

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 235**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2008 E 08787294 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2178639**

54 Título: **Aparato para la entrega de sustancias pipeteables**

30 Prioridad:

**17.08.2007 EP 07016192**  
**24.09.2007 EP 07018725**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.12.2014**

73 Titular/es:

**QIAGEN GMBH (100.0%)**  
**QIAGEN STRASSE 1**  
**40724 HILDEN, DE**

72 Inventor/es:

**VOIT, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 525 235 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

Aparato para la entrega de sustancias pipeteables

La presente invención se refiere a un aparato para la entrega de sustancias pipeteables. El aparato es adecuado, por ejemplo, para aplicaciones en bioquímica, genética molecular, microbiología, diagnóstico médico o medicina forense.

En numerosos campos técnicos tales como la química, la biología, la bioquímica, la biotecnología, la medicina o la tecnología del medio ambiente, es necesario analizar, separar, procesar o hacer reaccionar materiales que contienen moléculas de objetivo biológicas (por ejemplo, muestras biológicas que se pueden verter). Con este propósito los líquidos o materiales se filtran, se enfrían, se calientan, se descomponen en sus componentes, se lavan o se pipetean por diversos métodos y / o son tratados por otros métodos. A menudo es necesario realizar una secuencia larga y compleja de etapas de procesamiento con el fin de preparar el material biológico. Durante el proceso, se añaden diversos reactivos. Dependiendo de la naturaleza del análisis o de la preparación de la muestra, se utilizan diferentes combinaciones de reactivos durante el proceso. En particular, para cantidades más grandes de la muestra el tratamiento suele ser automatizado. Por lo general, los reactivos necesarios para el procesamiento se mantienen en recipientes precargados y son colocados por un operador en un aparato para el procesamiento automático de las muestras. Con el fin de extraer los reactivos, el aparato está provisto de medios para la apertura de los recipientes - si éstos y no han sido abiertos antes durante la carga del aparato - y para la extracción controlada. La apertura y la extracción pueden ser realizadas por la misma herramienta, por ejemplo empujando una cánula a través de una parte superior perforable del recipiente y a continuación aspirando el reactivo utilizando un dispositivo de aspiración externo.

Un número de variantes son conocidas para la extracción de sustancias pipeteables de recipientes precargados. Sin embargo, la técnica anterior deja mucho espacio para la mejora. Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es la construcción de un aparato de este tipo con el fin de mejorar la eficiencia y la economía de procesamiento.

La invención está definida en las reivindicaciones.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un recipiente (denominado también en la presente memoria descriptiva y a continuación como cámara o inserción) para recibir una sustancia pipeteable para el procesamiento de sustancias biológicas, que comprende una pared exterior, un espacio para la sustancia contiguo delimitado por la pared exterior para recibir la sustancia pipeteable, y una pared, típicamente una parte superior, con una pluralidad de áreas de apertura que pueden ser perforadas para acceder al espacio para la sustancia. Las áreas de apertura están dispuestas de manera que puedan ser perforadas o cortadas al menos parcialmente por medio de una herramienta de apertura. El acceso es típicamente por medio de la punta de una pipeta.

El recipiente contiene típicamente uno o más elementos de pared intermedias en el espacio para la sustancia que son permeables a la sustancia pipeteable, estando dispuestos típicamente estos elementos de pared intermedias sustancialmente perpendiculares al área de apertura.

Con el fin de mejorar la posibilidad de identificación, el recipiente puede estar provisto de un área de etiquetado con una marca de identificación para la sustancia. La marca de identificación es típicamente un código de barras, más típicamente un código de barras bidimensional o una RFID. El área de etiquetado se encuentra dispuesta con un ángulo inclinado con respecto al área de apertura, típicamente un ángulo de entre 3° y 20°.

Típicamente, el recipiente se llena con una sustancia pipeteable para procesar, purificar y / o analizar sustancias que contienen moléculas de objetivo biológicas y / o para procesar y / o analizar las moléculas de objetivo biológicas.

Típicamente, la parte superior o la pared del recipiente están provistas de al menos un refuerzo que contrarresta una fuerza ejercida durante la perforación o el corte de las áreas de apertura. El refuerzo es típicamente parte de la parte superior.

El refuerzo típicamente tiene un grosor de material mayor que la región de las áreas de apertura. Puede estar hecho adicional o alternativamente de un material diferente del de las áreas de apertura.

Típicamente, las áreas de apertura están rodeadas por lo menos parcialmente por una parte circundante reforzada que es de construcción típicamente anular. La parte superior o la pared comprenden adicionalmente típicamente una pluralidad de aristas de refuerzo que están en contacto con la parte circundante.

Las aristas de refuerzo están dispuestas típicamente en forma de estrella con respecto al centro del área de apertura.

El refuerzo típicamente comprende, además, al menos una arista intermedia que se extiende transversalmente entre dos áreas de apertura, en el que al menos algunas de las aristas de refuerzo están en contacto con la arista o las aristas intermedias o con el borde de la pared o la parte superior.

5 Típicamente, el refuerzo proporcionado alrededor de una o más áreas de apertura ofrece una guía sustancialmente cónica que típicamente se estrecha progresivamente hacia el área de apertura, para permitir que una herramienta de apertura pueda ser centrada cuando se coloca sobre la misma o se aplica a la misma.

10 Típicamente, al menos, algunas de las áreas de apertura están dispuestas sustancialmente en al menos una fila. Los centros de las áreas de apertura están separados unos de los otros típicamente por un número entero múltiplo de 5 a 12 mm, más típicamente de 8 a 10 mm, más típicamente de 9 mm. En particular, se prefiere un número entero múltiplo de factor 2 o más. El uso de estas dimensiones tiene la ventaja de que el acceso es posible por medio de una unidad de pipeteado múltiple que puede acceder fácilmente a placas multipocillo estándares con un espaciado correspondiente de los pocillos.

Típicamente, las áreas de apertura (40), independientemente unas de las otras, pueden tener sustancialmente una forma seleccionada del grupo que comprende un círculo, una elipse y un polígono.

15 Un sistema para extraer una sustancia pipeteable de un recipiente prellenado sellado con una parte superior que tiene por lo menos un área de apertura, comprende una herramienta de apertura con un tubo que tiene una sección transversal que corresponde sustancialmente a la forma del área de apertura y que comprende en un extremo distal un cierre que se extiende sustancialmente en un ángulo con respecto al eje longitudinal del tubo, que mueve una parte de la parte superior situada dentro del área de apertura hacia el recipiente cuando se aplica la herramienta de apertura, con el fin de formar una apertura en la parte superior. Además, la herramienta de apertura tiene un punto de ataque para una herramienta de transporte, estando diseñada la herramienta de apertura para permanecer en el recipiente después de su uso, una herramienta de transporte para mover la herramienta de apertura a través de la parte superior, y una cánula que está adaptada para ser insertada al menos en parte de su longitud a través del tubo en el interior del recipiente, en la posición de uso de la herramienta de apertura, y uno de cuyos extremos se puede conectar a un dispositivo de aspiración para aspirar una sustancia pipeteable fuera del interior del recipiente.

Típicamente, el área de apertura tiene sustancialmente una forma seleccionada entre un círculo, una elipse o un polígono. También se caracteriza típicamente por una o más de las características seleccionadas del grupo siguiente:

- el área de apertura tiene un grosor de material sustancialmente menor que la parte superior,
- 30 - el área de apertura consiste en un material diferente que el de la parte superior,
- el área de apertura está delimitada por una región límite de que tiene sustancialmente un grosor de material menor que la parte superior, teniendo típicamente la región límite áreas de diferente grosor de material,
- el área de apertura está delimitada por una región límite de mayor grosor de material que la parte superior.

