

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 402**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2001** **E 01912676 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **23.10.2002** **EP 1250462**

54 Título: **Método para procesar una muestra que contiene al menos un elemento biológico**

30 Prioridad:

27.01.2000 US 492213

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

12.02.2013

73 Titular/es:

ABBOTT MOLECULAR INC. (100.0%)
1300 East Touhy Avenue
Des Plaines, IL 60018 , US

72 Inventor/es:

GUNDLING, GERARD, J.;
KUKLA, RONALD, E. y
SAFAR, SCOTT, G.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 395 402 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

Método para procesar una muestra que contiene al menos un elemento biológico

5 **Antecedentes**

Lo siguiente se refiere en líneas generales a una estructura y un método para determinar un elemento de interés en una muestra. Más específicamente, lo siguiente se refiere a la determinación de un elemento de interés que puede ser o incluir todo o partes de una región específica de ADN, ARN, fragmentos, complementos, péptidos, polipéptidos, enzimas, priones, proteínas, ARN mensajero, ARN transferente, ARN o ADN mitocondrial, anticuerpos, antígenos, alérgenos, partes de entidades biológicas tales como células, viriones o similares, proteínas superficiales, equivalentes funcionales de los anteriores, etc.

Para proporcionar información acerca de la salud de un paciente, pueden realizarse varios ensayos sobre la muestra de un paciente, tal como los fluidos corporales del paciente. Estos fluidos corporales pueden incluir suero, sangre completa, orina, frotis, plasma, fluido cefalorraquídeo, fluidos linfáticos, sólidos tisulares, etc. Los ensayos realizados sobre los fluidos corporales del paciente pueden determinar un elemento de interés, tal como los indicados anteriormente, en los fluidos corporales. En base a la determinación del elemento de interés en los fluidos corporales del paciente, puede obtenerse información acerca del estado de salud del paciente.

20 **Sumario**

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

25 Las realizaciones descritas en este documento proporcionan métodos para procesar una muestra que contiene al menos un elemento biológico. Un método comprende introducir un primer conductor y un segundo conductor en la muestra. Se aplica un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor. El voltaje se ajusta para reducir la capacidad de al menos un elemento biológico de amplificarse o detectarse en un proceso de reacción de PCR.

30 En otro método, al menos un elemento biológico en una muestra está adherido de forma amovible a un miembro de unión. Se introducen un primer conductor y un segundo conductor en la muestra. Se aplica un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor. El voltaje se ajusta de tal modo que al menos un elemento biológico se retire del miembro de unión.

35 En un método adicional, se introducen un primer conductor y un segundo conductor en la muestra que contiene al menos un elemento biológico. Se aplica un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor. El voltaje se ajusta para separar el al menos un elemento biológico.

40 En un método adicional, un primer conductor y un segundo conductor están localizados adyacentes a una muestra que contiene al menos un elemento biológico. Se aplica un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor. El voltaje se ajusta para reducir la capacidad del al menos un elemento biológico de amplificarse o detectarse en un proceso de reacción de PCR.

45 En un método adicional, al menos un elemento biológico en una muestra está adherido de forma amovible a un miembro de unión. Un primer conductor y un segundo conductor están localizados adyacentes a la muestra. Se aplica un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor. El voltaje se ajusta de tal modo que el al menos un elemento biológico se retira del miembro de unión.

50 En un método adicional más, un primer conductor y un segundo conductor están localizados adyacentes a una muestra que contiene al menos un elemento biológico. Se aplica un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor. El voltaje se ajusta para separar el al menos un elemento biológico.

Breve descripción de los dibujos

55 La Fig. 1 es una vista en perspectiva de una estructura descrita en este documento;
la Fig. 2 es una vista en perspectiva de la estructura de la Fig. 1;
la Fig. 3A es una vista desde arriba genérica de otra estructura descrita en este documento;
la Fig. 3B es una vista en perspectiva de la estructura mostrada en la Fig. 3A;
la Fig. 4 es una vista en perspectiva de una fila de muestras para su uso con la estructura de las Fig. 3A y 3B;
60 las Fig. 5A a 5F son vistas en perspectiva de elementos para su uso con la estructura mostrada en las Fig. 3A y 3B;
la Fig. 6 es una vista en perspectiva de un recipiente y un carro para su uso con la estructura de las Fig. 3A y 3B;
la Fig. 7 es una vista en perspectiva de un cargador de puntas de pipeta para su uso con la estructura mostrada en las Fig. 3A y 3B;
65 la Fig. 8 es una vista en perspectiva de otra realización de un cargador de puntas de pipeta para su uso con la

estructura mostrada en las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 9 es una vista en perspectiva de un cargador de recipiente para su uso con la estructura de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 10 es una vista en perspectiva de a transportador de recipiente para su uso con la estructura mostrada en las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 11 es una vista ampliada de una parte de la Fig. 10;

las Fig. 12A a 12P son vistas en perspectiva de diversas realizaciones del recipiente mostrado en la Fig. 1;

la Fig. 13 ilustra el engranaje del recipiente de la Fig. 12E con una mezcladora;

la Fig. 14 muestra una abertura proporcionada en relación funcional con la trayectoria de proceso de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 15 es una vista en perspectiva despiezada de una pipeta para su uso con la estructura de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 16 ilustra una operación de la pipeta de la Fig. 15;

la Fig. 17 ilustra otra operación de la pipeta de la Fig. 15;

la Fig. 18 es una vista isométrica de una estructura sustancialmente similar a la estructura de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 19 es una vista isométrica de una estructura sustancialmente similar a la estructura de la Fig. 18;

la Fig. 20 es una vista desde arriba de otra estructura sustancialmente similar a la estructura de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 21 es una vista desde arriba de una estructura adicional sustancialmente similar a la estructura de la Fig. 20;

la Fig. 22 es una vista desde arriba de una estructura más sustancialmente similar a la estructura de la Fig. 21;

la Fig. 23 es una vista desde arriba de otra estructura sustancialmente similar a la estructura de la Fig. 22;

la Fig. 24 es una vista desde arriba de una estructura adicional más sustancialmente similar a la estructura de la Fig. 23;

la Fig. 25 es una vista desde arriba de una estructura adicional más similar a la estructura de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 26 es una vista desde arriba de una estructura adicional más similar a la estructura de las Fig. 3A y 3B;

las Fig. 27A a 27F son vistas en perspectiva de un recipiente y la junta hermética para su uso con la estructura de las Fig. 3A y 3B;

la Fig. 28 es una vista en perspectiva de una configuración óptica para su uso con las estructuras descritas en este documento;

la Fig. 29 es una vista genérica de funcionamiento de una parte de las estructuras descritas en este documento;

la Fig. 30A es una vista en corte de una parte de las estructuras descritas en este documento;

la Fig. 30B es una vista desde arriba de la parte de la Fig. 30A;

la Fig. 31 es una vista en corte de una parte de las estructuras descritas en este documento;

la Fig. 32A es una vista en corte de una parte de las estructuras descritas en este documento;

la Fig. 32B es una vista desde arriba de la parte de la Fig. 32A;

la Fig. 33 es una vista en planta genérica de una parte de las estructuras descritas en este documento; y

la Fig. 34 es un diagrama esquemático de un circuito descrito en este documento.

Descripción detallada de la realización ilustrada

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Las realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos y estructuras para determinar un elemento de interés en una muestra. El elemento de interés puede ser una región o regiones específicas de ADN o ARN, o puede ser fragmentos, complementos, péptidos, polipéptidos, enzimas, priones, proteínas, ARN mensajero, ARN transferente, ARN o ADN mitocondrial, anticuerpos, antígenos, alérgenos, partes de entidades biológicas tales como células, viriones o similares, proteínas superficiales, equivalentes funcionales de cualquiera de estos, concentraciones de cualquiera de estos o cualquier otro elemento deseado de la muestra. En una realización ejemplar, el elemento de interés puede seleccionarse entre, aunque sin limitación regiones específicas de ADN o ARN, anticuerpos, o antígenos incluyendo, aunque sin limitación, CT, CT/GC, MT, HCV, HBV, HPV, HIV, CMV, HLA, HTLV, y otros elementos relacionados, aunque sin limitación, enfermedades infecciosas, marcadores genéticos, cánceres, elementos cardiovasculares, elementos farmacogenéticos, etc. En algunas realizaciones, el elemento de interés puede seleccionarse entre, aunque sin limitación anticuerpos contra HCV, anticuerpos contra HIV 1/HIV 2, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B (HBcAb), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno del cáncer 19-9 (CA19-9), antígeno superficial de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos contra el antígeno superficial de hepatitis B (HBsAb), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno específico de próstata total (PSA total), PSA libre, hormona estimuladora de la tiroides (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimuladora (FSH), gonadotropina coriónica humana beta (B-hCG), tiroxina libre (T4 libre), triyodotironina libre (T3 libre), T4 total, T3 total, progesterona, testosterona, estradiol, prolactina, vitamina B12 (B12), folato, hemoglobina glucosilada, y ferritina. En esencia, casi cualquier cosa puede ser el elemento de interés.

Las estructuras y métodos descritos en este documento pueden emplearse en varias configuraciones diferentes. Por motivos de claridad de comprensión, las estructuras y métodos se analizarán con respecto a su empleo en un analizador de preparación, amplificación y detección de una muestra de ADN/ARN que realiza aproximadamente 100 o más determinaciones de elementos de interés en una muestra en una hora, o si la preparación de la muestra se divide, aproximadamente 300 o más determinaciones de elementos de interés en una muestra en una hora.

Como alternativa, puede usarse la misma estructura como un analizador de inmunoensayo o como un analizador de inmunoensayo y analizador de ADN/ARN al mismo tiempo. Debe apreciarse que las estructuras y métodos pueden usarse en otros empleos, tal como en analizadores que realizan 600, 400, 200, 50, etc. determinaciones en una hora.

- 5 Pueden juntarse o integrarse varias estructuras para cumplir necesidades individuales, tales como modificar la cantidad de ensayos realizados en un periodo de tiempo dado (rendimiento), adaptar los elementos de interés para determinarlos, etc. Por ejemplo puede conectarse una cantidad X de estructuras que realizan Y determinaciones en una hora dada de modo que las estructuras conectadas realicen XY determinaciones en una hora. Si se desea, los recursos de las estructuras pueden distribuirse de un modo sustancialmente similar al descrito en la solicitud de
10 patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente, nº de serie 09/041.352 presentada en 12 de marzo de 1998.

- En otras realizaciones, pueden conectarse de forma funcional una o más estructuras con otros analizador, tal como un analizador de inmunoensayo (por ejemplo, descrito en la patente de Estados Unidos nº 5.795.784), un analizador
15 de sangre (por ejemplo, descrito en la patente de Estados Unidos nº 5.891.734), y similares.

- Debe apreciarse que todas estas estructuras pueden realizar todas las determinaciones similares de elementos de interés de un modo sustancialmente igual. Por ejemplo, todas las etapas del proceso de determinación para todos los elementos similar de interés pueden realizarse dentro de la misma franja de tiempo, tal como 36 segundos,
20 independientemente de la cantidad de determinaciones a realizarse por la estructura dada. Estas estructuras pueden incluir elementos comunes, tales como reactivos, artículos desechables, otros elementos, tales como fluidos y similares, tecnologías de prestación, mecanismos para realizar la etapa de determinación, software, etc.

- En otras aplicaciones, la estructura puede ensamblarse, por ejemplo con un sistema transportador y similares, junto
25 con hardware y software de soporte, de modo que la estructura pueda usarse con diferentes estructuras o analizadores, tales como analizadores de química clínica o hematología y similares, en la misma configuración. Este sistema transportador puede mover muestra entre las estructuras de modo que puedan hacerse diferentes determinaciones con respecto a una muestra. Además, aunque el funcionamiento de la estructura se describe en este documento con respecto a solamente una estructura, por motivos de claridad, debe recordarse que pueden
30 hacerse funcionar múltiples estructuras del mismo modo o de un modo diferente, de forma simultánea o en diferentes momentos. Además, las etapas de un método de funcionamiento pueden combinarse con etapas de otro método de funcionamiento para llegar a aún más métodos de funcionamiento.

- Cualquiera de las estructuras o métodos descritos en este documento pueden combinarse, de cualquier modo adecuado, con las estructuras o métodos o partes de los mismos descritos en la bibliografía actualmente disponible,
35 tal como las siguientes patentes de Estados Unidos. Las patentes de Estados Unidos son: 5.468.646, 5.536.049, 5.543.524, 5.545.739, 5.565.570, 5.669.819, 5.682.662, 5.723.795, 5.795.784, 5.783.699, 5.856.194, 5.859.429, 5.891.734, y 5.915.583.

- 40 La construcción de las estructuras descritas en este documento pretende analizar muestras para diversos elementos de interés de un modo rentable. Las estructuras permite a un usuario suministra una muestra a la estructura, hacer que la estructura procese, por ejemplo, incube, prepare, lise, eluya, analice, lea, etc., la muestra y hacer que la estructura informe del resultado del proceso. Los subcomponentes de la estructura incluyen aparatos y métodos de mezcla, aspiración y distribución de materiales, tales como muestras y reactivos, incubación, separación química, y
45 detección, sólo por nombrar unos pocos. En términos generales, la implementación de la construcción de la estructura para automatización química puede estar dirigida por muchos factores tales como los métodos deseados de adición de la muestra del paciente, los métodos de adición del reactivo, el rendimiento (cantidad de determinaciones por periodo de tiempo dado), métodos de reducción de la contaminación, métodos de detección, grado de mezcla, y temperatura de incubación y necesidades de duración.

- 50 La Fig. 1 describe una estructura susceptible a un escenario de rendimiento relativamente disminuido, tal como aproximadamente 1 determinación por cada 1,5 horas. La estructura comprende un primer recipiente 1 colocado de forma amovible en una base 2. En algunas realizaciones, la base 2 puede tener una construcción sustancialmente similar a construcciones de la trayectoria de proceso descrita en la patente de Estados Unidos
55 referenciada anteriormente nº 5.795.784, en cuyo caso, las estructuras ilustradas en las Fig. 1 y 2 pueden disponerse en localizaciones apropiadas a lo largo de la trayectoria de proceso. La sonda 3 se une a una fuente de energía primaria adecuada de modo que la sonda 3 pueda moverse en múltiples direcciones, si se desea. La sonda 3 está conectada de forma fluida en la localización 3a a estructuras adecuadas que posibilitan que la sonda 3 realice las funciones de aspiración y distribución. Estas funciones de fluido podrían implementarse con el uso de una bomba común (por ejemplo, de jeringa, peristáltica, etc.) y tecnología de válvulas, algunas de las cuales están bien comprendidas hoy día. La sonda 3 puede moverse mediante uno de muchos medios, tales como un pórtico Tecan (serie de modelo Tecan RSP, Tecan Suiza), un robot Abbott theta-Z (número de pieza 78479, Abbott Laboratories, Abbott Park Illinois) o similares. La base 2 podría fabricarse a partir de cualquier material deseable, tal como aluminio trabajado a máquina o revestido y similares. En una realización ejemplar, la base 2 se fabrica con aluminio
60 6061-T6 con un acabado MIL-A-63576 Tipo I. El primer recipiente 1 podría fabricarse a partir de cualquier material deseable, y puede moldearse a partir de polietileno (DOW 30460M HDPE o Chevron 9512, por ejemplo) o

polipropileno (Montel PD701N, por ejemplo), o poliestireno (Dow 666, por ejemplo). En la realización ilustrada, el primer recipiente 1 está adaptado en tamaño para contener una cantidad, tal como aproximadamente 7 ml, de fluido, tal como una muestra y reactivo. Las Fig. 12A a 12P muestran construcciones alternativas del primer recipiente 1.

- 5 Debe apreciarse que la construcción de la base 2 puede modificarse para acomodar o complementar diversas construcciones del primer recipiente 1 ya que la base 2 proporciona características para aceptar el primer recipiente 1 y para albergar un imán retráctil 4 mostrado en las Fig. 1 y 2.

- 10 El imán 4 puede moverse con respecto al primer recipiente 1 en momentos seleccionados durante la prestación de una determinación dada de un elemento de interés en una muestra en el primer recipiente 1. El movimiento del imán 4 puede realizar la prestación de una etapa en el proceso de determinación permitiendo de este modo que la etapa se realice o se evite automáticamente de forma selectiva según se desee. En una realización, el imán 4 puede moverse relativamente próximo al recipiente para atraer magnéticamente partículas sensibles dentro del primer
15 recipiente 1 a una pared lateral del primer recipiente 1, separando de este modo aquellas partículas que pueden unirse con un elemento de interés deseado en la muestra de un paciente de la muestra restante del paciente u otros contenidos del primer recipiente 1.

- 20 Antes, durante o después de que dicho imán 4 induzca la separación, la sonda 3 puede aspirar una parte de los contenidos del primer recipiente 1 al depósito de desechos/lavado 10. Las posteriores etapas de distribución, separación, y aspiración pueden emplearse para potenciar la determinación del elemento de interés. Durante periodos de la determinación en que no se desea la separación magnética, es decir, se evita la etapa de separación magnética, el imán 4 puede moverse de forma relativamente distal con respecto al primer recipiente 1 para reducir los efectos del campo magnético del imán 4 sobre el primer recipiente 1 y sus contenidos. Si se desea, las partículas magnéticamente sensibles a las que no está unido ningún elemento de interés, pueden atraerse a la pared lateral
25 del primer recipiente 1 mientras que el resto de los contenidos, que posiblemente contienen un elemento de interés, del primer recipiente 1, se retira del primer recipiente 1, tal como por la sonda 3.

- 30 En algunas realizaciones, puede proporcionarse un dispositivo de regulación térmica (calentamiento y/o enfriamiento) 7 con la base 2. El dispositivo 7 puede estar conectado manual o automáticamente de forma amovible con la base 2, puede accionarse por un regulador apropiado, tal como un ordenador que tiene una memoria que ejecuta rutinas apropiadas, y puede utilizar un medio de transferencia térmica actualmente disponible de conducción, convección, y/o radiación, etc. En una realización, el aire térmicamente regulado (calentado y/o enfriado) se mueve con respecto al primer recipiente 1 para regular térmicamente los contenidos del primer recipiente 1 de un modo deseado.

- 35 En diversos momentos durante la prestación de una determinación dada de un elemento de interés, puede añadirse una muestra dispuesta en el recipiente 8 y el reactivo contenido en el recipiente 9 al primer recipiente 1, tal como mediante la sonda 3. Si se desean múltiples muestras y/o reactivos, podría proporcionarse una serie, tal como una cinta transportadora, un carrusel, otros dispositivo móvil, posiblemente de recirculación, o similares, de múltiples recipientes 8 y/o 9. Los recipientes 8 y 9 podrían fabricarse a partir de cualquier material adecuado, tal como un
40 polímero tipo poliestireno (DOW 666), polietileno de alta densidad (DOW 30460M HDPE o Chevron 9512) respectivamente, y similares.

- 45 Para aumentar la conservación de los contenidos de cualquier recipiente 8 ó 9, podría añadirse una cubierta 30 (Fig. 5C), sustancialmente similar a la cubierta descrita en la patente de Estados Unidos nº 5.795.784 al recipiente 8 ó 9. La cubierta 30 puede fabricarse de cualquier material adecuado, tal como EPDM de Lexington Medical 3481005, EPDM de Abbott (Ashland, Ohio) y similares. Algunas construcciones para recipientes 8 y 9 y cubiertas asociadas pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos nº Des. 401.697, Des. 401.699, y Des. 397.938. Un método para equipar un recipiente tal como el recipiente 8, con otros recipientes o un carro se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.915.583 del mismo propietario que la presente.

- 50 Una vez se ha añadido la muestra y/o reactivo al primer recipiente 1, la sonda 3 puede lavarse, es decir, se reduce la probabilidad de exposición a un contaminante, moviendo la sonda 3 al depósito de desechos/lavado 10 para un aclarado con fluido de la sonda 3. En otras realizaciones, la sonda 3 podría modificarse para que incorporara una punta desechable, tal como la punta de pipeta descrita en la patente de Estados Unidos nº 5.232.669. Después del
55 uso pretendido de la punta de pipeta, puede expulsarse la punta desde la interfaz de fluido/transporte con la sonda 3 para desechar. Otro ejemplo de una punta desechable 28 se ilustra en la FIG. 5F.

- 60 Se dispone un orificio 6 en la base 2 para acomodar un detector, tal como un tubo fotomultiplicador, un fotodiodo y similares. En la realización ilustrada, el orificio 6 está localizado opuesto al imán 4 de un modo similar a las estructuras similares descritas en la patente de Estados Unidos nº 5.795.784. Por tanto, son posibles funciones similares, tales como detección de quimioluminiscencia u otra señal generada por un marcador, tal como un fluoróforo y similares.

- 65 También se proporciona una mezcladora 5, ilustrada en la Fig. 2, en la base 2. La mezcladora 5 se acopla a un motor 5a que aplica fuerza a la mezcladora 5, induciendo posiblemente un movimiento orbital sobre el primer recipiente 1 causando de este modo la mezcla de los contenidos del primer recipiente 1 en momentos deseados. La

base 2 se construye para limitar los grados de libertad del primer recipiente 1 importantes para el proceso de mezcla. La base 2 puede incluir una tapa para ayudar a controlar los grados de libertad importantes para el proceso de mezcla. La Fig. 13 muestra una construcción alternativa de la mezcladora 5. Se describe una realización adicional de una mezcladora adecuada en la patente de Estados Unidos nº 5.795.784.

Si se desea, la estructura 1a mostrada en la Fig. 1 puede modificarse para realizar una cantidad mayor de determinaciones, tal como aproximadamente 100, en un periodo de tiempo dado, es decir, un escenario de rendimiento relativamente aumentado. La estructura la podría conectarse de forma funcional con una o más estructuras la adicionales, cada una de las cuales tiene uno o más de la sonda 3, el imán 4, la mezcladora 5, el orificio 6 para un detector, y el dispositivo de regulación térmica 7. En esta realización, las múltiples estructuras la permiten la activación selectiva del imán 4, el detector 6, los elementos de calentamiento/enfriamiento 7, la mezcladora 5, las aspiraciones y distribuciones de muestra y reactivo, etc. en los momentos deseados durante el proceso de determinación, a saber, las etapas ejecutadas por aquellos elementos se realizan automáticamente de forma selectiva. Con esta disposición, puede realizarse una determinación de un elemento de interés en una muestra sobre más de una posición o con más de una estructura la, permitiendo de este modo que se procesen al menos dos muestras de forma sustancialmente simultánea.

Para optimizar la conexión funcional de múltiples estructuras la, podría usarse un sistema de transporte, tal como una cinta transportadora (limitada o sin fin), un carrusel o similares, para mover el primer recipiente 1 desde una estructura la a otra. El sistema de transporte puede ser sustancialmente similar a la trayectoria de proceso descrita en la patente 784 referenciada anteriormente. Dependiendo de la localización de la estructura o estructuras 1a, el sistema de transporte y/o las estructuras individuales pueden construirse para proporcionar solamente las funciones deseadas a realizar en un momento dado en una determinación. Por ejemplo, podría conectarse de forma funcional una cantidad relativamente grande, tal como 100, de estructuras 1a y solamente un subconjunto, tal como 5, de las estructuras 1a pueden incluir una mezcladora 5.

Las Fig. 3 y 18 muestran una estructura 1b que comprende esencialmente una pluralidad de estructuras 1a localizadas de forma sustancialmente adyacente. En esta realización, los recipientes 1 se cargan de forma sustancialmente automática en una primera trayectoria de proceso 11 desde un cargador de recipiente y el transporte 35 ilustrados en la Fig. 9. Como alternativa, el primer recipiente 1 podría cargarse de forma manual o automática de un modo descrito en la patente 784. Los recipientes 1 se mueven, posiblemente una posición cada intervalo de tiempo seleccionado, tal como cada 36 segundos, a través de la primera trayectoria de proceso 11 a diversas localizaciones a lo largo de la primera trayectoria de proceso 11 donde se realizan automáticamente de forma selectiva diversas funciones, tales como adición de reactivo, adición de muestra, incubación, mezcla, lavado y similares, de acuerdo con los requisitos del formato o protocolo pretendido de la determinación que se está realizando. En una realización ejemplar de la estructura 1b, el primer recipiente 1 se mueve aproximadamente 3,25 cm (1,2 pulgadas) a lo largo de la primera trayectoria de proceso 11 aproximadamente cada 36 segundos.

La primera trayectoria de proceso 11 incluye al menos un regulador de temperatura o calentador para mantener la primera trayectoria de proceso 11 a una temperatura deseada. La primera trayectoria de proceso 11 puede mantenerse a una temperatura o cualquier cantidad deseada de temperaturas, tal como con múltiples calentadores. En una realización, el calentador mantiene la primera trayectoria de proceso 11 a aproximadamente 37 grados Celsius. En otra realización, una parte de la primera trayectoria de proceso 11 puede mantenerse a aproximadamente 37 grados Celsius mientras que otra parte de la primera trayectoria de proceso puede mantenerse a aproximadamente 70 grados Celsius.

