberturas (308) se encuentran situada a lo largo de paredes laterales (319, 320) correspondientes a las paredes laterales del marco (321, 322) en las que se encuentran situadas las costillas de soporte (318). En la posición ensamblada/de suministro de la tapa (302) respecto a la placa multipocillo (301) (fig. 44a), las aberturas (308) se encuentran situadas de manera que no se alinean con las costillas de soporte (318). De esta manera, al colocar la tapa (302) sobre la placa multipocillo (301), las costillas de soporte (318) se apoyan sobre la superficie superior (313) de la placa multipocillo (301) (figura 46 a)). Esto evita que la lámina (303) entre en contacto con los bordes térmicos (310, 311) y, de esta manera, evita rasguños en la lámina (303) que de otro modo podrían producirse por el deslizamiento de una placa multipocillo (300) sobre la superficie de la lámina de una segunda placa multipocillo (300) y que podría alterar las propiedades ópticas y mecánicas de la lámina (303) durante el transporte, almacenamiento y carga.

Al utilizar la placa micropocillo (301) con tapa (302) en un instrumento de análisis (126), la tapa (302) se levanta para la adición de analito purificado y reactivos. Al añadir todos los reactivos a los recipientes (312), la tapa (302) se hace girar 180° y se coloca sobre la placa multipocillo (301) (fig. 44 b) y c)). Las aberturas (308) en la parte superior de la placa multipocillo (301) y las costillas de soporte (318) en el marco (302b) se alinean mediante la rotación de 180°. De esta manera, al aplicarla sobre la placa multipocillo (301), la lámina (303) se pone en contacto con los bordes térmicos (311) circundantes a los recipientes (312) de la placa multipocillo (301) y puede aplicarse calor para sellar los recipientes (312) con la lámina (303) (fig. 44 d), fig. 45 a)).

Tanto la placa de micropocillos (301) como la tapa (302) comprenden una longitud y anchura de la base correspondientes al formato ANSI SBS. Más preferentemente, la longitud es 127,76 mm ± 0,25 mm y la anchura es 85,48 mm ± 0,25 mm. Comprenden aberturas (304) en la placa (301) y aberturas (309) en la tapa (302), construidas y dispuestas para ser agarradas por un manipulador (500), dispuestas en pares o individualmente. De esta manera, resulta posible agarrar y transportar la placa y marco (300) montados o únicamente la tapa (302) o únicamente la placa (301).

La placa multipocillo (301) comprende una base (325) circundando la parte inferior de las paredes laterales (319 a 322) de la placa (301). Dicha base (325) comprende zonas rebajadas (306). Estas zonas rebajadas (306) pueden interactuar con un elemento de posicionamiento y fijación (124a) en una estación de reserva (330) del analizador (126), tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para la Placa de procesamiento. La interacción entre el elemento de posicionamiento y fijación (124a) y la zona rebajada (306) posiciona y fija la placa (301). Esto permite mantener fija la placa (301) en la estación de reserva (330) durante la manipulación de la tapa (302) de manera independiente de la placa (301). También elimina la potencial torsión u otros tipos de heterogeneidad de la placa (301). La fijación de la placa (301) también conduce a una superficie de contacto máxima entre la placa (301) y la estación de reserva (330). Esto iguala las potenciales diferencias de carga estática entre la estación de reserva (330) y la placa (301). Finalmente, la fijación garantiza además que todos los recipientes (312) se encuentran localizados a la misma altura, permitiendo un pipeteado más preciso.

El marco (302b) comprende una zona rebajada (307). Esta zona rebajada se localiza en el extremo inferior del lateral del marco (302b). La zona rebajada preferentemente se encuentra en una posición diferente que las aberturas (304). Preferentemente, se localizan dos zonas rebajadas (307) en un lateral del marco (302), y dos zonas rebajadas (307) se localizan en el lateral opuesto del marco (302b). Más preferentemente, dichas zonas rebajadas (307) se localizan en la misma posición que las zonas rebajadas (306) en la placa multipocillo (301). Las zonas rebajadas (307) garantizan que al fijar la placa (301) mediante el acoplamiento de elementos de fijación (124a) y zonas rebajadas (306) únicamente se fije la placa multipocillo (301), no la tapa (302).

Sistema de análisis con codificación de dispositivo de los consumibles

Se da a conocer un sistema de análisis (440) que comprende un aparato de análisis automatizado (400) para aislar y/o analizar un analito. El término "analito" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier tipo de analito de interés. Son analitos preferentes los polipéptidos o los ácidos nucleicos. Más preferentemente, el analito es un ácido nucleico. El sistema de análisis (440) comprende además más de un tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302), en el que dichos consumibles (60, 70, 101, 301, 302) presentan esencialmente las mismas dimensiones y en el que cualquier tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302) comprende una geometría superficial única (601). Además, el sistema comprende además un sistema que comprende elementos de reconocimiento específicos para distinguir dichos consumibles diferentes, en el que cualquiera de dichos elementos de reconocimiento comprende una geometría superficial única complementaria a una geometría superficial única de un tipo específico de consumible. Preferentemente, dicho sistema para distinguir dichos consumibles diferentes (60, 70, 101, 301, 302) ha sido construido y dispuesto para reconocer específicamente dicha geometría superficial única (601).

El sistema de análisis (440) dado a conocer en la presente memoria preferentemente es un sistema (440) que comprende un módulo (401) para aislar y/o purificar un analito. Más preferentemente, el sistema (440) comprende además un módulo (403) para analizar dicho analito con el fin de obtener una señal detectable. La señal detectable puede detectarse en el mismo módulo (401, 402, 403) o, alternativamente, en un módulo separado. El término "módulo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier localización espacialmente definida dentro del analizador (400). Dos módulos (401, 403) pueden separarse por paredes o pueden encontrarse en una relación abierta. Cualquiera de los módulos (401, 403, 403) puede estar controlado autónomamente o el control del módulo (401, 402, 403) puede estar compartido con otros módulos. Preferentemente, todos los módulos están controlados centralmente. La transferencia entre módulos (401, 402, 403) puede ser manual, aunque preferentemente está automatizada. De esta manera, se encuentran comprendidos en la presente exposición varias realizaciones diferentes de analizadores automatizados (400).

Los consumibles (60, 70) de dimensiones esencialmente idénticas son consumibles plásticos para almacenar otros consumibles, tales como puntas de pipeta o tubos individuales, o para contener reactivos y muestras, o consumibles (101, 301, 302) que contienen mezclas de reacción en las que se lleva a cabo el procesamiento o el análisis del analito. Las realizaciones preferentes de dichos consumibles son gradillas (60, 70) o las placas multipocillo (101, 301, 302). Pueden utilizarse preferentemente en el sistema (440) diferentes tipos de placa multipocillo (101, 301, 302) de idénticas dimensiones. Dichos tipos preferentes de placa multipocillo (101, 301, 302) son placas multipocillo para almacenar muestras o reactivos, placas multipocillo para aislar y analizar un analito, y/o placas multipocillo para hacer reaccionar un analito con el fin de obtener una señal detectable. En el caso de que el analito sea un ácido nucleico, la reacción puede ser cualquier tipo de amplificación de ácidos nucleicos conocida por el experto en la materia. Preferentemente, dichos consumibles (60, 70, 101, 301, 302) comprenden por lo menos una gradilla de puntas (60, 70) y una placa multipocillo (101, 301). Preferentemente, dichas dimensiones comprenden una longitud y una anchura de la base correspondientes al formato ANSI SBS. Más preferentemente, la longitud es  $127,76 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$ , y la anchura es  $85,48 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$ .

La expresión "geometría superficial" se refiere a la estructura superficial, preferentemente de las paredes laterales de los consumibles (60, 70, 101, 301, 302). La geometría superficial preferentemente comprende identificadores de dispositivo (39, 7, 6, 117, 118, 116, 102, 119, 115, 125, 305), más preferentemente zonas rebajadas y/o crestas formados integralmente en la superficie de un consumible (60, 70, 101, 301, 302). Preferentemente, cualquiera de entre todos los tipos de consumible (60, 70, 101, 301, 302) con dichas dimensiones comprende una geometría superficial única (601). La expresión "geometría superficial única" se entiende que es una geometría superficial (601) tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, que es única para un tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302) y que es sustancialmente diferente de las geometrías superficiales (601) de otros consumibles (60, 70, 101, 301, 302), de manera que el consumible (60, 70, 101, 301, 302) resulta específicamente reconocido por el sistema de reconocimiento (450) del sistema de análisis (440).

El sistema puede comprender apiladores (600a,b) para apilar múltiples consumibles (60, 70, 101, 301, 302) de un tipo, en el que cualquiera de dichos apiladores (600a, b) comprende elementos de reconocimiento para un tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302). El término "apilador" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al área de incorporación en el sistema analítico de un consumible específico (60, 70, 101, 301, 302). Los múltiples consumibles (60, 70, 101, 301, 302) de un tipo específico se apilan en el apilador (600a, b). A continuación, se extraen del apilador (600a, b) en el sistema (440) los consumibles individuales (60, 70, 101, 301, 302) de un tipo y se transportan automáticamente al módulo (401, 402, 403) en el que se utilizan, mediante una banda transportadora o, preferentemente, mediante un manipulador (500) conectado a un brazo robótico (502). De esta manera, debido a la geometría superficial única (601) del consumible (60, 70, 101, 301, 302), únicamente puede cargarse un tipo específico de consumible (60, 70, 101, 301, 302) en un apilador específico (600a, b). Esto evita que el usuario cargue el consumible incorrecto (60, 70, 101, 301, 302) en un apilador específico (600a, b), aunque los consumibles (60, 70, 101, 301, 302) presenten las mismas dimensiones.

Pueden encontrarse comprendidos en el sistema (440) más de dos tipos diferentes de consumible (60, 70, 101, 301, 302) que presenten las mismas dimensiones. Pueden encontrarse comprendidos en el sistema (440) más de tres tipos diferentes de consumible (60, 70, 101, 301, 302) que presenten las mismas dimensiones. Los consumibles (60, 70, 101, 301, 302) preferentemente se seleccionan de entre el grupo que consiste de gradilla de puntas (60, 70), placa multipocillo (101) para la preparación de muestras, placa multipocillo (302) para la amplificación y/o la detección, soporte para casete de reactivos, soporte para tubo, etc.

Se proporciona además un método para reconocer la identidad de un consumible (60, 70, 101, 301, 302) en un analizador (400) tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Dicho método comprende proporcionar un tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302), en el que dicho tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302) comprende una geometría superficial única (601). El método comprende además hacer interactuar dicho tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302) que comprende una geometría superficial única (601) con un apilador (600a, b) que comprende elementos de reconocimiento (602) específicos para dicha geometría superficial única (601). El consumible (60, 70, 101, 301, 302) seguidamente resulta identificado cuando los elementos de reconocimiento (602) se acoplan con la geometría superficial única (601). La expresión "elementos de reconocimiento" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a elementos, tales como una guía (602) montada en el interior de un apilador (600a, b) que se ajusta específicamente a la geometría superficial única (601), de un tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302). El analizador (400), consumible (60, 70, 101, 301, 302) y apilador (600a, b) preferentes son los definidos anteriormente en la presente memoria.

Finalmente, se proporciona además un consumible (60, 70, 101, 301, 302) que comprende una geometría superficial única (601) construido y dispuesto para permitir que un apilador (600a, b) identifique específicamente el tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302).

Se muestra en la fig. (51) un dibujo esquemático de un sistema de análisis ejemplar (440). El reconocimiento de la geometría superficial (601) por parte del apilador (600a, b) se muestra en la fig. 51. La superficie interior del apilador (600a, b) comprende elementos de reconocimiento (602). Está construida y dispuesta para acoplarse con la geometría superficial (601) del consumible (60, 70, 101, 301, 302) y, de esta manera, el tipo de consumible (60, 70, 101, 301, 302) resulta específicamente reconocido y se evita la carga del tipo incorrecto de consumible (60, 70, 101, 301, 302). Puede utilizarse más de un tipo de placa multipocillo en el sistema de análisis (440), preferentemente en etapas diferentes del método de análisis. De esta manera, diferentes tipos de placa multipocillo (101, 301, 302) presentan diferentes geometrías superficiales que son únicas para cada tipo de placa multipocillo (101, 301, 302). Cada tipo de placa multipocillo (101, 301, 302) resulta reconocido específicamente por su geometría superficial única (601).

Sistema con separación espacial

Se da a conocer un método y un sistema para la prevención mejorada de la contaminación. En realizaciones preferentes, la protección frente a la contaminación puede mejorarse adicionalmente mediante la combinación del método reivindicado con cualquiera de los métodos de protección frente a la contaminación conocidos que se describen posteriormente.

En un aspecto del método descrito anteriormente en la presente memoria, dicha primera celda comprende una primera presión de aire, y dicha segunda celda comprende una segunda presión de aire, en la que dicha primera presión de aire es superior a dicha segunda presión de aire.

En una realización preferente del método, se filtra el aire exterior que entra en dicha primera celda. La filtración del aire permite reducir el riesgo de que entren contaminantes en el aparato de análisis. Preferentemente, los filtros son filtros HEPA.

Preferentemente, dicha primera y segunda celdas se encuentran separadas por una pared. La separación de las celdas por paredes reduce adicionalmente el riesgo de que contaminantes potenciales de una celda entren en otra celda.

En un aspecto de un método, el analito purificado se transfiere de dicha primera celda a dicha segunda celda por una trampa de aire situada entre dichas primera y segunda celdas. Preferentemente, la trampa de aire comprende una puerta en el lateral de la primera celda y una puerta en el lateral de la segunda celda. En el estado de reposo de la trampa de aire, ambas puertas se encuentran en la posición cerrada. La puerta en el lateral de la primera celda se abre cuando debe pasar una placa desde la primera celda hasta la segunda celda. A continuación, la placa se coloca sobre un soporte móvil para placas. Dicho soporte para placas seguidamente se desplaza hasta el interior de la trampa de aire. La puerta en el lateral de la primera celda se cierra. A continuación, la puerta en el lateral de la segunda celda se abre. La placa sobre el soporte para placas se desplaza hasta el final de la trampa de aire y seguidamente un manipulador retira la placa del soporte para placas de la trampa de aire.

En un método preferente descrito anteriormente en la presente memoria, dicho analito purificado se encuentra comprendido en un recipiente de reacción.

5 En un aspecto del presente método, dicho recipiente de reacción se sella previamente al análisis de dicho analito. Especialmente en el campo preferente del análisis de ácidos nucleicos, el análisis comprende multiplicar el ácido nucleico diana mediante amplificación. De esta manera, durante el procedimiento de análisis y análisis posteriores, los recipientes de reacción comprenden grandes cantidades del ácido o ácidos nucleicos diana que pueden ser una potencial fuente de contaminación. El sellado de los recipientes de reacción, preferentemente con una lámina, más  
10 preferentemente mediante sellado térmico de dichos recipientes de reacción con una lámina, reduce adicionalmente el riesgo de contaminación potencial de las muestras y de los ácidos nucleicos purificados previamente al análisis. Preferentemente, el recipiente de reacción se sella previamente al transporte desde dicha primera celda hasta dicha segunda celda. El efecto de prevención de la contaminación del sellado es, en este caso, óptimo.

15 En un método, una etapa adicional comprende transferir una muestra desde un recipiente para muestras hasta una placa multipocillo en una tercera celda, en el que dicha tercera celda presenta un flujo de aire que es independiente de dichas primera y segunda celdas y en el que dicha etapa precede a las etapas llevadas a cabo en la primera celda. Preferentemente, la primera celda es una celda de procesamiento tal como se describe en la presente memoria, la segunda celda es una celda analítica tal como se describe en la presente memoria y la tercera celda es  
20 una celda para muestras tal como se describe en la presente memoria.

En un método preferente, un primer manipulador transfiere dicho recipiente de reacción desde dicha primera celda hasta dicha trampa de aire, y un segundo manipulador transfiere dicho recipiente de reacción desde dicha trampa de aire hasta dicha segunda celda.

25 Las células preferentes se describe posteriormente en la presente memoria.

Se da a conocer además un aparato de análisis automatizado para el procesamiento de un analito, que comprende:

30 una celda de procesamiento que comprende un dispositivo de separación para aislar y purificar dicho analito, en el que dicha celda de procesamiento presenta un primer flujo de aire,  
una celda de análisis para analizar dicho analito contenido en un recipiente de reacción, en el que dicha celda de análisis presenta un segundo flujo de aire,  
un sistema de transferencia para transferir un recipiente que comprende dicho analito purificado desde la celda  
35 de procesamiento hasta la celda de análisis,

en el que dicho primer flujo de aire en dicha celda de procesamiento y dicho segundo flujo de aire son independientes.

40 En un aspecto, dicha primera celda comprende una primera presión de aire y dicha segunda celda comprende una segunda presión de aire, en el que dicha primera presión de aire es superior a dicha segunda presión de aire. Las ventajas de dicho aspecto han sido descritas anteriormente en la presente memoria.

45 En un método preferente, se localiza una trampa de aire entre dicha celda de procesamiento y dicha celda de análisis.

En un método, dicho aparato de análisis automatizado comprende además una celda para muestras para transferir muestras de un recipiente de muestra a un recipiente de procesamiento.

50 En un método, dicho aparato comprende paredes de separación localizadas entre dichas celdas.

Preferentemente, dicha celda para muestras comprende un filtro para la filtración del aire que fluye en dicha celda para muestras.

55 En un aspecto del aparato, la cubierta superior de dicha celda de procesamiento comprende juntas.

En una realización preferente, dicho recipiente de reacción se encuentra tapado o sellado.

60 En un aspecto del aparato, dicho sistema de transferencia comprende un primer manipulador para transferir dicho recipiente de reacción desde dicha celda de procesamiento hasta dicha trampa de aire, y un segundo manipulador para transferir dicho recipiente de reacción desde dicha trampa de aire hasta dicha celda de análisis.

El aparato puede ser un analizador automatizado de ácidos nucleicos que comprende una celda de proceso para la preparación de muestras y una celda de amplificación.

