

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 480 298**

51 Int. Cl.:

**G01N 27/447** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2001 E 01917207 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1266211**

54 Título: **Dispositivo perfeccionado de análisis de muestras por electroforesis multicapilar con termo-regulación sólido/sólido**

30 Prioridad:

**25.04.2000 FR 0005255**

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

**25.07.2014**

73 Titular/es:

**SEBIA (100.0%)  
23 RUE MAXIMILIEN ROBESPIERRE  
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX, FR**

72 Inventor/es:

**FEI, ALBERTO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 480 298 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**

Dispositivo perfeccionado de análisis de muestras por electroforesis multicapilar con termo-regulación sólido/sólido.

5 La invención se refiere al campo del análisis de muestras por electroforesis capilar multicanales.

Se refiere más particularmente a los dispositivos que comprenden, por una primera parte, una multiplicidad de capilares para el análisis en paralelo de muestras, por una segunda parte, unos medios de recepción que permiten alojar al menos la parte central de los capilares, fuera de sus extremos, y por una tercera parte, unos medios de regulación que cooperan con los medios de recepción para asegurar una regulación de la temperatura de los capilares.

10 En la patente US nº 5.045.172 se describe particularmente un dispositivo de este tipo. Los capilares de este dispositivo están alojados en una cubierta hueca en el interior de la cual circula un fluido caloportador para la termostatación.

15 Este modo de regulación de temperatura requiere un circuito hidráulico complejo que comprende al menos una bomba, un depósito de fluido, unos medios de estanqueidad, unos medios de regulación de caudal de fluido, así como eventualmente un intercambiador de calor.

20 Un circuito de este tipo aumenta el volumen del dispositivo, necesita un mantenimiento regular y perturba los capilares como consecuencia de las turbulencias que reinan en el interior de la cubierta.

25 Por otra parte, este tipo de regulación por fluido no es satisfactoria en materia de reproductividad entre capilares.

Por otra parte, el remplazo de un capilar defectuoso se vuelve difícil como consecuencia de que todos los capilares están alojados en la misma cubierta.

30 Por último, este tipo de dispositivo impone numerosas manipulaciones, particularmente de las muestras a analizar, que prohíben unas cadencias de análisis suficientes para una utilización en un laboratorio de química clínica.

Se han propuesto otras soluciones, como por ejemplo en el documento US nº 5.413.686, pero no aportan una completa satisfacción.

35 El documento WO-A-98/14773 describe un aparato de electroforesis capilar que comprende un cartucho equipado con varios capilares paralelos y con un elemento termoelectrico de mando de la temperatura de estos capilares. El documento US-A-5.085.757 describe un aparato de electroforesis capilar que comprende dos placas termoconductoras entre las cuales está montado un capilar, estando las placas equipadas con elementos con efecto Peltier.

40 La invención tiene entonces por fin resolver todo o parte de los inconvenientes citados precedentemente.

45 A tal efecto propone un dispositivo según la reivindicación 1 en el que los medios de recepción de los capilares comprenden una multiplicidad de unidades independientes que recubren estrechamente la parte central del capilar y se están realizadas en un material térmicamente conductor y eléctricamente aislante, y por otra parte, los medios de regulación térmica están dispuestos para asegurar un intercambio de calorías con las unidades, por vía sólido/sólido, de manera que regulan la temperatura de los capilares a través de estas unidades.

50 Se entiende en la presente memoria por "recubrir estrechamente" el hecho de que el material de la unidad está en contacto de superficie con la cubierta externa de los capilares. Por otra parte, se entiende por "vía sólido/sólido" el hecho de que el intercambio térmico se efectúa por transferencia de una superficie sólida hacia otra superficie sólida, y no de una superficie sólida hacia una superficie líquida o gaseosa.

55 Esto asegura una regulación térmica muy eficaz, y permite remplazar cualquier capilar defectuoso independientemente de los otros.

60 En un modo de realización ventajoso, se prevén unos medios de unión formados por paredes térmicamente conductoras que definen unos alojamientos para recibir estrechamente las unidades. Más preferentemente aún, estos medios de unión están constituidos por una multiplicidad de sub-medios de unión independientes, que comprenden al menos tres paredes sustancialmente perpendiculares entre sí y que conservan una abertura para el alojamiento de una unidad, constituyendo cada sub-medio de unión con su unidad un cartucho independiente.

65 La unidad puede estar realizada en resina, por ejemplo de tipo STYCAST (marca registrada por la compañía National Search and Chemical Company). Puede ser flexible o rígida. La misma puede estar formada antes de su introducción en el alojamiento provisto por los medios de unión, o bien inyectada directamente en este alojamiento. Por otra parte, esta unidad puede ser extraíble o no, según su modo de realización.

Según otra característica de la invención, se prevén unos medios de detección capaces de proporcionar informaciones sobre las muestras que circulan en cada capilar, en una zona elegida.

5 Preferentemente, estos medios de detección comprenden una fuente que emite una radiación luminosa a una longitud de onda elegida, un detector de radiación luminosa, una multiplicidad de primeras fibras ópticas que comprenden cada una un primer extremo que recibe la radiación luminosa y un segundo extremo que emite la radiación luminosa a nivel de la zona elegida de un capilar, y una multiplicidad de segundas fibras ópticas que comprenden cada una un primer extremo que recibe la radiación luminosa resultante de la primera fibra óptica asociada, después de la interacción con los constituyentes de las muestras que circulan en el capilar en la zona elegida, y un segundo extremo que suministra al detector esta radiación luminosa que ha interactuado.

15 Dicho detector podrá estar ventajosamente en la forma de un dispositivo con acoplamiento de carga (CCD), que consta de una multiplicidad de elementos de detección acoplados cada uno al segundo extremo de una segunda fibra óptica. Se entiende en la presente memoria por "elemento" uno o varios píxeles de detección. La detección se efectúa con la ayuda de un detector único, de manera simultánea sobre los diferentes capilares, de modo que el coeficiente de respuesta del detector es sustancialmente constante cualquiera sea el capilar, permitiendo de este modo mejorar notablemente la reproductibilidad del análisis de un capilar al otro.

20 De manera preferida, los capilares comprenden, a nivel de su zona elegida, una sección interna transversal de mayor superficie que la de sus otras partes. Esto se puede obtener utilizando ya sea capilares acoplados, de dimensiones diferentes, o bien capilares "de burbuja", del tipo del descrito en la patente US nº 5.061.361 y comercializado por la compañía Agilent Technologies. De esta forma, el trayecto óptico de la onda luminosa en el capilar es alargada, lo cual permite mejorar notablemente la sensibilidad de la detección.

25 Según incluso otra característica opcional de la invención, se prevén unos primer y segundo depósitos equipados cada uno con un único primer o segundo electrodos y capaces de recibir respectivamente los primeros y segundos extremos de los capilares, así como unos medios de alimentación eléctrica de alta tensión que permiten instaurar una diferencia de potencial elegida entre los primer y segundo electrodos. Todos los primeros extremos de los capilares se colocan de este modo sustancialmente a una misma profundidad en el fluido de análisis, y la distribución del campo eléctrico sobre los extremos es homogénea y sustancialmente simétrica, lo cual permite mejorar aún la reproductibilidad de los análisis.

35 Preferentemente, se prevén unos medios capaces de instaurar una diferencia de presión elegida, positiva (sobrepresión) o negativa (depresión), entre los primer y segundo depósitos, de manera que la circulación (generalmente de un líquido, pero podría tratarse de un gas, por ejemplo para desatascar un capilar) se pueda efectuar desde el primer depósito hacia el segundo depósito, e inversamente. Esto permite una limpieza de los capilares bajo presión, preferentemente a contracorriente, y en consecuencia, una reducción notable de la duración de la limpieza de los capilares, sumada a una mejora de la calidad de esta limpieza.

40 La invención se refiere también a un procedimiento de análisis de muestras por electroforesis capilar que utiliza el dispositivo reivindicado, que comprende al menos las siguientes etapas:

- 45 • introducir unas muestras en una multiplicidad de capilares que presentan cada uno una parte central incorporada estrechamente en una unidad independiente realizada en un material térmicamente conductor y eléctricamente aislante,
- 50 • aplicar una diferencia de potencial elegida entre los extremos opuestos de los capilares, para separar los constituyentes de las muestras, regulando al mismo tiempo la temperatura de los capilares por intercambio de calorías, por vía sólido/sólido, entre las unidades y unos medios de regulación, preferentemente de tipo Peltier, y
- detectar los constituyentes en una zona elegida de los capilares.