35 Típicamente, la herramienta de apertura comprende al menos un elemento de posicionamiento para el posicionamiento exacto en el recipiente, seleccionado entre un pasador, un orificio, una acanaladura, una ranura y una arista.

40 Típicamente, la pieza de extremo inclinada del tubo de la herramienta de apertura tiene un punto en su extremo distal y tiene al menos dos ángulos  $\alpha$  diferentes con respecto al eje longitudinal del tubo sobre el área de su extremo dorsal hasta su extremo distal. Típicamente, el ángulo  $\alpha$  de inclinación de la pieza de extremo del tubo con respecto al eje longitudinal del tubo en la región del extremo distal de la pieza de extremo es sustancialmente menor que en otras áreas de la pieza de extremo.

45 Típicamente, un extremo del tubo asegura una aplicación de bloqueo por fricción del tubo en la parte superior del recipiente con la herramienta de apertura en su posición aplicada, típicamente por una construcción en forma de cono. Los asientos del tubo son más típicamente estancos a los fluidos, estancos a los gases y / o sellados estancamente con relación a la sustancia pipeteable.

Típicamente, una pluralidad de tubos están dispuestos en una matriz de  $m \times n$  y conectados por un elemento común. Típicamente, una dirección espacial definida por una perpendicular al plano principal de la pieza de extremo inclinado del tubo es diferente en al menos dos de los tubos.

50 Un recipiente para proporcionar sustancias pipeteables comprende una pluralidad de cámaras de formas similares o diferentes, teniendo cada una al menos una apertura y al menos una parte superior para cerrar las aperturas, y guías en forma de cono formadas en por lo menos una parte superior.

Típicamente, el recipiente comprende un elemento de posicionamiento seleccionado entre el grupo que comprende un pasador, un orificio, una acanaladura, una ranura y una arista.

Típicamente, la al menos una parte superior del recipiente está provista de al menos un área de apertura.

5      Típicamente, el área de apertura de la parte superior del recipiente tiene sustancialmente una forma seleccionada de entre un círculo, una elipse y un polígono. El área de apertura está caracteriza típicamente, además, por una o más de las características seleccionadas del grupo siguiente:

- el área de apertura tiene un grosor de material sustancialmente menor que la parte superior,
- el área de apertura consiste en un material diferente del de la parte superior,
- 10     - el área de apertura está limitada por una región límite que tiene sustancialmente un grosor de material menor que el de la parte superior, teniendo típicamente la región límite áreas de material de diferente grosor,
- el área de apertura está limitada por una región límite de grosor de material mayor que el de la parte superior.

15     Típicamente, el recipiente está sustancialmente lleno con todas las sustancias necesarias para un proceso predeterminado, en particular para procesar, purificar y / o analizar materiales que contienen moléculas de objetivo biológicas.

20     Una herramienta de apertura para un recipiente prellenado cerrado por una parte superior que tiene al menos un área de apertura, comprende un tubo que tiene una sección transversal que se corresponde sustancialmente a la forma del área de apertura y en un extremo distal, una pieza de extremo que se extiende sustancialmente con un ángulo con respecto al eje longitudinal del tubo, que mueve una parte de la parte superior situada dentro del área de apertura hacia el recipiente cuando se aplica la herramienta de apertura con el fin de producir de esta manera una apertura en la parte superior, teniendo la pieza de extremo inclinada un punto en su extremo distal y teniendo al menos dos ángulos  $\alpha$  diferentes con respecto al eje longitudinal del tubo sobre el área desde su extremo dorsal a su extremo distal.

25     Típicamente, el ángulo  $\alpha$  de la inclinación de la pieza de extremo del tubo con respecto al eje longitudinal del tubo en la región del extremo distal de la pieza de extremo es sustancialmente menor que en otras áreas de la pieza de extremo.

Típicamente, un tubo de la herramienta de apertura comprende un elemento de retención para fijar la herramienta de apertura al recipiente, típicamente en forma de un reborde o ranura que rodea al menos parcialmente al tubo.

30     Típicamente, un extremo del tubo asegura una aplicación de bloqueo por fricción del tubo en la parte superior con la herramienta de apertura en su posición aplicada, siendo típicamente el tubo en forma de un cono en al menos parte de su longitud.

35     Típicamente, una pluralidad de tubos de la herramienta de apertura están dispuestos en una matriz de  $m \times n$  y conectados por un elemento común. Típicamente, una dirección espacial definida por una perpendicular al plano principal de la pieza de extremo inclinada del tubo es diferente en al menos dos de los tubos.

Un proceso para extraer una sustancia pipeteable de un recipiente prellenado, comprende las etapas de:

- a) proporcionar un sistema de acuerdo con la invención y un recipiente de acuerdo con la invención,
- b) aplicar automática o manualmente una herramienta de apertura de acuerdo con la invención a una parte superior del recipiente,
- 40     c) mover la herramienta de apertura a través de la parte superior del recipiente de manera que un tubo de la herramienta de apertura abra al menos parcialmente, un área de apertura en la parte superior del recipiente y el tubo penetre en el interior del recipiente, a lo largo de al menos parte de su longitud, y quede fijado en el mismo,
- 45     d) colocar una herramienta de pipeteado en una posición por encima de una apertura pasante en la herramienta de apertura y bajar la herramienta de pipeteado a través de la apertura pasante y al interior del tubo dispuesto debajo, hasta que al menos parte de la herramienta de pipeteado se proyecte desde el extremo distal del tubo dentro de la sustancia que se va a extraer,
- e) aspirar una sustancia pipeteable contenida en el recipiente a través de la herramienta de pipeteado por medio de un dispositivo de aspiración conectado a la misma.

Típicamente, el procedimiento comprende una etapa adicional f) en la forma de la extracción total de la cánula de la herramienta de apertura.

Típicamente, las etapas d) a f) se repiten varias veces, usando las mismas o diferentes cánulas.

5      Típicamente, el movimiento en la etapa c) está acompañado por la aplicación de elementos de posicionamiento entre el recipiente y la herramienta de apertura, que se seleccionan de entre el grupo que comprende un orificio - pasador, una ranura - pasador - y una ranura - arista.

Típicamente las etapas d) a f) se llevan a cabo utilizando una pluralidad de herramientas de pipeteado al mismo tiempo.

10     Típicamente, el recipiente utilizado en el proceso tiene un cierto número de cámaras separadas, cada una de las cuales tiene un área de apertura asociada en una parte superior. Típicamente, en la etapa c) una pluralidad de tubos abren una pluralidad de áreas de apertura al menos en parte, cuando la herramienta de apertura es movida.

Típicamente, el procedimiento comprende una etapa adicional g) en la que el recipiente con la herramienta de apertura aplicada está cerrado por medio de una cubierta dispuesta sobre la herramienta de apertura.

15     Típicamente, en la etapa b) la herramienta de apertura está centrada en la parte superior por medio de guías típicamente de forma cónica.

En vista de las observaciones anteriores se proporciona un recipiente de acuerdo con la reivindicación 1.

Los detalles de la invención se explicarán más completamente en la presente memoria descriptiva y a continuación, con referencia a diversas realizaciones, haciendo referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

las figuras 1a - 1b muestran vistas esquemáticas de un sistema de acuerdo con una realización,

20     la figura 2a muestra una vista en perspectiva de un recipiente sin una herramienta de apertura de acuerdo con una realización,

la figura 2b muestra una vista en perspectiva de un recipiente con una herramienta de apertura de acuerdo con una realización,

25     las figuras 3a - 3b muestran una vista en perspectiva y una vista en sección transversal lateral de una parte superior de acuerdo con una realización,

las figuras 4a - 4b muestran una vista en perspectiva y una vista en sección transversal de una herramienta de apertura de acuerdo con una realización,

las figuras 5a - 5b muestran vistas en sección transversal de un recipiente con una parte superior y una herramienta de apertura de acuerdo con una realización, antes y después del proceso de apertura,

30     la figura 6 es una vista en planta esquemática de un área de apertura de una parte superior de acuerdo con una realización,

las figuras 7a - 7d son vistas en perspectiva y una vista en sección transversal de tubos de una herramienta de apertura de acuerdo con las realizaciones.