La fig. 54 muestra un aparato. El aparato (700) comprende una primera celda (702), una segunda celda (703) y una tercera celda (701). Las celdas preferentes son una celda para muestras (701) para distribuir las muestras que deben analizarse, una celda de proceso (702) para aislar y purificar un analito, y una celda de amplificación/detección (703) para amplificar y detectar un analito ácido nucleico. La celda para muestras (701) y la celda de proceso (702) comprenden filtros (730), preferentemente filtros HEPA, para pasar aire al interior del aparato. La celda para muestras (701) presenta un flujo de aire (741) y una presión de aire (751), y la celda de proceso (742) presenta un flujo de aire (742) y una presión de aire (752), y la celda de amplificación (703) presenta un flujo de aire (743) y una presión de aire (753). Preferentemente, las presiones de aire (751) y (752) son esencialmente idénticas. La presión de aire (752) es superior a la presión de aire (753), lo que evita que el aire fluya desde la celda de amplificación (703) hacia la celda de proceso (702). Las paredes (731) a (734) se encuentran situadas entre las tres celdas (701) a (703). Una trampa de aire (710) se encuentra localizada entre la celda de proceso (702) y la celda de amplificación (703).

La fig. 55 muestra una vista lateral (a) y una vista superior (b) de la trampa de aire (710). La trampa de aire (710) presenta un cuerpo principal (723) y paredes laterales (713) y una puerta (711) en el lateral de la celda de proceso (702) y una segunda puerta (712) en el lateral de la celda de amplificación (703). Las puertas (711), (712) se encuentran móvilmente unidas al cuerpo principal mediante bisagras (716). En el interior de la trampa de aire (710), se encuentra montado un carro móvil (714). El carro (714) comprende un soporte para placas (720). En el carro, se encuentra montado por lo menos un perno guía (721). El perno guía (721) sirve como orientación para el manipulador cuando éste se encuentra en el proceso de acoplar la placa al soporte para placas (720) o al desplazar la placa hasta colocarla sobre el soporte para placas (720). El carro comprende además muescas (721) que proporcionan espacio para los dedos pinza del dispositivo de agarre. La trampa de aire (710) comprende además juntas (719) para el cierre correcto de las puertas (711), (712). El cuerpo principal (723) comprende además, en cada extremo, un tope mecánico (718) para las puertas (711) y (712). Un motor (715) también se encuentra conectado al cuerpo principal (723) para mover el carro (714).

La fig. 56 muestra un aparato preferente. El aparato comprende, en la cara frontal, paredes (761) y (762). Las paredes son móviles para permitir el acceso a las celdas (701), (702) para el sistema manipulador (704). Preferentemente, las paredes (761, 762) son láminas. Pueden desplazarse hacia arriba y hacia abajo. El aparato comprende además paredes laterales externas (735).

#### Estructura del dispositivo

Un aparato de análisis (400) para aislar y analizar por lo menos un analito puede comprender además:

- (i) por lo menos un módulo (401) para recibir y dispensar una muestra que debe analizarse,
- (ii) por lo menos un módulo (402) para aislar dicho analito que debe analizarse,
- (iii) por lo menos un módulo (403) para analizar dicho analito,

en el que dichos módulos (i) a (iii) se disponen a lo largo de un eje. Dichos módulos pueden disponerse a lo largo de un eje X. En un segundo aparato, dichos módulos se disponen a lo largo de un eje vertical. Dichos módulos también pueden disponerse a lo largo de un eje Y o de un eje Z. El eje también puede ser parcialmente circular.

El aparato comprende además por lo menos un módulo de transporte (480) para transferir consumibles (60, 70, 101, 301, 302), en el que dicho módulo o módulos de transporte (480) están dispuestos en paralelo a dicho eje delante de los módulos (i) a (iii). El módulo o módulos de transporte (480) preferentemente comprenden un manipulador (500) tal como se describe posteriormente en la presente memoria. El aparato (400) comprende por lo menos un soporte para consumibles (600), en el que dicho soporte o soportes para consumibles (600) se encuentran dispuestos a lo largo de dicho eje delante de dichos módulos (i) a (iii). En una realización preferente, dicho soporte para consumibles (600) es un apilador (600). Dicho apilador (600) preferentemente comprende elementos de reconocimiento para reconocer consumibles (60, 70, 101, 301, 302). Preferentemente, dicho apilador (600) está dispuesto en la parte inferior de dicho módulo de transporte (480).

Las expresiones "aparato de análisis" (400) y "analizador" (400) y "instrumento de análisis" (400) se utilizan intercambiabilmente.

Posteriormente se describen apiladores (600) y aparatos de análisis (600) y sistemas de análisis (440) adicionales.

Los módulos (401, 402, 403) del aparato de análisis (400) preferentemente se fijan a módulos contiguos (401, 402, 403). En una realización, los módulos (401, 402, 403) se fijan entre sí utilizando elementos de fijación,

preferentemente tornillos. En otra realización, los módulos (401, 402, 403) se montan fijos en marcos, y los marcos de módulos contiguos se fijan entre sí, preferentemente mediante elementos de fijación, más preferentemente mediante tornillos.

Dicho módulo (403) para analizar dicho analito puede comprender un ciclador térmico. El aparato puede comprender un ciclador térmico. El aparato puede comprender por lo menos dos módulos (403) para analizar dicho analito, en el que dichos como mínimo dos módulos (403) para analizar dicho analito se encuentran montados en dos niveles verticales. Otros módulos preferentes para analizar dicho analito comprenden módulos para detectar reacciones químicas o módulos para detectar la unión de anticuerpos a antígenos.

El aparato de análisis (400) puede comprender más de dos soportes para consumibles (600). Preferentemente, por lo menos un soporte para consumibles es un soporte para residuos de consumibles (650).

El aparato analítico puede comprender un módulo para preparar por lo menos una mezcla de reacción para analizar dicho como mínimo un analito, en el que dicho módulo se encuentra dispuesto entre el módulo (ii) y el módulo (iii).

Se da a conocer además un sistema de análisis (440). Un sistema de análisis (440) comprende un aparato de análisis (400) tal como se describe en la presente memoria. Un aparato de análisis (400) comprende uno o más módulos o celdas (401, 402, 403). Dichos módulos o celdas comprenden estaciones para llevar a cabo el procesamiento y/o análisis de un analito. Preferentemente, dicho aparato y dicho sistema son automatizados. Más preferentemente, los consumibles se cargan manualmente. Dichos aparatos se muestran esquemáticamente en la fig. 52.

La disposición de todos los módulos del aparato facilita la carga de los consumibles en el aparato por parte del usuario. El aparato y los módulos individuales también son más fácilmente accesibles para su mantenimiento que los aparatos de análisis actualmente existentes. La disposición del módulo de transporte a lo largo del mismo eje que los módulos también permite optimizar las dimensiones del aparato y sistema globalmente debido a que el módulo de transporte se utiliza para cargar los consumibles en el aparato, así como para transferir los consumibles entre los diferentes módulos y el soporte para residuos.

Además, se da a conocer un método automático para aislar y analizar por lo menos un analito, que comprende las etapas de:

- a) alojar una muestra comprendida en un recipiente para muestras en un primer módulo para alojar y distribuir muestras,
- b) transportar un primer consumible desde un soporte para consumibles hasta dicho primer módulo para alojar y distribuir muestras con un módulo de transporte,
- c) distribuir dicha muestra en receptáculos de un primer consumible para aislar un analito comprendido en dicha muestra,
- d) transportar dicho primer consumible para aislar un analito comprendido en dicha muestra con dicho módulo de transporte entre dicho primer módulo para alojar y dispensar muestras hasta un segundo módulo para aislar el analito comprendido en dicha muestra,
- e) aislar dicho analito en dicho segundo módulo para aislar el analito,
- f) analizar dicho analito en un tercer módulo para analizar un analito.

El término "distribuir" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la aspiración de la muestra desde un recipiente para muestras y la posterior dispensación en receptáculos para contener líquidos.

En un método preferente, dicho analito puede ser transportado por el módulo de transporte desde dicho segundo módulo para aislar el analito hasta dicho tercer módulo para analizar un analito.

En un método automático preferente adicional, el analito aislado se transfiere desde dicho primer consumible para aislar un analito comprendido en dicha muestra hasta un segundo consumible para analizar dicho analito. Los segundos consumibles preferentes se describen posteriormente en la presente memoria.

Dicho segundo consumible para analizar dicho analito puede ser transferido por el módulo de transferencia desde el segundo módulo para aislar el analito hasta el tercer módulo para analizar un analito.

Más preferentemente, el módulo de transferencia puede comprender por lo menos dos dispositivos de transferencia (500), en el que un dispositivo de transferencia transfiere consumibles del soporte para consumibles al módulo (i) o (ii), del módulo (i) al módulo (ii) y del módulo (ii) a una interfaz entre el módulo (ii) y el módulo (iii), y del módulo (i), módulo (ii) o la interfaz a un soporte de residuos de consumibles, y el segundo dispositivo de transferencia transfiere

consumibles entre la interfaz y el módulo (iii). Preferentemente, el módulo de transferencia comprende dos dispositivos de transferencia.

Dicho método puede comprender además, entre las etapas e) y f), la etapa de preparación de mezclas de reacción para analizar dicho analito o analitos.

El flujo de consumibles transportados se muestra mediante flechas en las figs. 52 a) a c).

Planificación de los flujos de trabajo

Se da a conocer además un método y un sistema para aislar y analizar un analito en un analizador automatizado, que comprende las etapas de proporcionar una muestra líquida que comprende dicho analito a un recipiente de procesamiento en un módulo de un primer tipo, transferir dicha muestra líquida que comprende dicho analito a un módulo de un segundo tipo, aislar y purificar dicho analito en dicho recipiente de procesamiento en dicho módulo de un segundo tipo, transferir dicho analito purificado a un módulo de un tercer tipo, y analizar dicho analito en dicho módulo de un tercer tipo mediante la reacción de dicho analito con reactivos necesarios para obtener una señal detectable. La planificación para la transferencia y el procesamiento dentro de un módulo cualquiera de un tipo se encuentra predefinida y dicha planificación en un módulo cualquiera de un tipo es idéntica para cualquier analito que se aisle y analice. Además, la planificación de cualquier tipo de módulo puede ser independiente de la planificación de cualquier otro tipo de módulo. De esta manera los módulos pueden trabajar de manera autónoma.

La ventaja del método y el sistema es que la planificación predefinida de cualquier módulo de un tipo permite optimizar la planificación global del flujo de trabajo y permite alcanzar un rendimiento elevado optimizado de los ensayos de análisis.

La planificación predefinida de los módulos permite inicial el procedimiento de análisis, que se inicia con la distribución de las muestras, únicamente si al final del flujo de trabajo de un módulo se dispone de un tipo posterior de módulo para la siguiente etapa en el procedimiento de análisis. De esta manera, por ejemplo, únicamente se inicia el aislamiento y purificación del analito si, al final del procedimiento de aislamiento y purificación, se dispone de un módulo para el análisis del analito aislado y purificado. De esta manera, en una realización preferente, dicho analizador comprende por lo menos dos módulos de un tercer tipo.

En un método preferente, se aísla y se analiza un primer analito en dicho analizador automatizado, y se aísla y se analiza un segundo analito en dicho analizador automatizado, en los que dichos primer y segundo analitos se aíslan y se analizan en paralelo, en los que dicho primer analito se analiza en uno de dichos módulos de un tercer tipo, y dicho segundo analito se analiza en un segundo de dichos módulos de un tercer tipo, y en los que los tiempos para aislar y analizar dichos primer y segundo analitos son idénticos.

De esta manera, la planificación de los ensayos de análisis realizados en paralelo puede mantenerse idéntica de manera que se procese y se analice cualquier analito en el aparato de análisis bajo condiciones idénticas. Esto también permite utilizar más de un módulo de un tipo en el analizador automatizado, garantizando simultáneamente condiciones idénticas para todos los ensayos. La posibilidad de utilizar múltiples módulos de un tipo permite adaptar el rendimiento del aparato de análisis a las necesidades del usuario.

Dicho analito puede ser un analito ácido nucleico. El analito también puede ser un anticuerpo o un antígeno, o una célula.

Preferentemente, dicho módulo de un tercer tipo es un módulo de amplificación.

En un método preferente, dicho analizador automatizado comprende por lo menos dos módulos de un segundo tipo.

Dicho analizador puede comprender por lo menos cuatro módulos de un tercer tipo.

Preferentemente se aíslan y se purifican en paralelo por lo menos 48 muestras que comprenden por lo menos un analito. Más preferentemente, dichas muestras se aíslan y se purifican en placas de 96 pocillos en paralelo. Más preferentemente, las muestras se analizan en placas de 96 pocillos en por lo menos un módulo de un tercer tipo.

En un método preferente, se aíslan y se purifican por lo menos 192 muestras que comprenden por lo menos un analito en paralelo en por lo menos dos módulos independientes de un segundo tipo, y se analizan en por lo menos dos módulos independientes de un tercer tipo. El tiempo de procesamiento en cualquiera de los módulos de un segundo tipo es idéntico, y el tiempo de procesamiento en cualquiera de los módulos de un tercer tipo es idéntico. De esta manera, resulta posible aislar y purificar analitos en placas de 48 pocillos en por lo menos dos módulos de

un segundo tipo en paralelo y después analizar las muestras purificadas en por lo menos cuatro módulos de un tercer tipo.

5 Los módulos preferentes de un primer tipo son celdas para muestras para distribuir una muestra que comprende un analito en un recipiente de procesamiento. Las celdas para muestras y los recipientes de procesamiento se describen en mayor detalle posteriormente en la presente memoria.

10 Los módulos preferentes de un segundo tipo son celdas para purificar y aislar un analito que comprenden una estación de separación. Dichas celdas se describen en mayor detalle posteriormente.

15 Los módulos preferentes de un tercer tipo son módulos de análisis, más preferentemente celdas para amplificar un analito que es un ácido nucleico diana. Entre las celdas preferentes se incluyen los incubadores de temperatura controlada, más preferentemente los cicladores térmicos.

20 Debido a que el tiempo requerido para el análisis de una muestra en un módulo de un tercer tipo, preferentemente un módulo de amplificación y detección, es más largo, preferentemente el doble del tiempo de aislamiento y purificación de una muestra realizados en un módulo de un segundo tipo, puede alcanzarse un rendimiento máximo mediante la utilización de un sistema tal como el mostrado en la fig. 53 c) mediante la utilización del doble del número de módulos de un tercer tipo que de módulos de un segundo tipo.

25 El flujo de trabajo preferente de cualquier módulo se describe mediante las etapas del método siguientes:

- carga de todos los consumibles requeridos mediante interfaces predefinidas,
- carga de muestras mediante interfaces predefinidas,
- 25 - inicio de un ensayo tras cargar todas las muestras que deben analizarse y todos los consumibles requeridos,
- salida del resultado en forma de muestras tratadas (por ejemplo muestras aisladas y purificadas) o de datos medidos o resultados de seguimiento,
- salida o desecho de materiales consumidos,
- 30 - salida o desecho de muestras analizadas.

Más preferentemente, dicho flujo de trabajo comprende además, para el módulo de un segundo tipo, la carga de reactivos.

35 La transferencia en el sistema de transferencia es manual o automatizado. Preferentemente, la transferencia es automatizada. El sistema de transferencia transfiere consumibles y determinados reactivos entre módulos y áreas de almacenamiento. Las áreas de almacenamiento preferentes se describen posteriormente. Un área de almacenamiento preferente adicional es una nevera.

40 El aparato utilizado en el método descrito anteriormente en la presente memoria preferentemente comprende un módulo de transferencia lineal. Otro aparato preferentemente comprende un módulo de transferencia giratorio.

45 La planificación del sistema de transferencia que conecta los módulos no es crucial. Esto implica que las operaciones manuales en el sistema durante el procedimiento, tales como la carga de consumibles, o la carga de muestras en cualquiera de los módulos, no afectan al flujo de trabajo del sistema global. Además, de esta manera resultan posibles las pausas entre dos tipos de módulos sin afectar al flujo de trabajo en los procedimientos críticos (aquellos en módulos de un primer tipo, de un segundo tipo y de un tercer tipo).

50 Preferentemente, en el método descrito anteriormente en la presente memoria, el tiempo para el aislamiento y el análisis de un analito cualquiera es idéntico al tiempo para el aislamiento y purificación y análisis de otro analito cualquiera.

55 El procedimiento de provisión y aislamiento y purificación de por lo menos un analito puede iniciarse condicionado a la disponibilidad de un módulo de un tercer tipo a la finalización del procedimiento de aislamiento y purificación y preparación de las mezclas de reacción.

60 El método dado a conocer en la presente memoria también permite generar sistemas que comprenden múltiples aparatos de análisis con dichos módulos, o conectar múltiples sistemas, garantizando simultáneamente que los flujos de trabajo cruciales permanezcan constantes y que cualquier analito se aisle, se purifique y se procese en el sistema bajo condiciones idénticas. Esto mejora la precisión, la exactitud y la fiabilidad de los ensayos de análisis realizados en paralelo. También resulta posible, utilizando el método reivindicado, introducir pausas que no resultan cruciales para el ensayo de análisis a la finalización del procedimiento en un módulo de un tipo, y antes de iniciar el flujo de trabajo del siguiente tipo de módulo. Sin embargo, dichas pausas no resultan posibles para las etapas en las que el tiempo es crucial.