55 Otras características y ventajas de la invención surgirán con el examen de la descripción detallada a continuación, y de los dibujos anexos, en los que:

- la figura 1 es una vista fragmentada de una parte de un cartucho con capilar según la invención,
- 60 - la figura 2 es una vista en perspectiva de un cartucho completo,
- la figura 3 es una vista en perspectiva de un bloque de cartuchos, antes de la instalación en un dispositivo según la invención,
- 65 - la figura 4 es una vista en corte transversal del bloque de cartuchos de la figura 3, después de la instalación en un dispositivo según la invención,

- la figura 5 es una vista en corte transversal de la parte del dispositivo según la invención que asegura el acoplamiento entre un capilar y los medios de detección,
- 5 - las figuras 6A y 6B son unos esquemas que ilustran respectivamente el acoplamiento entre las primeras fibras ópticas de detección y la fuente de luz y el acoplamiento entre las segundas fibras ópticas de detección y el sensor,
- 10 - la figura 7 detalla esquemáticamente el acoplamiento entre una segunda fibra óptica y un elemento de detección del sensor,
- la figura 8 ilustra, en una vista superior, una parte del dispositivo según la invención, en la fase de análisis de las muestras,
- 15 - la figura 9 ilustra, en una vista superior, el dispositivo de la figura 8, en la fase de introducción de las muestras en los capilares,
- la figura 10 ilustra, en una vista lateral, una parte del dispositivo según la invención, en la fase de transferencia de la cuba aguas arriba de la primera posición de reposo hacia la posición de análisis, y
- 20 - la figura 11 es una vista lateral que ilustra la parte del dispositivo de la figura 10, particularmente en las fases de transferencia de muestras desde un tubo hacia una cúpula, y de limpieza/llenado de la cuba aguas arriba.

25 Los dibujos anexos son, en lo esencial, de carácter cierto. En consecuencia, podrán no sólo servir para completar la invención, sino también para contribuir a su definición, llegado el caso.

La invención se refiere a un dispositivo de análisis (o de procesamiento) de muestras por electroforesis multicapilar. Se entiende en la presente memoria por "multicapilar" el hecho de que se colocan en paralelo al menos dos capilares para analizar de manera sustancialmente simultánea al menos dos muestras. En la continuación, se describirá, a título de ejemplo, un dispositivo de electroforesis capaz de analizar simultáneamente ocho muestras con la ayuda de ocho capilares. Naturalmente, la invención no se limita a este solo ejemplo de realización.

35 La electroforesis capilar es una técnica bien conocida por el experto en la materia. Consiste en hacer migrar al interior de un capilar, que contiene por ejemplo una solución tampón apropiada, las diferentes moléculas que constituyen una muestra a analizar. Para hacer esto, el capilar 1-i (en este ejemplo  $i = 1$  a 8) comprende dos extremos opuestos 2 y 3 que se colocan en unos medios líquidos (solución tampón) llevados a unos potenciales eléctricos diferentes, después de la introducción de la muestra en el primer extremo 2. Las diferencias de potencial eléctrico (o tensiones) pueden variar entre aproximadamente algunas decenas de voltios y algunas centenas de miles de voltios, y más preferentemente entre aproximadamente 2000 voltios y 30000 voltios,

40 Bajo el efecto del campo eléctrico generado, las moléculas de la muestra, que han sido introducidas previamente por el primer extremo 2 (o extremo aguas arriba) del capilar 1-i, van a migrar al interior del citado capilar 1 según velocidades diferentes en función, particularmente, de sus relaciones carga/masa respectivas, de la naturaleza de la solución tampón utilizada (pH, conductividad, etc.) y del valor del campo eléctrico. Llegadas a la proximidad del segundo extremo 3 (o extremo aguas abajo), las diferentes moléculas así separadas se analizan (o se detectan) en una zona elegida 4 con la ayuda de medios de detección que se describirán más adelante.

45 Lamentablemente, este campo eléctrico provoca, también, un calentamiento del capilar por efecto Joule. De este modo se pueden alcanzar temperaturas de 70°C a nivel de los capilares, lo cual afecta, particularmente, a la estabilidad de la muestra, a la viscosidad de las soluciones tampón utilizadas, a los equilibrios químicos, a los pH y a los tiempos de migración respectivos de las diferentes moléculas de la muestra.

50 Para remediar este inconveniente, la invención propone un dispositivo de análisis en el que cada capilar 1-i se regula en temperatura por un intercambio de calorías por vía sólido/sólido, y preferentemente por efecto Peltier.

55 Para hacer esto, se prevén unos medios de recepción que comprenden al menos unas unidades 5-i independientes unas de las otras y realizadas en un material térmicamente conductor y eléctricamente aislante. Cada unidad 5-i recubre la parte central 7 del capilar 1-i de forma estrecha, es decir, de manera que están en contacto de superficie ("sólido") con esta parte central del capilar. Sólo las partes de detección 4 y de extremo aguas arriba 2 y aguas abajo 3 del capilar 1 están libres, es decir, no englobadas (o integradas) en la unidad 5-i.

60 Preferentemente, los medios de recepción comprenden asimismo unos medios de unión 6-i constituidos por unas paredes 8 térmicamente conductoras, que definen entre ellas una multiplicidad de alojamientos 63 (en este caso en número de ocho) destinados a recibir cada uno una unidad 5-i, de manera estrecha (según la definición dada anteriormente). Un contacto de superficie ("sólido") se establece entonces entre las paredes 8 que constituyen los medios de unión 6 y las unidades 5-i que integran los capilares 1-i.

5 En el ejemplo ilustrado en las figuras 1 a 4, los medios de unión 6 y las unidades 5-i, que integran los diferentes capilares 1-i, constituyen una multiplicidad (en este caso igual a ocho) de cartuchos 9-i independientes los unos de los otros. Más precisamente, cada cartucho 9-i está en este caso constituido preferentemente por una unidad 5-i y por tres paredes 8, casi perpendiculares entre sí de manera que dejan la abertura 63 para el alojamiento de la unidad.

10 Cuando los medios de recepción sólo comprenden unas unidades 5-i, cada unidad constituye con el capilar que engloba un cartucho.

10 Preferentemente, las unidades 5-i se realizan en un material de resina, flexible o rígido. Podrá tratarse, por ejemplo, de un material de tipo Stycast (marca registrada por la compañía National Search and Chemical Company), ofreciendo éste una termoconducción elevada. Pero, se pueden prever otros materiales termoconductores.

15 La unidad 5-i puede estar realizada antes de ser instalada en el interior de las paredes 8 que constituyen, en el ejemplo ilustrado, los medios de unión 6.

20 Pero, como se ilustra en las figuras 1 a 3, esta unidad 5-i puede estar formada también directamente en el interior de los medios de unión 6-i, por ejemplo por inyección de material, y después del posicionamiento del capilar 1-i. En este caso, para que el capilar 1-i pueda ser sumergido en la unidad 5 (o totalmente integrado), es ventajoso que soporte unos refuerzos 10, sustancialmente con las dimensiones del alojamiento 63 delimitado por las paredes 8. De este modo, una vez instalado el capilar en el interior del alojamiento 63, sólo hay que inyectar la resina para constituir la unidad 5.

25 Los cartuchos presentan, preferentemente, una forma curvada de manera que se reduce el espacio necesario y se permite un posicionamiento sustancialmente vertical de los extremos de los capilares.

30 Preferentemente, cada extremo aguas arriba 2 y aguas abajo 3 de capilar 1 está provisto de un terminal 11 que permite su inmovilización con respecto a una placa de soporte 62 (ver figura 4). Naturalmente, los terminales ubicados en los dos extremos 2 y 3 pueden ser diferentes.

35 También preferentemente, el interior de cada capilar 1, en el que circulan los fluidos y muestras, presenta a nivel de la zona elegida de detección 4 una sección transversal de mayor superficie (ver figura 5) que la de las partes fuera de esta zona. Por ejemplo, cuando el capilar es de forma cilíndrica circular, el diámetro interno de su parte ahuecada, en la zona elegida 4, es superior a su diámetro interno en las otras partes 2, 3 y 7. Esto permite ventajosamente aumentar el trayecto óptico de la radiación luminosa utilizada por los medios de detección para analizar las moléculas separadas a nivel de la zona elegida 4. Naturalmente, se podría utilizar capilares de diámetro interno constante, incluso en la zona de detección 4.

40 El diámetro interno de los capilares está comprendido entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , y preferentemente entre aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . Es incluso más preferentemente igual a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ .

45 Para conferir a los capilares 1-i una cierta flexibilidad sin romperlos, los mismos están clásicamente recubiertos de un revestimiento de poliimida. Como este material absorbe las radiaciones luminosas, debe ser retirado a nivel de la zona de detección elegida.

50 Por otra parte, es particularmente ventajoso que cada capilar esté provisto a nivel de la zona elegida 4 de un terminal de acoplamiento 12 que permita la inmovilización de una parte de los medios de detección, por ejemplo los extremos de fibras ópticas en las que circulan las radiaciones luminosas, a uno y otro lado de la zona elegida 4.

55 Este terminal de acoplamiento 12 está realizado, preferentemente, en forma de un bloque mecanizado, o moldeado, en el que se forman un primer alojamiento pasante 13 que permite la introducción del extremo aguas abajo 3 y de la zona elegida 4 del capilar 1, y del segundo 14 y tercer 15 alojamientos, sustancialmente perpendiculares al primer alojamiento 13 y que desembocan en el mismo, destinados respectivamente a recibir los terminales 16 ubicados en los extremos de las fibras ópticas aguas arriba 26 y aguas abajo 29 de los medios de detección.

60 En el modo de realización ilustrado en las figuras 1 a 5, los segundo 14 y tercer 15 alojamientos comunican con el primer alojamiento 13 a nivel de la zona elegida 4, y están colocados sustancialmente uno frente al otro. Las dimensiones de estos segundo 14 y tercer 15 alojamientos formados en los bloques de acoplamiento 12 son homólogos a los de las partes terminales 19 de los terminales 16. Por otro lado, la parte del primer alojamiento 13 por la que desemboca la parte extrema aguas abajo 3 del capilar 1, presenta unas dimensiones homólogas a las de la parte extrema 20 del terminal 11. El modo de realización del bloque de acoplamiento 12 ilustrado en la figura 5 es una variante del ilustrado en la figura 1.