35     En la descripción que sigue de diversas realizaciones de la presente invención, a las características funcionalmente similares de las diferentes realizaciones se les han dado los mismos números de referencia.

La figura 1a muestra esquemáticamente una realización preferida de un sistema que emplea la presente invención. Un recipiente (20) prellenado con sustancias pipeteables (reactivos) está cerrado por una parte superior (30). Esta parte superior tiene al menos un área de apertura (40). Una herramienta de apertura (100) comprende al menos un tubo (110) que tiene una sección transversal que corresponde sustancialmente a la forma del área de apertura y en su extremo distal (120) tiene una pieza de extremo (140) (en la presente memoria descriptiva y a continuación será referida como el borde de corte) que se extiende sustancialmente de forma oblicua con respecto al eje longitudinal del tubo. Para la preparación de la aplicación de la herramienta de apertura, esta última se coloca en la parte superior del recipiente de manera que la pieza de extremo del tubo (110) está descansando en el área de apertura. Con el fin de abrirla, la herramienta de apertura y el recipiente (20) se presionan una con respecto al otro, típicamente por medio de una herramienta de transporte (200), que se aplica en al menos un punto de ataque (150) en la herramienta de apertura y / o en el recipiente. Las realizaciones típicas de una herramienta de transporte de este tipo son conocidas por los expertos.

40

45

En particular, la herramienta de apertura (100) y / o el recipiente (20) pueden estar equipados cada uno con al menos un elemento de posicionamiento para el posicionamiento preciso de la herramienta de transporte (200). Por lo general, los elementos se seleccionan de un grupo que comprende pasadores, orificios, ranuras, acanaladuras y aristas. Uno o más elementos de posicionamiento de la herramienta de transporte (200) se aplican, durante el proceso de prensado, a un elemento de posicionamiento correspondiente, como contrapartida, que se proporciona en el recipiente y / o en la parte superior (30).

Durante la apertura, una parte de la parte superior (30) situada dentro del área de apertura (40) se mueve por la presión de la pieza de extremo del tubo hacia el recipiente (20) y de esta manera se realiza una apertura en la parte superior (30). Las figuras 3a y 3b muestran una realización preferida de la parte superior. Al mismo tiempo, el tubo penetra a través de la apertura al interior del recipiente. La herramienta de apertura (100) permanece en el recipiente (20) después del proceso de apertura que se ha descrito más arriba.

Un posicionamiento estable de la herramienta en el recipiente puede ser asegurado por un número de diferentes métodos. En una realización preferida, la herramienta de apertura se aloja en la parte superior (30) del recipiente (20) por aplicación por fricción mecánica. Particularmente típicamente, la herramienta de apertura se aloja en el recipiente (20) de tal manera que la unión entre la herramienta de apertura y el recipiente es estanca a los fluidos, estanca a los gases y / o sellada de forma estanca en relación con la sustancia pipeteable. Otra variante comprende un elemento de retención, por ejemplo, un reborde (175) o una ranura que se desplaza alrededor del exterior del tubo y se aplica a la parte superior (30) del recipiente (20). El reborde y otros detalles no se muestran en las figuras 1a y 1b por razones de claridad; una ilustración del reborde (175) a modo de ejemplo se puede encontrar en las figuras 7c y 7d. El reborde o ranura se pueden extender de forma continua o sobre solamente partes del exterior del tubo.

Con el fin de extraer la sustancia precargada, a continuación se inserta una herramienta de pipeteado (250), al menos sobre parte de su longitud, a través de una apertura pasante (190) en el tubo (110) de la herramienta de apertura al interior del recipiente (20) hasta que al menos parte de la herramienta de pipeteado sobresale del extremo distal (inferior) (120) del tubo dentro de la sustancia que se va a extraer. La herramienta de pipeteado se conecta a un dispositivo de aspiración (300) que está diseñado para aspirar una sustancia pipeteable desde el interior del recipiente (20). La herramienta de pipeteado se puede insertar tanto por medio de actuadores, que normalmente son operados por control automático, como manualmente, y esto también se aplica a la extracción posterior de la herramienta de pipeteado del recipiente o tubo. La figura 1b muestra esquemáticamente el sistema con la herramienta de apertura (100) aplicada y una herramienta de pipeteado (250) que ha sido insertada en el recipiente.

Para usar la herramienta de pipeteado, el extremo de la cual sobresale dentro de la sustancia que se debe pipetear en el recipiente prellenado (20), la sustancia se extrae entonces desde el recipiente por medio del dispositivo de aspiración (300). Ya sea algo o la totalidad del contenido del recipiente se puede extraer en una sola operación. Por ejemplo, usando la herramienta de pipeteado, algo del contenido puede ser extraído, la herramienta de pipeteado puede ser retirada completamente del recipiente (por ejemplo, por extracción) y se traslada, por ejemplo, a una posición de espera. En un momento posterior, más cantidad del contenido del recipiente se puede extraer usando la misma herramienta de pipeteado o una diferente.

La ventaja del presente sistema con respecto a los sistemas conocidos en la técnica anterior es que el proceso de apertura de la parte superior y de la extracción de la sustancia pipeteable se llevan a cabo por separado. Esto evita que el extremo afilado de la herramienta de pipeteado, que se utiliza para perforar la parte superior en los sistemas conocidos de la técnica anterior, se bloquee o se dañe. Al mismo tiempo las exigencias que se imponen sobre la estabilidad mecánica de la herramienta de pipeteado se reducen, ya que no tiene que transmitir la fuerza necesaria para abrir la parte superior. Además, por medio de la separación de la herramienta de apertura y de la herramienta de pipeteado también es posible detectar el nivel de sustancia pipeteable restante en el recipiente a través de la apertura, puesto que la apertura está todavía allí incluso después de que la herramienta de pipeteado haya sido extraída. Otras realizaciones de la invención se refieren a otras características adicionales de la herramienta de apertura y de la parte superior que permiten una apertura más fácil, y fiable.

Si la herramienta de pipeteado se ha retirado completamente del recipiente después de uno o más procesos de extracción y no hay sustancias adicionales para extraer en esta etapa, el recipiente (20) con la herramienta de apertura (100) colocada sobre el mismo, opcionalmente, puede ser sellado de nuevo por medio de una cubierta con el fin de evitar cualquier contaminación o evaporación de las sustancias precargadas. La cubierta está dispuesta en la herramienta de apertura. La naturaleza de la cubierta no está particularmente restringida y hay numerosas realizaciones posibles conocidas en la técnica anterior, tales como láminas, cubiertas hechas de materiales flexibles o rígidos, tales como plástico, metal o similares. La cubierta puede ser diseñada para un único uso así como un uso repetido.