- 5 El método y sistema descritos anteriormente en la presente memoria pueden comprender adicionalmente un módulo de un cuarto tipo para preparar reacciones para el análisis en el módulo de un tercer tipo, y un módulo de un quinto tipo para detectar una reacción llevada a cabo en dicho módulo de un tercer tipo. Preferentemente, el análisis de un analito comprende tanto la reacción como la detección en dicho módulo de un tercer tipo.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para aislar y amplificar un analito ácido nucleico que puede encontrarse presente en una muestra de fluido, comprendiendo dicho procedimiento las etapas automatizadas de:
  - a) separar dicho analito ácido nucleico de otros materiales presentes en dicha muestra de fluido en un primer recipiente,
  - b) proporcionar una segunda placa multipocillo con una tapa, que comprende un marco y una lámina sellante fijada a dicho marco, en la que dicha tapa se encuentra presente sobre dicha placa multipocillo en una primera posición, evitando dicha primera posición el contacto entre la lámina sellante y la placa multipocillo,
  - c) levantar dicha tapa,
  - d) transferir el analito separado del primer recipiente a un pocillo de la segunda placa multipocillo,
  - e) colocar dicha tapa que comprende dicha lámina sellante fijada en dicho marco sobre la segunda placa multipocillo, en la que dicha tapa se coloca sobre dicha segunda placa multipocillo en una segunda posición, en la que dicha segunda posición induce el contacto entre dicha lámina sellante y dicha placa multipocillo,
  - f) sellar térmicamente dicha segunda placa multipocillo con dicha lámina sellante,
  - g) amplificar el analito en presencia de reactivos de amplificación que han sido añadidos antes del sellado, en dicha segunda placa multipocillo.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho primer recipiente se encuentra comprendido en una primera placa multipocillo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha tapa se gira 180°.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el marco comprende costillas de soporte y la placa multipocillo comprende zonas rebajadas correspondientes, en el que dichas zonas rebajadas se posicionan de manera que las costillas de soporte del marco no se alinean con las zonas rebajadas en la primera posición de la tapa sobre la placa multipocillo, y en el que las costillas de soporte sí se alinean con las zonas rebajadas en la segunda posición de la tapa sobre la placa multipocillo.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que, en dicha segunda posición, las costillas de soporte del marco se encuentran dentro de las zonas rebajadas de la placa multipocillo.
6. Juego de placa multipocillo que comprende una placa multipocillo y una tapa, en el que dicha tapa comprende un marco y una lámina sellante fijada a dicho marco, en el que, en una primera posición de dicha tapa sobre dicha placa multipocillo, dicha lámina sellante y la superficie superior de dicha placa multipocillo se encuentran separados por una distancia, y en una segunda posición, la lámina sellante se encuentra en contacto con dicha superficie superior de la placa multipocillo.
7. Placa multipocillo según la reivindicación 6, en la que dicho marco comprende costillas de soporte y dicha placa multipocillo comprende aberturas, en la que, en dicha primera posición, las costillas de soporte se encuentran en una localización diferente que las aberturas, y en dicha segunda posición, dichas costillas de soporte y dichas aberturas se alinean.
8. Placa multipocillo según la reivindicación 6 ó 7, en la que la superficie superior de dicha placa multipocillo comprende bordes térmicos, y en dicha segunda posición, la lámina sellante entra en contacto con los bordes térmicos.
9. Placa multipocillo según la reivindicación 6, en la que la lámina sellante se fija al marco mediante un procedimiento de sellado térmico.
10. Placa multipocillo según las reivindicaciones 6 a 9, en la que la lámina sellante se fija a la superficie superior del marco.
11. Placa multipocillo según las reivindicaciones 6 a 10, en la que la lámina sellante comprende un polímero.
12. Sistema de análisis que comprende una estación de reserva y un juego de placa multipocillo según las reivindicaciones 6 a 11, en el que dicha placa multipocillo se fija en dicha estación de reserva.
13. Sistema de análisis según la reivindicación 12, que comprende adicionalmente una estación de sellado para el sellado térmico de la lámina sellante comprendida en el marco a la placa multipocillo.

- 5      14. Sistema de análisis según la reivindicación 13, en el que dicha placa multipocillo comprende una base con un borde que comprende zonas rebajadas, en el que un elemento de posicionamiento y fijación en dicha estación de reserva entra en contacto con dichas zonas rebajadas, en el que dicho contacto ejerce una presión hacia abajo sobre la base de la placa multipocillo, fijando de esta manera la placa multipocillo en la estación de reserva.

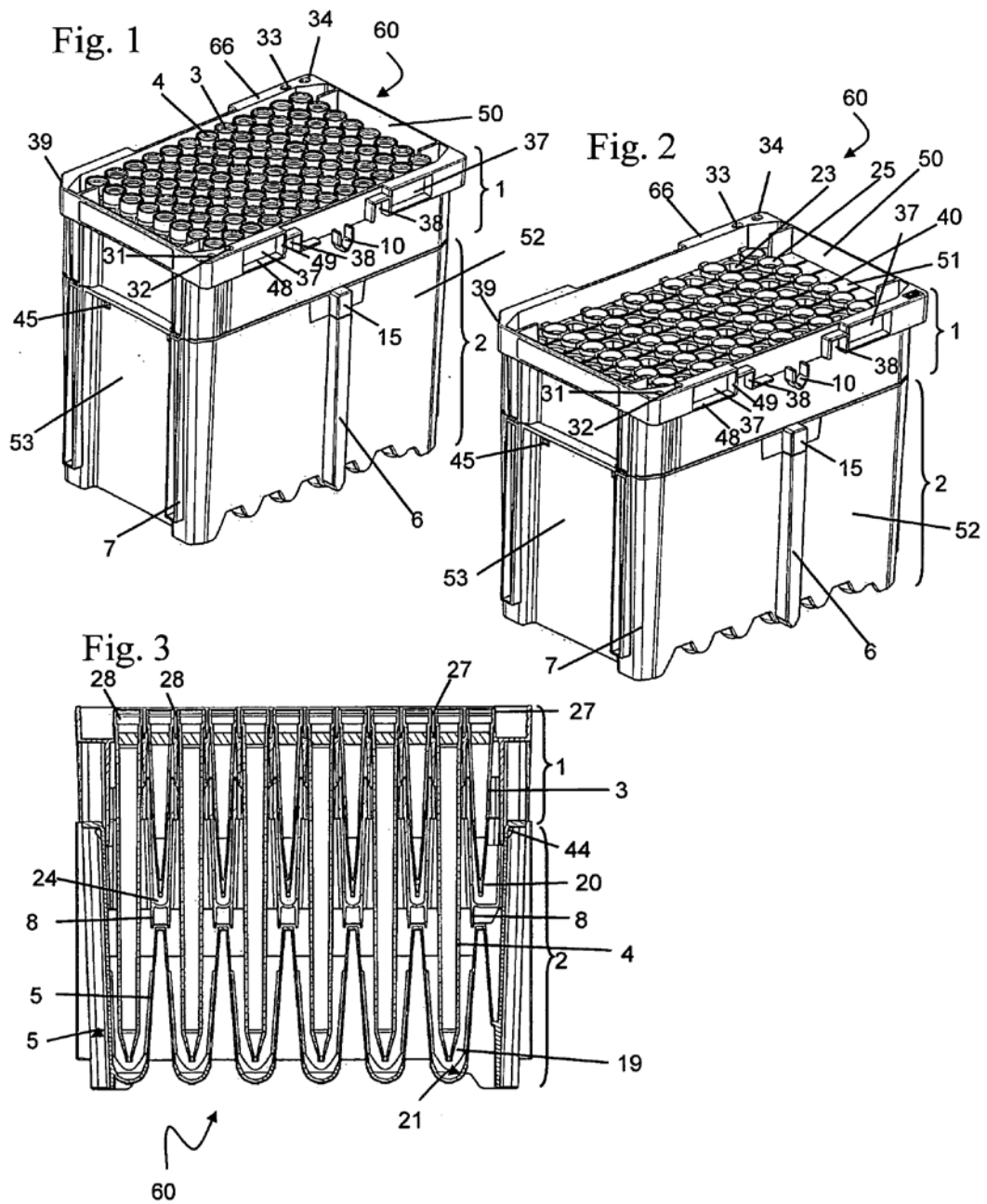


Fig. 4

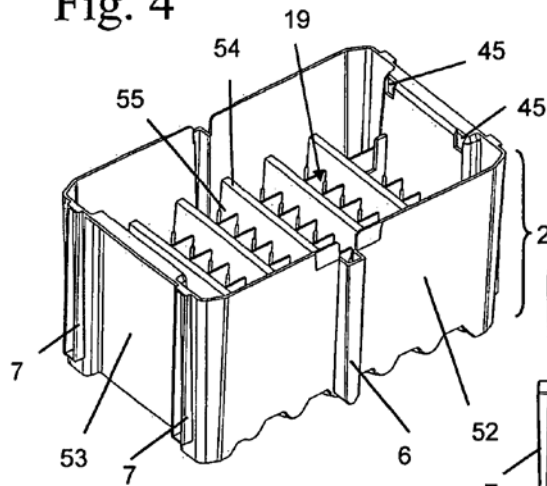


Fig. 5

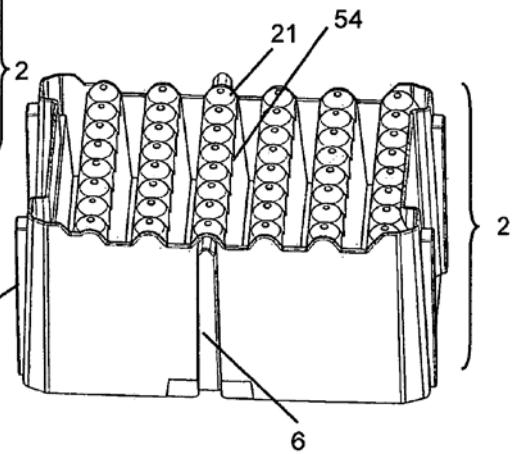


Fig. 6

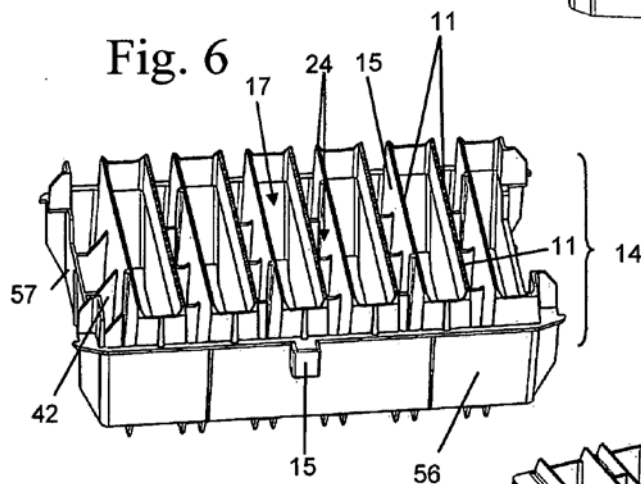
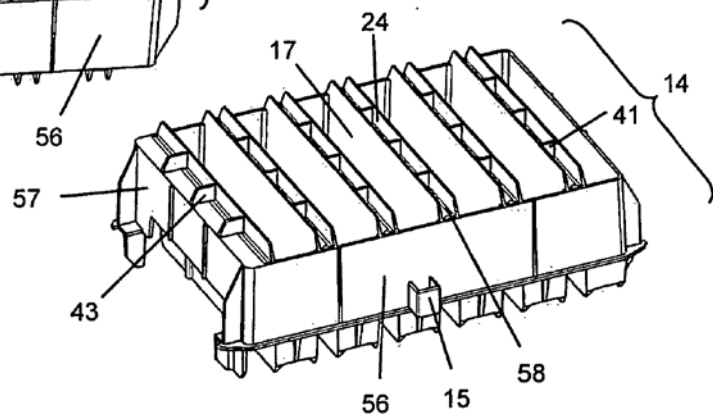
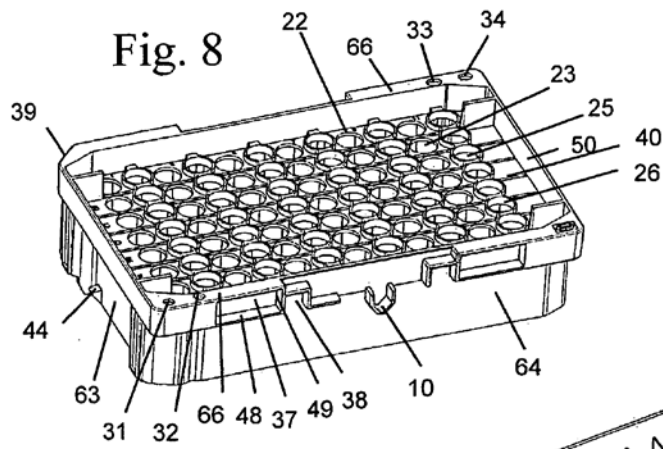
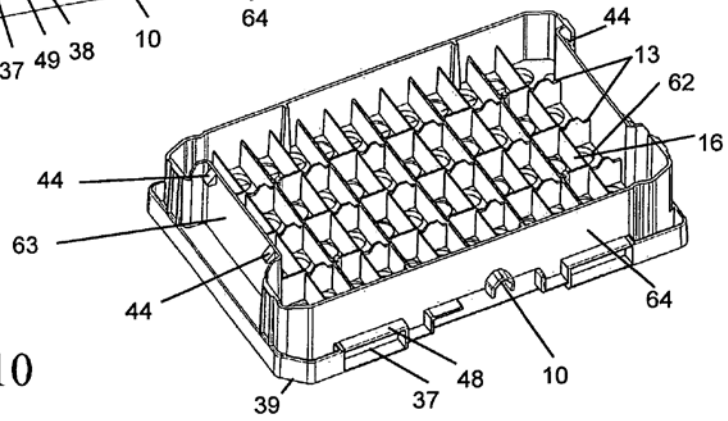


Fig. 7





**Fig. 9**



**Fig. 10**

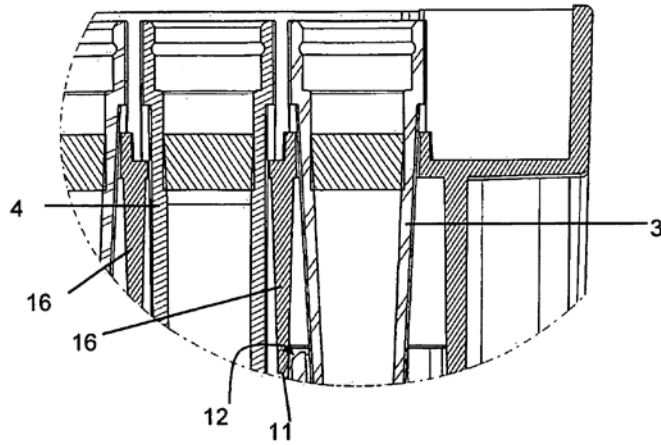


Fig. 11

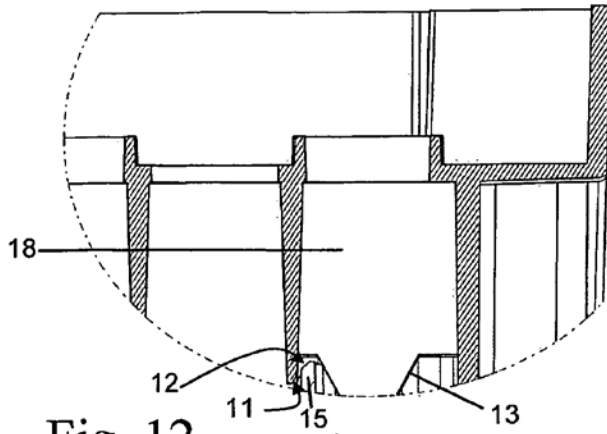


Fig. 12

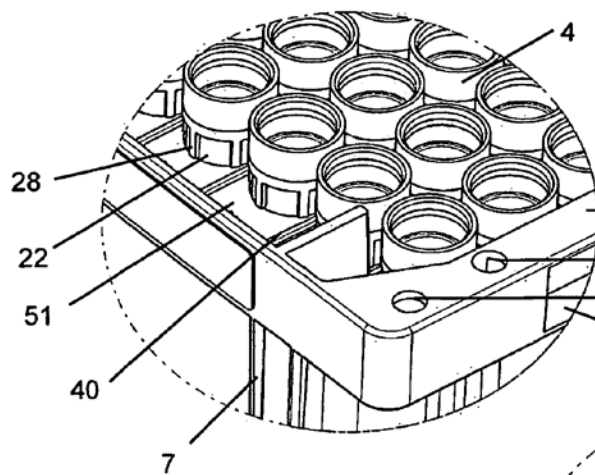


Fig. 14 b)

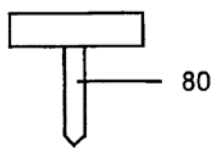


Fig. 14 a)