65 Preferentemente, las paredes 8 de cada cartucho 9-i definen, a nivel del extremo por el que desemboca el extremo

aguas abajo 3 del capilar 1-i, un alojamiento 21 destinado a inmovilizar una parte al menos del bloque de acoplamiento 12 con respecto al conjunto del cartucho. Este alojamiento 21 comunica con el exterior gracias a unas luces 22 destinadas al paso de los terminales 16.

5 Naturalmente, cuando el cartucho 9 sólo está constituido por una unidad 5 con su capilar 1, el bloque de acoplamiento 12 está enmangado en el extremo de la unidad 5.

10 Los diferentes cartuchos 9-i (en este ejemplo  $i = 1$  a 8), equipados con un bloque de acoplamiento 12, se inmovilizan, preferentemente, unos al lado de los otros sobre el soporte 62. Los terminales 16 de los extremos de las fibras ópticas 26 y 29 se introducen a continuación en los segundo 14 y tercer 15 alojamientos de los bloques de acoplamiento 12.

15 También preferentemente, como se ilustra en la figura 4, se prevé por encima de los cartuchos 9-i, y en contacto de superficie con los mismos, una tapa 23 térmicamente conductora, por ejemplo en aluminio o alúmina. Esta tapa 23 permite inmovilizar dos módulos (o unidades) Peltier 24 (preferentemente) y repartir, de manera homogénea, el contacto térmico entre los módulos Peltier 24 y las paredes 8. En cierto modo sirve de interfaz térmica. Su implantación en la tapa 23 facilita las intervenciones sobre los cartuchos 9, cuando uno de ellos es defectuoso. Es suficiente, en efecto, quitar la tapa 23 para acceder directamente a los cartuchos 9, y para reemplazar uno de ellos sin intervenir sobre los otros.

20 Se hará referencia ahora más particularmente a las figuras 6A y 6B para describir un modo de realización preferido de los medios de detección de un dispositivo según la invención.

25 Como lo sabe el experto en la materia, se pueden considerar numerosos métodos de análisis óptico para detectar y/o analizar las diferentes moléculas separadas en los capilares 1.

30 Preferentemente, los medios de detección del dispositivo según la invención comprenden una fuente monocromática constituida por una lámpara que suministra un espectro continuo y por un filtro monocromador para seleccionar una longitud de onda elegida. Se puede utilizar, por ejemplo, una lámpara deuterio que suministra un espectro continuo entre aproximadamente 180 nm y aproximadamente 390 nm y un filtro interferencial que selecciona una radiación luminosa de una longitud de onda de aproximadamente 200 nm.

35 El encaminamiento de esta radiación luminosa a nivel de las zonas elegidas 4-i se efectúa por medio de las primeras fibras ópticas aguas arriba 26-i. Los primeros extremos 27 de estas fibras ópticas aguas arriba 26-i se conectan a una caja 25 en la que se encuentra implantada la lámpara y el filtro monocromador, mientras que sus segundos extremos 28, opuestos a los primeros extremos 27, están provistos de un terminal de acoplamiento 16 cuya parte extrema 19 está destinada a ser introducida en el segundo alojamiento 14 de un bloque de acoplamiento 12-i.

40 Del mismo modo se prevén, para recoger los rayos luminosos, procedentes de las fibras ópticas aguas arriba 26-i y que han interactuado con las moléculas que circulan en el interior de los capilares 1-i a nivel de las zonas elegidas 4-i, unas fibras ópticas aguas abajo 29-i. El primer extremo 30 de cada fibra óptica aguas abajo 29-i está provisto de un terminal de acoplamiento 16, cuya parte extrema 19 está destinada a ser introducida en un tercer alojamiento 15 de un bloque de acoplamiento 12. Los segundos extremos 31 de las fibras ópticas aguas abajo 29-i, opuestos a los primeros extremos 30, se conectan a un módulo de detección 32.

45 Preferentemente, este módulo de detección 32 es un dispositivo de acoplamiento de carga (más conocido bajo el acrónimo inglés CCD) que comprende al menos tantos elementos de detección 48 como fibras ópticas aguas abajo 29 (en este caso, 8). Como se ilustra en la figura 7, un elemento de detección 48-i puede designar uno o varios píxeles de detección 49 (en el ejemplo ilustrado, cada elemento reagrupa diez píxeles). De hecho, el número de píxeles 49 asociados a un elemento 48-i depende de la abertura digital del segundo extremo 31 de la fibra óptica aguas abajo 29-i y de la distancia que separa este extremo de los píxeles. De esta forma, es posible efectuar una detección simultánea, con un mismo detector, sobre el conjunto de los capilares 1-i, que asegura unos coeficientes de respuesta sustancialmente constantes de un capilar al otro y por consiguiente mejora la reproductividad de las mediciones (o análisis).

55 También preferentemente, el diámetro de la parte interna 17 de las fibras ópticas aguas arriba 26 se elige sustancialmente inferior al de la parte interna 18 de las fibras ópticas aguas abajo 29. La elección de los diámetros respectivos depende de la resolución óptica deseada y de la transmisión de energía deseada entre fibras ópticas aguas arriba 26 y aguas abajo 29.

60 Se podrá, por ejemplo, utilizar unas fibras ópticas de tipo sílice/sílice. Por otra parte, el detector CCD 32 podrá ser el comercializado por la compañía HAMAMATSU bajo la referencia S5462-256Q.

65 Este detector CCD 32 se conecta por una interfaz 33 al módulo de mando (no representado en las figuras) del dispositivo según la invención, con el fin de transmitirle unas señales representativas de las informaciones recogidas en los capilares.

Ventajosamente, se prevé una fibra óptica suplementaria entre la fuente y el detector CCD para medir las variaciones de energía de la lámpara, con vistas a una corrección de los datos de análisis. El detector CCD 32 comprende por consiguiente un elemento de detección 48 suplementario.

5 Podrían utilizarse otras técnicas de análisis en el dispositivo según la invención. Por ejemplo, se podría efectuar una detección por fluorescencia láser o bien una detección electroquímica.

10 Como se ilustra mejor en las figuras 4 y 5, los extremos aguas abajo 3 de los capilares 1 están destinados a ser alojados en un depósito aguas abajo 34, que contienen un líquido (solución tampón) llevado a un primer potencial eléctrico elegido gracias a un único electrodo 35 acoplado a una fuente de alimentación eléctrica alta tensión (no representado) dirigido por el módulo de mando.

15 Preferentemente, los bloques de acoplamiento 12 y la cuba aguas abajo 34 están dispuestos de manera que se solidarizan, de manera amovible. Más preferentemente aún, es particularmente ventajoso que esta solidarización asegure una estanqueidad al aire, de modo que el líquido que se encuentra en el interior del depósito aguas abajo 34 pueda ser presurizado con la ayuda de un circuito de presurización 36 (parcialmente representado en la figura 4). De este modo, instaurando en el depósito aguas abajo 34 una presión diferente de la que reina a nivel de los extremos aguas arriba 2 de los capilares 1-i (ubicados en cúpulas 50-i o en un depósito aguas arriba 38), es posible hacer circular un líquido bajo presión, ya sea del depósito aguas abajo 34 hacia el depósito aguas arriba 38 (sobrepresión), o bien del depósito aguas arriba 38 hacia el depósito aguas abajo 34 (depresión). Esto permite lavar (o enjuagar) rápida y eficazmente los capilares después y/o antes de un análisis, o bien llenarlos con una solución tampón antes de la introducción de las muestras, pero también inyectar las muestras.

25 Para permitir la introducción de los líquidos necesarios para los análisis y para los lavados (por ejemplo una solución tampón y una solución de enjuagado de tipo NaOH de concentración comprendida entre 0,1 M y 1 M) en el interior del depósito aguas abajo 34, este último comprende ventajosamente un conducto 37 alimentado por un módulo de alimentación de líquido (no representado) dirigido por el módulo de mando.

30 Se hará referencia ahora, más particularmente, a las figuras 8 a 11 para describir en detalle un modo de realización del dispositivo según la invención.

35 Las muestras se colocan inicialmente en los tubos 40-ij alojados sobre un soporte 39-j (en este ejemplo,  $i = 1$  a 8 y  $j = 1$  a N). Cada soporte 39-j comprende además una varilla 51-j que soporta las cúpulas 50-ij, preferentemente en número igual a los tubos 40-ij. Estas cúpulas 50 están destinadas a recibir las muestras después de una eventual dilución, como se lo verá más adelante, y a proporcionar las muestras, eventualmente diluidas, a los extremos aguas arriba 2 de los capilares 1-i.

40 Los extremos 2 de los capilares se inmovilizan en una posición de análisis PA. Es necesario entonces desplazar por turno el depósito aguas arriba 38 y la varilla 51 hasta esta posición de análisis PA, para efectuar los análisis.