La figura 2a muestra un recipiente (20) de acuerdo con una realización de la invención. El recipiente puede comprender una pluralidad de cámaras o inserciones (70) que se construyen de manera que estén separados uno

- del otro, de formas idénticas o diferentes, teniendo cada uno al menos una apertura. En la figura, una cámara (70) está representado esquemáticamente por líneas de puntos, a modo de ejemplo. En una aplicación típica de la invención, el recipiente (20) comprende varias cámaras o inserciones (70) (en este caso siete) que se llenan con sustancialmente todas las sustancias requeridas para una operación particular de procesamiento, particularmente para el procesamiento, separación y / o análisis de un material que contiene una molécula de objetivo biológica. Estos incluyen, por ejemplo, una o más soluciones de lisis, soluciones de lavado, soluciones eluyentes, tampones, soluciones enlazantes, materiales de separación en forma pipeteable tales como suspensiones de perlas magnéticas, enzimas, sondas, marcadores, materiales de partida para aplicaciones aguas abajo tales como PCR, matrices y / o ensayos y similares.
- En la realización que se ha descrito, las cámaras o inserciones (70) se proporcionan típicamente con las partes superiores (30) que se describen con más detalle en la presente memoria descriptiva y a continuación. Además de las cámaras, cuyo contenido es extraído de las mismas por medio del proceso o sistema de acuerdo con la invención, el recipiente puede comprender otras cámaras y / o inserciones (65, 75), que típicamente contienen también materiales para llevar a cabo los procesos planificados, pero en las que el contenido no se extrae por medio del proceso o sistema de acuerdo con la invención. Por lo tanto, algunos de los materiales mencionados más arriba a modo de ejemplo pueden estar situados en las cámaras o inserciones (70), mientras que otras sustancias necesarias han sido introducidas ventajosamente en las cámaras y / o en las inserciones del recipiente restantes. Es particularmente ventajoso si la una o más soluciones de lisis, soluciones de lavado, soluciones eluyentes, soluciones enlazantes y / o tampones se encuentran en las cámaras (70).
- El uso de inserciones que se pueden introducir en el recipiente y extraerse de nuevo tiene la ventaja de que los materiales que requieren un tratamiento especial, tales como las enzimas que tienen que ser refrigeradas, o las suspensiones que tienen que ser homogeneizadas de nuevo inmediatamente antes de su uso, pueden ser sometidas a su tratamiento especial de forma independiente de los otros materiales y del recipiente como un todo.
- Cada una de las cámaras en la realización que se muestra en la figura 2b está provista de una parte superior (30) al que se aplica la herramienta de apertura (100). En la figura una cámara (70) se muestra esquemáticamente por líneas de puntos, a modo de ejemplo. Las aperturas pasantes (190) realizadas por la herramienta de apertura permiten que la herramienta de pipeteado se introduzca en la cámara o inserción (70). La figura 2b muestra también una cubierta (350), que se aplica sólo a una de las partes superiores, a modo de ejemplo. La cubierta puede ser utilizada ventajosamente en varias ocasiones y por lo general está hecha de un material plástico resiliente.
- La figura 3a muestra una vista en perspectiva de una parte superior (30) para el recipiente (70) de acuerdo con una realización. La figura 3b muestra una sección transversal a través de esta parte superior (30). Las guías típicamente de forma cónica (35) sobre las áreas de apertura (40) tienen ventajosamente una función de guía para los tubos (110) de la herramienta de apertura (100), de manera que la herramienta es centrada cuando se aplica a la parte superior. Una o más áreas de apertura (40) en la parte superior (30) tienen asociadas a las mismas una o más cámaras subyacentes (70) del recipiente (20). En la realización mostrada, se proporcionan cuatro áreas de apertura para una de las cámaras. Dependiendo del diseño, la misma sustancia puede ser tomada de una de las cámaras y / o diferentes o idénticas sustancias pueden ser tomadas de una pluralidad de cámaras usando una pluralidad de herramientas de pipeteado al mismo tiempo a través de varias aperturas en la parte superior. En el caso de una pluralidad de herramientas de pipeteado, la adaptación correspondiente del dispositivo de aspiración (300) puede ser necesario, o una serie de dispositivos de aspiración pueden ser utilizados.
- En una realización preferida, la parte superior (30) está provista de al menos un refuerzo (33) que contrarresta una fuerza aplicada durante la perforación o el corte, al menos parciales, de las áreas de apertura (40). El refuerzo típicamente tiene un grosor de material mayor que el de la región de las áreas de apertura (40). Pueden estar hechos adicional o alternativamente de un material diferente del de las áreas de apertura. Las áreas de apertura (40) está al menos parcialmente rodeadas por una parte circundante reforzada (34) de configuración anular. La parte superior comprende, además, una pluralidad de aristas de refuerzo (35) que están en contacto con la parte circundante (34). Las aristas de refuerzo (35) están dispuestas en forma de estrella con respecto al centro del área de apertura (40). El refuerzo (33) comprende al menos una arista intermedia (36) que se extiende transversalmente entre dos áreas de apertura, estando en contacto al menos algunas de las aristas de refuerzo (35) con la arista o aristas intermedias (36) o con el borde (37) de la parte superior.
- El refuerzo (33) que se encuentra dispuesto alrededor de una o más áreas de apertura proporciona típicamente una guía sustancialmente cónica que se estrecha progresivamente hacia el área de apertura (40), por medio de lo cual la herramienta de apertura (100) es centrada cuando se aplica o se dispone en posición.
- Al menos algunas de las áreas de apertura (40) están dispuestas sustancialmente en al menos una fila. Los centros de las áreas de apertura (40) están separados típicamente por un número entero múltiplo de 5 a 12 mm, más típicamente de 8 a 10 mm, más típicamente de 9 mm.

La figura 4a muestra una realización preferida de la herramienta de apertura (100) que comprende una pluralidad de tubos (110) dispuestos en una matriz de  $m \times n$  y están conectados por un elemento (180). Los tubos (110) de la herramienta de apertura se encuentran típicamente en diferentes posiciones angulares en relación con sus ejes longitudinales. En otras palabras, la dirección espacial definida por la perpendicular a un plano principal de la pieza de extremo inclinada (140) del tubo (110) difiere de un tubo individual a otro tubo. Por el plano principal se entiende el plano que, en la comprensión de un experto en la materia, es el más adecuada para la representación de la dirección de la pieza de extremo.

Típicamente las posiciones angulares de las perpendiculares entre los tubos individuales difieren en múltiplos de  $90^\circ$ , dando cuatro posiciones angulares diferentes posibles. Esto asegura el guiado y centrado de la herramienta de apertura cuando se aplica a o se coloca sobre la parte superior (30) por medio de guías típicamente de forma cónica (35).

La figura 4b muestra una sección transversal a través de la herramienta de apertura de la figura 4a a lo largo del tramo A - A, en el que se muestran los diferentes perfiles de sección de los tubos, que son un resultado de las diferentes posiciones angulares.

En una realización, el tubo (110) de la herramienta de apertura (100) puede tener una forma de sección transversal que es distinta de la circular, tales como (como ejemplos no restrictivos) las formas de sección transversal de una elipse o de un polígono o cualquier variación deseada. Además, el tubo (110) puede tener una estructura que es sólo sustancialmente tubular, pero se desvía de una forma tubular. Estos podrían incluir, por ejemplo, segmentos que faltan o aperturas en forma diferente en la estructura de la pared.

La figura 5a muestra un recipiente (20) con su parte superior asociada (30) y una herramienta de apertura (100) colocada sobre la misma, de acuerdo con una realización preferida. Las puntas de los tubos (110) se encuentran en las áreas de apertura (40) de la parte superior (30). Se podrán adoptar medidas técnicas para evitar que la herramienta de apertura colocada dañe o perfora accidentalmente las áreas de apertura de la parte superior. Las guías cónicas (35) centran los tubos (110) y por lo tanto la herramienta de apertura (100) en relación con la parte superior. La figura 5b muestra la posición después de que la herramienta de apertura (100) haya sido presionada a través de la parte superior (30). Las áreas de apertura (40) cortadas por los bordes de corte (140) no se muestran en la figura 5b.