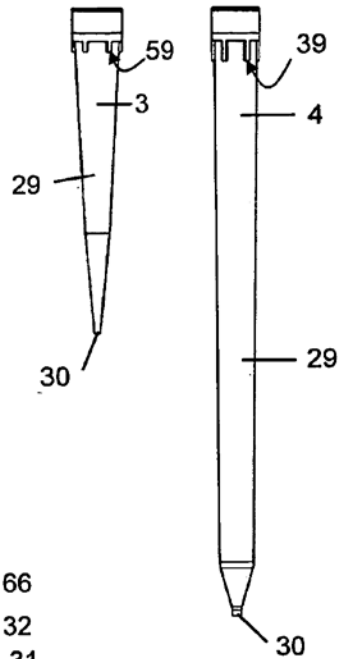


Fig. 13

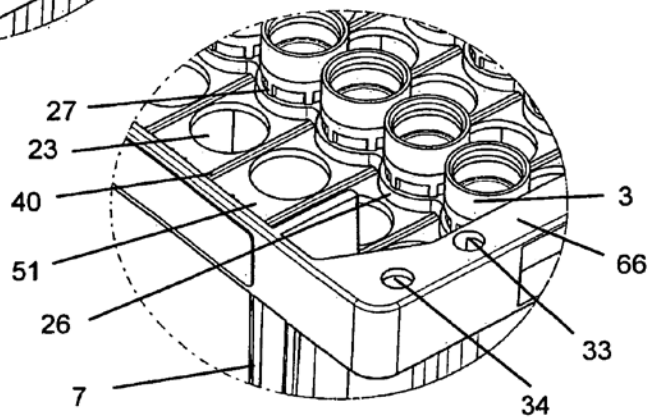


Fig. 15

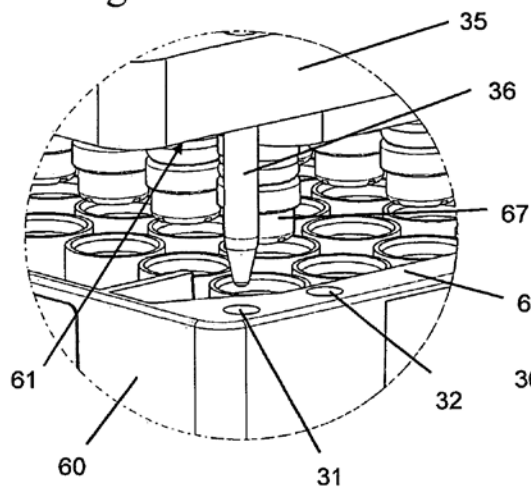


Fig. 16

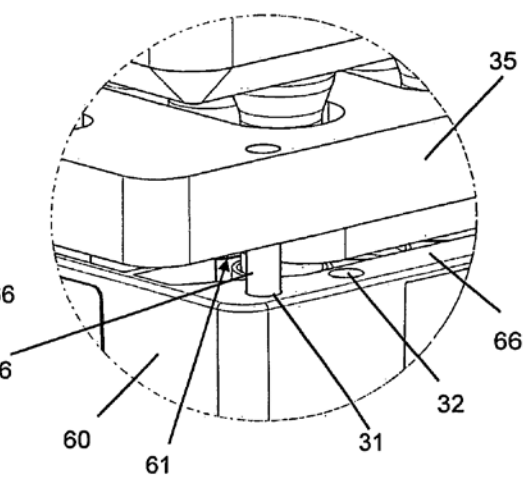


Fig. 17

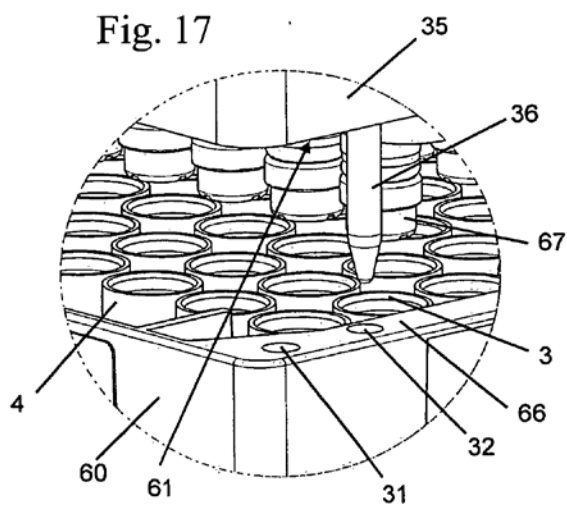


Fig. 18

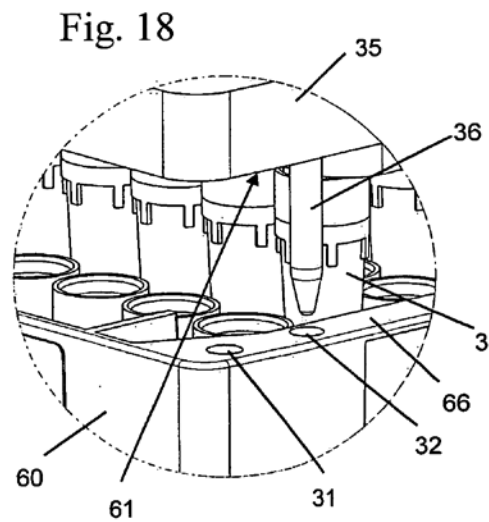


Fig. 19

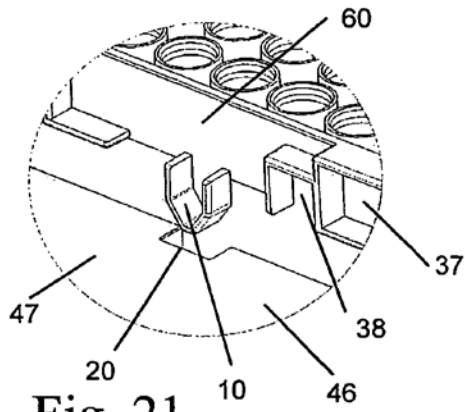


Fig. 20

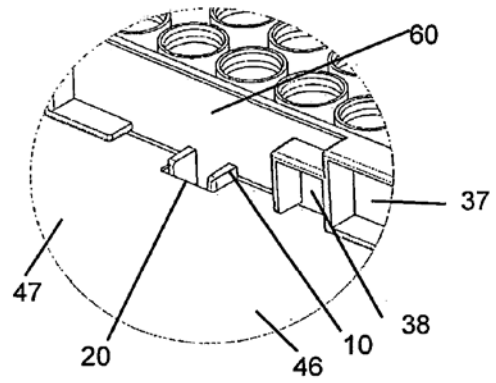


Fig. 21

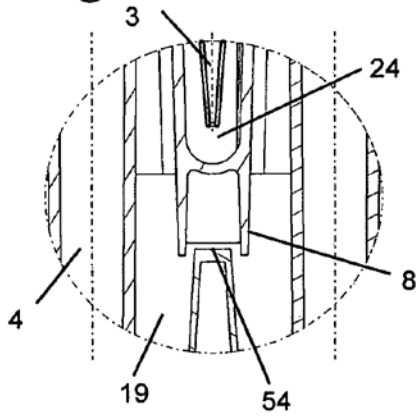


Fig. 22

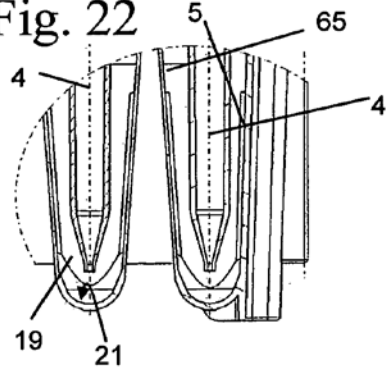


Fig. 23

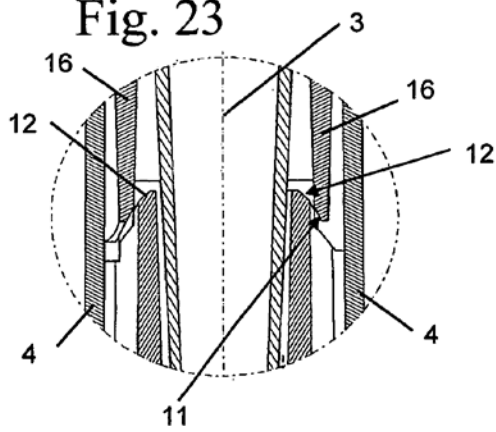
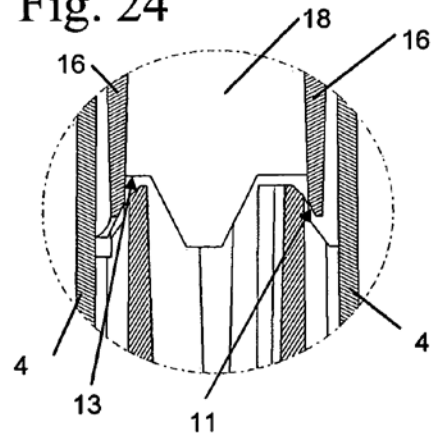


Fig. 24



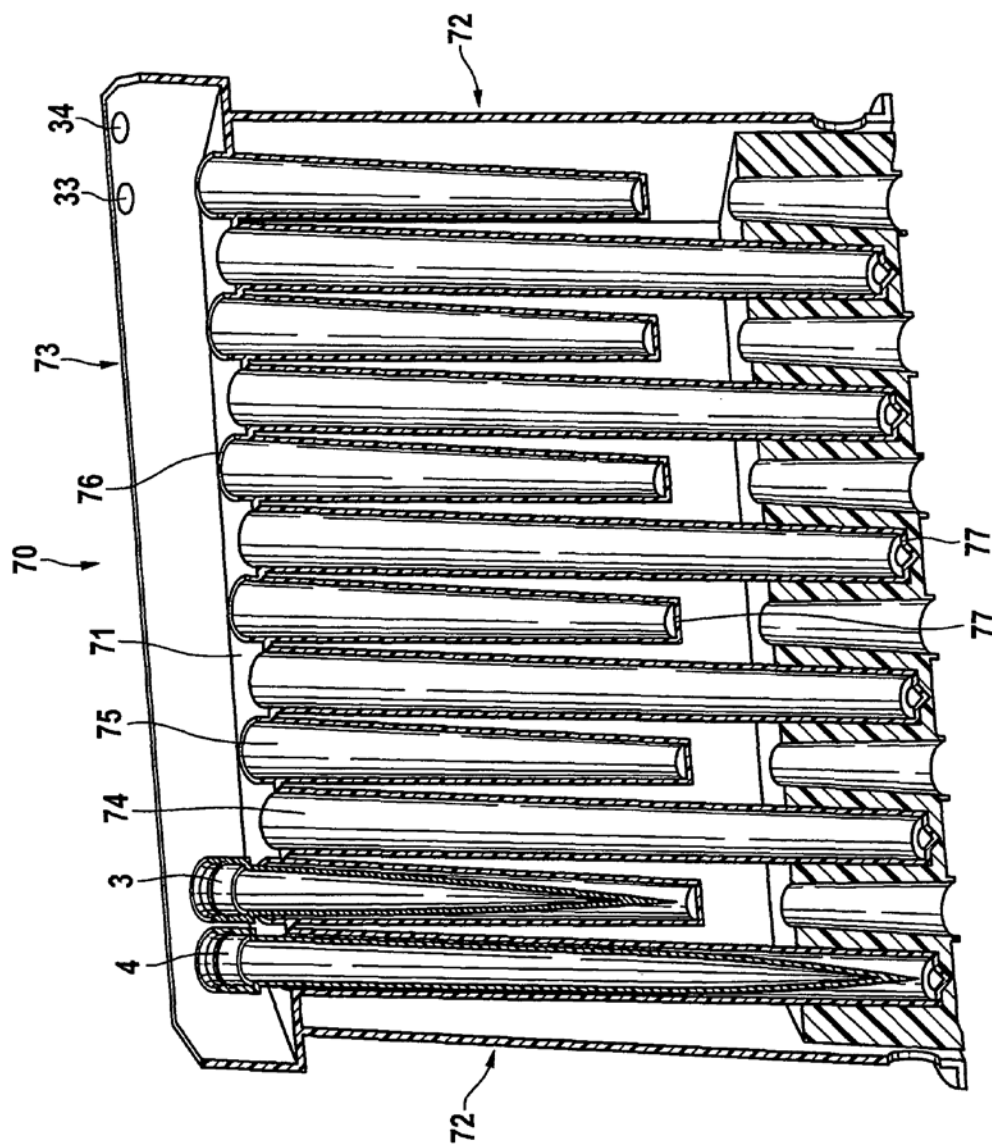
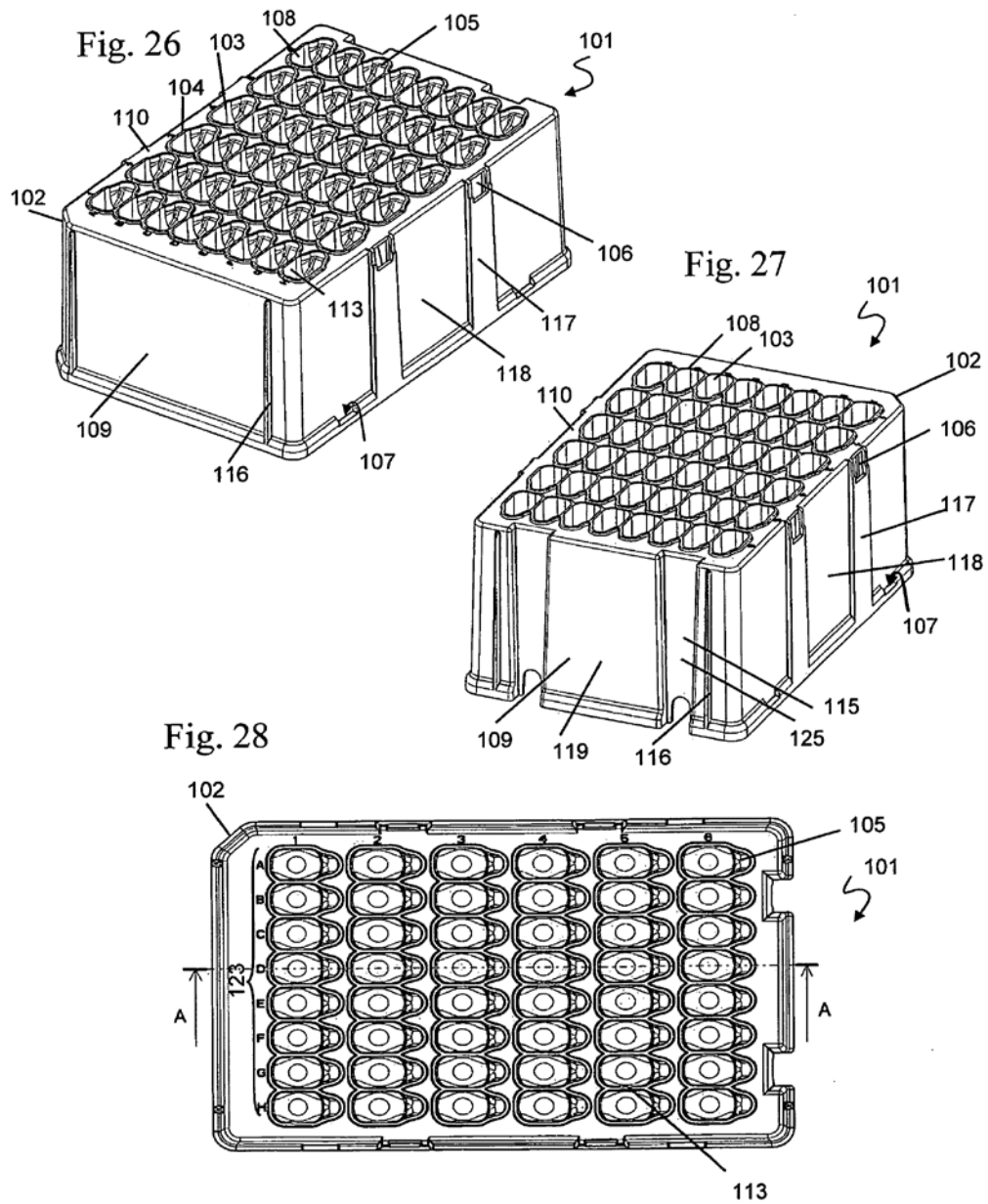


Fig. 25



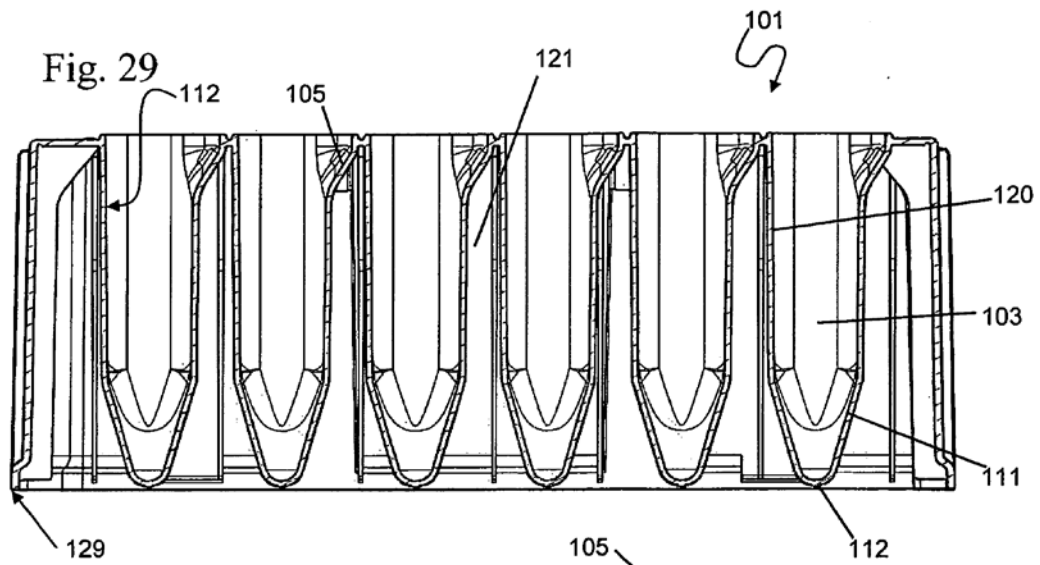


Fig. 30

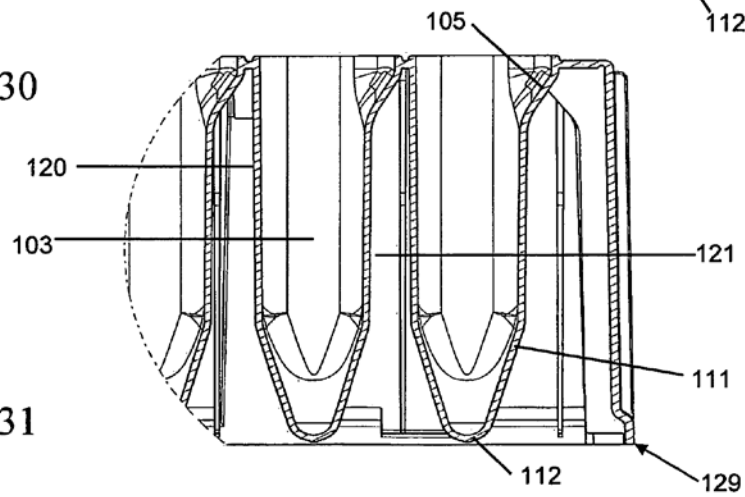
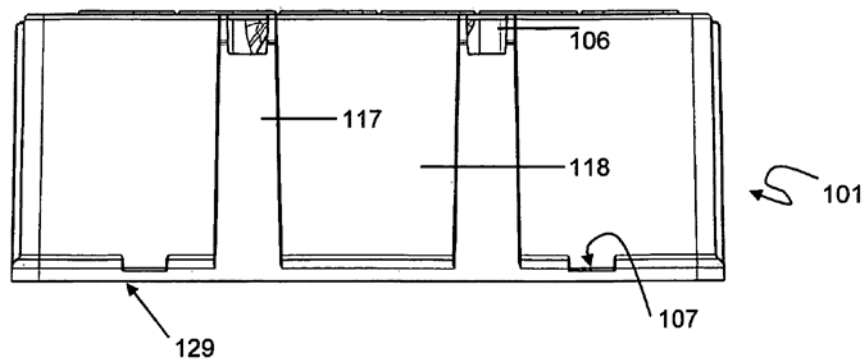