45 Para hacer esto, el dispositivo comprende unos medios de desplazamiento 42 capaces, por una parte, de desplazar el depósito aguas arriba 38 entre una primera posición de reposo P1 (ver la localización en las figuras 9 y 11) y una posición de espera PW (ver la localización en las figuras 9 y 11), ubicada de manera preferida sustancialmente por debajo de la posición de análisis PA, y después de esta posición de espera PW a la posición de análisis PA, y por otra parte, de desplazar la varilla 51-j de la posición de espera PW hacia la posición de análisis PA.

50 Preferentemente, los medios de desplazamiento comprenden un transportador 42 que puede ser accionado en rotación con respecto a un eje XX y desplazado verticalmente a lo largo de este eje XX. Más precisamente, como se ilustra mejor en las figuras 8 a 11, el transportador 42 comprende dos patas 52 y 53 que hacen saliente radialmente sustancialmente a  $90^\circ$  una de la otra. La rotación del transportador 42 sobre un cuarto de giro permite desplazar, con una de las patas 52, el depósito aguas arriba 38 de su posición de reposo P1 hacia la posición de espera PW. La traslación axial del transportador 42 (ver figuras 10 y 11) permite desplazar el depósito aguas arriba 38 o la varilla 51-j de la posición de espera PW hacia la posición de análisis PA, e inversamente, con una o la otra de las patas 52, 53.

En la posición de análisis PA (materializada en línea de puntos en las figuras 10 y 11), los extremos aguas arriba 2 de los capilares 1-i se alojan entonces en el interior del depósito aguas arriba 38.

60 Por otra parte, los medios de desplazamiento comprenden preferentemente un medio de transferencia 54 apropiado para desplazar el soporte sobre el que se encuentra instalada la varilla 51-j entre la posición de espera PW y una segunda posición de reposo P2. Ventajosamente, este medio de transferencia es un carro 54 montado deslizante sobre un rail 56.

65 En esta segunda posición P2, se efectúa el pipeteado y la dilución de las muestras. El dispositivo comprende por consiguiente un módulo de dilución/pipeteado 57 (parcialmente ilustrado en las figuras 10 y 11) que comprende una

- 5      aguja hueca 58 que puede ser trasladada siguiendo un eje YY sustancialmente vertical para aspirar, por un primer extremo, la muestra ubicada en uno de los tubos 40-i y diluirla con un diluyente que llega, preferentemente, por un segundo extremo de la aguja alimentada por uno o varios conductos 60 conectados a uno o varios depósitos. El volumen del diluyente se controla por medio del módulo de mando del dispositivo, y se elige en función del tipo de muestra a analizar. Una vez efectuada la dilución, la aguja 58 colocará la muestra diluida en la cúpula asociada 50-i, gracias a una traslación de la aguja 58 que sigue un eje ZZ sustancialmente horizontal (ver figura 10) acoplada a una traslación del carro 54 perpendicularmente a este eje ZZ. Todos estos desplazamientos se controlan por medio del módulo de mando, que se programa a este efecto.
- 10     Por otra parte, con el fin de permitir un tratamiento secuencial de una multiplicidad de soportes 39-j, el dispositivo según la invención comprende preferentemente medios de aprovisionamiento que comprenden ventajosamente una primera cinta deslizante 44 accionada por un motor 61 dirigido por el módulo de mando y sobre la que pueden ser colocados varios soportes 39-j, preferentemente de tipo lineal. Los soportes se introducen unos a continuación de los otros a nivel de un extremo aguas arriba de la primera cinta deslizante, que define una posición de introducción PI, de tal manera que ventajosamente se coloquen perpendicularmente a su dirección de desplazamiento (materializada por la flecha F1), unos detrás de los otros. La primera cinta 44 las transporta entonces unos después de los otros de la posición de introducción PI hacia la segunda posición de reposo P2 (definida, por ejemplo, por el extremo aguas abajo de la cinta deslizante 44) en la que pueden ser recibidos por el carro 54.
- 15     Por otra parte, el dispositivo comprende también, preferentemente, unos medios de evacuación de los soportes después del análisis de las muestras. Ventajosamente, estos medios de evacuación comprenden una segunda cinta deslizante 45 también accionada por un motor 64 (eventualmente el mismo que el que acciona la primera cinta deslizante 44), y preferentemente colocada paralelamente a la primera cinta deslizante 44. Esta segunda cinta deslizante 45 comprende un primer extremo aguas arriba que define, por ejemplo, una tercera posición de reposo P3 para los soportes 39 que vuelven de la posición de análisis PA, y un segundo extremo aguas abajo, opuesto al primero y que define una posición de extracción de los soportes PO. El carro 54 es el que transporta el soporte 39, después del análisis de sus muestras, de la posición de espera PW a la tercera posición de reposo P3, de modo que sea evacuado por la segunda cinta 45.
- 20     Por otra parte, el dispositivo comprende también, preferentemente, unos medios de evacuación de los soportes después del análisis de las muestras. Ventajosamente, estos medios de evacuación comprenden una segunda cinta deslizante 45 también accionada por un motor 64 (eventualmente el mismo que el que acciona la primera cinta deslizante 44), y preferentemente colocada paralelamente a la primera cinta deslizante 44. Esta segunda cinta deslizante 45 comprende un primer extremo aguas arriba que define, por ejemplo, una tercera posición de reposo P3 para los soportes 39 que vuelven de la posición de análisis PA, y un segundo extremo aguas abajo, opuesto al primero y que define una posición de extracción de los soportes PO. El carro 54 es el que transporta el soporte 39, después del análisis de sus muestras, de la posición de espera PW a la tercera posición de reposo P3, de modo que sea evacuado por la segunda cinta 45.
- 25     De esta manera, la primera cinta deslizante 44 permite introducir en el dispositivo los soportes 39 provistos de sus muestras a analizar y la segunda cinta deslizante 45 permite recuperar los soportes después del análisis de las muestras y hacerlos volver a salir del dispositivo. El dispositivo puede ser alimentado con soportes de forma continua en la medida en la que cada vez que un soporte es retirado por la segunda cinta se libera un lugar en la primera cinta para autorizar la introducción de un nuevo soporte provisto de muestras a analizar.
- 30     El depósito aguas arriba 38 comprende, como el depósito aguas abajo 34, un único electrodo 46 conectado al módulo de alimentación eléctrica alta tensión. Este módulo puede establecer de este modo, bajo el control del módulo de mando del dispositivo, una diferencia de potencial entre los dos electrodos 35 y 46. Esta diferencia también puede ser adaptada según las necesidades. Preferentemente, el electrodo aguas arriba 46 se coloca en un potencial eléctrico positivo, mientras que el electrodo aguas abajo 35 se coloca a la masa, pero también pueden considerarse otras numerosas combinaciones.
- 35     Ventajosamente, el dispositivo según la invención comprende también numerosos circuitos de alimentación de líquido (solución tampón y soluciones de enjuagado y de lavado) que desembocan, sustancialmente, en la cercanía de la primera posición de reposo P1, y a nivel del circuito 37 del depósito aguas abajo 34.
- 40     Como se ilustra mejor en la figura 10, el circuito de alimentación del depósito aguas arriba 38 comprende un sub-circuito de extracción de solución tampón conectado a un conducto 65 y al menos un sub-circuito de alimentación de líquido de enjuagado o lavado y tampón conectado a otro conducto 66 (en el ejemplo ilustrado, se prevén dos sub-circuitos de enjuagado). Por otra parte, se pueden prever unos detectores de nivel de líquido 67 y 68 para cada depósito. La alimentación del depósito aguas arriba 38 de líquido tampón o de líquido de enjuagado se efectúa preferentemente después de una traslación vertical del transportador 42, siguiendo el eje XX (ver figura 11 en la que la posición de alimentación PF se materializa por una línea de puntos).
- 45     El dispositivo según la invención comprende también, preferentemente, un módulo de detección de código de barras 47, destinado a permitir al módulo de mando asegurarse de que el soporte provisto de sus tubos, que se presenta, no haya sido ya analizado. Este módulo de detección también puede leer unos códigos de barras colocados sobre cada tubo 40-i, de modo que cada muestra esté asociada a un electroferograma. De este modo, proporcionando al módulo de mando la identificación de una muestra, se puede acceder inmediatamente a su electroferograma almacenado en una memoria.
- 50     Preferentemente, este módulo de detección de soportes 47 se coloca sustancialmente al lado de la segunda posición de reposo P2.
- 55     Se describirá ahora un ciclo de análisis de muestras, considerando que un soporte 39-j ya ha llegado a nivel de la segunda posición de reposo P2.
- 60     Se describirá ahora un ciclo de análisis de muestras, considerando que un soporte 39-j ya ha llegado a nivel de la segunda posición de reposo P2.



5 En una primera etapa, el carro 54 toma el soporte para colocarlo bajo el pipeteador/diluidor 57, y después el pipeteador/diluidor extrae la muestra colocada en el primer tubo 40-1j, la diluye y la vuelve a colocar diluida en la cúpula 50-1j. Luego, reproduce sus operaciones para cada muestra. Durante este tiempo, las ocho muestras del soporte precedente 39-(j-1) se analizan en los capilares 1-i. Esta etapa de dilución de las muestras (n) se efectúa durante la etapa de análisis de las muestras (n-1).