Como ya se ha mostrado, cuando la herramienta de apertura se mueve o presiona en la dirección de las áreas de apertura, una parte de la parte superior (30) situada dentro del área de apertura (40) se mueve en la dirección del recipiente y de esta manera se realiza una apertura en la parte superior. La pieza de extremo inclinada (140) del tubo (110), actuando como una especie de borde de corte, ejerce una fuerza sobre el área de apertura. En una realización de la invención, el área de apertura completa (40) tiene un grosor de material sustancialmente menor que el resto de la parte superior (30), con el fin de facilitar el proceso de apertura. En otra realización el área de apertura está hecha de un material diferente, típicamente más blando que el resto de la parte superior, con el fin de ayudar en la abertura del corte, un proceso que se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un proceso de moldeo por inyección 2C (2 componentes) conocido en la técnica. El área de apertura también puede estar en forma de una lámina o película.

En particular, una realización preferida de la invención se refiere a una cámara o a una inserción (70), denominada en la presente memoria descriptiva y a continuación como recipiente, como se muestra en las figuras 2a, 2b y en las figuras 5a y 5b. El recipiente sirve para mantener una sustancia pipeteable para el procesamiento de sustancias biológicas y comprende una pared exterior (72), un espacio para la sustancia contiguo (74) definido por la pared exterior (72) para recibir la sustancia pipeteable, y una pared que típicamente es en forma de una parte superior (30) o tiene las características de la misma como se ha descrito más arriba, con una pluralidad de áreas de apertura (40). Estas están diseñadas para dar acceso al espacio para la sustancia (74), por ejemplo, por medio de la punta de una pipeta. Con este fin, las áreas de apertura están diseñadas para que puedan ser perforadas o cortadas a través por una herramienta de apertura (100). Las áreas de apertura (40) pueden ser sustancialmente en una forma seleccionada de entre un círculo, una elipse o un polígono, independientemente unas de las otras. Una realización preferida de una parte superior se muestra en la figura 3a.

El recipiente contiene uno o más elementos de pared intermedios (76) en el espacio para la sustancia (74) que son permeables a la sustancia pipeteable, estando dispuestos estos elementos de pared intermedios (76) normalmente sustancialmente de forma perpendicular al área de apertura (40).

Con el fin de mejorar las posibilidades de identificación, el recipiente (70) puede estar provisto de un área de etiquetado (79) con una marca de identificación para la sustancia. La marca de identificación es típicamente un código de barras, más típicamente un código de barras de dos dimensiones o una RFID. El área de etiquetado (79) está dispuesta en un ángulo oblicuo con respecto al área de apertura, típicamente en un ángulo entre  $3^\circ$  y  $20^\circ$ .



La figura 6 muestra un detalle de una parte superior (30) del recipiente (20) de acuerdo con una realización preferida. El área de apertura (40) está limitada por una región límite (50). La región límite actúa como una especie de punto de rotura o punto debilitado, a lo largo de la cual la conexión entre el área de apertura y la parte superior se debe romper por medio del borde de corte. Con este fin, la región límite está diseñada de manera que se garantiza una fácil separación usando el borde de corte. Esto se puede lograr de varias maneras.

En una variante preferida, la región límite está construida de manera que tenga un grosor de material diferente, típicamente menor que el del resto de la parte superior (30). En otra realización, la región límite (50) en sí tiene regiones de diferente grosor de material. Como un ejemplo no restrictivo, en una región límite circular (50), la mitad del círculo puede tener un grosor de material correspondiente a un cuarto del grosor de la parte superior circundante, mientras que la otra mitad tiene un grosor de material del 70% del de la parte superior circundante.

En otra realización, la región límite está hecha de un material diferente del resto de la parte superior, que se puede conseguir, por ejemplo utilizando un proceso de moldeo por inyección 2C conocido en la técnica. La región límite también puede ser en forma de una lámina o película, por ejemplo.

Limitando el área de apertura con una región de menor grosor del material, es más fácil abrir. En la realización que se ha mencionado más arriba, con un grosor variable de la región límite (50), se consigue un efecto adicional. La región de menor grosor permite la penetración o corte inicial fácil por medio de la pieza de extremo (140) del tubo (110). A medida que el tubo penetra cada vez más en el recipiente, la región límite (50) es cortada a su través más y más por la pieza de extremo inclinada (140). Es deseable que el área de apertura no sea totalmente separada del resto de la parte superior puesto la parte cortada de otro modo podría caer en el recipiente. Esto podría conducir a problemas durante el pipeteado si la parte cortada de la parte superior fuera a quedar dispuesta enfrente de la apertura de la herramienta de pipeteado. La región bastante gruesa de la región límite ayuda a prevenir a que la región límite sea cortada completamente. Como resultado, la parte recortada del área de apertura permanece unida al resto de la parte superior en este punto y no cae dentro del recipiente (20).

El objetivo de abrir la parte superior con un mínimo de fuerza y prevenir el corte total del área de apertura, como ya se ha descrito más arriba, también se consigue por medio de las siguientes realizaciones. La cantidad de fuerza requerida es particularmente grande si un número de áreas de apertura deben ser abiertas al mismo tiempo y si la parte superior está firmemente unida al recipiente, por ejemplo, por soldadura. Además, se requieren fuerzas considerables cuando se utilizan materiales de cierre convencionales tales como polietileno para formar la parte superior.

La figura 7a muestra un tubo (110) de una herramienta de apertura. El tubo (110) tiene un extremo dorsal (125) y un extremo distal (120). La pieza de extremo oblicua (140) (borde de corte) también tiene un extremo dorsal (160) y un extremo distal (170). En esta realización, el ángulo de la inclinación (140) es constante.

La figura 7b muestra una realización en alzado lateral, en la que la inclinación de la pieza de extremo (140) del tubo (110) tiene al menos dos ángulos  $\alpha$  diferentes con respecto al eje longitudinal del tubo, en el área del extremo dorsal (160) hacia el extremo distal (170) de la pieza de extremo. Típicamente, la pieza de extremo se construye de manera que el ángulo más pequeño se encuentre en la región del extremo distal (170) y el ángulo más grande se encuentre en el área del extremo dorsal (160). Esto permite que el corte o penetración se realicen con una aplicación reducida de fuerza en comparación con un extremo que tenga un ángulo de inclinación constante. Como resultado del mayor ángulo en el extremo dorsal (160), la acción de corte de la pieza de extremo inclinada (140) del tubo en esta región se reduce, como resultado de lo cual parte de la región límite (50) no se corta a través, si las dimensiones se eligen adecuadamente. La pieza de extremo (140) del tubo por lo tanto no actúa como un borde de corte, sino como un borde de presión en este punto, la parte del área de apertura que ya ha sido cortada es presionada hacia el interior del recipiente.

La figura 7c muestra una realización preferida en alzado lateral, en el que la configuración anular es particularmente ventajosa para el propósito que se ha descrito más arriba. Para la fabricación o por otras razones puede ser conveniente que el ángulo de inclinación sea algo más grande en una sección corta en la proximidad inmediata del extremo distal (170) que en la configuración que se ha descrito más arriba. Esto se ilustra en la figura 7c (agrandamiento del ángulo de inclinación bajo el número de referencia 170).

La figura 7d muestra otra realización preferida como una vista en sección transversal a través del tubo (110). En el extremo distal (170) se forma un punto (135) para ayudar a la incisión o el comienzo de la separación del área de apertura o la región límite. El punto (135) hace que sea posible hacer una incisión o penetrar en la región límite con una aplicación reducida de la fuerza en comparación con una pieza de extremo que no tenga un punto correspondiente. Ventajosamente, el punto (135) se combina con una de las realizaciones anteriores (desde la figura 7b, figura 7c), como se muestra en la figura 7d. Sin embargo, también es posible de acuerdo con la invención combinar la realización con un punto que tenga una pieza de extremo, por ejemplo con un ángulo de inclinación  $\alpha$  constante.

También es posible tener realizaciones en las que el área de apertura está separada completamente del resto de la parte superior. La parte superior puede o bien caer en el recipiente o ser retirada del recipiente por otros medios.