Pueden implementarse diversos métodos para calentar la primera trayectoria de proceso 11 a al menos una temperatura aislando al mismo tiempo el recipiente 1 mantenido a la mínima temperatura de las otras temperaturas. Por ejemplo, en una realización, la primera trayectoria de proceso 11 puede usarse para realizar una primera incubación, tal como lisis durante aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 37 grados Celsius, y una segunda incubación, tal como elución durante aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 50 grados Celsius, con el recipiente 1. El recipiente 1, que se usa tanto para la lisis como para la elución de la primera trayectoria de proceso 11, puede aislarse térmicamente de la segunda temperatura mientras el recipiente 1 se expone a la primera temperatura, y viceversa.

Si la primera trayectoria de proceso 11 se fabricó de un material adecuado, tal como aluminio y similares, y si la primera trayectoria de proceso 11 se calentó, por ejemplo de forma conductiva, hasta la primera temperatura o la segunda temperatura en un momento apropiado, puede introducirse un miembro para aislar térmicamente partes de la primera trayectoria de proceso 11 expuesta a la primera temperatura de partes de la primera trayectoria de proceso 11 expuestas a la segunda temperatura. Este miembro puede ser un material aislante, una barrera física o similares. El miembro puede enfriarse o calentarse activamente en base a las condiciones de temperatura medidas en las partes de la primera trayectoria de proceso 11 específicas para la primera temperatura, por ejemplo 37 grados Celsius, y específicas para la segunda temperatura, por ejemplo 50 grados Celsius, limitando de este modo la exposición del recipiente 1 a la primera o segunda temperatura, según se apropiado.

En otra realización, la primera trayectoria de proceso 11 se mantiene a una primera temperatura, por ejemplo 37 grados Celsius. En una parte de la primera trayectoria de proceso 11, donde se desea mantener una segunda temperatura, por ejemplo 50 grados Celsius, puede acoplarse térmicamente al menos una fuente de energía térmica diferente, tal como una fuente de IR y similares, con la primera trayectoria de proceso 11 para proporcionar una

5 cantidad deseada de calor a las partes pertinentes de la primera trayectoria de proceso 11 en los momentos requeridos. Los contenidos presentes en el recipiente 1 pueden experimentar un aumento de temperatura hasta la segunda temperatura durante la exposición a la fuente de IR seguido de una degradación térmica hasta la primera temperatura según se retira el recipiente 1 de la exposición a la fuente de IR.

10 En otra realización de la estructura 1b ilustrada en las Fig. 10 y 11, una vez se ha colocado un primer recipiente 1 en la primera trayectoria de proceso 11, la correa 36 mueve el primer recipiente 1 mediante el engranaje con gozne 36a en la correa 36. La fuente de energía primaria 38 engrana la correa 36 mediante un engranaje accionador 40 y el engranaje accionado 41. El montaje de la fuente de energía primaria 39 alinea la fuente de energía primaria 38 con el engranaje accionado 41 del modo deseado.

15 Volviendo a las Fig. 3A y 3B, las muestras distribuidas en los recipientes 8, tales como tubos de ensayo y similares, se cargan en el carro de recipientes 27 que se cargan en la fila de entrada 17. Ejemplos de un recipiente de muestra 8 y un carro de recipiente 27 asociado se muestran en la Fig. 6. El recipiente 8 y el carro de recipientes 27 pueden ser sustancialmente similares al recipiente descrito en las patentes de Estados Unidos referenciadas anteriormente

20 n° 5.915.583 y Des. 401.697.

La fila de entrada 17 puede construirse de forma similar a un manipulador de muestras como el actualmente disponible Abbott FPC Flexible - Pipetting Center o las estructuras comunes descritas en la patente 784. Un ejemplo de una fila de entrada 17 se muestra en la Fig. 4 y comprende un sistema transportador como el descrito en la

25 patente 784. La realización ilustrada en la Fig. 4 se construye de tal modo que una estructura, tal como la estructura 1b de las Fig. 3A y 3B, pueda disponerse en el espacio 17a de modo que la fila de entrada 17 y la estructura 1b puedan cooperar. En esta realización, las filas de entrada y salida de muestras 17 y 17b, respectivamente, pueden estar dispuestas adyacentes entre sí desviadas por una fila local 17c.

30 Un lector de código de barras 25 está localizado adyacente a la primera trayectoria de proceso 11 de modo que el lector de código de barras 25 pueda leer un código asociado con el recipiente 8 y/o el carro de recipientes 27. El lector de código de barras 25 se usa para identificar una muestra dada localizada en la fila de entrada 17 en una posición accesible por la pipeta 19.

35 Cuando el lector de código de barras 25 identifica una muestra, la pipeta 19 puede transferir esa muestra desde el recipiente 8 en la fila de entrada al primer recipiente 1 localizado en la primera trayectoria de proceso 11. Otros elementos, tales como reactivos y similares, pueden añadirse al primer recipiente 1 por la pipeta 19 y la pipeta 12 de acuerdo con un formato de determinación dado. Los reactivos se almacenan en el manipulador de reactivo 13 que puede ser similar al carrusel de reactivo descrito en la patente 784. En una realización ejemplar, las pipetas 19 y 12

40 pueden añadir reactivos al primer recipiente 1 en momentos especificados en el "protocolo de preparación de muestra de 1 tubo de ADN/ARN 20-20 minutos, protocolo de punto final de PCR de 1 tubo 1,5 h" especificado a continuación.

Además de la pipeta 19 y 12, boquillas dispensadoras (no mostradas por claridad) conectadas de forma fluida con mecanismos de bombeo apropiados pueden añadir reactivos desde los frascos 29, 31, y 32 al primer recipiente 1 mediante las boquillas dispensadoras de fluido. Los recipientes 29, 31, y 32 se muestran en las Fig. 5E, 5A, 5B y 19. En una realización, el recipiente 31 contiene micropartículas en fase sólida, posiblemente magnéticamente sensibles, que pueden requerir un agitador para homogeneizar los contenidos del recipiente 31, es decir, resuspender las partículas en un medio fluido. El agitador puede incorporarse en un manipulador de reactivo

50 microparticulado 18 mostrado en las Fig. 3A y 3B. Esta re-suspensión podría conseguirse con las comúnmente conocidas aletas mezcladoras, aletas de recipiente complementario y/o movimiento de aletas entre otros métodos. En una realización específica, la resuspensión de las partículas dentro del recipiente 31 se consigue con una barra agitadora y el aparato asociado también comúnmente conocido en el campo. Algunos o todos los recipientes descritos en este documento pueden colocarse sobre la estructura 1b mostrada en las Fig. 3A y 3B. Los contenidos de los recipientes pueden conservarse con el uso de una junta hermética a reactivo 30 mostrada en la Fig. 5C y/o con el uso de refrigeración. Para proporcionar flexibilidad adicional en la distribución de reactivos, las boquillas dispensadoras de reactivo asociadas de forma funcional con la primera trayectoria de proceso 11 pueden integrarse con los mecanismos de transporte para permitir que los reactivos se dispensen en cualquier posición deseada en la primera trayectoria de proceso 11.

60 A veces, puede ser deseable mezclar o agitar los contenidos del primer recipiente 1. La mezcla de los contenidos del primer recipiente 1 a lo largo de la primera trayectoria de proceso 11 puede realizarse de forma selectivamente automática a un momento seleccionado por una mezcladora 5, tal como la mezcladora 5 mostrada en la Fig. 13. En esta realización, el primer recipiente 1 está acoplado de forma funcional mediante la característica 44 que está, a su vez, acoplada de forma funcional al tren de engranajes 43. El tren de engranajes 43 está configurado para inducir movimiento, por ejemplo orbital, circular u otro, al primer recipiente 1 cuando se rota por la fuente de energía

primaria 42. En una realización, la mezcla sucede en momentos especificados en el "protocolo de preparación de muestra de 1 tubo de ADN/ARN 20-20 minutos, protocolo de punto final de PCR de 1 tubo 1,5 h" especificado a continuación.

5 En una realización donde las pipetas 19 y 12 están configuradas para su uso con puntas de pipeta desechables 28 mostradas en las Fig. 5F y 19, el transporte y carga de una punta 28 o un grupo de puntas 28 puede conseguirse con el mecanismo de carga y transporte 33 mostrado en la Fig. 7, el mecanismo de carga y transporte 34 mostrado en la Fig. 8 u otros dispositivos equivalentes.

10 Después del acoplamiento de una punta 28 por cualquier pipeta 19 o 12, sucede la detección del nivel de líquido (ejecutado por cualquier método actualmente disponible), la aspiración del recipiente o recipientes seleccionados, y la distribución al primer recipiente 1. La pipeta 12 ó 19 puede incluir un aparato que puede detectar un nivel de líquido y/o temperatura. Este aparato puede incluir, aunque sin limitación, foto-óptica, miembros capacitivos, IR, sonar, u otros generadores de forma de ondas. Después de dispensarla, la punta 28 se lava con líquido en la
15 estación de lavado 23 reduciendo de este modo la exposición a un contaminante. Las posteriores adicionales al primer recipiente 1 pueden suceder de un modo similar, según se desee. Después de que se hayan completado todas las adiciones deseadas al primer recipiente 1, los contenidos del primer recipiente 1 pueden aspirarse o retirarse de otro modo del primer recipiente 1 y dispensarse o transferirse a localizaciones deseadas donde pueden realizarse otras funciones, tales como secuenciación genética, un ensayo farmacogénético y similares. Después, la
20 punta 28 puede retirarse de la pipeta 12 ó 19 y desecharse la punta 28 los residuos 24, reduciendo de este modo la exposición a un contaminante. Usando una única punta 28 para múltiples reactivos y una muestra singular o muestra preparada, las manipulaciones pueden reducir los residuos sólidos y pueden proporcionar un coste reducido manteniendo al mismo tiempo los niveles deseados de reducción de contaminación. Pueden realizarse etapas similares con las pipetas 12 ó 19 incluso si no incluyen una punta 28.

25 Mezclar con la mezcladora 5 u otros movimientos transmitidos al primer recipiente 1 puede inducir una distribución no pretendida, por ejemplo formación de aerosol, de los fluidos contenidos en el primer recipiente 1. La Fig. 14 muestra la característica o abertura 45 integrada en la primera trayectoria de proceso 11 en localizaciones apropiadas. La abertura 45 está conectada de forma fluida con una fuente de presión de fluido, tal como una fuente de presión negativa de fluido como un vacío y similares, que extrae el flujo de aire por encima del primer recipiente 1 desde los recipientes 1 adyacentes en la primera trayectoria de proceso 11 a una localización más deseable. En este método, los contaminantes indeseables transportados en el aire pueden guiarse a localizaciones controladas.

30 El lavado de las micropartículas usado en algunos métodos realizados por las estructuras 1a y 1b, a saber, métodos de inmunodiagnóstico y/o preparación de muestras de PCR, puede utilizar la eliminación, evacuación o pipeteado de micropartículas no unidas o unidas desde el primer recipiente 1 y/u otros constituyentes de los contenidos del primer recipiente 1, tal como si algo de los contenidos del primer recipiente 1 estuviera unido a y sujeto por el imán 4.

35 Para realizar este lavado, al menos una zona de lavado 50 está localizada en una posición apropiada a lo largo de la primera trayectoria de proceso 11. Dentro de la zona de lavado 50 se encuentra una sonda 49, mostrada en la Fig. 16, construida para evacuar o pipetear automáticamente los contenidos del primer recipiente 1, tales como micropartículas no unidas o unidas del primer recipiente 1. Más de una sonda 49, tal como 4, pueden comprender una única zona de lavado 50. Las etapas de lavado, por ejemplo separación magnética, aspiración, distribución, se describen adicionalmente en la patente 784.

40 Cuando la contaminación es una preocupación, tal como con determinaciones de ADN/ARN, la sonda 49 puede estar formada con un tubo exterior 46 y un tubo interior 47 como se muestra en la Fig. 15. El tubo exterior 46 pueda estar sujeto de forma sustancialmente concéntrica con respecto a la sonda interior 47 mediante el miembro 46a. En algunas realizaciones, el miembro 46a puede funcionar como un conducto de transporte de fluido. En una
45 realización, el tubo exterior 46 está conectado de forma fluida a una fuente de fluido de lavado y el tubo interior 47 está conectado de forma fluida a una fuente de vacío guiada a los residuos. El fluido de lavado puede usarse para muchos propósitos, tal como para lavar químicamente las partículas no unidas de las partículas unidas a un elemento de interés mantenido en el primer recipiente 1, y también para retirar elementos indeseables, es decir contaminación, del tubo interior 47 después de que el tubo interior 47 entre en contacto con el fluido, tal como el
50 fluido en el primer recipiente 1, durante la evacuación.

55 Para mejorar los métodos para atraer las micropartículas a las paredes del primer recipiente 1, las micropartículas dentro del primer recipiente 1 pueden exponerse a una estación de imán que comprende dos imanes dispuestos adyacentes al primer recipiente 1 a lo largo de lados opuestos del primer recipiente 1.

60 Las micropartículas atraídas a la pared o paredes laterales del primer recipiente 1 puede resuspenderse en cualquier momento, tal como durante el lavado, mediante un dispositivo adecuado, tal como una mezcladora 5 mostrada en la Fig. 13. Como alternativa, puede usarse una sonda 3 ó 49 para realizar la resuspensión de fluido y/o sólido dentro del primer recipiente 1 por el movimiento apropiado del fluido dentro del primer recipiente 1. En dicha realización, el
65 fluido, tal como solución de lavado, se dispensa desde una sonda 3 ó 49 de modo que un único chorro o una pluralidad de chorros de fluido se dirige a una posición dentro del primer recipiente 1, tal como una pared vertical del

mismo, donde se espera que se encuentre el material fluido y/o sólido pertinente a resuspenderse. De este modo, el material a resuspenderse en el primer recipiente 1 puede distribuirse dentro del primer recipiente 1 como se muestra en la Fig. 17.

5 Después de completa el procesamiento de los contenidos del primer recipiente 1 de acuerdo con el formato o protocolo seleccionado, los contenidos del primer recipiente 1 se mueven desde el primer recipiente 1 y se colocan en el segundo recipiente 15 mostrado en la Fig. 3. Las adiciones de material, tal como reactivo, al segundo recipiente 15 suceden mediante la pipeta 12. El segundo recipiente 15 después se sella con el sellador 21.

10 Cuando se desean velocidades relativamente rápidas de calentamiento y enfriamiento del segundo recipiente 15, el segundo recipiente 15 puede construirse para soportar velocidades relativamente rápidas de transferencia de energía térmica usando una proporción relativamente grande de superficie calentada al volumen de los contenidos del segundo recipiente 15 y/o una o unas paredes relativamente delgadas del segundo recipiente 15.

15 Para facilitar la transferencia de los contenidos del primer recipiente 1 al segundo recipiente 15 de un modo automatizado, el segundo recipiente 15 puede construirse con una primera cámara y una segunda cámara con una apertura de la primera cámara que es relativamente más grande que una apertura de la segunda cámara. La pipeta 12 puede entrar y puede llenar la primera cámara con los contenidos del primer recipiente 1 y otros reactivos. Después, la apertura de la primera cámara puede sellarse con el sellador 21. La apertura de la segunda cámara
20 relativamente más pequeña puede restringir el movimiento de los contenidos de la primera cámara a la segunda cámara. Como alternativa, la apertura de la primera cámara puede sellarse por el sellador 21 a un primer nivel llamado "sellado blando" antes de la transferencia del recipiente a la centrifugadora 22. En este caso, después de la retirada del segundo recipiente 15 de la centrifugadora 22, la apertura de la primera cámara puede sellarse por el sellador 21 a un segundo nivel diferente del primer nivel.

25 El segundo recipiente 15 se transporta a un dispositivo de centrifugación 22 que mueve el segundo recipiente 15 de modo que los contenidos de la primera cámara se desplacen a la segunda cámara por la fuerza centrífuga. Después de que los contenidos de la primera cámara se hayan movido a la segunda cámara, el segundo recipiente 15 se retira del dispositivo de centrifugación 22 a un dispositivo de transferencia de calor para procesamiento adicional.

30 Como alternativa, el llenado del segundo recipiente 15 a su segunda cámara puede conseguirse por la fuerza inducida por la presión de los fluidos asociados a la pipeta 12, o la pipeta 12 puede introducirse en la segunda cámara del segundo recipiente 15 y de este modo llenar la segunda cámara.

Aunque el tubo o tubos capilares que tienen una construcción tipo capilar son susceptibles a velocidades deseables de transferencia de calor, el llenado de dichos tubos típicamente implica fuerza o centrifugación para mover líquido en el tubo. En otra realización, puede usarse el segundo recipiente 15 que comprende el ensamblaje 15c, ilustrado en las en Fig. 27A a 27F. En esta realización, el segundo recipiente 15 acepta contenidos a través de la apertura 57. El orificio de apertura 57 del segundo recipiente 15 es relativamente más grande que un tubo capilar para permitir el pipeteado automatizado de los contenidos en el segundo recipiente 15 sin ninguna operación secundaria, tal como
40 centrifugación. Antes de la amplificación adicional del ADN, el segundo recipiente 15 puede sellarse para reducir la contaminación. La junta hermética 15b engrana con el segundo recipiente 15 para proporcionar reducción de la contaminación y control de la evaporación. Una pared exterior 58 de la junta hermética 15b es relativamente más pequeña que una pared interior 59 del segundo recipiente 15 de modo que, cuando engrana con el segundo recipiente 15, los contenidos en el segundo recipiente 15 pueden desplazarse alrededor de la pared exterior 58. Este desplazamiento de los contenidos aumenta la proporción de transferencia de calor al área de líquido proporcionando de este modo una transferencia de calor relativamente rápida. En algunas realizaciones, la pared exterior 58 puede incluir aletas (no mostradas) de modo que las aletas engranen con la pared interior 59 del segundo recipiente 15 para posicionar la junta hermética 15b de forma sustancialmente concéntrica con respecto al segundo recipiente 15 proporcionando de este modo un desplazamiento sustancialmente uniforme de los contenidos alrededor de la pared exterior 58 de la junta hermética 15b y para transferir calor sustancialmente uniforme a los contenidos.

El segundo recipiente 15 y la junta hermética 15b son acoplables para formar el ensamblaje 15c mostrado en las Fig. 27C y 27F. Este ensamblaje 15c puede transferirse a una segunda trayectoria de proceso o módulo de termociclado/detección 16 para procesamiento adicional.

55 En una realización, las etapas de transportar el segundo recipiente 15 al dispositivo de centrifugación 22 suceden después de que la pipeta 12 añada hasta tres reactivos y la muestra al segundo recipiente 15. Un robot entonces mueve el segundo recipiente 15 a una segunda trayectoria de proceso o aparato de transferencia de calor/detección 16. El aparato 16 puede llevar el segundo recipiente 15 a una temperatura igual que o diferente de la temperatura o temperaturas a las que la primera trayectoria de proceso lleva el primer recipiente 1.

60 Las Fig. 3A y 3B ilustran una construcción del aparato de transferencia de calor/detección 16 que comprende 112 módulos de transferencia de calor/detección 16a de modo que el rendimiento de las muestras preparadas en la primera trayectoria de proceso 11 sea compatible con los tiempos de procesamiento por PCR de aproximadamente una hora producir un rendimiento de estructura de aproximadamente 100 ensayos por hora. El aparato de transferencia de calor/detección 16 puede usarse para reacciones isotérmicas, termociclado, transferencia de calor

integrada y detección, entre otros procesos. En algunas realizaciones, las funciones de transferencia de calor y las funciones de detección pueden realizarse por estructuras diferentes, por ejemplo, el aparato 16 puede comprender una estructura de transferencia de calor y una estructura de detección, que pueden localizarse de forma adyacentes, por separado o de cualquier modo apropiado. Después de la detección en el aparato 16, el segundo recipiente 15 se retira automáticamente y se desecha a los residuos por el robot o se transfiere a otro detector para determinaciones adicionales.

En la realización mostrada en las Fig. 3A y 3B, la preparación de muestra aislada puede realizarse en la primera trayectoria de proceso 11 y la amplificación y detección pueden realizarse en el aparato adyacente 16. Aquí, estos dos procesos están sustancialmente separados de modo que pueden reducirse las preocupaciones de contaminación específicas para la química de ADN/ARN.

La primera trayectoria de proceso 11 para la preparación automatizada de una muestra puede conectarse de forma funcional al aparato 16 para la amplificación y detección por un aparato adicional tal como el robot.

En algunas realizaciones, la segunda trayectoria de proceso 16 es una continuación de la primera trayectoria de proceso 11 formando de este modo una única trayectoria de proceso. En dicha realización, puede usarse cualquiera de los recipientes descritos en este documento a lo largo de la trayectoria de proceso completa, eliminando de este modo la necesidad de transferir desde el recipiente 1 al recipiente 15. En otras palabras, la muestra puede transferirse desde el recipiente de muestra 8 a un único recipiente de proceso que se usa para realizar todas las etapas descritas en este documento.

Hay otras varias posibles modificaciones a las estructuras 1a y 1b. En una modificación, la primera trayectoria de proceso 11 de las Fig. 3A y 3B puede incluir un carril de prestación de etapa de proceso, tal como la primera trayectoria de proceso 11, donde se realizar de forma selectivamente automática una etapa de proceso, y un carril de evitación de etapa de proceso donde la etapa de proceso se evita de forma selectivamente automática, posiblemente localizado para evitar una zona de lavado 50. El primer recipiente 1 que contiene la mezcla de reacción puede posicionarse de forma selectivamente automática en uno seleccionado del carril de prestación de etapa de proceso o el carril de evitación de etapa de proceso en base al formato o protocolo seleccionado similar al modo descrito en la patente 784.

En otras modificaciones, el segundo recipiente 15 podría ser un tubo capilar, un tubo que tiene características de tubo capilar, un vaso de reacción descrito en la patente de Estados Unidos nº Des. 401.700, un tubo de reacción, tal como el suministrado por Cepheid de Sunnyvale, California, un tubo similar al primer recipiente 1, y similares. El aparato de transferencia de calor/detección 16 podría utilizar tecnologías de Peltier, microondas, resistivas, aire forzado y/o calentamiento/enfriamiento de líquido. Los módulos 16a también podrían utilizar tecnologías de Peltier, IR, microondas, resistivas, aire forzado y/o calentamiento/enfriamiento de líquido, y pueden ser sustancialmente similares a los componentes del termociclador y/o detector del sistema Smart Cycles™ suministrado por Cepheid (Sunnyvale, California), los sistemas Tetrad™ o PTC-100™ suministrados por MJ Research, INC (Waltham, Massachusetts), el sistema Sprint™ suministrado por Hybaid (Franklin, Massachusetts), el sistema Multigene™ suministrado por Labnet International (Woodbridge, New Jersey), los sistemas RoboCycler™ 40 o 96 suministrados por Stratagene USA (La Jolla, California), los sistemas 480, 9600, o 9700 suministrados por Perkin-Elmer (Foster City, California), y similares.

Son posibles modificaciones adicionales de las estructuras 1a y 1b. Los siguientes ejemplos de dichas modificaciones utilizan caracteres de referencia comunes para estructuras similares.

En otra estructura 1c mostrada en la Fig. 20, el aparato de transferencia de calor/detección 16 puede integrarse en la primera trayectoria de proceso 11 como se muestra en la Fig. 20. Aquí, el primer recipiente 1 permanece en la trayectoria de proceso 11 mientras pasa a través de zonas térmicas susceptibles al formato deseado.

En una estructura 1d adicional mostrada en la Fig. 21, el primer recipiente 1 se transfiere al segundo recipiente 15 y, posteriormente, el segundo recipiente 15 pasa a través de zonas térmicas susceptible al formato deseado. Por tanto, una parte de la reacción térmica puede implementarse en la línea de procesamiento 15a del segundo recipiente 15 antes de la transferencia del segundo recipiente 15 al aparato de transferencia de calor/detección 16.

En otra estructura 1e ilustrada en la Fig. 22, la segunda trayectoria de proceso o el aparato de transferencia de calor/detección 16 pueden incluir una pluralidad de sub-trayectorias o trayectorias de transferencia de calor/detección 16b del segundo proceso individualmente controladas. Cada una de las trayectorias de transferencia de calor/detección 16b puede estar dedicada a un elemento de interés particular de un modo sustancialmente similar a la construcción del instrumento Abbott Prism®.