10 En una segunda etapa, una vez terminado el análisis del soporte precedente, se vacía el depósito aguas abajo 34, mientras que el depósito aguas arriba 38 permanece en la posición de análisis PA. Se llena entonces el depósito aguas abajo 34 con una solución de lavado (NaOH, por ejemplo), y después se instaura una diferencia de presión positiva (sobrepresión) entre los depósitos aguas abajo 34 y aguas arriba 38, durante un período elegido. Se vacía nuevamente el depósito aguas abajo 34, y después, preferentemente, se enjuaga antes de llenarlo con una solución tampón. A continuación se instaura una diferencia de presión positiva entre los depósitos aguas abajo 34 y aguas arriba 38, durante un período elegido.

15 En una tercera etapa, se desciende el depósito 38 con el transportador 42, de la posición de análisis PA hacia la posición de espera PW, y después se arrastra el transportador 42 en rotación para colocar el depósito aguas arriba 38 en la primera posición de reposo P1.

20 En una cuarta etapa, se desplaza el soporte 39-j de la segunda posición de reposo P2 hacia la posición de espera PA, y después se desolidariza la varilla 51-j del soporte 39-j con una de las patas 53. Se sube entonces la varilla 51-j con el transportador 42, de la posición de espera PW hacia la posición de análisis PA.

25 En una quinta etapa, se instaura una diferencia de presión negativa (depresión) entre los depósitos aguas abajo 34 y aguas arriba 38, durante un período elegido, de modo que las muestras penetren en el interior de los capilares 1-j, en una corta distancia. Luego, se vuelve a descender la varilla 51-j de la posición de análisis PA hacia la posición de espera PW en la que la espera el soporte 39-j, con el fin de solidarizarlos. El carro 54 traslada entonces el soporte 39-j de la posición de espera PW hacia la tercera posición P3, en la que es recibido por la segunda cinta deslizante 45 para ser evacuado. Luego, el carro 54 va a buscar el soporte 39-(j + 1) a nivel de la segunda posición de reposo P2. De manera sustancialmente simultánea, se sube el depósito aguas arriba 38 hacia su posición de alimentación PF con el fin de vaciarlo, y después enjuagarlo, y por último llenarlo con una solución tampón.

35 En una sexta etapa, se vuelve a descender el depósito aguas arriba 38 hacia la primera posición de reposo P1, y después se arrastra el transportador 42 en rotación para colocar el depósito aguas arriba 38 a nivel de la posición de espera PW. Se sube entonces el depósito aguas arriba 38, trasladando el transportador 42, hasta que el depósito aguas arriba 38 se coloque en la posición de análisis PA.

40 En una séptima etapa, se instaura una diferencia de potencial elegido entre los electrodos aguas arriba 46 y aguas abajo 35, para efectuar el análisis de las muestras del soporte 39-j. Las radiaciones luminosas circulan en el interior de las partes útiles 17 de las fibras ópticas aguas arriba 26, atraviesan las zonas elegidas 4 de los capilares 1-i interactuando con las moléculas de la muestra que circulan bajo el efecto del campo eléctrico inducido por la diferencia de potencial, y después estas radiaciones luminosas son recogidas por las partes útiles 18 de las fibras ópticas aguas abajo 29-i. Llegan entonces sobre los píxeles de los elementos CCD de detección 32 en los que se convierten en señales eléctricas que son transmitidas, a través de la interfaz 33, al módulo de mando. Estas señales son utilizadas entonces por el módulo de mando para construir unos electroferogramas para cada muestra, que se visualizan, preferentemente en directo, en un monitor. Luego, los datos de análisis se almacenan con vistas a un procesamiento ulterior. En el mismo tiempo, se aplica la primera etapa al soporte 39-(j + i).

50 Una vez finalizada la primera etapa, se repiten las etapas dos a siete para analizar las muestras diluidas que acaban de ser colocadas en las cúpulas 50-i (j + 1) de la varilla 51-(j + i) del soporte 39-(j + 1).

55 El dispositivo según la invención puede ser utilizado para el análisis capilar de numerosas muestras. Sin embargo, está destinado más particularmente al análisis de las muestras de naturaleza biológica, como por ejemplo, y de manera no limitativa, la sangre, el suero, el plasma, la orina, el líquido céfalo-raquídeo, la saliva y las lágrimas.

El dispositivo según la invención presenta numerosas ventajas y en particular:

- asegura una termorregulación de tipo sólido/sólido particularmente eficaz;
- 60 - simplifica notablemente la instalación eléctrica debido a que los depósitos aguas arriba y aguas abajo sólo comprenden cada uno un único electrodo. Además, estos electrodos únicos aseguran una distribución homogénea del campo eléctrico en los depósitos, que permite mejorar la reproductibilidad de un capilar al otro;
- 65 - simplifica y mejora la detección de las moléculas de las diferentes muestras y la reproductibilidad de la detección, debido a que presenta un detector común para los diferentes capilares;

- ofrece un lavado rápido y de calidad, debido a que dicho lavado se efectúa a presión;
- 5 - ofrece unas cadencias de análisis elevadas, en razón de la automatización de las diferentes etapas de dilución, de análisis y de lavado, así como del modo de aprovisionamiento de soportes (que preferentemente es continuo);
- es fácil de utilizar y de mantenimiento sencillo debido a que no hay intervención humana sobre las muestras, y que cada capilar puede ser remplazado sin que sea necesario intervenir sobre los otros capilares.

10 La invención no se limita a los modos de realización de dispositivo y de procedimiento descritos anteriormente, sólo a título de ejemplo, sino que engloba todas las variantes que podrá considerar el experto en la materia en el marco de las reivindicaciones siguientes.

15 De este modo, se ha descrito un dispositivo equipado con medios de aprovisionamiento de una multiplicidad de soportes, y con medios de evacuación de estos soportes. Sin embargo, el dispositivo podría no comprender medios de este tipo, siendo entonces los soportes colocados y retirados manualmente a nivel de la segunda posición.

20 Por otra parte, se ha descrito un dispositivo en el que se efectuaba una dilución automatizada de las muestras. Sin embargo, las muestras podrían ser introducidas en el dispositivo en forma ya diluida, o bien que no necesiten dilución, de tal modo que se podría prescindir de los medios de pipeteado/dilución. En este caso, es claro que se podría prescindir de los soportes y de los tubos, siendo entonces suficiente una varilla provista de cúpulas.

25 Por otra parte, se ha descrito un análisis de muestra con la ayuda de una solución tampón líquida. Pero esta solución tampón podría ser viscosa o semi-viscosa.

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo de análisis de muestras por electroforesis, del tipo que comprende:

- 5 \* una multiplicidad de capilares (1-i) que comprenden unos primer (2) y segundo (3) extremos opuestos,
- \* unos medios de recepción (5, 6) dispuestos para alojar al menos una parte central (7) de dichos capilares, fuera de dichos extremos (2, 3), y
- 10 \* unos medios de regulación (24) apropiados para cooperar con dichos medios de recepción (5, 6) para asegurar una regulación de temperatura de los capilares (1),

caracterizado por que dichos medios de recepción (5, 6) comprenden una multiplicidad de cartuchos (9-i) independientes, de manera que pueden ser sustituidos independientemente unos de otros, comprendiendo cada  
15 cartucho una unidad (5-i) realizada en un material térmicamente conductor, eléctricamente aislante y destinado a recubrir estrechamente la parte central (7) de un capilar (1-i), y

por que dichos medios de regulación son llevados por una tapa (23) térmicamente conductora, situada por encima de los cartuchos, y en contacto con éstos, de manera que se asegure un intercambio de calorías con el conjunto de  
20 los cartuchos (9-i) por vía sólido/sólido, y regular así la temperatura de dichos capilares (1-i).

2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que cada cartucho (9-i) comprende además unos medios de unión (6-i) formados por paredes (8) térmicamente conductoras y apropiados para definir unos alojamientos (63) destinados a recibir cada uno, estrechamente, la unidad (5-i) de este cartucho.

3. Dispositivo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que dichos cartuchos (9-i) tienen una forma curvada.

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dichas unidades (5-i) están realizadas en un material de resina.

5. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado por que dicha resina es de tipo STYCAST.

6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende unos medios de detección (26, 29, 32) dispuestos para proporcionar informaciones sobre las muestras que circulan en una zona elegida (4) de cada capilar (1-i).

7. Dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado por que dichos medios de detección comprenden:

- 40 \* una fuente de luz (25) apropiada para proporcionar una radiación luminosa de una longitud de onda elegida,
- \* un detector de radiación luminosa (32),
- 45 \* una multiplicidad de primeras fibras ópticas (26-i) que comprenden cada una un primer extremo (27) apropiado para recibir dicha radiación luminosa y un segundo extremo (28) apropiado para enviar dicha radiación luminosa a nivel de la zona elegida (4) de un capilar (1-i), y
- \* una multiplicidad de segundas fibras ópticas (29-i) que comprenden cada una un primer extremo (30) apropiado para recoger la radiación luminosa procedente de la primera fibra óptica asociada (26-i), después de la interacción con los constituyentes de la muestra que circula en dicho capilar (1-i) en la zona elegida (4),  
50 y un segundo extremo (31) para suministrar a dicho detector (32) la radiación luminosa que ha interactuado.

8. Dispositivo según la reivindicación 7, caracterizado por que dicho detector (32) es un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD), que comprende una multiplicidad de elementos de detección acoplados cada uno a un segundo extremo (31-i) de una segunda fibra óptica (29-i).