5 En una realización preferida, un extremo dorsal (125) del tubo (110) asegura que el extremo del tubo se encuentre alojado por aplicación por fricción en la parte superior (30) del recipiente (20) cuando la herramienta de apertura (100) está en la posición solicitada. El asiento del tubo es más típicamente estanco a los fluidos, estanco a los gases y / o cerrado de forma estanca con relación a la sustancia pipeteable. Con esta finalidad, el extremo superior del tubo es de forma ligeramente cónica, típicamente con un ángulo de alrededor de  $0,5^\circ$  a  $5^\circ$ , más típicamente alrededor de  $0,7^\circ$  a  $4^\circ$  y más típicamente de aproximadamente  $1^\circ$  a  $3^\circ$ . Este cono sirve a un número de propósitos. Se suavizan las irregularidades del contorno de corte producidas por el contorno de corte y que se producen durante la incisión en el área de apertura, expandiendo por tanto el contorno de corte. De esta manera, el tubo (110) o la herramienta de apertura (100) forma al mismo tiempo un sellado con la parte superior (30) del recipiente (20), que al menos en parte previene o reduce la evaporación en el caso de reactivos volátiles tales como alcohol. Por último, la aplicación de fricción proporciona un ajuste mecánico estable del tubo en la parte superior o recipiente, con el resultado de que no hay necesidad de que los elementos de posicionamiento o elementos similares se apliquen, como se ha descrito más arriba brevemente.

10 Si se requiere una mayor estabilidad en comparación con el ajuste de bloqueo por fricción que se ha descrito más arriba, la herramienta de apertura (100) puede estar equipada con al menos un elemento de posicionamiento para posicionarse con precisión en el recipiente (20). Por lo general, los elementos se seleccionan de un grupo que comprende pasadores, orificios, ranuras, acanaladuras y aristas. Durante la acción de presión el elemento de posicionamiento se aplica a un elemento de posicionamiento correspondiente como una contraparte que se proporciona en el recipiente o en la parte superior (30). Los pares posibles correspondientes consisten en un pasador y orificio, pasador y ranura, ranura y arista o pasador y ranura, aunque las combinaciones de otros elementos también pueden ser tomadas en consideración.

**REIVINDICACIONES**

1. Recipiente para recibir una sustancia pipeteable para el procesamiento de sustancias biológicas, que comprende.:
  - una pared exterior (72);
- 5       - un espacio contiguo para la sustancia (74) delimitado por la pared exterior (72) para recibir la sustancia pipeteable;
- una pared con una pluralidad de áreas de apertura (40) que pueden ser perforadas para acceder al espacio para la sustancia (74) y.
- un refuerzo
- 10       - en el que el refuerzo (33) comprende una parte circundante de refuerzo (34) que rodea al menos parcialmente un área de apertura respectiva (40); y una pluralidad de aristas de refuerzo (35) que están en contacto con la parte circundante (34)
2. Recipiente de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además
- 15       un refuerzo (33) que está configurado para contrarrestar una fuerza durante la perforación de una o más de las áreas de apertura (40).
3. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que
- el refuerzo (33) tiene un material diferente y / o un grosor de material mayor que el área de apertura (40).
4. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que la pared es una parte superior (30)
- 20   5. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que las aristas de refuerzo (35) están dispuestas sustancialmente en forma de estrella alrededor de un centro del área de apertura.
6. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el refuerzo (33) comprende, además, al menos una arista intermedia (36) que se extiende transversalmente entre dos áreas de apertura, y al menos algunas de las aristas de refuerzo (35) están en contacto con la arista o aristas intermedias (36) o con el
- 25       borde de la pared, por lo general el borde (37) de la parte superior.
7. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el refuerzo (33) que está dispuesto alrededor de un área de apertura proporciona una guía típicamente sustancialmente cónica que se estrecha progresivamente hacia el área de apertura.
8. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el área de apertura (40) está limitada por una región límite (50) que al menos en parte tiene un grosor de material menor que el área de
- 30       apertura (40).
9. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que las áreas de apertura (40) independientemente unas de las otras tienen sustancialmente una forma seleccionada de un grupo que comprende un círculo, una elipse y un polígono.
- 35   10. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos algunas de las áreas de apertura (40) están dispuestas sustancialmente en al menos una fila y típicamente los centros de las áreas de apertura (40) están separadas por un número entero múltiplo de 9 mm.
11. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además
- un área de etiquetado (79) con una marca de identificación para la sustancia.
- 40   12. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que
- la marca de identificación es un código de barras, típicamente un código de barras de dos dimensiones, o una RFID.
13. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que
- 45       el área de etiquetado (79) está dispuesta en un ángulo inclinado con respecto al área de apertura, típicamente un ángulo de entre 3° y 20°.

14. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, uno o más elementos de pared intermedios (76) en el espacio para la sustancia (74) que son permeables a la sustancia pipeteable, estando dispuestos los uno o más elementos de pared intermedios típicamente sustancialmente perpendiculares al área de apertura (40) y / o extendiéndose hasta la parte superior (20).
- 5 15. Recipiente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que se llena con una sustancia pipeteable para el procesamiento, purificación y / o el análisis de sustancias que contienen moléculas de objetivo biológicas y / o para el procesamiento y / o análisis de las moléculas de objetivo biológicas.