En una estructura adicional 1f representada en la Fig. 23, el procesamiento de los contenidos del primer recipiente 1 puede realizarse y los contenidos procesados del primer recipiente 1 transferirse a un vaso de reacción o placa 52, tal como una placa de múltiples pocillos (por ejemplo, 96 pocillos) llena con los reactivos deseados. La estructura 1f también puede incluir una región de desviación 56 en la primera trayectoria de proceso 11, como se describe en la

patente 784. La placa puede sellarse y moverse a una fila de salida 54 para la transferencia, manual o automática, al aparato adicional tal como el aparato de transferencia de calor/detección 16. En esta modificación, pueden emplearse métodos adicionales para mejorar el flujo de trabajo del laboratorio del cliente clasificando las muestras por ensayo deseado en una fila de manipulación de muestras 17 antes del procesamiento adicional. Esto permite la consolidación de los dispositivos de calentamiento y enfriamiento, tal como los varios módulos 16a dentro del aparato de transferencia de calor/detección 16, necesarios para procesar la química que requiere diferentes protocolos de calentamiento y enfriamiento para cada ensayo.

Las estructuras descritas en este documento y su uso pueden optimizarse, por ejemplo, las estructuras pueden ajustarse de modo que se aumente la cantidad de determinaciones en un periodo de tiempo dado, asignando elementos tales como determinaciones a realizar, muestras, reactivos, recipientes, etc., a través de los elementos de la estructura o estructuras.

Por ejemplo, un operario carga muestras en el manipulador de muestras 17 de la estructura en cualquier orden. Para reducir el coste por determinación o para mejorar la fiabilidad de la estructura, entre otras cosas, puede reducirse la cantidad de elementos presentes en una estructura. Algunas determinaciones, por ejemplo amplificación y detección de ADN/ARN, requieren protocolos de calentamiento y enfriamiento que pueden variar de una determinación a otra. Esto puede complicar la reducción de costes y/o elementos. Para conseguir estas reducciones, los elementos pueden distribuirse a través de los elementos de la estructura o estructuras.

En las realizaciones analizadas en este documento, un método de determinación puede constar de varios, tales como tres, procesos. En una realización, una determinación comprende un primer proceso, un segundo proceso y un tercer proceso. El primer proceso puede ser común a todas las determinaciones, tal como preparación de muestra de ADN/ARN, incubación de muestra, preparación y determinación de muestra para inmunodiagnóstico y similares. El segundo proceso, por ejemplo, amplificación y similares, puede ser específico para una determinación dada. El tercer proceso, por ejemplo, detección, puede ser común para todas las determinaciones o específico para una determinación dada.

Para asignar elementos a través de los elementos de la estructura o estructuras, las muestras se identifican y después se agrupan por los aspectos comunes en el segundo y tercer procesos. Por ejemplo, un ensayo de ADN/ARN puede procesarse de acuerdo con un protocolo, tal como el Protocolo A descrito a continuación, en un módulo 16a, 16b, 16c o 16d mientras que otro ensayo de ADN/ARN puede procesarse de acuerdo con otro protocolo, tal como el Protocolo B descrito a continuación, en otro módulo 16a, 16b, 16c o 16d. Suministrando muestras, seleccionadas por los procesos segundo y tercero comunes, desde el manipulador de muestras 17 a la trayectoria de proceso 11, puede conseguirse a asignación de los módulos 16a, 16b, 16c o 16d a una determinación o determinaciones específicas reduciendo al mismo tiempo la cantidad de módulos 16a, 16b, 16c o 16d y recipientes 52 necesarios, aumentando al mismo tiempo el rendimiento.

La clasificación de muestras puede comprender la identificación de la información de la muestra leyendo un código de barras en el recipiente 8 sujeto por el manipulador de muestras 17 con un lector de código de barras. Los recipientes 8 después pueden clasificarse (mecánicamente) con otros recipientes 8 dentro de un carro 27 dado y después los carros 27 pueden clasificarse con otros carros 27 en el manipulador de muestras 17 por las determinaciones que tienen los procesos segundo y tercero comunes. Después de la clasificación, las muestras de los recipientes 8 se transfieren al recipiente 1 por la pipeta 19. Como alternativa, la clasificación de la muestra puede conseguirse por la transferencia selectiva con la pipeta 19 de la muestra del recipiente 8 al recipiente 1 en la trayectoria de proceso 11 en base al orden clasificado predeterminado.

Una vez la muestra está en el recipiente 1 en la trayectoria de proceso 11, se realiza el primer proceso que comprende el método de determinación. Después de que finalice el primer proceso, dependiendo de la estructura particular usada, el segundo y/o tercer procesos pueden suceder en la trayectoria de proceso 11, en uno o más módulos 16a, 16b, 16c o 16d, o en un aparato diferente.

Clasificando o agrupando las muestras de acuerdo con el segundo y/o tercer procesos comunes, puede asignarse una cantidad óptima de módulos 16a, 16b, 16c o 16d para determinar un elemento de interés dado, a saber, puede discernirse la cantidad mayor de determinaciones de un elemento de interés dado, pueden clasificarse adecuadamente las muestras asociadas, y pueden duplicarse apropiadamente los elementos o artículos de o en la estructura o estructuras, tales como recipientes, reactivos y similares, sobre dos o más módulos 16a, 16b, 16c o 16d en una estructura o estructuras. Asimismo, pueden duplicarse dos o más módulos 16a, 16b, 16c o 16d en base a protocolos específicos de determinación.

La Figura 22 muestra otra estructura 1e donde los módulos 16b pueden duplicarse de acuerdo con los resultados de la clasificación de muestras. Las Figuras 23 y 24 muestran otras estructuras 1f y 1g donde los módulos 16 pueden estar localizados exteriormente a la estructura o estructuras. Aquí, las muestras clasificadas pueden duplicarse a través de múltiples módulos 16 exteriores a la estructura o estructuras 1f y 1g.

La Figura 20 muestra otra estructura 1c donde el módulo 16 está integrado en la trayectoria de proceso 11. La clasificación de muestras aquí permite que la trayectoria de proceso 11 se programe para una determinación durante un primer periodo de tiempo y después se programa para otra determinación durante un segundo periodo de tiempo.

- 5 En aplicaciones que permiten clasificar muestras por determinación en la fila de manipulación de muestras 17 antes del procesamiento adicional, puede ser deseable formar agrupaciones relativamente pequeñas. El tamaño de agrupamiento puede determinar el tamaño de la placa 52 y su correspondiente aparato de transferencia de calor/detección 16. En una estructura 1i representada en la Fig. 26, las muestras pueden clasificarse por determinación en agrupaciones relativamente pequeñas incluyendo aproximadamente doce muestras. La placa 52 y el módulo de termociclado/detección 16c dentro del módulo de termociclado/detección 16 están ambos configurados para acomodar agrupaciones de muestras proporcionando al módulo 16c un control individual de cada agrupación de doce. La estructura 1i puede reducir la cantidad de módulos de termociclado/detección 16c requeridos para mantener el rendimiento deseado.
- 10
- 15 Pueden proporcionarse refuerzos adicionales, tal como con software que controla la estructura, para gestionar las listas de distribución de ensayo, para generar mapas de carga de reactivo, para hacer sugerencias de carga de reactivo, y para gestionar los datos.
- 20 En una estructura 1g adicional mostrada en la Fig. 24, puede realizarse la preparación de los contenidos del primer recipiente 1b y los contenidos preparados del primer recipiente 1 pueden transferirse a otro recipiente o placa. El recipiente se mueve a una fila de salida para la transferencia manual o automática a un aparato adicional que realiza la adición de reactivo, transferencia de calor, y detección.
- 25 En una estructura 1h adicional representada en la Fig. 25, las muestras no tienen que clasificarse en la fila de entrada de muestras 17, y se reduce la cantidad de módulos de termociclado/detección 16d requeridos. En esta estructura 1h, el segundo recipiente 15 se transfiere al módulo de termociclado 16d, estando cada módulo 16d individualmente controlado y teniendo cada uno un detector. El módulo 16d puede transferir térmicamente el segundo recipiente 15 a través de una pluralidad, tal como aproximadamente dos o tres, zonas térmicas dentro de un carrusel sobre varias posiciones. Una posición en el carrusel contiene un detector. El módulo 16d está diseñado para aceptar recipientes 15 adicionales secuencialmente mientras que otros recipientes 15 se están procesando dentro del módulo 16d. Como alternativa, el módulo 16d puede cargarse completamente con recipientes 15 y todos los recipientes pueden procesarse de forma sustancialmente simultánea.
- 30
- 35 Otras realizaciones del módulo 16d se ilustran en las Fig. 30A, 30B, 31, 32A y 32B. Se usan números de referencia comunes para indicar estructuras similares en las Fig. 30A, 30B, 31, 32A y 32B. Estas otras realizaciones del módulo 16d pueden usarse para amplificación térmica y detección de productos de PCR, por ejemplo.
- 40 Una placa 70 tiene al menos un compartimento o pocillo 71 donde puede suceder la amplificación térmica. Aunque las realizaciones de las Fig. 30B y 32B incluyen 8 pocillos 71, la cantidad de pocillos 71 puede modificarse según se desee. El pocillo 71 puede estar numerado y puede estar codificado con barras para facilitar la identificación. De este modo, puede comprobarse la posición, contenidos, etc. del pocillo 71 a máquina, tal como con óptica. En algunas realizaciones, la placa 70 puede ser un elemento desechable fácilmente retirado de la estructura asociada.
- 45 Puede unirse un pocillo 71 en al menos un lateral por un separador 72 para reducir la exposición de los contenidos de un pocillo 71 a un contaminante. Para reducir adicionalmente la exposición a un contaminante, el pocillo 71 puede estar cubierto o sellado de forma amovible.
- 50 La placa 70 está conectada de forma funcional con un motor 76 (Fig. 31), tal como un motor paso a paso, un servo motor o similares controlado por un microprocesador y similares, por un árbol de transmisión 73 proporcionando de este modo la rotación controlada deseada de la placa 70.
- 55 Los contenidos del recipiente 8 pueden transferirse desde la primera trayectoria de proceso 11 al pocillo 71 para amplificación y detección. Para proporcionar una exposición térmica deseada de la placa 70 y el pocillo 71, se asocia térmicamente al menos un calentador 74 con la placa 70. Si se desean múltiples o diferentes exposiciones térmicas, entonces puede incluirse una cantidad apropiada de calentadores 74. Como se muestra en las Fig. 30B y 32B, se disponen cuatro (4) calentadores 74 en asociación térmica con la placa 70 proporcionando de este modo cuatro diferentes temperaturas o diferentes exposiciones térmicas. El calentador 74 puede utilizar tecnología eléctrica, microondas, de efecto Peltier, aire forzado o similares.
- 60 El calentador 74 puede funcionar de tal modo que el pocillo 71 esté a una temperatura deseada antes o después de la adición de los contenidos al pocillo 71. En algunas realizaciones, el calentador 74 puede separarse del pocillo 70 de modo que la placa 70 esté conectada de forma funcional con el calentador 74 antes o después de la adición de los contenidos al pocillo 71 en la placa 70.
- 65 Según rota la placa 70, el pocillo 71 y sus contenidos se exponen o llevan a la temperatura proporcionada por el calentador adyacente 74. Como las variaciones térmicas pueden ser cíclicas, es decir, repetitivas de un patrón dado,

la rotación de la placa 70 puede llevar al pocillo 71 y sus contenidos a la temperatura o temperaturas deseadas en la secuencia deseada durante un periodo de tiempo deseado. Por tanto, el pocillo 71 y sus contenidos pueden experimentar zonas de temperatura consecutivas, bien definidas según rota la placa 70. Cada calentador 74 puede corresponder a temperaturas específicas para una reacción dada, tal como fusión, hibridación, extensión, etc., definidas por la determinación particular que se está realizando.

Un periodo de tiempo durante el cual un pocillo dado 71 está localizado adyacente a un calentador dado 74 se determina por la velocidad de rotación de la placa 70. En algunas utilizaciones, varias rotaciones o movimientos por etapas de la placa 70 pueden ser proporcionales a varios ciclos realizados por un termociclador actualmente disponible. La velocidad de rotación de la placa 70 puede estar controlada de tal modo que el pocillo 71 se posicione adyacente a un calentador 74 durante un periodo de tiempo especificado. Por ejemplo, un primer calentador 74 puede llevar al pocillo 71 a una temperatura capaz de disociar, o fundir, las hebras de ADN bicatenario. Un segundo calentador 74, adyacente al primer calentador 74, puede llevar el pocillo 71 a una temperatura que induce la asociación de las hebras complementarias, tal como una diana y un cebador, o una diana y una sonda. El segundo calentador 74 u otro calentador 74 puede usarse para permitir la elongación enzimática por parte de la polimerasa del cebador, y el pocillo 71 se posiciona adyacente a ese calentador 74 durante un tiempo suficiente para que finalice la reacción. Ajustando la velocidad de rotación de la placa 70, el "área" térmica, es decir, el área en que el calentador 74 puede llevar el pocillo 71 y sus contenidos a una temperatura asociada con el calentador 74, del calentador 74 y los valores de temperatura asociados con el calentador 74, pueden conseguirse los parámetros óptimos de termociclado para un cierto ensayo.

Una vez se ha completado la exposición térmica deseada del pocillo 71, el elemento de interés presente en el pocillo 71 puede detectarse por el detector 75. Si el pocillo 71 se selló, entonces puede retirarse la junta hermética o, como alternativa, la junta hermética puede hacerse de un material que permita la transmisión óptica de modo que el detector 75 pueda controlar el pocillo 71 y detectar el elemento de interés, si está presente. El detector 75 también puede leer un código de barras asociado con la placa 70 o el pocillo 71.

El detector 75 puede usarse de un modo dinámico (tiempo real), tal como para detectar, a tiempo real, los productos de PCR leyendo el pocillo 71 según se mueve con respecto al detector 75. En algunas realizaciones, el detector 75 puede leer el pocillo 71 cada n veces que el pocillo 71 encuentra el detector 75. La cantidad n puede determinarse para permitir comparar el estado del pocillo 71 con un umbral predeterminado en un momento o momentos predeterminados. El detector 75 puede usarse para lecturas estáticas de punto final.

El detector 75 puede ser estacionario con respecto a la placa 70 o puede moverse con respecto a la placa 70. Si están presentes múltiples placas 70, entonces pueden usarse múltiples detectores 75, tal como un detector 75 para cada placa 70. Puede usarse fibra óptica para conducir la luz de un pocillo 71 al detector 75.

El detector 75 puede usar una fuente de luz para iluminar los contenidos de un pocillo 71 a una única o múltiples longitudes de onda, acomodando de este modo la reducción de datos del detector múltiplex 75 de la intensidad de emisión de las múltiples longitudes de onda a longitudes de onda concretas, por ejemplo. En algunas realizaciones, el detector 75 puede proporcionar detección individual o paralela de una única o múltiples longitudes de onda, tal como emisiones de fluorescencia desde el pocillo 71.

Se muestra otro módulo 16h en la Fig. 33. Este módulo 16h incluye un conducto de transporte de fluido 77 dispuesto dentro de un bloque 78. El conducto 77 puede estar formado como una bobina 79 en el bloque 78. El bloque 78 se construye con elementos conductores adecuados de la energía térmica para formar al menos una primera zona térmica 80A que tiene una primera temperatura y una segunda zona térmica 80B que tiene una segunda temperatura diferente de la primera temperatura. Con esta construcción, algunas partes de la bobina 79 están en una zona térmica 80A o 80B diferentes de otras partes de la bobina 79 mientras que algunas partes de la bobina 79 están en la misma zona térmica 80A o 80B.

Los contenidos o fluido del recipiente 1, 8 o 15 pueden transferirse desde la primera trayectoria de proceso 11 a una entrada 81 del conducto 77. El fluido se fuerza a fluir desde la entrada 81 a través de la bobina 79 por un medio adecuado, tal como una bomba, acción capilar, etc. Según fluye el flujo a través de la bobina 79, el fluido encuentra o se lleva a diferentes temperaturas según se mueve entre las zonas térmicas 80A y 80B.

Las temperaturas asociadas con las zonas térmicas 80A y 80B pueden elegirse para coincidir con las temperaturas de las amplificaciones específicas de PCR. En esta realización, la cantidad de giros, o bucles, que comprenden la bobina 79 es equivalente a la cantidad de ciclos realizados por un termociclador actualmente disponible. El flujo de fluido en la bobina 79 se controla de tal modo que el fluido reside en cada zona térmica 80A o 80B un periodo de tiempo especificado. Por ejemplo, una zona térmica 80B puede llevar el fluido a una temperatura capaz de disociar, o fundir, las hebras de ADN bicatenario. La otra zona térmica 80A puede llevar el fluido a una temperatura que induce la asociación de las hebras complementarias, tal como una diana y un cebador, o una diana y una sonda. Esta misma zona térmica 80A puede usarse para permitir la elongación enzimática por parte de la polimerasa del cebador. Por supuesto, el flujo de fluido se ajusta para exponer el fluido a una zona térmica 80A o 80B durante un periodo de tiempo suficiente para finalizar la reacción. Se dispone un detector 75 adyacente a la bobina 79 para

controlar el estado del fluido dentro de la bobina 79 de un modo sustancialmente similar al descrito anteriormente.

El fluido correspondiente a diversas muestras puede introducirse en el conducto 77 separado por otro fluido adecuado, tal como aire, un tampón y similares.

5 Puede usarse cualquier módulo de transferencia de calor/detección en el aparato 16. Por ejemplo, el aparato 16 puede usar métodos descritos en la patente de Estados Unidos 5.576.218, cedida al cesionario del presente caso. La descripción de la patente '218 se incorpora en este documento en su totalidad.

10 El módulo 16a mostrado en las Fig. 3A y 3B puede proporcionar el termociclado de los contenidos de reacción en el segundo recipiente 15 con el uso de fluidos calentados o enfriados como se muestra en la Figura 29. El fluido se almacena en el depósito 65 y se calienta o enfría por el regulador térmico 66. El fluido se guía al módulo 16a a través de la abertura 16e en momentos deseados por el ventilador o bomba reguladora 67. La transferencia de calor sucede entre los contenidos en el segundo recipiente 15 y el fluido calentado o enfriado. La cantidad medida de fluido transferida al módulo 16a determina el tiempo que los contenidos en el segundo recipiente 15 permanecerán a una temperatura dada. La evacuación de fluido desde el módulo 16a sucede a través de la abertura 16f con el uso de la válvula 68 y/o bombas adicionales o gravedad al recipiente 65 o a residuos. Dado que la masa térmica del segundo recipiente 15, los contenidos del segundo recipiente 15 y el fluido medido contenido en el recipiente 65 son conocidos, puede calcularse y predecirse la temperatura de una interacción del fluido medido con el segundo recipiente 15 reduciendo de este modo la necesidad de controlar la temperatura en la superficie de contacto del fluido con el segundo recipiente 15.

25 Pueden conseguirse diferentes temperaturas de los contenidos en el segundo recipiente 15, por ejemplo, añadiendo bombas y aberturas de depósito adicionales, tal como la abertura 16g mostrada en la Fig. 29. Para potenciar el rendimiento de la rápida transferencia de calor, el segundo recipiente 15 puede construirse como una bolsa de una película polimérica delgada. Además, el elemento térmico 69 puede posicionarse adyacente a y en contacto con el módulo 16a y controlarse a una temperatura deseada.

30 La orientación de la óptica del detector al segundo recipiente 15 o 15d, por ejemplo, puede conseguirse de muchos modos, estando uno de ellos mostrado en la Fig. 28. El segundo recipiente 15d puede incluir al menos una primera cara 60 en un primer plano axial, denominado 'YZ', y al menos una segunda cara 61 en un segundo plano axial 'XY'. Una fuente óptica 62 puede localizarse adyacente a la primera cara 60 y un detector óptico 63 puede localizarse adyacente a una segunda cara 61 opuesta a la primera cara 60 de modo que se induzca la excitación de un marcador asociado con un elemento de interés por la fuente óptica 62 y se detecte la emisión de una señal, tal como luz, desde el marcador por el detector o par detector 63. La posición relativa de un primer plano axial es diferente del segundo plano axial para proporcionar un área aumentada de recogida de señal. El detector o par detector 63 puede ser un único fotodiodo, fotodiodo cuadrante, serie de diodos, tubo fotomultiplicador, o cualquier combinación de estos dispositivos de detección. La combinación de la óptica con elementos de calentamiento puede hacerse con el uso de elementos de calentamiento transparentes 64 montados en material transparente, tal como vidrio, estando localizados los calentadores adyacentes a al menos una de las segundas caras del segundo recipiente 15d, y descansando posiblemente sobre el segundo plano. En algunas realizaciones, la fuente óptica 62 puede descansar sobre un plano sustancialmente ortogonal al detector o par detector 63. En esta configuración óptica, el segundo recipiente 15d podría ser un tubo de reacción suministrado por Cepheid de Sunnyvale, CA, o podría ser cualquier configuración de recipiente de reacción incluyendo, aunque sin limitación, una forma sustancialmente hemisférica, esférica, cúbica, o tetraédrica.

50 Debe apreciarse que pueden conectarse módulos de procesamiento adicionales para la preparación de los contenidos del primer recipiente 1, el inmunodiagnóstico, y/o determinación junto con un procesador robótico y/o de sistema común, tal como un ordenador y similares. También debe apreciarse que el aparato de transferencia de calor/detección 16 podría aceptar los contenidos del primer recipiente 1 u otra muestra, procesados o no, desde otra trayectoria de proceso no acoplada de forma funcional a las estructuras 1a a 1i.

55 Los elementos descritos que comprenden las estructuras 1a a 1i pueden hacerse funcionar de forma selectivamente automática y/o manual en momentos deseados para conseguir una determinación deseada de un elemento de interés. Las funciones de los elementos pueden realizarse en cualquier orden deseado cualquier cantidad de veces deseada para conseguir los resultados deseados. Los métodos de funcionamiento y los elementos, tales como reactivos y similares, usados pueden ser sustancialmente similares a los descritos en la patente de Estados Unidos nº 5.234.809, cuya descripción se incorpora en este documento en su totalidad.

60 El siguiente ejemplo de un protocolo de extracción de muestra de ADN/ARN y protocolo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ilustra dicha aplicación. Los periodos de tiempo, temperaturas, volúmenes y elementos (recipientes, soluciones, reactivos, etc.) usados pueden ajustarse según se desee. Los números de posición corresponden a la estructura 1b de las Fig. 3A y 3B. Sin embargo, los números de posición también pueden indicar el número de movimientos por etapas a lo largo de una trayectoria de proceso del mismo modo que el usado para los diversos formatos de ensayo descritos en la patente '784.