Fig. 31



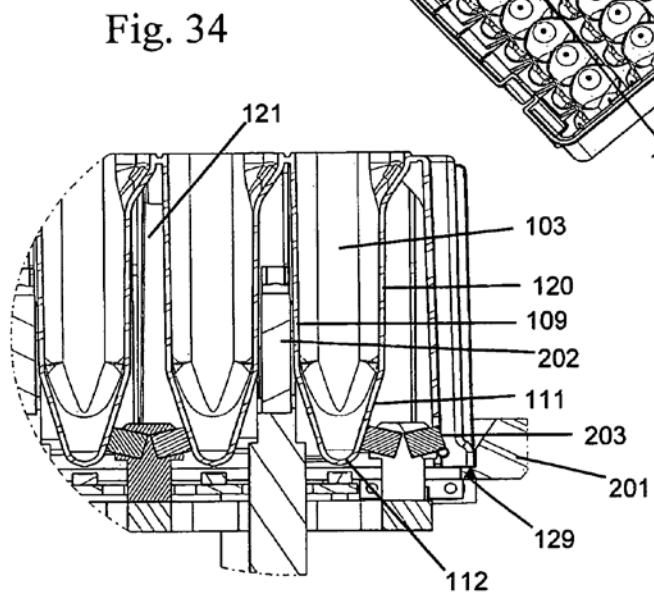
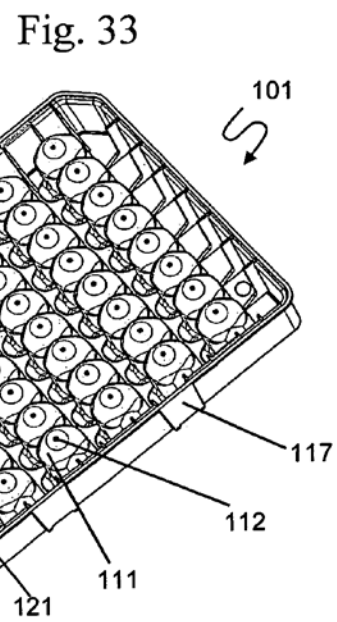
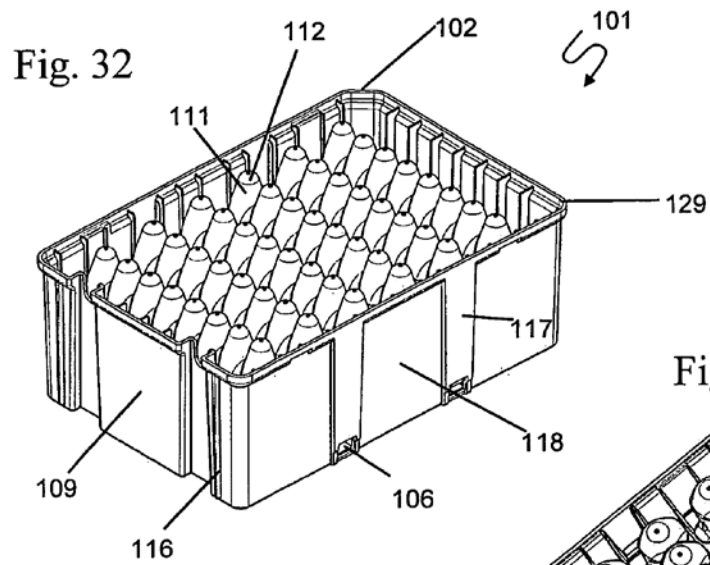


Fig. 35

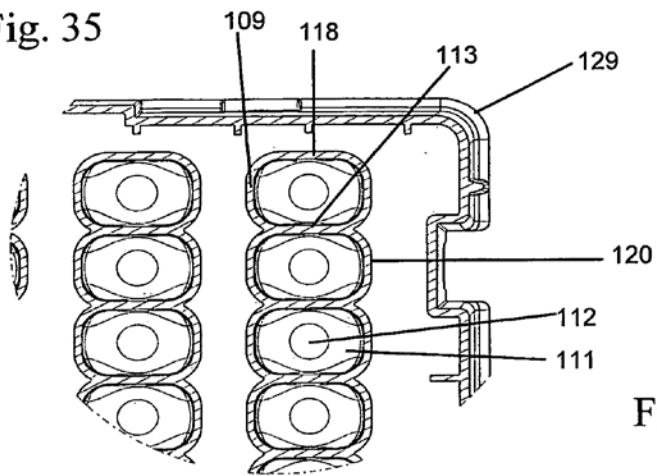


Fig. 36

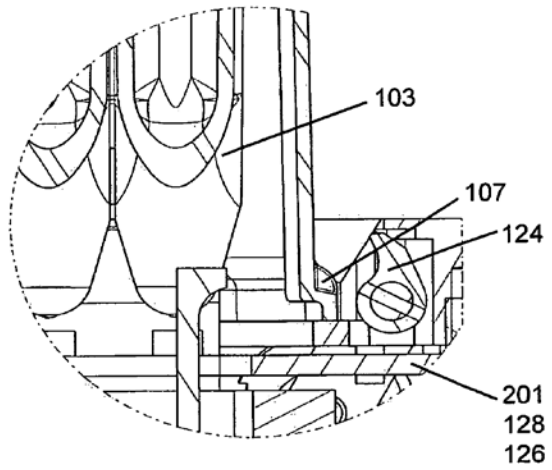


Fig. 37

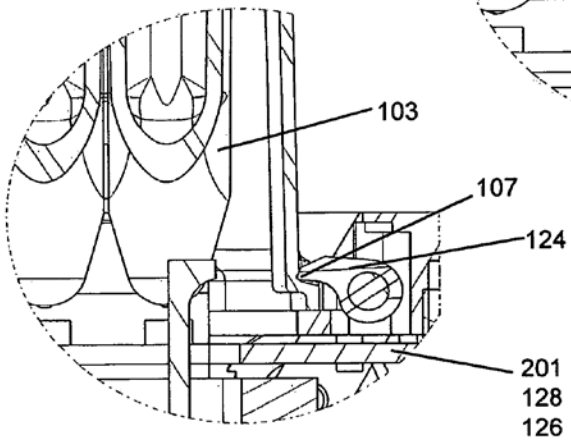


Fig. 38

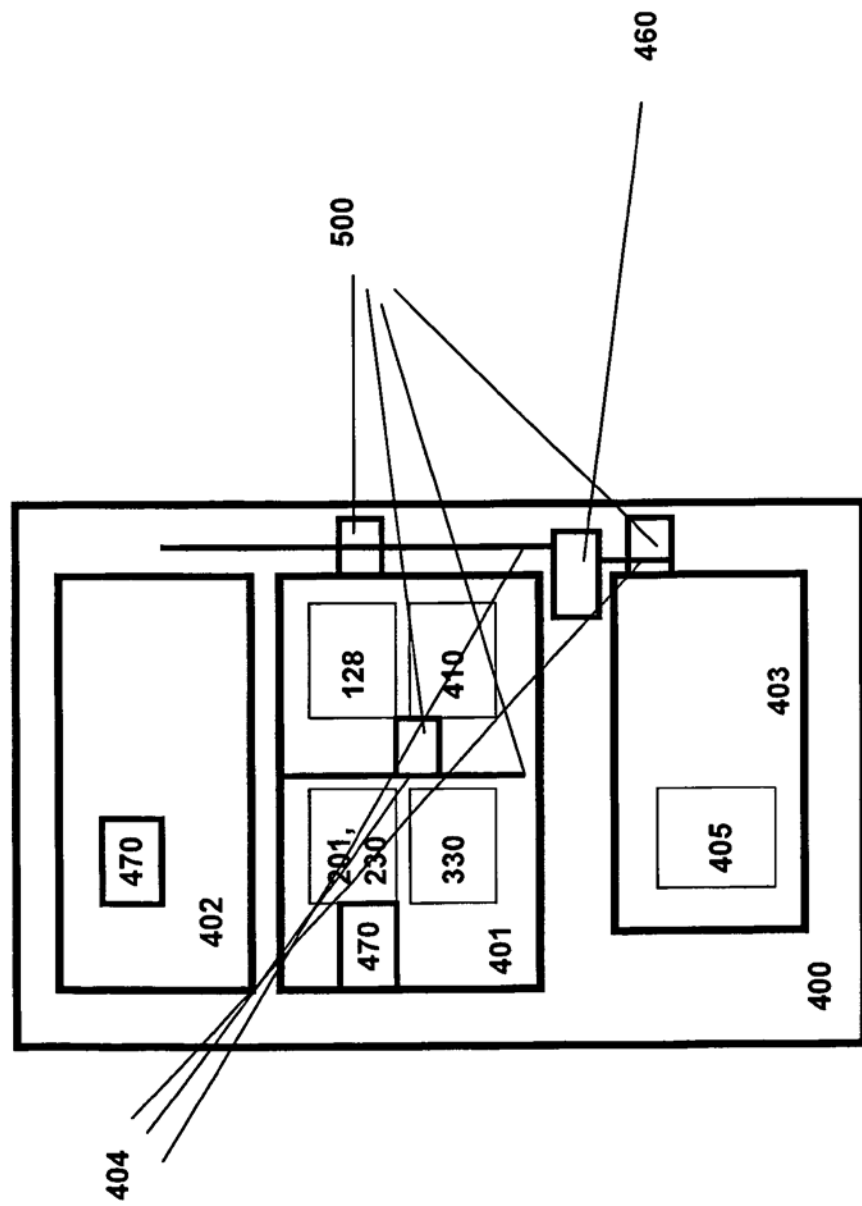
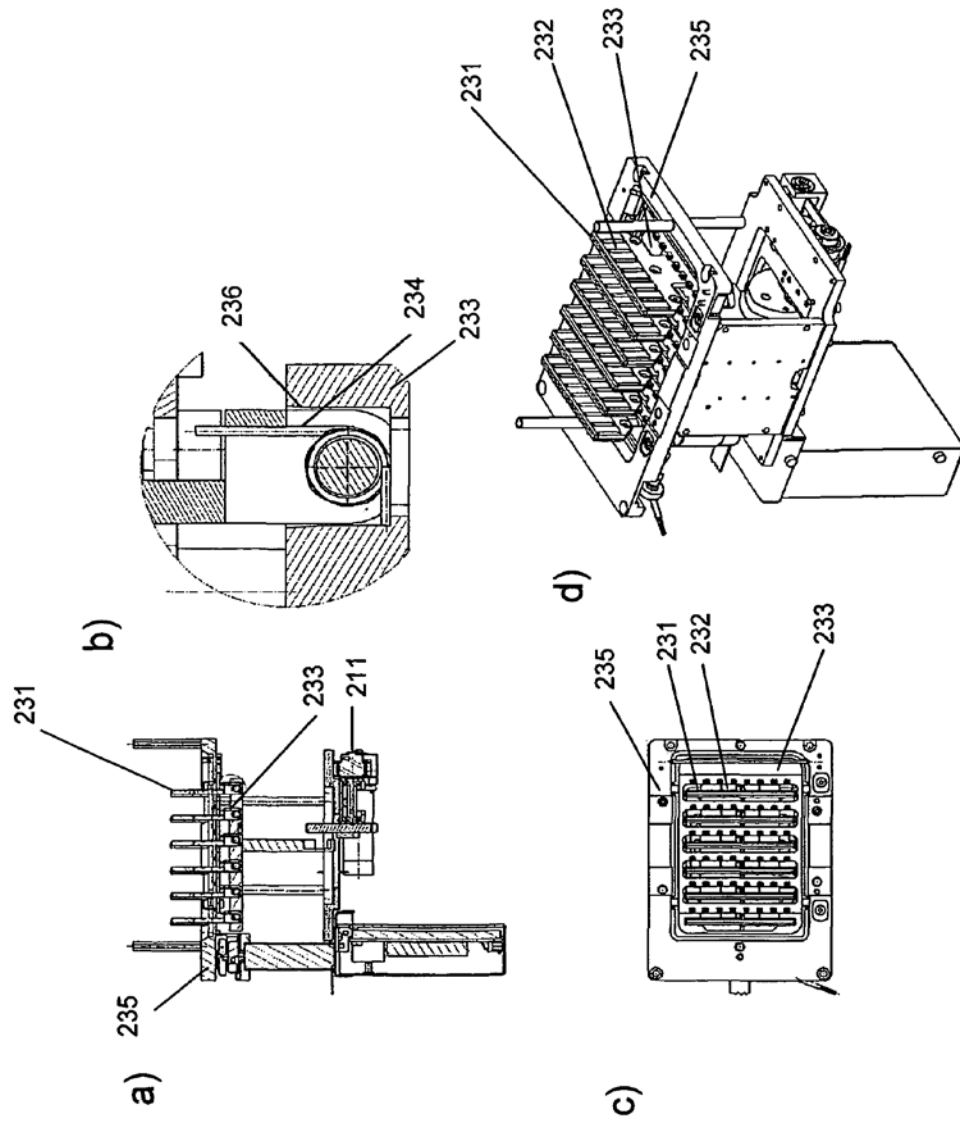
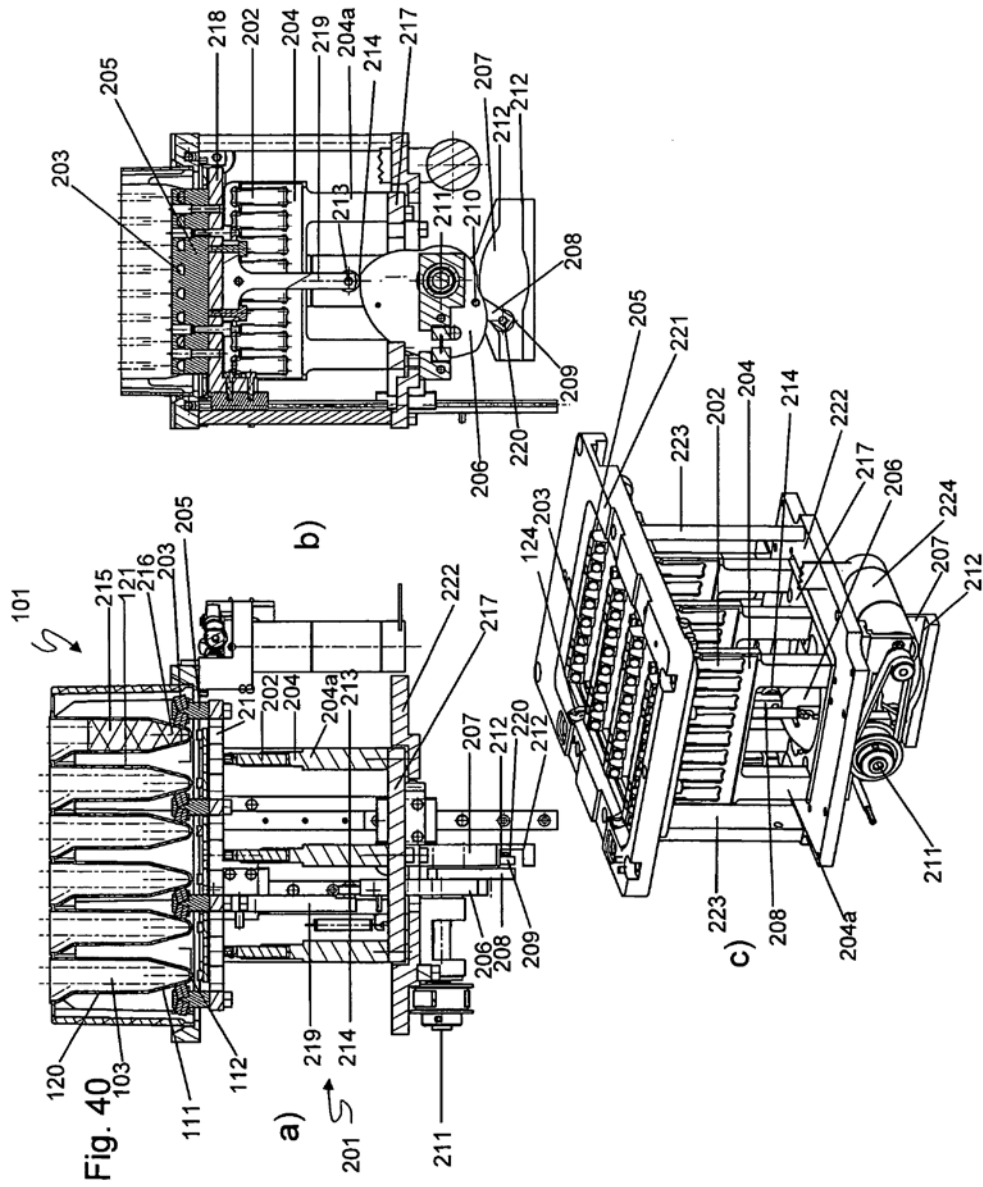
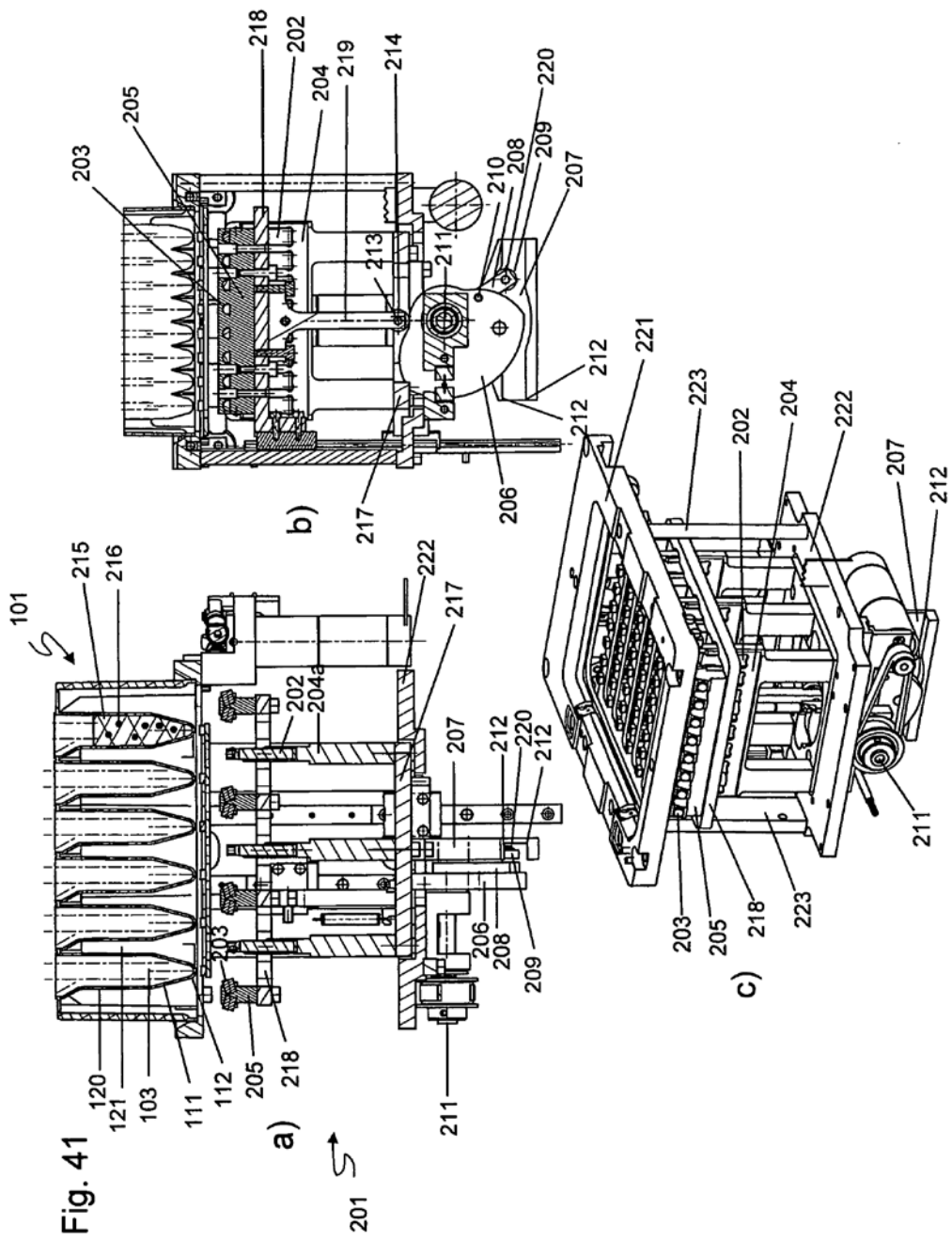
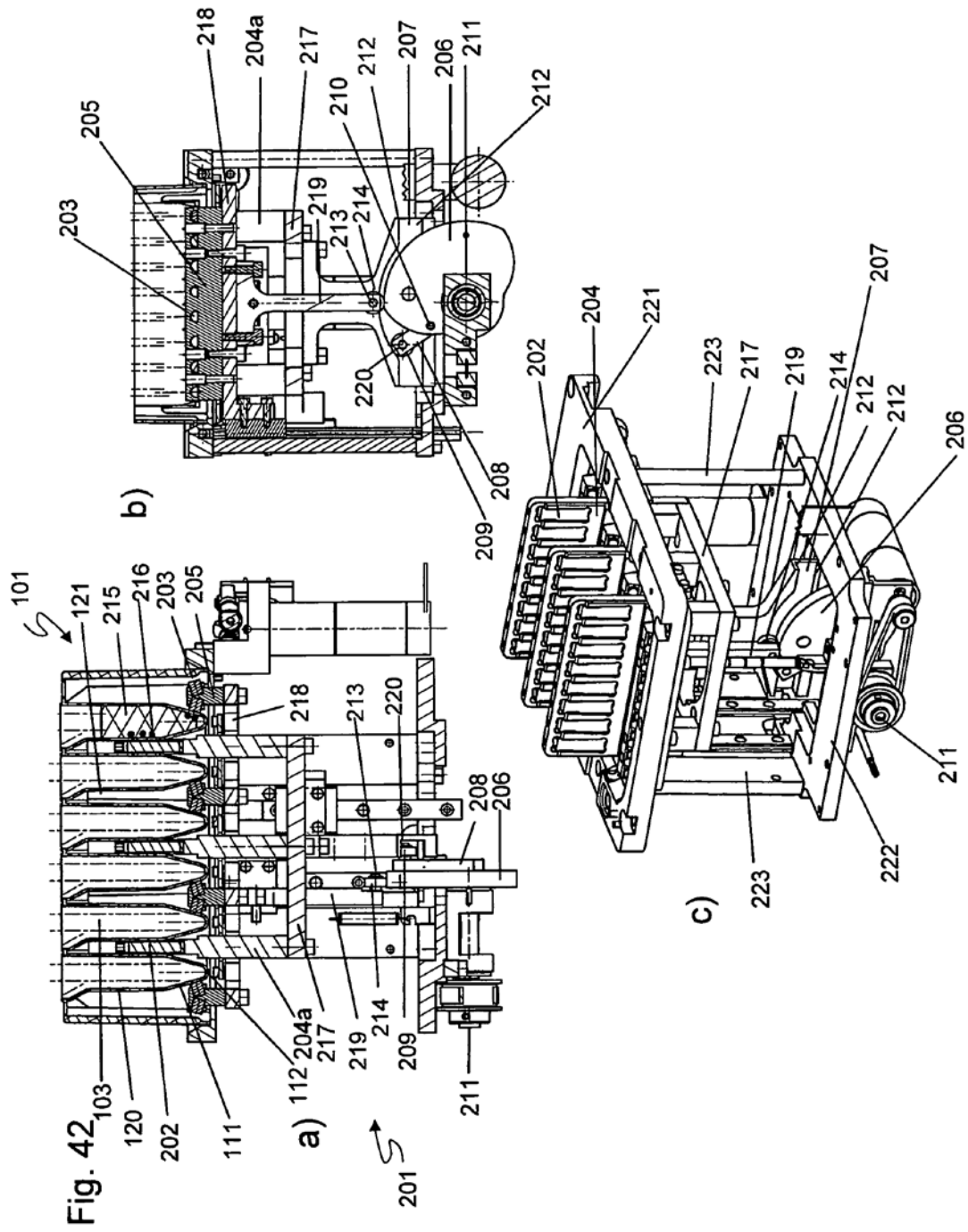