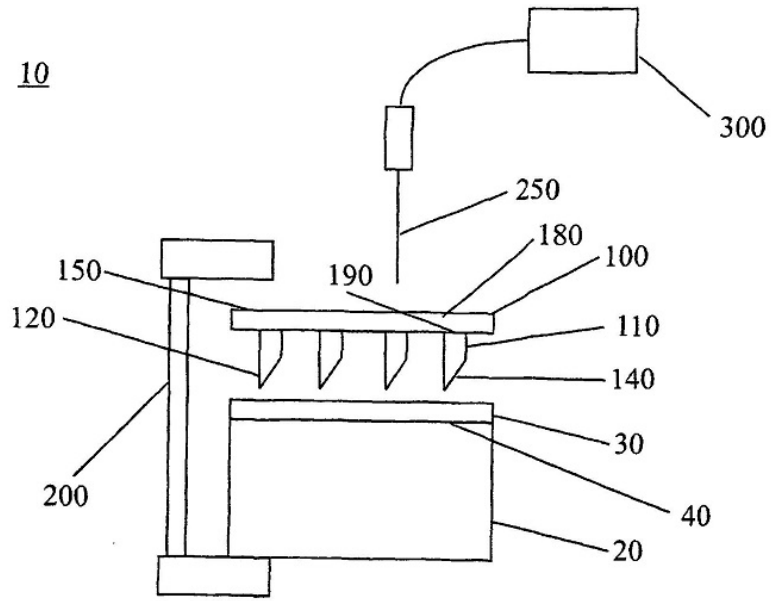


Fig. 1a

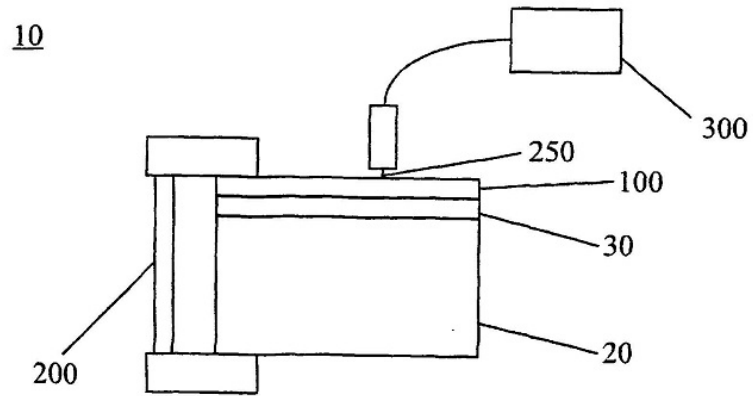


Fig. 1b

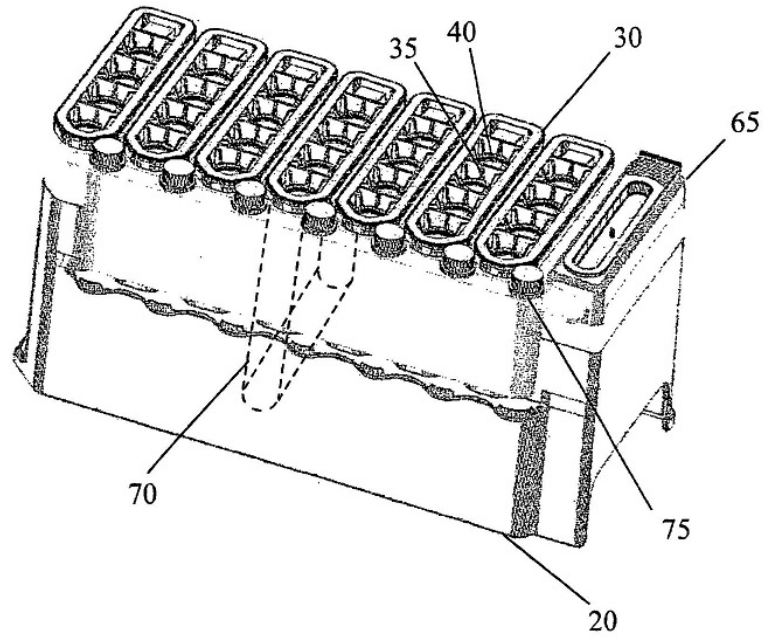


Fig. 2a

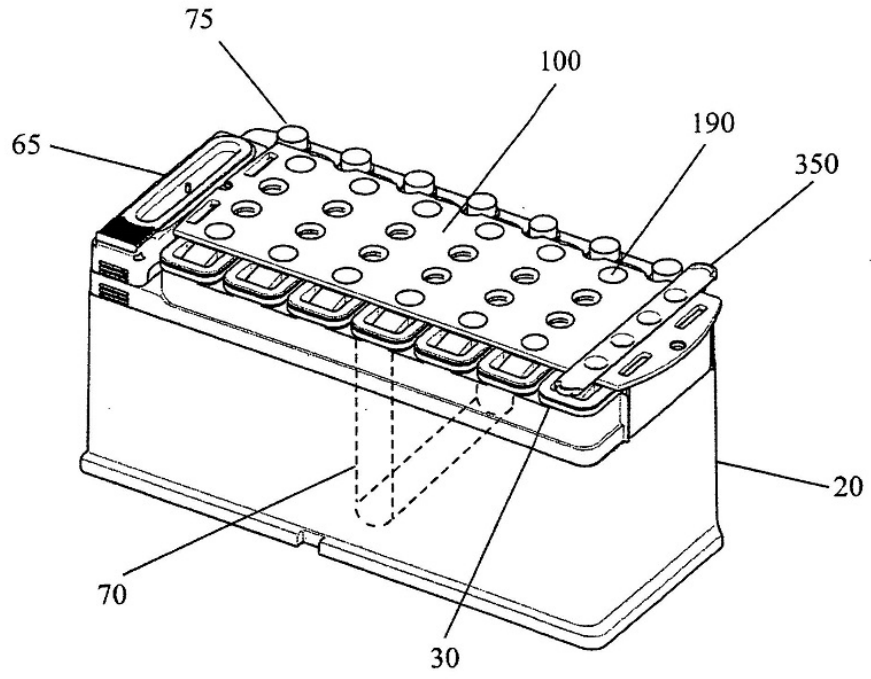


Fig. 2b

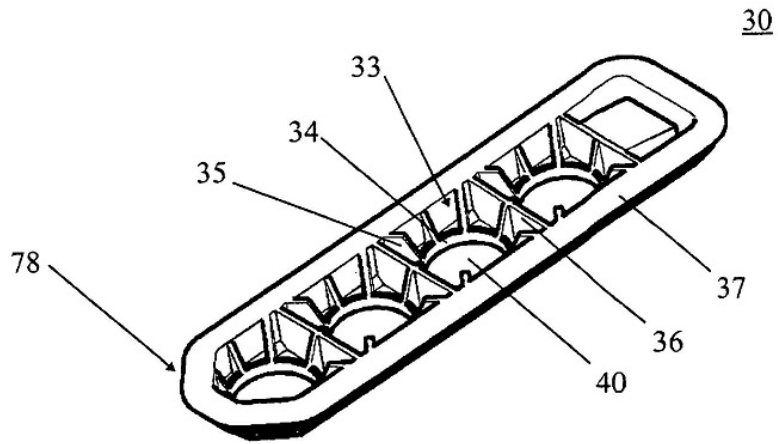


Fig. 3a

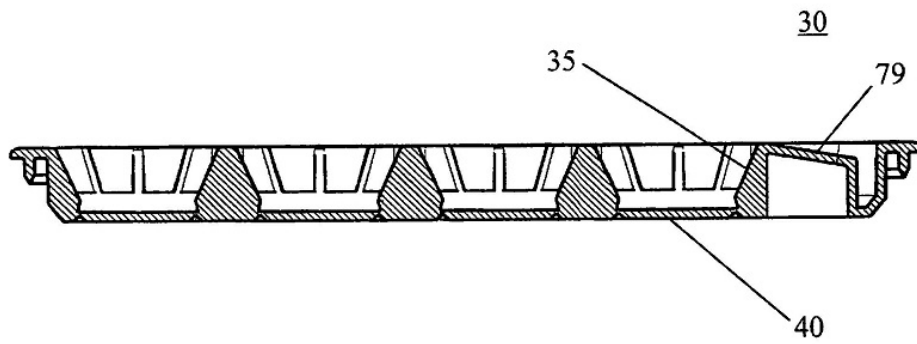


Fig. 3b



100

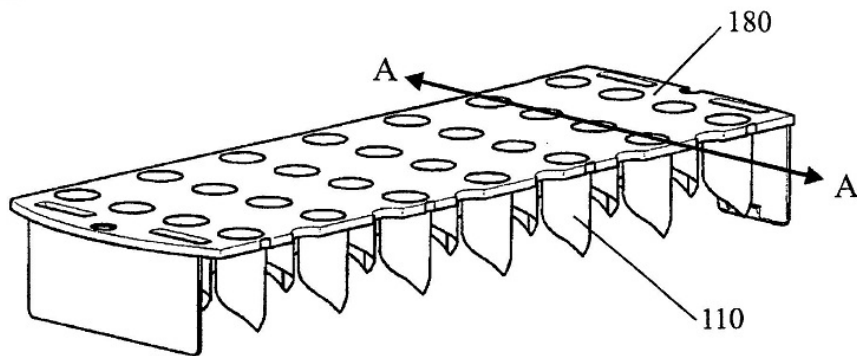


Fig. 4a

100

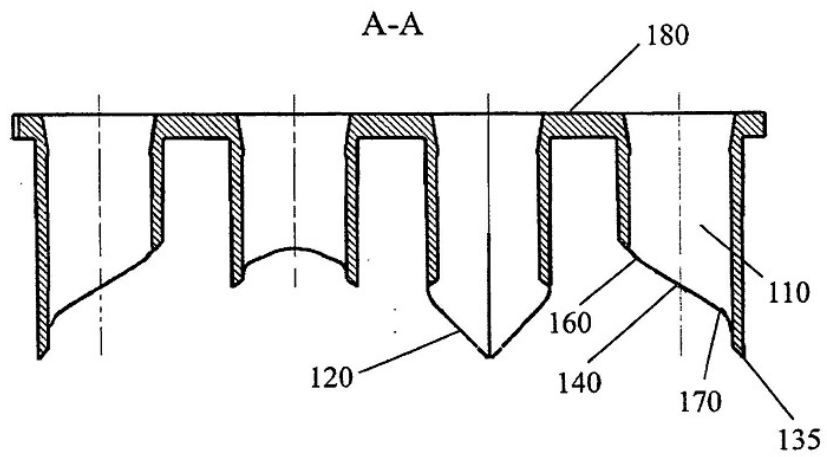