Protocolo de preparación de muestra de 1 tubo de ADN/ARN 20-20 minutos y protocolo de punto final de PCR de 1 tubo 1,5 h**Preparación de muestra**

5	0 Segundos - En la posición 0:	El instrumento carga el primer recipiente 1 en la primera trayectoria de proceso 11
10	1-36 Segundos - En la posición 1:	La pipeta 19 acopla una punta de pipeta desechable 28, aspira las micropartículas magnéticamente sensibles (aproximadamente 0,1 ml) del recipiente 31 en el área de almacenamiento de reactivo 18, y dispensa esas micropartículas en el primer recipiente 1 en la Posición 1. La punta de pipeta desechable 28 se lava con fluido en cubeta de lavado 23. La pipeta 19 aspira otro reactivo (aproximadamente 0,05 ml), tal como un control interno y similares, de un recipiente localizado en el área de manipulación de reactivo 13, dispensa ese reactivo en el primer recipiente 1, y la punta de pipeta desechable 28 se lava con fluido en la cubeta de lavado 23 una segunda vez. La muestra (aproximadamente 1 ml) dispensada en el recipiente 8 se aspira por la pipeta 19 y se dispensa en el primer recipiente 1. La punta de pipeta desechable 28 se retira de la pipeta 19 y se deposita en el residuo de puntas 24. Como alternativa, puede eliminarse el lavado de pipeta realizado después de dispensar las micropartículas. En este caso, las micropartículas y el control interno se aspiran y dispensan en el primer recipiente 1 de forma sustancialmente simultánea o secuencial. Como alternativa, puede eliminarse un subconjunto o todos los lavados con líquido, en cuyo caso, las micropartículas, los controles internos y la muestra pueden aspirarse y dispensarse simultánea y/o secuencialmente en el primer recipiente 1.
15		
20		
25		
30	37-72 Segundos - En la posición 2:	Una boquilla dispensadora acoplada a la primera trayectoria de proceso 11 se conecta de forma fluida a un recipiente de reactivo, tal como un frasco de reactivo 32 como se muestra en las Fig. 5B y 19, que contiene una solución de lisis. Se dispensan aproximadamente 6 ml de solución de lisis, a temperatura ambiente o a aproximadamente 37 grados Celsius, al primer recipiente 1.
35		
40	73-108 Segundos - En la posición 3:	Los contenidos del primer recipiente 1 se mezclan con la mezcladora 5. Los contenidos del primer recipiente 1 se incuban a aproximadamente 37 grados Celsius.
45	109-1260 Segundos - En las posiciones 4 a 35:	Se continúa la incubación durante aproximadamente 19,8 minutos a aproximadamente 37 grados Celsius. Los contenidos del primer recipiente 1 se mezclan en aproximadamente 648 segundos y en aproximadamente 1224 segundos. La mezcla periódica de los contenidos del primer recipiente 1 potencia la reacción.
50	1261-1296 Segundos - En la posición 36:	El elemento de interés unido a las micropartículas se captura en la pared lateral del primer recipiente 1 con imán 4.
55	1297-1332 Segundos - En la posición 37:	Los elementos que comprenden la zona de lavado 50 realizan funciones de lavado, descritas en este documento, que comprenden separación magnética y aspiración y distribución de fluidos con la sonda 49. Específicamente, las micropartículas se separan del resto de los contenidos del primer recipiente 1 por el imán 4 y la sonda 49 retira los contenidos no separados del primer recipiente 1. Se dispensa una solución de lavado (tampón) desde la sonda 49 en el primer recipiente 1. Se lava la sonda 49. Como alternativa, las funciones de lavado realizadas por separado en, por ejemplo, las posiciones 36 y 37 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
60		
65	1333-1368 Segundos - En la posición 38:	La sonda 49 realiza las funciones de lavado y distribución. La mezcladora 5 proporciona la resuspensión de las micropartículas en fluido, específicamente la solución de lavado nº 1 en este ejemplo, en el primer recipiente 1. Como alternativa, la resuspensión de las

5		micropartículas puede realizarse con una distribución apropiada de fluido en el primer recipiente 1 como se ha descrito anteriormente con respecto a la Fig. 17. Como alternativa, las funciones realizadas en las posiciones 36, 37, y/o 38 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
10	1369-1404 Segundos - En la posición 39:	El elemento de interés unido a las micropartículas se captura en la pared lateral del primer recipiente 1 con el imán 4. Los elementos que comprenden la zona de lavado 50 realizan funciones de lavado, descritas en este documento, que comprenden separación magnética y aspiración y distribución de fluidos con la sonda 49. Específicamente, las micropartículas se separan del resto de los contenidos del primer recipiente 1 por el imán 4 y la sonda 49 retira los contenidos no separados del primer recipiente 1. Se lava la sonda 49. Como alternativa, las funciones de lavado realizadas por separado en, por ejemplo las posiciones 36 y 37 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
15		
20	1405-1440 Segundos - En la posición 40:	La sonda 49 realiza las funciones de lavado y distribución. La mezcladora 5 proporciona resuspensión de las micropartículas en fluido en el primer recipiente 1. Como alternativa, la resuspensión de las micropartículas puede realizarse con distribución apropiada del fluido en el primer recipiente 1 como se ha descrito anteriormente con respecto a la Fig. 17. Las funciones realizadas en las posiciones 36, 37, y/o 38 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
25		
30	1441-1476 Segundos - En la posición 41:	El elemento de interés unido a las micropartículas se captura en la pared lateral del primer recipiente 1 con el imán 4. Los elementos que comprenden la zona de lavado 50 realizan funciones de lavado, descritas en este documento, que comprenden separación magnética y aspiración y distribución de los fluidos con la sonda 49. Específicamente, las micropartículas se separan del resto de los contenidos del primer recipiente 1 por el imán 4 y la sonda 49 retira los contenidos no separados del primer recipiente 1. Se dispensa una solución de lavado (tampón) desde la sonda 49 en el primer recipiente 1. Se lava la sonda 49. Como alternativa, las funciones de lavado realizadas por separado en, por ejemplo las posiciones 36 y 37 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
35		
40		
45	1477-1512 Segundos - En la posición 42:	La sonda 49 realiza las funciones de lavado y distribución. La mezcladora proporciona resuspensión de las micropartículas en fluido, específicamente la solución de lavado nº 2 en este ejemplo, en el primer recipiente 1. Como alternativa, la resuspensión de las micropartículas puede realizarse con distribución apropiada de fluido en el primer recipiente 1 como se ha descrito anteriormente con respecto a la Fig. 17. Las funciones realizadas en las posiciones 36, 37, y/o 38 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
50		
55	1513-1548 Segundos - En la posición 43:	El elemento de interés unido a las micropartículas se captura en la pared lateral del primer recipiente 1 con el imán 4. Los elementos que comprenden la zona de lavado 50 realizan funciones de lavado, descritas en este documento, que comprenden separación magnética y aspiración y distribución de los fluidos con la sonda 49. Específicamente, las micropartículas se separan del resto de los contenidos del primer recipiente 1 por el imán 4 y la sonda 49 retira los contenidos no separados del primer recipiente 1. Se dispensa una solución de lavado (tampón) desde la sonda 49 en el primer recipiente 1. Se lava la sonda 49. Como alternativa, las funciones de lavado realizadas por separado en, por ejemplo las posiciones 36 y 37 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
60		
65	1549-1584 Segundos - En la posición 44:	La sonda 49 realiza las funciones de lavado y distribución. La

5		mezcladora 5 proporciona resuspensión de las micropartículas en fluido, específicamente la solución de lavado nº 2 en este ejemplo, en el primer recipiente 1. Como alternativa, la resuspensión de las micropartículas puede realizarse con distribución apropiada de fluido en el primer recipiente 1 como se ha descrito anteriormente con respecto a la Fig. 17.
10	1584-1620 Segundos - En la posición 45:	El elemento de interés unido a las micropartículas se captura en la pared lateral del primer recipiente 1 con el imán 4. Los elementos que comprenden la zona de lavado 50 realizan funciones de lavado, descritas en este documento, que comprenden separación magnética y aspiración y distribución de los fluidos con la sonda 49. Específicamente, las micropartículas se separan del resto de los contenidos del primer recipiente 1 por el imán 4 y la sonda 49 retira los contenidos no separados del primer recipiente 1. Se lava la sonda 49. Como alternativa, las funciones de lavado realizadas por separado en, por ejemplo las posiciones 36 y 37 pueden combinarse en una posición en la primera trayectoria de proceso 11.
20	1621-1656 Segundos - En la posición 46:	Una bomba, asociada de forma funcional con la primera trayectoria de proceso 11, conectada forma fluida con una boquilla dispensadora, y acoplada de forma fluida con la primera trayectoria de proceso 11, y un recipiente de reactivo, tal como el recipiente 29 mostrado en las Fig. 5E y 19, induce la distribución de un fluido, tal como un reactivo de elución, al primer recipiente 1. En una realización, se dispensan aproximadamente 80 µl de reactivo de elución a temperatura ambiente o, como alternativa, a aproximadamente 70 grados Celsius.
30	1657-2844 Segundos - En las posiciones 47 - 76:	Los contenidos del primer recipiente 1 se incuban, durante un periodo de aproximadamente 19,8 minutos, en este ejemplo a aproximadamente 37 grados Celsius, o a una temperatura sustancialmente dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 grados Celsius. La mezcla periódica potencia las reacciones entre los elementos de los contenidos del primer recipiente 1. El reactivo de elución libera el elemento de interés de las micropartículas.
35		
40	Ensayo	
45	2845-2880 Segundos - En la posición 77:	En la posición 76, la pipeta 12 acopla una punta de pipeta desechable 28, aspira un primer reactivo de un recipiente en el área de almacenamiento de reactivo 13, y dispensa ese reactivo en el segundo recipiente 15 en la línea procesadora de recipiente 15a. La punta de pipeta desechable 28 se lava con fluido en la cubeta de lavado 24. La pipeta 12 aspira un segundo reactivo de un recipiente en el área de manipulación de reactivo 13, dispensa el segundo reactivo en el segundo recipiente 15, y la punta de pipeta desechable 28 se lava en la cubeta de lavado 24. Se aspira un tercer reactivo en la punta de pipeta 28 desde un recipiente en el área de manipulación de reactivo 13, y los contenidos del primer recipiente 1 que contienen el elemento de interés, aproximadamente 50 µl, se aspiran del primer recipiente 1 en la posición 77 de la primera trayectoria de proceso 11 a la punta de pipeta 28. El tercer reactivo y los contenidos aspirados del primer recipiente 1 se dispensan desde la punta de pipeta 28 en el segundo recipiente 15 y la pipeta 12 expulsa la punta de pipeta desechable 28 al residuo de puntas 24. Como alternativa, el tercer reactivo puede dispensarse en el primer recipiente 1 en la primera trayectoria de proceso 11 en la posición 76 por la pipeta 12 o por otra boquilla dispensadora en la primera trayectoria de proceso 11. En otra realización, las aspiraciones del primer reactivo y el segundo reactivo pueden completarse, sin lavar la pipeta 12 entre las aspiraciones, y los reactivos pueden dispensarse en el segundo recipiente 15 de forma sustancialmente simultánea. Los volúmenes de cada uno de los tres reactivos pueden estar sustancialmente dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 µl. Si se deseara detectar más de un elemento de interés en una
50		
55		
60		
65		

5		muestra dada, pueden transferirse partes de los contenidos del primer recipiente 1 a varios recipientes 15 correspondientes. Estas múltiples transferencias de los contenidos del primer recipiente 1 pueden suceder desde la posición 77 o, como alternativa, pueden suceder desde la posición 77 y la posterior o posteriores posiciones. Si tiene que determinarse una cantidad relativamente grande, tal como aproximadamente 15, de elementos de interés a partir de una muestra, entonces pueden suceder múltiples aspiraciones y distribuciones desde el recipiente 8 y/o el primer recipiente 1 por las pipetas 19 y/o 12.
10		
	2881-2916 Segundos -	
15		El segundo recipiente 15 se transporta en la línea procesadora de recipiente 15a hasta el sellador 21 donde se sella el segundo recipiente 15. El segundo recipiente 15 sellado se transporta a la centrifugadora 22 donde los contenidos en la parte superior del segundo recipiente 15 se mueven hasta la parte inferior del segundo recipiente 15.
20	2917-2952 Segundos -	
		Un robot acopla el segundo recipiente 15, y coloca el segundo recipiente 15 en un módulo de transferencia de calor/detección 16a donde el segundo recipiente 15 se expone a un ciclo térmico y se detecta el elemento de interés en el segundo recipiente 15.
25	2953-8352 Segundos -	
		<u>Protocolos de termociclado específicos de ensayo.</u> El segundo recipiente 15 experimenta un protocolo de termociclado especificado. Los siguientes son unos pocos ejemplos de dicho protocolo.
		<u>Protocolo A</u>
30		1. aproximadamente 59 grados Celsius durante aproximadamente 30 minutos. Un ciclo
		2. aproximadamente 95 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 54 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 72 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos. 4 ciclos
35		3. aproximadamente 90 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 59 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 72 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos. 46 ciclos
40		4. aproximadamente 94 grados Celsius durante aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 45 grados Celsius durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 25 grados Celsius durante aproximadamente 10 min. 1 ciclo
45		<u>Protocolo B</u>
		1. aproximadamente 94 grados Celsius durante aproximadamente 10 minutos. Un ciclo.
50		2. aproximadamente 94 grados Celsius durante aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 58 grados Celsius durante aproximadamente 1 minuto. 45 ciclos.
		3. aproximadamente 58 grados Celsius durante aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 94 grados Celsius durante aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 55 grados Celsius durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 25 grados Celsius y mantener.
55		
		<u>Protocolo C</u>
60		1. aproximadamente 95 grados Celsius durante aproximadamente 9,5 minutos. Un ciclo.
		2. aproximadamente 95 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 59 grados Celsius durante aproximadamente 1 minuto. 41 ciclos.
65		3. aproximadamente 95 grados Celsius durante aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 25 grados Celsius durante

aproximadamente 10 minutos. Un ciclo

8353-8388 Segundos -

5 Después de completar el protocolo particular de termociclado seleccionado, se detecta el elemento de interés en el segundo recipiente 15 y se desecha el segundo recipiente 15. Se presenta un resultado de las etapas anteriores.

10 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, la lisis puede incluir el uso de un pulso o pulsos eléctricos inducidos o sonicación mediante lo cual los pulsos causan que el ADN/ARN se exponga en forma no dañada antes de la unión. El pulso o pulsos eléctricos también pueden usarse para reducir la probabilidad de contaminación, tal como contaminación de una muestra a otra, de un reactivo a otro, de una muestra al reactivo, y/o de un reactivo a la muestra.

15 Además del método o protocolo de ADN/ARN descrito anteriormente, el método realizado por las estructuras 1a a 1g pueden ser un método inmunogénico. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 5.795.784 enumera diversos métodos o formatos que pueden ejecutarse con las estructuras 1a a 1g descritas anteriormente, posiblemente con modificación apropiada. Además, la extracción de ADN/ARN podría amplificarse y detectarse con las estructuras 1a a 1g, o alternativamente transportarse a otra estructura 1a o una estructura diferente, tal como las descritas en la patente 784 y similares, para procesamiento adicional. Debe entenderse que el primer recipiente 1 podría sellarse por un medio adecuado, si se desea.

20 En otra realización, los contenidos del primer recipiente 1, después del procesamiento analizado anteriormente, pueden transferirse desde la posición 76 en la primera trayectoria de proceso 11 hasta una célula óptica de flujo en la estructura. La célula óptica de flujo es sustancialmente similar a la descrita en las siguientes patentes de Estados Unidos: 5.589.394, 5.601.234, 5.631.165, 5.631.730, 5.656.499, 5.812.419, y 5.891.734. El elemento de interés en la muestra puede detectarse con la célula óptica de flujo.

30 En una modificación de esta realización, la muestra directamente del primer recipiente 1, 8, 15, u otro recipiente que porte la muestra, puede transferirse a una cubeta de recepción de muestras en la estructura. La muestra puede mezclarse e incubarse adecuadamente con un reactivo que contiene un marcador. El reactivo puede formularse de tal modo que el marcador encuentre o pase a través de la célula y/o membranas nucleares en la muestra, permitiendo de este modo que el marcado se una o llegue a asociarse de otro modo con el elemento de interés en la muestra independientemente de dónde esté localizado el elemento de interés dentro de la muestra. Si el marcador no encuentra el elemento de interés en la muestra, tal como si no está presente el elemento de interés en la muestra o si todos los elementos de interés en la muestra ya están asociados con un marcador, entonces el marcador o el exceso de marcador puede retirarse por métodos adecuados, tal como separación, lavado, etc. La muestra, que posiblemente contiene un elemento de interés asociado con un marcador, se pasa a la célula óptica de flujo en la estructura y se detecta el marcador por la óptica asociada con la célula de flujo, indicando de este modo la presencia del elemento de interés.

40 Se muestra esquemáticamente una construcción ejemplar de un circuito eléctrico 82 que puede usarse con las estructuras descritas en este documento en la Fig. 34. Puede usarse un primer pulso eléctrico inducido o voltaje, proporcionado a una magnitud y frecuencia determinadas por el circuito 82, para reducir la probabilidad de contaminación de los elementos de las estructuras. Además, puede usarse un segundo pulso eléctrico inducido o voltaje para lisar las células, o proporcionar otros efectos deseables, tales como liberación de un elemento de interés desde un miembro de unión.

50 Como se muestra en la realización ilustrada en la Fig. 34, se conecta una fuente de energía eléctrica 84 de aproximadamente 120 VAC RMS a una frecuencia sustancialmente dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 Hertzios a un devanado lateral primario de un transformador de aislamiento fusionado 85 que proporciona aislamiento eléctrico de la fuente de energía 84 mediante un acoplamiento magnético mutuo. Un devanado lateral secundario del transformador 85 traduce la fuente de energía lateral primaria 84 en una proporción 1:1.

55 El 120VAC RMS lateral secundario se convierte posteriormente en un voltaje de CC mediante una conexión a un rectificador puente de onda completa y un condensador de filtro 86. La corriente de salida del rectificador y el condensador de filtro 86 se transfiere a través de un circuito regulador de alto voltaje ajustable 87 para producir una corriente de salida positiva muy filtrada y regulada de 1,25 VDC a 100 VDC. La corriente de salida del regulador 87 después está conectada a un resistor limitante de corriente no inductor 88 de suficiente resistencia y vatiaje para reducir el flujo de corriente a un nivel de corriente predeterminado.

60 La corriente de salida del resistor 88 después está conectada a un terminal normalmente abierto de un circuito 89 que comprende un relé bipolar/bidireccional (DPDT) y control de bobina basado en transistor. El otro terminal normalmente abierto del circuito 89 está conectado a un lado negativo del circuito regulador 87 mediante una conexión a una toma de corriente de un dispositivo conmutador rápido semiconductor de alto voltaje que, en una realización, puede ser un transistor bipolar de puerta aislado o IGBT 90. El IGBT 90 proporciona un impulso rápido

de la corriente de salida de alto voltaje con anchos de impulso más estrechos que los que pueden obtenerse a través de un medio electromecánico.

Un emisor de IGBT 90 está conectado a un lado negativo del circuito regulador 87. Una puerta aislada de control del IGBT 90 está conectada a un elemento de control de señales 91 que puede ser un microrregulador. Una entrada de control de bobina transistorizada está también conectada al IGBT 90 para controlar la activación de la bobina de relé. Los dos terminales normalmente cerrados del circuito 89 no están conectados a nada. Los dos polos comunes del circuito 89 después están conectados a otro relé DPDT con un control de bobina transistorizada 92. De este modo, el circuito 89 establece una conexión eléctrica de alto voltaje con el control 92.

Un primer polo del circuito 89 está conectado a un terminal normalmente abierto y uno normalmente cerrado del control 92. Un segundo polo del circuito 89 está conectado a los otros restantes terminales normalmente abierto y normalmente cerrado del control 92. La entrada del control de bobina transistorizada 92 está conectada al elemento de control 91. Dos polos de corriente de salida del control 92 están posteriormente conectados, mediante cables aislantes de alto voltaje 94A y 94B a dos conductores o electrodos 93A y 93B, respectivamente. De este modo, el control 92 puede invertir la polaridad del electrodo 93A y 93B según sea necesario para controlar la generación de especies eléctricas acuosas presentes en el fluido 95 en el que están insertados los electrodos 93A y 93B o adyacentes en el cual están dispuestos o localizados los electrodos 93A y 93B.

Los electrodos 93A y 93B pueden estar compuestos de cualquier material adecuado, tal como aleaciones químicamente inertes, platino y similares. Los electrodos 93A y 93B pueden tener cualquier geometría apropiada de modo que se reduzcan los gradientes de voltaje asimétrico en el fluido 95. Debe apreciarse que al menos uno de los electrodos 93A y 93B puede ser una pipeta asociada con una de las estructuras descritas en este documento. Además, un recipiente, tal como el recipiente 1 ó 15, puede estar hecho de un material eléctricamente conductor de modo que cuando el recipiente 1 ó 15 esté localizado próximo a al menos uno de los electrodos 93A y 93B, ese recipiente 1 ó 15 pueda llegar a ser una parte conductora del circuito 82.

Debe apreciarse que el contacto físico entre los electrodos 93A y 93B y el fluido 95 no es necesario en todas las realizaciones o utilidades del circuito 82. El contacto físico de los electrodos 93A y 93B con el fluido 95, tal como un tampón, muestra o similares, permite que la corriente fluya en el fluido 95 como resultado de un potencial voltaico entre los dos electrodos 93A y 93B. La corriente que fluye en el fluido 95 produce una caída de tensión en el fluido 95. Esta caída de tensión produce los efectos deseados. Si estuviera presente un voltaje relativamente aumentado, tal como mayor o igual a aproximadamente 1 KV, entre los electrodos 93A y 93B, entonces podría no ser necesario tener un contacto físico entre los electrodos 93A y 93B y el fluido 95.

Con el aparato anterior en su sitio, pueden optimizarse los parámetros para proporcionar un comportamiento molecular deseado, que puede incluir lisis, elución y/o fragmentación de ADN/ARN, en el fluido 95. Como ejemplo, los parámetros pueden incluir un voltaje (V_1) sustancialmente dentro del intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 voltios CC, un periodo de impulso de tensión (T_p) sustancialmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 milisegundos, un factor de trabajo mínimo de impulso de alto voltaje (T_{min}) de aproximadamente el 5%, un factor de trabajo máximo de impulso de alto voltaje (T_{max}) de aproximadamente el 95%, y una duración del tren de impulsos (T_d) sustancialmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 segundos.

El uso del circuito 82 ilustrado en la Fig. 34 con los parámetros especificados anteriormente puede proporcionar una reducción de los residuos líquidos y sólidos así como una reducción mejorada de la probabilidad de contaminación. En un ejemplo, los electrodos 93A y 93B están dispuestos en contacto con o suficientemente adyacentes al fluido 95. Se aplica una señal voltaica, tal como una señal de voltaje CC de impulso ancho y similares, entre los electrodos 93A y 93B con suficiente tiempo de aplicación de voltaje para provocar el funcionamiento deseado. Se cree que la señal puede eluir o lisar un ácido nucleico. Como alternativa, esa señal puede atenuar, cambiar o afectar de otro modo a los elementos biológicos y/o biomoleculares, tales como un ácido nucleico y similares, en el fluido 95 de modo que esos elementos tengan una capacidad reducida de amplificarse o detectarse en una reacción de PCR.

En otra realización, la señal aplicada a los electrodos 93A y 93B puede ser suficiente para lisar células en una muestra.

En una realización adicional, la señal aplicada a los electrodos 93A y 93B puede ser suficiente para retirar al menos un ácido nucleico de un miembro de unión presente en un recipiente que contiene la muestra. Por ejemplo, el miembro de unión puede ser específico para al menos un ácido nucleico y puede proporcionarse en una partícula mezclada con la muestra o en el propio recipiente. El al menos un ácido nucleico puede unirse con el miembro de unión. Tras la aplicación de la señal a los electrodos 93A y 93B, el al menos un ácido nucleico se retira del miembro de unión.

En otra realización, la señal aplicada a los electrodos 93A y 93B puede ser suficiente para causar disociación, desnaturalización o separación del al menos un ácido nucleico.

5 Si uno de los electrodos 93A o 93B fuera una pipeta 12 ó 19, entonces puede reducirse la probabilidad de contaminación de esa pipeta 12 ó 19 independientemente del lavado de esa pipeta 12 ó 19. Por ejemplo, uno de los electrodos 93A o 93B podrían conectarse de forma funcional con un lavador 23 que puede incluir un depósito de fluido de tampón para lavar una pipeta 12 y/o 19. Ese electrodo 93A o 93B puede proporcionar una corriente eléctrica al depósito. La corriente eléctrica es transportada a través de la solución de tampón en el depósito hasta la pipeta conductora 12 y/o 19, es decir la pipeta 12 ó 19 actúa como el otro electrodo 93A o 93B, reduciendo de este modo la probabilidad de contaminación de la pipeta 12 y/o 19.

10 Como alternativa, podría montarse un electrodo 93A o 93B en un mecanismo de transporte que mueve la pipeta 12 ó 19 y puede activarse cuando se mueve a un depósito de lavado o placa conductora para reducir la probabilidad de contaminación de la pipeta asociada 12 y/o 19.

15 En algunas realizaciones, los electrodos 93A y 93B pueden evitar el contacto de la muestra acoplándose eléctricamente de forma selectiva a un recipiente conductor, tal como el recipiente 1 ó 15, y puede aplicarse una corriente eléctrica a los electrodos 93A y 93B para inducir un estado eléctrico en la muestra en el recipiente 1 ó 15 para la lisis o elución o reducción de la muestra o señal de muestra sintetizada.

20 Además, después de que haya tenido lugar una PCR u otra reacción apropiada y se haya detectado el elemento de interés de modo que se haya completado la detección del elemento de interés, pueden exponerse los contenidos del recipiente asociado a los electrodos 93A y 93B de modo que el elemento de interés en el recipiente tenga actividad reducida o detectabilidad reducida.

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la probabilidad de contaminación de una pipeta a partir de una muestra que contiene al menos un elemento biológico, comprendiendo el método las etapas de:
- 5 (a) introducir un primer conductor y un segundo conductor en un recipiente que comprende un fluido de lavado o tampón, donde el primer conductor o el segundo conductor es una pipeta;
- (b) aplicar un voltaje entre el primer conductor y el segundo conductor, estando el voltaje en un intervalo de 2 a 100 voltios;
- 10 (c) ajustar el voltaje aplicando un voltaje de impulsos dentro del intervalo de 2 a 100 voltios entre el primer conductor y el segundo conductor para reducir la capacidad de cualquier elemento biológico en el recipiente a amplificarse o detectarse en un posterior proceso de reacción de PCR; y
- (d) usar la pipeta para transferir un fluido en funcionamiento de un posterior proceso de reacción de PCR.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, donde el elemento biológico es ADN.
3. El método de la reivindicación 1, donde el voltaje de impulsos tiene un periodo de impulso de tensión en el intervalo de 0,5 a 1000 milisegundos.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, donde el voltaje de impulsos tiene una duración del tren de impulsos en el intervalo de 1 a 300 segundos.