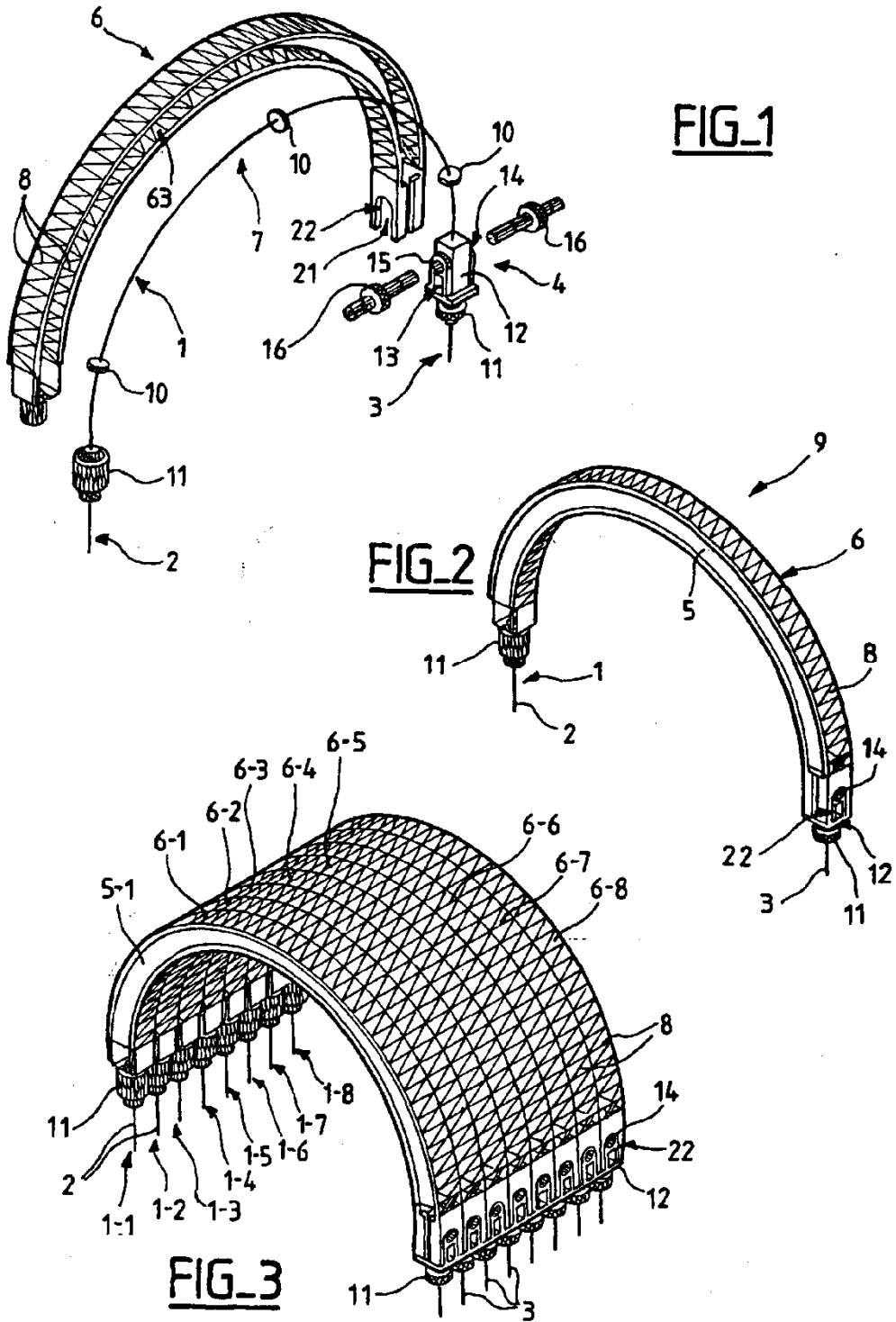
9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado por que dichos capilares (1-i) comprenden, a nivel de la zona elegida (4), una sección interna transversal de mayor superficie que la de sus otras partes.

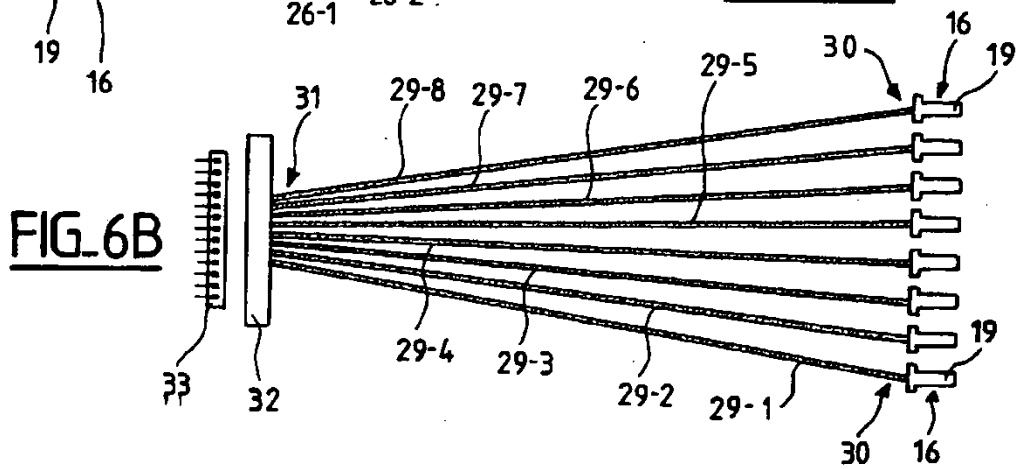
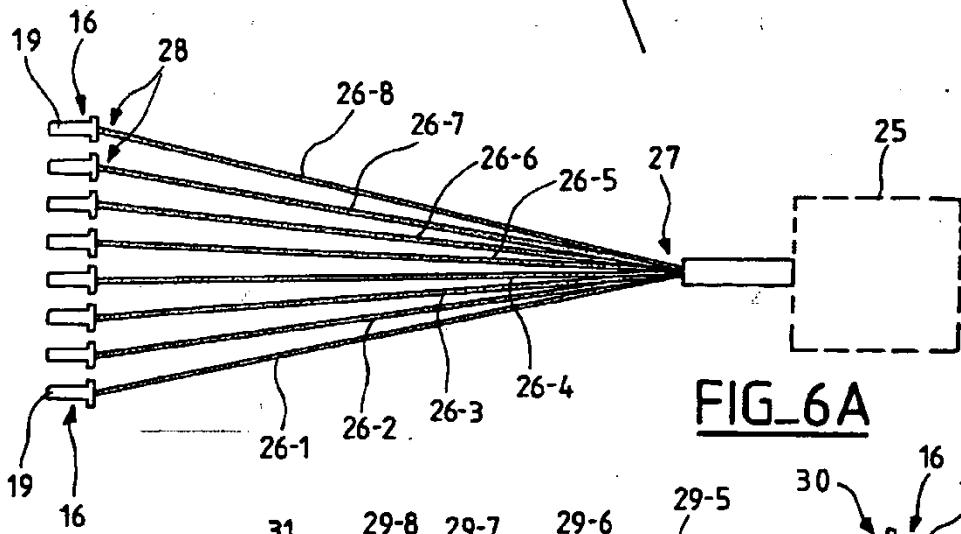
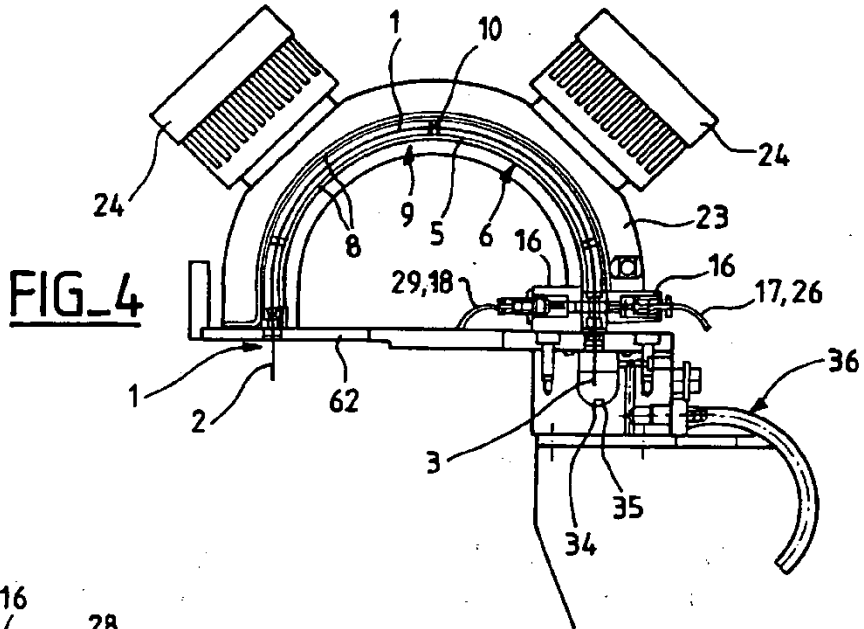
10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que comprende unos medios de acoplamiento (12-i) que comprenden una multiplicidad de primeros alojamientos (13) apropiados cada uno para recibir dicha zona elegida (4) de un capilar (1-i) con vistas a su inmovilización en un emplazamiento de inmovilización elegido, y una multiplicidad de segundos (14) y terceros (15) alojamientos, formados de manera sustancialmente perpendicular a dichos primeros alojamientos (13) y que desembocan en éstos a nivel del emplazamiento de inmovilización, estando cada segundo alojamiento (14) dispuesto para recibir un segundo extremo (28) de primera fibra óptica (26) y estando cada tercer alojamiento (15) dispuesto para recibir un primer extremo (30) de segunda fibra óptica (29).