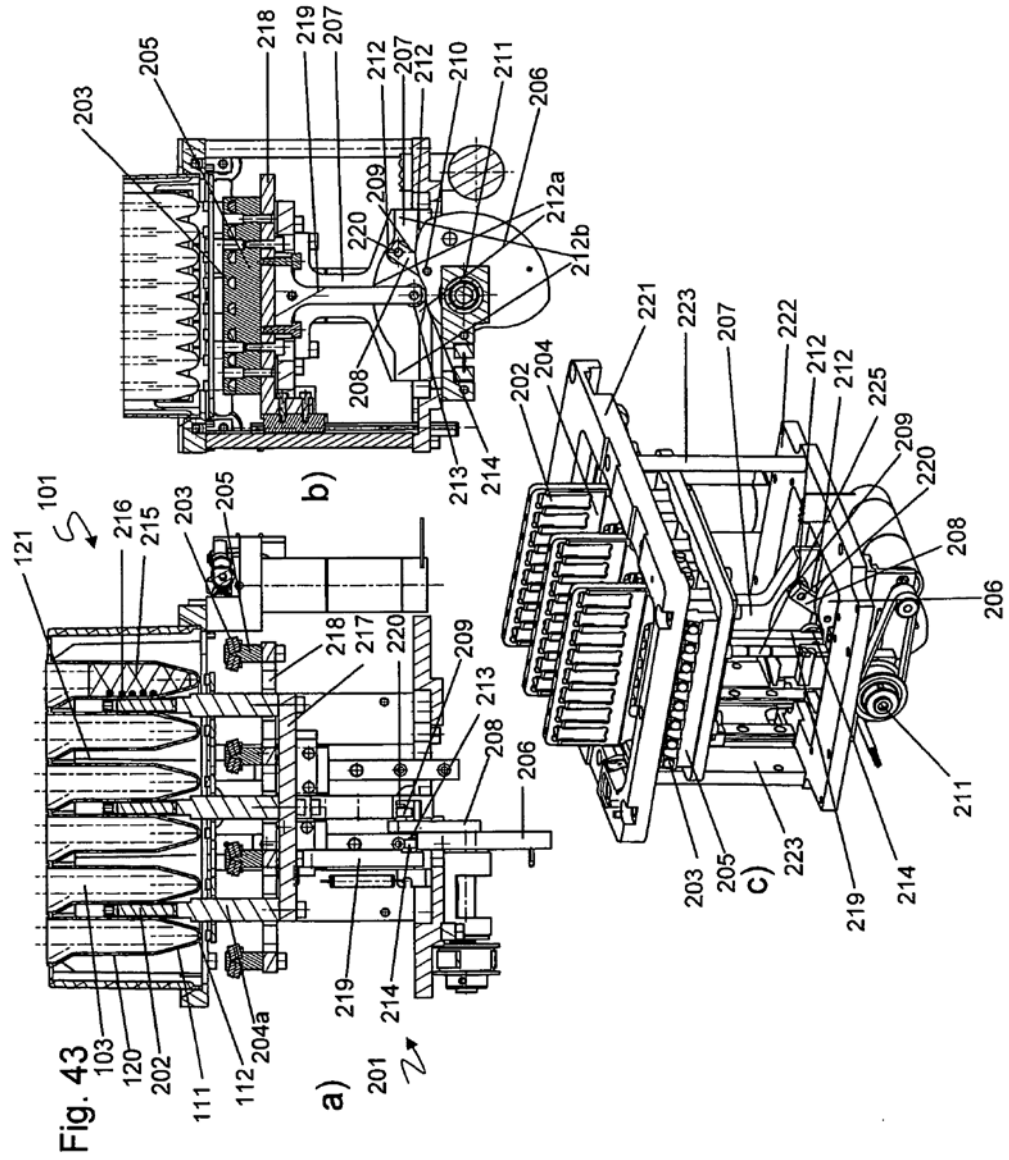
Fig. 39











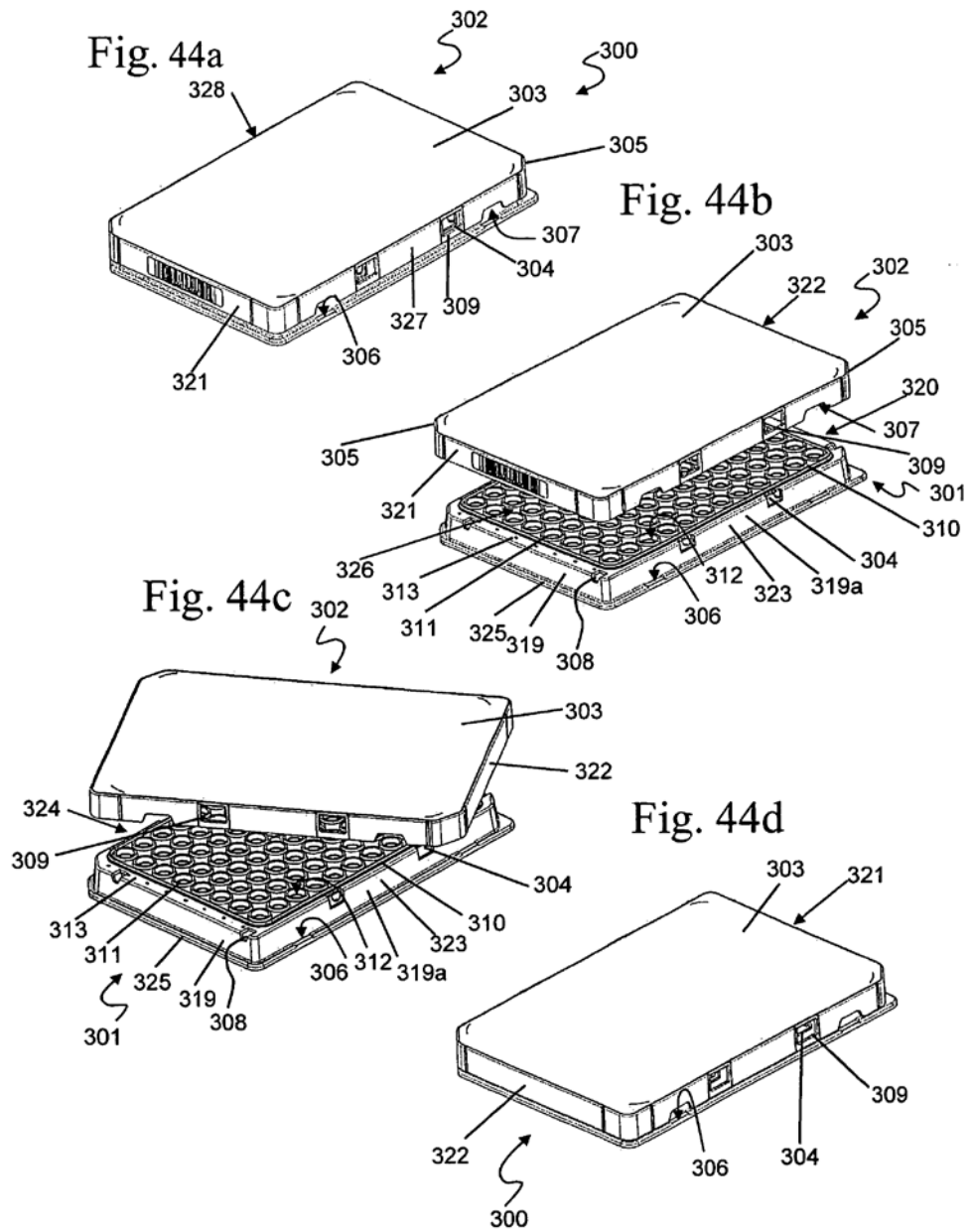


Fig. 45a

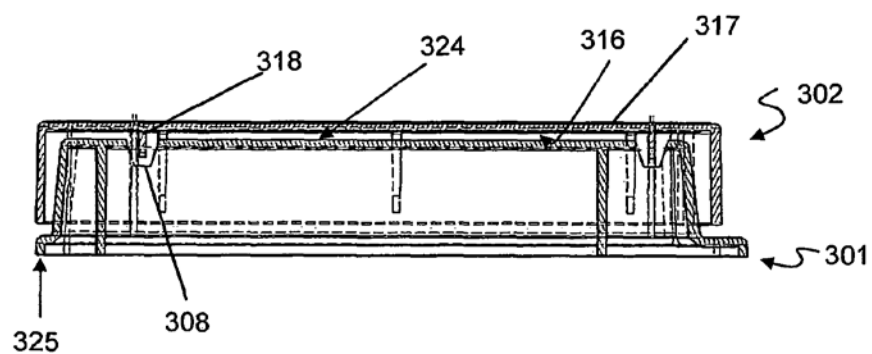
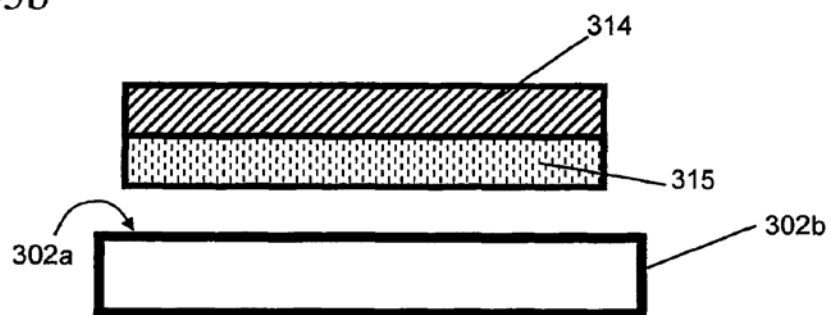


Fig. 45b



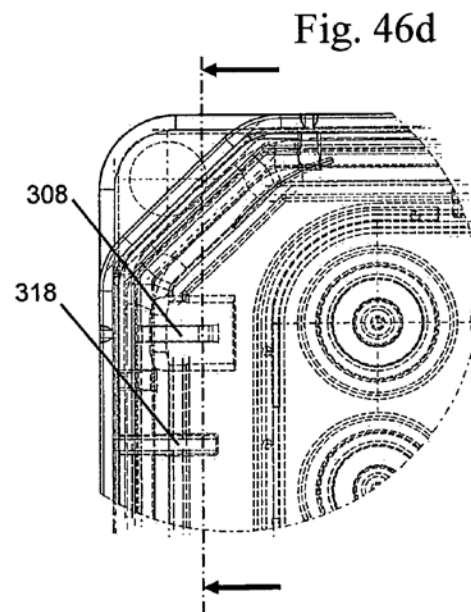
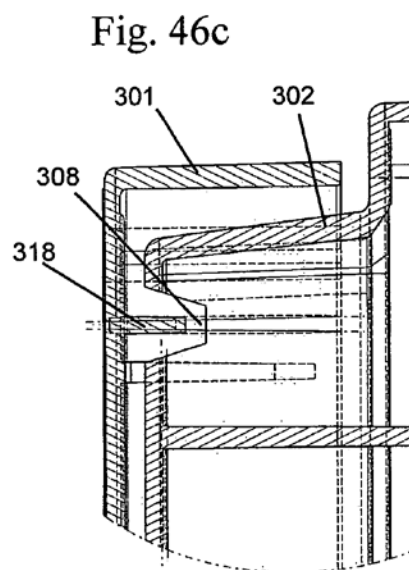
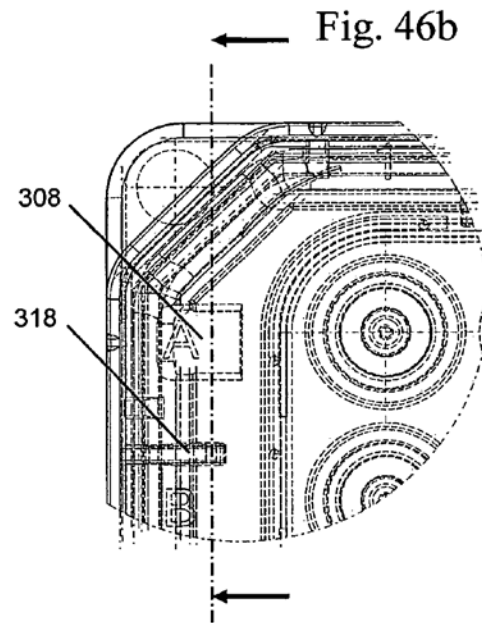
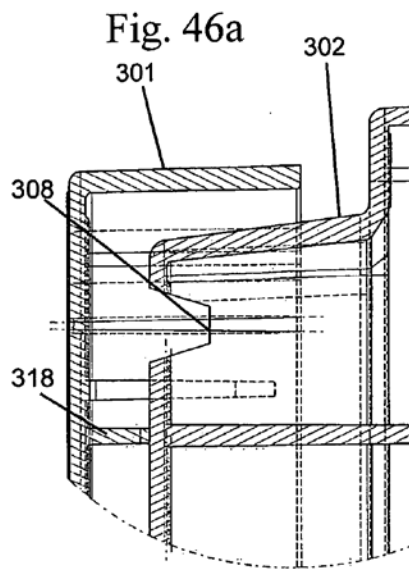