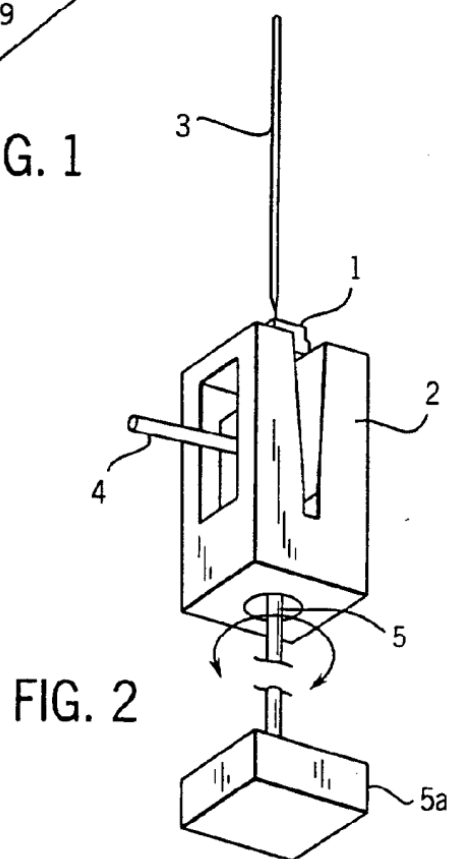
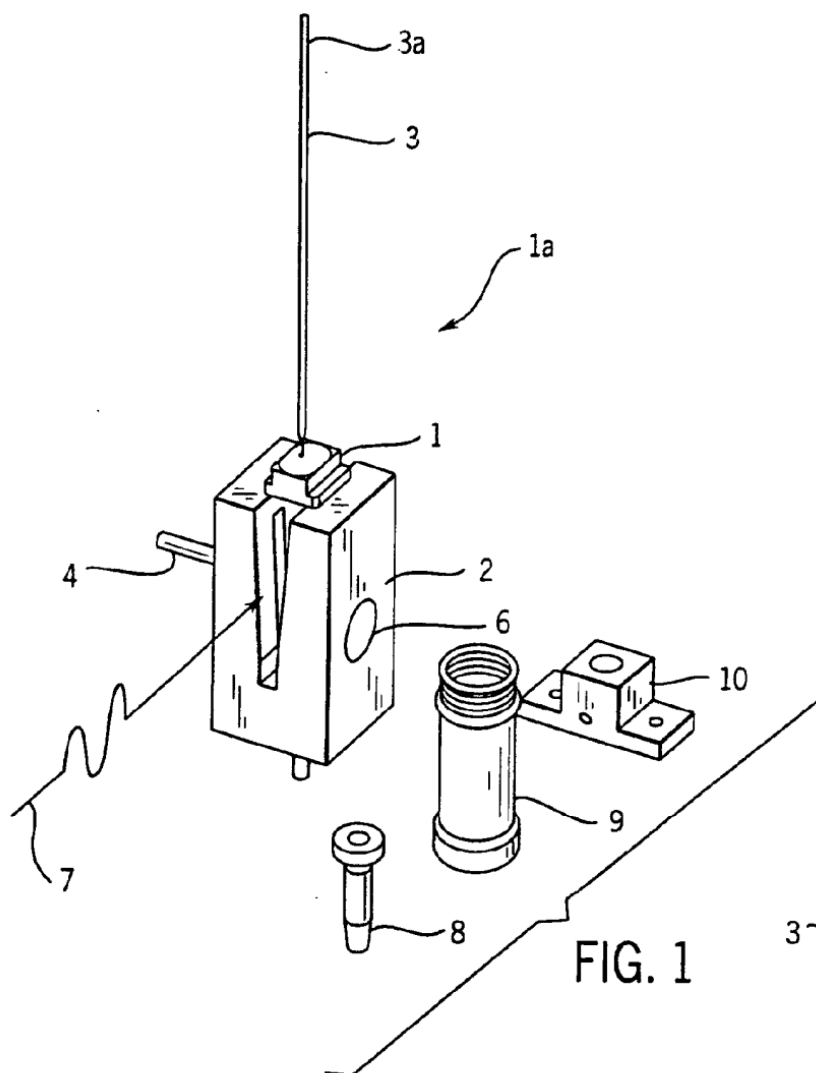
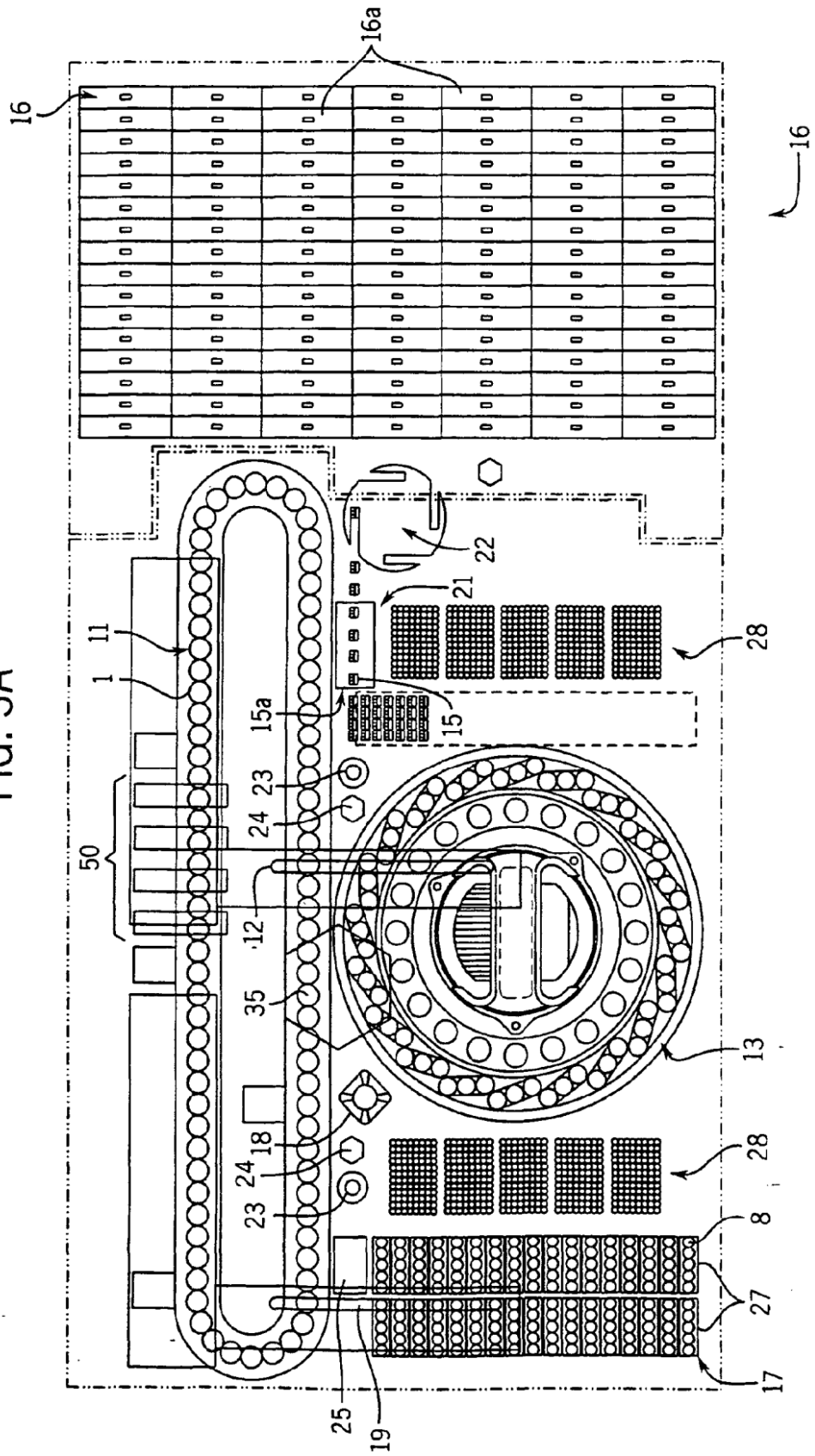
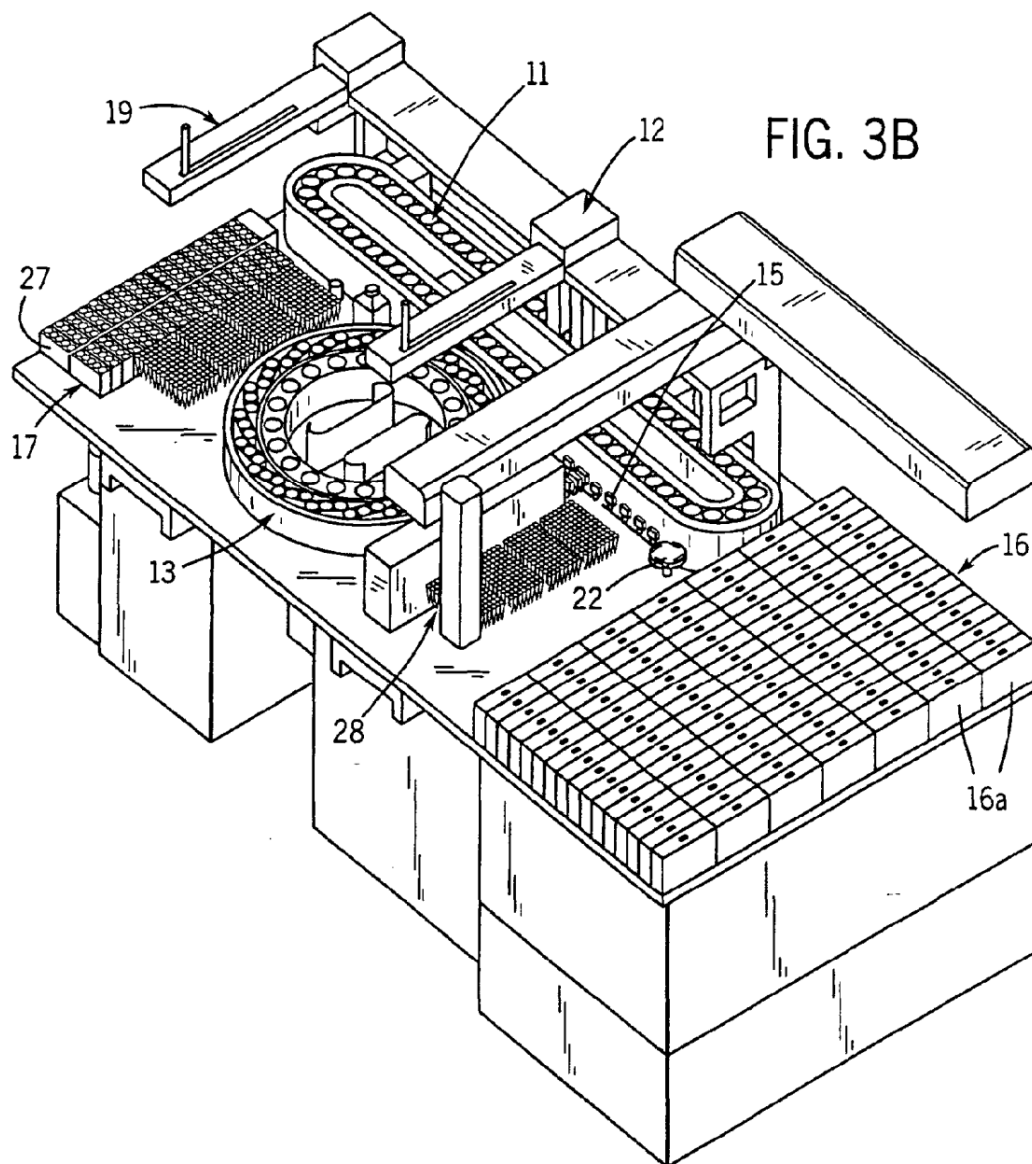


FIG. 3A





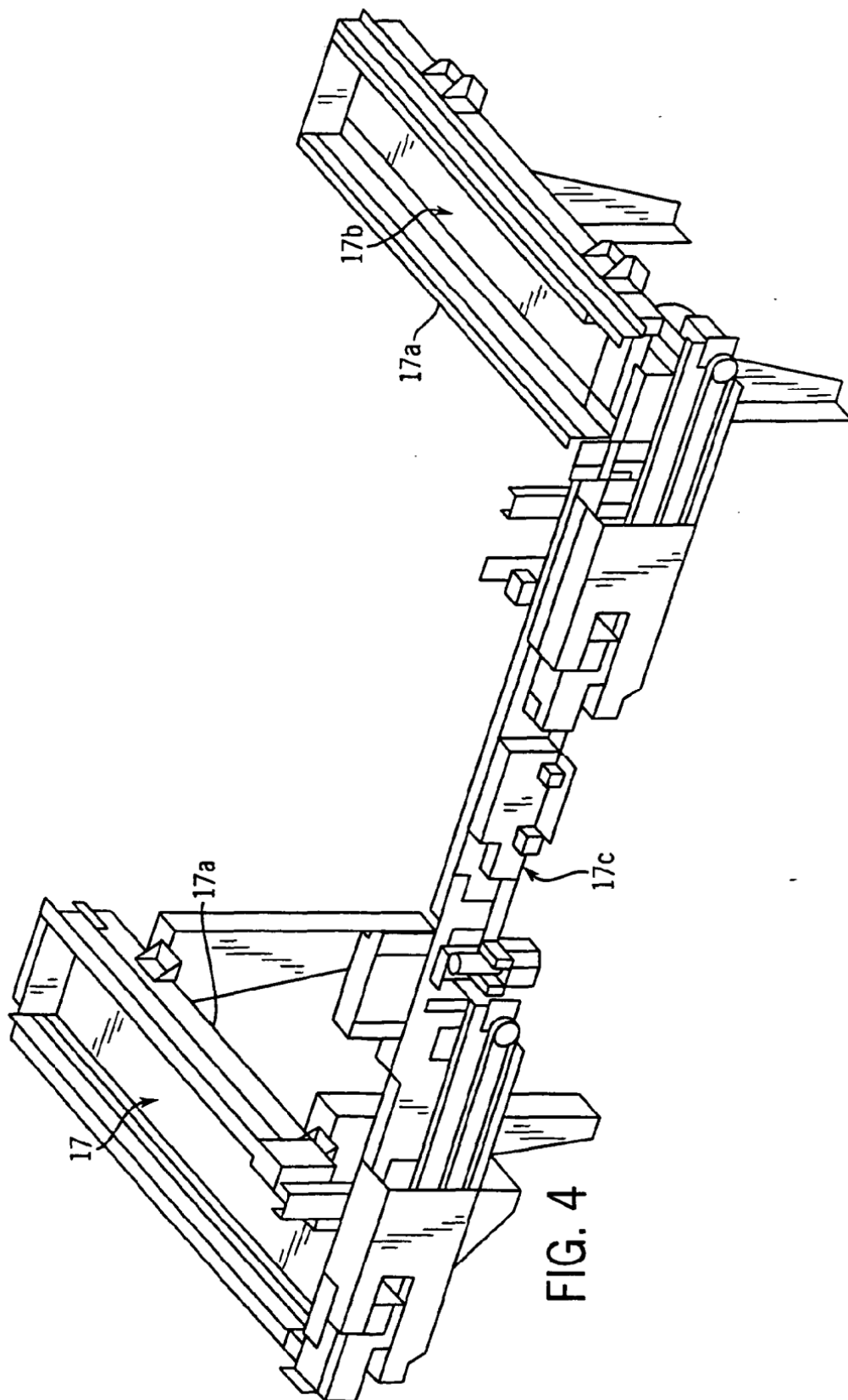


FIG. 5A

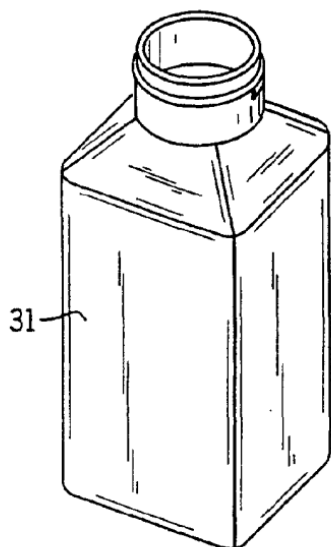


FIG. 5B

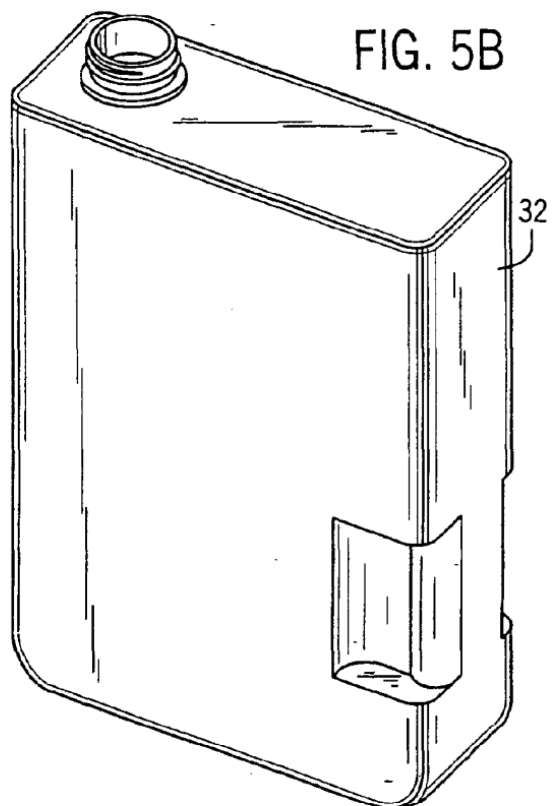


FIG. 5C

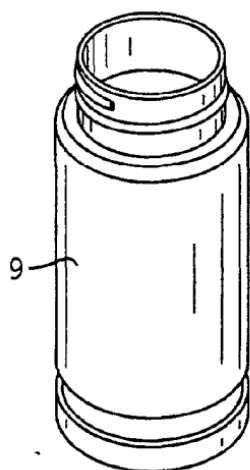


FIG. 5D

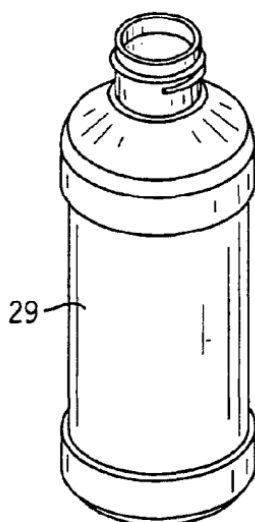


FIG. 5E

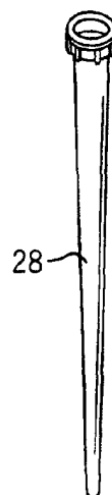


FIG. 5F

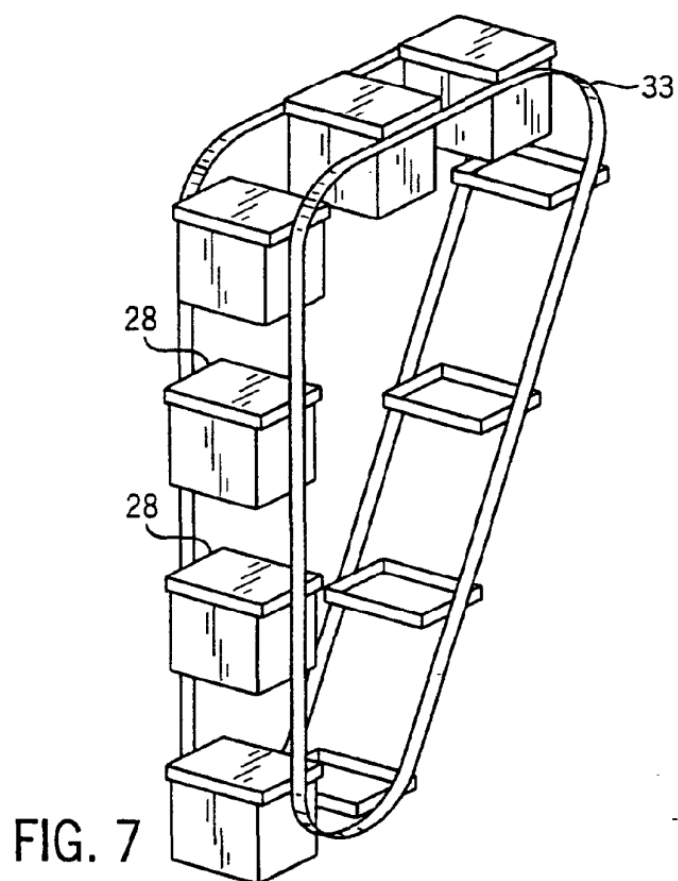
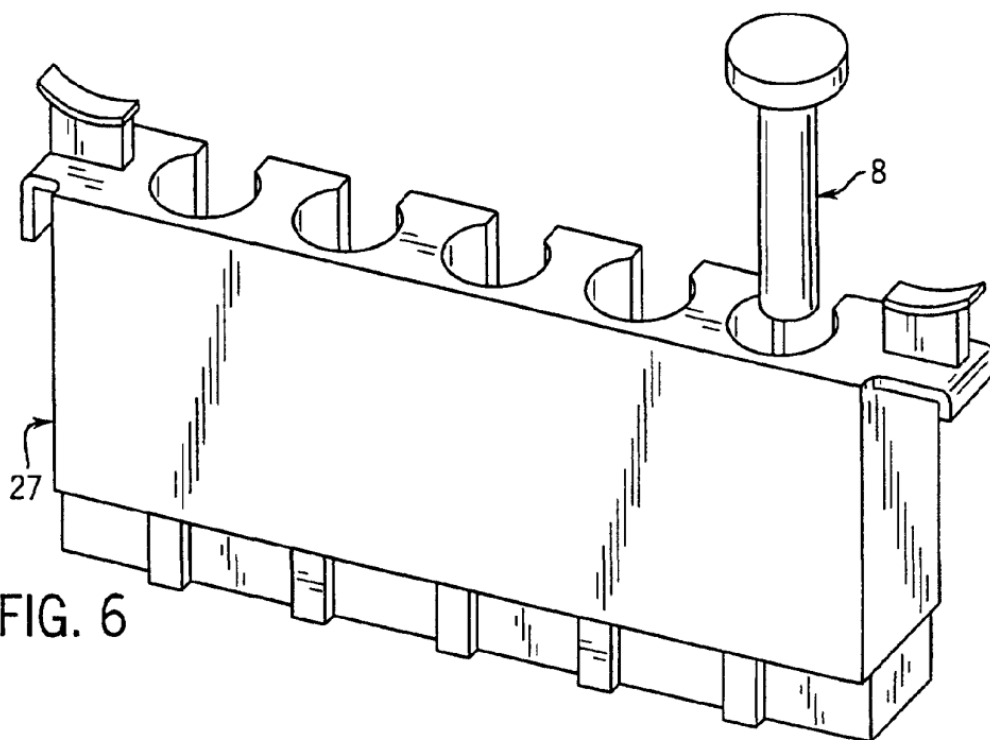
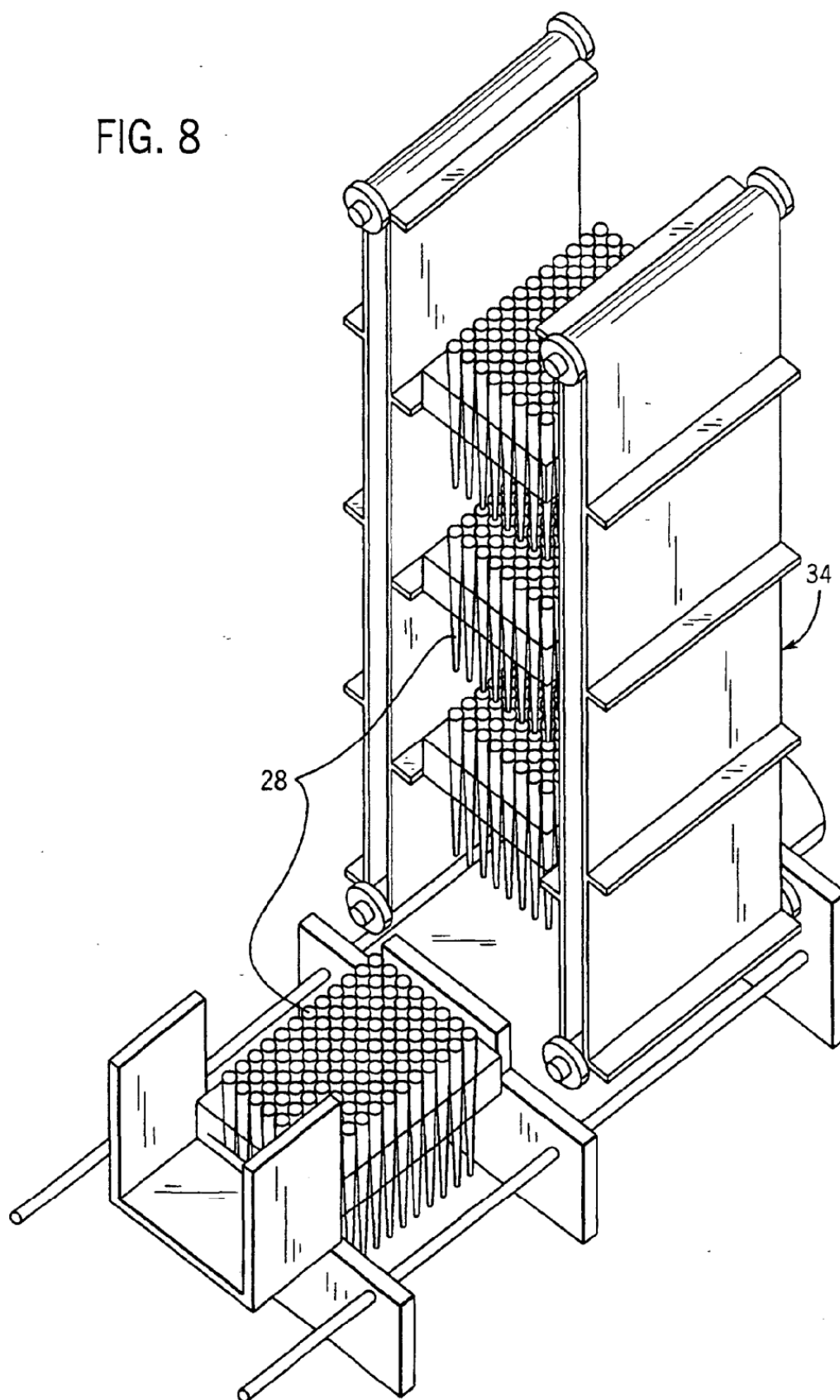