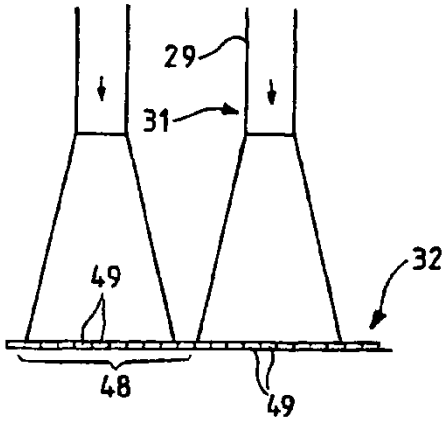
- 5 11. Dispositivo según la reivindicación 10, caracterizado por que dichos segundos extremos (28) de las primeras fibras ópticas (26) y dichos primeros extremos (30) de las segundas fibras ópticas (29) están provistos de un terminal (16) para el acoplamiento a los segundos y terceros alojamientos de los medios de acoplamiento (12), respectivamente.
- 10 12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado por que dichos medios de acoplamiento (12) comprenden una multiplicidad de elementos acopladores (12-i) apropiados cada uno para acoplar un capilar (1-i) a una primera (26-i) y una segunda (29-i) fibra óptica.
- 15 13. Dispositivo según la reivindicación 12 en combinación con una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado por que un extremo del cartucho (9-i), por el cual desemboca el segundo extremo (3) de capilar (1-i), está dispuesto para recibir una parte al menos de un elemento acoplador (12-i), de modo que dicho elemento acoplador se solidarice a dicho cartucho.
- 20 14. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que comprende además:
- \* un primer depósito (38) provisto de un primer electrodo (46) y un segundo depósito (34) provisto de un segundo electrodo (35), siendo dichos primer y segundo depósitos apropiados para recibir respectivamente los primeros (2) y segundos (3) extremos de los capilares (1-i), y
  - \* unos medios de alimentación eléctrica apropiados para instaurar una diferencia de potencial elegida entre los primer y segundo electrodos.
- 25 15. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado por que comprende unos medios (36) apropiados para instaurar una diferencia de presión elegida, positiva o negativa, entre dichos primer (38) y segundo depósito (34), siendo dicha diferencia elegida de manera que se instaure una circulación del primer depósito (38) hacia el segundo depósito (34) o del segundo depósito (34) hacia el primer depósito (38).
- 30 16. Dispositivo según una de las reivindicaciones 10 y 11 en combinación con una de las reivindicaciones 14 y 15, caracterizado por que dichos medios de acoplamiento (12) están dispuestos para ser ensamblados, con estanqueidad, a dicho segundo depósito (34), de modo que dichos segundos extremos (3) de los capilares (1-i) se encuentran inmovilizados con respecto a este segundo depósito (34).
- 35 17. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que dichos medios de regulación comprenden al menos una unidad Peltier (24) apropiada para asegurar dicho intercambio de calorías por vía sólido/sólido, y en particular dos unidades.
- 40 18. Dispositivo según una de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizado por que comprende unos medios de desplazamiento (42, 54) dispuestos para desplazar dicho primer depósito (38) entre una primera posición de reposo y una posición de análisis (PA) en la que dichos primeros extremos (2) de los capilares (1-i) están alojados en el interior del primer depósito (38).
- 45 19. Dispositivo según la reivindicación 18, caracterizado por que dichos medios de desplazamiento (42, 54) están dispuestos asimismo para desplazar un medio de soporte (51-j) de una multiplicidad de cúpulas (50-ij), siendo cada cúpula (50-ij) apropiada para recibir una muestra a analizar, eventualmente diluida, entre una posición de espera (PW) y dicha posición de análisis (PA) en la que cada primer extremo (2) de capilar (1-i) está alojado en el interior de una cúpula (\*\*-i) con vistas a la introducción, en dicho capilar (1-i), de la muestra que contiene.
- 50 20. Dispositivo según la reivindicación 19, caracterizado por que la posición de análisis (PA) está situada sustancialmente por encima de la posición de espera (PW), y por que dichos medios de desplazamiento (42, 54) comprenden un transportador (42) apropiado para ser arrastrado, por una parte, en rotación entre la primera posición de reposo (P1) y la posición de espera (PW) y, por otra parte, en traslación axial entre la posición de análisis (PA) y la posición de espera (PW).
- 55 21. Dispositivo según una de las reivindicaciones 19 y 20, caracterizado por que dichos medios de desplazamiento (42, 56) comprenden además un medio de transferencia (54) apropiado para desplazar dicho medio de soporte de cúpulas (51) entre dicha posición de espera (PW) y una segunda posición de reposo (P2).
- 60 22. Dispositivo según la reivindicación 21, caracterizado por que comprende unos medios de aprovisionamiento (44) apropiados para transportar secuencialmente una pluralidad de medios de soporte de cúpulas (51) entre una posición de introducción (PI) y dicha segunda posición de reposo (P2).
- 65 23. Dispositivo según una de las reivindicaciones 21 y 22, caracterizado por que dichos medios de transferencia están dispuestos para desplazar cada medio de soporte de cúpulas (51) entre dicha posición de reposo (P2) y una tercera posición de reposo (P3), y por que comprende unos medios de evacuación (45) apropiados para transportar

secuencialmente una pluralidad de medios de soporte de cúpulas (51) entre la tercera posición de reposo (P3) y una posición de evacuación (PO).

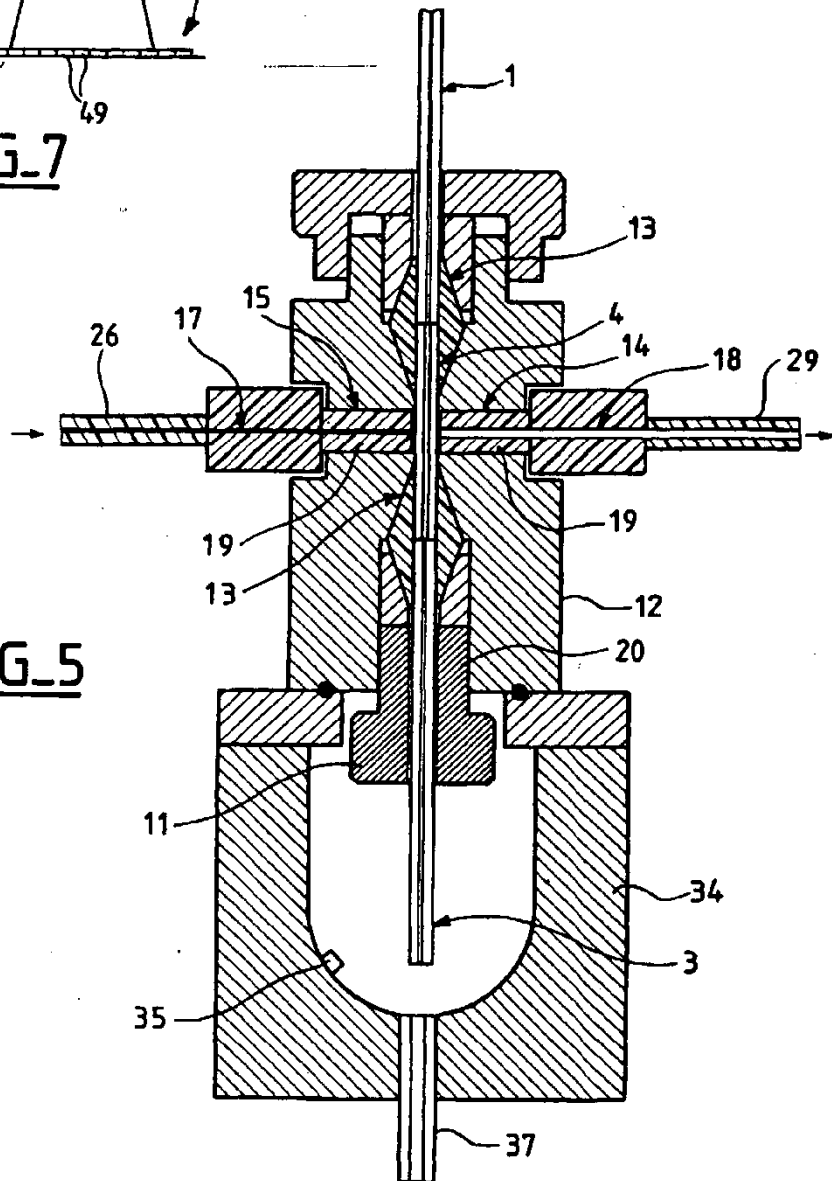
- 5 24. Dispositivo según una de las reivindicaciones 22 y 23, caracterizado por que dichos medios de aprovisionamiento comprenden una primera cinta deslizante (44) accionada por un motor (61) y apropiada para asegurar el traslado entre la posición de introducción (PI) y la segunda posición de reposo (P2), y por que dichos medios de evacuación comprenden una segunda cinta deslizante (45) accionada por un motor (64) y apropiada para asegurar el traslado entre la tercera posición de reposo (P3) y la posición de evacuación (PO).
- 10 25. Dispositivo según una de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizado por que dichos medios de aprovisionamiento (44) y dichos medios de evacuación (45) están dispuestos para recibir al menos dos medios de soporte de cúpulas (51).
- 15 26. Dispositivo según una de las reivindicaciones 19 a 25, caracterizado por que cada medio de soporte de cúpulas (51) está solidarizado a un soporte (39) que comprende una multiplicidad de tubos (40-i), en número igual al de las cúpulas (50-i), conteniendo cada tubo (40-i) una muestra destinada a ser transferida a una cúpula (50-i) asociada en el mismo soporte (39).
- 20 27. Dispositivo según la reivindicación 26, caracterizado por que comprende unos medios de "pipeteado-dilución" (57) dispuestos para extraer secuencialmente, a nivel de la segunda posición de reposo (P2), la muestra contenida en cada tubo (40-i), y después diluir esta muestra con un diluyente elegido, y colocar la muestra diluida en la cúpula (50-i) asociada en el soporte (39).
- 25 28. Dispositivo según una de las reivindicaciones 14 a 27, caracterizado por que comprende unos medios de alimentación de líquidos apropiados para alimentar cada depósito (34, 38) con solución de limpieza después de cada análisis de muestras y para alimentar cada depósito (34, 38) con solución tampón antes de cada análisis.
- 30 29. Procedimiento de análisis de muestras por electroforesis capilar que utiliza un dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende al menos las siguientes etapas:
- \* introducir unas muestras en una multiplicidad de capilares (1-i) que presentan cada uno una parte central (7) incorporada estrechamente en una unidad independiente (5-i) realizada en un material térmicamente conductor y eléctricamente aislante,
  - 35 \* aplicar una diferencia de potencial elegida entre los extremos opuestos de los capilares, para separar los constituyentes de las muestras, regulando al mismo tiempo la temperatura de los capilares (1-i) por intercambio de calorías, por vía sólido/sólido, entre dichas unidades (5-i) y los medios de regulación (24), y
  - 40 \* detectar dichos constituyentes en una zona elegida (4) de dichos capilares.
30. Procedimiento según la reivindicación 29, caracterizado por que la regulación se efectúa por efecto Peltier.