Fig. 4b

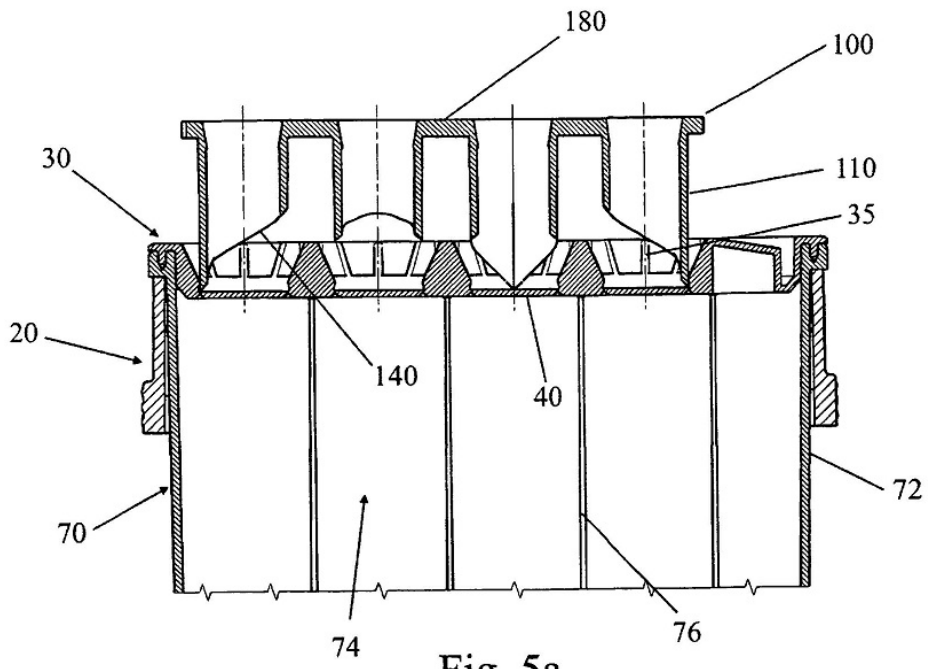


Fig. 5a

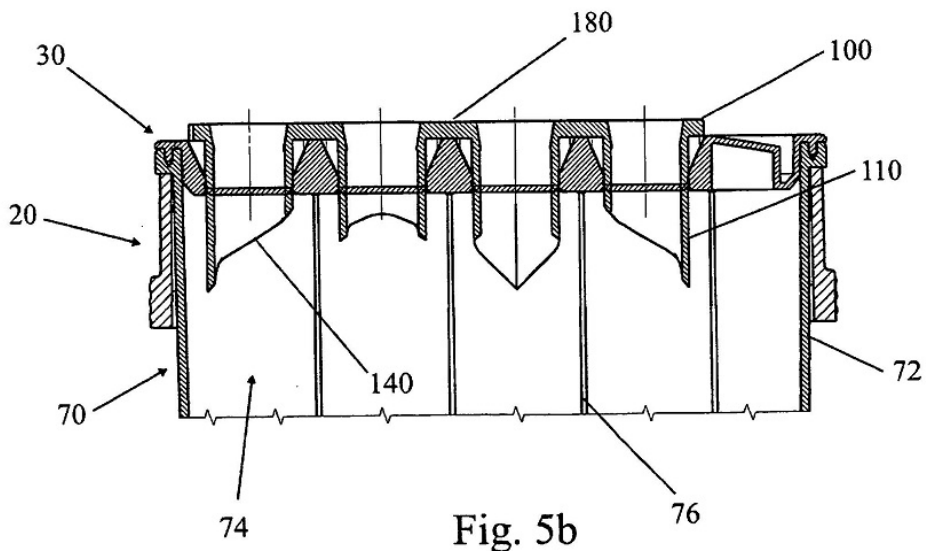


Fig. 5b

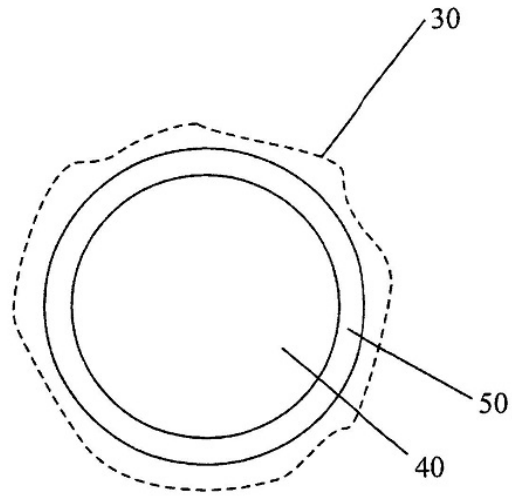


Fig. 6

110

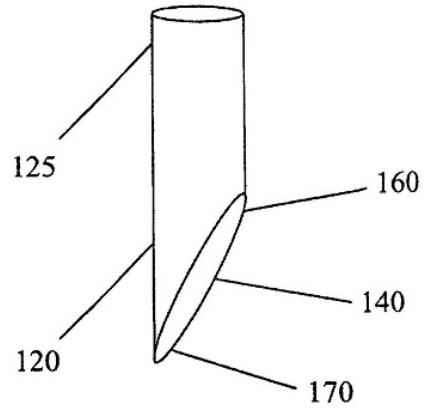


Fig. 7a

110

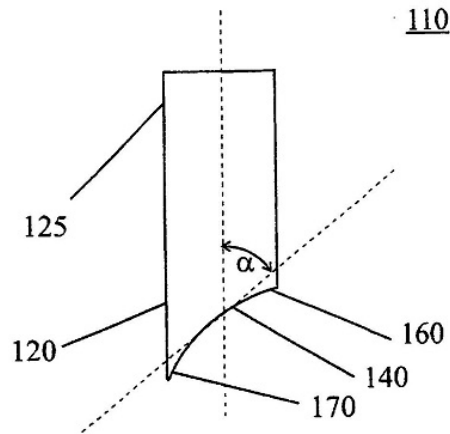


Fig. 7b

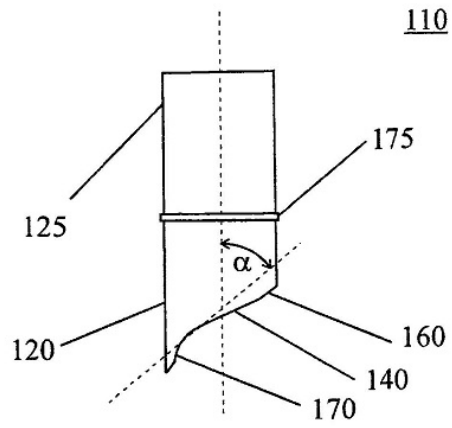


Fig. 7c

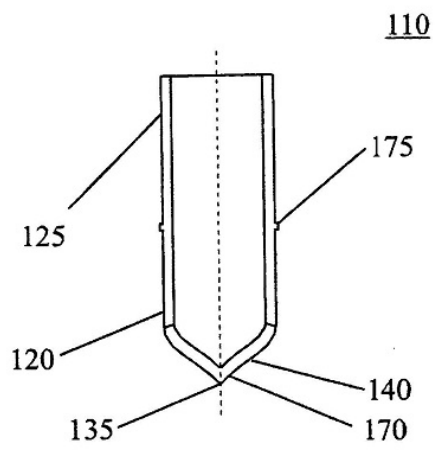


Fig. 7d