FIG. 8



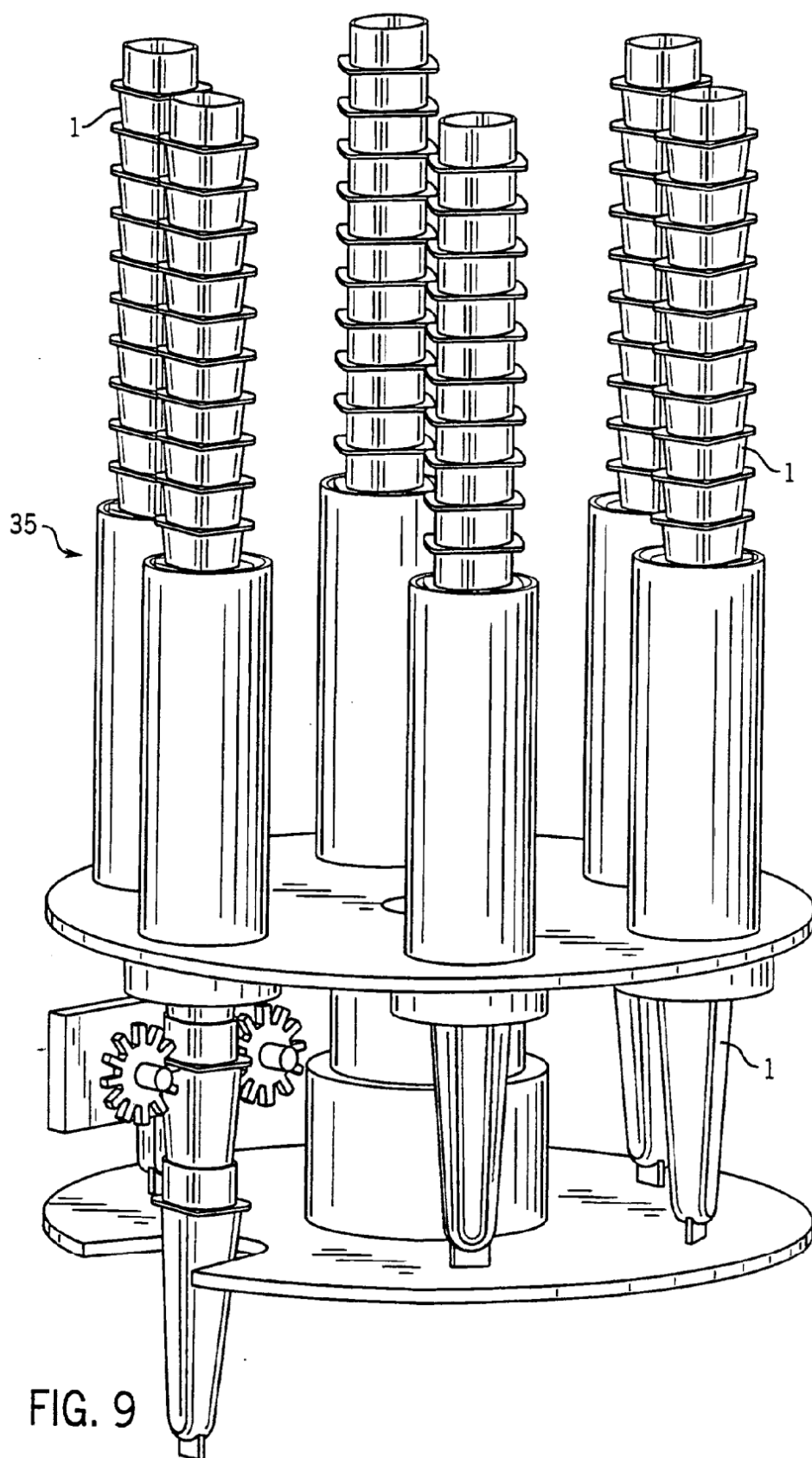


FIG. 9

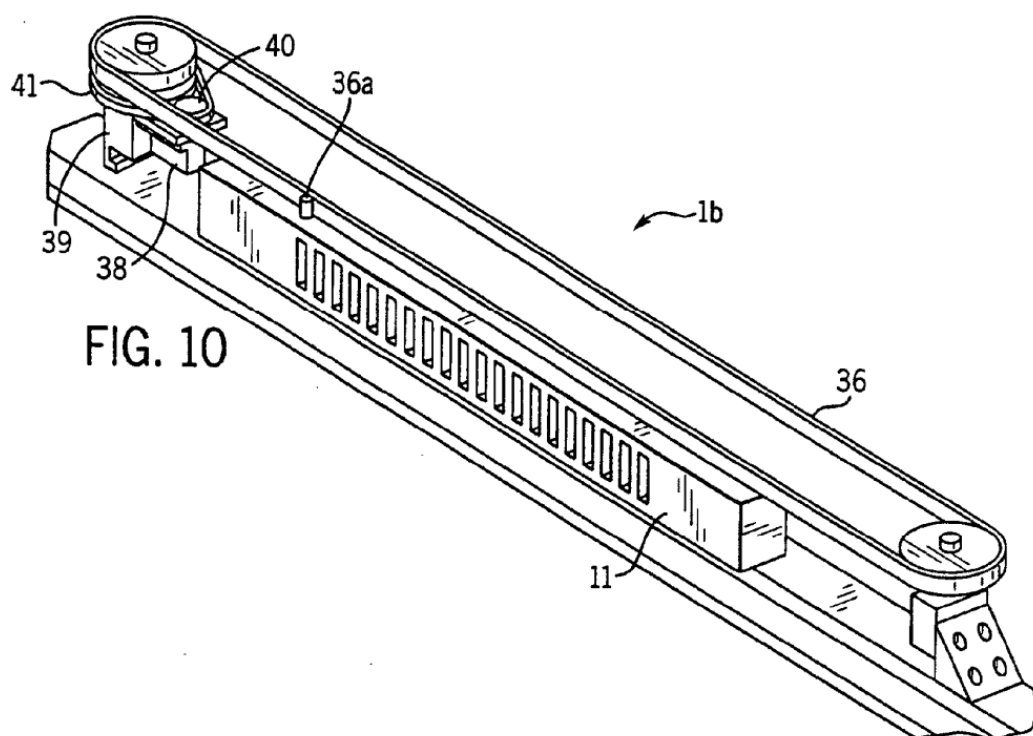


FIG. 10

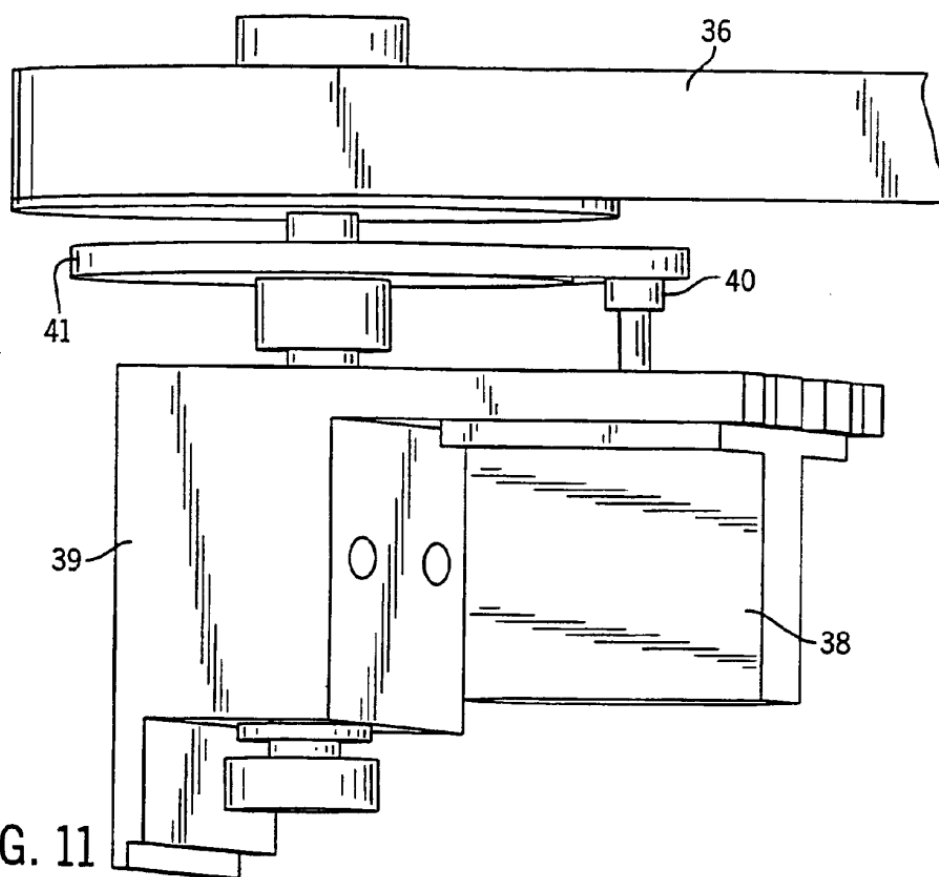


FIG. 11

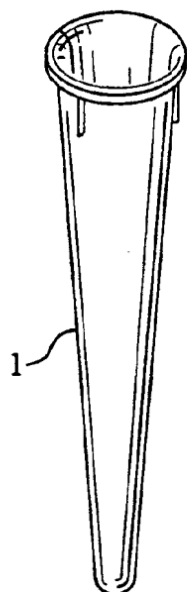


FIG. 12A

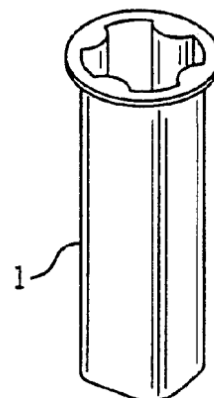


FIG. 12B

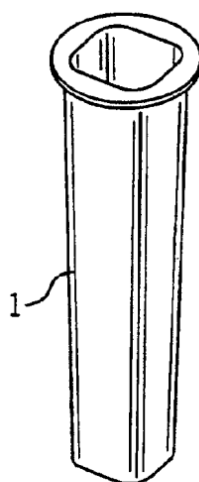


FIG. 12C

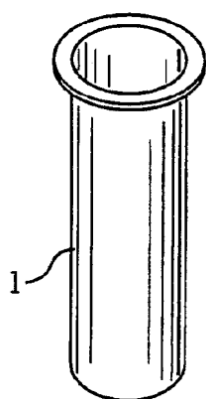


FIG. 12D

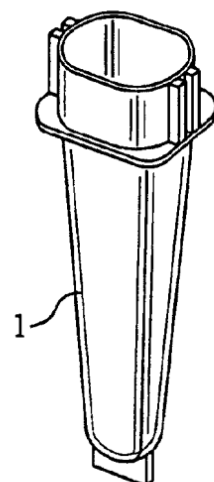


FIG. 12E

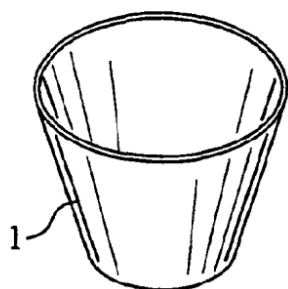


FIG. 12F

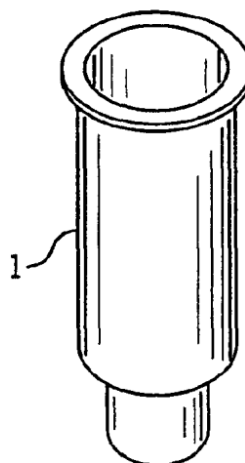


FIG. 12G

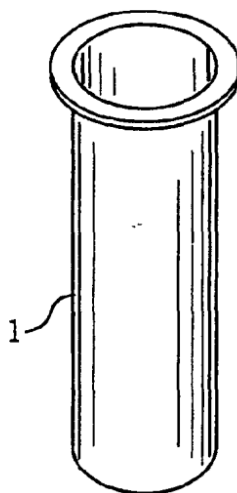


FIG. 12H

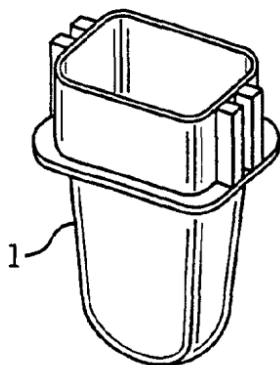


FIG. 12I

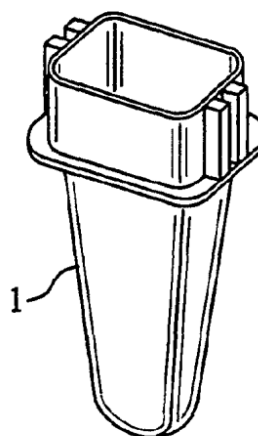


FIG. 12J

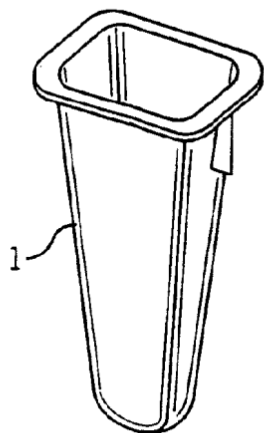


FIG. 12K

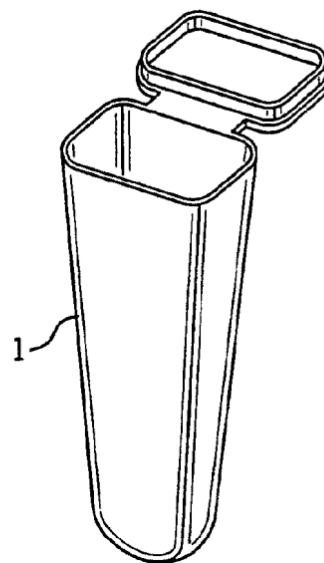


FIG. 12L

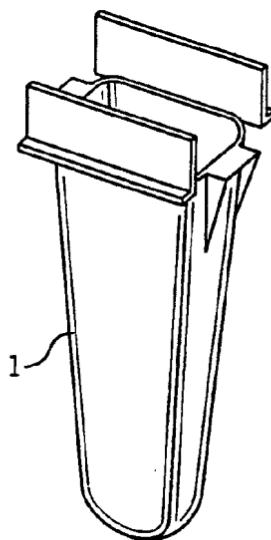


FIG. 12M

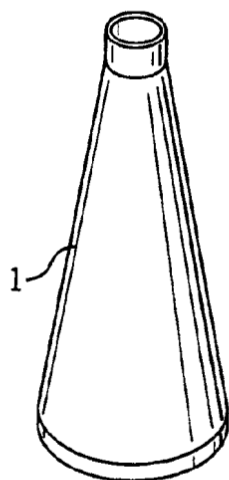


FIG. 12N

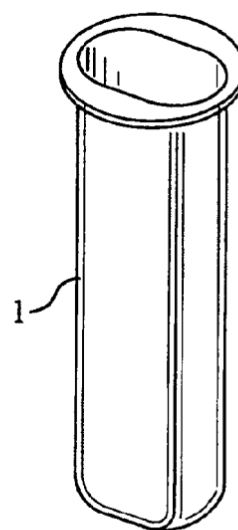


FIG. 12 O

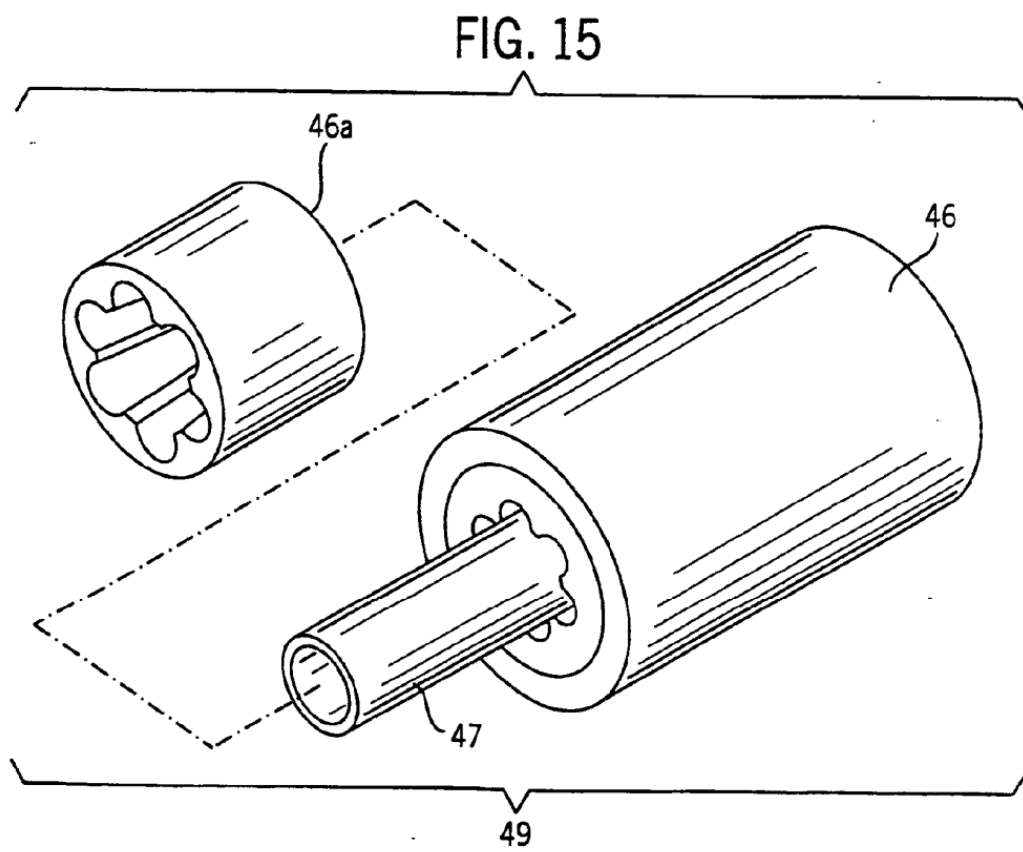
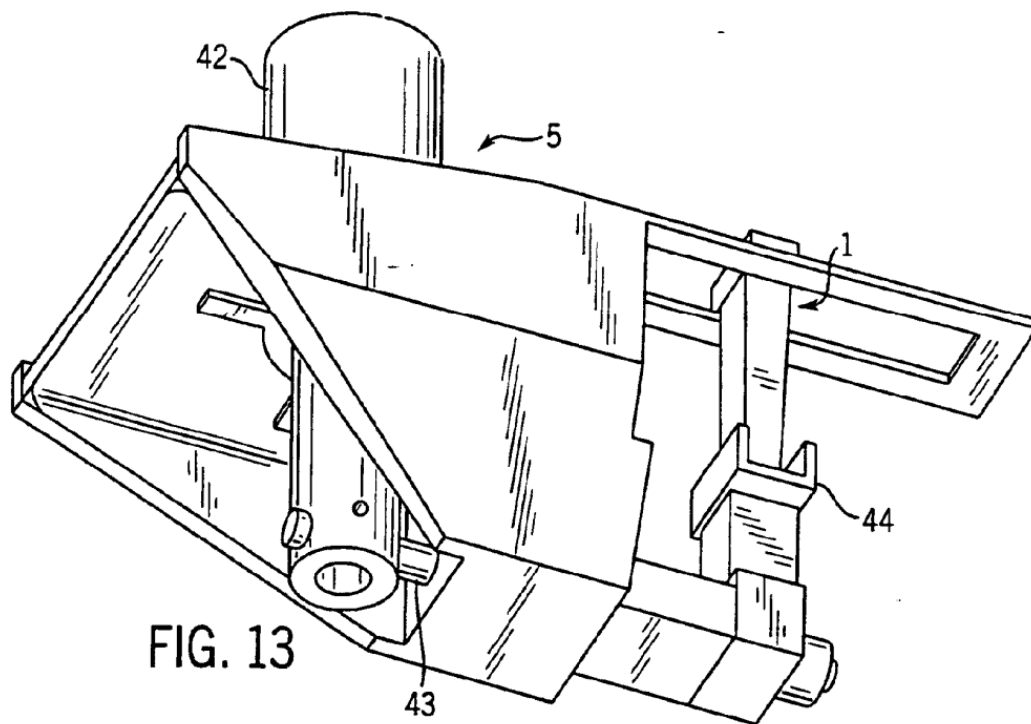


FIG. 14

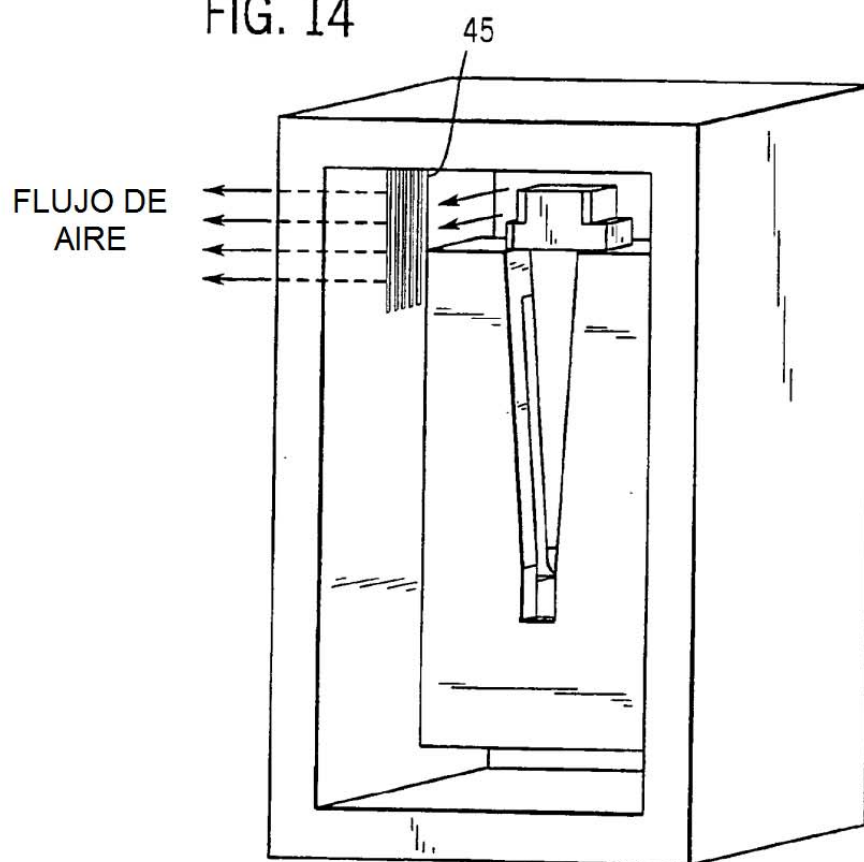


FIG. 16

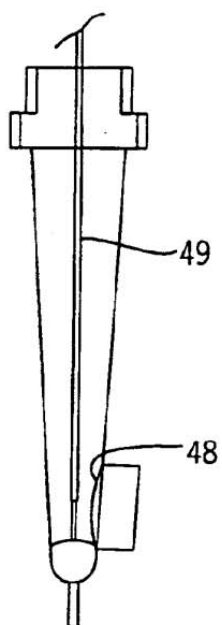
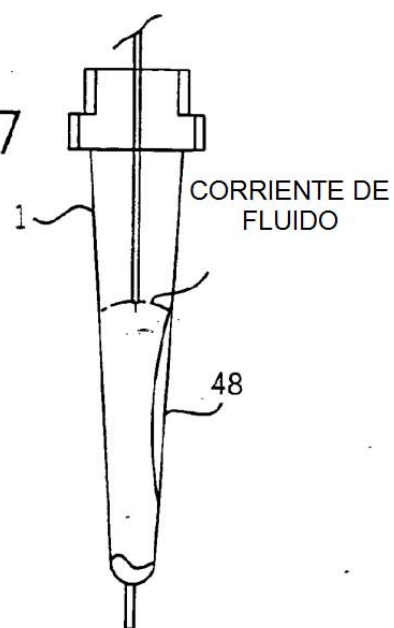