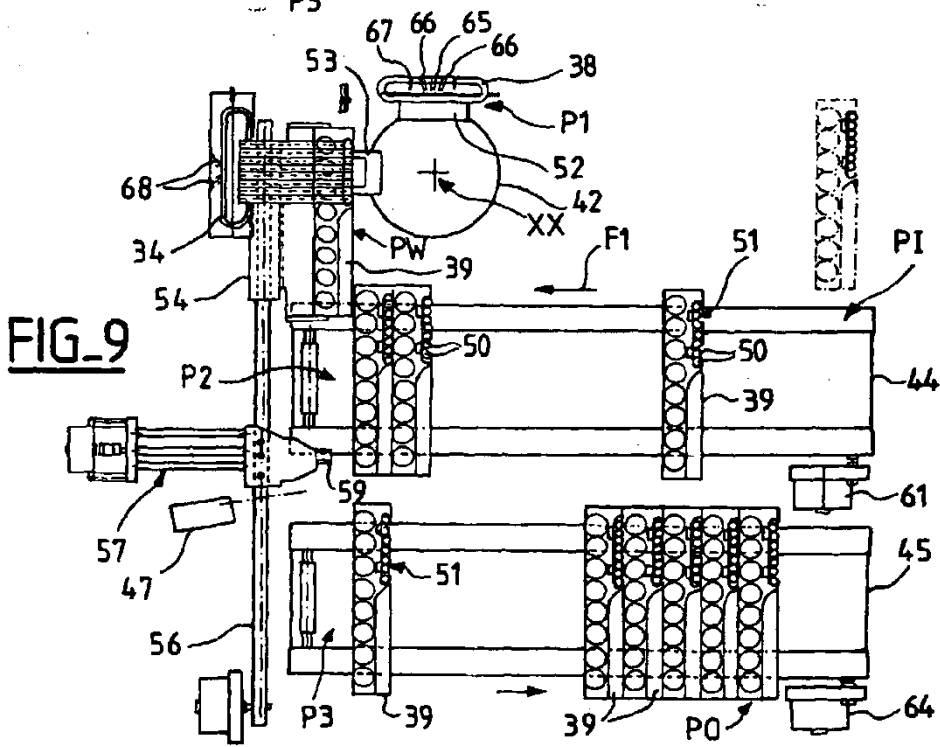
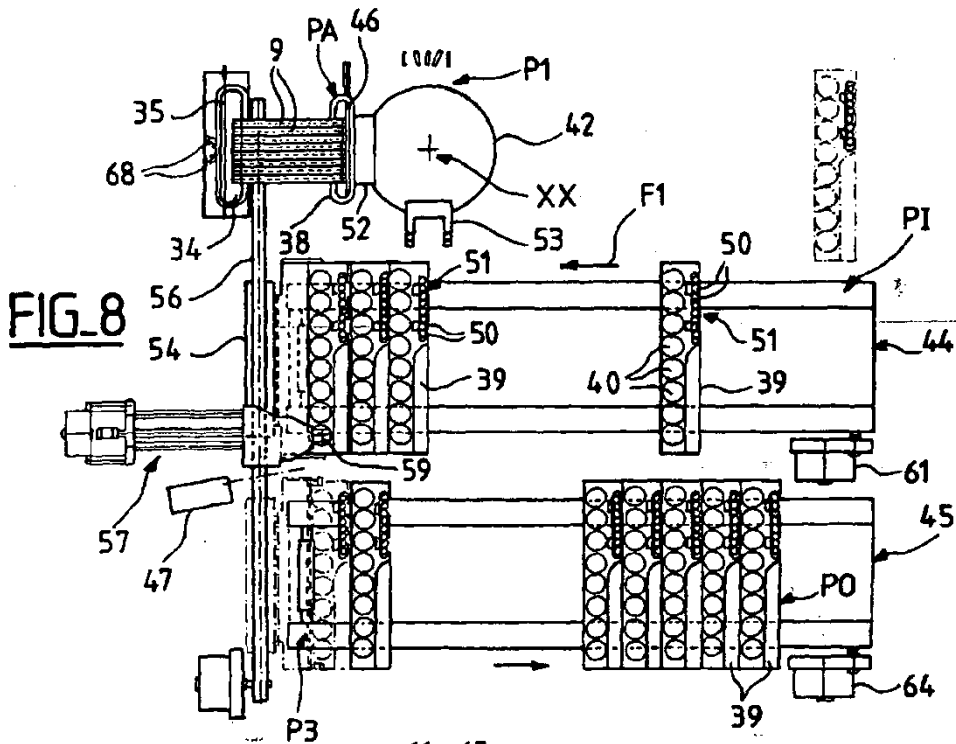


**FIG. 7**

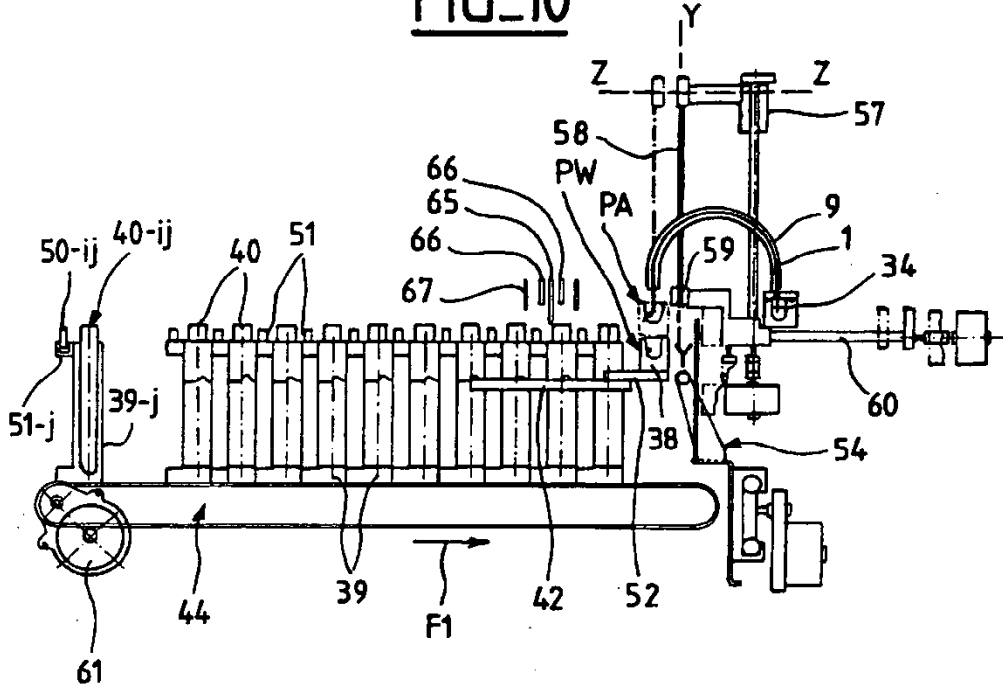


**FIG. 5**





**FIG\_10**



**FIG\_11**