Fig. 47a

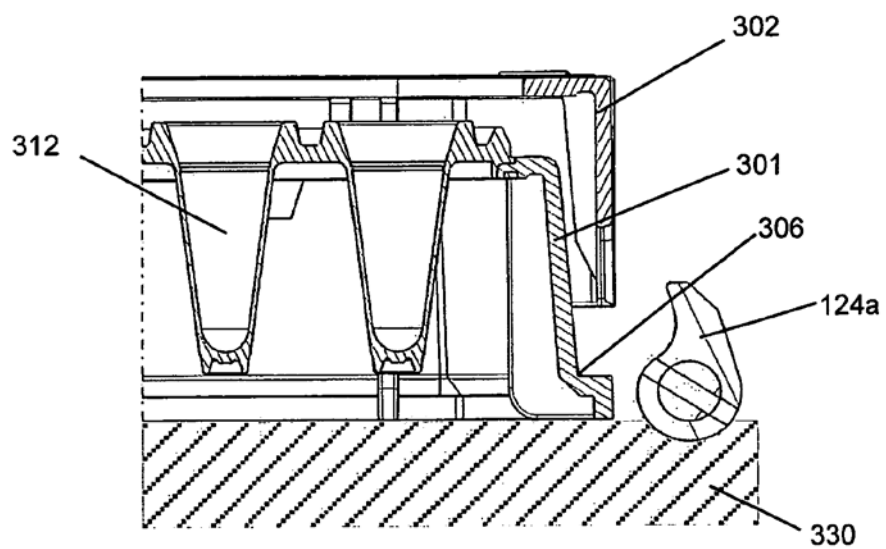
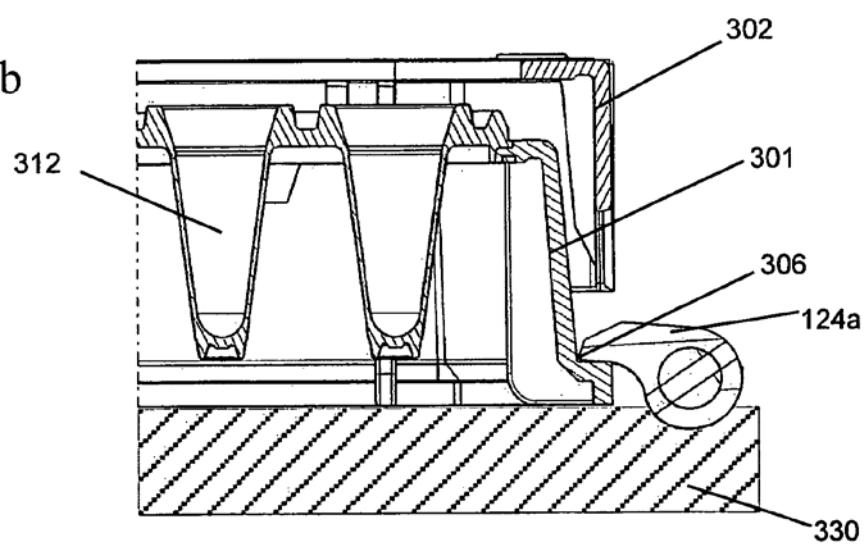
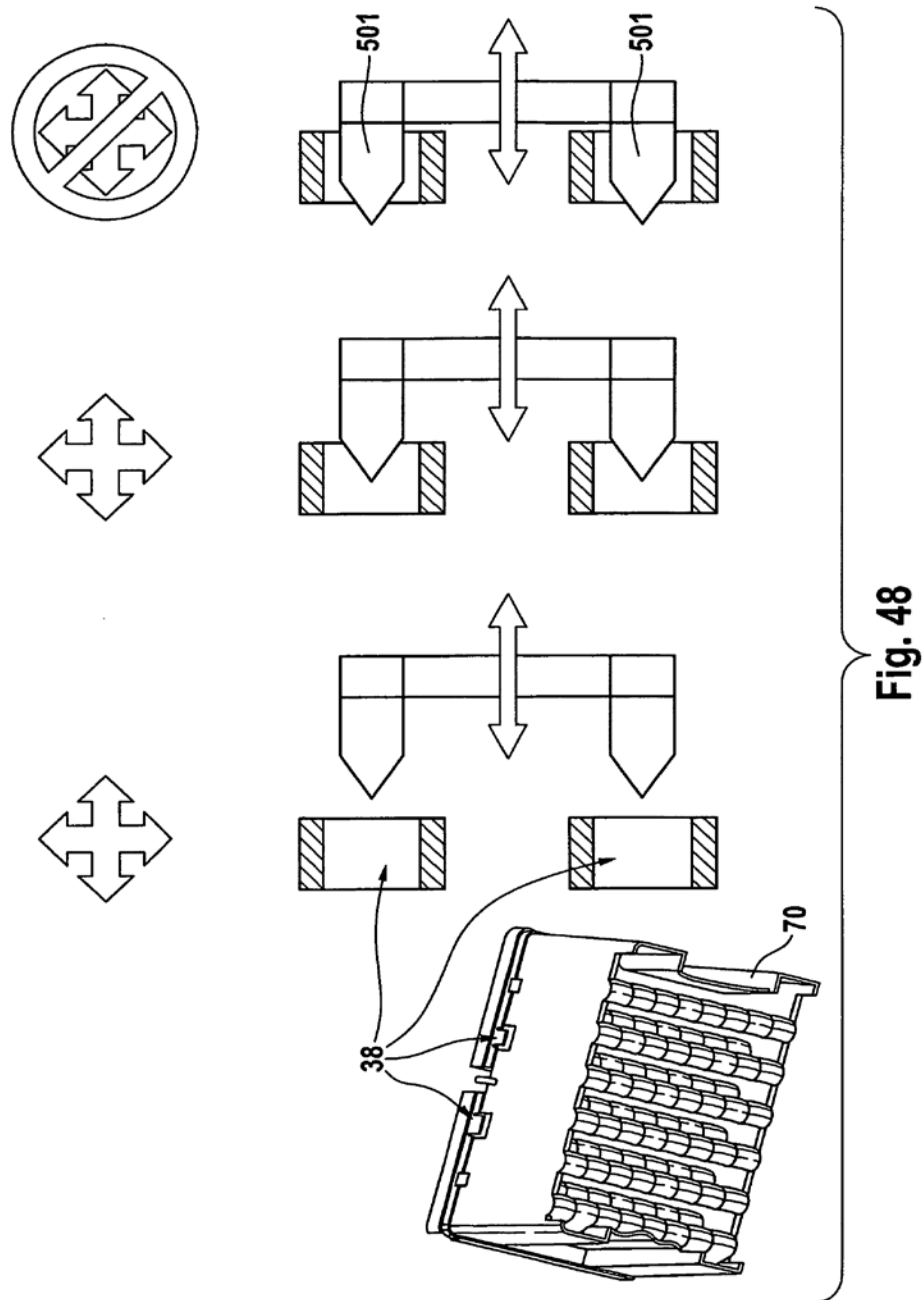
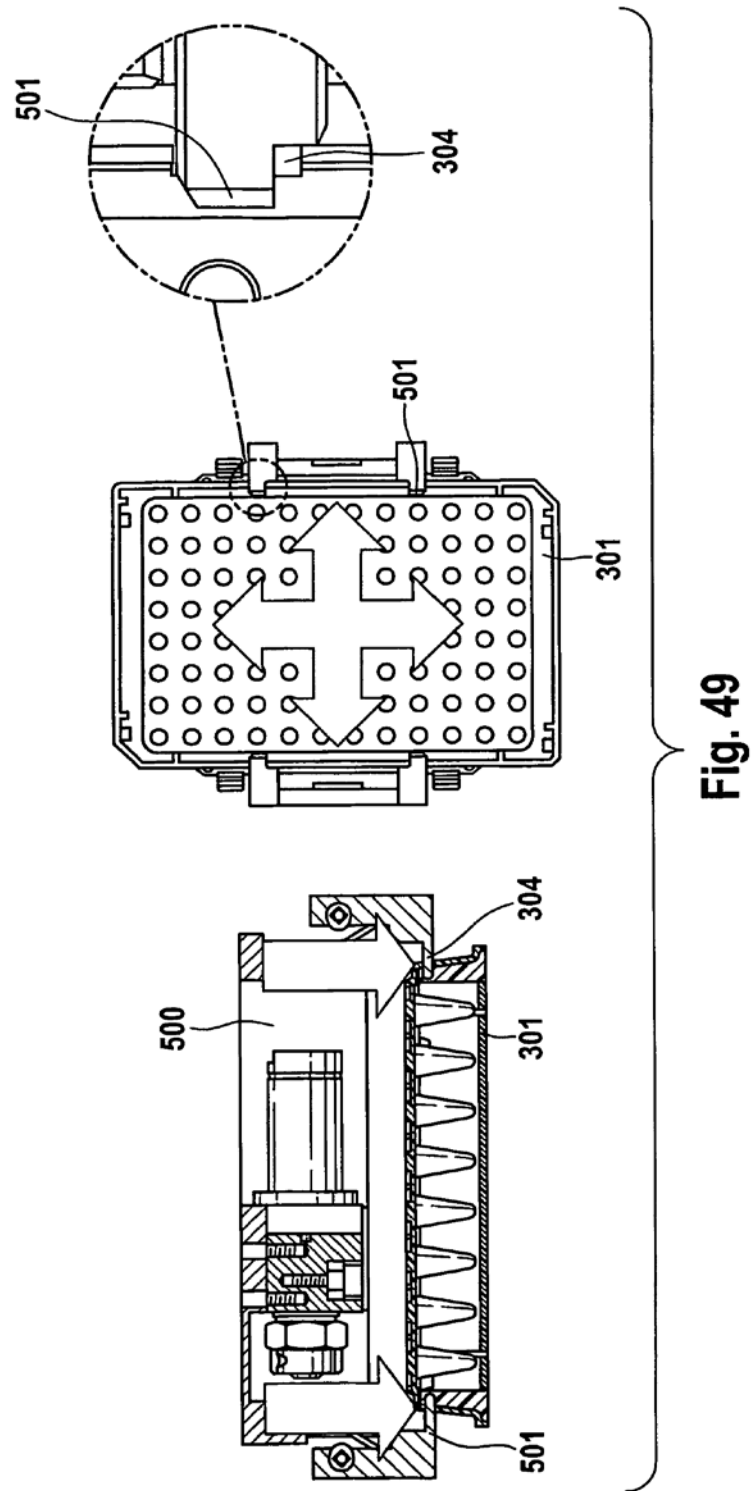