FIG. 17



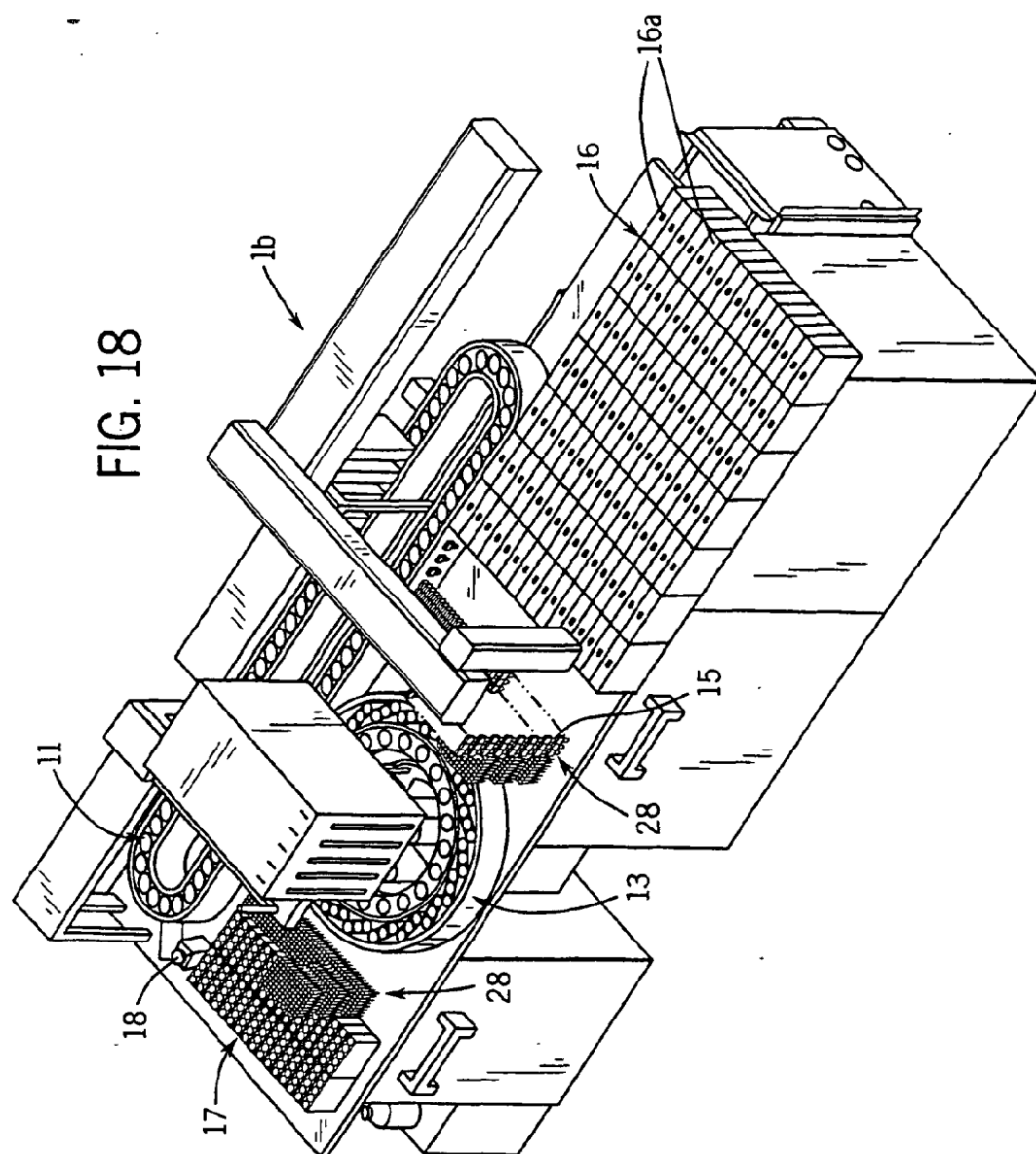
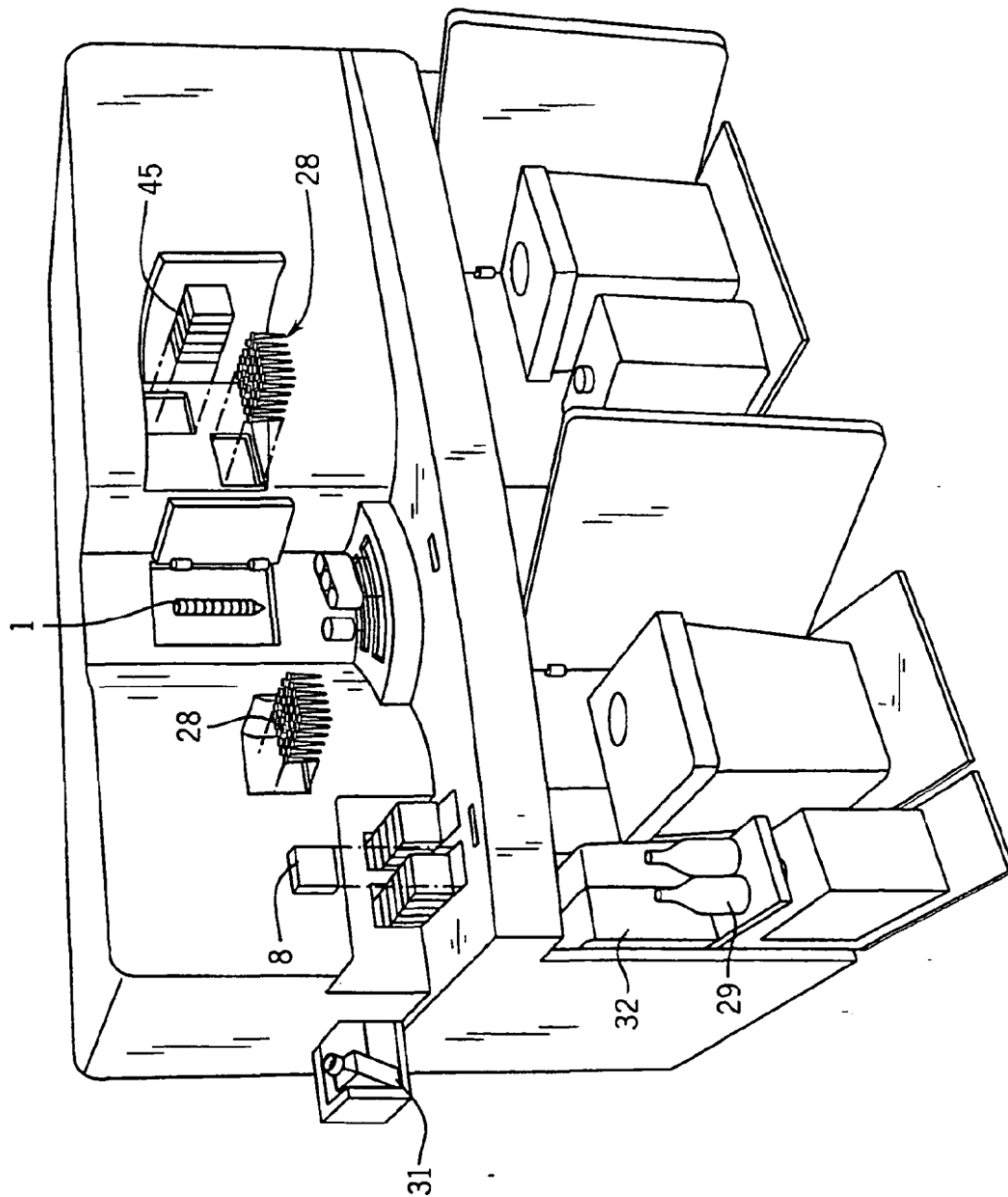


FIG. 19



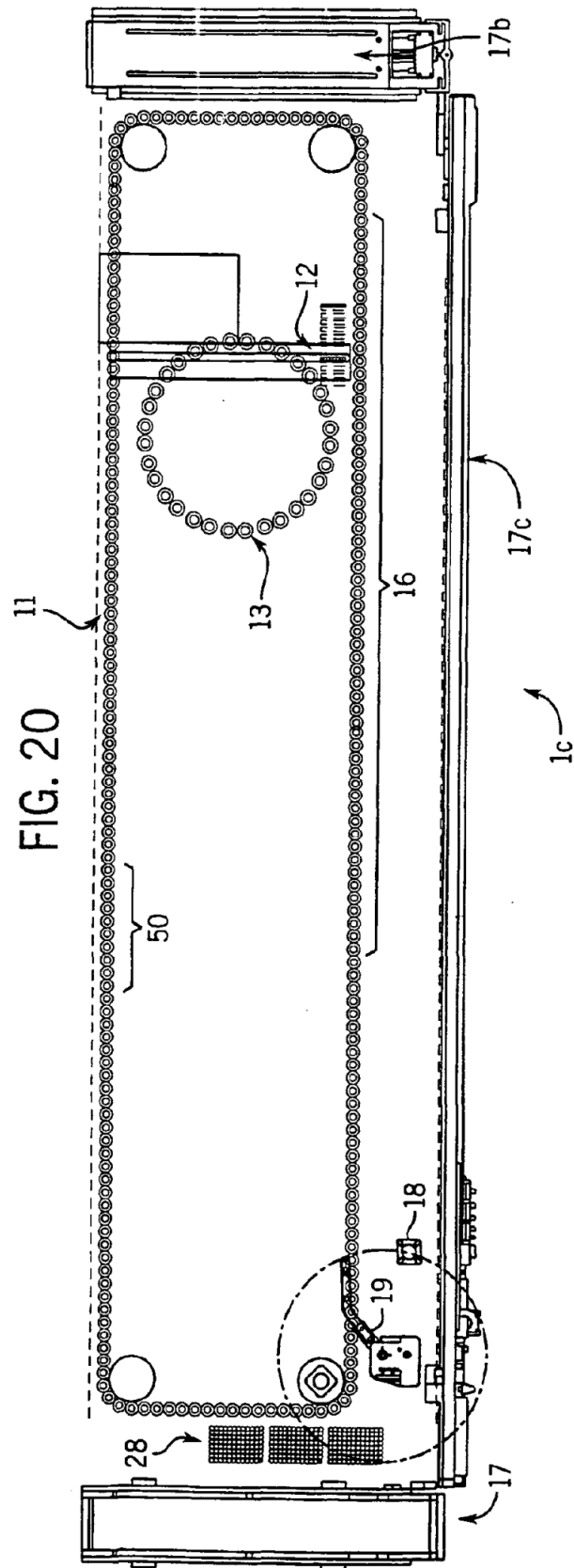


FIG. 21

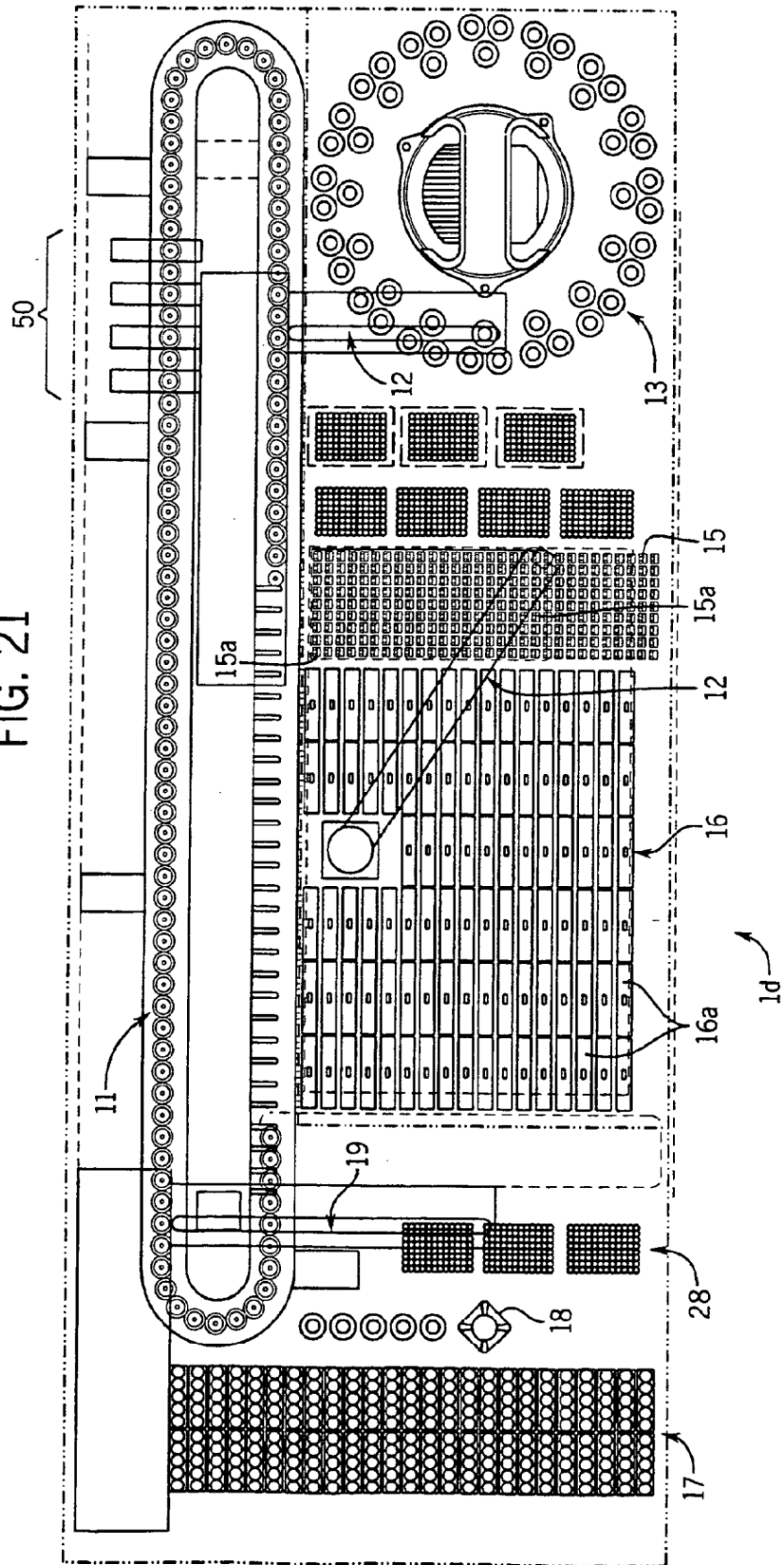


FIG. 22

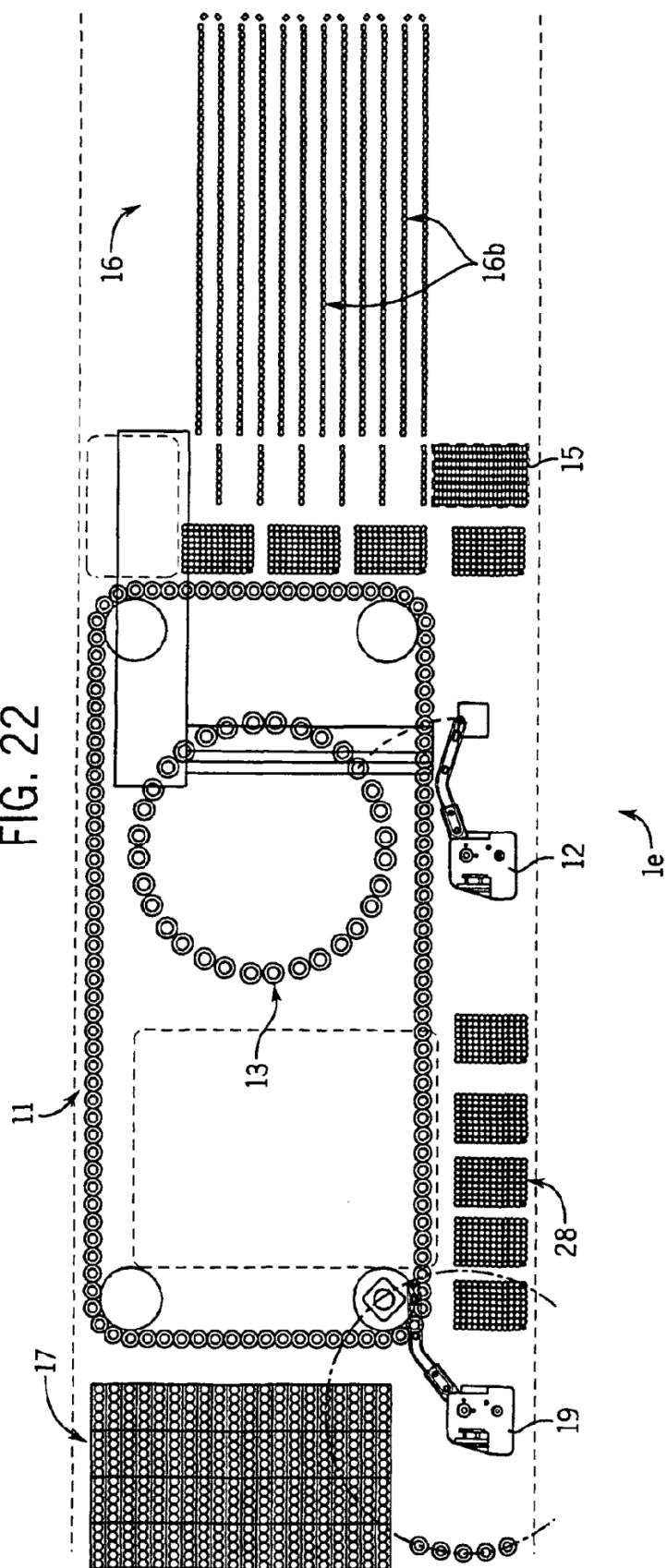
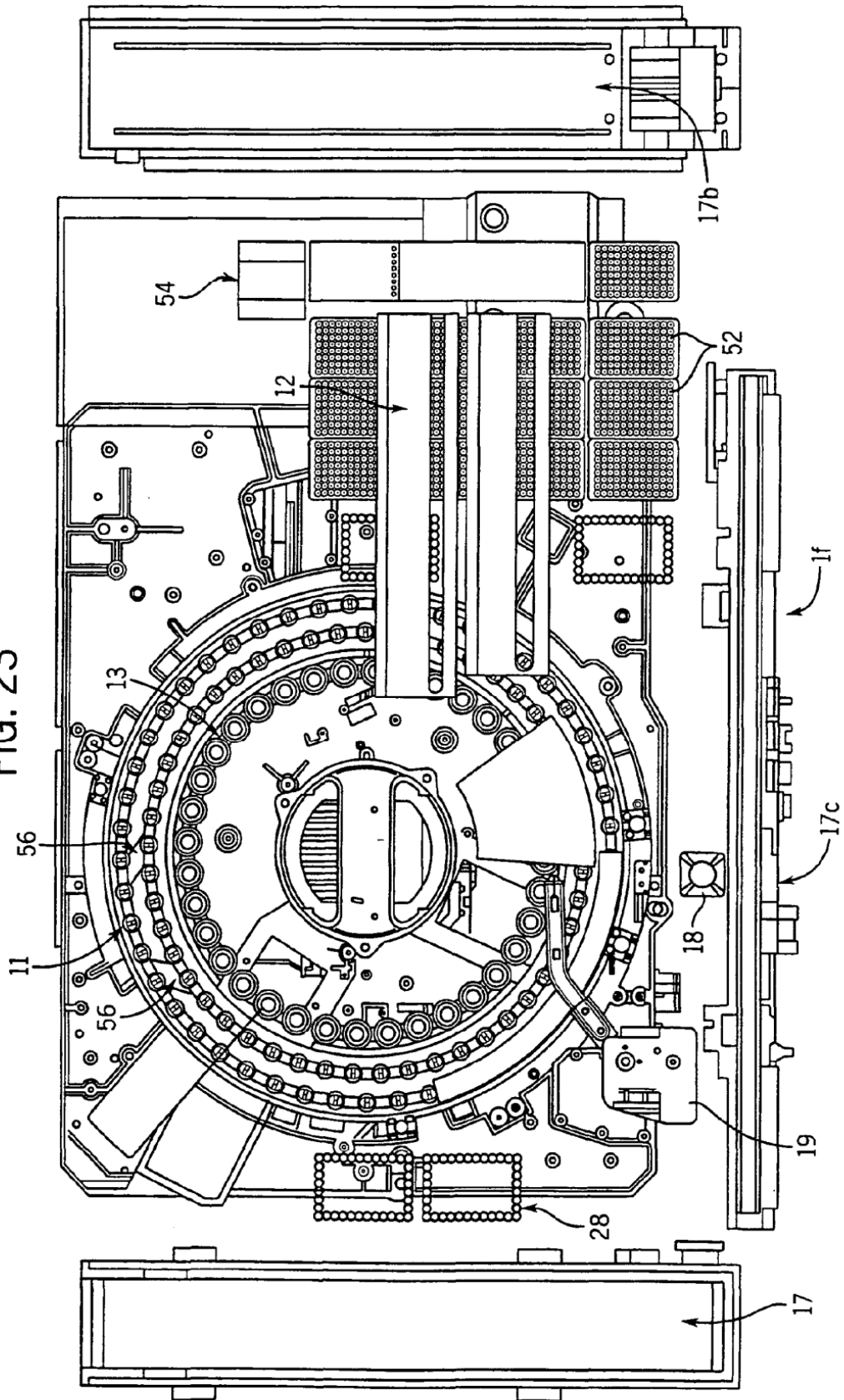


FIG. 23



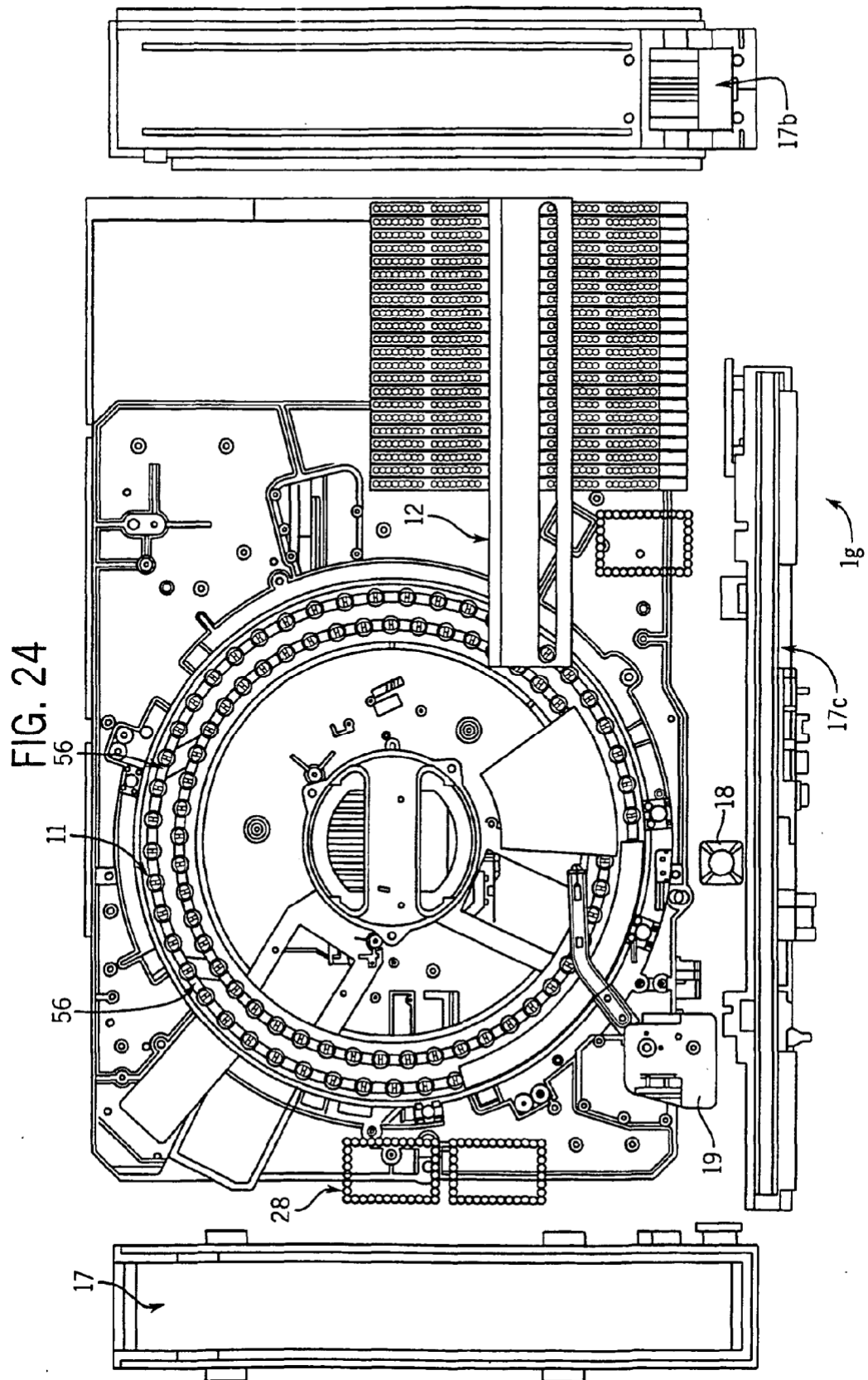
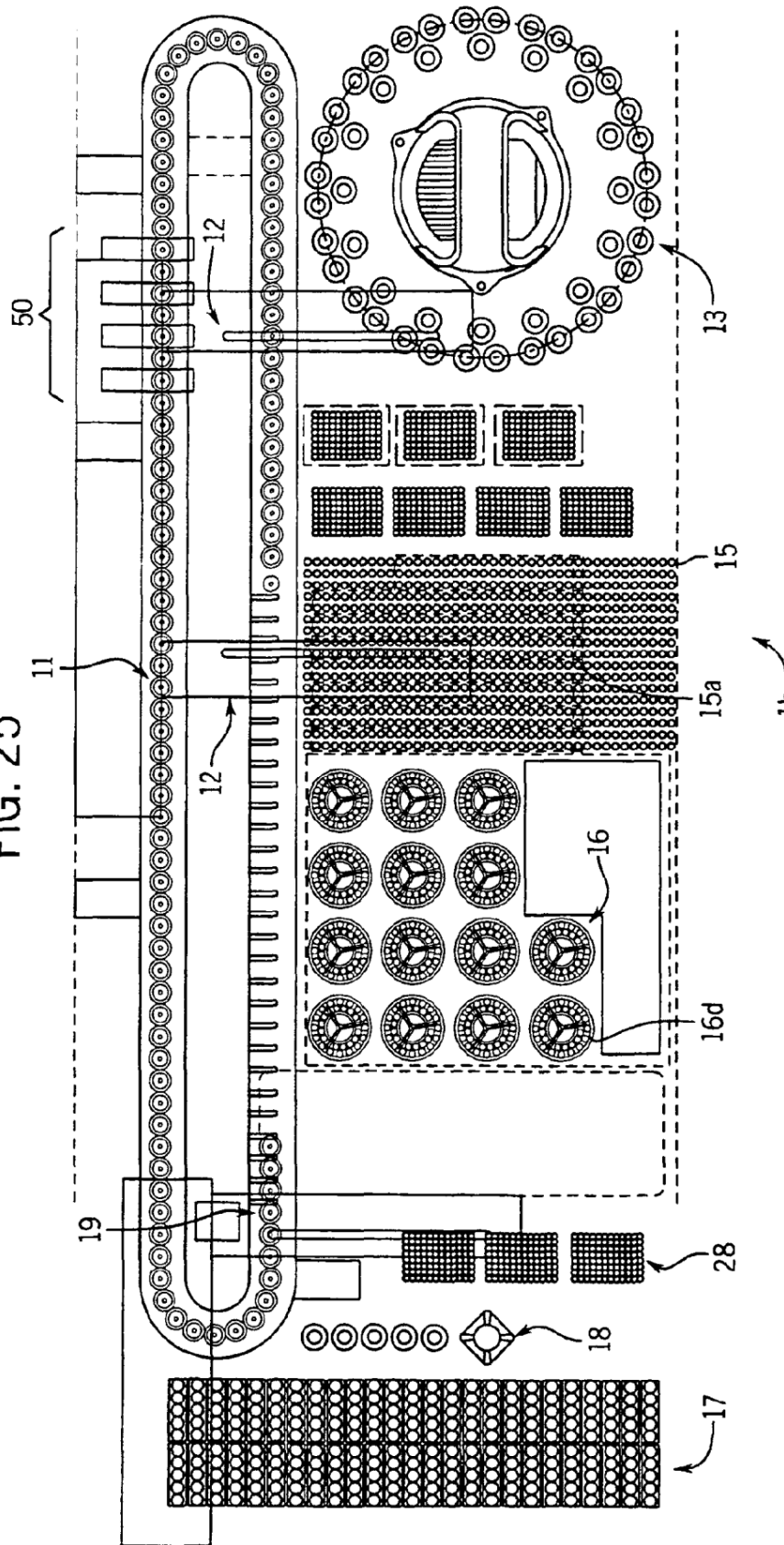
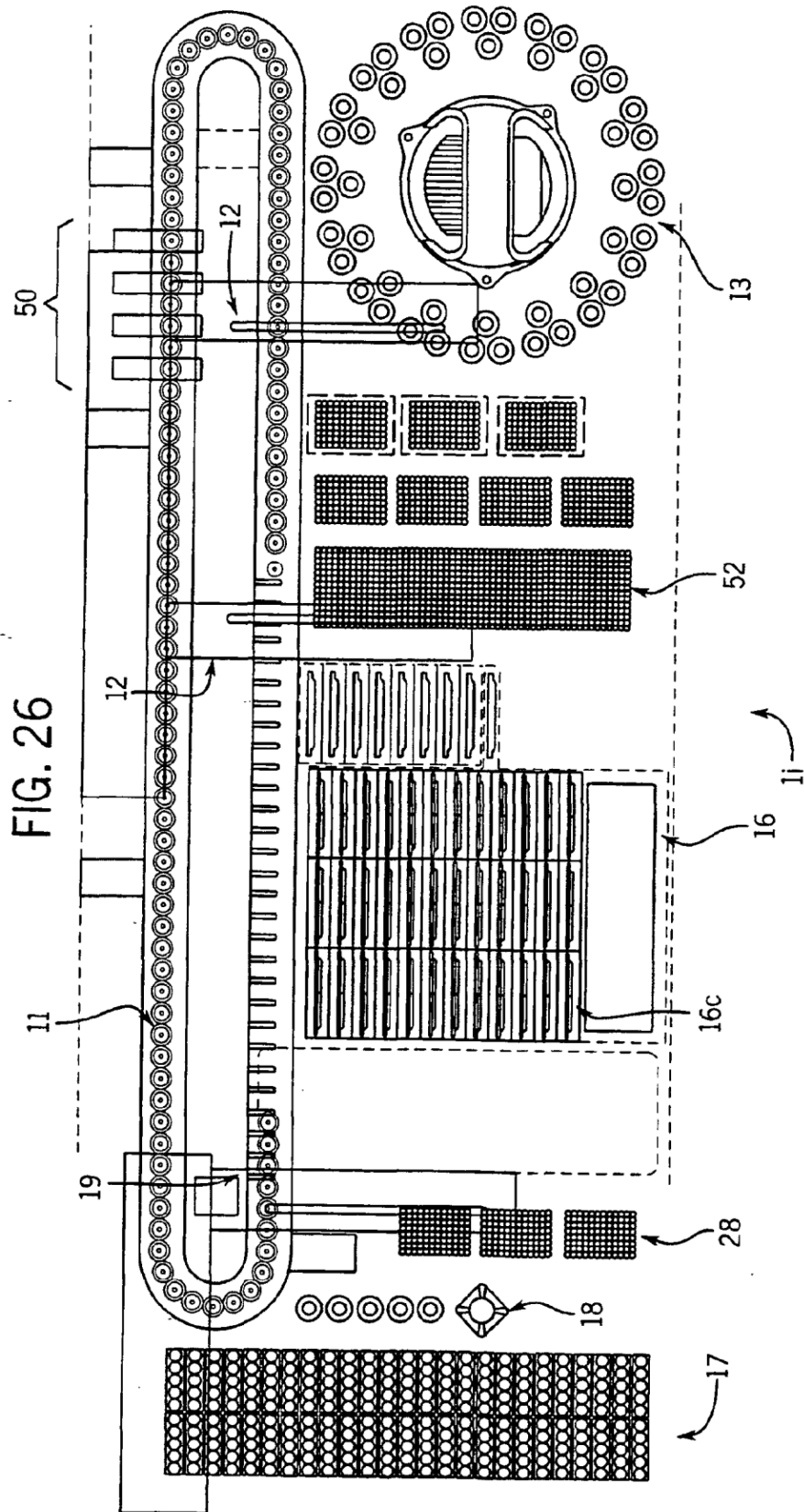
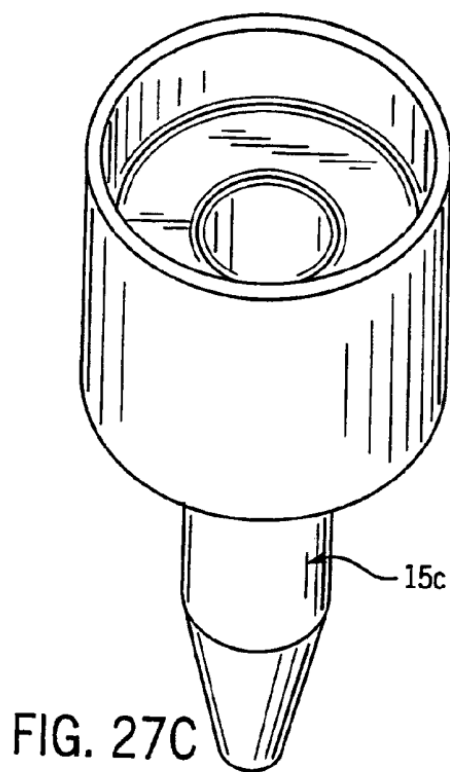
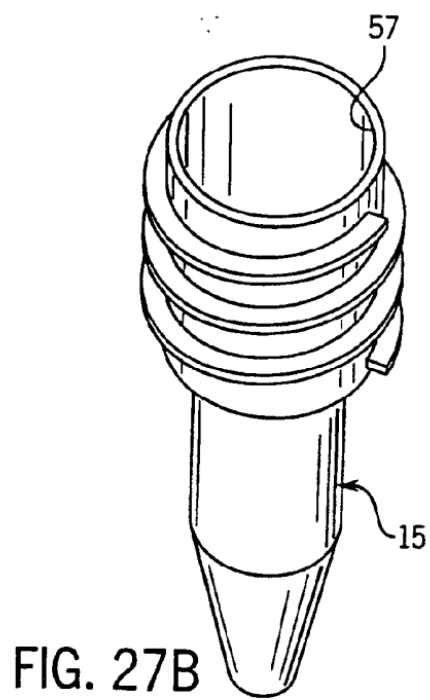
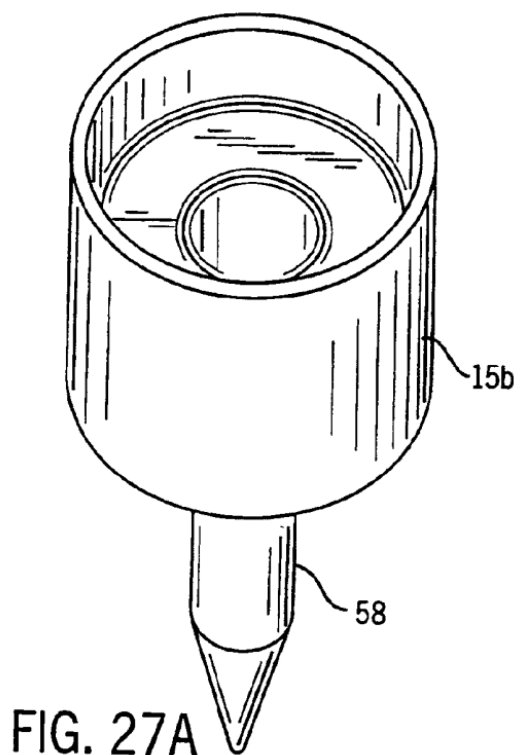


FIG. 25







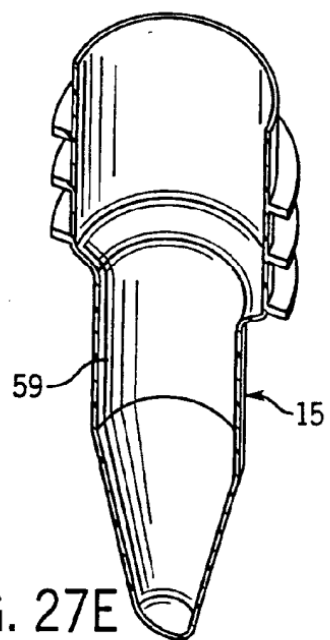
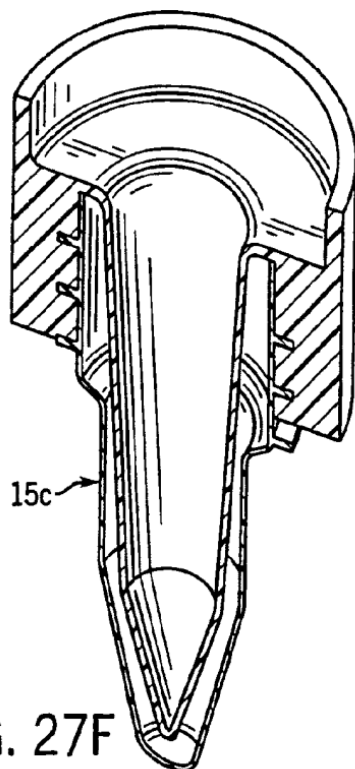
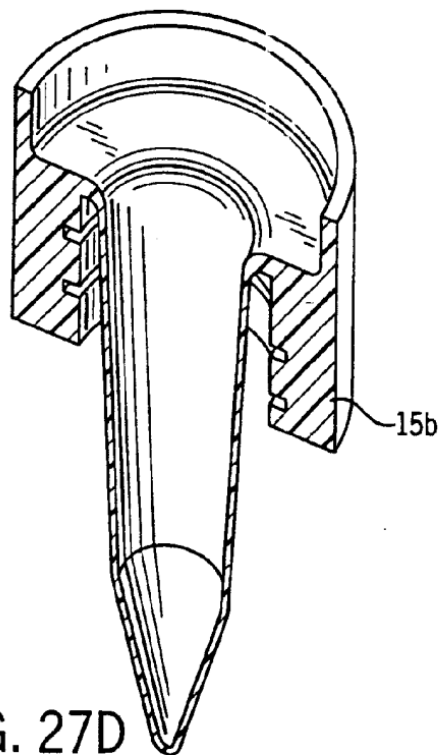


FIG. 28

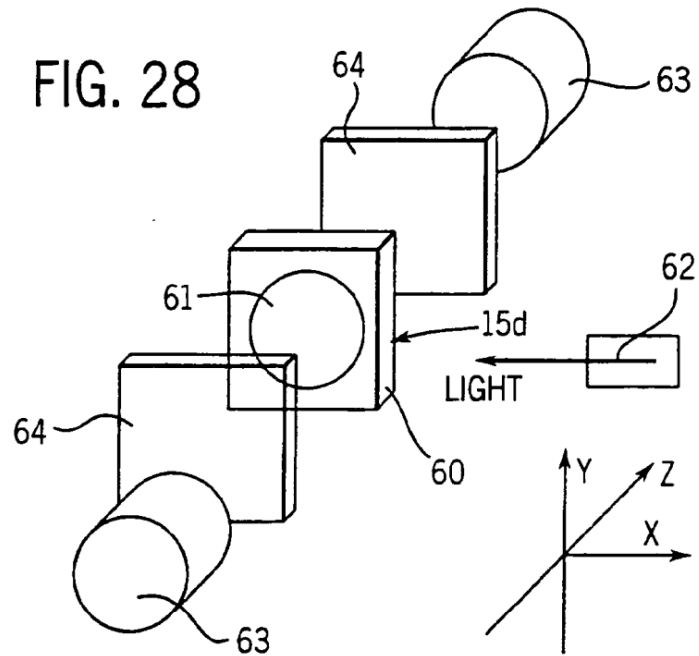


FIG. 29

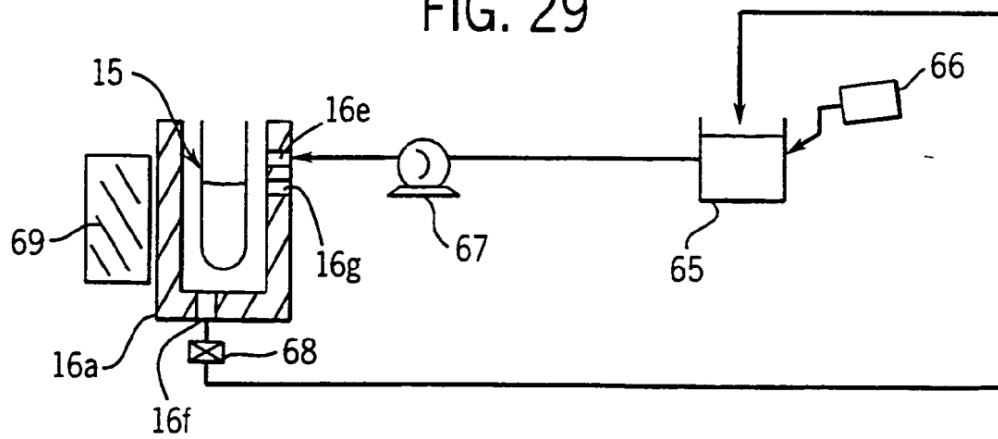


FIG. 30A

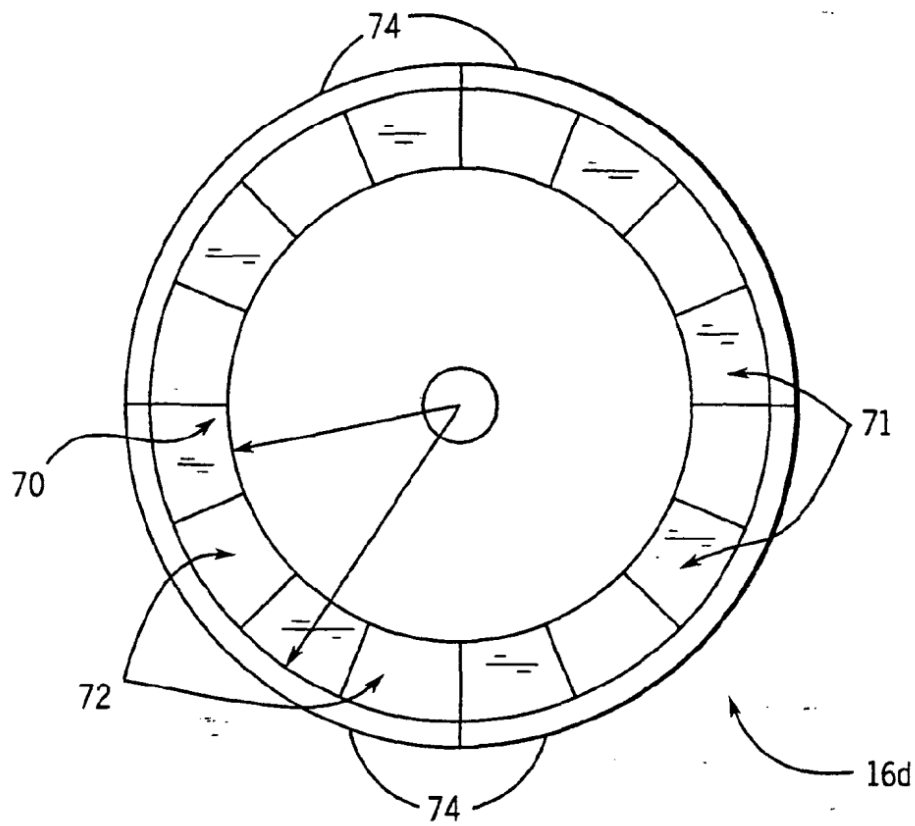
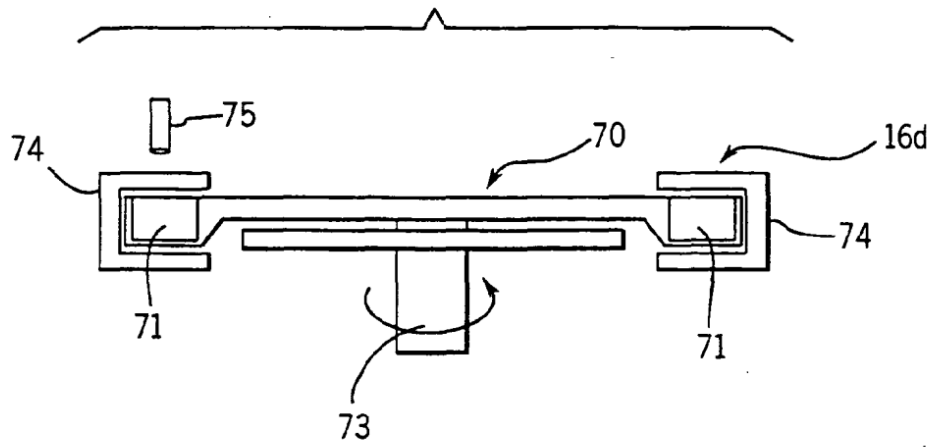


FIG. 30B

FIG. 31

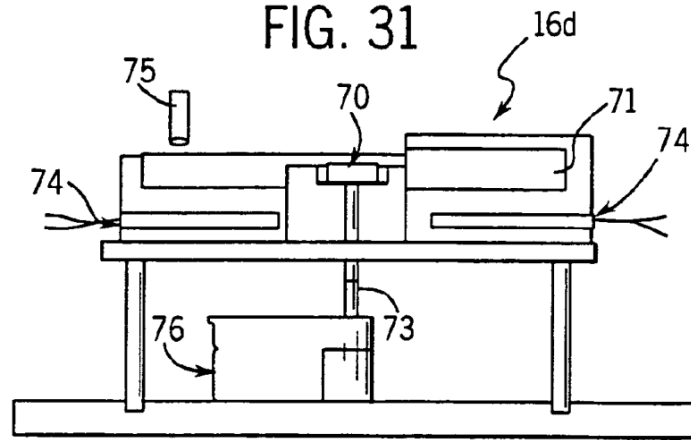


FIG. 32A

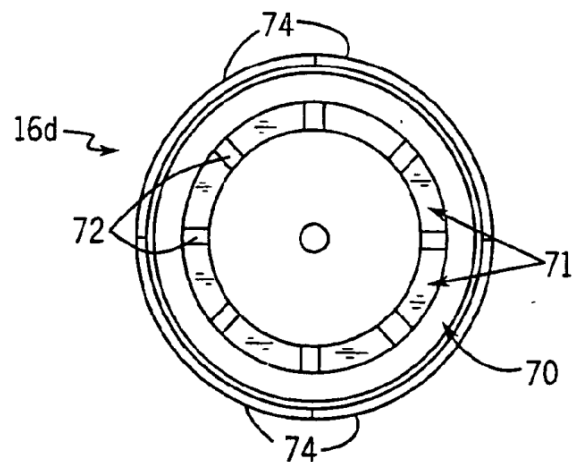
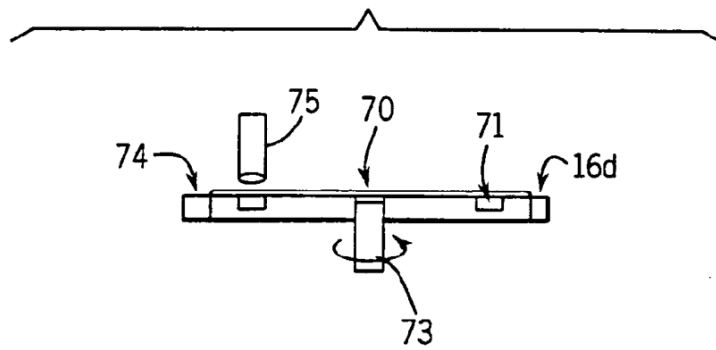


FIG. 32B

FIG. 33