Fig. 47b







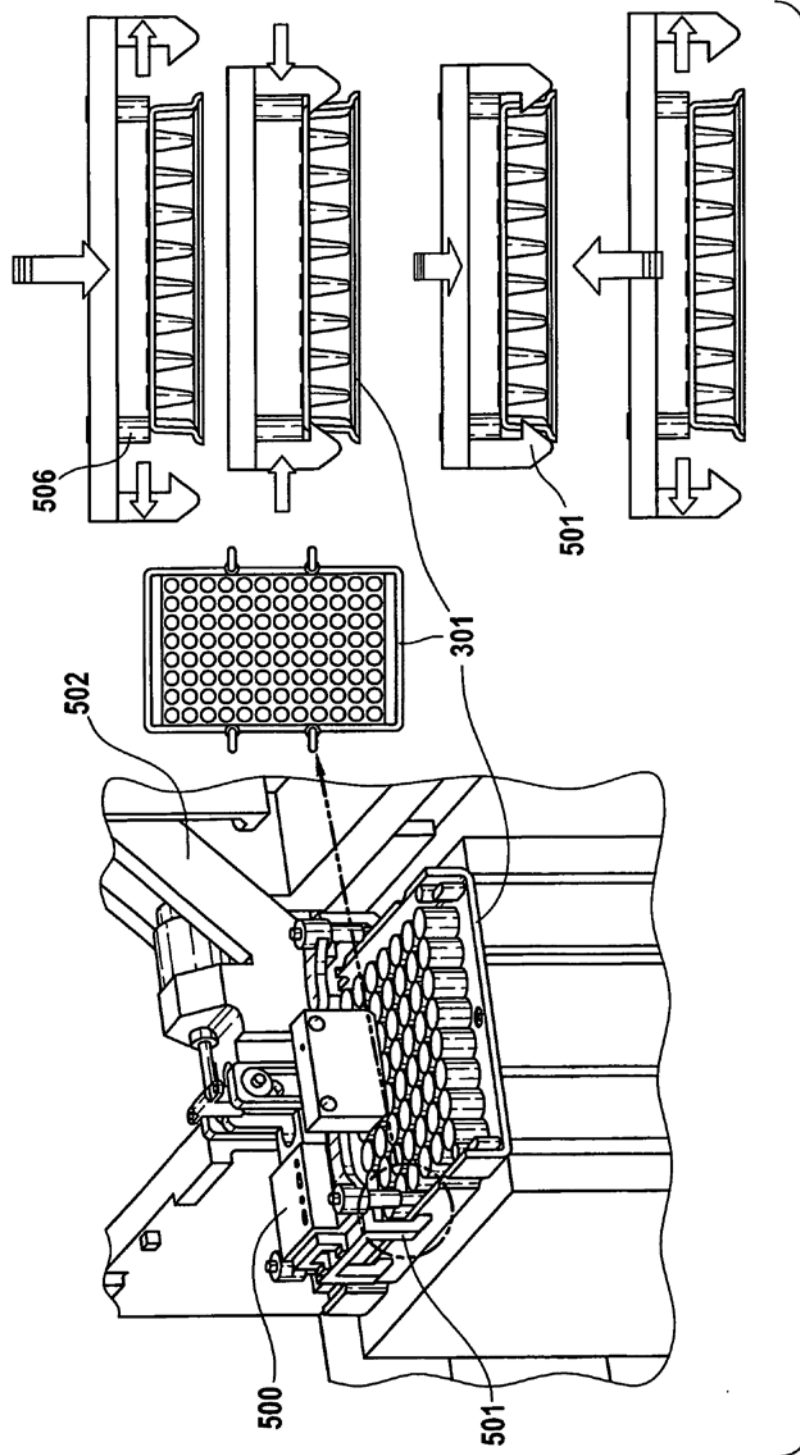


Fig. 50a

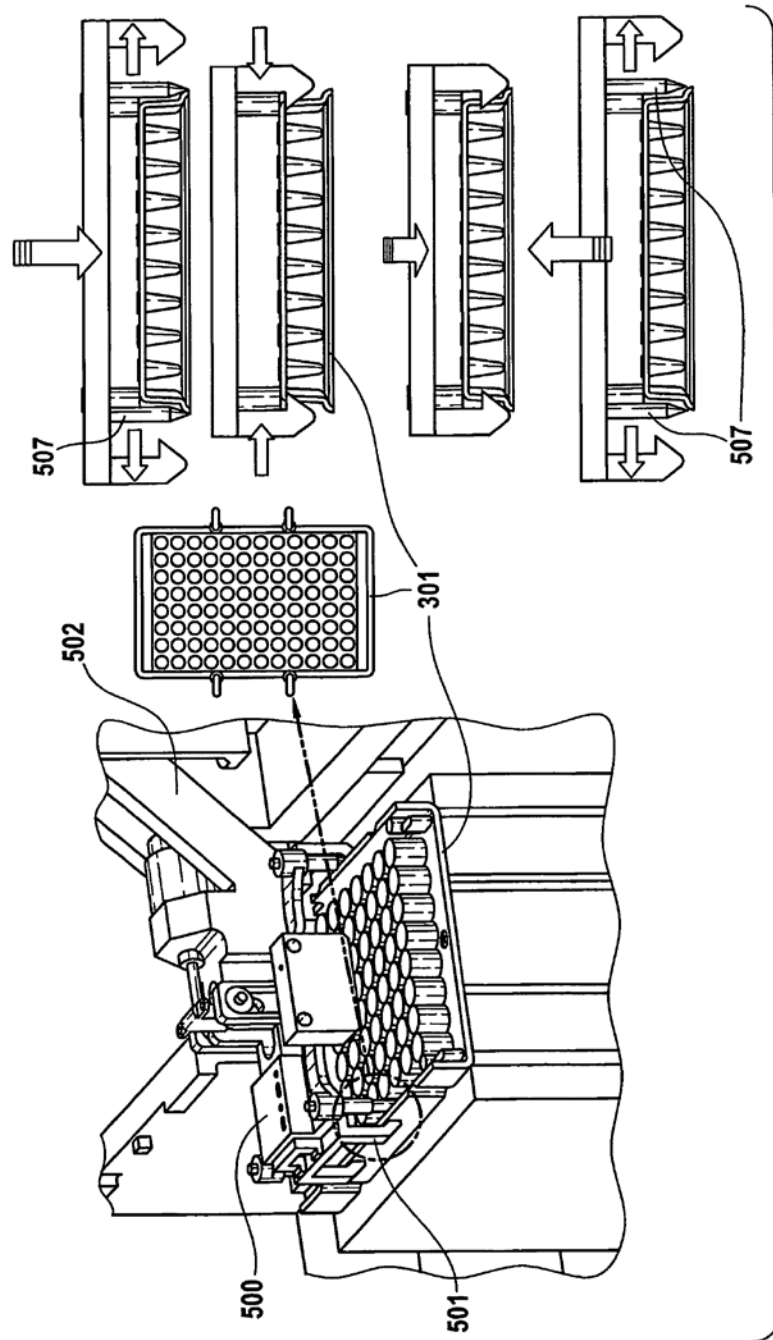
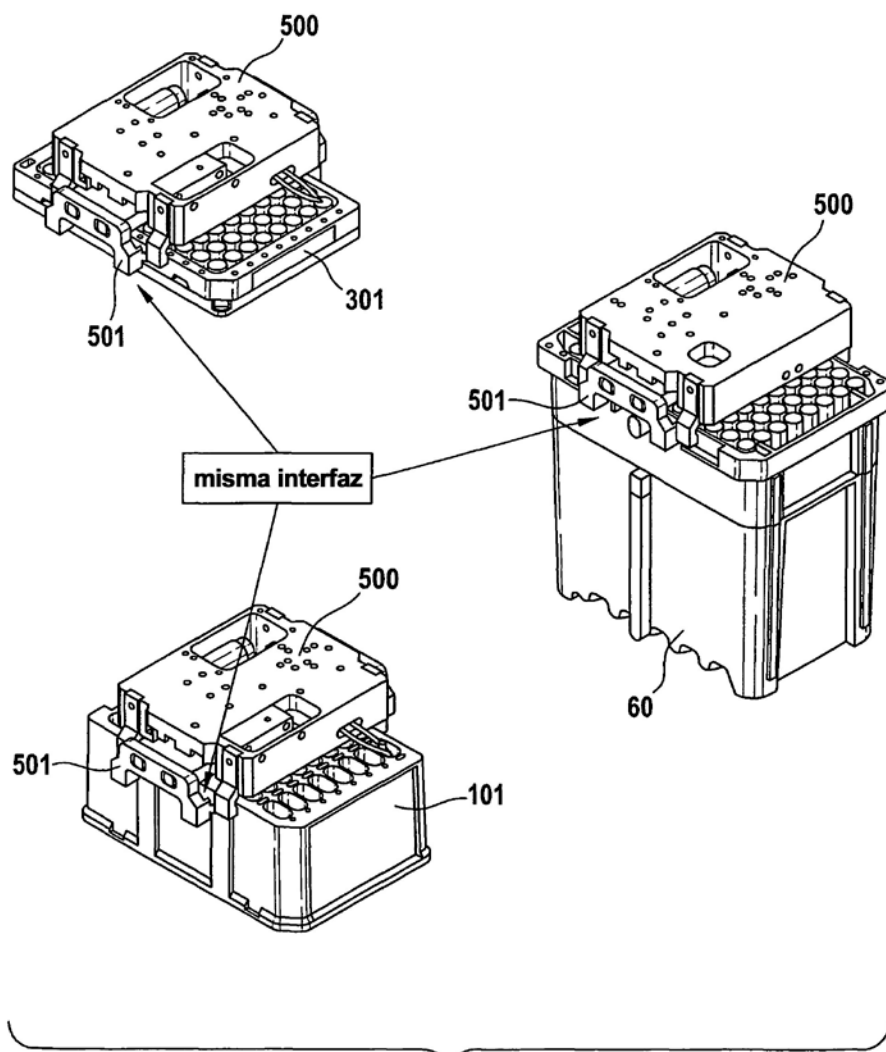
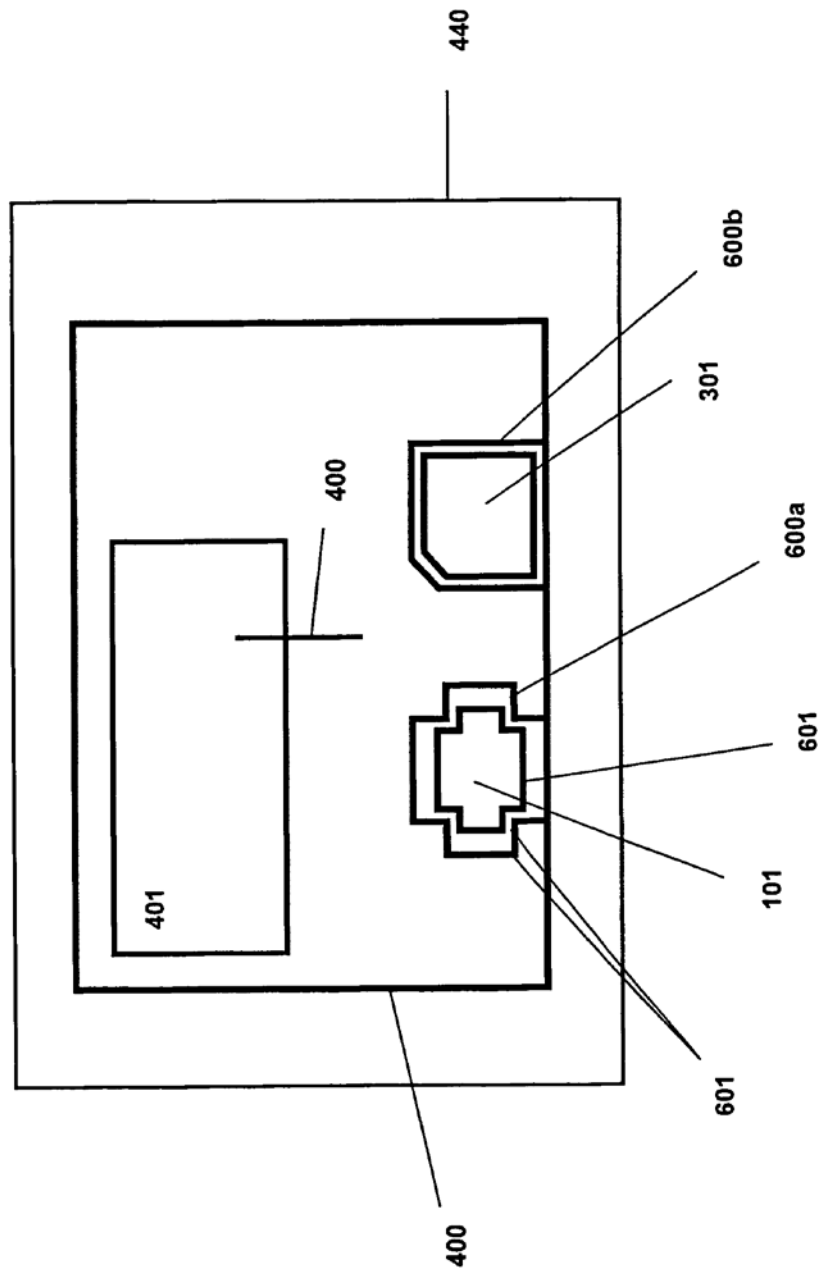


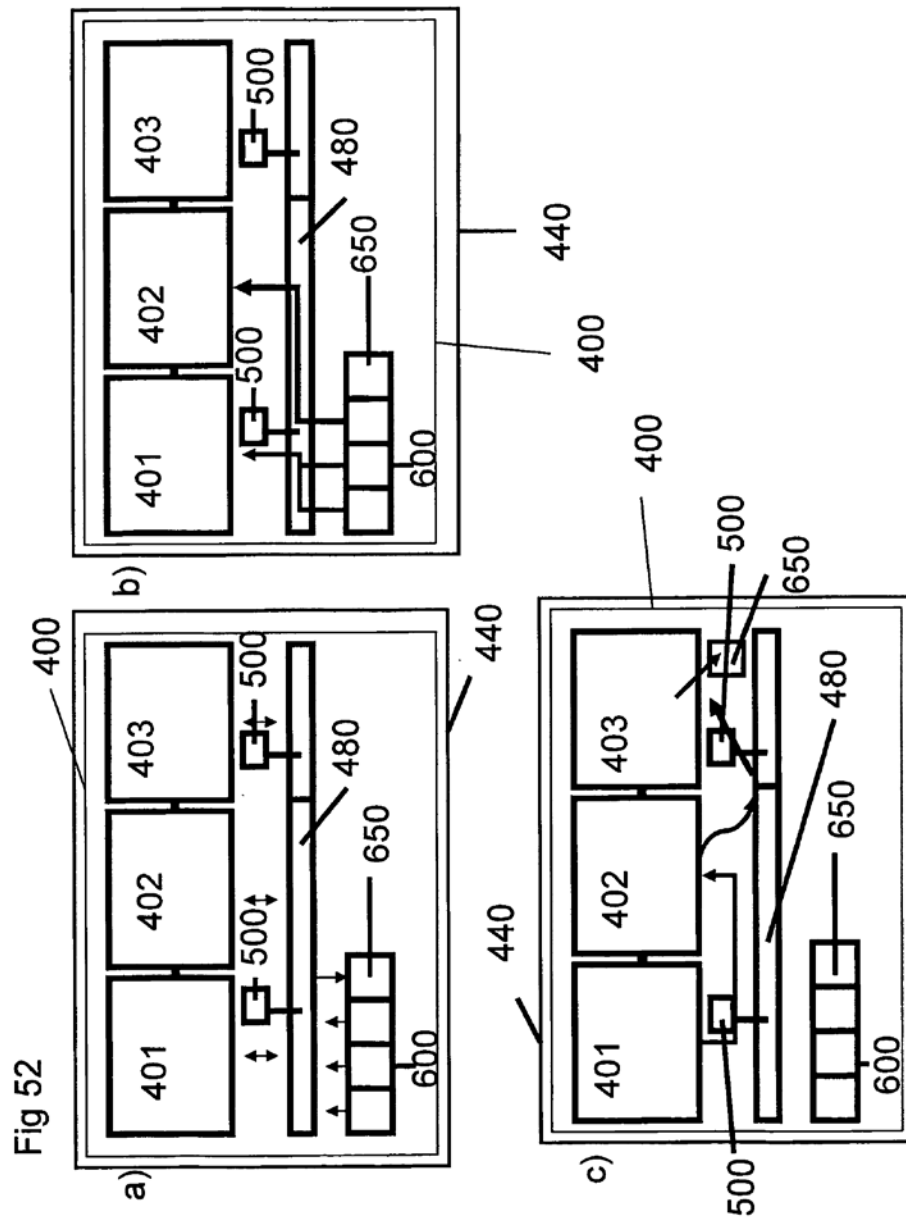
Fig. 50b



**Fig. 50c**

Fig. 51





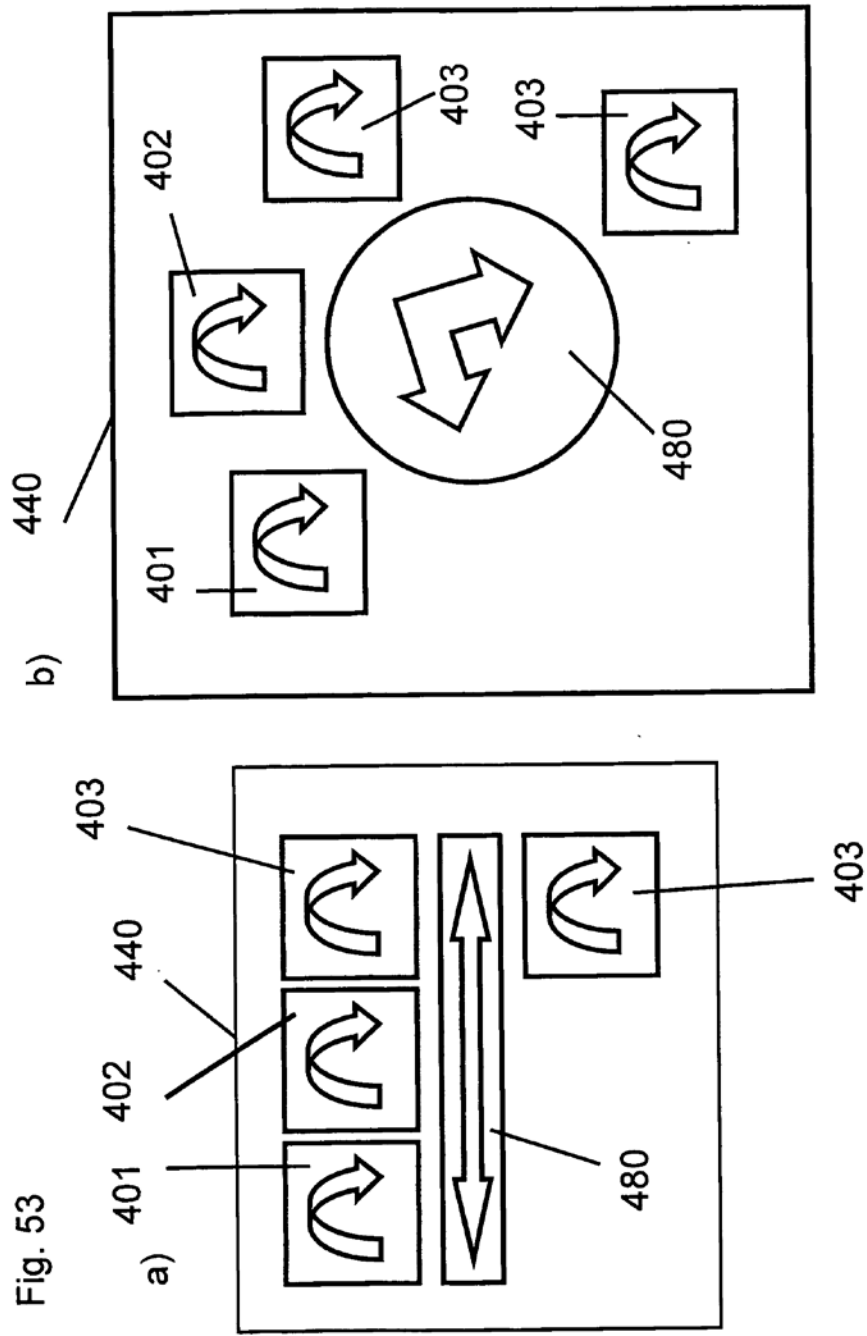


Fig. 53

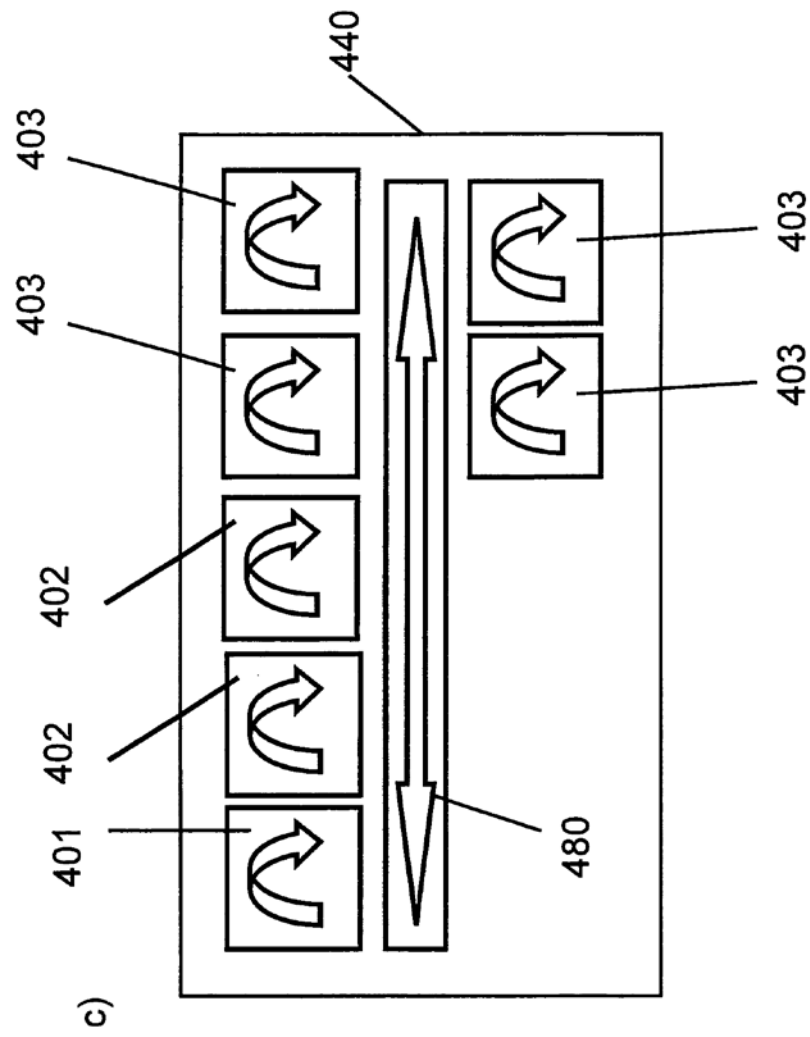


Fig. 54

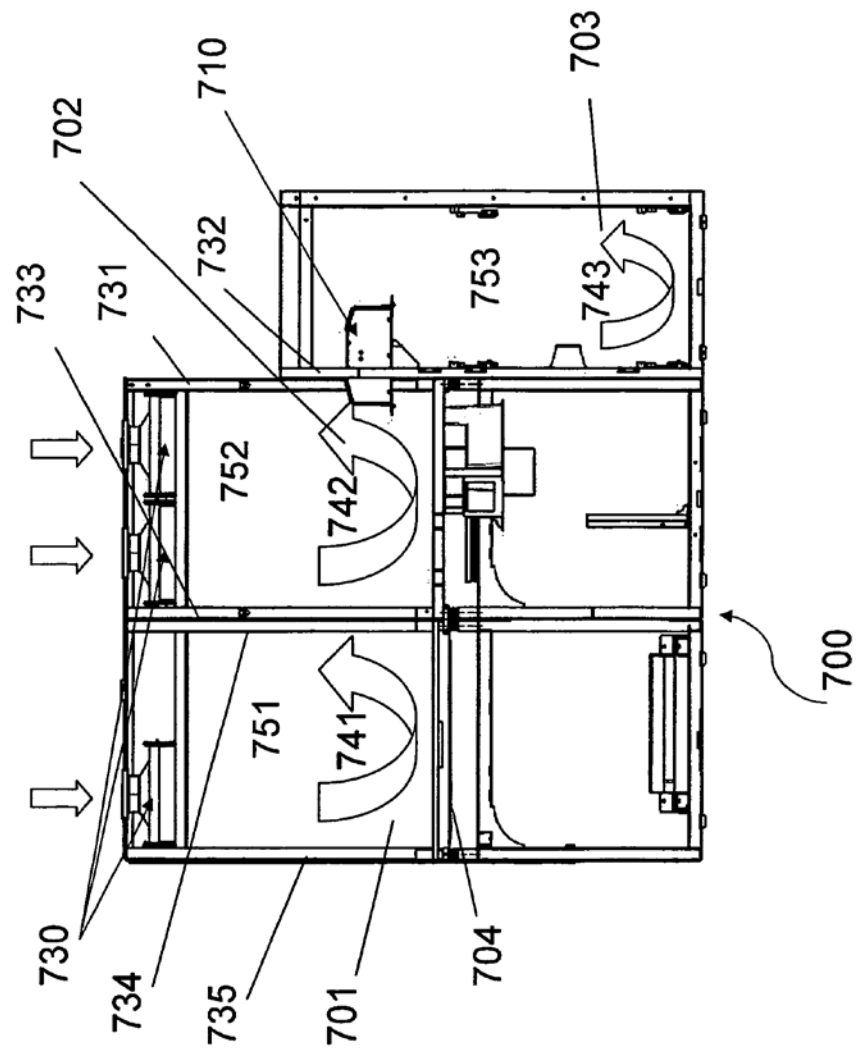


Fig. 55

